

Erişkin Böbrek Nakli Hastalarında Uzun Etkili Takrolimus Kullanımı, Uzun Dönem Böbrek ve Hasta Sağkalımı Üzerine Etkisi, Tek Merkez Deneyimi

Long-Acting Tacrolimus Use in Adult Kidney Transplant Patients, Effect on Long-Term Kidney and Patient Survival, Single Center Experience

Nadir Alpay¹, Alaattin Yıldız²

¹ İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bölümü

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bölümü

Yazışma Adresi / Correspondence:

Nadir Alpay

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bölümü İnönü Cd. No:38, PK 34295 Beşyol, Florya, Küçükçekmece/İstanbul, Türkiye
T: +90 533 650 62 75 E-mail : drnadiralpay@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 23.02.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 22.03.2023

Çevrimiçi / Online: 30.06.2023

Orcid ve Mail Adresleri

Nadir Alpay <https://orcid.org/0000-0003-3372-2475>, drnadiralpay@hotmail.com

Alaattin Yıldız <https://orcid.org/0000-0002-4066-929X>, alaattin.yildiz@yahoo.com

Cite this article/Atf:

Alpay N, Yıldız A. Erişkin Böbrek Nakli Hastalarında Uzun Etkili Takrolimus Kullanımı, Uzun Dönem Böbrek ve Hasta Sağkalımı Üzerine Etkisi, Tek Merkez Deneyimi. Sakarya Med J 2023 ;13(2):240-246 DOI: 10.31832/smj.1255312

Öz

Amaç	Takrolimus organ nakli hastalarında kullanılan en önemli immün supresif ajanlardan biridir. Uzun etkili takrolimus (TAC QD) preparatının polifarmasiyi azaltması ve takrolimus kan düzeyini daha stabil tuttuğuna dair bilgiler bulunmaktadır. Biz de organ nakli ünitemizde uzun etkili takrolimusa geçilen ve en az 1 yıl takip edilen böbrek nakli hastalarında renal fonksiyon değişimine ve hasta süresine olan etkisini araştırmayı amaçladık.
Yöntem ve Gereçler	Tek merkezli retrospektif gözlemsel çalışmamızda ünitemizde böbrek nakli yapılan 934 hasta dosyası tarandı. Tarama sonrasında takrolimusdan (TAC BID) uzun salımlı takrolimusa (TAC QD) konversiyon yapılan veya uzun salımlı takrolimusa denovo başlanan ve en az 1 yıl süre ile takip edilen 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileriyle beraber, değişim anı kreatinleri, değişim sonrası takip süreleri, son kreatinin değerleri ve hasta süreleri değerlendirildi. Delta kreatinin düzeyi hastanın son kreatinininden hastanın değişim anı kreatinin seviyesinin çıkarılması ile hesaplandı.
Bulgular	Çalışmaya alınan 45 hastanın ortalama yaşı 47,7 ± 13,6 yıl (minimum 19 – max 70) idi. Hastaların 29'u (%64,4) erkek, 16'sı (%35) kadın idi. Hastaların 5'i (%11,1) 65 yaş üzeriydi. Hastaların primer böbrek hastalıkları değerlendirildiğinde 5'i (%11,1) diyabetik böbrek hastalığı, 5'i primer glomerulonefrit (%11,1); 4 ü (%8,9) hipertansif nefroskleroz; 4 ü otozomak dominant polikistik böbrek hastalığı, 5'i obstrüktif nefropatiye bağlı böbrek yetmezliği idi. 10'u (%22,2) diğer sebeplere bağlı ve 12 hastanın da (%26,7) primer böbrek hastalığı bilinmiyordu. Hastaların 3 ü (%6,7) ikinci transplantasyonda. Konversiyon öncesi 39 hasta (%86) takrolimus + mikofenolat mofetil / mikofenolat sodyum (MFM/MFS) + prednizolon kullanılmakta iken 3 hasta (%6,7) takrolimus + azatiopirin + prednizolon kullanılmaktaydı. 2 hasta (%4,4) takrolimus + everolimus + prednizolon, 1 hasta ise (%2,2) takrolimus + MFM kullanılmaktaydı. Hastaların 8 tanesinde (%17,8) uzun etkili takrolimusa denovo olarak pretransplant -3. günde başlanmış, 2 hastada da (%4,4) posttransplant 1. haftada uzun etkili takrolimusa dönüşüm yapılmıştır. Geriye kalan 35 hastanın 29 u takrolimus kan düzeyi değişkenliği sebebiyle, 3 hasta polifarmasi sebebiyle, 3 hasta da viral enfeksiyon süresindeki takrolimus değişkenliği nedeniyle uzun etkili takrolimusa değişim yapılmıştır. Hastaların değişim anı kreatinin ortalaması 1,23 ± 0,34 mg/dl (min 0,60, max 1,90) idi. Değişime kadar geçen süre ortancası 39 (IQR 22-77, min 3 ay, max 190 ay) idi. Değişim sonrası hastaları takip süreleri ortalama 44,8 ± 14,6 ay (min 14, max 74 ay) idi. Hastaların son takip kreatinin ortalamaları 1,48 ± 0,49 mg/dl (min 0,7, max 3,7) idi. Hastaların delta kreatinin ortancaları 0,10 (IQR -0,05 – 0,40 mg/dl) idi. Hastalardan 2 tanesinde (% 4,4) takipte DSA (Donör spesifik antikor) gelişim, antikor aracı rejeksiyon gelişti. Takip edilen 45 hastanın 5 i (% 11,1) ex olmuş, 40 hastanın takibi ünitemizde halen devam etmektedir. Ex olan hastaların 3 ü (%60) 65 yaş üzeri, 2 si 65 yaş altındaydı. Yaşlı hastalarda mortalite oranı daha yüksekti (p <0,001).
Sonuç	Distal tibia eklemlerine uzanan tibia diyafiz kırıklarında, eklemlerde impaksiyon eşlik etmiyor ise, perikran kanüllü vidalar ile eklemlerde mutlak stabilite elde edilmesini takiben uygulanan intramedüller çivileme ile tatminlik klinik ve radyolojik sonuçlar ve düşük komplikasyon oranları elde edilebilir.
Anahtar Kelimeler	Uzun etkili takrolimus, renal transplantasyon, hasta ve graft sağkalımı

Abstract

Introduction	Tacrolimus is one of the most important immunosuppressive agents used in organ transplant patients. There is information that the long-acting tacrolimus preparation reduces polypharmacy and keeps the tacrolimus blood level more stable. We aimed to investigate the effect on renal function change and patient survival in kidney transplant patients who were switched to long-acting tacrolimus and followed up for at least 1 year in our organ transplant unit.
Materials and Methods	In our single-center retrospective observational study, the files of 934 patients who underwent kidney transplantation in our unit were scanned. Forty-five patients who were converted from tacrolimus to extended-release tacrolimus after screening or were followed-up for at least 1 year were included in the study. Along with the demographic data of the patients, creatinine at the time of change, follow-up times after the change, last creatinine values and patient survival were evaluated. Delta creatinine level was calculated by subtracting the patient's creatinine level at the moment of change from the patient's last creatinine.
Results	The mean age of 45 patients included in the study was 47.7 ± 13.6 years (minimum 19 – max 70). Of the patients, 29 (64.4%) were male and 16 (35%) were female. 5 (11.1%) of the patients were over 65 years of age. When primary kidney diseases of the patients were evaluated, 5 (11.1%) diabetic kidney disease, 5 (11.1%) primary glomerulonephritis, 4 (8.9%) were hypertensive nephrosclerosis; 4 of them were autosomal dominant polycystic kidney disease and 5 of them were renal failure due to obstructive nephropathy. 10 (22.2%) were due to other causes and 12 patients (26.7%) had unknown primary kidney disease. 3 (6.7%) of the patients were second transplantation. Before conversion, 39 patients (86%) were using tacrolimus + mycophenolate mofetil/mycophenolate sodium (MPM / MPS) + prednisolone, while 3 patients (6.7%) were using tacrolimus + azathiopurine + prednisolone. 2 patients (4.4%) were using tacrolimus + everolimus + prednisolone, and 1 patient (2.2%) was using tacrolimus + MPM. Eight of the patients (17.8%) were pretransplanted with long-acting tacrolimus denovo -3. started on the day. In 2 patients (4.4%), conversion to long-acting tacrolimus was performed at posttransplant week 1. Of the remaining 35 patients, 29 were changed to long-acting tacrolimus due to variability in tacrolimus blood levels, 3 patients due to polypharmacy, and 3 patients due to tacrolimus variability in the duration of viral infection. The mean creatinine at the time of change was 1.23 ± 0.34 mg/dl (min 0.60, max 1.90). The median time to change was 39 (IQR 22-77, min 3 months, max 190 months). The mean follow-up period of the patients after the change was 44.8 ± 14.6 months (min 14, max 74 months). The mean creatinine mean of the patients at the last follow-up was 1.48 ± 0.49 mg/dl (min was 0.7, max was 3.7). The median delta creatinine of the patients was 0.10 (IQR was -0.05 – 0.40 mg/dl). In 2 of the patients (4.4%), DSA (Donor-specific antibody) developed during the follow-up and antibody-mediated rejection developed. While 5 (11.1%) of the 45 patients who were followed-up died, the follow-up of 40 patients is still continuing in our unit. Of the patients with Ex, 3 (60%) were over 65 years old and 2 were under 65 years old. Elderly patients had a higher mortality rate (p <0.001).
Conclusion	The most important reason for conversion to extended release tacrolimus in our unit was tacrolimus blood level variability. There was no significant change in the creatinine levels of the patients who were followed up for an average of 4 years after the change. Post-conversion mortality was higher especially in patients over 65 years of age. The use of long-acting tacrolimus did not cause a significant change in creatinine levels.
Keywords	Long acting tacrolimus, renal transplantation, patient and graft survival



GİRİŞ

Takrolimus özellikle böbrek ve karaciğer nakli olmak üzere solid organ transplantasyonunda immun supresif tedavinin temel taşı olan ilaçtır. 1990'lı yılların başında tedaviye girmiş siklosporinden sonraki kalsinörin inhibitörü ilaçtır. Siklosporin gibi 11 aminoasit kalıntısından oluşan lipofilik peptit, makrolid antibiyotik yapılı olan takrolimus majör olarak organ nakillerinde idame immun suprasyonunda kullanılan ajandır. Kalsiyuma bağlı serin fosfatazı (kalsinörin) inhibe ederek T hücre aktivasyonunu sınırlandırarak etkisi gösterir. Lipofilik olup hızla absorbe olur, yarılanma ömrü (t1/2) 19 saat, biyoyararlanım %5-67 (%29)'dur. Kanda >%90 eritrositlerde bulunur, %99 plazma proteinlerine (albümin) bağlanır, karaciğerde sitokrom p450 izoenzimlerinden CYP3A4 ve CYP3A5 ile metabolize olur.¹ Etkisini kendisine özgü sitoplazmik reseptörlere (FKBP-12) bağlanarak gösterir. Reseptör bağlanması sonucu belirli düzenleyici çekirdek proteinleri üzerine (Nuclear factor of activated T cell-NF-AT) etki ederek onları defosforize eden ve çekirdek zarından geçmelerini kolaylaştıran "kalsinörin"e bağlanırlar. Kalsinörinin inhibisyonu, T hücre aktivasyonunda kritik öneme sahip sitokin genlerinin(IL-2,IL-4,INF-gama,TNF-alfa) ekspresyonunu engeller. Kalsinörin inhibisyonu ile CD-40 bağlanma molekülü, protoonkogenler, H-ras ve c-myc gibi genlerin kopyalanması da bozulur. Sonuç olarak sitokin üretiminde (özellikle IL-2) ve lenfosit proliferasyonunda niceliksel azalma ortaya çıkmaktadır.²

Takrolimusun renal transplantasyondaki güvenliği ve etkinliği iyi bilinmektedir. Uzun süreli hasta ve greft sağkalımını sağlamak, transplantasyonun en önemli hedefidir. Greft reddi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi ve nakil sonrası diabetes mellitus (PTDM)) dahil olmak üzere birçok faktör uzun vadeli nakil sonuçlarını olumsuz etkiler. Buna göre, immünoşupresif stratejinin ve bu faktörler üzerindeki etkisinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Takrolimusun bilinen yan etkileri kendisinin nefrotoksitesisi, hiperlipidemi, arteriyel hiper-

tansiyon, nörotoksosite, post transplant diyabet, hepatotoksosite ve osteoporozdur.¹ Ayrıca takrolimus dar terapötik pencereye sahip olup hem hastalar arası hem de hastanın kendisi içinde yüksek farmakokinetik değişkenliğe sahiptir. Bu nedenle ilaç düzeyi takibi her zaman yapılır fakat buna rağmen her zaman güvenilir değildir. Tedavi aralığında olduğunda bile duyarlılığındaki farklılıklara bağlı olarak ilaç ilişkili toksisite, akut veya kronik rejeksiyon gelişebilir. Takrolimus dozu tüm hastaları için standart olmayıp hedef düzeyde tutulması için her hasta için farklıdır. Burada sebep takrolimusu karaciğerde metabolize eden sitokrom P450 sistemindeki gen polimorfizmine bağlı olabilir.³ Takrolimus düzeyi aynı hastada zaman içinde dalgalanma gösterebilir. Bu hasta içi değişkenlik (intra-patient variability =IPV) olarak tanımlanmaktadır. Bu IPV diyare, karaciğer disfonksiyonu, eşlik eden ilaçlar (özellikle steroid) ve değişen hematokrit gibi biyolojik sebeplerle değişebilir. IPV ile çok güçlü ilişkisi gösterilmiş olan diğer bir sebep de ilaç uyumsuzluğudur (nonadherens).^{4,5} Yüksek IPV durumu böbrek nakli hastalarında serum kreatinin artışı, biopsi ile kanıtlanmış allograft nefropatisi ile ilişkili bulunmuştur.⁶ Ayrıca DSA (donör spesifik antikor) gelişimi ile de takrolimus konsantrasyonundan bağımsız renal allograft kaybına da yol açabilir.⁷

Takrolimusun bu risklerine karşı geliştirilen uzun etkili formu takrolimus QD (TAC QD) olarak adlandırılır. Standart takrolimusa (TAC BID) göre serum ilaç düzeyindeki değişkenliği azaltarak immun suprasyonu uzun süreli stabil tuttuğu gösterilmiştir. Uzun etkili takrolimus preparatının polifarmasiyi azaltması ve hasta ilaç uyumunu daha çok arttırdığına dair bilgiler de bulunmaktadır. Biz de organ nakli ünitemizde uzun etkili takrolimusa geçilen ve en az 1 yıl takip edilen böbrek nakli hastalarında renal fonksiyon değişimi ve hasta sürvisini retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

MATERYEL ve METOT

Çalışmamız 2008 – 2022 yılları arasında böbrek nakli operasyonu olmuş 934 hastaların kayıtları incelenerek yapı-

mıştır. Tek merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır. Tarama sonrasında takrolimustan uzun salınımlı takrolimusa konversiyonu yapılan veya uzun salınımlı takrolimusa denovo başlanan en az 1 yıl süre ile takip edilen 45 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileriyle beraber, primer böbrek hastalıkları, transplantasyon tarihleri ve türleri, kullanılan immunsupresif ilaç-

lar, değişim anı kreatinleri, değişim sonrası takip süreleri, son kreatinin değerleri ve hasta sürveleri değerlendirildi. Delta kreatinin düzeyi hastanın son kreatinininden hastanın değişim anı kreatinin seviyesinin çıkarılması ile hesaplandı. Hastaların baseline karakterleri tablo olarak verilmiştir (Tablo -1)

Tablo-1: Uzun etkili takrolimusa geçmeden önceki hastaların başlangıçtaki karakterler

Özellikler	Sonuçlar
Ortalama yaş ± SD	47,7 ± 13,6 yıl (min 19 – max 70)
Total Hasta Sayısı	45
Cinsiyet (Erkek / Kadın)	29 / 16
>65 yaş	5
Retransplantasyon	3
Primer Böbrek Hastalıkları –Diyabetik Nefropati	5
--Primer Glomerulonefrit	5
--Hipertansif Nefroskleroz	4
--Polikistik Böbrek Hastalığı	4
--Obstrüktif Nefropati	5
--Diğer	10
--Etyoloji Bilinmeyen	12
Uzun etkili takrolimusa dönüşüm öncesi ilaç kullanımı :	
İmmun Supresif İlaçlar : Grup 1: TAC+MFM/MFS+PRD	39 (%86)
Grup 2: TAC+AZA+PRD	3 (%6,7)
Grup 3: TAC+EVE+PRD	2 (%4,4)
Grup 4: TAC+MFM	1 (%2,2)
Değişime kadar geçen süre ortancası	39 (IQR 22-77 ,min 3 ay , max 190 ay)
Değişim sonrası hastaları takip süreleri ortalama	44,8 ±14,6 ay (min 14 , max 74 ay)
Hastaların uzun etkili takrolimusa dönüşüm zamanları :	
Denovo Başlangıç (-3. Günde)	8
Posttx 1 .hafta	2
Takrolimus kan düzeyi değişkenliği	29
Polifarmasi	3
Viral Enfeksiyonlar (BKV,CMV)	3
Uzun etkili takrolimusa değişim anı kreatinin değeri	1,23 ± 0,34 mg/dl (min 0,60 – max 1.90)
Uzun etkili takrolimus sonrası son kreatinin değeri	1,48 ± 0,49 mg/dl (min 0,7, max 3,7)
Hastaların delta kreatinin ortancaları	0,10 mg/dl (IQR -0,05 – 0,40) .
DSA gelişimi ve Antikor aracılı rejeksiyon	2 (%4,4)
Son Durum : Hasta sürvisi : Hayatta / Ex	40/5
Ex Hastalar >60 / <60 yaş	3 / 2
EVE: Everolimus, BKV: BK Virüs, CMV: Sitomegalovirüs, TAC: Takrolimus, MFM: Mikofenolat Mofetil, MFS: Mikofenolat sodyum, PRD: Prednizolon, SD: Standart deviasyon (sapma), IQR: İnter Quartil Range, Delta Kreatinin: Son kreatinininden değişim anı kreatinin çıkarılması ile elde edilen değer. DSA: Donör spesifik antikor	

Çalışmaya katılan hastalara çalışmanın amacı ve içeriği hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve onamları alındı. Çalışmamız İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: B.30.2.A.YD.0.00.00-050.06.04/18) ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yönetildi.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için dağılımı normal olan verilerde ortalama, standart sapma, dağılımı anormal olanlar için ortanca interquartile range (%25-75) olarak verildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle analiz edildi. Sürvi testi ile verildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 45 hastanın ortalama yaşı $47,7 \pm 13,6$ yıl (minimum 19 – maximum 70) idi. Hastaların 29'u (%64,4) erkek, 16'sı (%35) kadın idi. Hastaların 5'i (%11,1) 65 yaş üzeriydi. Hastaların primer böbrek hastalıkları değerlendirildiğinde 5'i (%11,1) diyabetik böbrek hastalığı, 5'i primer glomerulonefrit (%11,1) ; 4 ü (%8,9) hipertansif nefroskleroz; 4'ü otozomak dominant polikistik böbrek hastalığı, 5'i obstrüktif nefropatiye bağlı böbrek yetmezliği idi. 10'u (%22,2) diğer sebeplere bağlı ve 12 hastanın da (%26,7) primer böbrek hastalığı bilinmiyordu. Hastaların 3 ü (%6,7) ikinci transplantasyonu.

Konversiyon öncesi 39 hasta Grup 1: (%86) tacrolimus + mikofenolat mofetil / mikofenolat sodyum (MFM/MFS) + prednizolon kullanmakta iken 3 hasta Grup 2: (%6,7) takrolimus + azatiopurin + prednizolon kullanmaktaydı. 2 hasta Grup 3 : (%4,4) takrolimus + everolimus + prednizolon, 1 hasta ise (%2,2) takrolimus + MFM kullanmaktaydı. Hastaların 8 tanesine (%17,8) uzun etkili takrolimusu de novo olarak pretransplant -3. günde başlanmış. 2 hastada da (%4,4) posttransplant 1. haftada uzun etkili takrolimu-

sa dönüşüm yapılmıştır. Geriye kalan 35 hastanın 29 u takrolimus kan düzeyi değişkenliği sebebiyle, 3 hasta polifarmasi sebebiyle, 3 hasta da viral enfeksiyon süresindeki takrolimus değişkenliği nedeniyle uzun etkili takrolimusa değişim yapılmıştır.

Hastaların değişim anı kreatinin ortalaması $1,23 \pm 0,34$ mg/dl (min 0,60, max 1,90) idi. Değişime kadar geçen süre ortancası 39 (IQR 22-77, min 3 ay, max 190 ay) idi. Değişim sonrası hastaları takip süreleri ortalama $44,8 \pm 14,6$ ay (min 14, max 74 ay) idi. Hastaların son takip kreatinin ortalamaları $1,48 \pm 0,49$ mg/dl (min 0,7, max 3,7 idi) . Hastaların delta kreatinin ortancaları 0,10 (IQR -0,05 – 0,40 mg/dl idi) . Hastalardan 2 tanesinde (% 4,4) takipte DSA (Donör spesifik antikor) gelişip, antikor aracılı rejeksiyon gelişti. Tedaviyle (steroid, plazmaferez, İntravenöz gamma globülin) kreatininleri düşüp onlar da takip edilmektedir. 45 hastanın 5'i (%11,1) ex olmuş iken 40 hastanın takibi ünitemizde halen devam etmektedir. Ex olan hastaların 3 ü (%60) 65 yaş üzeri, 2 si 65 yaş altındaydı. Yaşlı hastalarda mortalite oranı daha yüksekti ($p < 0,001$).

TARTIŞMA

Uzun etkili veya günde tek doz takrolimus (TAC QD), günde iki doz takrolimusa (TAC BID) göre daha stabil ilaç düzeyi sağlamaktadır. Buna bağlı olarak da komplikasyonları (akut - kronik rejeksiyon, de novo antikor gelişimi) azaltarak ilaç uyumunu da arttırdığı iddia edilmektedir. Biz de 45 hastayı içeren retrospektif çalışmamızda ortalama 4 yıllık takibimizde stabil bir kreatinin seyri olduğunu gördük. Başlangıç veya bazal kreatinin ortalaması $1,23 \pm 0,34$ mg/dl iken 4 yılın sonunda kreatinin ortalaması $1,48 \pm 0,49$ mg/dl olup stabil bir seyir izlediğini gördük. Çalışmamızda graftını kaybeden hasta olmadı fakat 5 hasta (%11,1) ex oldu, hasta sağkalımı %89,9 idi. Rummo ve ark'nın yaptığı de novo uzun etkili takrolimusun başlandığı toplamda 838 böbrek nakilli hasta 5 yıllık takip edilmiş. TAC QD + MFM ile TAC QD + sirolimusu içeren her iki kolda da 6. ayda (GFR $52,3 \pm 21,6$ ml/dk/1,73 m²) ve 5. yılda (GFR $52,5 \pm 23$ ml/dk/1,73 m²) renal fonksiyonla-

rı korunduğu saptanmıştır. 5 yılın sonunda graft ve hasta sağkalımları sırasıyla %84 ve %90,8 olarak bulunmuş.⁸

Böbrek nakli hastalarına eşlik eden komorbid hastalıklar nedeniyle uzun dönem kullanılan günlük ilaç sayısı yüksektir. Sayının azaltılması hasta uyumunu arttırmaktadır. Morales ve ark'nın yaptığı İspanya'da 9000 kişiyle anket yoluyla yapılan çalışmada solid organ transplantasyonlarında hastalar günde ortalama 11,4 tb (%25 i de >14 tb) ilaç alıyormuş. Çalışmada organ nakilli hastalar ilaç uyumsuzluğunun sebebinin >%30 oranda günlük toplam ilaç sayısı fazlalığı ve de her öğündeki fazla ilaç sayısı olduğu belirtilmiştir. ⁹ İlaç uyumsuzluğu, takrolimus kan seviyesi değişkenliğine bu durum da donöre özgü DSA gelişimine, antikor aracılı rejeksiyon ve graft kaybına yol açabilir.

Vlaminck ve ark'nın yaptığı 146 renal transplant hastanın 5 yıllık takibinde %22,6 oranında ilaç uyumsuzluğu belirlenmiş. Bu hastaların da %21,2 si geç akut rejeksiyon yaşamış. İlaç uyumlu hastalara göre bu geç akut rejeksiyon 3,2 kat daha yüksek bulunmuş. Ayrıca serum kreatinin seviyeleri ve graft kaybı da anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.¹⁰ Bizim çalışmamızda 45 hastanın 2 tanesinde takipte DSA gelişimi olup antikor aracılı rejeksiyon gelişti. Bu 2 hastanın da da tedaviyle kreatininleri gerileyip takipleri devam etmektedir. Rodrigo ve ark'nın⁷ yaptığı 310 böbrek nakilli hastanın 5 yıllık takibinde takrolimus kan değişkenliği yüksek olan 39 hastada denovo DSA geliştiği saptanmış. Çalışma sonunda yapılan analizlerde takrolimus ilaç değişkenliğinin yüksek olması ve denovo DSA gelişiminin graft kaybına yol açan güçlü bağımsız risk faktörleri olduğu saptanmıştır.⁷ Vanhove ve arkadaşları takrolimusun hasta içi değişkenliğinin (IPV) böbreğe etkisini histolojik olarak değerlendirmişler. Bu çalışmada IPV değeri düşük, orta ve yüksek olarak üç kategoriye ayrılmış. 220 renal transplant hastası 3 ay ve 2. yılda renal biopsi ile değerlendirilmiş. IPV'ye göre yüksek kategoride olan hastaların biopside fibrozis ve tubuler atrofi oranları en yüksek olup orta ve düşük kategoride ise bu oranlar daha düşük oranda bulunmuş.¹¹

Böbrek nakli hastalarında uzun etkili takrolimus nakilden sonraki bir zamanda kullanılabilirdiği gibi denovo olarak da transplantasyonun hemen başında da başlanılabilir. Bizim çalışmamızda da 45 hastanın 8'i pretransplant dönemde, 2'si de posttransplant 1. haftada başlanmıştır. Uzun etkili formun erken dönemde özellikle yüksek doz steroid etkisi ile ilaç düzeyi dalgalanmaları daha fazla olsa da kısa sürede yakın takip ile hedef düzeye gelmektedir. Manna ve arkadaşları her bir grupta 30 hastanın olduğu denovo uzun etkili takrolimusla kısa etkili takrolimusun karşılaştırarak bir çalışma yapmışlar. Erken dönemde uzun etkili grupta takrolimus ve kreatinin değerleri biraz daha yüksek olsa bile ikinci hafta sonrasında gruplar arasında bir fark olmamış. 6 aylık takip sonucunda da rejeksiyon epizotları, graft kaybı ve yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Farklı olarak uzun etkili grupta lipid parametrelerinin daha iyi olduğu görülmüştür.¹²

Bizim çalışmamızın kısıtlılıkları olarak tek merkez deneyimi olması, kısa takip süresi ve hasta sayısının azlığı gibi durumları sayabiliriz. Ayrıca bazı çalışmalarda bakılan fakat bizim bakmadığımız takrolimus ilaç değişkenlik indeksi (IPV), viral enfeksiyon (CMV, BK Virüs) sıklığı gibi bilgiler yoktu. Ayrıca çalışmamız retrospektif tarama bilgileri içermektedir. Burada dizaynın prospektif olup kısa ve uzun etkili takrolimus kullanan ve iki eşleştirilmiş grup ile yapıp karşılaştırma verileri içerseydi sonuçların çok daha anlamlı, değerli olacağı düşüncesindeyiz .

Sonuç olarak uzun etkili takrolimusun, renal transplant hastalarında ilaç sayısını ve sıklığını azaltması, hasta ilaç uyumunu arttırmaktadır. Böylece ilaç değişkenliğini azaltarak sabit düzeyde tutması ve bu şekilde denovo DSA gelişimini azaltarak renal sağkalımda olumlu etkileri olduğu görülmektedir.

Teşekkür

Veri girişinde bize yardımcı olan organ nakli çalışanlarına teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu çalışmayı onayladı ve Helsinki bildirgesine uygun olarak yönlendirildi (karar no: B.30.2.AYD.0.00.00-050.06.04/18).

Hasta Onamı

Retrospektif çalışma.

Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Burkhard Tönshoff *Immunosuppressants in Organ Transplantation* *Handb Exp Pharmacol.* 2020;261:441-469.
2. Floege J, Feehally J, Johnson RJ, *Immunosuppressive Medications in Kidney Transplantation* *Comprehensive Clinical Nephrology, Forth Edition, Elsevier Chapter 101, P-1154-62, 2019*
3. Dennis A. Hesselink, MD, Ron H. N. van Schaik, PhD, Ilse P. van der Heiden, Marloes van der Werf, Peter J. H. Smak Gregoor, MD, PhD, Jan Lindemans, PhD, et al. *Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus* *Clinical Pharmacology & Therapeutics* Volume 74, Number 3
4. Lieber SR, Volk ML. *Non-adherence and graft failure in adult liver transplant recipients.* *Dig Dis Sci* 2013; 58: 824-834.
5. de Jonge H, Vanhove T, de Loor H, Verbeke K, Kuypers DRJ. *Progressive decline in tacrolimus clearance after renal transplantation is partially explained by decreasing CYP3A4 activity and increasing haematocrit.* *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 548-559.
6. Borra LCP, 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.* *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2757-2763
7. Rodrigo E, Segundo DS, Fernandez-Fresnedo G, et al. *Within patient variability in tacrolimus blood levels predicts kidney graft loss and donor-specific antibody development.* *Transplantation* 2015.
8. Oleg Rummo, Mario Carmellini, Nassim Kamar, Antoine Durrbach, Christiane Mousson, Flavia Caputo et al. *Long-term, prolonged-release tacrolimus-based immunosuppression in de novo kidney transplant recipients: 5-year prospective follow-up of the ADHERE study patients* *Transplant International* 2020; 33: 161-173
9. Morales JM, Varo E, Lazaro P *Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain* *Clin Transplant* 2012; 26: 369-376
10. Hans Vlamincq, Bart Maesa, Georges Evers, Geert Verbeke, Evelyne Lerut, Boudewijn Van Damme et al *Prospective Study on Late Consequences of Subclinical Non-Compliance with Immunosuppressive Therapy in Renal Transplant Patients* *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1509-1513
11. T. Vanhove, T. Vermeulen, P. Annaert, E. Lerut and D. R. J. Kuypers *High Intrapatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients* *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 2954-2963
12. La Manna G, Todeschini P, Capelli I, Cappuccilli M, Cuna V, Battaglini G et al. *Advagraf vs. Prograf Immunosuppressive Therapy in De Novo Kidney Transplant: A Single Center Experience* *J Transplant Technol Res* 2014, Volume 4:1