

CYCLOSPORIN A'NIN NEFROTOKSİK ETKİSİ*

Dr. A. Nahit ÖKESLİ, Dr. Yüksel TATKAN, Dr. Adnan KAYNAK,
Dr. Mustafa ŞAHİN, Dr. Yüksel ARIKAN
S.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada Cyclosporin A'nın böbrek perfüzyonunda kullanılmasıyla oluşan nefrotoksisitenin biokimyasal ve histo-patolojik olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla, 10 sokak köpeğinde böbrek arter ve venası kateterize edildi. İçinde 50 mg Cyclosporin A bulunan + 4°C daki 200 ml ringer laktat solusyonu ortalama 8 dakika içinde ve bir metre yükseklikten perfüze edildi. Post operatif kontrollerde BUN ve serum kreatininde artma gözlemlendi. Nefrotoksisitenin histo-patolojik özellikleri belirlendi.

Bu yöntemle oluşan nefrotoksisite düşük doz kullanılarak azaltılabilir. Ancak bu uygulama sonucu oluşacak immünsüpressif etkinliğin de araştırılması gerekir.

Anahtar Kelimeler: Cyclosporin A, immünsuppressif maddeler.

SUMMARY

The Nephrotoxic Effect of Cyclosporin A

This study was carried out to show the nephrotoxicity due to renal perfusion with Cyclosporin A biochemically and histopathologically.

We have performed renal arterial and venous catheterisation in 10 dogs and perfused 50 mg Cyclosporin A in 200 ml of lactated Ringer's solution at + 4°C under 100 cm water pressure through renal arter. Serum creatinin and BUN were increased in postoperative controls. The histopathologic features of the nephrotoxicity was determined.

Nephrotoxicity developed by this procedure can be reduced down by using smaller dosage. However, the immunosuppressive effect of reduced dosage should be studied.

Key Words: Cyclosporins, immunosuppressive agents.

GİRİŞ

Bir mantar metaboliti olan Cyclosporin A'nın immünsüpressif aktivitesi ilk kez Borel ve arkadaşları tarafından 1976 da gösterildi.

Cyclosporin A'nın hemen bütün orgwwwwan transplantasyonlarında sürvivi uzattığı ve atılımı önlediği bilinmektedir. Güçlü immünosüpressif etkisi yanında yan etkileri ve toksisite belirtileri de zaman içinde belirlenmiştir. Cyclosporin A'nın güncel kullanımı intravenöz ve peroral yollarıdır. Bilinen toksik etkiler ilaç dozuna ve kullanım süresine bağlıdır. Büyük ölçüde de reverzibildir.

Immünsüpresyon genel anlamda alıcıya yöneliktir. Ancak vericide veya allogreft perfüzyonu sırasında değişik droglar kullanarak greftin antijenik özelliklerinin baskılanması amacıyla da değişik çalışmalar yapılmıştır.

Bu ön çalışmada öncelikle Cyclosporin A'nın renal perfüzyon sırasında kullanılmasıyla

* Selçuk Üniversitesi Araştırma Fonu Tarafından Desteklenmiştir.

Haberleşme Adresi: Dr. A. Nahit ÖKESLİ, S.Ü.T.F. Genel Cerrahi Kliniği

oluşabilecek nefrotoksisitenin biokimyasal ve histopatolojik açıdan tanımlanması amaçlanmıştır.

Oluşan nefrotoksisite kabul edilebilir sınırlarda kaldığı takdirde, allogreftin antijenik özelliklerini baskılamadaki etkinliğini göstermek için başka çalışmalar bunu izleyecektir.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada ağırlıkları 17-23 kg olan, her iki cinsten on sokak köpeği kullanıldı.

Köpeklerde genel anestezi i.m. Rompun ile gerçekleştirildi. Karın derisi temizliğinden sonra genel asepsi ve antisepsi kuralları altında orta hat kesisiyle laparotomi yapıldı. Genellikle solda böbrek pedikülü disseke edilerek A. ve V. renalis askıya alındı.

Önce A. renalis, daha sonra da V. renalis uygun feeding tüp ile kateterize edildi. A. renalis proksimali ve V. renalis distali klempe edildi. Kateterizasyon işlemi ortalama 4 dakika sürdü.

Önceden hazırlanmış, içinde 50 mg Cyclosporin A bulunan +4°C daki 200 ml ringer laktat solusyonu ile A. renalis'ten perfüzyon yapıldı. Perfüzyon 1 metre yükseklikten yapıldı. Ortalama perfüzyon süresi 8 dakika idi. Arterden verilen perfüzyon sıvısı venadan geri alındı. Dolaşıma katılmasına izin verilmedi.

Böbrekler soğutulduktan sonra önce venadaki kateter çıkarıldı. Vena tamirinden sonra arter kateteri çıkarılarak tamir edildi. Kan akımı sağlandı. Böbrek yeniden normal renk ve sıcaklığa dönünceye kadar beklendi. Klempler açıldığında 10 mg Furosemid iv yapıldı. Kontrolde damar trombozu ve akıma engel olabilecek daralma görülenler çalışma dışı bırakıldı. Diğer böbreğe nefrektomi yapıldı.

Köpeklere ameliyat sırasında 300 ml serum fizyolojik iv verildi. Post operatif 1. günden itibaren sıvı yiyecekler verildi..

Post operatif 5. günde yeniden laparotomi yapılarak damar açıklığı kontrol edildi ve nefrektomi yapıldı. Böbrekler histopatolojik tetkike gönderildi.

İlk işlem sırasında ve nefrektomi yapılmadan önce periferik kan örnekleri alındı. Bu örnekte serum kreatinin ve BUN tetkikleri yapıldı.

Köpeklerden 2 tanesi post-operatif 3. ve 4. günlerde exitus oldu. Bu köpeklerde post-operatif 1. günden itibaren uykuya meyil, yiyeceklere karşı isteksizlik ve uyarılara cevap vermeme durumu görüldü. Bu hayvanların nekropsisinde karın içinde fazla miktarda kanlı-seroz sıvı ile karşılaşıldı. Böbrekler nekroze olmuştu. Diğer karın içi organlarda makroskopik patoloji yoktu.

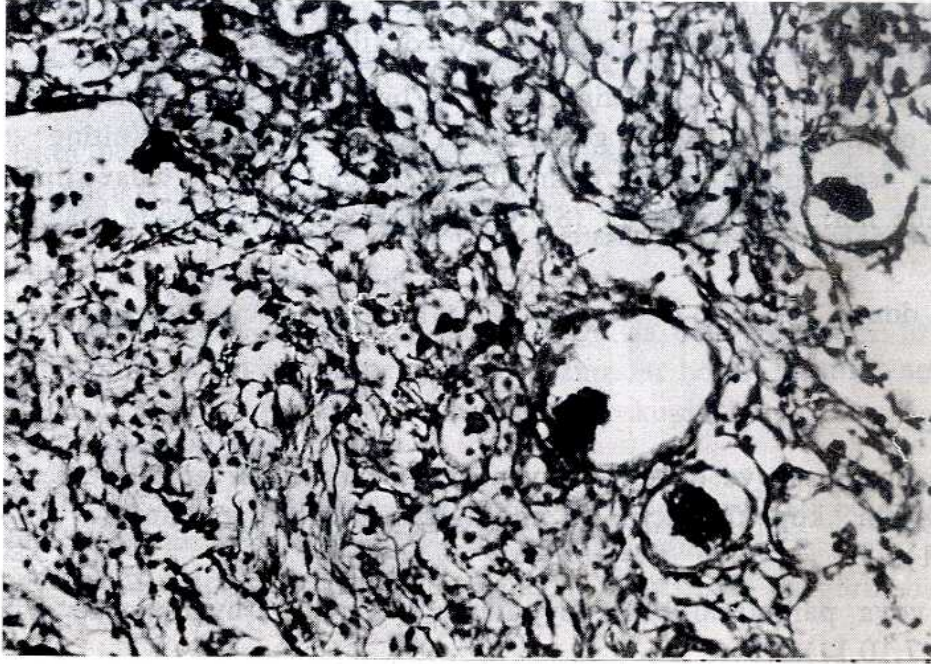
Diğer 8 köpek post-operatif 5. günde sakrifiye edildi. Böbrekler normale göre daha soluk ve ödemli görünümdeydi. Arter ve venaları açılarak içinde tromboz olmadığı görüldü.

Histo-patolojik bulgular: Böbreklerin hepsinde değişik derecelerde tübülü epitelinde degeneratif değişiklikler ile glomerüllerde atrofi ve degenerasyon gözlemlendi. Bir vakada nekroza kadar varan degeneratif değişiklikler görüldü (Resim 1).

BULGULAR (Tablo 1)

TARTIŞMA

Cyclosporin A ilk kez Dreyfus tarafından keşfedilen bir mantar metabolitidir. Immünsüpressif özellikleri Borel ve arkadaşları tarafından rapor edildi (1). Nefrotoksisitesi ise Calne ve arkadaşları tarafından bildirildi (2,3).



Resim-1: Glomerüllerde atrofi, tubuli döşeyici epitellerinde degeneratif değışiklikler
HE 10X4

TABLO-1:
Deneklerde pre-operatif ve post-operatif 5. günde BUN ve serum kreatinin değeri

Köpek no	Preoperatif		Postoperatif	
	BUN	Kreatinin	BUN	Kreatinin
1	18	0.8	19	1.2
2	11	0.8	18	1.2
3	10	0.9	22	1.1
4	19	0.7	20	1.0
5	14	0.7	16	1.2
6	19	1.2	23	1.4
7	13	0.8	17	1.1
8	12	0.7	18	1.2
9	19	0.9		eksitus
10	14	1.0		eksitus

Güçlü bir immünsüpressif olan Cyclosporin A hümorale immüniteyi ve hücre aracılı immüniteyi baskılar (1,4,5,6).

İmmünsüpressif etkileri yanında toksik etkileri de vardır. Toksikitesi özellikle karaciğer ve böbrek üzerinedir. Ayrıca ağır diyare, gingiva hiperplazisi, hiperventilasyon ve kramplar bildirilmiştir. Diğer immünsüpressif ilaçların çoğunun tersine myelotoksisitesi zayıftır (1,4,5,7).

7. Homan WP, French ME, Millard D. Studies on the effects of cyclosporin A upon renal allograft rejection in the dog. *Surgery* 1980; 88: 168-173.
8. Whiting PH, Blair JT, Simpson JG, Davidson RJL, Thomson AW, Nephrotoxicity of Cyclosporin A. *Lancet* 1981; 1: 663-664.
9. Deeg HJ, Storb R, Gerhard ML, Shulman HM, Weiden PL, Thomas ED. Cyclosporin A a powerful immunosuppressant in vivo and in vitro in the dog, fails to induce tolerance. *Transplantation* 1980; 29: 230-235.
10. Dunn DC, White DJG, Herbertson BM, Wade J. Prolongation of kidney survival during and after Cyclosporin A therapy. *Transplantation* 1979; 27: 359.
11. Homan WP, Fabre JV, Williams KA. Studies on the immunosuppressive properties of Cyclosporin A in rats receiving renal allografts. *Transplantation* 1980; 29: 361-366.
12. Toledo-Pereyra LH, Ray PK, Callender CO, Renal allograft prolongation using phytomitogens to mask graft antigens. *Surgery* 1974; 76: 121-128.
13. Toledo-Pereyra LH, Valjee KD, Ramakrishnan VR. Determining factors in the prolongation of kidney allograft survival by pretreatment with concanavalin A. *Transplantation* 1978; 27: 146-148.
14. Toledo-Pereyra LH, Ramakrishnan VR. Effect of chondroitin sulphate on the prolongation of kidney allograft survival. *Transplantation* 1979; 27: 427-429.
15. Mihatsch MJ, Olivieri M, Marbet U. Giant mitochondria in renal tubular cells and cyclosporin A. *Lancet* 1981; 1: 1162-1163.