



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ

# Siklosporin Toksisitesi

**Koordinatör Hem. Fatma Tekin**  
**H.Ü. Erişkin Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı**  
**Hematopoietik Kök Hücre Nakli Ünitesi**  
**28.10.2017-İstanbul**



# Siklosporin



## Piyasa Şekilleri

- 25 mg jelatin kapsül
- 50 mg kapsül
- 100 mg jelatin kapsül
- Oral Solüsyon 100 mg/ml, 50 ml'lik şişelerde
- IV Ampul, 50 mg/ml, 1 ml'lik 10 i.v. ampul içeren ambalajlar





# Etken Maddesi

Siklosporin

## Mekanizması

- Siklik polipeptid immünsüpresif ajan
- İnterlökün-2 üretimi ve salınışını inhibe eder
- T lenfositlerin interlökün-2 aracılığı ile aktive olmalarını engeller



# Endikasyonu

- Kemik iliği transplantasyonundan sonra graft reddinin önlenmesinde,
- Graft versus host hastalığının(GVHD) önlenmesi ve tedavisinde



# Metabolizması

Siklosporinin hemen hemen tümü karaciğerde (CYP3A4 enzimi ile)metabolize edilerek, sindirim sistemi ve böbrekler yolu ile atılır



# Doz Ayarlaması

Başlangıçta ;

- IV preparat tercih edilir
- Nakilden 1 gün önce başlanır (*merkeze göre değişir*)
- 3-5 mg/kg/gün dozunda, (*merkeze göre değişir*)
- Sürekli infüzyon şeklinde veya tek doz 2-6 saatte infüzyon (*merkeze göre değişir*)
- İlaç kan düzeyi ~300 veya 500 ng/ml (*merkeze göre değişir*)

İdame ; IV siklosiporin 2 haftaya kadar devam edebilir.

Mümkün olan en çabuk şekilde oral doza geçilmelidir ( 5 mg/kg/gün-12 saatte bir ).



- İntrevenöz kullanım infüzyon pompası ile yapılmalı ve 24 saat infüzyon şeklinde olmalıdır,
- Ani boluslar veya yanlış ayarlar konvülsiyon ve koma ile sonuçlanabilir. İnfüzyon deneyimli hemşireler tarafından uygulanmalıdır,
- Siklosporin infüzyonu yapılan kateter lümeninden başka bir ilaç infüzyonu yapılmamalıdır,
- Siklosporin düzeyleri kateterden değil, periferik damardan bakılmalıdır. Siklosporin düzeyi kateter yıkansa dahi çok yüksek çıkacağı için katater kanı kullanılmamalıdır,



## Uygulama şekli

- Konsantre infüzyon solüsyonu 1:20 – 1:100 oranında serum fizyolojik veya %5 glukozla seyreltilmelidir,
- Ampul bir kez açıldıktan sonra içeriği hemen kullanılmalıdır,
- Seyreltilmiş çözeltiler oda sıcaklığında 24 saatten sonra atılmalıdır,





## Uygulama şekli

- Konsantre infüzyon solüsyonunda bulunan *polioksietillenmiş kastor yağı*, PVC'den *ftalatın* ayrılmasına neden olur. Mümkünse, infüzyon için Non PVC veya cam şişeler kullanılmalıdır (mevcut Avrupa Farmakopesi'nin "İnsan kanı ve kan bileşenleri için boş steril plastize polivinil klorür kap" şartlarına göre "İnsan kanı ve kan bileşenleri için steril plastik kapların" gereklerine uygun olduğu takdirde ).
- Kaplar ve tıplar silikon yağı ve yağlı maddeler ihtiva etmemelidir.

## Depolama

- 25 °C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır



# İlaç Etkileşimleri

CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlar siklosporin metabolizmasını azaltır ve kan düzeyinde yükselmeye neden olur

## Siklosporin düzeyini artıran ilaçlar;

- Makrolid antibiyotikleri (başlıca eritromisin, azitromisin ve klaritromisin),
- Ketokonazol,
- İtrakonazol, vorikonazol,
- Kikardipin,
- Metoklopramid (Metpamid vb),
- Danazol ( ürojenital organlara hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaç ),
- Allopurinol,
- Kolik asid ( Safra Ekstresi ) ve türevleri,
- İmatinib,
- Nefazodon( anti-deperesan),
- Flukonazol,
- Diltiazem,
- Verapamil( isoptin),
- Oral kontraseptifler,
- Metilprednizolon (yüksek doz),
- Amiodaron,
- Proteaz inhibitörleri,
- Kolşisin,



# İlaç Etkileşimleri

## Siklosporin düzeylerini azaltan ilaçlar:

Barbitüratlar (Yatıştırıcı ilaçlar)

Karbamazepin (Tegretol)

Okskarbazepin (antiepilektik)

Fenitoin

Nafsillin

INH

Ticlodipine (Antitrombotikler)

Sulfadimidin (antibakteriyal)

Rifampisin

Hypericum perforatum (St. John's wort) (sarı kantaron)

Sülfinpirazon (antigut), Terbinafin (antifungal), Bosentan (antihipertansif).



# İlaç Etkileşimleri

## Siklosporin Nefrotoksitesini Artıran ilaçlar

- Aminoglozidler
- NSAID'ler
- Melfalan
- Amfoterisin B
- Asiklovir
- Ranitidine
- Lovastatin
- TMP + SMZ (Trimetoprim-Sulfametoksazol-Baktirim)

## Siklosporin Aşağıdaki ilaçların Toksisitesini Artırır

- Digoxin - Diüretik - Metotreksat – Nifedipine



# Gıda etkileşmeleri

Greyfurt suyuyla ya da yağ bakımından zengin bir diyetle birlikte kullanımın siklosporinin biyoyararlanımını artırdığı bildirilmiştir.

# Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar

- Siklosporin kullanan hastalarda enfeksiyon (viral, bakteriyel, fungal, parazitik) riski artar,
- Hem yaygın hem de lokalize enfeksiyonlar oluşabilir. Aynı zamanda, daha önceden var olan enfeksiyonlar da şiddetlenebilir,
- Polyomavirüs enfeksiyonlarının reaktivasyonu Polyomavirüs ile ilişkili nefropatiye (PVAN) ya da JC virüsü ile ilişkili *progresif multifokal lökoensefalopatiye* (PML) neden olabilir. Ciddi ve/veya ölümlü sonuçlanan vakalar bildirilmiştir



# Sekonder Malignansiler

- Siklosporin , hastalarda lenfomaların(NHL) veya lenfoproliferatif bozuklukların ve özellikle deride (deri karsinomaları) olmak üzere diğer malignitelerin gelişme riski artar.
- Malignitelerin sıklığı tedavinin yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak artar.



# Siklosporinin

## Çok Yaygın Olası Yan Etkileri

- Böbrek fonsiyon bozukluğu,
- Yüksek kan basıncı
- Baş ağrısı,
- Titreme (tremor )
- Kanda lipid yüksekliği





# Siklosporinin

## Yaygın Olası Yan etkileri

- Uyuşukluk yada karıncalanma,
- İştah kaybı,
- Hasta olma yada kendini hasta hissetme,
- Mide ağrısı,
- İshal,
- Diş etlerinde şişme,
- Karaciğer fonksiyon bozuklukları,
- Kanda ürikasit yada potasyum yüksekliği,
- Magnezyum düzeyinde düşme,
- Vücutta erkeksi tüylenme,
- Yorgunluk





# Siklosporinin

## Yaygın Olmayan Olası Yan etkileri

- Nöbetler,
- Zihin karışıklığı,
- Dezoryantasyon (mekan ve zaman kavramları ile ilgili zihin karışıklığı)
- Duyarlılıkta azalma
- Huzursuzluk,
- Görme bozuklukları,
- Körlük,
- Koma,
- Kısmi felç,
- Uyum, eşgüdüm kaybı,
- Pansitopeni,
- Ciltte allerjik döküntüler,
- Ödem,



# Siklosporinin

## Seyrek Olası Yan etkileri

- Miyopati
- Pankreatit,
- Hiperglisemi,
- Kas zayıflığı,
- Kas kaybı,
- Hemoliz,
- Kadınlarda adet döneminde değişiklikler,
- Jinekomasti



# Siklosporinin Çok Seyrek Olası Yan etkileri

- Kafa içi basıncının artması (benign intrakranial hipertansiyon) ile ilişkili olabilen göz dibinde ödem ve görme bozuklukları,
- İmmün sistem zayıflatıcı etkisi nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık,
- Cilt kanseri ve lenfomaya yatkınlık,
- Görmede değişiklikler, koordinasyon kaybı, sakarlık, hafıza kaybı, konuşmada yada başkalarının söylediklerini anlamada zorluk ve kas güçsüzlüğü (progresif multifokal lökensefalopati)



# Nadir Görülen Ayırıcı Tanısında Zorlandığımız Bazı Komplikasyonlar



- İskemik Mikro Vasküler Retinopati
- HKHN İlişkili Trombotik Mikroanjiopati (TMA)
- Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES)



# İskemik Mikro Vasküler Retinopati

- En sık siklosporin kullanımı
- Hazırlama rejiminde TBI kullanımı
- Enfeksiyon ajanlara bağlı retinit  
(Herpes, CMV, Toxoplazma, Fungal)

## Belirtiler;

- Görmede azalma,
- Kanama,
- Optik ödem,
- Retinada pamuk atılmış manzarası,





# HKHN İlişkili Trombotik Mikroanjiopati (TMA)

**Endotel hücre hasarına** bağı olarak gelişen ve transplantasyonda damar hasarı ile ilişkili en ciddi komplikasyonlardan biridir.

Klinik ve laboratuvar özelliklerin spesifik olmaması diğer transplant ilişkili komplikasyonlarla karışmasına neden olabilmektedir.



## Trombotik Mikroanjiopati (TMA)

Kapiller ve arteriollerde **tromboz** (mikroanjiopati) sonucu **trombositopeni** ile birlikte **anemi**, **purpura**, periferik kan yaymasında **şistositler** (fibrin ürünleri nedeni ile parçalanmış kırmızı kan hücreleri), iskemik hücre hasarı, böbrek yetmezliği ve SSS tutulumu bulgularını içeren tablodur.





# Trombotik Mikroanjiopati (TMA)

- Periferik kan yaymasında  $> 4$  şistosit varlığı
- İlerleyici trombositopeni
- Ani ve sürekli LDH artışı
- Hemoglobin düzeyinde azalma
- Transfüzyon ihtiyacında artış
- Serum haptaglobulin düzeyinde azalma
- Kreatin yüksekliği



# Trombotik Mikroanjiopati (TMA) Risk Faktörleri

- Kalsinörin inhibitörleri ( Siklosporin, takrolimus) kullanımı
- Radyoterapi
- Akraba dışı donör
- Akut GVHD
- Sistemik infeksiyonlar
- Dirençli hastalık
- Kadın cinsiyet



# Trombotik Mikroanjiyopati (TMA) Tedavi

- Genel olarak destek tedavisi yapılır. Kan ürünü, ES,Plazma, PLT vb.
- Mümkün ise kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) kesilmeli veya dozları azaltılmalıdır,

Ancak bu hastalarda eş zamanlı akut GVHD tablosu gelişebildiği için bu ajanları kesmek zordur.

Bu nedenle akut GVHD için alternatif tedaviler düşünülmelidir,

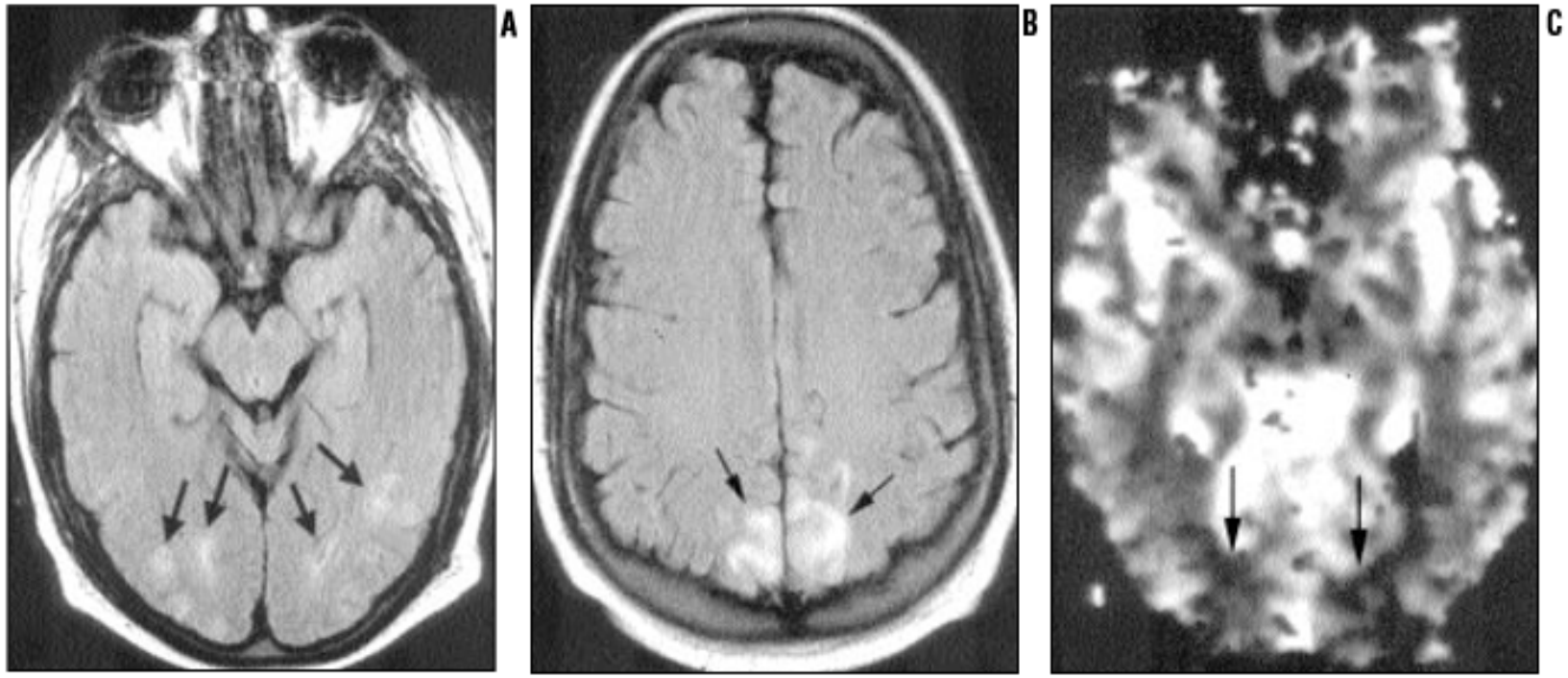


# Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES) Etiyoloji

- Hipertansif ensefalopati,
- Eklampsi, Hipomagnezemi, steroidler,
- Siklosporin nörotoksisitesi ve nöbeti takip eden postiktal durumlardır.

## Semptomları

- Değişken ve spesifik olmayan baş ağrısı
- Konfüzyon, şuur bulanıklığı, bulantı kusma, görme bozukluğu
- Nöbet
- Kortikal körlük
- Koma(çok nadir)



**Resim 9.** Akut myeloid lösemi nedeniyle kemik iliği transplantasyonu yapılmış siklosporin-A tedavisi altındaki 32 yaşındaki erkek hasta şuur bulanıklığı ve görme bozukluğu ile başvuruyor. **(A)** ve **(B)** Aksiyel FLAIR MR kesitlerinde PRES ve siklosporin nörotoksitesi için karakteristik kortikal ve daha ziyade subkortikal beyaz cevher ödemi izleniyor (*oklar*). **(C)** MR perfüzyon ağırlıklı görüntüde rCBV haritası bilateral oksipital loblarda azalmış perfüzyonu gösteriyor (*oklar*).



## PRES'te Tedavi

- Hastanın tansiyonu düzenlenmeli,
- Siklosporin / takrolimus kesilmeli ve/veya doz azaltılmalı.  
Alternatif tedaviler düşünülmelidir,
- Ödem tedavisi
- Yakın semptom kontrolü ve destek tedavisi yapılmalıdır,



# Siklosiporin Kullanan Hastalarda Hemşirelik Yaklaşımı-1

- İlaç düzeyinin takibi ve önemi hakkında hasta detaylı bilgilendirilmelidir,
- İlacın her gün aynı saatlerde alınması gerektiği ve düzenli ilaç kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir
- Düzenli kan basıncı kontrolleri yapılmalıdır, gerekirse uygun antihipertansif tedavi başlanmalıdır (isradipin, nifedipin vb)
- Aşırı ultraviyole ışığına maruz kalmamalı, eş zamanlı ultraviyole B yada PUVA foto kemoterapisi almamalıdır, cilt güneş ışığında korunmalıdır, uygun koruyucu kıyafetler ve yüksek korumalı güneş kremleri kullanmalıdır
- Uzun süreli ilaç kullanan hastaların enfeksiyona yatkınlığı arttığı için düzenli enfeksiyon belirtileri hakkında hasta bilgilendirilmeli ve profilaktik tedaviler kullanılmalıdır,



# Siklosporin Kullanan Hastalarda Hemşirelik Yaklaşımı-2

- Düzenli kan lipid düzeyleri takip edilmelidir, uygun diyet düzenlenmesi yapılmalıdır,
- Magnezyum düzeyi takip edilmelidir, hipomagnezemide nörolojik semptom/belirtiler için yakın takip edilmelidir. Gerekirse magnezyum takviyesi yapılır,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu açısından hastalar yakın takip edilmeli, gerekli hidrasyon sağlanmalıdır,
- Genel hijyen konusunda hasta bilgilendirilmeli, diş ve diş eti enfeksiyonu açısından düzenli bakım ve kontrolleri yaptırılmalıdır,
- Sekonder malignensi riski açısından hasta bilgilendirilmeli, kendi kendine muayene öğretilmelidir,



	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>			Anemi, trombositopeni	Mikro-anjiyopatik hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom	
<b>Endokrin hastalıklar</b>				Menstrüel rahatsızlıklar, jinekomasti	
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Hiperlipidemi	Anoreksi, hiperürisemi, hiperkalemi hipomagnezemi		Hiperglisemi	
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Tremor, baş ağrısı	Parestezi	Konvülsiyonlar, konfüzyon, dezoryantasyon, dış uyarıya cevap vermede azalma, ajitasyon, uykusuzluk, vizüel rahatsızlıklar, kortikal körlük, koma, parezi, serebellar ataksi gibi ensefalopati belirtileri	Motor polinöropati	Benign intrakraniyal hipertansiyona sekonder olası görme bozukluğuyla birlikte papilla ödemi de içeren optik disk ödemi
<b>Vasküler hastalıklar</b>	Hipertansiyon				
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>		Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, gingival hiperplazi.		Pankreatit	
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>		Hepatik disfonksiyon			
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		Hipertrikoz	Alerjik döküntü		
<b>Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>		Kas krampları, miyalji		Kas zayıflığı ve miyopati	
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	Renal yetmezlik				
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>		Yorgunluk.	Ödem, kiloda artı		



Sabur, öyle bir güçtür ki,  
Dileyene dağı devirtir.

