Journal of Ilam University of Medical Sciences
P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Comparison between the efficacy and safety of de novo Everolimus plus low dose Cyclosporin protocol and standard regimen (Cyclosporine plus Cellcept) in renal transplant patients

Nooshin Dalili [1*], Fatemeh Pour-rezagholi [1], Maryam Mousavi [1], Morvarid Alinezhad [1], Reza Asadzadeh [2], Sadra Ashrafi [3], Shiva Samavat [1]

[1] Dept of Nephrology, Labbafinezhad Medical Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences
[2] Dept of Nephrology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Iran
[3] Shahid Beheshti Medical School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: Oct. 10, 2023
Revised: Oct. 29, 2023
Accepted: Oct. 31, 2023
Published Online: Apr. 30,2024

**** Correspondence to:***
Nooshin Dalili
Dept of Nephrology, Labbafinezhad Medical Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences
Email:
nooshindalili4@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: Although many years have passed since the first successful kidney transplantation, there are still numerous questions about the best immunosuppression regimen for these patients. Various studies have demonstrated that long-term use of calcineurin inhibitors can be associated with reversible changes accompanied by irreversible damage to all kidney compartments, leading to both acute and chronic nephrotoxicity. Nowadays, the goal is to optimize available immunosuppressive regimens and reduce the calcineurin inhibitor dose as much as possible while protecting the transplanted kidney from rejection. The present study aimed to compare renal function, Cytomegalovirus infection, BK nephropathy rate, and biopsy-proven acute rejection in two regimens: an everolimus plus reduced calcineurin inhibitor-based regimen versus a standard dose calcineurin-inhibitor protocol with mycophenolic acid.

Material & Methods: This was a 12-month, open-label, randomized study of 60 Iranian kidney transplant recipients (aged 18-65). The first group received cyclosporine at a dose of 3.5 mg per kilogram of body weight together with everolimus 0.75 mg twice a day, along with corticosteroids, and the second group received cyclosporine at a dose of 6 mg per kilogram of body weight along with mycophenolic acid 1 gram twice a day, along with corticosteroids. All patients received thymoglobulin induction.

Results: Renal function based on glomerular filtration rate in two groups 6 and 12 months after transplantation did not show a statistically significant difference. Furthermore, there was no difference between the two groups regarding the incidence of transplant rejection, while the rate of cytomegalovirus and BK infection within the first year after transplantation was lower in the group that received everolimus.

Discussion & Conclusion: The present study suggested non-inferiority and overall safety of de novo everolimus-based regimen in Iranian kidney transplant recipients with preserved renal function and significantly lower viral infections without increasing the risk of acute rejection in the first post-operation year, which could impact long-term outcomes and offer renal benefits versus the standard calcineurin-inhibitor based regimens.

Keywords: CMV infection, Kidney transplantation, Rejection

➢ **How to cite this paper**
Dalili N, Pour-rezagholi F, Mousavi M, Alinezhad M, Asadzadeh R, Ashrafi S, samavat Sh. Comparison between the efficacy and safety of de novo Everolimus plus low dose Cyclosporin protocol and standard regimen (Cyclosporine plus Cellcept) in renal transplant patients. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2024;32(1): 13-25.

© The Author(s)
Publisher: Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

مقایسه اثربخشی و ایمنی پروتکل استفاده Denovo از Everolimus با دوز پایین سیکلوسپورین در برابر پروتکل با دوز استاندارد سیکلوسپورین وCellceptبر پیشگیری از ایجاد عفونت CMV وBK virus و میزان بقای شش ماه ویکساله پیوند در گیرندگان پیوند کلیه

نوشین دلیلی [۱*]، فاطمه پوررضاقلی [۱]، مریم السادات موسوی [۱]، مروارید علی نژاد [۲]، رضا اسدزاده [۲]، صدرا اشرفی [۳]، شیوا سماوات [۱*]

[۱] بیمارستان لبافی نژاد ، مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن کلیوی،دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی ، تهران ،ایران
[۲] گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام
[۳] کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن کلیوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران،ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۱۸
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۷
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۹
تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۲/۱۱

نویسنده مسئول:
نوشین دلیلی
شیما سماوات
بیمارستان لبافی نژاد ، مرکز تحقیقات بیماریهای مزمن کلیوی،دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی ، تهران ،ایران
Email:
nooshindalili4@gmail.com

چکیده

مقدمه: با گذشت سال‌ها از اولین مورد موفقیت‌آمیز پیوند کلیه، هنوز دربارهٔ بهترین رژیم سرکوب ایمنی در این بیماران پرسش‌های بسیاری وجود دارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که استفادهٔ طولانی‌مدت از داروهای دستهٔ مهارکنندهٔ کلسی نورین می‌تواند با نفروتوکسیسیتهٔ مزمن همراه باشد و به آسیب غیرقابل‌برگشت به عضو پیوندی منجر شود؛ بنابراین، هدف استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی و کاهش دوز مهارکننده‌های کلسی نورین تا حدی ممکن است که ریسک پس زدن پیوند را هم اضافه نکند. این مطالعه با هدف مقایسهٔ عملکرد کلیوی و میزان عفونت‌های ویروسی و وقوع رد پیوند پس از پیوند کلیه در بیماران با دو رژیم درمانی متفاوت شامل اورولیموس به‌همراه دوز پایین مهارکنندهٔ کلسی نورین در برابر دستورالعمل استاندارد مهارکنندهٔ کلسی نورین همراه با مایکوفنولیک اسید در ۶۰ بیمار پیوندی طراحی و اجرا شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به‌صورت تصادفی، در دو گروه از بیماران پیوند کلیه با سن ۱۸ تا ۶۵ سال و به مدت ۱۲ ماه انجام گرفت. گروه اول سیکلوسپورین با دوز ۳/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌همراه اورولیموس ۰/۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز، همراه با کورتیکواستروئید دریافت کردند و گروه دوم سیکلوسپورین ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به‌همراه مایکوفنولیک اسید یک گرم دو بار در روز، همراه با کورتیکواستروئید دریافت نمودند. همهٔ بیماران اینداکشن با تیموگلوبولین دریافت کرده بودند.

یافته‌های پژوهش: عملکرد کلیوی بر اساس GFR در دو گروه پس از ۶ و ۱۲ ماه پس از پیوند، تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداد؛ همچنین دربارهٔ وقوع رد پیوند نیز میان دو گروه تفاوتی مشاهده نشد، درحالی‌که میزان عفونت سیتومگالوویروس و BK در عرض یک سال اول پس از پیوند، در گروهی که اورولیموس دریافت کردند، پایین‌تر بود.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که رژیم اورولیموس و دوز پایین مهارکنندهٔ کلسی نورین را می‌توان به‌صورت de novo در بیماران پیوندی به‌کار برد، بدون اینکه خطر رد پیوند در آنان افزایش یابد و درعین‌حال، ممکن است بتواند از میزان بروز عفونت‌های ویروسی پس از پیوند بکاهد.

واژه‌های کلیدی: پیوند کلیه، سیتومگالوویروس، عفونت، رد پیوند

استناد: دلیلی نوشین، پوررضاقلی فاطمه، موسوی مریم السادات ، علی نژاد مروارید، اسدزاده رضا، اشرفی صدرا، سماوات شیوا. مقایسه اثربخشی وایمنی پروتکل استفاده Denovo از Everolimus با دوز پایین سیکلوسپورین در برابر پروتکل با دوز استاندارد سیکلوسپورین وCellceptبر پیشگیری از ایجاد عفونت CMV وBK virus ومیزان بقای شش ماه ویکساله پیوند در گیرندگان پیوند کلیه. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، اردیبهشت ۱۴۰۳؛۳۲(۱): ۱۳-۲۵.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

مقدمه

در سال‌های اخیر، بر راهبردهای سرکوب ایمنی که با کاهش دوز مهارکننده‌های کلسینورین (CNIs) پس از پیوند کلیه همراه باشد، تأکید ویژه‌ای شده است. (۱). یکی از این موارد، استفاده از everolimus به‌عنوان مهارکننده‌های راپامایسین در پستانداران (mTOR)، به‌منظور کاهش دوز CNIها است (۳، ۲). Everolimus پرولیفراسیون سلول‌های T را از طریق عامل‌های رشد بلوک می‌کند، درحالی‌که CNIها ترانس کریپشن ژن اینترلوکین ۲ را در مراحل اولیه مهار می‌سازند (۵، ۴). ازآنجاکه نفروتوکسیسیتی مرتبط با CNIها با مهارکننده‌های mTOR اتفاق نمی‌افتد، یک هدف اصلی استفاده از mTORها جلوگیری از آسیب هیستولوژیک گرافت مرتبط با CNI است. علاوه بر آن، مزایای دیگر مهارکننده‌های mTOR شامل فعالیت ضد پرولیفراتیو در کاهش رشد تومورها و بدخیمی‌های de novo (۶–۸، ۲)، آثار محافظت قلبی (۱۱–۹، ۲) و شواهد کاهش عفونت CMV (۱۲) نیز مدنظر هستند. راهبردهای مختلفی بر پایهٔ everolimus برای کاهش دوز CNIها وجود دارد (۱۴، ۱۳) که از آن جمله، رژیم de novo everolimus را می‌توان ذکر کرد.

کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که در جمعیت‌های با خطر ایمونولوژیک پایین تا متوسط، رژیم everolimus با کاهش دوز سیکلوسپورین نسبت به رژیم با دوز استاندارد سیکلوسپورین، کارایی سرکوب ایمنی خود را از دست نمی‌دهد (۱۷–۱۵). بر پایهٔ این مطالعات، دوز مصرفی CNI در بیماران درمان‌شده با everolimus به‌طور روتین کاهش‌یافته است (۱۹، ۱۸). رژیم دارویی everolimus با کاهش دوز CNI با رژیم معمولی مایکوفنولیک اسید (MPA) و دوز استاندارد CNI در سه کارآزمایی بالینی در پیوند کلیه de novo بررسی‌شده است (۲۳–۲۰). بزرگ‌ترین این کارآزمایی‌ها، کارآزمایی A2309 است که یک کارآزمایی چندمرکزی ۲۴ ماهه است و در آن، بیماران با پیوند کلیهٔ de novo برای اولین بار به‌طور تصادفی به گروه‌های everolimus با کاهش دوز سیکلوسپورین و یا MPA با دوز استاندارد سیکلوسپورین وارد شدند (۲۲). پیامد کارایی عملکرد پیوند (شامل رد پیوند تأییدشده با بیوپسی) میان گروه‌های everolimus و MPA مشابه بود (۲۴). تجزیه‌وتحلیل تکمیلی نشان داد که پایین‌ترین میزان سوء عملکرد کلیه (بر پایهٔ eGFR یا کراتینین سرم یا حضور پروتئینوری) زمانی مشاهده گردید که سطح سیکلوسپورین به کمتر از 100 ng/mL رسیده بود (۲۵) که با نفروتوکسیسیتی وابسته به دوز مرتبط با CINها همخوانی داشت (۲۷، ۲۶). در هر صورت، در حال حاضر everolimus با هدف 8-3 ng/mL برای تعادل میان کارایی و نیز ایمنی در پیوند کلیه، de novo همراه با کاهش CNI توصیه می‌شود. ازآنجاکه تاکنون در کشور ما، مطالعه‌ای دربارهٔ تأثیر رژیم درمانیde novo everolimus به‌همراه کاهش دوز سیکلوسپورین در پیوند کلیه صورت نگرفته است، مطالعهٔ حاضر به‌منظور مقایسهٔ اثربخشی و ایمنی دستورالعمل استفاده Denovo از Everolimus با دوز پایین سیکلوسپورین با دوز استاندارد سیکلوسپورین و Cellcept بر پیشگیری از ایجاد عفونت CMV و BK virus و میزان بقای پیوند در گیرندگان پیوند کلیه، در بیمارستان لبافی‌نژاد طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش‌ها

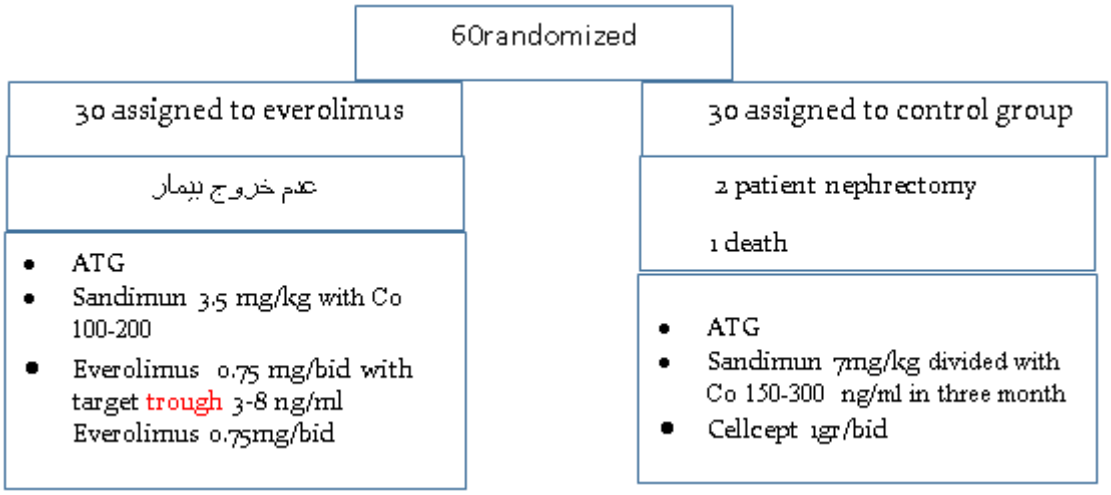
این مطالعهٔ کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) بر روی بیماران پیوند کلیهٔ بخش پیوند بیمارستان شهید دکتر لبافی‌نژاد در سال ۱۳۹۹–۱۳۹۸ انجام شد. ۶۰ بیمار تحت پیوند کلیه به‌ترتیب انجام پیوند وارد مطالعه گردیدند و به‌طور تصادفی، به دو گروه مورد (داروی everlimus) ۳۰ بیمار و کنترل (داروی Sandimun) ۳۰ بیمار تقسیم شدند. بااین‌حال، در گروه مورد، دو بیمار به علت عارضه نفرکتومی گردیدند و یک بیمار هم به‌سبب نارسایی قلبی فوت کرد. درنهایت، تجزیه‌وتحلیل داده‌ها در ۵۷ بیمار برای ۶ ماه و ۲۷ بیمار برای یک سال صورت گرفت.

پس از توضیح نحوهٔ انجام مطالعه برای بیماران و اخذ رضایت‌نامهٔ کتبی برای شرکت در مطالعه، همهٔ بیماران واجد شرایط مطالعه به‌ترتیب انجام پیوند وارد مطالعه شدند. با استفاده از یک چک‌لیست محقق‌ساخته، خصوصیات دموگرافیک بیمار پیوندشده (سن، جنس، قد و وزن)،

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

خصوصیات بیماری کلیه (علت نارسایی کلیه و دیالیز پیش از پیوند) و خصوصیات پیوند کلیه (منبع پیوند، سن و جنس دهنده) جمع‌آوری گردید؛ سپس بیماران به‌طور تصادفی، در یکی از دو گروه قرار گرفتند: ۱. گروه اول تحت درمان با داروی everolimus با دوز 75/0 mg/bid با everolimus C0 برابر با 8-3 ng/mL در روز ۳ تا ۵ از شروع درمان به‌همراه Sandimun (Neoral) low dose با CNI level برابر ng/mL 200-100 در ماه اول، 100-75 ng/mL در ماه دوم و سوم، 100-50 ng/mL در ماه چهارم و 50-25 ng/mL در ماه ششم تا دوازدهم پیوند قرار گرفتند؛ ۲. گروه دوم تحت درمان با داروی Sandimun (Neoral) با دوز 6 mg/kg divided با C0 برابر با 300-100 ng/mL در سه‌ماههٔ اول به همراه cellcept با دوز 1 gr/bid قرار گرفتند.

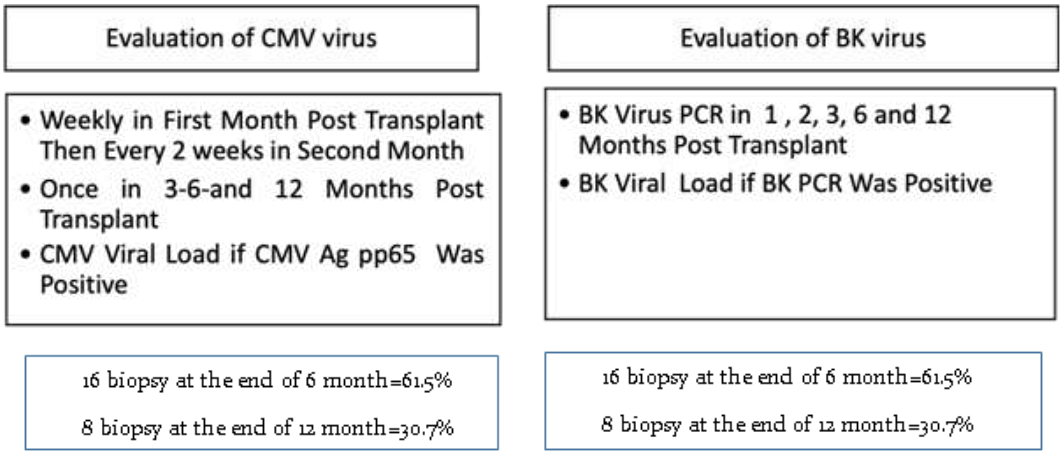
همهٔ بیماران پس از پیوند، تحت درمان با ATG قرار گرفتند. دوز کورتون در این مطالعه، در روز عمل 200 mg متیل پردنیزولون، در روز اول و دوم 2 mg/kg و حداکثر mg 120 روزانه و در روزهای سوم تا پنجم 1 mg/kg و حداکثر 70 mg روزانه بود. به دنبال آن، 1/0 mg/kg و حداکثر mg 5/7 روزانه دوز کورتون تا رسیدن به 30 mg روزانه کاهش یافت و این دوز برای مدت دو هفته ادامه یافت و سپس هر دو هفته 5 mg از دوز کورتون کاسته می‌شد تا به 15 mg روزانه برسد. پس از آن نیز، هر دو هفته 5/2 mg کاهش یافت، به‌طوری‌که تا پایان مطالعه، بیماران روزانه 5/7-5 mg پردنیزولون دریافت می‌کردند؛ همچنین همهٔ بیماران تا ماه سوم، پروفیلاکسی CMV گرفتند (شکل شمارهٔ ۱).



شکل شماره ۱. نحوهٔ قرار گرفتن بیماران در دو گروه درمانی.

۵۷ بیمار به مدت ۶ ماه و ۲۷ بیمار به مدت یک سال تحت پیگیری قرار گرفتند. برای بررسی وضعیت CMV، در ماه اول به‌صورت هفتگی، در ماه دوم هر دو هفته یک‌بار و در ماه‌های سوم تا ششم یک‌بار و یک‌بار هم در ماه ۱۲ بررسی CMV PP65 انجام گردید و در صورت مثبت شدن آن، در هر زمان بررسی CMV PCR viral load صورت گرفت؛ همچنین به‌منظور بررسی وضعیت BK virus، در ماه‌های اول، دوم، سوم و ششم و دوازدهم نیز BK virus PCR و در صورت لزوم BK virus viral load چک شد (شکل شمارهٔ ۲)؛ همچنین GFR در فواصل مختلف با استفاده از فرمول CKD-EPI محاسبه گردید. در صورت افزایش کراتینین، برای بررسی علت آن، بیماران تحت بیوپسی کلیه قرار گرفتند؛ همچنین بیوپسی کلیه در ماه ششم و دوازدهم حتی در حضور کراتینین طبیعی، برای بررسی وضعیت کلیهٔ پیوندی انجام شد. میزان مثبت شدن CMV یا BK virus و مدت‌زمان آن پس از پیوند و نیز میزان بقای پیوند کلیه میان دو گروه مقایسه گردید.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]



شکل شماره ۲. نحوهٔ قرار گرفتن بیماران در دو گروه درمانی

معیارهای ورود شامل سن بیشتر از ۱۸ سال و زیر ۶۵ سال، نداشتن سابقهٔ قبلی پیوند کلیه، نداشتن سابقهٔ قبلی پیوند سایر اعضا، نداشتن panel مثبت با هر درجه، نداشتن پروتئین و مصرف نکردن مزمن کورتیکواستروئید و بیماران با BMI<29 kg/m2 بودند. معیارهای خروج نیز شامل ابتلا به HIV، HBV یا HCV، شمارش کامل نوتروفیل‌ها (ANC) کمتر از 1000 cells/µL، تعداد پلاکت‌ها کمتر از 50000 cells/µL و هموگلوبین کمتر از 0/8 g/dL، افزایش ALT، AST یا بیلی‌روبین بیشتر از دو برابر حداکثر نرمال، ابتلای هم‌زمان به عفونت‌های مهم و کنترل‌نشده، اسهال شدید، استفراغ شدید، سوءجذب یا اولسر پپتیک فعال، هیپرلیپیدمی شدید (کلسترول بیشتر یا مساوی 350 mg/dL و/یا تری‌گلیسرید بیشتر از 750 mg/dL) علی‌رغم درمان دارویی، آلرژی شناخته‌شده به everolimus، valganciclovir، ganciclovir، corticosteroids، cyclosporine A، ATG، Tacrolimus یا سایر داروهای رژیم درمانی، شرکت هم‌زمان در سایر کارآزمایی‌های بالینی، وجود سوءمصرف مواد یا هرگونه بیماری‌های روان‌پزشکی تداخل‌کننده با مصرف رژیم دارویی و ایجاد هرگونه عارضه جانبی غیرقابل‌تحمل از سوی بیمار حین انجام مطالعه بودند. همهٔ مفاد بیانیهٔ هلسینکی در این مطالعه رعایت شد و پس از تأیید در کمیتهٔ اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با ثبت کد اخلاق UNRC940401/18، مطالعه آغاز گردید. این مطالعه در سایت clinicaltrial.gov نیز با ID:NCT04906304 به ثبت رسید.

یافته‌های پژوهش

۵۷ بیمار به مدت ۶ ماه و ۲۷ بیمار به مدت یک سال تحت پیگیری قرار گرفتند. نتایج مقایسهٔ متغیرهای فردی و شاخص‌های آنتروپومتریک در دو گروه نشان داد که از نظر سن، جنس، وزن، قد و BMI تفاوت معنی‌داری نداشتند (P>0.05) (جدول شمارهٔ ۱).

جدول شماره ۱. مقایسهٔ متغیرهای فردی و شاخص‌های آنتروپومتریک دو گروه

گروه		تعداد	میانگین	انحراف معیار	P-value
سن	Everolimus	۳۰	۳۷/۲۶	۱۱/۹۶	*۰/۹۶۵
	Control	۳۰	۱۳/۳۷	۱۱/۲۳	
وزن (kg)	Everolimus	۳۰	۷۲/۶۶	۱۱/۹۱	*۰/۹۵۰
	Control	۳۰	۷۲/۹۰	۱۶/۵۰	
قد	Everolimus	۳۰	۱۷۲/۲۰	۸/۱۷	*۰/۳۵۷

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

(cm)	Control	۳۰	۱۷۰/۱۰	۹/۲۹	
BMI	Everolimus	۳۰	۲۴/۶۱	۴/۵۵	*۰/۶۲۵
	Control	۳۰	۲۵/۲۷	۵/۷۸	
جنسیت	گروه	Everolimus N(%)		Control N(%)	**۰/۴۱۷
	مذکر	۲۱ (۷۰ درصد)		۱۸ (۶۵ درصد)	
	مؤنث	۹ (۳۰ درصد)		۱۲ (۳۵ درصد)	

*تست t مستقل، ** آزمون مجذور کای

نتایج اختلاف معنی‌داری را میان دو گروه از نظر علت ESRD، مدت‌زمان ابتلا و سابقهٔ دیالیز پیش از پیوند نشان نداد (P>0.05) (جدول شمارهٔ ۲).

جدول شمارهٔ ۲. مقایسهٔ خصوصیات بیماری کلیه میان دو گروه

علت ESRD	گروه Everolimus (۳۰ بیمار)	گروه کنترل (۳۰ بیمار)	P value
دیابت	۲ (۶۶/۷ درصد)	۱ (۳۳/۳ درصد)	*۰/۳۱۰
فشارخون	۸ (۵۳/۳ درصد)	۷ (۴۶/۷ درصد)	
ADPKD	۳ (۷۵/۰ درصد)	۱ (۲۵/۰ درصد)	
سایر موارد***	۵ (۳۳/۳ درصد)	۱۰ (۶۶/۷ درصد)	
نامشخص	۱۲ (۵۲/۲ درصد)	۱۱ (۴۷/۸ درصد)	
مدت ابتلا (سال)	۷/۶±۸/۴	۴/۴±۷/۴	**۰/۱۵۲
سابقهٔ دیالیز پیش از پیوند (سال)	۱۱ (۶۵ درصد)	۱۴ (۸۲ درصد)	**۰/۲۴۴

*آزمون مجذور کای، ** تست t مستقل، *** سایر علل شامل ریفلاکس، مثانهٔ نوروژنیک، عفونت ادراری، کیست کلیه و SLE

نتایج آماری نشان داد که در گروه Everolimus، منبع پیوند بیشتر از نوع جسد و در گروه کنترل، بیشتر از فرد زنده بود؛ اما این تفاوت معنی‌دار نبود؛ همچنین تفاوت معنی‌داری میان سن دهنده و نیز مدت‌زمان ایسکمی سرد مشاهده نشد (P>0.05) (جدول شمارهٔ ۳).

جدول شمارهٔ ۳. مقایسهٔ خصوصیات پیوند میان دو گروه

خصوصیات پیوند		گروه Everolimus (۳۰ بیمار)	گروه کنترل (۳۰ بیمار)	P value
منبع پیوند	جسد	۱۵ (۵۰ درصد)	۲۰ (۶۶/۶۶ درصد)	*۰/۱۹۰
	زنده	۱۵ (۵۰ درصد)	۱۰ (۳۳/۳۴ درصد)	
جنس دهنده	مرد	۲۶ (۶۶/۸۶ درصد)	۱۹ (۶۳/۳۳ درصد)	*۰/۰۳۷
	زن	۴ (۳۳/۱۳ درصد)	۱۱ (۳۶/۶۶ درصد)	
سن دهنده (سال)		۳۱/۸±۰۳/۶	۳۳/۹±۰۶/۸	**۰/۴۰۰
مدت‌زمان ایسکمیک (ساعت)		۰:۲۷±۲:۴۰	۰:۴۹±۲:۴۹	**۰/۵۲۳

* آزمون مجذور کای، ** تست t مستقل

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

میان دو گروه مطالعه از نظر مدت‌زمان بستری پس از پیوند و بستری مجدد در طول مطالعه، تفاوت معنی‌دار آماری گزارش نشد (P>0.05) (جدول شمارهٔ ۴).

جدول شمارهٔ ٤. مقایسه مدت‌زمان بستری پس از پیوند و بستری مجدد در طول مطالعه میان دو گروه

مدت‌زمان بستری (روز)	گروه Everolimus (۳۰ بیمار)	گروه کنترل (۳۰ بیمار)	P value*
بستری پس از پیوند	۱۰/۳±۷۳/۵۱	۱۴/۸±۱۷/۰۵	۰/۲۶۱
بستری مجدد در طول مطالعه	۱/۱±۰۶/۱۷	۰/۱±۸۰/۰۶	۰/۳۴۳

*تست t مستقل

داده‌ها نشان می‌دهد که میان دو گروه از نظر ایجاد هیپرکلسترولمی، هیپرتری‌گلیسریدمی، لکوپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P>0.05) (جدول شمارهٔ ۵).

جدول شمارهٔ ۵. مقایسهٔ وضعیت آزمایش‌ها در طول مطالعه میان دو گروه

آزمایش‌ها	گروه Everolimus (۳۰ بیمار)		گروه کنترل (۲۸ بیمار)		P value*
	دارد	ندارد	دارد	ندارد	
هیپرکلسترولمی (کلسترول بالاتر از ۲۴۰ mg/dL)	۷ (۲۳/۳ درصد)	۲۳ (۷۶/۷ درصد)	۵ (۱۷/۹ درصد)	۲۳ (۸۲/۱ درصد)	۰/۶۰۷
هیپرتری‌گلیسریدمی (تری‌گلیسرید بالاتر از ۲۰۰ mg/dL)	۱۱ (۳۶/۷ درصد)	۱۹ (۶۳/۳ درصد)	۷ (۲۵ درصد)	۲۱ (۷۵ درصد)	۰/۳۳۷
لکوپنی (WBC کمتر از ۲۵۰۰/mL)	۰ (۰ درصد)	۳۰ (۱۰۰ درصد)	۱ (۶/۳ درصد)	۲۷ (۹۴/۴ درصد)	۰/۴۸۳
آنمی (هموگلوبین کمتر از ۹ mg/dL)	۲ (۶/۷ درصد)	۲۸ (۹۳/۳ درصد)	۳ (۱۰/۷ درصد)	۲۵ (۸۹/۳ درصد)	۰/۶۲۲
ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ /mL)	۲ (۶/۷ درصد)	۲۸ (۹۳/۳ درصد)	۲ (۷/۱ درصد)	۲۶ (۹۲/۹ درصد)	۱/۰۰۰

* آزمون مجذور کای

۷ بیمار در طول بررسی یک‌سالهٔ پس از پیوند، مبتلا به BK virus شدند که ۲ بیمار در گروه Everolimus (ماه ۹ و ۱۲/ به‌طور متوسط ماه ۱۰) و ۵ بیمار در گروه کنترل (در ماه ۶، ۷، ۸ و ۹/ به‌طور متوسط ماه ۷) بودند. بااین‌حال، تفاوت معنی‌داری از این نظر میان دو گروه وجود نداشت؛ همچنین ۵ بیمار مبتلا به CMV شدند که ۴ بیمار در گروه کنترل (در ماه ۴، ۸ و ۱۱/ به‌طور متوسط ماه ۷) و یک بیمار در گروه Everolimus (ماه ۸) بود. علی‌رغم اینکه تعداد ابتلا در گروه کنترل نسبت به گروه everolimus بیشتر بود؛ اما تفاوت معنی‌داری از این نظر میان دو گروه وجود نداشت (جدول شمارهٔ ۶).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

جدول شمارهٔ ٦. مقایسهٔ وضعیت CMV و BK virus در دو گروه

وضعیت CMV و BK virus و بروز آن در ماه	گروه Everolimus (۲۵ بیمار)		گروه کنترل (۲۰ بیمار)		P value*
	دارد	ندارد	دارد	ندارد	
CMV	۱(۴ درصد) in month 8	۲۴ (۹۶ درصد)	۴ (۲۰ درصد) in month 4,8, 11	۱۶ (۸۰ درصد)	۰/۵۵
BK	۲ (۸ درصد) in month 9,12	۲۳(۰/۹۲)	۵ (۰/۲۵) in month 6,7,8,9	۱۵ (۰/۷۵)	۰/۰۹۷

*تست t مستقل

دربارهٔ وضعیت عملکرد کلیه بر اساس GFR، همان‌طور که مشاهده می‌گردد، به‌استثنای ماه اول (P=0.02)، تفاوت معنی‌داری میان دو گروه در هیچ‌یک از دوره‌های زمانی دیده نشد (P>0.05) (جدول شمارهٔ ۷).

جدول شمارهٔ ۷. مقایسهٔ عملکرد کلیه بر اساس GFR محاسبه‌شده در طول مطالعه میان دو گروه

GRF (ماه)	گروه	N	میانگین	انحراف معیار	*P-value
discharge	Everolimus	۲۷	۶۸/۶۸	۱۷/۷۵	۰/۴۸
	کنترل	۲۶	۶۴/۷۰	۲۲/۹۴	
GFR Everolimus	۶۰ درصد <			۶۰ درصد <	
کنترل	۳۳/۳			۶۶/۶	
	۴۶/۱۵			۵۳/۸۵	
۱	Everolimus	۲۲	۶۹/۱۹	۲۰/۷۶	۰/۰۲
	کنترل	۲۰	۵۶/۱۷	۱۴/۵۰	
۲	Everolimus	۲۲	۶۱/۳۱	۱۹/۱۱	۰/۴۴
	کنترل	۲۰	۵۷/۴۵	۱۵/۵۵	
۳	Everolimus	۲۰	۶۴/۳۰	۲/۶۴	۰/۲۱
	کنترل	۱۷	58/58	۱۵/۱۲	
۴	Everolimus	۲۰	۵۹/۶۵	۱۰/۹۰	۰/۵۴
	کنترل	۱۸	۵۶/۷۲	۱۷/۷۶	
۵	Everolimus	۱۶	۶۳/۰۰	۱۲/۸۳	۰/۳۳
	کنترل	۱۲	۵۶/۵۲	۲۲/۱۵	
۶	Everolimus	۱۵	۵۷/۱۲	۱۵/۳۵	۰/۶۴
	کنترل	۱۸	۵۴/۱۹	۲۰/۲۸	
۱۲	Everolimus	۱۰	۵۲/۶۶	۱۶/۸۱	۰/۸۱
	کنترل	۱۱	۵۴/۶۰	۲۰/۶۹	

* تست t مستقل

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

در ۳۳ بیمار (۶۱/۵ درصد) در پایان ماه ششم و در ۱۶ بیمار در پایان ماه ۱۲ (۶۶/۶ درصد) بیوپسی انجام شد. تفاوت معنی‌داری میان دو گروه از نظر CNI toxicity یا درصد IF/TA وجود نداشت (جدول‌های شمارهٔ ۸ و ۹). در طول شش ماه مطالعه، در هیچ‌یک از بیماران graft loss یا مرگ رخ نداد. در ماه دوازدهم، رد پیوند با بیوپسی در ۴ بیمار تأیید گردید که ۳ بیمار در گروه کنترل و یک بیمار در گروه everolimus بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول شمارهٔ ۹).

جدول شمارهٔ ۸. مقایسهٔ نتایج بیوپسی پیوند میان دو گروه پس از شش ماه

نتایج بیوپسی		گروه Everolimus	گروه کنترل	P value*
CNI toxicity		۲	۱	۰/۷۷
AMR		۱	۱	
Tcell mediated rejection		۰	۱	
Chronic T1 Nephritis		۰	۲	
Viral Nephropathy		۰	۱	
CNI+ chronic TIN		۱	۰	
نمرهٔ IF/TA	۱۰ درصد>	۱۲	۱۱	۰/۹۰
	۱۰-۲۵ درصد	۵	۵	

* آزمون مجذور کای

جدول شمارهٔ ۹. مقایسهٔ نتایج بیوپسی پیوند میان دو گروه پس از دوازده ماه

نتایج بیوپسی		گروه Everolimus	گروه کنترل	P value*
Acute Tubulointerstitial Nephritis		۱	۰	۱/۰۰
Chronic T1 Nephritis		۰	۱	
TMR+ acute TIN		۰	۱	
Viral Nephropathy+ acute TIN		۰	۱	
نمره IF/TA	۱۰ درصد>	۳	۳	۱/۰۰
	۱۰-۲۵ درصد	۲	۲	
	۲۵ درصد>	۳	۳	

* آزمون مجذور کای

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعهٔ حاضر نشان داد که در بیماران مطالعه‌شده، وضعیت عملکرد کلیه بر اساس GFR تفاوت معنی‌داری میان دو گروه در فواصل زمانی متفاوت، به‌استثنای ماه اول نداشت؛ همچنین در مدت‌زمان بستری پس از پیوند و نیز تعداد بستری‌های مجدد در طول دورهٔ مطالعه بین دو گروه تفاوتی مشاهده نگردید و نیز تفاوت معنی‌داری میان دو گروه از نظر CNI toxicity یا درصد IF/TA دیده نشد. در ۴ بیمار

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

رد پیوند تأییدشده با بیوپسی اتفاق افتاد که ۳ بیمار در گروه کنترل و یک بیمار در گروه everolimus بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. ناشان و همکاران رژیم de novo everolimus (3mg/day) با کاهش دوز سیکلوسپورین و دوز کامل آن را از نظر شکست پیوند (رد پیوند تأییدشده با بیوپسی، مرگ، از دست دادن پیوند یا پیگیری نکردن بیمار) در فواصل زمانی ۶، ۱۲ و ۳۶ ماه مقایسه و عنوان کردند که رژیم everolimus با دوز کاهش‌یافتهٔ سیکلوسپورین به‌خوبی تحمل می‌شود و شکست پیوند کمتر و نیز عملکرد کلیه بهتری در مقایسه با رژیم everolimus با دوز کامل سیکلوسپورین دارد (۱۵).

تدسکو سیلوا و همکاران رژیم de novo everolimus با کاهش دوز سیکلوسپورین را با رژیم مایکوفنولات اسید (MPA) و دوز استاندارد سیکلوسپورین مقایسه کردند و نشان دادند که استفاده از everolimus با کاهش پیش‌روندهٔ دوز سیکلوسپورین تا ۶۰ درصد در سال اول، همراه با کارایی و عملکرد کلیوی مشابه رژیم MPA و دوز استاندارد سیکلوسپورین همراه بوده است (۲۲). برتونی و همکاران کارایی سیکلوسپورین با دوز پایین و everolimus را با سیکلوسپورین با دوز استاندارد و مایکوفنولات را مقایسه نمودند و گزارش کردند که رژیم everolimus با مایکوفنولات قابل‌مقایسه است و با بروز کمتر DGF، میزان بقای یک‌ساله کمی بهتر، بالاتر بودن eGFR و پایین‌تر بودن فشارخون سیستولی همراه است(۲۱). سیبریک و همکاران کارایی de novo everolimus را در ۸۳۳ بیمار پیوند کلیه de novo طی ۲۴ ماه بررسی و گزارش کردند که everolimus با هدف 3-8 ng/mL به همراه کاهش ۶۰ درصد در سیکلوسپورین، با کارایی و عملکرد کلیه مشابه رژیم MPA به همراه دوز استاندارد سیکلوسپورین طی دو سال همراه است. بااین‌حال، عوارض جانبی منجر به قطع دارو در گروه everolimus بیشتر است (۲۴). درنهایت، ویتزکه و همکاران در یک مطالعه مروری در سال ۲۰۱۶، راهبردهای سرکوب ایمنی با Everolimus در پیوند کلیه را بررسی نمودند و عنوان کردند که کارآزمایی‌های بالینی کاهشی در کارایی سرکوب ایمنی رژیم Everolimus (با هدف 3-8 ng/mL) به همراه کاهش دوز CNI را در مقابل دوز استاندارد CNI به همراه مایکوفنولات اسید (MPA) در بیماران با خطر پایین تا متوسط گزارش نکرده‌اند. عملکرد کلیه در رژیم Everolimus و کاهش CNI در مقابل MPA و دوز استاندارد CNI بهتر بوده است (۲۰). مطالعهٔ ما نیز در ادامهٔ مطالعات پیشین، کارایی رژیم de novo everolimus را در بیماران پیوند کلیه در کشورمان بررسی کرد و نتیجه نشان داد که کارایی این رژیم با رژیم معمول قابل‌مقایسه است و می‌توان از این رژیم در بیمارانی استفاده نمود که به‌دقت انتخاب شوند.

برخی مطالعات تأثیر رژیم‌های everolimus را بر میزان بروز عفونت‌های ویروسی فرصت‌طلب CMV و BK virus بررسی نموده‌اند. برنان و همکاران میزان بروز CMV را در استفاده از everolimus در مقابل مایکوفنولات در بیماران پیوند کلیه de novo در سه کارآزمایی بالینی بررسی کردند. داده‌های مربوط به بروز CMV در ۲۰۰۴ بیمار در سه کارآزمایی بالینی A2309، B201 و B251 به‌صورت گذشته‌نگر بررسی شد تا تفاوت میان گروه‌های everolimus و مایکوفنولات مشخص گردد. Everolimus با دوزهای 5/1 mg/day یا 3 mg/day با دوز استاندارد یا کاهش‌یافتهٔ سیکلوسپورین و مایکوفنولات با دوز استاندارد سیکلوسپورین استفاده‌شده بود. نتایج نشان داد که بروز عفونت/سندرم و ویرمی در گروه everolimus به‌ویژه در افرادی که پروفیلاکسی دریافت نمی‌کنند، کاهش می‌یابد(۱۲). مطالعهٔ ما نیز در تأیید یافته‌های مطالعات پیشین نشان داد که میزان بروز CMV در این رژیم درمانی کمتر از درمان روتین است.

موسکارلی و همکاران تأثیر everolimus در ویرمی BK virus در مقایسه با مایکوفنولات اسید در بیماران پیوند کلیه de novo بررسی و عنوان کردند که everolimus باعث کاهش خطر ویرمی BK virus در بیماران پیوند کلیه می‌شود (۲۸). این یافته نیز در مطالعهٔ ما صدق می‌کند.

مطالعهٔ ما نشان داد که هیپر تری‌گلیسریدمی شیوع بیشتری در گروه درمان با de novo everolimus داشت؛ همچنین در گروه درمان با de novo everolimus عوارضی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

نظیر DVT و اندوکاردیت نیز اتفاق افتاد که بررسی رابطهٔ این رژیم با این‌گونه عوارض نیازمند مطالعات با حجم نمونه‌های بالاتر است.

با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان عنوان کرد که رژیم درمانی de novo everolimus با هدف سطح سرمی 8-3 ng/mL و کاهش دوز سیکلوسپورین به‌اندازهٔ رژیم درمانی معمول با CNIها کارایی دارد. بااین‌حال، عوارض جانبی مخصوص به خود دارد که باید موردتوجه قرار گیرد.

پیشنهاد می‌شود، با تکرار پژوهش‌ها در این زمینه با به حداقل رساندن دوز CNI و استفاده از مهارکننده‌های m-TOR، میزان بروز عفونت ویروسی بدون افزایش رد پیوند بررسی گردد. البته لازم است پیگیری بیماران حدود ۵-۳ سال صورت گیرد تا بتوان دربارهٔ PTLD نظر داد؛ بنابراین، پیشنهاد می‌شود که این مطالعه در چند مرکز با حجم نمونهٔ بیشتر انجام گردد تا بتوان به نتایج شفاف‌تری دست یافت.

سپاس‌گزاری

نویسندگان مقاله از همکاران مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن کلیهٔ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و نیز گروه داخلی و کارکنان آزمایشگاه بیمارستان لبافی‌نژاد تشکر می‌کنند که نهایت همکاری را در اجرای این طرح داشتند.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله هیچ‌گونه تعارضی در منافع اعلام نکردند.

کد اخلاق

UNRC940401/18

حمایت مالی

مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن کلیوی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در تأمین بخشی از هزینه‌های این طرح مشارکت داشته است.

مشارکت نویسندگان

در این مقاله عبارت است از: مفهوم‌سازی: فاطمه پوررضا قلی؛ روش پژوهش و اجرا: نوشین دلیلی و شیوا سموات؛ تحلیل داده‌ها: مریم‌السادات موسوی و رضا اسدزاده؛ نگارش متن: مروارید علی‌نژاد؛ بازبینی: صدرا اشرفی.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

References

1. Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2011;22:2107-18. doi: 10.1681/ASN.2010111160.
2. Dantal J. Everolimus: preventing organ rejection in adult kidney transplant recipients. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 767-78. doi:10.1517/14656566.2012.662955.
3. Gurk-Turner C, Manitpisitkul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinical reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor. Transplantation 2012;94:659-68. doi: 10.1097/TP.0b013e31825b411c.
4. 4.Pascual J, Boletis IN, Campistol JM. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. Transplant Rev 2006;20:1-18.doi: 10.1016/j.trre.2005.10.005.
5. Schuurman HJ, Cottens S, Fuchs S, Joergensen J, Meerloo T, Sedrani R, et al. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: synergism with cyclosporine. Transplantation 1997;64:32-5. doi: 10.1097/00007890-199707150-00007.
6. Euvrard S, Boissonnat P, Roussoulières A, Kanitakis J, Decullier E, Claudy A, et al. Effect of everolimus on skin cancers in calcineurin inhihitor-treated heart transplant recipients. Transpl Int 2010;23(8):855-7. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.01010.x.
7. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2006;17:581-9. doi: 10.1681/ASN.2005090993.
8. Gutiérrez-Dalmau Á, Campistol JM. The role of proliferation signal inhibitors in post-transplant malignancies. Nephrol Dial Transplant 2007;22 Suppl 1:i11-6. doi: 10.1093/ndt/gfm084.
9. Tarantino G, Capone D. Inhibition of the mTOR pathway: a possible protective role in coronary artery disease. Ann Med 2013; 45: 348-56. doi:10.3109/07853890.2013.770333.
10. Paoletti E, Amidone M, Cassottana P, Gherzi M, Marsano L, Cannella G. Effect of sirolimus on left ventricular hypertrophy in kidney transplant recipients: a 1-year nonrandomized controlled trial. Am J Kidney Dis 2008;52:324-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.04.018.
11. Zeier M, Van Der Giet M. Calcineurin inhibitor sparing regimens using m-target of rapamycin inhibitors: an opportunity to improve cardiovascular risk following kidney transplantation? Transpl Int 2011;24:30-42. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01140.x.
12. Brennan DC, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K, et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. Am J Transplant 2011;11:2453-62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03674.x.
13. Durrbach A, Rostaing L, Tricot L, Ouali N, Wolf P, Pouteil-Noble C, et al. Prospective comparison of the use of sirolimus and cyclosporine in recipients of a kidney from an expanded criteria donor. Transplantation 2008;85:486-90. doi: 10.1097/TP.0b013e318160d3c9.
14. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko Š, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007;357:2562-75. doi: 10.1056/NEJMoa067411.
15. Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T, et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. Transplantation 2004;78:1332-40. doi: 10.1097/01.tp.0000140486.97461.49.
16. Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D, et al. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. Transplantation 2008;85:821-6. doi: 10.1097/TP.0b013e318166927b.
17. Langer RM, Hene R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H, Ciechanowski K, et al. Everolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. Transpl Int 2012;25:592-602. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01465.x.
18. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Everolimus with Optimized Cyclosporine Dosing in Renal Transplant Recipients: 6-Month Safety and Efficacy Results of Two Randomized Studies. Am J Transplant 2004;4:626-35. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00389.x.
19. Qazi Y, Shaffer D, Kaplan B, et al. Efficacy and safety of everolimus with low-dose tacrolimus in de novo renal transplant recipients; 12-month randomized study. Am J Transplant 2017;17:1358-69. doi: 10.1111/ajt.14090.
20. Witzke O, Sommerer C, Arns W. Everolimus immunosuppression in kidney transplantation: What is the optimal strategy?

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]

Transplant Rev (Orlando) 2016;30:3-12. doi: 10.1016/j.trre.2015.09.001.
21. Bertoni E, Larti A, Rosso G, Zanazzi M, Di Maria L, Salvadori M. Good outcomes with cyclosporine very low exposure with everolimus high exposure in renal transplant patients. J Nephrol 2011;24:613-8. doi: 10.5301/JN.2011.6247.
22. Tedesco-Silva Jr H, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients. Am J Transplant 2010;10:1401-13. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03129.x.
23. Albano L, Berthoux F, Moal MC, Rostaing L, Legendre C, Genin R, et al. Incidence of delayed graft function and wound healing complications after deceased-donor kidney transplantation is not affected by de novo everolimus. Transplantation 2009;88:69-76. doi: 10.1097/TP.0b013e3181aa7d87.
24. Cibrik D, Silva Jr HT, Vathsala A, Lackova E, Cornu-Artis C, Walker RG, et al. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. Transplantation 2013;95:933-42. doi: 10.1097/TP.0b013e3182848e03.
25. Shihab FS, Cibrik D, Chan L, Kim YS, Carmellini M, Walker R, et al. Association of clinical events with verolimus exposure in kidney transplant patients receiving reduced cyclosporine. Clin Transplant 2013;27:217-26. doi: 10.1111/ctr.12045.
26. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. Transplantation 2004; 78:557-65. doi: 10.1097/01.tp.0000128636.70499.6e.
27. Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E, Citterio F, Rigotti P, Cossu M, et al. Everolimus with very low-exposure cyclosporine an in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. Transplantation 2009;88:1194-202. doi: 10.1097/TP.0b013e3181bb43ec.
28. Moscarelli L, Caroti L, Antognoli G, Zanazzi M, Di Maria L, Carta P, et al. Everolimus leads to a lower risk of BKV viremia than mycophenolic acid in de novo renal transplantation patients: a single-center experience. Clin Transplant 2013;27:546-54. doi: 10.1111/ctr.12151.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-10-10]