

CYCLOSPORIN'İN ORGAN NAKİLLERİNDEKİ YERİ VE DENEYİMLERİM

Mukadder ÇAYIRLI

ÖZET

Cyclosporin 1972 yılında Borel tarafından iki mantar türünden izole edildiğinden buyana bir immünoterapi ajanı olarak çok büyük ilgi görmüştür. Bu yönde sayısız dencysel ve klinik inceleme yapılmış, adına kongreler düzenlenmiştir. Buna rağmen hâlâ cevap bekleyen sorular vardır. Örneğin; en uygun verilmiş yolunun ne olduğu, etkili serum seviyelerinin nasıl tutulacağı, bilinen toksisitelerinin nasıl önleneceği, gerek greft, gerekse alıcının diğer dokuları üzerine ne gibi histolojik etkisi olduğu, steroidlerle ideal kombinasyonunun nasıl olduğu gibi. İncelememizde bu sorulara, karaciğerin klinik ve ince barsağın eksperimental naklini yaparak cevap bulmaya çalıştık.

SUMMARY

The role of cyclosporin in organ transplantations and my own experiences.

Cyclosporin, isolated by Borel in 1972 from two fungi species, attracted great attention as an immunotherapeutic agent. Although many experimental and clinical investigations were carried on, there are still some aspects about cyclosporin that needs to be more clarified. Its administration route, keeping its effective serum levels, preventing of its side-effects, its histological effects on the other tissues of either graft or recipient, its ideal combination with steroids are the main subjects that should be more investigated.

This research was carried on to find answers to these unsolved questions by making clinical liver and experimental intestine transplantations.

GİRİŞ

Cyclosporin , 1972 yılında İsviçre' nin Basel şehrinde Borel tarafından bir tesadüf sonucu *Clindrocarpon lucidum* ve *Tolypocladium inflatum* adlı iki mantardan izole edilmiştir. Klinik olarak aktif olanı CyA' dır. Bir de CyG vardır. Fakat ikincisi henüz klinikte kullanılmamıştır. Cyclosporin A (CyA), tabii bir polipeptit olup hidrobik amino asid bakımından zengindir. Suda erimez, lipitlerde erir. Bu yüzden mısır özü yağında eritilmiş ağız yolu için ve lipitlerde eritilmiş damar içi yolu için hazır preparatları vardır. İlk olarak CyA' nın koyun eritrositlerine karşı oluşan ve hemagglütinasyon yapan antikorların yapımını durdurduğu gösterildi. Daha sonra, gerek hümmoral, gerekse hüccresel cevapları inhibe ettiğİ saptanmıştır. Ayrıca T lenfositlerine (T Helper Cell) karşı aşırı bir duyarlılığı

olduğu bulunmuştur. Bu etki reversibil olup hemopoetik dokulara zarar vermiyordu. CyA, bir sitotoksik ajan olarak purin ve jaloat analogları gibi immunokomponent hücrelerin proliferasyonunu önler, neticede antijenlere karşı antikor sentezini baskı altına alır; bu da allagref atılımını durdurur.

CyA' nın glikokortikoidlerle birlikte kullanılması etkisini artırır. Bu nedenle bir atılma krizinde verilen yüksek doz glikokortikoid (prednisolan vb) çok etkili olur. Gerek ağız yolu, gerekse damar içine verildiğinde iki saat sonra kanda en yüksek düzeye ulaşır, altıncı saatten sonra düşmeye başlar. Tedavi açıklığı kanda 100 ng/ml-400 ng/ml dir. CyA'nın kandaki seviyesi, radioimmun metodlarla klinikde başlangıçta haftada üç, sonraları haftada bir defa tayin edilir. Septin, amfoterisin B ve aminoglikozid antibiyotiklerle birlikte kullanılırsa toksisitesi artar.

Şistosomiyaz ve malaraya karşı antagonist etkisi vardır. Bilinen yan etkileri: nefrotoksiktir, hepatotoksiktir, kıllarda büyüme yapar, ses kalınlaşır, ağız mukozasında papillom ve lenfoma yapar, ağız yoluyla alındığında diyarejik etkisi artar. Fakat bu sayılan yan etkiler çoğu kez CyA' nın dozu azaltılarak kaldırılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Pittsburgh (A.B.D)' de Stazl ile beraber çalıştığım üç ay içerisinde karaciğer nakli yapılan 24 hastada CyA' kullanılmıştır. 20 ortotopik, 1 heterotopik karaciğer nakli yapılmıştır. Hastaların yaşları 3-55 olup, 10'u erkek, 11'i kadın idi (13'ü yetişkin, sekizi çocuk). Bir hastaya ikinci karaciğer nakli yapılmıştır.

Tanı olarak, çocuklarda safra yolları atrezisi, yetişkinlerde kronik aktif hepatit ilk sırayı almıştır. Hastalardan dördü erken post op devrede kaybedilmiştir. Tüm hastalara daha ameliyathanede 17 mg/kg CyA IV verilmeye başlanmıştır. Ağız yolu ile CyA verilmesine bazan ikinci post op günde, bazan bir hafta sonra başlanmıştır. Burada rehber barsakların iyi çalışması ve diyare olmuştur. Bir hastada CyA' ya rağmen akut atılım saptanmış ve hastaya ikinci karaciğer nakli yapılmıştır.

Ekspirimental ince barsak nakline gelince; köpekler iki grupta değerlendirilmiştir. Birinci grupta 6 köpeğe total ince barsak nakli yapılmıştır. Fakat herhangi bir immunosupresif ilaç verilmemiştir. Bu grupta bir köpek hariç (21 gün yaşadı) hepsi bir hafta içinde ölmüşlerdir. İkinci gruptaki 30 köpekten üçü erken ameliyat komplikasyonları (anastomoz kaçağı, ince barsak nekrozu vb.) nedeniyle kaybedilmiştir. Geri kalan 27 köpek 10 gün-8 ay yaşamışlardır.

BULGULAR

Karaciğer naklinin klinik uygulamasında tüm hastalar bir haftadan az olmamak kaydı ile yoğun bakıma alınmışlardır. CyA' nın kandaki dozajı başlangıçta gün aşırı, sonraları haftada en az bir kere yapılmıştır. Atılma krizinde yüksek doz prednisolan IV verilmiştir. Bir hastada CyA damar içine verilmesine rağmen kesilmeyen diyare nedeniyle azothiopurin (imuran)'a başlanmıştır.

İnce barsak nakli yapılan köpeklere önce damar içi (iki gün), sonra ağız yoluyla CyA verilmiştir. Tüm köpeklerde diyare görülmüştür. Fakat çoğu test hayvanında

diyare kaybolmuştur. Devam edenlere damar içi yolu ile CyA verilmiştir. Uzun yaşayan bir köpekte ağızda papillom gelişmiştir.

Köpeklerde atılma krizleri hayvanın iştahı ile çok yakınlık göstermiştir. Bu devrede verilen yüksek doz prednizolan köpeklerin tekrar yemelerine neden olmuştur.

TARTIŞMA

CyA'nın bir immünosupresif ajan olarak klinikte uygulanması (A.B.D.'de) 1980 yılında Starzl ile başlanmıştır. Aynı senelerde (İngiltere'de) Calne de kullanmaya başlamıştır. Daha önceki senelerde transplantasyon merkezlerinde konvensiyonel tedavi denilen bir yöntem kullanılıyordu. Burada etkili olan azothiopurin idi. Buna ALG (antilenfositik globulin)+prednizolan ilave ediliyordu ve klinik neticeler pek yüz güldürücü değildi. Nitekim Starzl karaciğer naklini, CyA öncesi ve sonrası diye ikiye ayırarak incelemiştir. Karaciğer nakillerinde bir senelik yaşam süresi CyA öncesi %50-60 iken, CyA sonrası bu rakam %90-95 olarak verilmiştir. İmuranın glikokortikoidlerle zorunlu birleştirilmesi, neticeleri ters yönde etkilemiştir. Özellikle çocuklarda yapılan nakillerden sonra uzun süre yaşayan kişilerde kaçınılmaz sürrenal yetersizlikleri saptanmıştır. Halbuki CyA'da glikokortikoidler ancak atılma krizlerinde devreye sokulur, böylece ancak reversibl sürrenal yetersizlikleri görülür. İnce barsak naklinin klinik uygulaması sayıca çok azdır. Fakat CyA'nın burada da gerçek deneysel, gerekse klinik uygulamada yaşam süresini uzattığı bir gerçektir. Yanlış ince barsak nakillerinde oral yolla CyA verilmesine çok dikkat etmek gerekir. Bize göre bu süre ameliyat sonrası bir aydan az olmamalıdır.

Sonuç olarak CyA organ nakillerinde bir immunosupresif ajan olarak ilk akla gelen bir ilaçtır. Fakat asla bir panzehir değildir. Daha iyisi keşfedilene kadar bir numara olarak kalacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Alican F, Hardy J D, Çayırılı M, Varner J E, Moynihan P C, Turner M D, Anas P: Intestinal transplantation: Laboratory experience and report of a clinical case, *Am J Surg* 121: 150 (1971).
- 2- Craddock G N, Nordgren S R, Reznick R K, Gilas T, Lossing A G, Cohen Z, Stiller C R, Cullen J B, Langer B: Small bowel transplantation in the dog using cyclosporine, *Transplantation* 35: 284 (1983).
- 3- Raju S, Didlake R H, Çayırılı M, Turner M D, Grogan J B, Achard J: Experimental small bowel transplantation utilizing cyclosporine, *Transplantation* 38: 561 (1984).
- 4- Starzl T E, Iwatsuki S, Klintmalm G: Liver transplantation 1980, with particular reference to cyclosporine A, *Transplant Proc* 13: 281 (1981).
- 5- Starzl T E, Iwatsuki S, Shaw B W J, Greene D A, Van Thiel D H, Nalesnik M A, Nusbacher J, Diliz-Peric H, Hakala T R: Pancreaticoduodenal transplantation in humans, *Surg Gynecol Obstet* 159: 265 (1984).
- 6- Timothy J, Pritchard M D, Robert L, Kirkman M D: Small bowel transplantation, *World J Surg* 9: 860 (1985).