

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**SİKLOSPORİN-A VE FK-506 (TACROLİMUS) KULLANAN
TRANSPLANTASYON HASTALARINDA MAJOR SANTRAL NÖROLOJİK
YAN ETKİ ORANININ BELİRLENMESİ VE YAN ETKİ-KAN İLAÇ DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SAVİLİ ERYILMAZ

ANKARA - 2005

T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**SİKLOSPORİN-A VE FK-506 (TACROLİMUS) KULLANAN
TRANSPLANTASYON HASTALARINDA MAJOR SANTRAL NÖROLOJİK
YAN ETKİ ORANININ BELİRLENMESİ VE YAN ETKİ-KAN İLAÇ DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. SAVİLİ ERYILMAZ

TEZ DANIŐMANI: Doç. Dr. Ü. SİBEL BENLİ

ANKARA - 2005

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Turgut ZİLELİ ve tez danışmanım Doç. Dr. Ü. Sibel BENLİ başta olmak üzere, Doç. Dr. Ufuk CAN, Yrd. Doç. Dr. Münire KILINÇ, Uzm. Dr. Nilgöl YARDIMCI ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum mesai arkadaşlarıma içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, her zaman yanımda olup her türlü desteği ve anlayışı gösteren canım eşim ve biricik kızıma tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	I
TABLO-ŞEKİL LİSTESİ	II
ÖZET	III-IV
ABSTRACT	V-VI
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.1.1 Dünyada ve Ülkemizde Böbrek Transplantasyonunun Tarihçesi..	2
2.1.2 Dünyada ve Ülkemizde Karaciğer Transplantasyonunun Tarihçesi	3
2.2. Transplantasyon Hastalarında Görülebilen Nörolojik Komplikasyonlar ...	4
2.2.1 Diffüz Ensefalopati	5
2.2.2 Fokal Serebral Nörolojik Anormallikler	6
2.2.3 Nöbet	6
2.2.4 Periferik Sinir Hastalığı	7
2.2.5 Serebral Lenfoma	7
2.2.6 Serebrovasküler Hastalık	8
2.3. İmmünosupresif Tedavi	8
2.3.1 Siklosporin-A (CSA).....	9
2.3.1.1 Etki Mekanizması	10
2.3.1.2 Farmakokinetiği	11
2.3.1.3 İlaçlarla Etkileşimi	12
2.3.1.4 Yan Etkileri	13
2.3.1.4.1 Renal Yan Etkiler	14
2.3.1.4.2 Hepatik Yan Etkiler	15
2.3.1.4.3 Dermatolojik Yan Etkiler	15
2.3.1.4.4 Neoplastik Yan Etkiler	15
2.3.1.4.5 Gastrointestinal Yan Etkiler	15
2.3.1.4.6 Metabolik Yan Etkiler	16
2.3.1.4.7 Kardiyovasküler Yan Etkiler	16
2.3.1.4.8 Dental Yan Etkiler	17
2.3.1.4.9 Nörolojik Yan Etkiler	17
2.3.2 FK-506 (Tacrolimus)	19
2.3.2.1 Etki Mekanizması	20
2.3.2.2 Farmakokinetiği	21
2.3.2.3 İlaçlarla Etkileşimi	21
2.3.2.4 Yan Etkileri	23
2.3.2.4.1 Renal Yan Etkiler	23
2.3.2.4.2 Metabolik Yan Etkiler	24
2.3.2.4.3 Kardiyovasküler Yan Etkiler	24
2.3.2.4.4 Gastrointestinal Yan Etkiler	24
2.3.2.4.5 Enfeksiyöz Komplikasyonlar	25
2.3.2.4.6 Malignite	25
2.3.2.4.7 Nörolojik Yan Etkiler	25
2.3.3 Kalsinörin İnhibitörlerine Bağlı Nörotoksitede Patofizyoloji	26
2.3.4 Nöroradyolojik Görüntüleme	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	36
KAYNAKÇA	39

KISALTMALAR

CSA	: Siklosporin-A
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
IL	: Interleukin
TNF- α	: Tumour necrosis factor- α
NK	: Natural killer
NFATc	: Cytosolic subunit of nuclear factor of activated T cell
NFATn	: Nuclear subunit of nuclear factor of activated T cell
FKBP	: FK-506 binding protein
IFN	: Interferon
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Transplant hastalarında nörolojik sendromlar	4-5
Tablo 2. CSA düzeyi ve etkinliğini değiştiren ilaçlar	13
Tablo 3. CSA'nın yan etkileri	14
Tablo 4. Tacrolimus ile ilişkili ilaç etkileşimleri	22
Tablo 5. Tacrolimus tedavisiyle ilişkili yan etkiler	23
Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri	31
Tablo 7. Transplantasyon tipine göre yan etki oranları	32
Tablo 8. Böbrek transplantasyonu hastalarında ilaç-yan etki ilişkisi	32
Tablo 9. Karaciğer transplantasyonu hastalarında ilaç-yan etki ilişkisi	33
Tablo 10. Kullanılan ilaca göre yan etki oluş zamanındaki ilaç düzeyi oranları	33
Tablo 11. Transplantasyon tipine göre yan etki-ilac kullanım süresi	34
Tablo 12. Major santral nörolojik yan etki saptanan transplantasyon hastalarının bulguları	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Siklosporin-A kimyasal formülü	10
Şekil 2. FK-506'nın kimyasal formülü	20

**Siklosporin-A ve FK-506 (Tacrolimus) Kullanan Transplantasyon Hastalarında
Major Santral Nörolojik Yan Etki Oranının Belirlenmesi ve Yan Etki-Kan İlaç
Düzeyi Arasındaki İlişkinin Saptanması**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Uzmanlık Tezi, Ankara, 2005

ÖZET

Organ transplantasyonu, 20. yüzyılın en önemli gelişmelerinden biri olup son evre böbrek ve karaciğer yetmezliğinin tedavisi olarak klinik uygulamada yerini almıştır. Özellikle siklosporin-A (CSA) ve FK-506 (Tacrolimus) gibi immünosupresif ilaçların kullanılmasıyla tedavi başarısı artmış, transplantasyon yaygın bir şekilde uygulanır hale gelmiştir. Ancak bu immünosupresif ilaçlar, ciddi yan etkilere sahiptir ve transplantasyonu takiben morbidite ve mortaliteyi artırabilirler. Bilhassa nörolojik yan etkiler tedaviyi sınırlayıcı ve yaşamı tehdit edici olabilmektedir.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 1 Ocak 1994- 1 Ekim 2004 tarihleri arasında yapılan karaciğer ve böbrek transplantasyonu hastalarında retrospektif olarak major santral nörolojik yan etki oranının belirlenmesi ve yan etki- kan ilaç düzeyi arasındaki ilişkinin saptanmasına yönelik yapılmıştır. Ayrıca yan etkinin meydana geliş zamanı da değerlendirilmiştir. 505 böbrek transplantasyonu hastasından 364'ü, 91 karaciğer transplantasyonu hastasından 27'si kriterleri karşıladığından çalışmaya alınabilmektedir. Bu hastaların 249 (%63,7)'unun CSA, 61 (%15,6)'inin FK-506, 81 (%20,7)'inin farklı zamanlarda olmak üzere her iki ilacı kullandığı tespit edilmiştir. 364 böbrek transplantasyonu hastasının kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi sonucunda 10 (%2,7)'unda, 27 karaciğer transplantasyonu hastasının kayıtlarının incelenmesi sonucunda ise 6 (%22,2)'sında major santral nörolojik yan etki saptanmıştır. Nörotoksisite saptanan 16 hastanın 12 (7 böbrek, 5 karaciğer)'si CSA, 4 (3 böbrek, 1 karaciğer)'ü FK-506 kullanmakta idi. Hem karaciğer transplantasyonu hem de böbrek transplantasyonu olan hastalarda, her iki ilaç arasında major santral nörolojik yan etki görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Nörotoksisite- kan ilaç düzeyi arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde ise, CSA kullanan 12 hastanın 6'sında kan ilaç düzeyi normal, diğer 6'sında ise yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde, FK-506 kullanan 4 hastanın 2'sinde normal, 2'sinde yüksek tespit edilmiştir. Bu yüzden kan ilaç düzeyi ile nörotoksisite gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, verilerden nörotoksisite oluş zamanı- ilaç kullanım süresi değerlendirildiğinde, 16 hastanın 11 (%68,8)'inde ilk 3 ay içinde nörotoksisite

meydana geldiği görölmüştür.Bu alışma sonuçları, her iki transplantasyon tipi hakkında literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.

**Determining the ratio of the major neurological side effects along with establishment of the relationship between the side effect and the blood-drug levels in the transplant recipients who treated with Cyclosporin-A ve FK-506 (Tacrolimus)
Neurology Department at the University of Baskent, Ankara, 2005.**

ABSTRACT

The organ transplantation, one of the most important developments in the 20th century, has become a viable therapy option for patients suffering from renal and liver disease. Specifically, the chance in successful outcome in treatment has increased and transplantation has been used widely by using immunosuppressive agents such as cyclosporin-A (CSA) ve FK-506 (Tacrolimus). But these immunosuppressive agents have serious adverse “side” effects and they may increase the morbidity and mortality after transplantation. Especially, neurological side effects may limit therapy and could be life threatening. The interest of this study is to identify major neurological side effects and to determine the relationship between side effects and blood drug levels in renal and liver transplant recipients retrospectively at the University of Baskent between January 1, 1994 and October 1, 2004. In addition, the timing of the side effects was also evaluated. 364 eligible patients of 505 renal transplant recipients and 27 eligible patients of 91 liver transplant recipients, who met the criteria, were included in the study. It was established that 249 (%63,7) of these patients were receiving CSA, 61 (%15,6) of them receiving FK-506, and 81 (%20,7) of the patients had used both drugs during different periods. Retrospective examination of the patient records showed that 10 out of 364 (2.7%) kidney transplant patients and 6 out of 27 (22.2%) liver transplant patients have experienced major central neurological side effects. Among 16 patients having neurotoxicity effects, 12 (7 kidney patients and 5 liver patients) were treated with CSA whereas 4 (3 kidney patients and 1 liver patient) of them were treated with FK-506. Among the patients who underwent either kidney or liver transplants, no significant statistical difference was observed between two drugs as far as the major central neurological side effects are concerned. When assessing the relationship between neurotoxicity and blood drug level for the patients treated with CSA, it was found that 6 out of 12 patients had normal and the other 6 patients had high blood drug level. Similarly, 2 out of 4 patients treated with FK-506 had normal and the other two had high blood drug levels. Therefore, no conclusive relationship could be found. Besides, when

assessing the timing of neurotoxicity due to the drug usage period by using the data, it was seen that neurotoxicity occurs in the first 3 months in 11 (%68,8) out of 16 patients. The results of this study are consistent with the results reported in the literature for both types of transplantation.

1.GİRİŞ

Modern cerrahinin en karmaşık ve en sorunlu alanlarından biri olan organ transplantasyonu, tarih öncesi çağlardan bu yana güncelliğini korumuş ve 20. yüzyıl tıbbının önemli gelişmelerinden biri olmuştur. İmmünosupresif tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve yeni ilaçların kullanıma girmesiyle modern transplantasyon dönemi başlamıştır. Siklosporin-A (CSA) 1970 yılında izole edilmiş, 1976'da immünosupresif etkisi olduğunun anlaşılmasını takiben 1980'li yılların başlarında klinik kullanıma girmiş ve transplantasyon alanında yeni bir çığır açmıştır. 1989 yılından itibaren CSA'ya alternatif olarak Tacrolimus (FK-506) geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır. Bu sayede çok sayıda transplantasyon hastası günümüzde sağlıklı bir şekilde yaşamını sürdürebilmektedir.

CSA ve FK-506 gibi ilaçlar güçlü immünosupresif etkileri yanında ciddi toksik yan etkilere sahiptir ve transplantasyonu takiben morbidite ve mortaliteyi artırabilirler. Özellikle nörolojik yan etkiler tedaviyi sınırlayıcı ve yaşamı tehdit edici olabilmektedir. Bazı çalışmalar, nörolojik yan etkilerin CSA'ya göre FK-506 ile daha yüksek oranda görüldüğünü göstermektedir. Bununla birlikte tersini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca, nörotoksisite ve kan ilaç düzeyleri arasında kesin bir ilişki gösterilememiş olmasına rağmen, doz azaltımı veya ilaç kesimi genellikle semptomlarda düzelmeye neden olmaktadır.

Ülkemizin başlıca transplantasyon merkezlerinden biri olan Hastanemizde, özellikle son beş yıldır bu hastalarda FK-506 kullanımı yaygın hale gelmiş; bununla birlikte, nörolojik yan etkileri de görülmeye başlanmıştır. Bu çalışmada bundan sonraki tedavi planlanmasında bir veri olması açısından, bugüne kadar CSA ve FK-506 kullanan transplantasyon hastalarındaki nörolojik yan etki profilinin ve doz ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

2.1.1 Dünyada ve Ülkemizde Böbrek Transplantasyonunun Tarihçesi

Organ transplantasyonunun modern devrin, Voronay tarafından 1933 yılında kadavradan ilk böbrek transplantasyonunun gerçekleştirilmesiyle başladığı kabul edilir. 1954 yılında, ilk canlıdan böbrek transplantasyonu tek yumurta ikizleri arasında yapılmıştır. 1960'lı yıllarda henüz karaciğer, kalp ve pankreas transplantasyonu laboratuvar düzeyinde denenirken, böbrek transplantasyonu klinik olarak uygulanmaktaydı. Transplantasyon giderek dünya çapında popülerlik kazanmış, son evre böbrek hastalığının kesin tedavi şekli olarak benimsenmiştir (1,2). Geçmişte son evre böbrek hastalarının %90'ı diyaliz ile tedavi edilirken, 1985 yılı itibariyle özellikle 55 yaş altındakilerin oluşturduğu popülasyonda ve sosyal güvencesi tam olan hastalarda transplantasyonun daha çok tercih edildiği ortaya konmuştur (3). 1954-1962 yılları arasında Dünya'da tek yumurta ikizleri arasında başlayan transplantasyonun, total vücut irradyasyonu ile diğer akrabalardan da başarılı bir şekilde yapılabileceği gösterilmiştir. Bu ve bundan sonraki dönemlerde organın rejeksiyonunu önlemek üzere, immün sistemini baskılayan ilaçların kliniğe girmesi sayesinde, akraba olmayanlar arasında bile başarılı böbrek ve diğer organ transplantasyonları yapılabileceği anlaşılmıştır (4). Şimdilerde organ transplantasyonunun başarıyla yapılması, arz ve talep arasındaki acığı da belirginleştirmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 10.000 böbrek transplantasyonu gerçekleştirilirken, 150.000 hastanın bekleme listesinde olduğu Japonya'da yılda ancak 600 adet transplantasyon yapılabilmektedir (5).

Ülkemizde ilk canlıdan böbrek transplantasyonu, 1975 yılında Hacettepe Üniversitesinde, 12 yaşındaki bir erkek hastaya anneden alınan greftle gerçekleştirilmiştir. Yasal düzenlemelerin olmaması nedeniyle ilk kadavradan

böbrek transplantasyonu, 1978 yılında Avrupa Transplantasyon Birliği "Eurotransplant" tarafından sağlanarak Almanya'dan gönderilen böbrekle uygulanabilmiştir. Ekim 1978'de, organ sağlanması, saklanması ve transplantasyonu ile ilgili yasa çıkartılmış ve hemen ardından Temmuz 1979'da ilk yerli kadavradan böbrek transplantasyonu gerçekleştirilmiştir. Ulusal organ paylaşımı programının 1989 yılında başlatılmasıyla yurt çapında organ dağıtımı kolaylaştırılmış, merkezler arası iletişim geliştirilmiştir (4,6,7).

Gelişmiş ülkelerde bile transplantasyonun yasal ve etik yönleri, kişisel haklar ve hasta ihtiyaçları anlamında eksiklikler göstermektedir. Din, kültür ve gelenek gibi sosyal faktörler ve beyin ölümü kavramı organ transplantasyonunu karmaşık bir süreç haline getirmektedir. Vericide düşük olasılıklı cerrahi komplikasyonların meydana gelebileceği de göz önünde tutulduğunda, temel etik sorun Hipokrat'ın "primum nil nocere" kavramıdır. Diğer taraftan, çoğu transplantasyon yasasında ölümün net bir tanımı yapılmamakta, bu nedenle de doktorun son kararı belirleyici olmaktadır. Ülkemiz mevzuatına göre beyin ölümü tanısı, bir kardiyojoloji, bir beyin cerrahisi, bir nöroloji ve bir anestezi uzmanından oluşan ekip tarafından konulmaktadır (8,9).

2.1.2 Dünyada ve Ülkemizde Karaciğer Transplantasyonunun Tarihçesi

Karaciğer transplantasyonu tekniği, köpekler üzerinde yapılan deneysel ameliyatlardan sonucu geliştirilmiştir. Köpeklerde karaciğer transplantasyonu ile ilgili ilk yayın 1955 yılında C.S. Welch tarafından yapılmıştır. İnsanlarda ilk karaciğer transplantasyonu ise 1963 yılında Dr. Thomas Starzl tarafından başlatılmış, ancak hasta ameliyattan kısa bir süre sonra ölmüştür. 1967 yılında ise yine Dr. Starzl tarafından ilk başarılı karaciğer transplantasyonu gerçekleştirilmiş ve kronik karaciğer yetmezliğinin tedavisi olarak kliniğe yerleşmiştir. 1980'li yıllara gelinceye kadar dünyada az sayıda gerçekleştirilen karaciğer transplantasyonu, immünosupresif tedavideki gelişmeler ve özellikle CSA'nın klinikte kullanılmaya başlanmasından sonra hızla yaygınlaşmıştır. Türkiye'de ise

1970'li yıllarda başlatılan deneysel çalışmalardan sonra, 9 Aralık 1988 tarihinde, insanda ilk kez kadavradan başarılı ortotopik karaciğer transplantasyonu Prof. Dr. Haberal ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Bundan sonra "kadavradan karaciğer nakli programı" rutin bir tedavi metodu olarak uygulamaya konmuştur.

Dünyada henüz 1989 yılında uygulamaya başlanmış ve sayısı oldukça az olan "Akrabalararası Kısmi Karaciğer Nakli Programı", Türkiye'de ilk kez 1990 yılında yine Prof. Dr. Haberal ve ekibi tarafından başlatılmıştır. Bu yöntem yetişkin hastalara da başarıyla uygulanmış ve kronik karaciğer hastaları için alternatif bir tedavi olmuştur (10).

2.2 Transplantasyon Hastalarında Görülebilen Nörolojik Komplikasyonlar

Nörolojik problemler, transplantasyon hastalarında mortalite ve morbiditeye etkili major nedenlerdendir. En sık görülen nörolojik semptomlar: diffüz ensefalopati, fokal serebral anormallikler, nöbet veya periferik sinir patolojileridir (1).

Tablo 1. Transplant hastalarında nörolojik sendromlar

A. Difüz Ensefalopati
Siklosporin toksisitesi
Tacrolimus toksisitesi
OKT3 antikor meningoensefalopatisi
Meningit / Ensefalit
Elektrolit bozuklukları
Rejeksiyon ensefalopatisi
Hipertansif ensefalopati
Sepsisin uzak etkileri
Multifokal serebral lenfoma
B. Fokal Santral Sinir Sistemi Anormallikleri

Serebral lenfoma Serebral enfarkt / hemoraji Fokal serebral enfeksiyon Santral pontin myelinolisis
C. Nöbet Siklosporin/Tacrolimus toksisitesi OKT3 antikör toksisitesi Hipomagnezemi Hiponatremi Hipokalemi Rejeksiyon ensefalopatisi Serebral lenfoma Fokal serebral enfeksiyon Menenjit / Ensefalit
D. Periferik Sinir Sendromları Perioperatif femoral sinir hasarı Perioperatif lumbasakral plexopati Guillain-Barre' sendromu Tacrolimus nöropatisi Kritik hastalık polinöropatisi

2.2.1 Diffüz Ensefalopati

Diffüz ensefalopati, hafif konfüzyon veya uyku halinden komaya kadar değişik belirti ve şiddette olabilir. Ensefalopatinin sebebine bağlı olarak başağrısı, kişilik değişiklikleri, nöbet gibi belirtiler görülebilir (11). Siklosporin toksisitesi, en sık transplantasyon sonrası ilk 3 ay içinde, tremor, nöbet ve görme bozukluklarını da içeren değişik ensefalopati paterniyle görülür (12). FK-506 (Tacrolimus) benzer ensefalopati tablosuna yol açabilir. Akut rejeksiyon tedavisinde kullanılan OKT3 monoklonal antikör, daha çok nöbet, serebellar bulgular gibi nörolojik yan etkileri olmakla birlikte, bazen hafif ensefalopati

şeklinde belirti veren geçici aseptik menenjit yapabilir (11). Infektif meningoensefalit, diffüz ensefalopatinin en önemli nedenidir, fakat immüno-suprese transplantasyon hastalarında meningeal iritasyon bulguları genellikle yoktur. Rejeksiyon ensefalopatisi, özellikle genç hastalarda akut greft rejeksiyonu esnasında meydana gelir ve genellikle konvülziyon, başağrısı ve konfüzyon olur (13). Hipertansif ensefalopati, genellikle retinopati ve papilödemle birlikte. Postoperatif hiponatremi nöbet ihtimalini artırır, fakat böbrek transplantasyonuna göre karaciğer transplantasyonunda daha sıklıkla görülür (11).

2.2.2 Fokal Serebral Nörolojik Anormallikler

Transplant hastalarında hemiparezi, disfazi, homonim hemianopsi gibi fokal serebral nörolojik anormallikler görülebilir. Hafıza kusuru, konuşma veya oryantasyon bozukluğu nedeniyle fokal anormallikler diffüz ensefalopati olarak yanlış yorumlanabilir. İskemik felç, transplant hastalarının uzun süreli takiplerinde sıklıkla görülür ve genellikle başağrısı olmaksızın ani nörolojik kayıp şeklinde bulgu verir (14). Transplant hastalarında, primer serebral lenfoma riski büyük oranda artmaktadır. Serebral fonksiyon bozukluğu, haftalar veya aylar içinde gittikçe kötüleşir, başağrısı ise göreceli olarak geç bir bulgudur. Serebral lenfoma multifokal olup, kendini diffüz ensefalopati şeklinde gösterebilir (15).

2.2.3 Nöbet

Nöbet, transplantasyon hastalarında meydana gelebilir. Bu hastalarda, birbirini etkileyen birden fazla faktör olduğu için epileptik nöbet nedeni sıklıkla kombine dir (16). Siklosporin nöbet eşiğini düşürür. Özellikle Siklosporin kullanan hipomagnezemik hastalarda nöbet siktir (17). Hastalar, serebral lenfoma, enfeksiyon veya enfarkt gibi fokal lezyonların ayrımı için BT veya MRG ile de incelenmelidir. Siklosporin, kalsiyum, sodyum ve magnezyum kan düzeyleri değerlendirilmelidir ve meningeal enfeksiyon, sepsis, greft rejeksiyonu ve hipoglisemi de gözönünde tutulmalıdır (11).

2.2.4 Periferik Sinir Hastalığı

Periferik sinir hastalığının takipte gelişimi, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda nispeten daha az sıklıktadır. Genellikle, operasyon esnasında lumbasakral pleksusa travma sonucu olur. Femoral sinir lezyonları, operasyon sonrası genellikle tek taraflı diz ekstansiyonunda güçsüzlük, patellar refleks kaybı, ön uyluk ve iç baldırda duyu bozukluğu şeklinde meydana gelir. Bu anormallikler, hasta postoperatif yürümeye başlayana kadar anlaşılabilir. Genellikle femoral sinir, pelvik kısımda gerilen mesane tarafından baskıya uğramıştır. Bu femoral sinir lezyonları geri dönüşümlüdür, fakat iyileşme aylar alabilir ve tam olmayabilir (18).

Siklosporin kullanan hastalarda, ekstremitelerde parestezi yaygındır. Bununla birlikte diğer ilaçların nörotoksik etkilerini veya metabolik durumları dışlamak güçtür. Subakut tetraparezi, böbrek transplantasyonunu takiben Guillain-Barre' sendromu nedeniyle olabilir ve sitomegalovirus enfeksiyonunun varlığını düşündürür (19). Kronik polinöropati, Tacrolimus kullanan, karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda bildirilmekle birlikte Tacrolimus kullanan böbrek transplant hastalarında da meydana gelebilir (20).

2.2.5 Serebral Lenfoma

Lenfoproliferatif hastalık insidansı transplantasyonun ilk günlerinden itibaren belirgin olarak artar. Serebral lenfoma riski transplant hastalarında %2 olup, normal popülasyondan 30 ila 350 kez daha yüksektir (21).

Serebral lenfoma genellikle, transplant hastalarında primer tümör olarak görülür; sistemik lenfomanın serebral veya meningeal yayılımı daha azdır. Histolojik olarak, non-Hodgkin monoklonal B-lenfosit proliferasyonu gözlenir. Primer serebral lenfoma, hastaların üçte ikisinde tek lezyon halindedir ve serebral hemisferleri tutar (15). Hemiparezi, afazi, hemianopsi, serebeller ataksi gibi fokal

semptom ve bulgular meydana gelir. Özellikle multifokal tutulum olan hastalar kişilik veya hafıza değişiklikleri, nöbet gibi diffüz ensefalopati bulgularıyla gelebilir. Başağrısı genellikle geç bir semptomdur ve sıklıkla da kafa içi basınç artışı veya meningeal tutulumla bağlı olarak gelişir (15,21).

2.2.6 Serebrovasküler Hastalık

Felç, transplantasyon sonrası major mortalite ve morbidite nedenidir. 42 yaşından büyük transplant hastaları özellikle risk altındadır (14). Böbrek yetmezliği etyolojisinde tansiyon yüksekliği, sistemik lupus eritematosus, diabetes mellitus varsa transplantasyon sonrası hastalar felç olmaya daha yatkındırlar (14,22).

İskemik felç, ani başlangıçlı hemiparezi, konuşma bozukluğu, beceriksizlik, hemianopsi gibi fokal nörolojik bulgularla karşımıza çıkar. Başağrısı olabilir, ancak şiddetli değildir. Beynin bilgisayarlı tomografi ile incelenmesi suretiyle elde edilen sonuç, felç gelişiminden 48 saat sonrasına kadar normal olabilir. Nörolojik bulgular 24 saat içinde düzelerse, bu kalıcı felçten daha nadir olan geçici serebral iskemik felçtir. Bu durum, tedavi edilebilir potansiyel felç geçirme ihtimaline karşı koruyucu tedavinin başlanması dolayısıyla önemlidir (21).

2.3 İmmünosupresif Tedavi

Transplantasyon konusunda greft ömrünün uzamasına olanak sağlayan esas ilerleme, immün yanıtı baskılayan immünosupresif ilaçların kullanılmasıdır (23). Tüm vücut veya greft irradyasyonu, insanlarda böbrek transplantasyonunda klinik olarak kullanılan ilk immünosupresyon metodudur. 1960'ların başında ise, glukokortikoid ve azathioprin ile farmakolojik immünosupresyon denenmiş ve başarılı olmuş, böylece modern transplantasyonda yeni bir döneme geçilmiştir (24,25). CSA, 1970 yılında izole edilmiş, 1976'da immünosupresif etkisinin

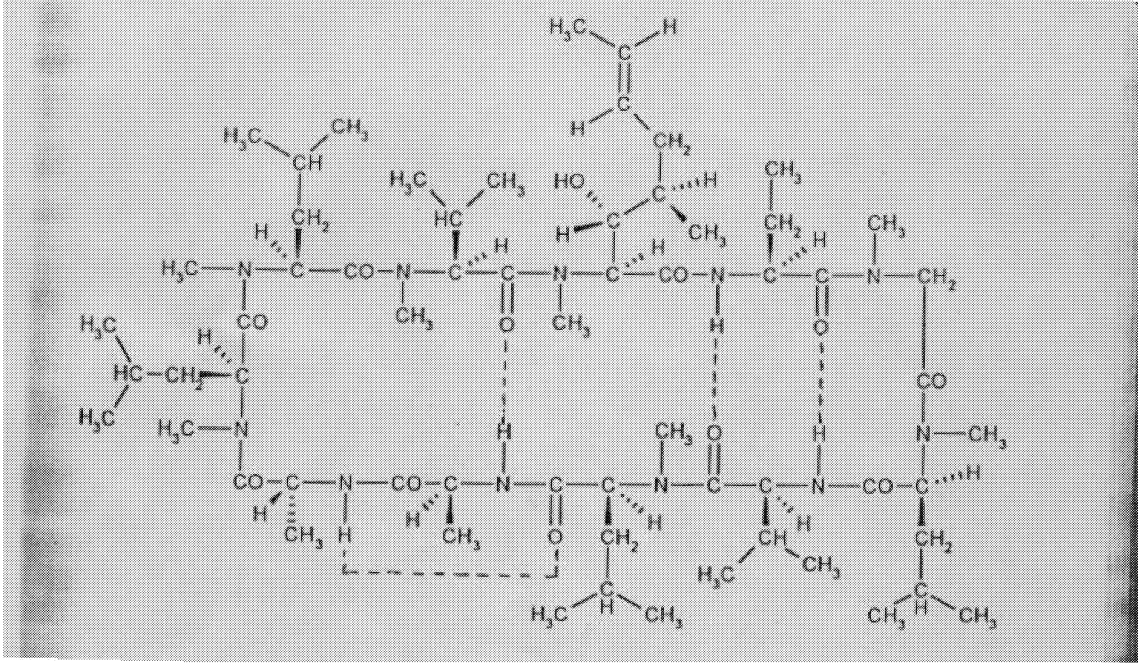
olduğunun anlaşılmasını takiben 1980'li yılların başlarında klinik kullanıma girerek transplantasyon alanında yeni bir çağır açmıştır (26).

İmmünoşpresif ilaçların değişik dozda ve kombinasyonlarda kullanılması ile günümüzde çok sayıda transplantasyon hastası sağlıklı bir şekilde yaşamını sürdürebilmektedir. En iyi kombinasyonu bulmaktaki hedef, greft ömrünü mümkün olduğunca uzatırken yan etkilerin sınırlandırılmasıdır (23). Halen daha etkili, bunun yanısıra yan etkileri daha az yeni immünoşpresif ajanlar araştırılmaya ve geliştirilmeye devam edilmektedir (27).

2.3.1 Siklosporin-A (CSA)

CSA; klinikte organ transplantasyonunda, deneysel çalışmalarda doku ve organ transplantasyonlarında kullanılan güçlü ve etkili immün sistem baskılayıcı bir ilaçtır (28). CSA ilk olarak, *Cylindrocarpon lucidium* ve *trichoderma polysporum* adlı iki mantar kökünden elde edilmiştir. 1976 yılında Borel ve arkadaşları, günümüzde "cyclosporine" olarak bilinen ve *Folypoclodium Inflatum* Gums'dan elde edilen ilacın, *in vivo* ve *in vitro* deneysel çalışmalarda güçlü immün sistem baskılayıcı etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Onbir aminoasitli, hidrofobik, lipofilik, siklik bir peptid olup, moleköl ağırlığı 1203 daltondur. Siklosporinin yapısında, temelde hidrofobik özelliği bulunan 11 aminoasit yer alır ve molekölün hidrofobisitesi birkaç rezidünün N-metilasyonu ile artar. Bu yapının aktif bölgesinde yer alan 4 aminoasit, Siklosporinin temel immünoşpresif aktivitesinde rol oynar (23,25,28-38). Açık kimyasal formülü ise Şekil1'de görüldüğü şekildedir (34)

Şekil 1. Siklosporin-A kimyasal formülü



2.3.1.1 Etki Mekanizması

CSA bir kalsinörin inhibitörüdür. Başlıca etkisi T-lenfositler üzerinedir. Yardımcı T-lenfositlerin lenfokin üretimini önler, özellikle interlökin-2 (IL-2)'nin (T-hücre büyüme faktörü) sentezi başta olmak üzere, bazı sitokinlerin [interlökin-3 (IL-3), interlökin-4 (IL-4), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), γ -interferon] sentezini selektif şekilde inhibe eder. Olgun T-lenfositler üzerinde etkisizdir, bu nedenle transplantasyon sonrası mümkün olduğunca erken dönemde uygulanmaya başlanmalıdır. Diğer immünosupresif ajanlarda olduğu gibi miyelosupresyon yapmaz. Doğal öldürücü(NK) lenfositler üzerinde etkisizdir. Ancak, B-lenfositlerin antikor yapımını azaltır, makrofajlar üzerinde inhibitör etkisi azdır. Timusta T-hücre gelişimini de engeller (29,30,31,34,36,39).

Son yıllarda CSA'nın hücre içi etki mekanizması hakkında moleküler düzeydeki bilgiler oldukça artmıştır. CSA aslında bir ön ilaçtır ve tek başına immünosupresif etkisi yoktur. İmmünosupresif ajanları bağlayan proteinlerin (immünofilinler) bir üyesi olan siklofiline bağlanıp, siklofilin-CSA kompleksini oluşturarak immünosupresif etki gösterir. Bu ilaç-immünofilin kompleksi, kalsiyuma ve kalmoduline bağlı bir fosfataz olan kalsinörine bağlanır. Kalsinörin, IL-2 geninin artırıcı (enhancer) bölgesinin aktivasyonunu sağlayan kalsiyuma bağlı sinyal iletiminde rol oynar. Aktive T-hücrelerinin nükleer faktörünün sitozolik formunu (NFATc) defosforile edebilir. Bu form nükleus translokasyonu için gereklidir ve devamında NFATn olarak IL-2 geninin enhancer bölgesini aktifler ve transkripsiyon başlar. CSA-immünofilin kompleksi kalsinörine bağlanarak NFATc'nin defosforilasyonunu bloke eder. Böylece NFATc'nin nükleusa translokasyonu ve sonuçta da IL-2 geninin transkripsiyonu engellenir (25,28, 30,31,34,40-42).

Özet olarak, CSA'nın temel etki mekanizması, IL-2 geninin ve interferon gibi diğer sitokinlerin gen transkripsiyonunun baskılanmasıdır. Bu sebeple, T-hücresi aktivasyonunun erken evresinde etkili olmaktadır. Sonuçta, CSA ile sitotoksik T-hücresi öncülerinin oluşumu ve çoğalması gibi lenfokine bağlı sinyallerin çoğu inhibe edilmektedir (25,28,34).

2.3.1.2 Farmakokinetiği

CSA, oral yolla alındığında, sindirim kanalından kısmen absorbe olup, biyo-yararlanımı %20-50 arasındadır (34,36,43). İlaç 2-6 saat sonra kan konsantrasyonunda pik oluşturur. Emilimi en çok terminal ileumda görülür (34,36). CSA'nın emilimi bireyden bireye önemli farklılıklar gösterir. Farmakokinetik özellikler; yaş, etnik köken, safra üretimi, yavaş mide boşalımı, artmış gastrointestinal motilite, kolestaz, steatore, diyare, birlikte alınan yiyecek ve ilaçlar gibi etkenlerle değişir (34,44). Dolaşım sistemi dışında geniş bir dağılım yelpazesi vardır. %33-47 plazma, %4-9 lenfositler, %5-12 granülositler,

%41-58 eritrositlerle taşınır, kandaki serbest kısmı ise %90 lipoproteinlere bağlanarak taşınır (44). "Reseptör aracılı endositoz" vasıtasıyla düşük dansiteli lipoprotein (DDL) reseptörü taşıyan hücrelere girer. Dokulardaki dağılımı DDL reseptörlerinin dağılımına bağlıdır. Karaciğer başta olmak üzere, pankreas yağı dokusu, böbrek, kalp, akciğer, sinir ve kas hücrelerinde birikim yapar. Plazma DDL düzeyi azaldığında, örneğin karaciğer transplantasyonu sonrası, özellikle santral sinir sistemi üzerinde toksik etkisi artar (34,36,45). CSA lipofilik olduğundan, zeytinyağı veya organik bir çözücüde çözüldüğünde emilimi ve biyo-yararlanımı maksimum düzeye çıkar (46).

İnsanlarda, hastalığın tipine, ilacın alım süresi ve yoluna, kan ilaç seviyesine bağlı olarak değişiklikler yapılmakla birlikte, genel olarak klinikte kullanılan tedavi dozları, 5-25 mg/kg arasında değişmektedir (45).

CSA; karaciğerde sitokrom P-450 karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından metabolize edilir (36,41,47,48). Karaciğerde parçalandıktan sonra 30'dan fazla metaboliti ortaya çıkar (38). İlacın hemen hemen tamamı metabolize olur. Metabolitleri CSA kadar immünosupresif etkiye sahip değildir. %90 kadarı safra ile, %6'sı idrarla atılır. Yarılanma ömrü ortalama 19 saattir (44).

2.3.1.3 İlaçlarla Etkileşimi

CSA metabolizması, diğer ilaçlar tarafından yavaşlatılıp hızlandırılabilir, bu olay CSA'nın hepatik mikrozomal sitokrom P-450 enzimi üzerinde yaptığı etkiyle açıklanabilir. Androjenler, oral kontraseptifler, metilprednizolan, ketokonazol, eritromisin gibi sitokrom P-450 inhibitörleri metabolizmayı yavaşlatarak, CSA kan düzeyinin artmasına yol açarlar. Buna karşın, rifampisin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin gibi sitokrom P-450 indüktörleri ise metabolizmayı hızlandırarak, CSA kan düzeyinin düşmesine neden olurlar. Bu durumlarda, CSA'nın kandaki seviyesinin azalması rejeksiyonun başlamasına yol açarken, yükselmesi ise toksik etkileri artıracaktır (28,34,45).

Tablo 2. CSA düzeyi ve etkinliğini değiştiren ilaçlar

İlaçlar	Farmokokinetik Etki	Sonuç
Karbamazepin Nafsilin Fenobarbital Fenitoin Rifampisin	Sitokrom P-450 enzim indüksiyonu	İmmünosupresif etki, CSA kan düzeyi, yarılanma ömründe azalma
Kolşisin Diltiazem Flukanazol Ketokonazol Makrolid antibiyotik OKS Verapamil Metil Prednisolon	Sitokrom P-450 enzim inhibisyonu	İmmünosupresyon ve toksikitede artış, CSA kan seviyesi ve yarılanma ömründe artış
Aminoglikozidler Amfoterisin-B Simetidin Non-steroidler Sülfür	Glomerüler ya da tübüler seviyede etki	Nefrotoksitede artış

2.3.1.4 Yan Etkileri

CSA transplantasyon sonrası yaygın olarak kullanılmakla birlikte çok ciddi yan etkileri olan bir ilaçtır (Tablo 3).

Tablo 3. CSA'nın yan etkileri

Sistem	Yan etki
Renal	Nefrotoksisite Hemolitik üremik sendrom
Hepatik	Hepatotoksisite
Neoplastik	Lenfoma Memede fibroadenom Skvamöz hücreli karsinom
Dermatolojik	Deride kalınlaşma Raş Hipertrikozis
Gastrointestinal	Anoreksi, bulantı-kusma
Metabolik	Hiperkalemi Hiperürisemi Hipomagnezemi Hiperglisemi
Nörolojik	Tremor Konvülziyon Ensefalopati Huzursuzluk, Depresyon Psikoz
Kardiyovasküler	Sıvı yüklenmesi Hipertansiyon Raynaud fenomesi Intravasküler kagpülasyon
Dental	Dişeti hipertrofisi
Hematolojik	Hemolitik anemi

2.3.1.4.1 Renal Yan Etkiler

CSA'nın en sık görülen yan etkisi nefrotoksisitedir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların %6'sından fazlasında, kronik greft fonksiyon bozukluğunun sebebi CSA nefrotoksisitesidir. CSA'ya bağlı nefrotoksisiteyi azaltmak, uzun dönem greft yaşam süresini uzatmak açısından, akut rejeksiyon oluşumunu ve sıklığını azaltmak kadar önemlidir. Bu yan etki, özellikle böbrek transplantasyonunda, rejeksiyon ile ayırıcı tanısının güç olması nedeni ile de önemli bir sorun teşkil etmektedir (30,34,49).

2.3.1.4.2 Hepatik Yan Etkiler

Renal transplantasyon nedeniyle CSA kullanan hastalarda hepatotoksisite ortaya çıkabilmektedir. Genellikle karaciğer testlerinde, ilaç dozunun azaltılması ile gerileyen geçici bir artış olur ve bu biyokimyasal değişiklikler düşük doz CSA kullanımında nadiren görülür. Biyokimyasal değişikliklere histolojik değişiklikler eşlik etmez. Transplantasyon öncesi karaciğer fonksiyon testleri bozuk hastalarda CSA kullanımı kontrendikasyon oluşturabilir. Bu hastalarda transplantasyon sonrası karaciğer sirozu gelişebilir. Diğer yandan, CSA karaciğerde metabolize olduğu için, bozulmuş karaciğer fonksiyonları ilacın kan düzeylerini değiştirebilmektedir (25,30,34).

2.3.1.4.3 Dermatolojik Yan Etkiler

CSA verilen renal transplantasyon hastalarının %50'sinde dermatolojik yan etkiler görülebilir (34). Ciltte kalınlaşma, döküntü, kıllanmada artış (hipertrikozis) ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkilerden hipertrikozis, özellikle kadın hastalarda sorun yaratmaktadır (31).

2.3.1.4.4 Neoplastik Yan Etkiler

Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, CSA kullanımı sonucu lenfoma sıklığında artış görülmüştür. Cilt kanseri sıklığı da CSA tedavisi ile artış

göstermektedir. Bununla birlikte, bu hastalarda CSA ile birlikte diğer immünoşpresif ilaçların kullanılması nedeni ile neoplazinin CSA'ya bağlı olarak gelişip gelişmediği konusu tartışmalıdır (31,50).

2.3.1.4.5 Gastrointestinal Yan Etkiler

Oral CSA kullanımı ağızda kötü bir tat bırakmaktadır. İştahsızlık, şişkinlik, bulantı, kusma sıklıkla görülmektedir. Bu sebeple, yumuşak jelatin kaplı kapsüller geliştirilmiştir. CSA, gastrointestinal mukozanın yapısına veya fonksiyonuna direkt toksik etkili değildir. Akut pankreatit de, transplantasyon hastalarında sık görülen bir yan etkidir, fakat diğer immünoşpresif ilaçlara göre daha sık veya şiddetli değildir (34,51).

2.3.1.4.6 Metabolik Yan Etkiler

Hiperkalemi oldukça sıktır. İlaç dozunun azaltılması ya da kesilmesi ile düzelebilir. Mekanizma kesin bilinmemekle birlikte, potasyum atılımının azalması, azalmış serum aldosteron düzeylerine veya primer tübüler defekte bağlı olabilir.

Hiperglisemi diğer bir metabolik yan etki olup, intravenöz (IV) glukoz uygulamasıyla, bozulmuş insülin ve C-peptid cevabı, ketozis ketonüri ile ilişkili bulunmamıştır. Karaciğerde glikojen sentezini bozarak etkili olduğu düşünülmektedir. CSA, prolaktin düzeyini artırıp testosteron düzeyini azaltır. Bu nedenle, erkeklerde jinekomasti, spermatojenezde veya sperm olgunlaşmasında bozukluk görülebilir (34).

Böbrekten ürik asit atılımı da etkilenmektedir. Ancak ilacın kesilmesinden birkaç hafta sonra ürat düzeyi yavaş yavaş normale döner. Bu durum, CSA nefrotoksitesisi ile ilişkili tübüler bir defekte bağlıdır. Hiperürisemi yanında gut hastalığı da gelişebilir (31).

Hipomagnezemi, magnezyum klirensinin artışına bağlıdır. Genellikle yüksek CSA düzeyleri ile ilişkilidir. CSA toksisitesinde görülen konvülsiyonlar hipomagnezemiye bağlanmış, nörotoksisiteyi artırıcı bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (31).

2.3.1.4.7 Kardiyovasküler Yan Etkiler

CSA kullanan hastalarda, hipertansiyon ve hiperlipidemi ortaya çıkabilir. Kolesterol, apolipoprotein B, trigliserid konsantrasyonlarında artış yaparak serum lipitlerinde aterojenik değişiklikler oluşturur. CSA hem vazokonstriksiyon yapar, hem de efferent sempatik aktivasyonu uyarabilir. Bunun yanında böbreğin tuz tutmasına yol açarak düşük reninli tuza bağlı hipertansiyon oluşturabilir (31,34).

CSA'nın intravasküler koagülasyon üzerindeki etkisi karmaşıktır. Renal arter ve ven trombozunu arttırdığına dair yayınlar mevcuttur. Mikroonjiopati ve hemolitik-üremik sendrom da görülebilmektedir. Raynaud fenomeni CSA tedavisinin nadir bir yan etkisidir (31,34).

2.3.1.4.8 Dental Yan Etkiler

Dişeti hipertrofisi hem ağız hijyeni bozukluğu, hem de CSA dozunun yüksekliği ile ilişkilidir. Hastaların %8-70'inde bildirilmiştir. Genellikle tedavi başlangıcından 3-6 ay sonra gözlenir (25,34).

2.3.1.4.9 Nörolojik Yan Etkiler

CSA kullanımına bağlı çeşitli nörolojik yan etkiler bildirilmektedir. En çok santral sinir sistemini etkilemekle birlikte periferik sinirler de etkilenebilir. Tremor, ajitasyon, uykusuzluk, anksiyete, başağrısı, amnezi, dizestezi gibi hafif şiddetteki bulguların yanı sıra; konfüzyon, dezoryantasyon, halüsinasyon, delüzyon, nöbet, kortikal körlük, piramidal motor güçsüzlük, afazi, ataksi gibi daha şiddetli bulgular da görülebilir (31,52).

Postural tremor, hastaların %40'tan fazlasında görülür. Sıklıkla hafif şiddette olup jeneralizedir ve CSA tedavisine başlanmasından kısa bir süre sonra gelişir. İntansiyon tremoru, serebellar sendromun bir parçası olup daha az sıklıktadır. Tremor, yüksek kan CSA düzeyiyle sıklıkla ilişkili olmakla birlikte normal düzeylerde de olabilmektedir. Tremor şiddeti genellikle hafif olduğu için ilaç dozunun azaltılması her zaman gerekmez (52,53).

CSA, serebral hemisferlerin posterior kısımlarında öncelikle lökoensefalopati bulgularıyla ilişkili, başağrısı, mental fonksiyonlarda bozukluk, nöbet ve kortikal körlükle karakterize geri dönüşümlü bir sendroma sebep olur. Bu sendroma “geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati (PLE)” denir. CSA tedavisinin başlamasını takiben ilk ay içinde görülür. Bu hastaların çoğu hipertansiftir, yarısından fazlasında CSA düzeyleri yüksektir ve %50'sinde hipokolesterolemi ve hipomagnezemi mevcuttur. Antihipertansif ilaçların kullanılması, CSA dozunun azaltılması veya kesilmesi ile birkaç haftada nörolojik bulgular düzelir (52). Ciddi ensefalopati ve koma daha nadir görülür (54). Klinik tablonun şiddetine göre plazmaferez de yapılabilir.

Hastaların %37'sinde, PLE'nin diğer bulguları olmaksızın, aralıklı, hafif, yaygın bir başağrısı görülür. Şiddetli başağrısı ve migren azdır. Başağrısı doza bağımlı olup, hastaların büyük kısmında doz azaltımı ile geçer (52).

Büyük serilerde CSA'ya bağlı nöbet insidansı %1,5-6 arasındadır. PLE'de veya hipomagnezemiyle de çok görülür. Sıklıkla jeneralize tonik-klonik nöbet meydana gelir ve yüksek CSA düzeyi mevcuttur. Doz azaltımı sonrası nöbet tekrarı olmaz. Fokal nöbet ve kompleks parsiyel nöbet sıklığı az olup çoğunlukla hemiparezi gibi fokal defisitlerle ilişkilidir. Status epileptikus nadirdir. Enfeksiyonlar, greft rejeksiyonu, hastaların steroidle tedavisi ve transplantasyon öncesinde hepatik ensefalopati mevcudiyeti, CSA ile ilişkili nöbette kofaktörlerdir. Özellikle karaciğer transplantasyon hastaları risk altındadır (18,34, 53,55).

Görme ile ilgili halüsinasyonlar, delüzyonlar ve hafıza kusurları, PLE'nin diğer bulguları olsun veya olmasın, meydana gelebilir. CSA'nın normal ve yüksek düzeyleriyle gözlenebilir ve doz azaltımı veya ilaç kesimi sonrası yatıştır. BT veya MRG'de anormallik görülmeyebilir (53,55).

Ayrıca, CSA'ya bağlı dizartri ve serebellar ataksi ortaya çıkabilir. PLE'de serebellar lobların tutulması nadir bir komplikasyondur. Bu bulguların geliştiği bildirilen hastaların çoğu kemik iliği veya karaciğer transplantasyonu hastalarıdır. Semptomlar genellikle CSA tedavisinden 1-6 ay sonra gelişir. Ataksi, tremor, dizartri, konfüzyon, depresyon, paraparezi, kortikospinal yol bulguları, dizfaji, polinöropati semptomları görülebilir. İlaç düzeyleri de genellikle normaldir (53,56).

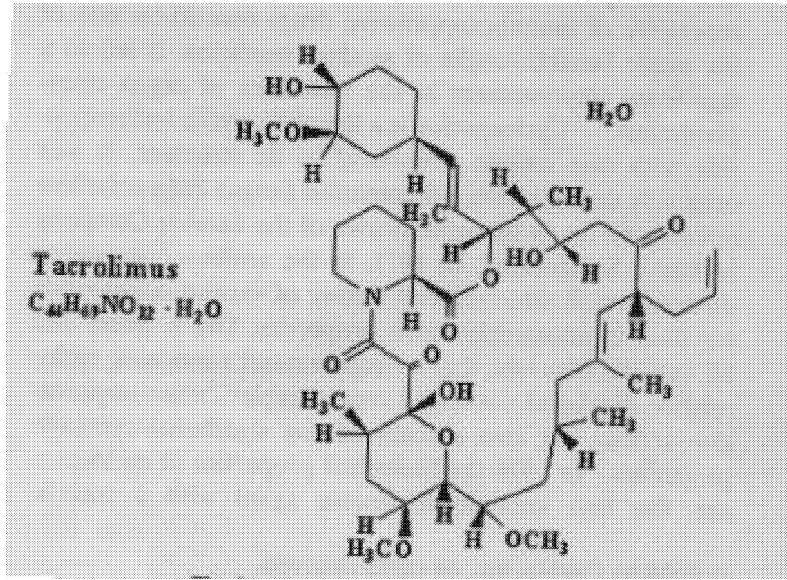
El ve ayaklarda yanma şeklinde parezitezi sıkça bildirilmektedir, ancak insidansi tam olarak bilinmemektedir. Semptoma rağmen klinik ve elektrofizyolojik değerlendirme genellikle normaldir. Transplantasyon öncesi, metabolik bozukluklar nedeniyle de polinöropati geliştiği için ayırım çok zordur (11,52,53).

2.3.2 FK-506 (Tacrolimus)

FK-506; streptomyces tsukubaensis'ten izole edilen, 804 kDA molekül ağırlığında makrolid antibiyotik grubu güçlü immünosupresif bir ajandır (44,57). Klinik olarak ilk kez, 1989'da Pittsburg Üniversitesi'nden Starzl ve ekibi tarafından kullanılmıştır (58). Tacrolimus, başlangıçta, dirençli akut hepatik greft rejeksiyonu gelişmiş, CSA kullanan transplantasyon hastalarında, CSA'ya alternatif immünosupresan bir ilaç olarak kullanılmıştır. Ancak CSA ile karşılaştırmalı çalışmalar, Tacrolimus kullanan hastalarda akut rejeksiyon insidansının belirgin olarak azaldığını, daha düşük steroid dozuna gereksinim duyulduğunu, ayrıca rejeksiyon şiddetinin ve toksik etkilerinin de daha az

olduğunu göstermesinin ardından primer immünosupresif olarak da kullanılmaya başlanmıştır (57,58,59,60). Hem akut hücresel, hem de kronik allogreft rejeksiyonlarını önler ya da tersine çevirir (61). FK-506'nın organ transplantasyonundaki immün baskılayıcı etkisi CSA'nın 10-100 katıdır (57,60). Açık kimyasal formülü ise Şekil2'de görüldüğü gibidir (44).

Şekil2.FK-506'nun kimyasal formülü



2.3.2.1 Etki Mekanizması

Tacrolimus, hem hücresel hem de humoral immün cevabı baskılar (62). Seçici olarak, T-lenfositlerinde erken faz aktivasyon genlerinin ekspresyonunu baskılar, böylece IL-2 ve diğer sitokinlerin sentezi ve ekspresyonlarını engeller (57,60,61).

Tacrolimus, sitoplazmada FK-506 bağlayıcı protein (FKBP) olarak bilinen immünofilinlere bağlanır. İmmünosupresif etkinliği, esas olarak FKBP12 izoformu ile olur. Tacrolimus-FKBP12 kompleksi, kalsiyum ve kalmodulin bağımlı protein fosfataz olan kalsinörine bağlanır ve aktivasyonunu baskılar. Kalsinörin baskılanması yoluyla Tacrolimus, sitokinlerin transkripsiyonunda

etkili sitozolik aktive T-hücre si nükleer faktörünün (NFATc) nükleusa geçişini engeller. Böylece erken T-hücre si aktivasyon genlerinin transkripsiyonu baskılanır ve IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α 'ın üretimini etkiler. Tacrolimus tarafından yapılan kalsinörin inhibisyonu, aynı zamanda fosfataz-1, cAMP bağımlı protein kinaz ve nitrik oksit sentetaz gibi diğ er enzimlerin aktivasyonunu engeller (44,57,62,63).

Kısaca, Tacrolimusun etki mekanizması, farmakolojik yapıları farklı olmasına rağmen büyük oranda Siklosporinin etki mekanizması ile benzerlik gösterir.

2.3.2.2 Farmakokinetiği

Tacrolimus yüksek oranda lipofiliktir. Metanol, kloroform, aseton ve propilen glikolde iyi; polietilen glikol ve eterde orta; zeytinyağı ve gliserinde az çözüdür. Farmakokinetik özellikleri değişkendir (62).

Ağızdan alım sonrası, gastrointestinal sistemden emilimi değişken olup sınırlıdır. Biyo-yararlanımı ortalama %20'dir. Pik konsantrasyon zamanı 1-4 saattir. Siklosporinden farklı olarak, emilimi için safra tuzlarına gerek duymaz. Yağlı veya karbonhidratlı gıdalar emilim oranını ve süresini artırıcı yönde etkiler. Açlıktaki en yüksek kan seviyesi tokluktakinin iki katı bulunmuştur. Açlıkta en yüksek seviyeye 1 saatte ulaşılırken, toklukta 3 saatte ulaşılır. Bu yüzden FK-506 yemeklerden en az 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır (62,65).

Tacrolimus sistemik dolaşım da büyük oranda eritrositlere bağlanır, kan/plazma konsantrasyon dağılım oranı yaklaşık 20:1'dir. Plazmada ise %99 oranında plazma proteinlerine (başlıca albumin ve α -1-asid glikoprotein) bağlanır (64).

FK-506'nın hemen hemen tamamı, karaciğ erde sitokrom P-450 3A4 (CYP3A4) izoenzimi tarafından metabolize edilir, %1 kadarı ise değişmeden idrarla atılır. Karaciğ erde, monodemetilasyon, dimetilasyon, hidrosilasyon

yoluyla metabolize olduktan sonra oluşan metabolitlerin çoğu safra ile atılır. Eliminasyon yarı ömrü ise ortalama 9 saat olup karaciğer fonksiyon bozukluğunda artar.

2.3.2.3 İlaçlarla Etkileşimi

Tacrolimus ve CSA'nın ilaç etkileşimleri benzerdir. FK-506, CYP3A4 enzim sistemi tarafından metabolize edildiği için, enzimi inhibe eden veya uyaran ilaçlar, FK-506'nın kan düzeyini artırıp azaltabilirler. Ketokonazol, itrakonazol, flukonazol gibi enzimi inhibe eden ilaçlarla birlikte alındığında FK-506 dozunu %50 oranında azaltmak gerekir. Tersine, rifampisin, fenitoin gibi enzimi uyarıcı etkili ilaçlarla kullanıldığında ise doz artırılmalıdır. Böylece, FK-506 kan düzeyinin düşmesiyle oluşabilecek rejeksiyon riski veya kan düzeyinin artmasıyla muhtemel toksik etkilerin oluşması önlenebilir. Ayrıca, FK-506'nın kendisi de CYP3A4 enzimini inhibe edici etkiye sahiptir. Klinik olarak, Siklosporin ve fenitoinin kan düzeylerini artırdığı görülmüştür. Kortikosteroid metabolizmasını baskılayıcı özelliği de vardır (44,57,63,64,65).

Tablo 4. Tacrolimus ile ilişkili ilaç etkileşimleri

<p>A. Tacrolimus kan düzeyini azaltan ilaçlar</p> <p>Karbamazepin Fenitoin İzoniyazid Fenobarbital Rifampisin</p>
<p>B. Tacrolimus kan düzeyini artıran ilaçlar</p> <p>Simetidin Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol Eritromisin, klaritromisin Sirolimus Diltiazem, verapamil, nikardipin</p>

C. Tacrolimus nefrotoksisitesini artıran ilaçlar

Aminoglikozidler

Amfoterisin

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Sülfat türevleri

2.3.2.4 Yan Etkileri

Genel olarak, Tacrolimusun yan etki profili CSA ile benzerdir.

Tablo 5. Tacrolimus tedavisiyle ilişkili yan etkiler

1. Nefrotoksisite	Böbrek kan akımı ve glomerüler perfüzyonda azalma Tübüler ve vasküler toksisite Hemolitik üremik sendrom
2. Hepatotoksisite	
3. Nörotoksisite	Tremor Nöbet Periferik nöropati Ensefalopati
4. Metabolik bozukluklar	Hiperkalemik, hiperkloremik asidoz Hipomagnezemi Diyabetes mellitus Hiperürisemi Hiperkolesterolemi
5. Hipertansiyon	
6. Gastrointestinal yan etkiler	Diyare, anoreksi, bulantı, kusma Epigastrik kramplar
7. Kozmetik yan etkiler	Dişeti hipertrofisi, gingivitis Alopesi

2.3.2.4.1 Renal Yan Etkiler

Nefrotoksisite, ilaç kullanımını sınırlayıcı bir faktördür (63). Böbrek fonksiyon bozuklukları serum kreatinin, glomerüler filtrasyonda değişiklik ve elektrolit anormallikleri olarak kendini gösterir (66). Karaciğer veya böbrek transplantasyonu yapılan ve FK-506 kullanılan hastaların yarısında renal yan etkiler görülür. Nefrotoksisitenin göstergesi, sıklıkla artmış serum kreatinin düzeyidir, fakat oligüri ve böbrek yetmezliği de bazı hastalarda bildirilmiştir (63). CSA ile karşılaştırıldığında, akut rejeksiyon insidansında belirgin azalma görülmüştür (67). Ancak genel olarak, çalışmaların çoğu, nefrotoksisite gelişme sıklığının iki ilaç arasında benzer olduğunu göstermektedir (57).

2.3.2.4.2 Metabolik Yan Etkiler

Diabetes mellitus gelişimi, immünosupresif tedavinin en önemli komplikasyonlarından biridir. Hiperglisemi ve diabetes mellitus, karaciğer veya böbrek transplantasyonu hastalarında Siklosporin kullanımına göre FK-506 kullanımında daha sık meydana gelir.

Lipit profilini, CSA'ya göre daha az etkiler. Serum total kolesterol, trigliserit ve LDL-kolesterol düzeyleri Tacrolimusla belirgin olarak daha düşük olarak bildirilmiştir.

Hiperkalemi, Tacrolimus tedavisi boyunca, bazı vakalarda nefrotoksisiteye bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca, renal transplantasyonu hastalarında hipomagnezemi de bildirilmektedir (57,63).

2.3.2.4.3 Kardiyovasküler Yan Etkiler

Hipertansiyon, Tacrolimusla tedavi edilen hastalarda görülen yaygın bir yan etkidir. Hastaların yarısından fazlasında ortaya çıkabilir. Genel olarak, hafif veya orta şiddettedir, buna karşın Siklosporin ile daha şiddetli olabilir. Küçük bir hasta grubunda, miyokardiyal hipertrofi geliştirdiği görülmüştür. Bu durum

Özellikle pediyatrik hastalarda olup, Tacrolimus tedavisinin sonlandırılması veya doz azaltılmasını gerektirir (63,67).

2.3.2.4.4 Gastrointestinal Yan Etkiler

Tacrolimus kullanan karaciğer ve böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda, diyare, bulantı, kusma, abdominal kramp yaygın olarak görülür. Bu etkiler makrolit antibiyotik yapısından kaynaklanmaktadır (57,63).

2.3.2.4.5 Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Tüm immünosupresif ilaçlar gibi, Tacrolimus da enfeksiyon riskini artırır. Enfeksiyon oranı CSA kullanan hastalar ile FK-506 kullanan hastalar arasında benzerdir. Ancak tipi farklı olabilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlar, FK-506 kullanan hastalarda daha az oranda görülürken, fungal enfeksiyonlar belirgin olarak daha sıktır (63,68,69).

2.3.2.4.6 Malignite

İmmünosupresif tedaviye bağlı olarak malignite, özellikle lenfoma görülme riski artar. Malignite riski, hangi ilacın kullanıldığından çok, immnosupresyonun süresi ve dozuna bağlıdır. Normal populyasyonda nadir görülen, kaposi sarkomu gibi cilt kanserleri de transplantasyon hastalarında sıklıkla görülür (62,63,68).

2.3.2.4.7 Nörolojik Yan Etkiler

Tacrolimusa bağılı nörolojik yan etkilerin pek çoğu, CSA ile olan yan etkilere benzerdir. Minör nörolojik yan etkiler, tremor, uyku bozuklukları, başağrısı, vertigo, dizestezi, fotofobi ve davranış değişikliklerini; major nörolojik yan etkiler, akinetik mutizm, nöbet, psikoz, ensefalopati, fokal defisitler, hareket bozukluklarını içerir. Minör yan etkiler daha sık görülmektedir. Tacrolimusun myelin kılıfına direkt toksik etkili olduğu düşünülmektedir. Tremor, böbrek ve karaciğer transplantı olup FK-506 kullanılan hastaların % 35-56'sında (ortalama %40'ında) görülür ve en sık görülen yan etkidir. Yapılan çalışmalarda FK-506'ya bağılı tremor gelişimi CSA'ya göre daha yüksek orandadır. Pareztezi de aynı şekilde yaygın olarak görülmektedir. Başağrısı, CSA'dakine göre daha az sıklıkta meydana gelir.

Major nörolojik yan etkiler ise nadir görülür. Karaciğer transplantasyonu olanlarda sıklığı artmaktadır. Bazı çalışmalar, CSA'ya göre daha sık oranda meydana geldiğini savunurken, diğer bazı çalışmalarda bu etkilerin daha az olduğunu veya iki ilaç arasında fark olmadığını savunmaktadır. Yan etki-ilac kan konsantrasyonu arasında bir bağlantı kesin olarak saptanmamakla birlikte genel olarak yüksek kan düzeyleri bulunmuştur. İlaç dozu azaltımı veya kesilmesi ile nörolojik bulguların çoğu gerilemekte veya tamamen düzelmektedir (53,62,63,66,69,76).

2.3.3 Kalsinörin İnhibitörlerine Bağılı Nörotoksisitede Patofizyoloji

CSA ve FK-506 ile ilişkili nörotoksisitenin hücresel temelleri tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel mekanizmalardan biri kapiller düzeydedir. Beyin kapiller endotel hücresinin hasarlanması sonucu, hücre içinden ilacın atılmasını sağlayan pompa işlevini gören p-glikoproteininin salınımı baskılanır. Aynı zamanda CSA, nitrik oksit üretimini artırarak kan-beyin bariyerinde fonksiyon bozukluğuna yol açar.

Kalsinörin inhibitörlerine bağılı nörotoksisitede en erken anormallik damar dışına sıvı çıkmasıdır (vazojenik ödem) ancak bu dönemde hücre yıkımı olmaz (sitotoksik ödem). Sitotoksisite ve sitotoksik ödem, ilaçların kullanımının uzaması neticesinde meydana gelir. Bu olduğı zaman vasküler tonusun endotelial kontrolünde bozukluk oluşur ve ciddi vazokonstriksiyon sonucu iskemi meydana gelir.

Diğer bir hipotez, CSA taşınmasında hipokolesteroleminin etkileridir. Bu tipik olarak, karaciğer transplantasyonu sonrası nörotoksisite gelişen hastalarda görülür, diğer transplantasyon tiplerinde olmaz. Hipokolesterolemi, transplantasyon öncesi belirgin karaciğer yetmezliğı olan hastalarda beklenen bir bulgudur ve bu durum, düşük dansiteli lipoproteinlere CSA'yı bağlayan alternatif yolu tetikler. Aynı zamanda, beyinde düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerini ve beyne ilaç girişı ihtimalini artırır (53,71,77).

2.3.4 Nöroradyolojik Görüntüleme

CSA ve FK-506'ya bağılı nöroradyolojik anormallikler iyi tanımlanmıştır. Ancak minör nörolojik yan etki görülen hastalarda anormallik pek saptanmaz. Daha çok ciddi nörolojik yan etki görülen hastalarda bulunur. En belirgin bulgular, BT veya MRG'de posterior lökoensefalopatidir. CSA nörotoksisitesi görülen karaciğer transplantlı hastalarda kortikal hiperintensite bildirilmiştir.

İki ilaçta da benzer MRG bulguları görülür. Bu MRG anormallikleri daha çok beyaz cevherde bulunur, aynı zamanda korteks, serebellum, bazal ganglia gibi derin yapıları da içerebilir (53,72,78,79).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi transplantasyon merkezinde, 1 Ocak 1994 – 1 Ekim 2004 tarihleri arasında böbrek veya karaciğer transplantasyonu yapılmış tüm hastaların dosya kayıtları, major santral nörolojik yan etki açısından retrospektif olarak incelenmiştir. Major santral nörolojik yan etki olarak nöbet, ensefalopati, fokal defisitler, görme bozukluğu, konuşma bozukluğu, serebellar bulgular değerlendirilmiştir. Hastalara, immünosupresif tedavi olarak, oral Tacrolimus (FK-506) veya Siklosporin-A ile kombine düşük doz kortikosteroid ± azatiyoprin veya mikofenolat mofetil uygulanmıştır.

Dosya kayıtları; yaş, cinsiyet, primer hastalık etyolojisi, greft organın nereden temin edildiği (canlı/ kadavra), FK-506 veya Siklosporin kullanma süresi, nörolojik yan etki mevcudiyeti olarak listelenmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilmesinde aşağıdaki kriterler dikkate alınmıştır:

1. 18-65 yaşları arasında olmak,
2. Transplantasyon öncesi santral nörolojik bir hastalığa (nöbet, felç, gibi) sahip olmamak,
3. Komplike diabetes mellitus, kalp hastalığı, aritmi gibi sistemik hastalıklara sahip olmamak,
4. Yan etki tespit edilen hastalarda, aynı esnada kliniği izah edecek ciddi elektrolit bozukluğu, sepsis veya enfeksiyon mevcudiyeti, kan basıncı yüksekliği olmaması,
5. Tacrolimus veya Siklosporini en az 3 ay süreyle kullanmış olmak,
6. Düzenli takiplerine gelmiş olmak,

7. Yan etki tespit edilen hastaların nörolog tarafından değerlendirilmiş olması.

Major santral nörolojik yan etki saptanan hastaların dosyaları ise; semptom, nörolojik muayene, kullanılan immünosupresif ilaç düzeyi, yan etki oluşuncaya kadar geçen süre, nöroradyolojik görüntüleme (BT ve/veya MRG), tedavi ve sonucu açısından değerlendirilmiştir.

İlaç düzeylerinin merkezimizde, Siklosporin A için fluorescent polarization immunoassay (FPIA) yöntemiyle (AxSYM, Abbott Park, IL, USA) 100-400 ng/ml arasında olacak şekilde; FK-506 için yine FPIA yöntemiyle (TDx, Abbott Park, IL, USA) 5-20 ng/ml arasında olacak şekilde belirlenmiştir. Bu değerler arasındaki düzeyler normal olarak kabul edilmiştir.

Elde edilen kayıtlardan hem karaciğer hem de böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda ayrı ayrı immünosupresif tedaviye bağlı major santral nörolojik yan etki görülme insidansı tespit edildi. Ayrıca yan etki görülen hastalarda ilaç düzeyleriyle ilişkisi (normal, yüksek) ve tedavi- yan etki görülme süresi arasındaki bağlantı araştırıldı. Bunun için, 3 ay ve daha az sürede ortaya çıkan yan etkiler “erken”, 3 aydan uzun bir sürede ortaya çıkan yan etkiler ise “geç” olarak değerlendirildi.

Veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistik paket programı kullanılarak bilgisayar ortamına aktarılıp değerlendirildi. Karaciğer ve böbrek transplantasyonu hastalarında her iki ilaç için yan etki görülme oranı arasındaki ilişkiyi test etmek amacıyla Fisher Exact Testi uygulandı. %5 önemlilik düzeyi'nden küçük veya eşit değerler ($\leq 0,05$) anlamlı olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

1 Ocak 1994 – 1 Ekim 2004 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi transplantasyon merkezinde, 505 böbrek ve 91 karaciğer transplantasyonu yapılmıştır. Bu kayıtlar incelendiğinde, 364 böbrek ve 27 karaciğer transplantının çalışmaya alınma kriterlerini karşıladığı görülmüştür. Hastaların 249'u (% 63,7) sadece siklosporin A, 61'i (% 15,6) sadece Tacrolimus (FK-506), 81'i (% 20,7) ise farklı zamanlarda (rejeksiyon, nefrolojik yan etkiler, malignite gibi nörolojik olmayan diğer yan etkiler dolayısıyla hastalarda ilaç değişimi yapılması nedeniyle) her iki ilacı kullanmıştır.

Hastaların yaş ortalaması, böbrek transplantasyonu yapılan hastalar için $32 \pm 9,98$ (18-63), karaciğer transplantasyonu için $35,8 \pm 13,5$ (18-62)'dir. Böbrek transplantasyonu hastalarının 264 (%72,5)'ü erkek, 100 (27,5)'ü kadın; karaciğer transplantasyonu hastalarının ise 22 (%81,5)'si erkek, 5 (%18,5)'i kadındır. Böbrek transplantasyon hastalarının 288 (% 79,1)'ine canlı, 76 (%20,9)'sına kadavra vericiden transplantasyon yapılmıştır. Karaciğer transplantasyon hastalarının ise; 6 (%22,2)'sına canlı, 21 (%77,8)'ine kadavra vericiden transplantasyon yapılmıştır. Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların 232 (%63,7)'si CSA, 54 (%14,8)'ü FK-506, 78 (%21,4)'i farklı zamanlarda her iki ilacı da kullanmıştır. Aynı şekilde karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların 17 (%63)'si CSA, 7 (%25,9)'si FK-506, 3 (% 11,1)'ü her iki ilacı farklı zamanlarda kullanmıştır. İmmünoşüpresif tedavi süresi olarak; CSA, böbrek transplantasyonunda $39,2 \pm 25,3$ (1-114) ay, karaciğer transplantasyonunda $17,9 \pm 17,3$ (3-72) ay; Tacrolimus ise böbrek transplantasyonunda $22,9 \pm 12,8$ (1-48) ay, karaciğer transplantasyonunda $15 \pm 14,1$ (1-48) ay saptanmıştır. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Demografik Özellikleri

Özellikler	Karaciğer	Böbrek
Yaş	38,8 ± 13,5	32 ± 9,95
Cinsiyet		
Erkek	22 (%81,5)	264 (%72,5)
Kadın	5 (% 18,5)	100 (%27,5)
Verici		
Canlı	6 (%22,2)	288 (% 79,1)
Kadavra	21 (%77,8)	76 (%20,9)
Tedavi Süresi (ay)		
CSA	17,9 ± 17,3	39,2 ± 25,3
FK-506 (Tac)		
İmmünosupresif Tedavi	15,0 ± 14,1	22,9 ± 12,8
CSA	17 (% 63)	232 (% 63,7)
FK-506 (Tac)	7 (%25,9)	54 (% 14,8)
Her ikisi	3 (%11,1)	78 (% 21,4)

Böbrek yetmezliğinin altında yatan etyolojik faktörler; hastaların 188 (% 51,6)'inde nefrolitiazis, 16 (% 4,4)'sında vezikoüreteral reflü, 81 (% 22,3)'inde diğer (FMF, PKBH, Alport, HT, bilinmeyen gibi) nedenler olarak saptanmıştır. Kronik karaciğer hastalığında ise; Hepatit B virüsü hastaların 9 (% 33,3)'unda, Hepatit C virüsü 3 (% 11,1)'ünde, Wilson hastalığı 4 (% 14,8)'ünde, diğer (alkol, konjenital anormallikler, malignite gibi) faktörler ise 6 (% 22,2)'sında etyolojiden sorumlu faktörlerdir. 5 hastada (% 18,5) ise hangi faktörün etkili olduğu bilinmemektedir.

Hastanemizdeki 364 böbrek transplantasyonu hastasının dosyalarının incelenmesi sonucunda 10 (% 2,7) hastada, 27 karaciğer transplantasyonu hastasının dosyalarının incelenmesi sonucunda ise 6 (% 22,2) hastada major santral nörolojik yan etki tespit edilmiştir.

Tablo 7. Transplantasyon tipine göre yan etki oranları

YANETKI

trans tipi			Frequency	Percent
böbrek	Valid	var	10	2,7
		yok	354	97,3
		Total	364	100,0
karaciğer	Valid	var	6	22,2
		yok	21	77,8
		Total	27	100,0

Major santral nörolojik yan etki saptanan 16 hastanın 12 (7 böbrek, 5 karaciğer)'si CSA, 4 (3 böbrek, 1 karaciğer)'ü FK-506 kullanmakta idi. Yan etki saptanan hastalarda transplantasyon tipine göre kullanılan ilaç-yan etki oranları Tablo 7'de gösterilmiştir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda CSA ve FK-506 arasında major santral nörolojik yan etki oluşturma oranı açısından p değeri 0,412 olması nedeniyle, %5 önemlilik düzeyinde, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Böbrek transplantasyonu hastalarında ilaç-yan etki ilişkisi

p=0,412>0,05 fishers exact test böbreklerde yan etki açısından anlamlı farklılık görülmemektedir.

			YANETKI		Total
			var	yok	
KUL.İLAÇ	CSA	Count	7	228	235
		% within KUL.İLAÇ	3,0%	97,0%	100,0%
	FK-506	Count	3	53	56
		% within KUL.İLAÇ	5,4%	94,6%	100,0%
Total		Count	10	281	291
		% within KUL.İLAÇ	3,4%	96,6%	100,0%

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda da benzer şekilde istatistiksel olarak p değerinin 0,628 olması nedeniyle iki ilaç arasında yan etki oluşturma açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Karaciğer transplantasyonu hastalarında ilaç-yan etki ilişkisi

p=0,628>0,05 fishers exact testi ile karşılaştırıldı. karaciğer trs. da yan etki açısından anlamlı farklılık görülmemektedir. CSA da yan etki oranı daha fazla görülmektedir.

			YANETKI		Total
			var	yok	
KUL.ILAÇ	CSA	Count	5	13	18
		% within KUL.ILAÇ	27,8%	72,2%	100,0%
	FK-506	Count	1	8	9
		% within KUL.ILAÇ	11,1%	88,9%	100,0%
Total		Count	6	21	27
		% within KUL.ILAÇ	22,2%	77,8%	100,0%

Major santral nörolojik yan etki meydana geldiği esnadaki kan-ilaç düzeyleri terapötik aralıkta ise normal, alt sınırın altında ise düşük, üst sınırın üstünde ise yüksek olarak sınıflandırılmıştır. Buna göre kan-ilaç düzeyleri, CSA kullanan 12 hastanın 6'sında normal sınırlarda, 6'sında yüksek; FK-506 kullanan 4 hastanın 2'sinde normal sınırlarda, 2'sinde yüksek bulunmuştur. Bu verilere göre kan-ilaç düzeyleri ile yan etki ortaya çıkması arasında bir bağlantı bulunmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Kullanılan ilaca göre yan etki oluş zamanındaki kan ilaç düzeyi oranları

KUL.ILAÇ * DUZEYI Crosstabulation

			DUZEYI		Total
			normal	yüksek	
KUL.ILAÇ	CSA	Count	6	6	12
		% within KUL.ILAÇ	50,0%	50,0%	100,0%
	FK-506	Count	2	2	4
		% within KUL.ILAÇ	50,0%	50,0%	100,0%
Total		Count	8	8	391
		% within KUL.ILAÇ	2,0%	2,0%	100,0%

Transplantasyon sonrası, major santral nörolojik yan etkinin meydana geldiği zamana kadar olan ilaç kullanım süresi, ilk 3 ay için erken, sonrası için geç nörolojik yan etki olarak sınıflandırılmıştır. 16 hastanın 11 (6 böbrek, 5 karaciğer)'inde (% 68,8) ilk 3 ay içinde, genelde de ilk 1 ayda nörolojik etkinin meydana geldiği saptanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Transplantasyon tipine göre yan etki-ilaç kullanım süresi

trans ripi * ILSURGR Crosstabulation

			ILSURGR		Total
			3 den az	3 ve daha fazla	
trans ripi	böbrek	Count	6	4	10
		% within trans ripi	60,0%	40,0%	100,0%
	karaciger	Count	5	1	6
		% within trans ripi	83,3%	16,7%	100,0%
Total		Count	11	5	16
		% within trans ripi	68,8%	31,3%	100,0%

Major santral nörolojik yan etki saptanan 16 hastanın bulguları Tablo 11'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Nöroradyolojik görüntülemenin, semptom meydana geldikten sonra ilk 24 saat içinde yapılmıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT) tüm hastalara yapılmış, 3 hastada anormallik belirlenmiştir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) 13 hastaya yapılmış, 7 hastada anormal bulgu saptanmıştır. 6 hastanın semptomu olmasına rağmen BT ve/veya MRG'de anormal bulgu saptanmamıştır. 16 hastanın 10'u jeneralize tonik-klonik nöbet, 4'ü görme bozukluğu, 2'si şuur değişikliği nedeniyle nörolojik olarak, nörolog tarafından değerlendirilmiş ve takip edilmiştir. Hastaların 9'una doz azaltımı yapılmış ve bu hastaların hepsinde düzelme olmuş, 7 hastaya ilaç kesimi yapılmış, bu hastaların 5'inde düzelme görülmüş, 2'si exitus olmuştur. İlaç kesimi yapılan hastaların 5'inde kullandığı immünosupresif ilaç diğeriyle değiştirilmiş, bu hastaların hiçbirinde değiştirilen yeni ilaca bağlı major nörolojik yan etki görülmemiştir. Bu durum, CSA veya FK-506'ya bağlı nörolojik yan etki meydana geldiğinde diğer ilacın kullanılmasının tedavide yeri olduğunu göstermektedir.

Tablo 12. Major santral nörolojik yan etki saptanan transplantasyon hastalarının bulguları

Hasta No	Cinsiyet	Yaşı	Trans. Tipi	Semptom	NM	İlaç	Düzeyi	Kul. Süresi	BT	MRG	Tedavi	Süreklilik
1	erkek	27	Karaciğer	JTK nöbet	normal	CSA	normal	1 ay	normal	yok	doz azalt.	yok
2	kadın	19	Karaciğer	şuur kaybı, JTK nöbet	konfuzyon	CSA	yüksek	1 ay	diffüz ödem	yok	doz azlt.	yok
3	erkek	45	Karaciğer	JTK nöbet	normal	CSA	normal	1 ay	normal	frontal ödem	doz azalt.	yok
4	erkek	18	Karaciğer	JTK nöbet	normal	CSA	normal	8 ay	normal	normal	doz azalt.	yok
5	erkek	59	Karaciğer	Diplopi	normal	FK-506	yüksek	1 ay	normal	normal	ilaç kesimi	yok
6	erkek	18	Karaciğer	JTK nöbet	normal	CSA	yüksek	1 ay	normal	bilateral parietookspital hiperintens lezyonlar	doz azalt.	yok
7	erkek	34	Böbrek	Baş ağrısı	normal	CSA	yüksek	3 ay	normal	Normal	ilaç kesimi	yok
8	erkek	41	Böbrek	yürümde güçlük, titreme tremor	quadriparazi, ellerde tremor	FK-506	yüksek	1 ay	normal	normal	doz azalt.	yok
9	erkek	44	Böbrek	bulanık görme	sağ homonim hemianopsi	CSA	yüksek	3 ay	normal	sol temporooccipital enfarkt	doz azalt.	yok
10	kadın	20	Böbrek	JTK nöbet	normal	CSA	yüksek	1 ay	normal	bilateral oksipitoparietal ödem	ilaç kesimi	yok
11	erkek	31	Böbrek	JTK nöbet	normal	CSA	normal	1 ay	normal	normal	doz azalt.	yok
12	kadın	22	Böbrek	JTK nöbet	normal	FK-506	normal	1 ay	normal	bilateral occipitoparietal ödem	ilaç kesimi	yok
13	kadın	42	Böbrek	JTK nöbet	normal	CSA	yüksek	7 ay	normal	normal	doz azalt.	yok
14	kadın	37	Böbrek	ajitasyon, konfuzyon, görme kaybı	ensefalopati tablosu	CSA	normal	1 ay	normal	bilateral oksipital, sol frontoparietal kortikal enfarkt	ilaç kesimi	yok
15	erkek	52	Böbrek	ani şuur kaybı	şuur kapalı, gözlerde sola deviasyon, ağrılı uyarana extansor yanıt	CSA	normal	1 ay	sağ temporoparietal enfarkt	yok	ilaç kesimi	exitus
16	erkek	18	Böbrek	görme bulanıklığı, JTK nöbet	sol homonim hemianopsi	FK-506	normal	10 ay	sağ oksipital subakut enfarkt	bilateral oksipital akut enfarkt, multiple kortikal ödem alanları	ilaç kesimi	exitus

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, ülkemizdeki başlıca transplantasyon merkezlerinden biri olan Hastanemizde, 1 Ocak 1994 – 1 Ekim 2004 tarihleri arasında yapılan karaciğer ve böbrek transplantasyonu hastalarında, retrospektif olarak major santral nörolojik yan etki profilinin belirlenmesi ve yan etki – kan ilaç düzeyi arasındaki ilişkisinin saptanmasına yönelik yapılmıştır. Ayrıca yan etki meydana geliş zamanı da değerlendirilmiştir.

Transplantasyon sonrası kullanılan immünosupresif ilaçlarla ilgili, değişik oranlarda nörolojik yan etki gelişimi bildirilmektedir. Hafif nörolojik yan etkiler, hem karaciğer hem de böbrek transplantı hastalarında sıkça görülmektedir. Karaciğer transplantasyonlarında immünosupresif ilaçlara bağlı genel nörolojik yan etki insidansı % 6-47 oranında, major nörolojik yan etki oranı ise % 21-32 arasında bildirilmektedir (71). Böbrek transplantasyonu hastalarında da, benzer şekilde hafif nörolojik yan etki oranı % 10-28 arasında değişirken, major nörolojik yan etki oranı ise % 5'ten daha az olarak bildirilmektedir. Major santral nörolojik yan etkiler literatürde genellikle vaka sunumları şeklindedir (54,71).

Yaptığımız çalışma sonucunda, karaciğer transplantasyonu için % 22,2, böbrek transplantasyonu için % 2,7 oranında major santral nörolojik yan etki oranı saptanmıştır. Bu bulgular, her iki transplantasyon tipi için, literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.

Woo ve ark.'nın, yetişkin allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan 87 hastada retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, CSA ve FK-506 arasında major nörolojik yan etki açısından fark bulunmamıştır (69). Benzer şekilde, Avrupa FK-506 çok merkezli karaciğer çalışma grubunun 545 hastayla yaptıkları CSA ile karşılaştırmalı randomize çalışmada, hafif nörolojik yan etkiler FK-506 ile daha sık bildirilirken, major nörolojik yan etki açısından iki ilaç arasında fark bulunmamıştır. Buna karşın, Mueller ve ark.'nın, ortotopik karaciğer

transplantasyonu yapılan 121 hastada yaptıkları çalışmada ise, FK-506 ile istatistiksel olarak anlamlı bir oranda daha fazla major santral nörolojik yan etki görülmüştür (54).

Çalışmamızda, major santral nörolojik yan etki saptanan 10 böbrek transplantasyonu hastasının 7'si CSA, 3'ü FK-506; 6 karaciğer transplantasyonu hastasının 5'i CSA, 1'i FK-506 kullanmaktaydı. Hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında, böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda CSA (%3,0)'ya göre FK-506 (%5,4)'da daha fazla major santral nörolojik yan etki oranı görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda ise, FK-506 (%11,1)'ya göre CSA (%27,8)'da daha fazla oranda major nörolojik yan etki görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Major nörolojik yan etki olduğu esnadaki ilaç düzeyleri ise % 50 oranında normal, % 50 oranında yüksek bulunmuştur. Buna göre arada bir bağlantı görülmemiştir. Daha önceki çalışmalarda ise, Backman ve ark. , nörotoksisitenin şiddetiyle kan ve plazmadaki FK-506 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulurken (80), Wijdicks ve ark.'nın FK-506 kullanan 44 karaciğer transplantasyonu hastasıyla yaptığı çalışmada ilaç düzeyi ile nörolojik yan etki görülmesi arasında bir bağlantı saptanmamıştır (76).

Nörolojik semptomun başlangıç zamanına baktığımızda, % 68,8 oranında ilk 3 ayda, özellikle de ilk 1 ay içinde meydana geldiği görülmüştür. Bartynski ve ark.'nın, CSA veya FK-506 kullanan allojenik kemik iliği transplantlı 290 hasta ile yaptıkları çalışmada nörolojik yan etkilerin % 67 oranında erken dönemde (ilk 3 ay) meydana geldiği bulunmuştur (81). Bunu destekleyen, literatürde daha pek çok çalışma mevcuttur. Major santral nörolojik yan etkinin erken dönemde meydana gelmesi, ilk dönemde ilacın daha yüksek dozda ve intravenöz formda uygulanması, lipit ve diğer metabolik değerlerin bu dönemde tam olarak düzelmemiş olmasına bağlanmaktadır(67,81). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da bu tezi desteklemektedir.

Çalışmamızda, CSA veya FK-506 kullanan karaciğer ve böbrek transplantasyonu hastalarında major santral nörolojik yan etki görülme oranları sırayla % 22,2 ve % 2,7 olarak bulunmuştur. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda nörolojik yan etki görülme oranı, literatürde de belirtildiği gibi daha yüksektir. Karaciğer transplantasyonu sonrası metabolik değerlerin, özellikle lipit düzeylerinin değişken olması, lipofilik olan siklosporin ve FK-506'nın metabolizmasını değiştirmekte; ayrıca transplantasyon öncesi hepatik ensefalopati mevcudiyetinin de riski artırdığı düşünülmektedir. Bu nedenle de hastalar nörolojik yan etki ortaya çıkmasına daha yatkın hale gelmektedirler.

İki ilaç arasında ise, yan etki oluşturma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca, nörolojik yan etki- kan ilaç düzeyi arasında istatistiksel olarak bağlantı olmadığı ve hastaların % 68,8'inde semptomların ilk 3 ayda (özellikle de ilk 1 ay içinde) meydana geldiği saptanmıştır.

Çalışmamızdan elde edilen tüm bu bulgular literatür bilgileri ile uyumludur. Transplantasyonun başarısı öncelikle uygun hasta seçimi ile başlayıp, uygun tedavi ve hasta takibi sağlanır. Bu arada mortalite ve morbiditeyi etkileyen kullanılan immünosupresif ilaçlara bağlı özellikle nörotoksisite sonuçları etkileme açısından daha da önem kazanmaktadır. Retrospektif çalışmamızdan elde edilen veriler, transplantasyonla ilgili dünyadaki çalışmaların sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde, tanımlanan alt sınırdaki yan etki oranını ortaya koymaktadır. Yan etki oranı ve kontrol edilebilirliği transplantasyonun başarısının diğer bir göstergesidir. Hastaların yakın nörolojik monitörizasyonu mortalite ve morbiditede önemli bu yan etkiyi erken kontrol altına alabilir. Ancak, bu çalışmanın retrospektif özelliği, çalışmayı sınırlayıcı önemli bir faktör olmuştur. Daha ayrıntılı, tüm nörolojik komplikasyonların irdelenebileceği, aynı zamanda ilaç toksisitesini etkileyebilecek faktörlerin tespitinin de yapılabileceği prospektif randomize çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Surman OS. Psychiatric aspects of organ transplantation. *Am J Psychiatry* 1989; 146; 972-982
2. Haberal M, Bilgin N, Arslan G, et al. Twenty two years of experience in transplantation. *Transplantation Proceedings* 1998; 30;683-684
3. Eggers PW.Effect of transplantation on the medicare end-stage renal disease program. *N Engl J Med* 1988, 318; 223-229
4. Haberal M. Böbrek transplantasyonu.Doku ve Organ Transplantasyonları. Haberal M(Ed), Ankara, Haberal Eğitim Vakfı, 1993, s.143-144
5. Fukunishi I, Hasegawa A, Ohara T,et al.Kidney transplantation and kiason psychiatry; part I. *Psychiatry and Clin Neurosciences* 1997; 51; 301-304
6. Erek E. Nephrology,dialysis and transplantation in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14; 851-852
7. Haberal M, Moray G, Karakayalı H, et al.Transplantation legislation and practice in Turkey: a brief history. *Transplantation Proceedings* 1998; 30; 3644-3646
8. Haberal M, Moray G, Karakayalı H, et al. Ethical and legal aspects, and the history of organ transplantation. *Transplantation Proceedings* 1996; 28; 382-383
9. Haberal M, Karakayalı H, Bilgin N,et al. Kidney transplantation activities in Turkey. *Transplantation Proceedings* 1996; 28; 408-409
10. Haberal M. Karaciğer transplantasyonu. Doku ve Organ Transplantasyonları. Haberal M(Ed), Ankara, Haberal Eğitim Vakfı, 1993, s.293
11. Donaghy M.Neurological complications. *Kidney Transplantation: principles and practice*. Morris PJ (Ed), 5th ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 2001, s.533
12. Kahan BD, Flechner SM, Lomber MI, et al. Complications of cyclosporine-prednisone immunosuppression in 402 renal allograft recipients exclusively followed at a single center for from one to five years. *Transplantation* 1987; 43; 197
13. Gross MLP, Sweny P, Pearson RM, et al. Rejection encephalopathy. *J Neurol Sci* 1982; 56; 23
14. Adams HP, Dawson G, Coffman TJ, Corry RJ. Stroke in renal transplant recipients. *Arch Neurol* 1986; 43; 113
15. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988; 68;835
16. Gilmore RL. Seziures and antiepileptic drug use in transplant patients. *Neurol Clin* 1988; 6; 279
17. Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet* 1984; 2; 1116
18. Donaghy M.Neurological complications. *Kidney Transplantation: principles and practice*. Morris PJ (Ed), 5th ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 2001, s.534
19. Donagy M, Gray JA, Squier W. Recurrent Guillain-Barré syndrome after multiple exposures to cytomegalovirus. *Am J Med* 1989; 87; 339
20. Bronster DJ, Yonover P, Stain J, Scelsa SN, Miller CM, Sheiner PA. Demyelinating sensorimotor polyneuropathy after administration of FK-506. *Transplantation* 1995; 59; 1066
21. Donaghy M.Neurological complications. *Kidney Transplantation: principles and practice*. Morris PJ (Ed), 5th ed, Philadelphia, WB Sounders Company, 2001, s.535
22. Stein DP, Lederman RJ, Vogt DP, Carey WD, Brougham TA. Neurological complications following liver transplantation. *Ann Neurol* 1992; 31; 644

23. Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA. Current immunosuppressive agents: efficacy, side effects, and utilization. *Ped Clin N Am* 2003; 50; 1283-1300
24. Haberal M, Emiroğlu R, Dalgic A, Karakayali H, Moray G, Bilgin N. The impact of cyclosporine on the development of immunosuppressive therapy. *Transplantation Proceedings* 2004; 36(supp 2S); 143-147
25. Ramos EL, Tilney NL, Ravenscraft MD. Clinical aspects of renal transplantation. *The Kidney*. Brenner BM, Rector FC (Eds), 4th ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 1991, s.1361-1407
26. Almond PS, Mattos A, Gillingham K. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993; 55; 752-757
27. Shapiro R. Low toxicity immunosuppressive protocols in renal transplantation. *Keio J Med* 2004;53(1); 18-22
28. Morris PJ, Russell C. Cyclosporine. *Kidney Transplantation: principles and practice*. Morris PJ (Ed), 5th ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 2001, s.227-242
29. Almond PS, Gillingham K, Sibley R. Renal transplant function after ten years of cyclosporine. *Transplantation* 1992; 53; 316-323
30. Mattos A, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; 35; 333-346
31. Keown PA. Molecular and clinical therapeutics of cyclosporine in transplantation. *Transplantation*. Ginns LC, Cosimi AB, Morris PJ(Eds), 3rd ed, Blackwell Science, 1999, s.101-123
32. Henricsson S, Lindholm A, Aravoglou M. Cyclosporine metabolism in human liver microsomes and its inhibition by other drugs. *Pharmacology&Toxicology* 1990; 66; 49-52
33. Wenger RM. Structures of cyclosporine and its metabolites. *Transplantation Proceedings* 1990; 22; 1104-1108
34. Kahan DB. Cyclosporine. *New Engl J Med* 1989; 321(25); 1725-1738
35. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahlein H. Biological effects of cyclosporinA: a new antilymphocytic agent. *Agents and Actions* 1976; 6(4); 468-475
36. Kayaalp SO. İmmün sistem bozuklukları ve immunomodulator ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 1. cilt, 6. basım, Ankara, Feryal Matbaacılık, 1991, s.1045-1064
37. Onat F. İmmunomodulatorler. *Farmakoloji- İlaç uygulamalarında temel kavramlar*. Dökmeci İ.(Ed), 2. cilt, 1. basım, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 1996, s.911-916
38. Diasio RB, LoBuglio AF. Immunomodulators. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Gilman AG(Ed), 9th ed, New York, McGaw-Hill Companies, 1996, s.1297-1299
39. Graham RM. Cyclosporine: mechanisms of action and toxicity. *Cleveland Clin J Med* 1994; 61(4); 308-313
40. Batiuk DT, Kung L, Halloran PF. Evidence that calcineurin is rate-limiting for primary human lymphocyte activation. *J Clin Invest* 1997; 100; 1894-1901
41. Dökmeci İ. İmmün sistem modulatorleri. *Farmakoloji- Temel Kavramlar*. 1.basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000, s.563-564
42. Fahr A, Hiestand P, Ryffel B. Studies on the biologic activities of sandimmun metabolites in humans and animal models: review and original experiments. *Transplantation Proceedings* 1990; 22(3); 1116-1124

43. Katzung BG. Immunopharmacology. Basis & Clinical Pharmacology, 7th ed, Connecticut, Appleton & Lange, 1998; 925-926
44. Kaptureczak MH, Meier- Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. Transplantation Proceedings 2004; 36(supp 2); 25-32
45. Kayaalp SO. İmmün sistem bozuklukları ve immünomodülatör ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 1. cilt, 8. basım, Ankara, Hacettepe- Taş Kitapçılık, 1998, s.414-416
46. Thomson AW. Immunobiology of cyclosporine A: a review. Aust J Exp Biol Med Scien 1983; 61(2); 147-172
47. Maurer G, Lemaire M. Biotransformation and distribution in blood of cyclosporine and its metabolites. Transplantation Proceedings 1986; 18(6 supp 5); 25-34
48. Maurer G. Metabolism of cyclosporine. Transplantation Proceedings 1985; 17(4 supp 1); 19-26
49. Butterly WD, Spurney RF, Ruiz P. A role for leukotrienes in cyclosporine nephrotoxicity. Kidney Int 2000; 57; 2586-2593
50. Palanduz S, Sever MS, Öztürk Ş. Genotoxic potential of cyclosporine A in patient with renal transplantation. Cell Biol Toxicol 1999; 15, 13-17
51. Tjia JF, Webber IR, Back DJ. Cyclosporine metabolism by the gastrointestinal mucosa. Br J Clin Pharmacol 1991; 31; 344-346
52. Gijtenbeek JMM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. Journal of Neurology 1999; 246; 339-346
53. Wijdsicks EFM. Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. Liver Transplantation 2001; 7(11); 937-942
54. Mueller AR, Platz KP, Bechstein WO, et al. Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation. Transplantation 1994; 58(2); 155-169
55. De Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, Forbes GS, Krom RAF. Central nervous system toxicity after liver transplantation. New Engl J Med 1987; 317(14); 861-866
56. Atkinson K, Biggs J, Darveniza P, Boland J, Connannon A, Dodds A. Cyclosporine-associated central nervous system toxicity after allogeneic bone marrow transplantation. Transplantation 1984; 38(1); 34-37
57. Kulkarni S, Kopelan A, Woodle ES. Tacrolimus therapy in renal transplantation. Kidney Transplantation: principles and practice. Morris PJ(Ed), 5th ed, Philadelphia, WB Saunders, 2001, s. 251-260
58. Shapiro R. The development of tacrolimus in renal transplantation. Transplantation Proceedings 2001; 33; 3158-3160
59. The U.S. Multicentre FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus(FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. New Engl J Med 1994; 331; 1110-1115
60. Kılınç M, Benli ÜS, Can U, Yılmaz A, Karakayalı H, Çolak T, Tahran Ç, Özdemir BH. FK506-induced fulminant leukoencephalopathy after kidney transplantation: case report. Transplantation Proceedings 2002; 34; 1182-1184
61. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. Lancet 1989; ii; 1000-1004
62. Hooks MA. Tacrolimus, a new immunosuppressant- a review of the literature. The Annals of Pharmacotherapy 1994, 28; 501-511
63. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus. Drugs 2000; 59(2); 323-389
64. Undre NA, Stevenson P, Schäfer A. Pharmacokinetics of tacrolimus: clinically relevant aspects. Transplantation Proceedings 1999; 31(supp 7A); 21-24

65. Sewing KF. Pharmacokinetics, dosing principles and blood level monitoring of FK-506. *Transplantation Proceedings* 1994; 26(6); 3267-3269
66. Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, Todo S, et al. Adverse effects associated with the use of FK506. *Transplantation Proceedings* 1991; 23(6); 3105-3108
67. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994; 344; 423-428
68. The European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. Multicenter randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 1997, 64(3); 436-443
69. Woo M, Przepiora D, Ippoliti C, Warkentin D, et al. Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation. *Bone marrow Transplantation* 1997;20; 1095-1098
70. Donagy M. Neurological complications. *Kidney Transplantation: principles and practice*. Morris PJ(Ed), 5th ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 2001, s. 538
71. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int* 2000; 13; 313-326
72. Eidelman BH, abu-Elmagd K, Wilson J, Fung JJ, et al. Neurologic complications of FK-506. *Transplantation Proceedings* 1991; 23(6); 3175-3178
73. Scheel AK, Blaschke S, Schettler V, Mayer C, et al. Severe neurotoxicity of tacrolimus (FK506) after renal transplantation: two case reports. *Transplantation Proceedings* 2001; 33; 3693-3694
74. Freise CE, Rowley H, Lake J, Hebert M, Ascher NL, Roberts JP. Similar clinical presentation of neurotoxicity following FK-506 and cyclosporine in a liver transplant recipient. *Transplantation Proceedings* 1991; 23(6); 3173-3174
75. Kershner RP, Fitzsimmons WE. Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62(7); 920-926
76. Wijdicks EFM, Wiesner RH, Dalhke LJ, Krom RAF. FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation. *Annals of Neurology* 1994; 35; 498-501
77. Lopez OL, Martinez AJ, Torre-Cisneros J. Neuropathologic findings in liver transplantation: a comparative study of cyclosporine and FK506. *Transplantation Proceedings* 1991; 23(6); 3181-3182
78. Bartynski WS, Zeigler Z, Spearman MP, Lin L, et al. Etiology of cortical and white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. *Am J Neuroradiol* 2001; 22; 1901-19014
79. Furukawa M, Terae S, Chu BC, Kaneko K, Kamada H, Miyasaka K. MRI in seven cases of tacrolimus (FK-506) encephalopathy; utility of FLAIR and diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2001; 43; 615-621
80. Backman L, Nicar M, Levy M, Distant D, et al. FK-506 trough levels in whole blood and plasma in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57(4); 519-525
81. Bartynski WS, Zeigler ZR, Shadduck RK, Lister J. Pretransplantation conditioning influence on the occurrence of cyclosporine or FK-506 neurotoxicity in allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Neuroradiol* 2004; 25; 261-269