

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK RENAL TRANSPLANTASYON
HASTALARINDA TAKROLİMUS IPV İLE BÖBREK
FONKSİYONLARI İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. TUTKU DOĞAN KUZUCA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. H. KİBRİYA FİDAN

ANKARA
TEMMUZ 2022

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK RENAL TRANSPLANTASYON
HASTALARINDA TAKROLİMUS IPV İLE BÖBREK
FONKSİYONLARI İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. TUTKU DOĞAN KUZUCA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. H. KİBRİYA FİDAN

ANKARA
TEMMUZ 2022

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, uzmanlık tezim ile ilgili her adımda desteklerini esirgemeyen, çok saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. H. Kibriya Fidan’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgileri ile yoluma ışık tutan, her türlü bilgi ve beceriyi bizlere kazandırmak için çabalayan başasistanı olarak da çalışmaktan onur duyduğum çok saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aysun Bideci ve diğer tüm hocalarıma,

Uzmanlık tezimin hazırlık aşamasında her adımda yol gösterici olan çok saygıdeğer hocam Prof. Dr. H. Oğuz Söylemezoğlu’na,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm yandal asistanlarımız ve asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük emeği veren, her zaman yanımda olan sevgili annem Asude Doğan ve sevgili babam Abdulkadir Doğan’a,

Destegini her zaman hissettiren hayat arkadaşım Dr. Barış Can Kuzuca’ya,

Hayatımın her alanında ona örnek olmak için çabalayacağım canım kızım Duru Kuzuca’ya,

Ve tabi ki bir Türk kadını olarak bu günlere gelebilmemde en büyük emeğin sahibi, Ulu Önderim Mustafa Kemal Atatürk’e gönülden teşekkür ederim.

Dr. Tutku Doğan Kuzuca

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi	4
2.1.2. Türkiye’de Son Dönem Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi.....	5
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Bulguları	6
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığında Değerlendirme	7
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Komplikasyonları	7
2.1.6 Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi	8
2.2. Renal Replasman Tedavisi	8
2.2.1. Renal Replasman Tedavisi Epidemiyolojisi	8
2.2.2. Renal Replasman Tedavisi Etiyolojisi	9
2.2.3. Renal Replasman Tedavisi Seçimi.....	10
2.2.4. Renal Replasman Tedavisi Zamanlaması	11
2.3. Renal Transplantasyon.....	12
2.3.1. Renal Transplantasyon Avantajları	14
2.3.2. Preemptif Transplantasyon	14
2.3.3. Renal Transplantasyon Kontraendikasyonları	15
2.3.4. Renal Transplantasyonda Donör seçimi	16
2.3.5. Renal Transplantasyon Öncesi Değerlendirme.....	17
2.4. İmmüsupresyon.....	17
2.5. Takrolimus	20
2.5.1. Takrolimus Etki Mekanizması	21
2.5.2. Takrolimus Endikasyonları ve Uygulama Şekli	22

2.5.3. Takrolimus Farmakokinetik Özellikleri.....	23
2.5.4. Takrolimus Yan Etkileri.....	24
2.5.5. Takrolimus İlaç-İlaç Etkileşimleri	26
2.5.6. Takrolimus Kan Konsantrasyonunun Önemi.....	26
2.5.7. Takrolimus IPV	27
2.5.8. Takrolimus IPV Değerini Etkileyen Faktörler:.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR	37
5.TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR	61
7.KAYNAKLAR.....	63
8.ÖZET.....	75
9.ABSTRACT	76
10.ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye’de RRT Gerektiren SDBH’nin İnsidans ve Prevelansı	6
Şekil 2. Takrolimusun Kimyasal Yapısı.....	21
Şekil 3. Takrolimus Etki Mekanizmasının Şematik Gösterimi	22



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çocuklar İçin GFR'ye Göre KBH Evreleri.....	4
Tablo 2. 2020 Yılı İçinde İlk Kez RRT'ye Başlayan Hastaların (Pediatrik Yaş Grubu Dahil) Uygulanan RRT Tipine Göre Dağılımı.....	5
Tablo 3. Örneklemin Nihai Yaş Ortalaması.....	37
Tablo 4. Cinsiyet ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 5. Örneklemin KBH Etiyoloji Dağılımı.....	39
Tablo 6. KBH Etiyolojisi ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 7. Örneklemin Transplant Yaş Ortalaması.....	40
Tablo 8. Transplant Yaşı ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 9. Örneklemin Donör Özelliğinin Dağılımı	41
Tablo 10. Donör özelliği ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 11. HLA uyumu ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 12. Örneklemin Antihipertansif Kullanımı	43
Tablo 13. Antihipertansifler ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 14. Takrolimus Kan Konsantrasyonu ve Kreatinin Korelasyon İlişkisi	45
Tablo 15. Takrolimus Kan Konsantrasyonu ve GFR Korelasyon İlişkisi.....	46
Tablo 16. Takrolimus IPV ve Kreatinin Korelasyon İlişkisi.....	47
Tablo 17. Takrolimus IPV ve GFR Korelasyon İlişkisi.....	48

KISALTMALAR

ACEi	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ANZDATA	: Avustralya ve Yeni Zelanda Diyaliz ve Transplant Kayıt Formu
cKiD	: Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı Kohort Çalışması
CV	: Varyasyon Sabiti
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FKBP-12	: FK506 (Takrolimus) Bağlayıcı Protein
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
FSGS	: Fokal Segmental Glomerüloskleroz
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	: Hemodiyaliz
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IL-2	: İnterlökin 2
IPV	: Inpatient Variability
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçları İyileştirme Vakfı
MPGN	: Mezengioproliferatif Glomerulonefrit
NAPRTCS	: Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Denemeleri ve İş birliği Çalışmaları
PD	: Periton Diyalizi
PUV	: Posterior Üretral Valv
RNA	: Ribonükleik asit
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
UNOS	: Birleşik Devletler Organ Paylaşım Ağı
VUR	: Vezikoüreteral Reflü

1. GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), renal hasar ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 3 aydan fazla bir süre $<60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ olması olarak tanımlanır. Konjenital, edinsel, kalıtsal ya da metabolik renal hastalık sonucunda gelişebilir. Tedavisi GFR'nin progresif kaybıyla kötüleşen, azalmış ya da kaybolmuş renal fonksiyonları yerine koymayı ve renal fonksiyon bozukluğunun ilerlemesini yavaşlatmayı amaçlar.

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH), hastanın renal fonksiyon bozukluğunun mevcut renal fonksiyonla ve tıbbi tedaviyle hemostazın ve yaşamın sürdürülemeyeceği bir noktaya ilerlediği durumu gösterir. Bu noktada renal replasman tedavisi (RRT) gerekli olur. Hemodiyaliz (HD), periton diyalizi (PD) ve renal transplantasyon RRT'nin bileşenleridir.

Renal transplantasyon SDBH'li çocuklar için optimal tedavi olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle uygulanan immunsupresyon protokollerine hakimiyet greft ve hasta sağkalımı açısından önem arz etmektedir.

Takrolimus 1990'lı yıllarda kliniklerde kullanılmaya başlandığından bu yana immunsupresif tedavinin merkezindedir (1). Solid organ transplantasyonunda yaygın şekilde kullanılan immunsupresif ilaçtır. İdeal yarar ve toksisite arasındaki optimum dozun bulunması oldukça dikkat gerektirir. Farklı kişiler üzerindeki etkisinin değişkenliğine ek olarak bir kişi üzerindeki etkisinin de değişkenliği takrolimusun klinik kullanımındaki zorluğunun nedenlerindendir.

Takrolimus-IPV (Intra-patient variability, Hasta Özelindeki Değişkenlik) belli bir süre zarfında verilen doz sabit kalmasına rağmen ilacın kandaki konsantrasyon değişkenliğini ifade eder. Ani takrolimus IPV değişimleri akut/kronik rejeksiyon ile uzun dönemde kötü transplante böbrek fonksiyonları ile ilişkili bulunmuştur.

Takrolimus IPV'nin değerlendirilmesi günlük klinik pratikte transplantasyonun olası sonuçlarını tahmin etmek ve greft fonksiyonunu korumak açısından yararlı olacaktır. Takrolimus odaklı immunsupresif tedavi ile akut dönem rejeksiyonlar ve komplikasyonlar ciddi ölçüde azalmış; ilk bir yıldaki morbidite ve mortalite oranları düşmüştür.

Çalışmamızın amacı takrolimus IPV'nin transplant hastalarında prognoz tahmin etmede, greft ve hasta sağkalımında önemli bir prediktor olarak kullanılabileceğini göstermekti. Yaygın olarak IPV değerlendirilmelerinin yapılmasının transplantasyon ile uğraşan hekimlere tedavi ve takip süresince ciddi anlamda yararlı olacağını, greft kayıp riskini azaltacağını düşünmekteyiz.

Çocuklarda renal transplantasyon sonrasında takrolimus IPV ve böbrek fonksiyonları ile alıcı yaşı, cinsiyeti, KBH etiyolojisi, alıcı-verici arasındaki HLA uyumu, donör özelliği, diyare durumu ve antihipertansif kullanımı ilişkilerinin incelenmesini çalışmanın sekonder amaçlarıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı

KBH, geri döndürülemez nitelikteki böbrek hasarı ve/veya böbrek fonksiyonlarında azalma durumuna karşılık gelir. Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçları İyileştirme Vakfı (KDIGO) tanı kriterleri ve sınıflandırması, KBH olan çocukların bakımında, klinik uygulamada, araştırmada ve halk sağlığında kullanılan standarttır (2):

- Diğer KBH belirteçlerinin mevcut olup olmadığına bakılmaksızın, üç aydan uzun bir süre boyunca $GFR < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$
- Proteinüri, albüminüri, renal tübüler bozukluklar, histolojik veya görüntüleme yoluyla saptanan patolojik anormallikler dahil olmak üzere yapısal hasar/böbrek fonksiyonu anormalliklerinin eşlik ettiği $GFR < 60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$.

GFR tüm işleyen nefronların filtrasyon hızlarının toplamını temsil eder. >2 yaş hastalar için KBH'nin şiddeti, GFR'ye dayalı aşamalar halinde kategorize edilir (Tablo 1):

Tablo 1. Çocuklar İçin GFR'ye Göre KBH Evreleri

Evre 1	GFR ≥ 90 ml/dk/1,73 m ²	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı
Evre 2	GFR 60-89 ml/dk/1,73 m ²	GFR'de hafif azalma ile birlikte böbrek hasarı
Evre 3	GFR 30-59 ml/dk/1,73 m ²	GFR'de orta derecede azalma
Evre 4	GFR 5-29 ml/dk/1,73 m ²	GFR'de şiddetli azalma
Evre 5	GFR < 15 ml/dk/1,73 m ² veya diyaliz	Böbrek yetersizliği

Serum kreatinin bazlı formüller genellikle KBH'li çocuklarda GFR için kullanılır; tipik olarak hastanın boyu, serum kreatinin ve klinik laboratuvar tarafından kullanılan kreatinin testine dayanan sabit bir "k" kullanılarak hesaplanır:

$$\text{GFR} = "k" \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinin}$$

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Pediyatrik KBH epidemiyolojisi hakkında doğru veriler elde etmek zordur. Yapılan bir çalışmada RRT gerektiren SDBH insidansı; Yeni Zelanda 18/1 milyon, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 15,5/1 milyon, Batı Avrupa ve Avustralya 9,5/1 milyon, Rusya $< 4/1$ milyon şeklindedir (3).

Pediyatrik KBH insidansı ve prevalansı erkek çocuklarında kız çocuklarından daha fazladır. Erkeklerde artmış KBH riski, böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalilerinin daha yüksek insidansından kaynaklanmaktadır.

7000'den fazla KBH olan hastayı içeren Kuzey Amerika Pediatrik Böbrek Denemeleri ve İş birliği Çalışmaları (NAPRTCS) kronik böbrek yetmezliği veri tabanında, KBH'nin ortaya çıkışındaki yaş dağılımı şu şekildedir: <12 ay %15, 12-23 ay %5,2, 2-5 yaş %15,7, 6-12 yaş %32,1, 13-17 yaş %28,3, 18- 21 yaş %3,7 (4).

2.1.2. Türkiye’de Son Dönem Böbrek Yetmezliği Etiyolojisi

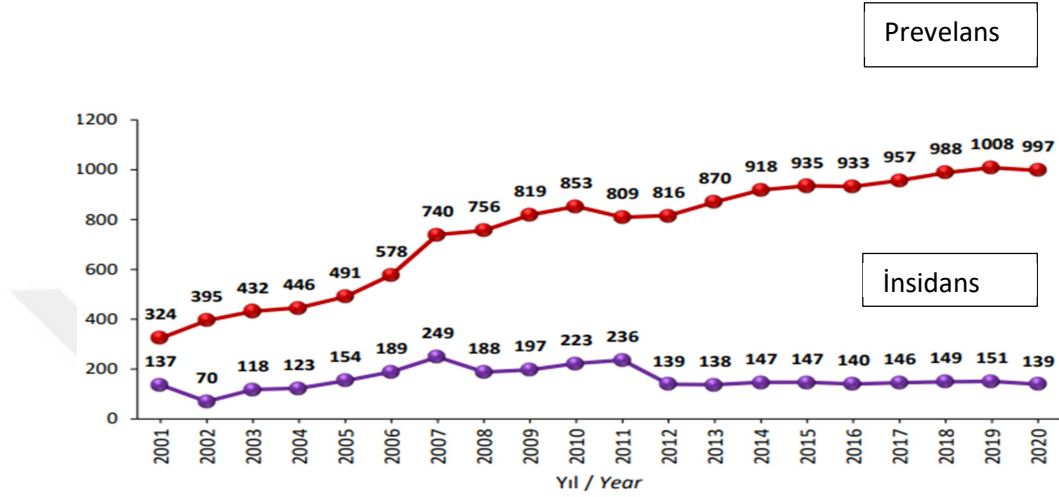
2020 yılı içerisinde pediatrik renal transplantasyon yapılan 17 merkezden elde edilen verileri içeren T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği 2020 yılı Ortak Raporuna göre etiyojide en sık 6 hasta ile (%17,1) primer glomerulonefrit ve kistik böbrek hastalıkları görülmüştür. Diğer etiyojistik nedenler: nörojenik mesane, vezikoüreteral reflü (VUR) dışı doğumsal anomaliler, renal hipoplazi-displazi, amiloidoz, nefrolitiazis, VUR ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu (İYE), idiopatik şeklindedir (5).

Bu rapora göre 2020 yılı içinde ilk kez RRT’ye başlayan hastaların (pediatrik yaş grubu dahil) uygulanan RRT tipine göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir (5).

Tablo 2. 2020 Yılı İçinde İlk Kez RRT’ye Başlayan Hastaların (Pediatrik Yaş Grubu Dahil) Uygulanan RRT Tipine Göre Dağılımı

Hemodiyaliz	9081	% 78,31
Periton Diyalizi	1175	% 10,13
Transplantasyon	1340	% 11,56
Toplam	11596	100

Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidansı ve prevelansı şekil 1’de verilmiştir (5).



Şekil 1. Türkiye’de RRT Gerektiren SDBH’nin İnsidans ve Prevelansı

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik Bulguları

KBH’nin klinik prezentasyonu çeşitlidir ve altta yatan renal hastalığa bağlı olarak değişir. Kronik glomerulonefritli çocuk ve adolesanlar ödem, hipertansiyon, hematüri ve proteinüri ile gelebilirler. Konjenital renal hastalığı olan (özellikle renal displazi ve obstrüktif üropatiler vb.) çocuklar yenidoğan döneminde büyüme geriliği, poliüri, dehidratasyon ve üriner sistem enfeksiyonu ile gelebilirler. KBH’li hastaların fizik muayenesinde soluk ve sararmış görünimleri vardır. Uzun süreli tedavi edilmemiş KBH’li hastalar kısa boya ve renal osteodistrofinin kemik bulgularına sahip olabilirler.

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığında Değerlendirme

Anamnez, herhangi bir KBH belirtisini, komplikasyonunu veya KBH riskini artıran faktörleri tespit etmeye odaklanmıştır.

Fizik muayene; büyüme parametrelerinin ölçümü, hipertansiyon ve hipervolemi değerlendirmesi, kardiyak oskültasyon, anemi değerlendirmesi, ekstremitelerin nefrotik sendrom/sıvı tutulmasının bir göstergesi olarak ödem veya kemik mineral bozukluğunun bir göstergesi olarak herhangi bir deformite için incelenmesini içerir.

Laboratuvar, genellikle tanıyı desteklemek, KBH'nin ciddiyetini değerlendirmek ve ilişkili komplikasyonları tespit etmek için kullanılır.

Görüntüleme, KBH'nin altta yatan nedenini ve böbrek parankimal yapısını değerlendirmede yararlı olabilir: renal ultrasonografi, voiding sistoüretrogramı, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntülemeyi içerir.

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Komplikasyonları

KBH birçok komplikasyonu beraberinde getirir: özellikle sıvı-elektrolit bozukluğu, kemik mineral bozukluğu, anemi, hipertansiyon, dislipidemi, endokrin anomaliler, büyüme geriliği, üremik komplikasyonlar sık görülür.

Tek merkezli retrospektif bir çalışmada, KBH olan 366 çocukta ilişkili komplikasyonların şu insidansı bildirilmiştir: hipertansiyon %70, anemi %37,

kemik mineral bozukluğu %17, büyüme geriliği %12, elektrolit bozukluğu veya tedavi gerektiren metabolik asidoz %12 (6).

Çok merkezli ileriye dönük Çocuklarda Kronik Böbrek Hastalığı (CKiD) çalışmasında, evre 3-4 KBH olan 586 katılımcıdan elde edilen verilere dayalı olarak insidans şu şekildedir: anemi %38, büyüme geriliği %16, kontrolsüz sistolik hipertansiyon %14, kontrolsüz diyastolik hipertansiyon %13 (7).

2.1.6 Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi

KBH'li bir hastanın genel yönetimi rutin sağlık bakımı, böbrek hastalığının ilerlemesini önleme/yavaşlatma, KBH'nin komplikasyonlarını önleme/tedavi etme, böbrek yetmezliğine yaklaşırken böbrek replasman tedavisi için hazırlık ve RRT bileşenleri olan HD, PD ve renal transplantasyon tedavilerinin uygulanmasını içerir.

2.2. Renal Replasman Tedavisi

SDBH olan hastalarda RRT bileşenleri olan HD, PD ve renal transplantasyona ihtiyaç duyulmaktadır. RRT planlamasına çocuk KBH evre 4'e ulaştığında başlanır.

2.2.1. Renal Replasman Tedavisi Epidemiyolojisi

SDBH insidansındaki değişkenliğin, genetik ve çevresel faktörlerden, hastaları teşhis etme-yönetme becerisinden ve RRT'nin ne zaman başlatılacağına ilişkin eşikten etkilendiği düşünülmektedir (3). Özellikle, gelişmiş ülkelerin

SDBH'nin tespiti ve tedavisi için gerekli kaynaklara sahip olma olasılığı daha yüksektir.

ABD'de, pediatrik SDBH için RRT'ye başlama insidansı, 2016'da <21 yaş 1372 hasta ile yapılan bir çalışmada 13,8/1 milyon, Avrupa'da 2011 yılında 28/1 milyon, Birleşik Krallık'ta, 9-10/1 milyon arasında bulunmuştur (8-10).

ABD'de, 2006-2010 verileri ile karşılaştırıldığında, 2011-2015 yılları arasında mortalite oranları HD hastaları için %16,9, PD hastaları için %35,5 ve transplantasyon hastaları için %30,8 artmıştır. Bununla birlikte, HD ve PD yapılan çocuklarda mortalite, transplantasyon hastalarına göre sırasıyla 5,4 ve 2,2 kat daha yüksek bulunmuştur. 2015 verilerine göre <4 yaş hastalar için beklenen yaşam süresinin diyaliz hastaları için 22,0 yıl, transplantasyon alıcıları için 57,7 yıl ve genel popülasyon için 77,0 yıl olduğu tahmin edilmektedir. (11).

RRT'ye başlanan kızlarda mortalite erkeklerden daha yüksektir. Bu durum, SDBH'nin altta yatan nedenindeki farklılıklara bağlanabilir; kızların, primer sistemik hastalıklara sahip olma olasılığı daha yüksektir (4).

2.2.2. Renal Replasman Tedavisi Etiyolojisi

RRT gerektiren pediatrik SDBH'nin en yaygın nedeni böbrek ve idrar yolunun konjenital anomalileridir. Primer ve sekonder glomerulonefritler ve idiopatik etiyoloji diğer nedenler arasındadır (12).

2.2.3. Renal Replasman Tedavisi Seçimi

RRT seçimi, özellikle yaşa ve kaynaklara göre değişir. NAPRTCS merkezlerinden elde edilen verilere göre, transplantasyon alıcılarında preemtif transplantasyon oranı %25'tir. RRT'si diyalizle başlatılan çocukların %63'ü PD, %37'si HD ile başlamaktadır. En yaygın RRT ≤ 9 yaş çocuklar için PD, ≥ 10 yaş için HD'dir (4).

2014 Avustralya ve Yeni Zelanda Diyaliz ve Transplant Kayıt (ANZDATA) raporunda, ≤ 9 yaş çocuklarda başlangıç RRT %25 HD iken daha büyük çocuklarda bu oran %40'a kadar yükselmiştir (13).

Avrupa'da, başlangıç RRT %47 PD, %33 HD, %20 preemtif transplantasyondur. Birleşik Krallık'ta, 2014 itibariyle, <18 yaş hastaların %80'ine başlangıç RRT olarak preemtif transplantasyon, %12'sine HD ve %8'ine PD yapılmaktadır. 2016 sonunda ABD'de 9619 pediatrik SDBH popülasyonunda başlangıç RRT %72 preemtif transplantasyon, %17,2 HD, %10,6 PD şeklindedir. ABD'de, çocukların yaklaşık %40'ına, SDBH tedavisinin ilk yılında transplantasyon yapılmaktadır (14).

Preemtif transplantasyon tercih edilen RRT'dir. Diyaliz ihtiyacından önce gerçekleştirilir; çünkü:

- Renal transplantasyon sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçümleri, büyüme ve gelişimde diyalizden daha iyi sonuçlarla ilişkilidir.

- Kronik diyalize giren hastalarda, preemptif transplantasyon uygulananlara kıyasla mortalite daha yüksektir.
- Diyaliz, ailenin yaşam tarzı ve sosyal etkileşimleri için daha yıkıcıdır.
- Diyalizin önlenmesi, nakil başarısız olursa, ileride kullanılmak üzere vasküler ve peritoneal erişim bölgelerini korur.
- Diyalizde diyet ve sıvı kısıtlamaları gereklidir.
- Diyaliz, kardiyovasküler hastalık ve daha erken yaşlarda ortaya çıkan vasküler kalsifikasyon riskinde artış ile ilişkilidir.

Bu avantajlara rağmen, SDBH'li çocukların çoğunda preemptif transplantasyon oranları hala istenilen düzeylerde değildir. Diyalize ihtiyaç duymadan önce transplantasyon için gerekli hazırlık süresinin yetersiz olması, komorbidite, tıbbi tedaviye uyumsuzluk, aile uyumsuzluğu veya diğer faktörler nedeniyle transplantasyonun mümkün olmaması nedeniyle transplantasyon KBH evre 5'te ancak yapılabilmektedir.

2.2.4. Renal Replasman Tedavisi Zamanlaması

Yetişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda da GFR <15 ml/dk/1,73 m² de (KBH evre 5) RRT gereklidir.

Normal veya normale yakın büyümeyi sürdürmek için KBH'li çocuklarda RRT daha erken başlatılabilir. Yukarıda belirtildiği gibi, preemptif

transplantasyon; büyüme, gelişme, yaşam kalitesi ve hasta sağkalımı ile ilgili en iyi sonuçları sağlayan seçenek olduğu için tercih edilen yöntemdir.

2.3. Renal Transplantasyon

RRT'deki ilerlemelere rağmen renal transplantasyon SDBH olan çocuklar için en iyi tedavi yöntemidir. Bu, Avustralya ve Yeni Zelanda'da yapılan ve diyalizle mortalite riskinin renal transplantasyona göre dört kat daha yüksek olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (15).

Ülkemizde yapılan transplantasyon sayısı da hızla artış göstermektedir. Sağlık bakanlığının verilerine göre 2018 yılında Türkiye'de 3,874 renal transplantasyon gerçekleştirilmiştir.

2020 yılı içerisinde pediatrik renal transplantasyon yapılan 17 merkezden elde edilen verileri içeren T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği 2020 yılı Ortak Raporuna göre (5):

- 35 adet pediatrik renal transplantasyon yapılmıştır; bunların 31'i canlı vericiden (%88,6), 4'ü kadavradan (%11,4) yapılmıştır.
- Transplantasyon hastalarının 21'i erkek (%60), 14'ü kız (%40) dır.
- Hastaların yaşa göre dağılımında en büyük yüzde 10 hasta ile (%28,6) 15-18 yaş grubundadır.
- Canlı donörlerin 16'sı anne (%51,6), 10'u baba (32,3), 3'ü diğer akraba (%9,7), 2'si çapraz nakil (%6,4) şeklindedir.

- Transplantasyon öncesi hastaların 18'ine (%51,4) hemodiyaliz, 4'üne (%11,4) periton diyalizi, 9'una (%25,7) preemptif transplantasyon yapılmıştır.

- Preemptif transplantasyonun tamamı canlı donörden yapılmıştır.

- Etiyolojide en sık 6 hasta ile (%17,1) primer glomerulonefrit ve kistik böbrek hastalıkları görülmüştür. Diğer etiyolojik nedenler: nörojen mesane, VUR dışı doğumsal anomaliler, renal hipoplazi-displazi, amiloidoz, nefrolitiazis, VUR ve tekrarlayan İYE, idiopatik şeklindedir.

17 merkezden bildirilen verilere göre 2020'de renal transplantasyon yapılan çocuk hasta sayısı 35'tir; bu sayı Sağlık Bakanlığı verilerine göre 170'tir. COVID-19 pandemisi 2020 yılında renal transplantasyon yapılan çocuk hasta sayısının önceki yıllara göre belirgin olarak azalmasına yol açmıştır.

NAPRTCS kayıtlarına göre, SDBH'ye ilerleyen konjenital üriner sistem anomalilerine sahip erkeklerin daha fazla olması nedeniyle, kızlardan daha fazla erkek çocuklarına (%60) renal transplantasyon yapılmaktadır. Pediatrik alıcıların etnik kökenleri %59 beyaz, %17 siyah ve %17 Hispanik'tir. NAPRTCS verilerine dayanarak, KBH nedenlerine benzer şekilde renal transplantasyon yapılan çocuklarda aşağıdaki etiyolojiler kaydedilmiştir (12,16):

- Obstrüktif üropati ve renal aplazi/hipoplazi/displazi dahil konjenital anomaliler: %31

- Kalıtsal renal hastalıklar (Ör. Polikistik böbrek hastalığı, Nefronofitizis, Drash Sendromu): %16

- Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS): %12
- Glomerülonefritin diğer nedenleri (primer&sekonder): %11
- Reflü nefropatisi, pyelonefrit, interstisyel nefrit: %7
- Hemolitik üremik sendrom: %3
- Böbrek enfarktüsü: %1
- Wilms tümörü: %0,5
- Diğer tespit edilen nedenler: %13
- İdiopatik: %6

2.3.1. Renal Transplantasyon Avantajları

Renal transplantasyon yapılan çocuklarda, diyaliz tedavisinde olanlara kıyasla sağkalım daha yüksektir. Benzer şekilde <6 yaş çocuklar, transplantasyondan sonra daha iyi büyüme eğrisine sahip olmaktadır (17). Sonuç olarak renal transplantasyon, SDBH olan çocuklar için tercih edilen RRT'dir.

2.3.2. Preemptif Transplantasyon

SDBH için ilk tedavi yönteminin transplantasyon olduğu tedavi biçimidir. Çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülür (18). Genellikle alıcıyla akraba olan canlı bir donörden gerçekleştirilir. Preemptif kadavra donör nakli için çocuklar da listelenebilir.

NAPRTCS kayıtlarında, çocuklarda preemptif transplantasyon oranı %25'tir. Yaklaşık 40.000 primer renal transplantasyonun retrospektif bir

alışmasında preemptif transplantasyon, allogreft kaybı ve mortalitede azalmayla ilişkilendirilmiştir (12).

Preemptif transplantasyonun yapılamadığı veya önerilmediğı bazı durumlar vardır:

- Transplantasyon öncesi nefrektomi ihtiyacı
- Sürekli yüksek otoantikor titrelerine sahip otoimmün hastalıktan kaynaklanan SDBH
- Aktif enfeksiyonlar
- Primer böbrek hastalığının aktif olup ilerleme göstermesi
- Ailenin KBH tedavisine uymaması, alıcı için gerekli olan düzenli bakımın yapılamaması

Mevcut verilere dayanarak, kontrendikasyon yoksa ve canlı bir donör varsa, preemptif renal transplantasyon önerilmektedir. Canlı bir donör yoksa hasta, diyalize ihtiyaç duymadan önce preemptif transplantasyon yaptırma ihtimaline karşı aktif kadavra donör bekleme listesine alınmalıdır.

2.3.3. Renal Transplantasyon Kontraendikasyonları

- Kontrolsüz ekstrarenal malignansiler
- Sistemik sepsis
- İrreversible multiorgan yetmezliği
- Şiddetli kardiyak/pulmoner disfonksiyon
- Yaşamı tehdit eden ekstrarenal hastalık

- Dolaşımdaki antiglomerüler bazal membran antikorlarının yüksek seviyeleri

2.3.4. Renal Transplantasyonda Donör seçimi

Birleşik Devletler Organ Paylaşım Ağı (UNOS) verilerinin çok değişkenli bir analizi ileri yaş canlı donörden renal transplantasyon yapılan hastaların, genç kadavra donörden yapılanlara göre daha uzun vadeli allogreft sağkalımına sahip olduğunu göstermiştir (19).

Canlı donörden renal transplantasyon ile ilgili avantajlar:

- Kötü allogreft fonksiyonu insidansı daha düşüktür.
- Uzun vadeli allogreft sağkalımı daha yüksektir.
- Diyaliz önlenebilir veya transplantasyon zamanına önceden karar verildiği için diyaliz süresi kısaltılabilir.

Bu avantajlara rağmen, canlı donörlerin oranı ülkeler ve bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (20).

Canlı donörler genel tercih olmasına rağmen, hızla ilerleyen fokal glomerüloskleroza olduğu gibi, allogreft kaybına yol açan nökseden hastalık riskinin yüksek olduğu durumlarda kadavra donör tercih edilebilir.

2.3.5. Renal Transplantasyon Öncesi Değerlendirme

Renal transplantasyondan önce alıcı komplikasyonlarını azaltmak, allogreft ve hasta sağkalımını artırmak için şu değerlendirme ve hazırlıklar yapılmalıdır:

- Donöre karşı HLA antikorlarının tespiti
- Varsa idrar yolu anormalliğinin düzeltilmesi
- Herhangi bir enfeksiyonun tespiti ve tedavisi
- Rutin çocukluk dönemi aşılarının tamamlanması
- Nefrektominin uzun vadede yararlı olup olmayacağının gözden geçirilmesi

2.4. İmmüsupresyon

Pediyatrik renal transplantasyonda allogreft sağkalımını arttıran en önemli gelişme, immüsupresif ilaçların kullanılması olmuştur. Hedef, ilaç toksisitelerini sınırlarken akut rejeksiyonu önleyerek allogreft sağkalımını optimize eden immüsupresif ajanların en iyi kombinasyonunu bulmaktır.

İmmüsupresyonun amacı, ilaç yan etkilerini en aza indirirken akut rejeksiyonu önlemektir. Renal transplantasyon yapılan çocuklarda, immüsupresyon üç kategoriye ayrılır:

- İndüksiyon tedavisi- Akut rejeksiyonu önlemek için perioperatif dönemde uygulanan yoğun immüsupresyon

- İdame tedavisi- Perioperatif dönemden sonra akut rejeksiyonu önlemek için immüsupresif tedavi
- Akut rejeksiyon tedavisi- Akut rejeksiyonu tedavi etmek için immüsupresif tedavi

Bu amaçla kullanılan immüsupresifler şunlardır:

Antilenfosit Globulin

- Anti-timosit Globulin: Poliklonal at kaynaklı anti lenfosit globülindir.
- rATG-timoglobulin: Poliklonal tavşan kaynaklı bir antilenfosit globulindir.
- OKT3: 1987 yılında kullanıma sunulmuştur. Klinikte kullanılan ilk monoklonal antilenfosit antikorudur. Lenfosit CD3 kompleksine bağlanarak hızlı hücre lizisine neden olur. Diğer antilenfosit antikor preparatlarına kıyasla yan etki riski yüksektir ve net yararı gösterilememiştir; bu nedenlerle kullanımı sınırlıdır.

Alemtuzumab

Anti CD-52 antikorudur. Kronik lenfositik löseminin tedavisi için onaylanmıştır; transplantasyon için onaylanmamıştır.

Basiliximab

Şu anda mevcut olan tek IL-2 reseptör antikorudur.

Kortikosteroidler

İndüksiyon tedavisi için en sık kullanılan biyolojik olmayan ajandır. En sık immunsupresif etkileri antijen sunan hücreler ve T hücreleri üzerinedir.

Kalsinörin İnhibitörleri

- Siklosporin: *Tolypocladium inflatum* mantarının bir metabolitidir. T lenfosit aktivasyonunun erken bir aşamasında etki eder; IL-2'nin ve diğer sitokinlerin, proto-onkogenlerin ve sitokin reseptörlerinin transkripsiyonunu inhibe eder.
- Takrolimus: Detaylı olarak incelenecektir.

Mikrofenolat Mofetil

1995 yılında klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Aktif komponenti olan mikrofenolik asit, inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin seçici ve geri dönüşümlü inhibitörüdür. Etki mekanizması pürin sentezinin durdurulmasına dayanır.

Azatiopürin

Karaciğerde metabolize olarak, önce 6-merkaptopurine daha sonra da aktif formu 6-tioinosinik asite dönüşmektedir. Hücrenin DNA'sı ile birleşerek pürin nükleotid sentezini inhibe eder; RNA sentez ve metabolizmasını bozar.

mTOR İnhibitörleri

- Sirolimus: 1975'te *Streptomyces hygroscopicus*'dan elde edilmiş makrosiklik bir laktondur. Lenfositlerin proliferatif yanıtını bloke eder.

- Everolimus: Sirolimustan türeyen sinyal inhibitörüdür.

Kortikosteroidlerin ve kalsinörin inhibitörlerinin kullanımını ve toksisitesini azaltmak amacıyla pediatrik renal transplantasyonda kullanılmaktadır.

Belatacept

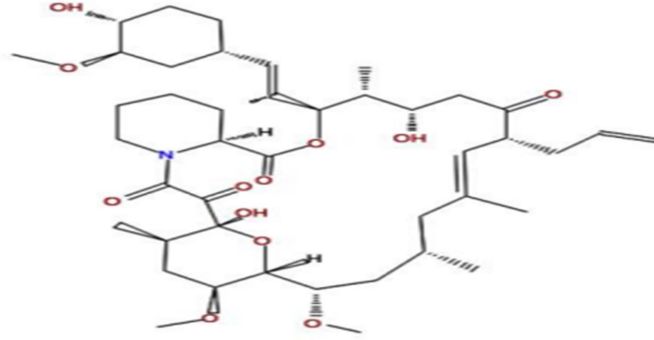
Seçici bir kostimülasyon blokaj ajanıdır; renal transplantasyonda idame immünosupresyon için onaylanan ilk biyolojik ajandır.

2.5.Takrolimus

Kalsinörin inhibitörleri son on yılda pediatrik transplantasyon için immünosupresyonun temel dayanağı olmuştur ve greft sağkalım oranlarında devam eden iyileşmeyi açıklamaktadır (21,22).

İki kalsinörin inhibitörü arasındaki seçim merkez tercihine bağlı olmakla birlikte, siklosporin ile ilişkili istenmeyen kozmetik etkilerdeki artış ve takrolimus ile görülen azalmış akut rejeksiyon oranı nedeniyle takrolimus tercih edilen ajandır.

Takrolimus, *Streptomyces tsukubaensis*'den elde edilmiş immunsupresif özellikleri olan, molekül ağırlığı 822 kDa olan makrolid türevi bir antibiyotiktir (C₄₄H₆₉NO₁₂) (Şekil 2) (23-25)



Şekil 2. Takrolimusun Kimyasal Yapısı

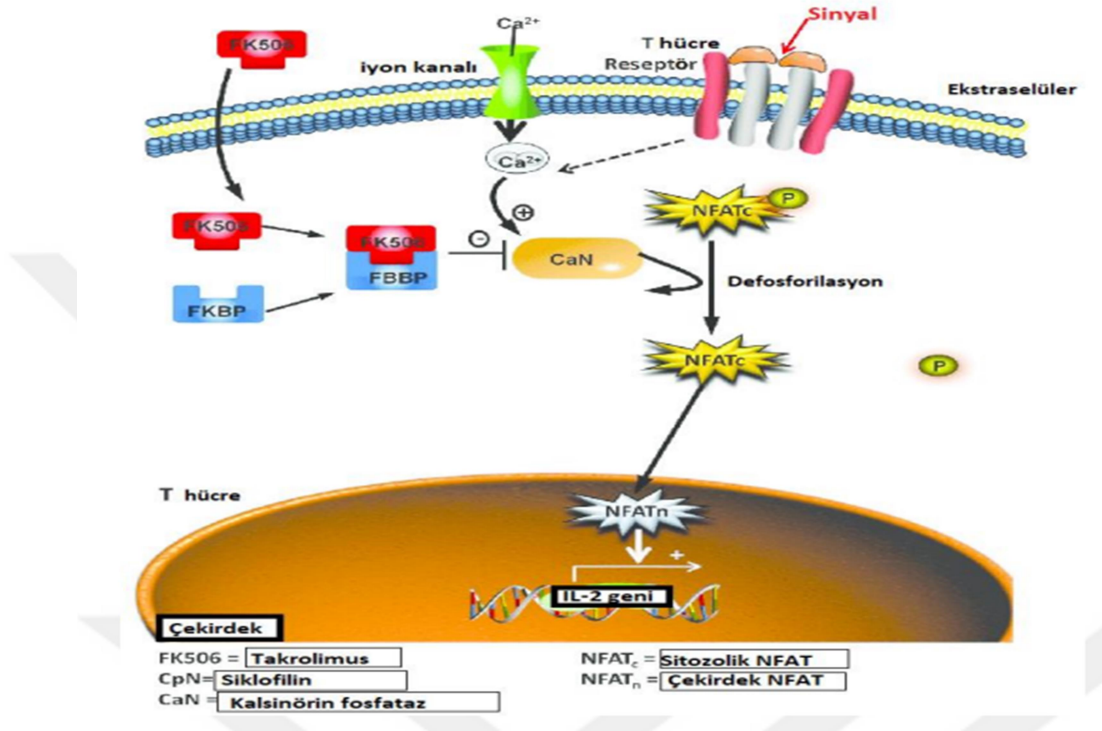
İlk defa 1987’de izole edilmiş ve 1994’te Amerika Gıda ve İlaç Kurumu tarafından karaciğer nakli sonrasında kullanımı için onaylanmıştır (26). Etkililiğinin ve yan etki profilinin diğer immunosüpresif ajanlardan daha iyi olması nedeniyle; böbrek, akciğer, kalp gibi tüm transplantasyon operasyonları sonrası ilk tercih edilen ajan olmuştur (27).

Takrolimusun aktivitesi siklosporin ile benzemesine rağmen, takrolimus daha düşük dozlarda, akut rejeksiyon sıklığını daha fazla azaltmaktadır (28). Yapılan in vivo ve in vitro immunosüpresyon modellerinde takrolimusun siklosporinden 10-100 kat daha etkili olduğu tespit edilmiştir (29).

2.5.1. Takrolimus Etki Mekanizması

Takrolimus, yüksek derecede lipofilik bir moleküldür; etkisini hücre içinde bulunan takrolimus bağlayıcı proteine (FKBP-12) bağlanarak göstermektedir. Bu kompleks, kalsiyum/kalmoduline bağlı bir fosfataz olan kalsinörine bağlanmakta

ve aktivitesini inhibe etmektedir (30,31). Takrolimus etki mekanizması şekil 3'te gösterilmiştir (Şekil 3) (32).



Şekil 3. Takrolimus Etki Mekanizmasının Şematik Gösterimi

2.5.2. Takrolimus Endikasyonları ve Uygulama Şekli

Takrolimus, renal transplantasyon hastalarında cerrahi müdahaleden sonraki yaklaşık 24 saat içerisinde başlamaktadır (33). Çocuklarda renal transplantasyon sonrası akut rejeksiyonu önlemek için başlangıç dozu 0,2-0,3 mg/kg/gün, ikiye bölünmüş şekilde uygulanmaktadır. Nakil sonrası ilerleyen dönemlerde ise hedeflenen kan ilaç düzeyine ve hastanın klinik seyrine göre doz titrasyonu yapılmaktadır (34).

2.5.3. Takrolimus Farmakokinetik Özellikleri

Emilimi

Oral alımı takiben sindirim sisteminde hızla absorbe olmakta, kandaki pik plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1-3 saatte ulaşmaktadır (35). Araştırmalarda, bağırsaklardan hızla absorbe edilmesine rağmen oral biyoyararlanımının %20-25 aralığında olduğu tespit edilmiştir (36). Emilim hızı ve derecesi açlık durumunda en fazladır. Yiyeceklerle birlikte alımı, emilimin hızını ve miktarını azaltmaktadır (37).

Dağılımı

Temel olarak alfa-1-asit glikoproteine ve daha az miktarda da serum albuminine, yüksek oranda (yaklaşık %99) bağlanmaktadır (38). Sistemik dolaşımda eritrositlere güçlü olarak bağlanması, tam kan konsantrasyonu/plazma konsantrasyonu dağılım oranının yaklaşık 20:1 olması ile sonuçlanmaktadır. Sistemik dolaşıma giren takrolimusun eritrositlere bağlanmayan kısmı ise lenfositlere girerek immunosüpresif etkisini göstermektedir (39). Yarılanma ömrü uzun ve değişkendir. Sağlıklı kişilerde ortalama yarı ömrü yaklaşık 43 saat iken renal transplantasyon yapılmış erişkin hastalardaki ortalama 15,6 saattir (40).

Metabolizması

Karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Temel metabolik yolları; hidroksilasyon, demetilasyon ve oksidasyondur. Bugüne kadar tespit edilmiş 15 metaboliti bulunmaktadır (36).

Eliminasyonu

%1'inden daha düşük bir oranı idrar ve gaitayla atılır; bu durum eliminasyon öncesi tamamen metabolize olduğuna işaret etmektedir. Metabolitlerinin yaklaşık %95'i safra yolu ile atılır (41). P-glikoproteinler, ince bağırsak enterositlerinin viluslarında bulunur ve absorbe edilmiş takrolimus intestinal lümene pompalayarak, intraselüler ilaç konsantrasyonunu düşürür (42). Yapılan araştırmalarda, ince bağırsaklardaki P-glikoprotein ekspresyonunun, bireyler arası 2 ile 8 kat arası farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (43).

2.5.4. Takrolimus Yan Etkileri

Genellikle, operasyon sonrasındaki birkaç ay içinde ortaya çıkmaktadır. Bu etkilerin çoğu geri dönüşlüdür, zamanla doza bağlı olarak azalmaktadır. Yüksek dozlarda kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler arasında: enfeksiyon, nefrotoksisite, nörotoksisite, diyabet, hipertansiyon, gastrointestinal irritabilite sayılabilir (44-46). Diğer yan etkiler arasında hipokalemi ve hipomagnezemi yer alır (46,47).

Enfeksiyon ve Neoplazm

Transplantasyonu takiben, ilk bir yıl içinde hastaların yaklaşık %75'i bir ya da birden fazla enfeksiyon geçirmektedir (48,49). İmmünosupresif tedavi alan hastalarda malignite riskinin arttığı, lenfoproliferatif bozuklukların da bulunduğu malign ve benign neoplazmların gözlemlendiği tespit edilmiştir (50).

Nefrotoksisite

Hastaların çoğunluğunda ortaya çıkan ve tedaviyi kısıtlayan bir etkidir (51). Bu etkiyi sadece takrolimus kullanımına bağlamak doğru değildir. Nefrotoksik etkisi olan diğer ilaçlar, önceden var olan veya devam eden renal hastalıklar da bu istenmeyen etkinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (52).

Nörotoksisite

Titreme (%35-56), baş ağrısı (%20-64), uykusuzluk (%24-32) minör nörolojik yan etkiler arasında bulunmaktadır (53). Nöbet, bilinç bozukluğu, koma gibi ciddi yan etkiler daha az sıklıkta görülmektedir ve yüksek takrolimus kan konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (44).

Metabolik Etkiler ve Diabetes Mellitus

Transplantasyon sonrası görülen diabetes mellitus, en önemli yan etkilerdendir. Greft ve hasta sağkalımını azaltırken, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite riskini artırmaktadır (54). Prevalansı, risk faktörleri ile değişkenlik göstermekle birlikte, sıklığı çok yaygın ($\geq 1/10$) olarak belirtilmektedir (55,56).

Hipertansiyon

Renal transplant hastalarının neredeyse %50'sinde ortaya çıkan bir yan etkidir (57).

Gastrointestinal İrritabilite

Diyare, bulantı, konstipasyon başlıca görülen gastrointestinal yan etkilerdir.

2.5.5. Takrolimus İlaç-İlaç Etkileşimleri

Sitokrom p450 3A4 ve 3A5 enzimlerinin inhibe ettiği veya indüklediği bilinen ilaçlar, takrolimusun metabolizmasını etkileyebilir ve takrolimus kan konsantrasyonlarını artırabilir/azaltabilirler:

- Ketokonazol, flukonazol gibi antifungal ajanlar (58, 59)
- Eritromisin, klaritromisin gibi antibiyotikler (40)
- Ritonavir, telaprevir gibi antiviraller (60)
- Diltiazem, verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri (61)
- Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar, oral antikoagülanlar, oral antidiyabetikler
- Bazı prokinetik ve antiasit ajanlar (62)

2.5.6. Takrolimus Kan Konsantrasyonunun Önemi

Dar terapötik pencereye sahip olması ve önemli yan etkileri nedeniyle ilacın hedef terapötik konsantrasyonlarda tutulması greft ve hasta sağkalımı için oldukça kritiktir (63). Takrolimus kan konsantrasyonunun ölçülmesi hastaya uygulanan ilaç dozunun, hedef terapötik değerlere ulaşp ulaşmadığının anlaşılmasına yardımcı olmaktadır.

Kan konsantrasyon takibi, özellikle rejeksiyon gelişme ihtimalinin yüksek olduğu operasyon sonrasındaki ilk günlerde oldukça önemlidir (64). Takrolimus kullanan renal transplant hastalarında yapılan bir çalışmada, kan düzeyleri 5 ng/ml'nin altında, subterapötik düzeyde kalan hastalarda rejeksiyon oranlarının

%30 olduğu ve toksisite görölmediği rapor edilirken; 10 ng/ml'nin üzerindeki hastalarda rejeksiyon oranlarının sadece %3 olduğu ancak toksisite riskinin %45 olduğu belirtilmektedir (65). Günümüzde takrolimus için en sık kullanılan ilaç düzeyi izlem yöntemi, son doz alınmadan hemen önce yapılan ölçümdür (65, 66).

2.5.7. Takrolimus IPV

Kişiler arasındaki yüksek kan konsantrasyon değışkenliğine ek olarak, takrolimus farmakokinetiği aynı kişide de değışkenlik gösterebilir. Buna 'intra-patient variability (IPV)' denir. IPV, sabit bir takrolimus dozu altında iken kişinin kanındaki ilaç seviyesinin değışkenliğidir. Bazı hastaların kan konsantrasyonları görece stabil olurken bazı hastalarda ise sabit doza rağmen kandaki takrolimus seviyeleri çok değışken olmakta ve bazen terapötik aralığın dışına çıkmaktadır. İkinci gruptaki hastalarda transplantasyonun sonuçları daha kötü olmaktadır.

Takrolimus IPV'nin değeriendirilmesinde varyans önemli bir parametredir. İstatistiksel varyans verilerin ortalama değeri etrafında nasıl şekillendiğini gösterir. Varyasyon sabiti (CV) ise IPV kuantifikasyonunda bir başka önemli bileşendir (67,68). CV, varyasyonun istatistiksel ifadesidir ve standart deviasyonun saptanmasında yararlıdır (69-73). Takrolimus IPV hesaplanırken göz önüne alınması gereken bir başka önemli husus ise takrolimus konsantrasyonu ve dozunun hesaplandığı zaman dilimidir. Transplantasyon sonrası erken evrede takrolimus farmakokinetiği o esnada kullanılan başka ilaçlar (antibiyotikler, steroidler) nedeniyle değışken olabilecektir. Hospitalizasyon döneminde beslenmeye dair değışiklikler nedeniyle de biyouygunlukta değışimler

söz konusu olabilir. Bu durumlar arası etkileşimler nedeniyle günlük varyasyonlar yüksek çıkabilir. Bu nedenle birçok çalışmada stabil dönemdeki veriler hesaplanmış ve transplantasyon sonrası ilk dönemler ile hastanede geçen süre hesaplamalarda hariç bırakılmıştır.

2.5.8. Takrolimus IPV Değerini Etkileyen Faktörler:

Cinsiyet

Çalışmalarda takrolimus kan konsantrasyonunda değişime neden olmadığı tespit edilmiştir (74).

Etnik Köken

Beyaz ırka kıyasla Afro-Amerikalıların, daha yüksek takrolimus dozlarına ihtiyaç duydukları gösterilmiştir. Etnik gruplar arasındaki bu farklılığın ırklar arasındaki Sitokrom 450 p3A ve/veya P-glikoprotein aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (75).

Yaş

Pediyatrik hastalar terapötik kan konsantrasyonlarına ulaşmak için yetişkinlerden 2-4 kat yüksek takrolimus dozlarına ihtiyaç duymaktadır. (76-78).

Renal fonksiyon

Takrolimus farmakokinetik özellikleri renal fonksiyonlar tarafından etkilenmemektedir.

Hepatik fonksiyon

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda takrolimus konsantrasyonlarının daha yüksek ve plazma yarılanma ömrünün daha uzun olduğu saptanmıştır (79,80).

Kortikosteroid kullanımı

Bir çalışmada uygulanan steroid dozu ile ihtiyaç duyulan takrolimus dozu arasında bir korelasyon olduğu gösterilirken, bir başka çalışmada steroid kullanımının takrolimus farmakokinetiği üzerine bir etkisi olmadığını gösterilmiştir (81,82).

Hematokrit ve Albumin

Takrolimus ilaç düzeylerinin tam kanda ölçülmesi nedeniyle, düşük hematokrit ve albümin konsantrasyonlarına bağlı olarak ölçülen total ilaç düzeylerinin de düşük olması olası bir tablodur (83).

Diyare

Hastalarda akut ve kronik diyare dönemlerinde kan takrolimus konsantrasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum, artmış absorpsiyon ve intestinal permeabilite; azalmış hepatik kan akışı ve hepatik metabolizma ile açıklanabilir (84).

Posttransplant Süre

Zamanla hastanın terapötik düzeylere ulaşmak için ihtiyaç duyduğu takrolimus dozunun azaldığı gösterilmiştir (85). 303 böbrek transplantasyon hastasında yapılan bir çalışmada, posttransplant ikinci yılda hastaların ihtiyaç duyduğu takrolimus dozunda %50 düşme gözlenmiş; zamanla azaltılan steroid dozunun, artmış hematokrit ve albümin konsantrasyonlarının buna neden olabileceği düşünülmüştür (86).

Analizde kullanılan yöntem

Dünya çapında bu analiz için kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır. Yöntemlerin çeşitliliği nedeniyle hangi yöntemin kullanıldığı bu noktada belirleyici olacaktır.

Beslenme

Takrolimusun oral absorpsiyonu alınan gıdanın yağ oranına ve sindirim süresine bağlıdır. Beraber alınan ek gıdaların varlığı takrolimus biyoygunluğunu açlık haline göre azaltmış ancak kandaki yarı ömrünü değiştirmemiştir (87). Yapılan bazı başka çalışmalarda da açlık halinde alınan takrolimusun yararlanımının besinlerle beraber ya da besinlerden hemen sonra alınması durumuna göre daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (88,89).

Bazı enzim aktivitelerini etkileyen gıdaların da ilaç metabolizması üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda bağırsak duvarındaki down-regülasyon ile takrolimus konsantrasyonunu artıran greyfurt örnek olarak

verilebilir (90). Aynı zamanda renal transplant hastalarında pomelo tüketimi sonrasında takrolimus konsantrasyonunun tüketilmediği duruma göre iki katı olduğunu ortaya koymuş araştırmalar da vardır (91). Aynı greyfurt gibi pomelo da furanokomarin içerir ve bu madde sitokrom p450 3A enzim aktivitesini inhibe etmektedir. Bu durum hayvan deneyleri ile de kanıtlanmıştır (92).

İlaç-ilaç etkileşimleri

Takrolimus ile ilaç-ilaç etkileşimine giren birçok ilaç mevcuttur: glukokortikoidler, kalsiyum kanal blokerleri, ritonavir, azol anti funguslar, rifampin ve bazı anti epileptik ilaçlar (93-96). Aktar türü yerlerde satışları yapılabilen bitkisel ilaç ve desteklerin de takrolimus ile etkileşimleri olabilir. Bu noktada en sık etkileşimi gözlenen ilaç özellikle depresyon ve uyku bozuklukları gibi durumlarda sık kullanılan *Hypericum perforatum*'dur.

Genetik faktörler:

Farklı kişiler arasındaki değişkenlik genetik nedenlerle kısmen açıklanabilmektedir. Sitokrom p450 3A5 eksprese eden kişiler etmeyenlere göre yaklaşık %50 daha fazla ilaç dozuna ihtiyaç duyarlar (97,98). Sitokrom p450 3A5 genotipinin aynı kişi üzerinde zaman içerisindeki değişkenliğe sebep olup olmayacağı ise bazı çalışmalara konu olmuştur. Bir Kore çalışmasında Sitokrom p450 3A5 eksprese etmeyenlerin daha fazla IPV'ye sahip oldukları ortaya çıkmıştır (99). Bunun aksine, sırasıyla 249, 209 ve 118 böbrek alıcısı ile yapılan bir çalışmada Takrolimus IPV ile Sitokrom p450 3A5 genotipi arasında bir bağlantı bulunmadığı söylenmiştir (100-102).

İlaç uyumsuzluğu

İmmünsüpresan ilaçlara uyum tedavi yanıtı ve uzun dönem sonuçlar açısından önemlidir (103). Uyumsuzluk durumunda greft sağkalımı ve performansı düşmekte; takrolimus kan konsantrasyonları dalgalanma göstermektedir.

Jenerik ilaç ile değişim

İnovatör ilacın jenerik ilaçla değiştirilmesi takrolimus IPV'yi çeşitli şekillerde artırabilir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Pediatrik Renal Transplantasyon Hastalarında Takrolimus IPV (Intra-patient Variability: Hasta Özelindeki Değişkenlik) ile Böbrek Fonksiyonları İlişkinin İncelenmesi” çalışması Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışma için Gazi Üniversitesi Etik Kurulu’ndan 472 karar numarası ile onay alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapıldı.

3.1. Araştırmanın Türü

Bu çalışma dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan tanımlayıcı retrospektif arşiv taramasıdır.

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmada 1997-2019 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde çeşitli etiyolojilerle, pediatrik dönemde (<18 yaş) kronik böbrek hastalığı tanısı alıp canlı veya kadavra donörden renal transplantasyon yapılmış 87 hasta retrospektif olarak incelendi.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı polikliniğince takibi yapılmamış, transplantasyon sonrası 24 ay laboratuvar değerleri arşivimizde olmayan/değerlerine e-nabız sistemi ile ulaşılamayan, transplantasyon sonrası immünsupresif olarak takrolimus kullanmayan ve transplantasyon sonrası ilk 24

ay içerisinde exitus olan hastalar çalışmadan çıkarıldı ve çalışmaya 56 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 56 hastanın hasta numaraları, isim-soy isimleri, yaşları, cinsiyetleri, kronik böbrek hastalığı etiyolojileri, transplant anındaki yaşları, transplant tarihleri, donör özellikleri, Sınıf I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) ve Sınıf II (HLA-DRB ve HLA-DQB) antijen uyumları, varsa diyare oldukları zamanlar, antihipertansif kullanımları Microsoft Excel dosyasına kaydedildi.

Hastaların hasta numaraları, isim-soy isimleri, yaşları, cinsiyetleri, kronik böbrek hastalığı etiyolojileri, transplant anındaki yaşları, transplant tarihleri, donör özellikleri, diyare oldukları zamanlar, antihipertansif kullanımları arşiv taraması ile elde edildi.

Doku Tiplendirme Laboratuvarında, Luminex SSO yöntemiyle çalışılmış olan Sınıf I ve II antijen uyumları Microsoft Excel dosyasına kaydedildi.

Transplantasyon sonrası 1.2.3.4. haftalar, 2.3.4.5.6.9.12.18. ve 24.aylarda, sabit doz takrolimus altında, sabah-açlık durumunda, ilaç alımının 1 saat öncesinde alınan 3 adet takrolimus kan konsantrasyonu ortalaması Microsoft Excel dosyasına kaydedildi.

Takrolimus kan konsantrasyon ortalamaları kaydedilen hastaların transplantasyon sonrası 1.2.3.4. haftalar, 2.3.4.5.6.9.12.18. ve 24.aylarda şu formülle takrolimus IPV değerleri hesaplanarak Microsoft Excel dosyasına kaydedildi (105):

Takrolimus IPV (%): (k/takrolimus kan konsantrasyonu) x 100

Transplantasyon sonrası 1.2.3.4. haftalar, 2.3.4.5.6.9.12.18. ve 24.aylarda, takrolimus kan konsantrasyonları ile eş zamanlı olarak bakılan kreatinin ve GFR değerlerinin ortalamaları Microsoft Excel dosyasında kaydedildi. GFR değerleri Schwartz formülü ile hesaplandı:

GFR: $k \times \text{boy} / \text{serum kreatinin}$

Schwartz formülünde k değeri ≥ 13 yaş erkekler için 0,70 diğer hastalar için 0,55 kabul edildi (106).

Çalışmaya dahil edilen hastalar transplantasyon sonrası 24 ay ek bir immüsupresif kullanıp kullanmadığına bakılmaksızın takrolimus kullanan hastalardır. Daha önceki çalışmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda kalsinörin inhibitörleri için mutlak doz ve vücut ağırlığında göre hesaplanmış doz arasında yüksek oranda korelasyon olduğundan çalışmamızda hastaların mutlak dozları dikkate alınmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim Dalında kronik böbrek hastalığı sekonder renal transplantasyon ile izlenmiş olması
- İmmüsupresif olarak takrolimus kullanması
- Karaciğer fonksiyonlarının normal olması

Dışlama kriterleri

- Böbrek nakli sonrası immüsupresif tedavide takrolimus kullanılmaması
- Nakil sonrası 24 ay içinde hastanın exitus olması
- Hastaların düzenli takiplerinin yapılmamış olması
- Hastanın farklı merkezde takibe girmiş olması

3.3. Verilerin Analizi

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 paket programından yararlanılmış ve ilgili testler gerçekleştirilmiştir.

Betimleyici istatistikler için ortalamalar, frekans, yüzde ve standart sapmalar incelenmiş, istatistiksel analizler çerçevesinde ise öncelikler verilerin normal dağılım gösterip göstermediği çarpıklık ve basıklık değerleri incelenerek ele alınmış, elde edilen bulgular çerçevesinde normal dağılımı gösteren verilerin ilişkisel analizleri kapsamında ise Pearson Korelasyon Testi, Bağımsız Örneklem T Testi, Tek Yönlü Anova Testi, Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistik olarak aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler verilmiş; $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

1997-2019 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çeşitli etiyolojilerle, pediatrik dönemde (<18 yaş) kronik böbrek hastalığı tanısı alıp canlı veya kadavra donörden renal transplantasyon yapılmış, retrospektif olarak incelenen 56 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmanın bu bölümünde araştırma amaçları doğrultusunda oluşturulan hipotezlerin testi amacıyla gerçekleştirilen betimsel ve istatistiksel incelemelerin sonuçlarına yer verilmiştir. Bu amaçla öncelikle araştırmanın örnekleme dair bulgular temel dağılımlar sunulmuş ve sonrasında araştırma değişkenleri arasındaki ilişkiler istatistiksel yöntemler çerçevesinde incelenmiştir.

Tablo 3'te örneklemin nihai yaş ortalamasına dair bulgulara yer verilmiştir. Elde edilen bulgular incelendiğinde örneklemin nihai ortalama yaşı 18 ± 6 olarak görülmüştür.

Tablo 3. Örneklemin Nihai Yaş Ortalaması

	Ortalama	SS	Min	Max
Yaş	18 (yıl)	6	8	29

Örneklem cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde hastaların %62,5'i (35) erkek, %37,5'i (21) kadındır.

Tablo 4'te hastaların cinsiyetleri ile takrolimus kan konsantrasyonu, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR ortalama değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı farklılıkların tespiti amacıyla gerçekleştirilen bağımsız örneklem t-testinin sonuçları yer almaktadır. Elde edilen bulgulara göre erkek cinsiyet kızlara göre daha yüksek takrolimus kan konsantrasyonu ve takrolimus IPV değerlerine sahip olmaktadır. Cinsiyet ile kreatinin ve GFR ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememiştir.

Tablo 4. Cinsiyet ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	Cinsiyet	Ortalama	SS	t	p
Takrolimus Kan Konsantrasyonu	Erkek	13,986	6,39	4,443	0,000
	Kadın	11,07	7,344		
Takrolimus IPV	Erkek	12,21138	12,0528	4,612	0,000
	Kadın	10,82748	12,285294		
Kreatinin	Erkek	5,2925	7,51592	0,131	0,896
	Kadın	4,9939	9,41029		
GFR	Erkek	-1,0579	1,88619	-0,127	0,899
	Kadın	-0,9993	1,20477		

Tablo 5'te örneklemin KBH etiyoloji oranlarına yer verilmiştir. Elde edilen bulgular incelendiğinde çalışmaya dahil edilen hastalar arasındaki en sık KBH etiyolojisi %28,6 (16) ile idiopatiktir.

Tablo 5. Örneklemin KBH Etiyoloji Dağılımı

Etiyoloji	Frekans	Yüzde
İdiopatik	16	28.6
VUR*	12	21.4
FSGS*	10	17.8
Nefronofitizis	5	8.9
MPGN*	2	3.6
FMF*	2	3.6
PUV*	1	1.8
HÜS*	1	1.8
Polikistik Böbrek	1	1.8
Primer Hiperoksalüri	1	1.8
IgA Nefropatisi	1	1.8
Kresentrik Glomerülonefrit	1	1.8
Sistinozis	1	1.8
Nefrolitiazis	1	1.8
Nörojenik Mesane	1	1.8
Toplam	56	100

*(VUR: Vezikoüretal Reflü, FSGS: Fokal Segmental Glomeruloskleroz, MPGN: Membranoproliferatif Glomerulonefrit, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, PUV: Posterior Üretal Valv, HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom)

Tablo 6’da KBH etiyojileri ile takrolimus kan konsantrasyonları, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR değerlerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır.

Elde edilen bulgulara göre yalnızca idiopatik etiyoloji ile kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı ve doğru orantılı bir ilişki tespit edilmiştir. İdiopatik etiyolojide ortalama kreatinin değerleri daha yüksek görülmüştür.

Tablo 6. KBH Etiyolojisi ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

Etiyoloji	Takrolimus Kan Konsantrasyonu	Takrolimus IPV	Kreatinin	GFR
İdiopatik	0,234	0,175	0,410	0,273
VUR*	0,121	0,326	0,202	0,108
FSGS*	0,174	0,125	0,131	0,205
Diğer	0,268	0,301	0,301	0,237

*(VUR: Vezikoüretal Reflü, FSGS: Fokal Segmental Glomeruloskleroz)

Tablo 7’de örneklemin transplant yaş ortalamasına dair bulgulara yer verilmiştir. Elde edilen bulgular incelendiğinde örneklemin ortalama transplant yaşı 12 ± 3 yıl (4-17) olarak bulunmuştur.

Tablo 7. Örneklemin Transplant Yaş Ortalaması

	Ortalama	SS	Min	Max
Transplant Yaşı	12 (yıl)	3	4	17

Tablo 8’de örneklemin transplant yaşı ile takrolimus kan konsantrasyonu, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı ortalama farklılıklarının tespiti amacıyla gerçekleştirilen tek yönlü anova sonuçları yer almaktadır. Elde edilen bulgulara göre örneklemin transplantasyon

yaşı ile takrolimus kan konsantrasyonu, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tablo 8. Transplant Yaşı ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	Ortalama	SS	f	p
Takrolimus Kan Konsantrasyonu	12,228	9,804	1,356	0,148
Takrolimus IPV	11,694	6,00	1,643	0,133
Kreatinin	5,18	8,19	0,931	0,561
GFR	-1,04	1,65	1,653	0,093

Tablo 9’da örneklemin donör özelliğinin dağılımı yer almaktadır. Elde edilen bulgular incelendiğinde donör %48 (27) anne, %21 (12) baba, %27 (15) kadavradır. %2 (1) katılımcının transplant kaynağı çapraz nakil olmaktadır. Örneklemin %2 (1) inde, donör kardeş olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 9. Örneklemin Donör Özelliğinin Dağılımı

Donör	Frekans	Yüzde
Anne	27	48
Baba	12	21
Kadavra	15	27
Çapraz Nakil	1	2
Kardeş	1	2
Toplam	56	100

Tablo 10’da örneklemin donör özelliği ile takrolimus kan konsantrasyonları, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR değerlerinin ortalamaları

karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre anne donör ile takrolimus kan konsantrasyonu ve takrolimus IPV arasında; baba donör ile takrolimus IPV arasında istatistiksel anlamlı, doğru orantılı ve ortalama şiddette bir ilişki tespit edilmiştir.

Tablo 10. Donör özelliği ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

Donör	Takrolimus Kan Konsantrasyonu	Takrolimus IPV	Kreatinin	GFR
Anne	0,304	0,375	0,273	0,281
Baba	0,291	0,407	0,175	0,221
Kadavra	-0,128	-0,201	-0,166	-0,085
Çapraz Nakil	-	-	-	-
Kardeş	-	-	-	-

Tablo 11’de hastaların HLA-A,B,C, HLA-DRB ve HLA-DQB değerleri ile takrolimus kan konsantrasyonu, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR ortalama değerlerinin karşılaştırıldığı Spearman korelasyon test sonuçlarına yer verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre takrolimus IPV ile HLA-DQB arasında ters orantılı bir ilişki bulunmaktadır. Ortalama kreatinin ile HLA-A,B,C, HLA-DRB VE HLA-DQB arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. GFR ile HLA-DQB arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmaktadır.

Tablo 11. HLA uyumu ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

	HLA-A,B,C	HLA-DRB	HLA-DQB
Takrolimus Kan	0,086	0,112	0,199

Konsantrasyonu			
Takrolimus IPV	0,002	0,062	-0.163
Kreatinin	-0,197	-0,282	-0.107
GFR	-0.006	0,064	0,326

Örneklemelerin diyare olduğu dönemlerde takrolimus kan konsantrasyon değerlerinde artış olduğu görülmüş. İstatistiksel olarak anlamlı ifade edilememiştir.

Çalışmanın sekonder amacı doğrultusunda örneklemelerin antihipertansif kullanımları da incelenmiş; tablo 12’de yer verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında %52,4 (32) ile en sık kullanılan antihipertansif ajan amlodipindir.

Tablo 12. Örneklem Antihipertansif Kullanımı

Antihipertansif	Frekans	Yüzde
Amlodipin	32	52.4
Metoprolol	23	37.7
Propranolol	1	1.6
Furosemid	1	1.6
Ramipril	1	1.6
Hidroklorotiyazid	1	1.6
Nifedipin	1	1.6
Toplam	61	100

Tablo 13'te kullanılan antihipertansifler ile takrolimus kan konsantrasyonları, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR değerlerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre amlodipin ile takrolimus kan konsantrasyonu, takrolimus IPV ve kreatinin arasında istatistiksel olarak ters orantılı bir ilişki tespit edilmiştir.

Tablo 13. Antihipertansifler ile Takrolimus Kan Konsantrasyonu, Takrolimus IPV, Kreatinin ve GFR Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

Antihipertansif	Takrolimus Kan Konsantrasyonu	Takrolimus IPV	Kreatinin	GFR
Amlodipin	-0,235	-0,417	-0,227	-0,251
Metoprolol	0,138	0,188	0,164	0,205
Diğer	0,065	0,036	0,102	0,302

Tablo 14 ve Tablo 15'te araştırma amaçları doğrultusunda oluşturulmuş hipotezlerin testleri gerçekleştirilmiş ve sonuçları yorumlanmıştır. Hipotez testleri için iki değişken arasındaki istatistiksel anlamlılığı ve doğrusal ilişkileri keşfetmek amacıyla Spearman Korelasyon testinden faydalanılmış; bu bağlamda takrolimus kan konsantrasyonu ve kreatinin arasındaki ilişkiler aynı zaman değerleri çerçevesinde incelenmiştir.

Tablo 14'te örneklemin ortalama takrolimus kan konsantrasyonu ile ortalama kreatinin değerlerinin 1.2.3.4. haftalarda, 2.3.4.5.6.9.12.18. ve 24. aylarda değişimleri arasındaki korelasyon ilişkilerinin tespiti amacıyla gerçekleştirilen Spearman korelasyon testinin sonuçları yer almaktadır. Elde edilen bulgular incelendiğinde takrolimus kan konsantrasyonu ve kreatinin

arasında özellikle 3-4. ay arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir.

Elde edilen istatistiksel anlamlı ilişkiler incelendiğinde 3-4. ay arasındaki ilişki $\text{sig} < 0,05$ düzeyinde anlamlı, doğru orantılı ve zayıf şiddette bir korelasyon ilişkisi olmaktadır.

Tablo 14. Takrolimus Kan Konsantrasyonu ve Kreatinin Korelasyon İlişkisi

	r
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 1-2. hafta	-0,176
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 2-3. hafta	0,053
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 3-4. hafta	-0,055
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 4. hafta-2 ay	0,134
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 2-3. ay	0,200
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 3-4. ay	0,323
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 4-5. ay	0,163
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 5-6. ay	0,062
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 6-9. ay	-0,138
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 9-12. ay	0,170
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 12-18. ay	0,006
Takrolimus Kan Konsantrasyonu/Kreatinin 18-24. ay	0,087

Tablo 15’te örneklemin takrolimus kan konsantrasyonu ile belirtilen zamanlar için Schwartz formülü ile hesaplanmış GFR değerlerinin 1.2.3.4. haftalarda, 2.3.4.5.6.9.12.18. ve 24. aylarda değişimleri arasındaki korelasyon ilişkilerinin tespiti amacıyla gerçekleştirilen Spearman korelasyon testinin sonuçları yer almaktadır. Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde örneklemin takrolimus kan konsantrasyonları ve GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($\text{sig} > 0,05$).

Tablo 15. Takrolimus Kan Konsantrasyonu ve GFR Korelasyon İlişkisi

	r
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 1-2. hafta	-0,102
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 2-3. hafta	0,188
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 3-4. hafta	-0,041
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 4. hafta-2 ay	-0,169
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 2-3. ay	0,134
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 3-4. ay	0,072
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 4-5. ay	-0,196
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 5-6. ay	0,084
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 6-9. ay	-0,028
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 9-12. ay	-0,142
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 12-18. ay	-0,090
Takrolimus Kan Konsantrasyonu /GFR 18-24. ay	-0,205

Tablo 16 ve Tablo 17’de araştırma amaçları doğrultusunda oluşturulmuş hipotezlerin testleri gerçekleştirilmiş ve sonuçları yorumlanmıştır. Hipotez testleri için iki değişken arasındaki istatistiksel anlamlılığı ve doğrusal ilişkileri keşfetmek amacıyla Spearman Korelasyon testinden faydalanılmış; bu bağlamda takrolimus IPV ve kreatinin arasındaki ilişkiler aynı zaman değerleri çerçevesinde incelenmiştir.

Tablo 16’da örneklemin takrolimus IPV değeri ile kreatinin değerlerinin 1.2.3.4. haftalarda, 2.3.4.5.6.9.12.18. ve 24. aylarda değişimleri arasındaki korelasyon ilişkilerinin tespiti amacıyla gerçekleştirilen Spearman korelasyon testinin sonuçları yer almaktadır. Elde edilen bulgular incelendiğinde takrolimus IPV ve kreatinin arasında özellikle 9-12. ay, 12-18. ay ve 18-24. ay arasında

istatistiksel olarak anlamlı, doğru orantılı ve zayıf şiddette bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir. Elde edilen bu ilişkiye göre değişkenlerden biri arttığında diğeri de artış göstermekte, biri azaldığında diğeri de azalmaktadır.

Tablo 17’de örneklemin takrolimus IPV değerleri ile belirtilen zamanlar için Schwartz formülü ile hesaplanmış GFR değerlerinin 1.2.3.4. haftalarda, 2.3.4.5.6.9.12.18. ve 24. aylarda değişimleri arasındaki korelasyon ilişkilerinin tespiti amacıyla gerçekleştirilen Spearman korelasyon testinin sonuçları yer almaktadır. Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde örneklemin takrolimus IPV ve GFR değerleri arasında 4. hafta-2. ay, 4-5. ay, 6-9. ay, 9-12. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı, ters orantılı bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir.

Tablo 16. Takrolimus IPV ve Kreatinin Korelasyon İlişkisi

	r
Takrolimus IPV/Kreatinin 1-2. hafta	0,229
Takrolimus IPV /Kreatinin 2-3. hafta	-0,057
Takrolimus IPV /Kreatinin 3-4. hafta	0,045
Takrolimus IPV /Kreatinin 4. hafta-2 ay	-0,172
Takrolimus IPV /Kreatinin 2-3. ay	-0,057
Takrolimus IPV /Kreatinin 3-4. ay	-0,246
Takrolimus IPV /Kreatinin 4-5. ay	-0,144
Takrolimus IPV /Kreatinin 5-6. ay	0,087
Takrolimus IPV /Kreatinin 6-9. ay	0,033
Takrolimus IPV /Kreatinin 9-12. ay	0,152
Takrolimus IPV /Kreatinin 12-18. ay	0,269
Takrolimus IPV /Kreatinin 18-24. ay	0,357

Tablo 17. Takrolimus IPV ve GFR Korelasyon İlişkisi

	r
Takrolimus IPV/GFR 1-2. Hafta	-0,124
Takrolimus IPV /GFR 2-3. Hafta	-0,222
Takrolimus IPV /GFR 3-4. Hafta	-0,021
Takrolimus IPV /GFR 4. hafta-2 ay	-0,277
Takrolimus IPV /GFR 2-3. Ay	-0,038
Takrolimus IPV /GFR 3-4. Ay	0,075
Takrolimus IPV /GFR 4-5. Ay	-0,458
Takrolimus IPV /GFR 5-6. Ay	-0,101
Takrolimus IPV /GFR 6-9. Ay	-0,223
Takrolimus IPV /GFR 9-12. Ay	-0,224
Takrolimus IPV /GFR 12-18. Ay	-0,385
Takrolimus IPV /GFR 18-24. Ay	-0,419

5.TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalıkları, ülkemizde ve dünyada epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunu olup, çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve nefron kaybı ile kendini gösteren bir tablodur. KBH, primer etiyoloji ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya GFR <60 ml/dk/1,73 m² olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir. Bulgular laboratuvar tetkikleri, görüntüleme çalışmaları ya da biyopsi ile elde edilebilir.

Renal transplantasyon SDBY’de uygulanan renal replasman tedavilerindendir. İmmüsupresif tedavideki ve tedavi izleminde kullanılan ilaçların farmakokinetiklerindeki yeni gelişmeler ile transplantasyon başarılı bir şekilde uygulanmakta ve hastaların klinik-laboratuvar takipleri sürdürülmektedir.

Takrolimus immüsupresif tedavide kullanılan temel ilaçlardan biridir. Transplantasyonla uğraşan hekimlerin takrolimus farmakokinetiğine hakim olması, takrolimus kan düzeyi ve IPV değerlerinin takibi önem arz etmektedir.

Takrolimus IPV nin ani değişikliğinin transplante böbrek fonksiyonlarına etkisine yönelik ülkemizde yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde de çocuklar için yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır. Gazi Üniversitesi Tıp

Fakültesi Hastanesi renal transplantasyonda referans hastanelerden biri olup, çeşitli etiyolojilere sekonder böbrek yetmezliği olan hastalara hastanemizde de renal transplantasyon yapılmakta ve sonrasında izlemleri devam etmektedir. Çalışmamızda takrolimus IPV'nin transplant hastalarında prognoz tahmin etmede greft ve hasta sağkalımında önemli bir prediktor olarak kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık. Yaygın olarak IPV değerlendirilmelerinin yapılmasının transplantasyon ile uğraşan hekimlere tedavi ve takip süresince ciddi anlamda yararlı olacağını, greft kayıp riskini azaltacağını düşünmekteyiz.

1997-2019 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çeşitli etiyolojilerle, pediyatrik dönemde (<18 yaş) kronik böbrek hastalığı tanısı alıp canlı veya kadavra donörden renal transplantasyon yapılmış 56 hasta retrospektif olarak incelenip çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların nihai yaşları, cinsiyetleri, renal transplantasyon gerektiren KBH etiyolojileri, transplantasyon anındaki yaşları, donör özellikleri, HLA doku uyumları arşiv taraması ile elde edilmiştir. Sekonder amaçlar doğrultusunda diyare durumları ve antihipertansif kullanımları kayıt altına alınmıştır. Renal transplantasyon hastalarında immunsupresif ilaçların kan konsantrasyon takipleri belirli aralıklarla yapılmaktadır. Çalışmamızın öncelikli amacı takrolimus kan konsantrasyonu yardımıyla hesaplanan takrolimus IPV değerlerindeki ani değişimlerin transplante böbrek fonksiyonlarını -kreatinin ve GFR- etkilediğini ortaya koymaktı. Bu amaçla hastaların transplantasyon sonrası 2 yıl içinde 1.2.3.4. haftalar, 2.3.4.6.9.12.18. ve 24. aylarda eş zamanlı bakılan takrolimus kan konsantrasyon değerleri, kreatinin ve Schwartz formülü ile hesaplanmış GFR değerleri not

edilmiştir. Takrolimus kan konsantrasyonu değerlerinden takrolimus IPV değerleri hesaplanmıştır.

Bu bölümde çalışmamızın sonucunda elde edilen bulgular literatür ile karşılaştırılarak ayrıntılı şekilde tartışılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların nihai yaşları 18 ± 6 yıl olarak sonuçlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen, renal transplatasyon yapılmış pediatrik hastalarda erkek cinsiyeti kızlardan daha yüksek yüzdeye sahiptir. (%62,5; %37,5) Bu durum 2020 yılı içerisinde pediatrik renal transplantasyon yapılan 17 merkezden elde edilen verileri içeren T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği 2020 yılı Ortak Raporu ile benzerdir. (%60; %40) (5) Güncel verilere göre KBH insidans ve prevelansı erkek çocuklarında daha yüksektir; renal transplantasyonun da erkeklerde daha fazla görülmesi erkek çocuklarda üriner sistemin konjenital hastalıklarının daha fazla görülmesi nedeniyle beklenen bir bulgudur. 31 Aralık 2000'e kadar 1197 hastanın dahil edildiği, çocuklarda kronik böbrek hastalığının epidemiyolojisini inceleyen, prospektif, İtalya merkezli çok merkezli bir çalışmada da erkek: kadın oranı 3,2 olarak bulunmuştur (107).

Hastaların cinsiyetleri; ortalama takrolimus kan konsantrasyonu, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR değerleri ile de karşılaştırılmıştır. Erkek cinsiyette daha yüksek takrolimus kan konsantrasyonu ve takrolimus IPV değerleri görülmüş ancak cinsiyet ile transplante böbrek fonksiyonları arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir. Erkeklerde yüksek takrolimus IPV değişimleri

takrolimus IPV düzeyini etkileyen birçok faktöre bağlı olabileceği gibi ilaca uyumsuzluk ile ilgili olabilir. Mart 2021’de yayınlanan İtalya’da yapılan bir anket çalışmasında da immunsupresif tedaviye uyumsuzluğun erkeklerde daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (108). 2019’da yayınlanan karaciğer, böbrek ve kalp nakli alıcılarında takrolimus farmakokinetiğini inceleyen bir çalışmada ise erkek ve kadın cinsiyet arasında takrolimus kan konsantrasyonu açısından anlamlı bir farklılık elde edilememiştir (74).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında en sık KBH etiyolojik nedeni idiopatik olarak görülmüştür. Bu dağılıma göre üriner sistemin konjenital anomalilerine sekonder renal transplantasyon yapılan hastaların (PUV, polikistik böbrek, primer hiperoksalüri, sistinozis) yüzdesi %7,1 (4), glomerüler etiyolojiye sekonder renal transplantasyon yapılan hastaların (FSGS, MPGN, IgA nefropatisi, kresenterik glomerulonefrit) yüzdesi de benzer şekilde %7,1 (4) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda idiopatik etiyolojinin fazla olmasının nedeni hastalığın ileri aşamalarında ve SDBY döneminde başvuru nedeni ile tanı koyma zorluğu ya da genetik çalışmalardan tanı aşamasında çeşitli nedenlerle çok fazla yararlanılamaması olabilir. Bu bulgu literatür ile zıtlık göstermektedir. 2020 yılı içerisinde pediatrik renal transplantasyon yapılan 17 merkezden elde edilen verileri içeren T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği 2020 yılı Ortak Raporuna göre etiyolojide en sık 6 hasta ile (%17,1) primer glomerulonefrit ve kistik böbrek hastalıkları görülmüştür (5). Benzer şekilde başka bir çalışmada pediatrik KBH’nin en sık nedeni üriner sistemin konjenital anomalileri olarak saptanmış olup kalıtsal nefropatiler ve glomerulonefritler diğer nedenler arasındadır

(109). Benzer şekilde NAPRTCS kayıtlarında RRT gerektiren pediatrik SDBH'nin en yaygın nedeni böbrek ve idrar yolunun konjenital anomalileridir. Primer ve sekonder glomerulonefritler ve idiyomatik etiyoloji diğer nedenler arasındadır (12).

Hastaların KBH etiyolojileri ile takrolimus kan konsantrasyonları, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR değerleri ilişkisi de incelenmiştir. İdiyomatik etiyolojiye sahip hastaların transplante böbrek fonksiyonlarından ortalama kreatinin değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum idiyomatik etiyoloji yüzdesinin fazla olması ile ilişkilendirilmiştir.

Hastaların transplant anındaki yaş ortalamaları incelenmiştir. Ortalama transplant yaşı 12 ± 3 yıl (4-17) olarak bulunmuş olup 7000'den fazla KBH hastasını içeren NAPRTCS veri tabanında tanı anındaki yaş dağılımı en sık görülen yaş grubu olan 6-12 yaş ile benzerdir (%32,1) (4). T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği 2020 yılı Ortak Raporunda da hastaların yaşa göre dağılımında en büyük yüzde 10 hasta ile (%28,6) 15-18 yaş grubundadır (5).

Transplant yaşları takrolimus kan konsantrasyonu, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR değerleri ile de karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Pediatrik hastaların terapötik kan konsantrasyonlarına ulaşmak için yetişkinlerden 2-4 kat yüksek takrolimus dozlarına ihtiyaç duydukları bilinmektedir (76-78). Kalp nakli olan ve takrolimus kullanan 39 çocuk ile yapılan bir çalışmada daha küçük yaşta takrolimus kan konsantrasyonlarının daha az olduğu gösterilmiştir (76). Başka bir çalışmada karaciğer transplantasyonu yapılan pediatrik ve erişkin grup hastalar

karşılaştırılmış; pediatrik yaş grubundaki hastaların daha yüksek dozda takrolimus dozuna ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (77). Pediatrik popülasyonda takrolimus kan konsantrasyonunun yaş ile ilişkili olduğu allojenik kemik iliği, kök hücre ve kord kanı transplantasyonu yapılan 55 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada ortaya konmuştur (78). Bizim çalışmamızda çok küçük yaşlardaki vaka sayısının az olması nedeni ile yaş aralığımızın yeterli genişlikte olmaması veya hastalarımızın erişkin hastalarla kıyaslanmamış olması nedeniyle istatistik olarak anlamlı fark elde edilemediği düşünülmüştür.

Hastalar canlı ve kadavra donör özellikleri olarak da incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre çalışmaya dahil edilen hastalarda donör %73,2 (41) canlı; %27 (15) kadavradır. Canlı donörlerin yüzdesi %48 (27) anne, %21 (12) baba, %2 (1) çapraz nakil, %2 (1) kardeş şeklindedir. Çalışmamızda da canlı donör daha fazla görülmüştür ve bu bulgu NAPRTCS raporu ile benzerdir (12). T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği 2020 yılı Ortak Raporuna göre 35 adet pediatrik renal transplantasyon yapılmıştır; bunların 31'i canlı vericiden (%88,6), 4'ü kadavradan (%11,4) yapılmıştır. Canlı donörlerin 16'sı anne (%51,6), 10'u baba (32,3), 3'ü diğer akraba (%9,7), 2'si çapraz nakil (%6,4) şeklindedir (5). Çocuklarda sıklıkla SDBH için ilk tedavi yöntemi preemptif transplantasyondur. Ebeveynlerin ve hastaların yaşayan bir donör varken diyalizden kaçınma arzusu nedeniyle çocuklarda renal transplantasyon daha sık görülür ve genellikle alıcıyla akraba olan canlı bir donörden yapılır.

Çalışmamızda hastaların donör özellikleri ile takrolimus kan konsantrasyonları, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR değerleri de

karşılaştırılmıştır. Bulgulara göre canlı donörden transplantasyon yapılmış alıcılarda ortalama kreatinin değerleri daha yüksek; anneden transplantasyon yapılmış alıcılarda takrolimus IPV değerleri daha yüksek saptanmıştır. Bu durum UNOS verilerinin çok değişkenli bir analizi ile çelişmektedir. Bu veriler ileri yaş canlı donörden renal transplantasyon yapılan hastaların, genç kadavra donörden yapılanlara göre uzun vadeli allograft sağkalım avantajına sahip olduğunu göstermiştir (19). Donör ve alıcı arasındaki ilişkiyi inceleyen, donör ile alıcı arasında en az 1 HLA uyumu olan, 374 hastayı kapsayan bir çalışmada anne donörden alınan greftte sağkalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu durum intrauterin dönemde annenin fetusun HLA'sına sensitizasyonu ile ilişkilendirilmiştir (110).

Hastaların HLA-A,B,C, HLA-DRB, HLA-DQB uyumları doku laboratuvarından elde edilmiş ve takrolimus kan konsantrasyonu, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR değerleri ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular çalışmamızın hipotezi ile paralellik göstermiştir. Ortalama kreatinin ile HLA-A,B,C, HLA-DRB, HLA-DQB uyumu arasında ters orantılı bir ilişki saptanmıştır. GFR ile HLA-DQB arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmaktadır. Takrolimus IPV ile HLA-DQB arasında ters, GFR arasında doğru orantılı ilişki saptanmıştır. HLA-A,B,C, HLA-DRB, HLA-DQB doku uyumu olan hastalarda kreatinin değerleri daha düşük görülmüştür. HLA-DQB doku uyumu olan hastalarda GFR değerleri daha yüksektir. HLA doku uyumu arttıkça transplante böbrek fonksiyonları iyileşme göstermektedir. Bu durum immünsupresyon

minimizasyonu ile ilgili risklerin gösterildiği bir Mayo klinik çalışmasında da belirtilmiştir (111).

Çocuklarda kan basıncı kontrolü KBH progresyonunu önlemede önemli bir takip yöntemidir. Progresyon, iyi kan basıncı kontrolü olan çocuklarda daha yavaştır. Çalışmamıza dahil edilen hastaların antihipertansif kullanımları da incelenmiştir. En sık kullanılan antihipertansif amlodipin %52,4 (32) olarak görülmüştür. Diğerleri metoprolol %37,7 (23), propranolol %1,6 (1), furosemid %1,6 (1), ramipril %1,6 (1), hidroklorotiyazid %1,6 (1), nifedipin %1,6 (1) olarak saptanmıştır. En sık kullanılan antihipertansifler; anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve kalsiyum kanal blokörleri olup çoğunlukla kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır (112).

Hastaların antihipertansif kullanımları ile takrolimus kan konsantrasyonu, takrolimus IPV, kreatinin ve GFR ilişkileri de karşılaştırılmıştır. Buna göre amlodipin ile takrolimus kan konsantrasyonu, takrolimus IPV, kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı ters orantılı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu durum takrolimus kan konsantrasyonu etkileyen faktörlerden birinin de kalsiyum kanal blokerleri olması ile ilişkilendirilmiştir (61).

Hastaların retrospektif arşiv taraması yapılırken kan örneklerinin alındığı dönemlerde varsa diyare durumları da kayıt altına alınmıştır. Diyare dönemlerinde hastaların takrolimus kan konsantrasyon değerleri daha yüksek bulunmuştur. Yayınlanmış bazı çalışmalar da diyareye neden olan rotavirüs enfeksiyonu gibi bazı durumların artmış takrolimus seviyelerine yol açtığını ortaya koymuştur

(113-119). MMF ile indüklenen diyaresi olan 8 yaşındaki bir erkek çocukta takrolimus kan konsantrasyonundaki artış nedeniyle doz azaltılması gerektiği bir olgu raporunda belirtilmiştir (114). Başka bir olgu raporunda bilier atrezi sekonder karaciğer transplantasyonu olan ve immünsupresif tedavide takrolimus kullanan 2 hastanın diyare sonrası takrolimus kan konsantrasyonlarında artış bildirilmiştir (115). Bu duruma gerekçe olarak diyare varlığında oral biyoyararlanımın artıyor olması gösterilmiştir. Kısalmış intestinal transit süresi daha yüksek doz takrolimusun ileuma daha hızlı ulaşmasına sebep olarak kan konsantrasyon artışı meydana gelebilmektedir.

Yukarıdaki bahsedilen bulgular çalışmanın sekonder amaçları doğrultusunda yapılan istatistiksel çalışmalar sonucu elde edilmiştir. Çalışmamızın primer amacı renal transplantasyon yapılmış ve immünsupresif tedavide takrolimus kullanan hastaların takrolimus IPV değerleri ile transplante böbrek fonksiyonlarını -kreatinin ve GFR- kıyaslamaktır. Hipotezimiz ani takrolimus IPV değişimlerinin transplante böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilediği yönündedir.

Takrolimus IPV ani değişkenliğinin uzun dönem böbrek transplantasyonu sonuçlarını olumsuz etkilediğini ilk olarak Borra ortaya koymuştur. Bu çalışmada takrolimus ve mikrofenolet mofetil ile tedavi edilen 297 renal transplant alıcısının takrolimus IPV'leri hesaplanmıştır. Yüksek takrolimus IPV değerlerinin daha kötü allograft sonuçları ve kayıpları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (118).

Ro ve arkadaşlarının 249 kişilik çalışmasına göre ani takrolimus IPV değişimleri renal transplant sonrası akut rejeksiyon ile ilişkili bulunmuştur (119).

Çeşitli solid organ transplantasyonu yapılan 8 yaş üstü 144 çocukta yapılan araştırmaya göre takrolimus IPV'deki ani değişkenlik greft üzerinde olumsuz etki ile ilişkili bulunmuştur (120).

Hollanda'da 69 çocuk ile yapılan çalışmanın sonuçlarına göre renal transplantasyon sonrası takrolimus IPV'nin ani değişimleri geç dönemde rejeksiyon riskini arttırmakla beraber böbrek fonksiyon kaybına yol açmamaktadır (121).

Çalışmamızda öncelikle takrolimus kan konsantrasyonu ile kreatinin değeri karşılaştırılmıştır; elde edilen ilişkiler incelendiğinde 3-4. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı ve doğru orantılı bir korelasyon bulunmuştur. 3-4. aylarda kan konsantrasyon ve kreatinin değerlerindeki bu artışın nedeni hospitalizasyon döneminde steroid ve çeşitli nedenlerle nefrotoksik antibiyotiklerin kullanımı veya enfeksiyonların bu dönemde sık görülmesi olabilir diye değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların takrolimus kan konsantrasyonu ile GFR değerleri de karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde örneklemin takrolimus kan konsantrasyonları ve GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Bu durum hastaların kas yapılarının atrofiye uğraması nedeniyle GFR değerlerinin sağlıklı hesaplanamamış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın primer amacı doğrultusunda öncelikle takrolimus IPV ile kreatinin ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre takrolimus IPV ve kreatinin arasında özellikle 9-12. ay, 12-18. ay ve 18-24. ay arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkiye göre takrolimus IPV'deki ani değişim; kreatininde de artışa yol açmakta transplante böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Bir grup karaciğer transplant hastasının retrospektif olarak takrolimus varyabilitesinin araştırıldığı bir çalışmada takrolimus varyabilitesi geç dönem akut rejeksiyon ile ilişkili bulunmuştur (105). Çalışmamızı destekler niteliktedir.

Takrolimus IPV ile GFR değerleri de karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde takrolimus IPV ve GFR değerleri arasında özellikle 4. hafta-2. ay, 4-5. ay, 6-9. ay, 9-12. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı, ters orantılı bir korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir. Bu ilişkiye göre takrolimus IPV'deki ani değişim; GFR'de düşüşe yol açmakta ve transplante böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Erken dönemde (4. hafta-2. ay) görülen GFR düşüşü hospitalizasyon dönemindeki kortikosteroid kullanımı, enfeksiyonlar, antibiyotikler, antifungaller gibi takrolimus kan düzeyini etkileyen ilaçlarla ilişkilendirilmiştir. 9-12. ay değişimi taburculuk sonrası evde ilaca uyumsuzluk ya da beslenme ile ilişkili olabilir. 2000-2010 yılları arasında, 249 hastanın transplantasyon sonrası 6-12 aylık dönemde takrolimus IPV ve akut rejeksiyon ilişkisini inceleyen bir çalışmada takrolimus IPV değişimleri greft sağkalımı ile ilişkili bulunmuştur (118)

Takrolimus IPV ani değişimleri transplantasyon hastalarında greft fonksiyonları için kötü prognostik göstergedir; kreatinin ve GFR değerlerini olumsuz etkilemektedir.

Daha önce de bahsedildiği gibi transplantasyon RRT içinde mortalite riski en düşük olan tedavi modalitesidir. Bu nedenle canlı verici varlığından preemtif transplantasyon önerilmektedir. 2015 verilerine göre <4 yaşı hastalar için beklenen yaşam süresinin diyaliz hastaları için 22,0 yıl, transplantasyon alıcıları için 57,7 yıl ve genel popülasyon için 77,0 yıl olduğu tahmin edilmektedir. (12).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle takrolimus IPV ani değişimlerinin nedenleri detaylı olarak çalışılamamıştır. Taburculuk sonrası dönemde ilaca uyumluluk ve beslenme konusunda hastanın ve ailesinin ifadeleri geçerli kabul edilmiştir, arşiv bilgileri esas alınmıştır.

Kombine immünsupresif tedavi alan hastalarda diğer immünsupresiflerin eklenmesiyle çalışma genişletilebilir. Benzer şekilde takrolimus IPV değerini etkileyen albümin ve hematokrit değerleri çalışmaya dahil edilebilir.

Sonuç olarak, renal transplantasyon SDBH'li çocuklar için optimal tedavi olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle uygulanan immunsupresyon protokollerine hakimiyet greft ve hasta sağkalımı ve prognozu açısından önemlidir. Takrolimus IPV değerlerindeki ani değişimlerin transplante böbrek fonksiyonlarını -kreatinin ve GFR- olumsuz etkilediğinin bilinmesi ile takrolimus IPV değerlerinin takip

edilmesi transplantasyonla uğraşan hekimlere greft ve hasta sağkalımı için izlemde önemli bir yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız 1997-2019 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji Bilim Dalında çeşitli etiyolojilerle, pediatrik dönemde (<18 yaş) kronik böbrek hastalığı tanısı alıp canlı veya kadavra donörden renal transplantasyon yapılmış, retrospektif olarak incelenen 56 hastayı içermektedir. Elde edilen sonuçlar aşağıda listelenmiştir:

1. SDBH'ye ilerleyip renal transplantasyon gerektiren pediatrik hastalarda erkek hastaların oranı kızlara göre daha yüksek bulunmuştur.
2. SDBH'ye ilerleyen renal transplantasyon gerektiren pediatrik hastalarda en sık etiyoloji idiopatik olarak saptanmıştır.
3. SDBH'ye ilerleyip renal transplantasyon gerektiren pediatrik hastalarda en sık transplantasyon yaş ortalaması 12 ± 3 yıl olarak saptanmıştır.
4. Pediatrik SDBH olan hastalarda canlı donörden transplantasyon oranı daha yüksektir.

5. Donörleri ile HLA-A,B,C, HLA-DRB, HLA-DQB açısından eşleşen hastaların transplante böbrek fonksiyonlarının daha iyi olduğu görülmüştür.
6. Takrolimus farmakokinetiğini etkileyen en önemli nedenlerden biri de diyaredir ve hastaların diyare oldukları dönemlerde takrolimus kan konsantrasyonları daha yüksek saptanmıştır.
7. Takrolimus IPV'deki 9-12. ay, 12-18. ay ve 18-24. ay arasında ani değişim; kreatininde de artışa yol açmakta transplante böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir.
8. Takrolimus IPV'deki ani değişim; özellikle 4. hafta-2. ay, 4-5. ay, 6-9. ay, 9-12. ay arasında GFR'de düşüşe yol açmakta ve transplante böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir.
9. Takrolimus IPV'deki ani değişimler transplante böbrek fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Takrolimus IPV değerlerinin takip edilmesi transplantasyonla uğraşan hekimlere greft ve hasta sağkalımı açısından yol gösterici olacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Lamb KE, Gustafson SK, Samana CJ, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual data report: kidney. American Journal of Transplantation 13 Suppl 1 (2013) 11-46.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American Journal of Kidney Diseases 2002; 39: S1
3. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatric Nephrology 2012; 27: 363.
4. NAPRTCS: 2008 Annual Report, Rockville, MD, EMMES, 2008
5. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon, T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu, 2020
6. Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. Kidney International 2006; 70: 585.
7. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2011; 6: 2132.
8. Harambat J, Bonthuis M, Groothoff JW, Schaefer F, Tizard EJ, Verrina E,, et al. Lessons learned from the ESPN/ERA/EDTA Registry. Pediatric Nephrology 2016; 31: 2055.

9. McDonald SP, Craig JC, Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 2654.
10. Pruthi R, Hamilton AJ, O'Brien C, Casula A, Braddon F, Inward C et al. UK Renal Registry 17th Annual Report: Chapter 4 Demography of the UK Paediatric Renal Replacement Therapy. Population in 2013.
11. US Renal Data System. The Concise 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic kidney disease and End-stage Renal Disease in the US. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2009.
12. NAPRTCS: 2014 Annual Transplant Report. Emmes Corp., Rockville, MD.
13. ANZDATA Annual Report 2014.
14. Gillen DL, Stehman-Breen CO, Smith JM, Mc Donald RA, Warady BA, Brandt JR et al. Survival advantage of pediatric recipients of a first kidney transplant among children awaiting kidney transplantation. *American Journal of Transplantation* 2008; 8: 2600.
15. Flom LS, Reisman EM, Donovan JM, Zaontz MR, Stein J, Firlit CF et al. Favorable experience with pre-emptive renal transplantation in children. *Pediatric Nephrology* 1992; 6: 258.
16. McDonald SP, Craig JC, Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 2654.
17. Nevins TE, Danielson G. Prior dialysis does not affect the outcome of pediatric renal transplantation. *Pediatric Nephrology* 1991; 5: 211.
18. Neu AM. Special issues in pediatric kidney transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2006; 13:62.
19. Dale-Shall AW, Smith JM, McBride MA, Hingorani SR, Mc Donald RA. The relationship of donor source and age on short- and long-term allograft survival in pediatric renal transplantation. *Pediatric Transplantation* 2009; 13: 711.
20. Harambat J, Van Stralen KJ, Schaefer F, Grenda R, Jankauskiene A, Kostic M, et al. Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 2066.

21. Tejani A, Stablein DM, Donaldson L, Harmon WE, Alexander SR, Kohaut E, et al. Steady improvement in short-term graft survival of pediatric renal transplants: the NAPRTCS experience. *Clinical Transplantation* 1999; 95.
22. Colombani PM, Dunn SP, Harmon WE, Magee JC, Mc Diarmid SV, Spray TL. Pediatric transplantation. *The American Journal of Transplantation* 2003; 3 Özel Sayı 4:53.
23. Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. (1991). Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP FK506 complexes. *Cell*, 66(4): 807-815.
24. Tanaka H, Kuroda A, Marusawa H, Hashimoto M, Hatanaka H, Kino T, et al. (1987). Physicochemical properties of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplantation Proceedings*, 19(5 Suppl 6): 11-16.
25. Knops N, Levtschenko E E, Van Den Heuvel B, Kuypers D. (2013). From gut to kidney: transporting and metabolizing calcineurin-inhibitors in solid organ transplantation. *International Journal of Pharmaceutics* 452(1-2): 14-35.
26. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. (2002). Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(11): 813-851.
27. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Current Drug Metabolism*, 19(6): 513-522.
28. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizon Del Prado JM, Pulpon LA, et al. (2006). Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients a large European trial. *American Journal of Transplantation*, 6(6): 1387-1397.
29. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. (1987). Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. *Journal of Immunology*, 139(6): 1797-1803.
30. Ban YH, Park SR, Yoon YJ (2016). The biosynthetic pathway of FK506 and its engineering: from past achievements to future prospects. *The Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 43(2-3): 389-400.

31. Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A (1995). Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Therapeutic Drug Monitoring*, 17(6): 584-591.
32. Bennet J, Cassidiy H, Slattery C, Ryan MP, Mc Morrow T. (2016). Tacrolimus Modulates TGF- β Signaling to Induce Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Renal Proximal Tubule Epithelial Cells. *Journal of Clinical Medicine*, 5(5): 50.
33. Laskow DA Neylan JF, Shapiro RS, Pirsch JD, Verge-Marini PJ, Tomlanovich SJ. (1998). The role of tacrolimus in adult kidney transplantation: a review *Clinical Transplantation*, 12(6): 489-503.
34. Storset E, Asberg A, Skauby M, Neeley M, Bergan S, Bremer S, et al. (2015). Improved Tacrolimus Target Concentration Achievement Using Computerized Dosing in Renal Transplant Recipients A Prospective, Randomized Study. *Transplantation*, 99(10): 2158-2166.
35. Durham R (1990). Management of gastric injuries. *Surgical Clinics of North America*, 70(3): 517-527.
36. Iwasaki K (2007). Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 22(5): 328-335.
37. Bekersky I, Dressler D, Alak A, Boswell GW, Mekki QA. (2001). Comparative tacrolimus pharmacokinetics: normal versus mildly hepatically impaired subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 41(6): 628-635.
38. Nagase K, Iwasaki K, Nozaki K, Noda K. (1994). Distribution and protein binding of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone, in human blood and its uptake by erythrocytes. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 46(2): 113-117.
39. Kapturczak MH, Meier-Kriesche HU, Kaplan B (2004). Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplantation Proceedings*, 36(2 Suppl): 25S-32S.
40. Wallemacq PE, Verbeeck RK (2001). Comparative clinical pharmacokinetics of tacrolimus in paediatric and adult patients. *Clinical Pharmacokinetics*, 40(4): 283-295.
41. Moller A, Iwasaki K, Kawamura A, Teramura Y, Shiraga T, Hata T, et al. (1999). The disposition of ¹⁴C-labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects. *Drug Metabolism and Disposition*, 27(6): 633-636.

42. Wacher VJ, Silverman JA, Zhang Y, Benet LZ. (1998). Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(11): 1322-1330.
43. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB, Hsiao HL, Turgeon DK, Schmiedlin-Ren P, et al. (1997). Role of intestinal P-glycoprotein (MDR1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 62(3): 248-260.
44. Mor E, Yussim A, Chodoff L, Schwartz ME. (1997). New immunosuppressive agents for maintenance therapy in organ transplantation. *BioDrugs*, 8(6): 469-488.
45. Plosker GL, Foster RH (2000). Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs*, 59(2): 323-389.
46. Staatz CE, Tett SE (2004). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical Pharmacokinetics*, 43(10): 623-653.
47. Didion SP (2011). Tacrolimus-induced hypertension: what's endothelial and hematopoietic FKBP12 got to do with it? *Hypertension*, 57(6): 1058-1060.
48. Mayer AD (1999). Four-year follow-up of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study. *Transplantation Proceedings*, 31(7A): 27S-28S.
49. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. (2016). Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Medicine*, 14(1): 137.
50. Cowlrick I, Delventhal H, Kaipainen K, Krcmar C, Petan J, Schleichner S. (2008). Three-year follow-up of malignancies in tacrolimus-treated renal recipients an analysis of European multicentre studies. *Clinical Transplantation*, 22(3): 372-377.
51. De Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM (2000). Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *American Journal of Kidney Diseases*, 35(2): 333-346.
52. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M (2009). Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(2): 481-508.

53. Bechstein WO (2000). Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transplant International*, 13(5): 313-326.
54. Palepu S, Prasad GV (2015). New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. *World Journal of Diabetes*, 6(3): 445-455.
55. Balla A, Chobanian M (2009). New-onset diabetes after transplantation: a review of recent literature. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 14(4): 375-379.
56. Prokai A, Fekete A, Pasti K, Rusai K, Banki NF, Reusz G, et al. (2012). The importance of different immunosuppressive regimens in the development of posttransplant diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 13(1): 81-91.
57. Hartmann A, Midtvedt K (2002). Hypertension after kidney transplantation: are treatment guidelines emerging? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(7): 1166- 1169.
58. Albengres E, Le Louet H, Tillement JP (1998). Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Safety*, 18(2): 83-97.
59. Khan E, Killackey M, Kumbala D, LaGuardia H, Liu YJ, Qin HZ, et al. (2014). Long-term outcome of ketoconazole and tacrolimus co-administration in kidney transplant patients. *World Journal of Nephrology*, 3(3): 107-113.
60. Harbell J, Terrault NA, Stock P (2013). Solid organ transplants in HIV-infected patients. *Current HIV/AIDS Reports*, 10(3): 217-225.
61. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. (2002). Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(11): 813-851.
62. Mignat C (1997). Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents. *Drug Safety*, 16(4): 267-278.
63. Oellerich M, Armstrong VW, Schutz E, Shaw LM. (1998). Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin and tacrolimus. *Clinical Biochemistry*, 31(5): 309-316.
64. Tavira B, Diaz-Corte C, Coronel D, Ortega F, Coto E. (2014). [Pharmacogenetics of tacrolimus: from bench to bedside?]. *Nefrologia*, 34(1): 11-17.

65. Andrews LM, Li Y, De Winter BCM, Shi YY, Baan CC, Van Gelder T, et al. (2017). Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13(12): 1225-1236.
66. Bouamar R, Shuker N, Hesselink DA, Weimar W, Ekberg H, Kaplan B, et al. (2013). Tacrolimus predose concentrations do not predict the risk of acute rejection after renal transplantation: a pooled analysis from three randomized-controlled clinical trials(dagger). *American Journal of Transplantation*, 13(5): 1253- 1261.
67. Sapir-Pichhadze R, Wang Y, Famure O, Li Y, Kim SJ. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney International* 2014; 85:1404–11.
68. Hsiao M, Fernandez HE, Gjertson D, Ettenger RB, Eileen WT. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2011; 92:918–22.
69. Stifft F, Stolk LM, Undre N, Van Hoof JP, Christiaans MHL. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation* 2014; 97:775–80.
70. Van Hooff J, Van der Walt I, Kallmeyer J, Miller D, Dawood S, Moosa MR, et al. Pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients after conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus formulations. *Therapeutic Drug Monitoring* 2012; 34:46–52.
71. Wu MJ, Cheng CY, Chen CH, Wu WP, Cheng CH, Yu DM, et al. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from prograf to advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; 92:648–52.
72. Wehland M, Bauer S, Brakemeier S, Burgwinkel P, Glander P, Kreutz R, et al. Differential impact of the CYP3A5*1 and CYP3A5*3 alleles on pre-dose concentrations of two tacrolimus formulations. *Pharmacogenetics and Genomics* 2011; 21:179–84.
73. Prytula AA, Bouts AH, Mathot RA, Van Gelder T, Croes LK, Hop W, et al. Intra-patient variability in tacrolimus trough concentrations and renal function decline in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Transplantation* 2012; 16:613–8.

74. Fitzsimmons WE, Bekersky I, Dressler D. (1998). Demographic considerations in tacrolimus pharmacokinetics. *Transplantation Proceedings*, 30(4): 1359-1364.
75. Felipe CR, Garcia C, Moreira S, Olsen N, Silva HT, Pestena OM. (2001). Choosing the right dose of new immunosuppressive drugs for new populations: importance of pharmacokinetic studies. *Transplantation Proceedings*, 33(1-2): 1095-1096.
76. Gijssen V, Mital S, Van Schaik RH, Soldin OP, Soldin SJ, Van Der Heiden IP, et al. (2011). Age and CYP3A5 genotype affect tacrolimus dosing requirements after transplant in pediatric heart recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 30(12): 1352-1359.
77. McDiarmid SV, Colonna JO, Shaked A, Vargas J, Ament ME, Busuttil RW. (1993). Differences in oral FK506 dose requirements between adult and pediatric liver transplant patients. *Transplantation*, 55(6): 1328-1332.
78. Przepiorka D, Blamble D, Hilsenbeck S, Danielson M, Krance R, Chan KW. (2000). Tacrolimus clearance is age-dependent within the pediatric population. *Bone Marrow Transplant*, 26(6): 601-605.
79. Jain AB, Abu-Elmagd K, Abdallah H, Warty V, Fung J, Todo S, et al. R (1993). Pharmacokinetics of FK506 in liver transplant recipients after continuous intravenous infusion. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 33(7): 606-611.
80. Pou L, Brunet M, Andres I, Rodamilans M, Lopez R, Corbella J. (1998). Influence of posttransplant time on dose and concentration of tacrolimus in liver transplant patients. *Transplant International*, 11 Suppl 1: S270-271.
81. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, et al. (2003). Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(11): 2409-2414.
82. Lam S, Partovi N, Ting LS, Ensom MHH. (2008). Corticosteroid interactions with cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate, and sirolimus: fact or fiction? *Annals of Pharmacotherapy*, 42(7): 1037-1047.
83. Huang ML, Venkataramanan R, Burckart GJ, Ptachcinski RJ, Van Thiel DH, Starzl TE. (1988). Drug-binding proteins in liver transplant patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 28(6): 505-506.

84. Zylber-Katz E, Granot E (2001). Abrupt increase of tacrolimus blood levels during an episode of Shigella infection in a child after liver transplantation. *Therapeutic Drug Monitoring*, 23(6): 647-649.
85. Dashti-Khavidaki S, Ghaffari S, Gohari M, Khatami MR, Zahiri Z. (2016). Tacrolimus Dose Requirement in Iranian Kidney Transplant Recipients within the First Three Weeks after Transplantation. *The International Journal of Organ Transplantation Medicine*, 7(3): 167-171.
86. Undre NA, Schafer A (1998). Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. *European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. Transplantation Proceedings*, 30(4): 1261-1263.
87. Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 41:176–82.
88. Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2001; 41:289–97.
89. Kimikawa M, Kamoya K, Toma H, Teraoka S. Effective oral administration of tacrolimus in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2001; 15:324–9
90. Uno T, Yasui-Furukori N. Effect of grapefruit juice in relation to human pharmacokinetic study. *Current Clinical Pharmacology* 2006; 1:157–61
91. Egashira K, Fukuda E, Onga T, Yogi Y, Matsuya F, Koyabu N, et al. Pomelo-induced increase in the blood level of tacrolimus in a renal transplant patient. *Transplantation* 2003; 75:1057.
92. Egashira K, Sasaki H, Higuchi H, Ieiri I. Food–drug interaction of tacrolimus with pomelo, ginger, and turmeric juice in rats. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2012;27
93. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clinical Pharmacokinetics* 2002;41: 813–51
94. Van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, Van Zuilen AD, Mudrikova T. Drug–drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care and STDs* 2012; 26: 568–81.

95. Hesselink DA, Ngyuen H, Wabbijn M, Gregoor PJH, Steyerberg EW, Van Riemsdijk IJ, et al. Tacrolimus dose requirement in renal transplant recipients is significantly higher when used in combination with corticosteroids. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 56:327–30.
96. Van Maarseveen EM, Crommelin HA, Mudrikova T, Van Den Broek MPH, Van Zuilen AD. Pretransplantation pharmacokinetic curves of tacrolimus in HIV-infected patients on ritonavir-containing cART: a pilot study. *Transplantation* 2013; 95:397–402.
97. Van Gelder T, van Schaik RH, Hesselink DA. Pharmacogenetics and immunosuppressive drugs in solid organ transplantation. *Nature Reviews Nephrology* 2014; 10:725–31.
98. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: part I. *Clinical Pharmacokinetics* 2010; 49:141–75.
99. Chung JY, Lee YJ, Jang SB, Lim LA, Park MS, Kim KH. CYP3A5*3 genotype associated with intrasubject pharmacokinetic variation toward tacrolimus in bioequivalence study. *Therapeutic Drug Monitoring* 2010; 32:67–72.
100. Ro H, Min SI, Yang J, Moon KJ, Kim YS, Kim SJ, et al. Impact of tacrolimus intraindividual variability and CYP3A5 genetic polymorphism on acute rejection in kidney transplantation. *Therapeutic Drug Monitoring* 2012; 34:680–5.
101. Pashae N, Bouamar R, Hesselink DA, Roodnat JJ, Van Schaik RHN, Weimar W. et al. CYP3A5 genotype is not related to the inpatient variability of tacrolimus clearance. *Therapeutic Drug Monitoring* 2011; 33:369–71.
102. Spierings N, Holt DW, MacPhee IA. CYP3A5 genotype had no impact on inpatient variability of tacrolimus clearance in renal transplant recipients. *Therapeutic Drug Monitoring* 2013; 35:328–31.
103. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004; 77:769–76.
104. Van Gelder T, Gabardi S. Methods, strengths, weaknesses, and limitations of bioequivalence tests with special regard to immunosuppressive drugs. *Transplant International* 2013; 26:771–7

105. Del Bello A., Congy-Jolivet N., Danjoux M., Muscari F., Lavayssiere L., Esposito L., et al. High tacrolimus intra-patient variability is associated with graft rejection, and de novo donor-specific antibodies occurrence after liver transplantation *World Journal of Gastroenterology* 2018 April 28; 24(16): 1795-1802
106. Soylemedzoglu O., Duzova A., Yalcinkaya F., Arinsoy T., Suleymanlar G. Chronic renal disease in children aged 5–18 years: a population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study *Nephrology Dialysis Transplantation* (2012) 27
107. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A., Taioli E., et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1): e382.
108. Mella A, Torazza MC, Finocchietti D, Fop F., Alessina A., Dolla C., et al. Non-adherence assessment to immunosuppressant therapy with a self-report questionnaire and inpatient variability in renal transplantation: risk factors and clinical correlations. *Minerva Urology and Nephrology* 2021.
109. Kaspar CDW, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purification* 2016;41(1-3):211-7.
110. Choi JY, Kwon OJ, Kang CM The Effect of Donor-Recipient Relationship on Long-Term Outcomes of Living Related Donor Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 44, 257–260 (2012)
111. Rusha DN, Gibson IW. The perils of immunosuppression minimization: lessons from protocol biopsies of renal allografts. *Current Opinion* Volume 24, Number, November 2015
112. Seeman T, Feber J. Should ACE inhibitors or calcium channel blockers be used for post-transplant hypertension? *Pediatric Nephrology* 2021;36(3):539. Epub 2020 Feb 14.
113. Fruhwirth M, Fischer H, Simma B, Hochleitner B., Königsrainer A., Margreiter R., et al. Rotavirus infection as cause of tacrolimus elevation in solid-organ-transplanted children. *Pediatric Transplantation* 2001; 5:88–92.
114. Fruhwirth M, Fischer H, Simma B, Ellemunter H.. Elevated tacrolimus trough levels in association with mycophenolate mofetil-induced diarrhea: a case report. *Pediatric Transplantation* 2001; 5:132–4.
115. Matsui A, Arakawa Y, Momoya T., Sasaki N., Kawasaki S., Tanaka K. Apparently increased trough levels of tacrolimus caused by acute infantile

diarrhea in two infants with biliary atresia after liver transplantation. *Acta Paediatrica Japonica* 1996; 38:699–701.

116. Hochleitner BW, Bosmuller C, Nehoda H, Frühwirt M, Simma B, Ellemunter H. et al. Increased tacrolimus levels during diarrhea. *Transplant International* 2001; 14:230–3.
117. Eades SK, Boineau FG, Christensen ML. Increased tacrolimus levels in a pediatric renal transplant patient attributed to chronic diarrhea. *Pediatric Transplantation* 2000; 4:63–6
118. Borra LC, Roodnat JJ, Kal JA, Mathot RAA, Weimar W., Van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 25 (2010) 2757-2763.
119. Ro H, Min SI, Yang J, Moon KJ, Kim YS, Ahn C, et al. Impact of tacrolimus intraindividual variability and CYP3A5 genetic polymorphism on acute rejection in kidney transplantation. *Therapeutic Drug Monitoring* 34 (2012) 680-685.
120. Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manlhiot C, Dipchand AI, Hebert D., Ng VL., et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatric Transplantation* 14 (2010) 968-975.
121. Prytula AA, Bouts AH, Mathot RA, Van Gelder T., Croes LK, Hop W., et al. Intra-patient variability in tacrolimus trough concentrations and renal function decline in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Transplantation* 16 (2012) 613-618.

8.ÖZET

Pediatric Renal Transplantasyon Hastalarında Takrolimus IPV ile Böbrek Fonksiyonları İlişkisinin İncelenmesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi renal transplantasyonda referans hastanelerden biridir. İmmüsupresyonun merkezinde kabul edilen takrolimusun IPV değerlerinin yakın takibi transplante böbrek fonksiyonlarını öngörmede önemli bir göstergedir.

Çalışmamızın amacı takrolimus IPV'nin transplant hastalarında prognoz tahmin etmede, greft ve hasta sağkalımında önemli bir prediktor olarak kullanılabileceğini, greft kayıp riskini azaltacağını göstermektir.

1997-2019 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çeşitli etiyolojilerle, pediatik dönemde (<18 yaş) kronik böbrek hastalığı tanısı alıp canlı veya kadavra donörden renal transplantasyon yapılmış hastalar retrospektif olarak incelenmiş ve 56 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hasta numaraları, isim-soy isimleri, yaşları, cinsiyetleri, kronik böbrek hastalığı etiyolojileri, transplant anındaki yaşları, transplant tarihleri, donör özellikleri, varsa diyare oldukları zamanlar, antihipertansif kullanımları arşiv taraması ile elde edilmiş, doku laboratuvarından elde edilen HLA-A,B,C/HLA-DRB/HLA-DQB uyumları ile Microsoft Excel dosyasına kaydedilmiştir. Transplantasyon sonrası 1.2.3.4. haftalar, 2.3.4.5.6.9.12.18. ve 24.aylarda, sabit doz takrolimus altında, sabah-açlık durumunda, ilaç alımının 1 saat öncesinde alınan 3 adet takrolimus kan konsantrasyonu ortalaması, bu değerlerden hesaplanan takrolimus IPV

değerleri, eş zamanlı bakılan kreatinin ve Schwartz formülü ile hesaplanan GFR değerleri Microsoft Excel dosyasına kaydedilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 paket programından yararlanılmış ve ilgili testler gerçekleştirilmiştir.

Hipotezimize paralel olarak takrolimus IPV'deki ani değişimlerin transplante böbrek fonksiyonları olan kreatinin ve GFR'yi olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır.

Sonuç olarak takrolimus IPV değerlendirmesi transplante böbrek fonksiyonlarının öngörülmesinde, greft ve hasta sağkalımında önemli bir prediktördür

Anahtar Sözcükler: Renal Transplantasyon, İmmüsupresyon, Takrolimus IP

9.ABSTRACT

Investigation of Tacrolimus IPV between Renal Functions in Paediatric Renal Transplantation Patients

Gazi University Medical Faculty Hospital is an index hospital in renal transplantation. Close follow-up of Tacrolimus IPV values which is accepted as the base of immunosuppression is an important indicator for the transplanted kidney's functions.

The aims of this study are using tacrolimus IPV values for determining transplanted patient's prognosis, using as a predictor for graft and patient survival and decreasing the risk of graft loss.

Patients under age 18 years old who diagnosed for chronic renal failure and renal transplanted from live or cadaver donors in Gazi University Medical Faculty Hospital were investigated retrospectively between 1997-2019 and 56 patients were involved in study. Patients protocol numbers, names-surnames, ages, genders, ethology of chronic renal disease, age and date of transplantation, donor factors, if there is, time of gastroenteritis, antihypertensive agent usage were recorded from patients' files, the records of HLA-A,B,C/HLA-DRB/HLA-DQB cohesion from tissue laboratory and recorded to Microsoft Excel file. At Post-transplantation 1st, 2nd, 3rd, 4th weeks, 2nd, 3rd, 4th, 5th, 6th, 9th, 12th, 18th and 24th months, under constant dose of Tacrolimus, 3 tacrolimus blood concentration's mean value which is obtained at 8 hours hunger and 1 hour before drug-taking and Tacrolimus IPV values calculated from concentrations and creatinine and GFR values calculated by Schwartz formula was recorded to Microsoft Excel file. SPSS-25 programme was used for statistical analysis and related analysis was made.

It is found with parallel to our hypothesis that instant changes of Tacrolimus IPV values are negatively affecting transplanted kidney functions.

As a result, tacrolimus IPV assessment is an important predictor for transplanted kidney functions, graft and patient survival

Key Words: Renal Transplantation, Immunosuppression, Tacrolimus IPV



