

# Takrolimus konsantrasyonunda oluşan dalgalanmalar antikor gelişiminde etkili mi?

Gülşah Kaya Aksoy

Elif Çomak

Atilla Gemici

Mustafa Koyun

Bülent Aydın

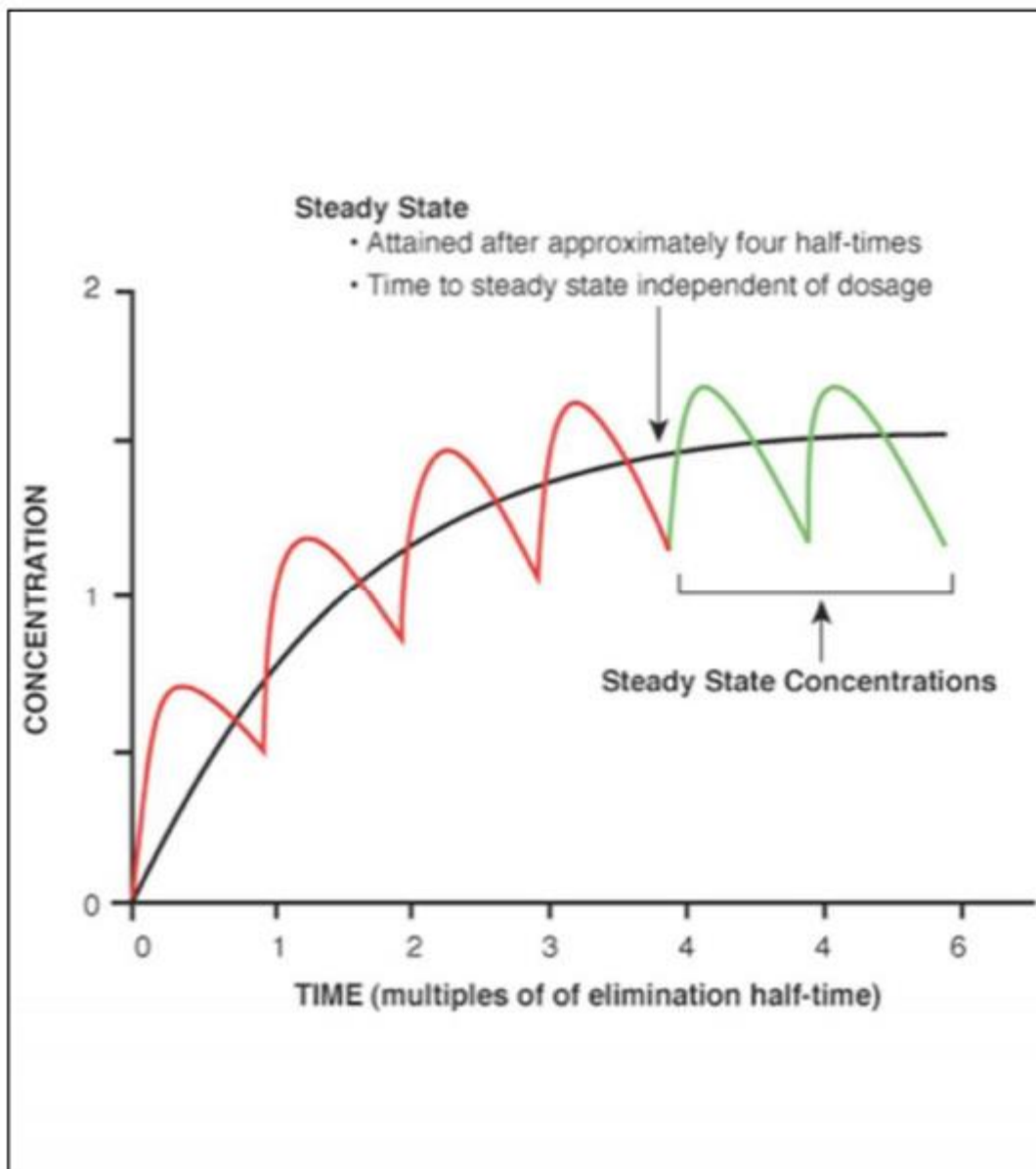
Halide Akbaş

Fahri Uçar

Sema Akman

# Takrolimus (FK506)

- Lipofilik ajan...hızla absorbe olur
- $T_{max}$  0.5 h... $T_{1/2}$  19 saat
- Biyoyararlanım %5-67 (%29)
- Kanda >%90 eritrositlerde bulunur
- %99 plazma proteinlerine bağlanır (alb ve  $\alpha$ 1-asit glikoprotein)
- Karaciğerde metabolize olur
- Sitokrom P450 izoenzimlerinden *CYP3A4* ve *CYP3A5*



# Donör spesifik antikor (DSA)

- Antikor aracılı rejeksiyon tanısında
- Greft fonksiyonları stabil hastalarda subakut rejeksiyonu değerlendirmede
- DSA pozitifliği ile greft ömrü birebir ilişkili
- DSA takibi ile immunsupresif tedavilerin doz ayarlaması yapılabilir mi?

# Amaç

Nakil öncesi sensitize olmayan alıcıların takrolimus kan düzeylerinde oluşan değişimlerin donöre spesifik antikor gelişimi ile ilişkili olup olmadığını saptamak.

# Metod

- 2005-2015 yıllar arasında canlı vericiden nakil yapılan
- İzlemleri sırasında DSA bakılanlar
- Nakil öncesi sensitize olmayan

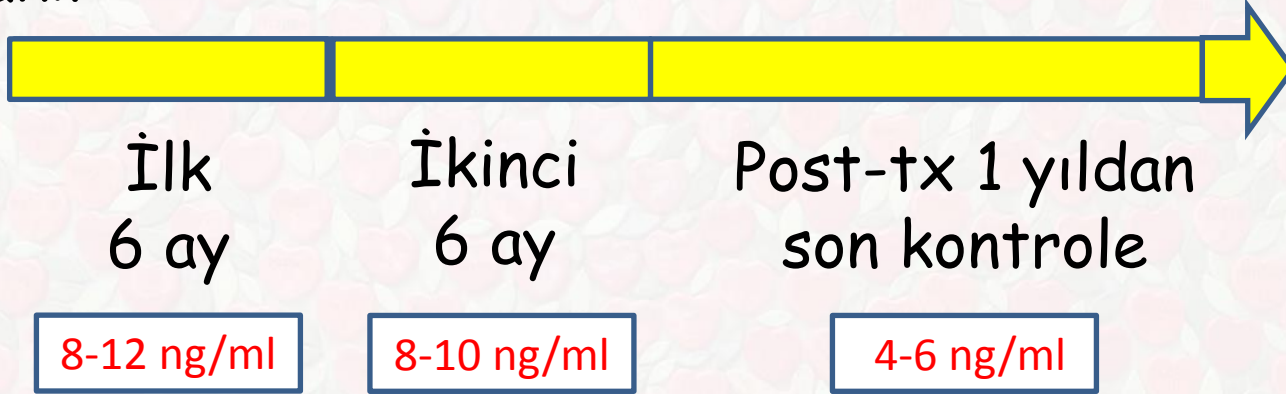
Takrolimus çukur kan düzeyi Siemens EMIT 2000

DSA luminex single bead antikor saptama

DSA >1500 MFI

# Metod

0  
Nakil



- Takrolimus çukur kan düzeyleri ( $Tac_0$ ) ve takrolimus örneklem sayıları kaydedildi.
- Üç zaman dilim için  $Tac_0$  ortalama ve standart sapma değerleri saptandı.

# Değişkenlik Katsayısı Coefficient of Variation - CV

$$CV (\%) = (\sigma/\mu) \times 100$$

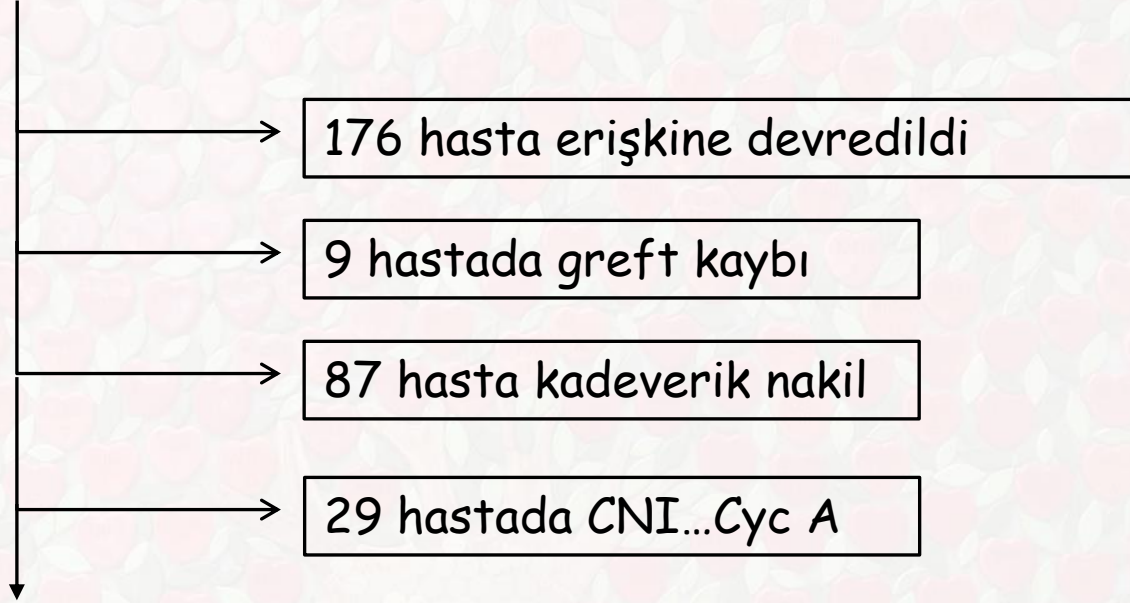
$\sigma$  standart sapma

$\mu$  ortalama takrolimus konsantrasyonu




# Sonuç

368 çocuk hastaya böbrek nakli yapıldı



Canlı vericiden nakil olmuş ve takrolimus kullanan  
67 hasta çalışmaya alındı



	n
Glomerüler hastalıklar	16
Posterior üretral valv	13
Kistik böbrek hastalıkları	13
Hipoplazi / Displazi	7
Tubuler hastalıklar	7
Reflü nefropatisi	4
Taş hastalığı	1
Etyolojisi bilinmeyen	8

Çalışma grubu n: 67		DSA negatif n: 56	DSA pozitif n: 11	p
15.02±6.1	Yaş (yıl)	14.82±4.51	16.05±5.12	0.27
11.07±3.89	Nakil yaşı (yıl)	11.10±3.91	10.81±4.20	0.87
49.65±34.62	Takip süresi (ay)	45.51±27.63	66.35±24.56	<b>0.011</b>
617.61±181.34	MMF dozu* (mg/m <sup>2</sup> /gün)	626.92±183.13	531.50±188.68	0.19
3.62±2.83	Steroid dozu (mg/gün)	3.55±2.51	4.38±2.96	0.43
30.50±11.53	Ort. DSA bakılma zamanı (ay)	36.07±27.13	52.68±26.29	<b>0.053</b>
2.25±1.12	DSA tekrarı	1.86±0.89	4.27±1.62	<b>&lt;0.001</b>

\* 6 hasta MMF yerine AZA tedavisi kullanmaktadır

## Antikor gelişiminde vericinin akrabalık ilişkisi etken mi?

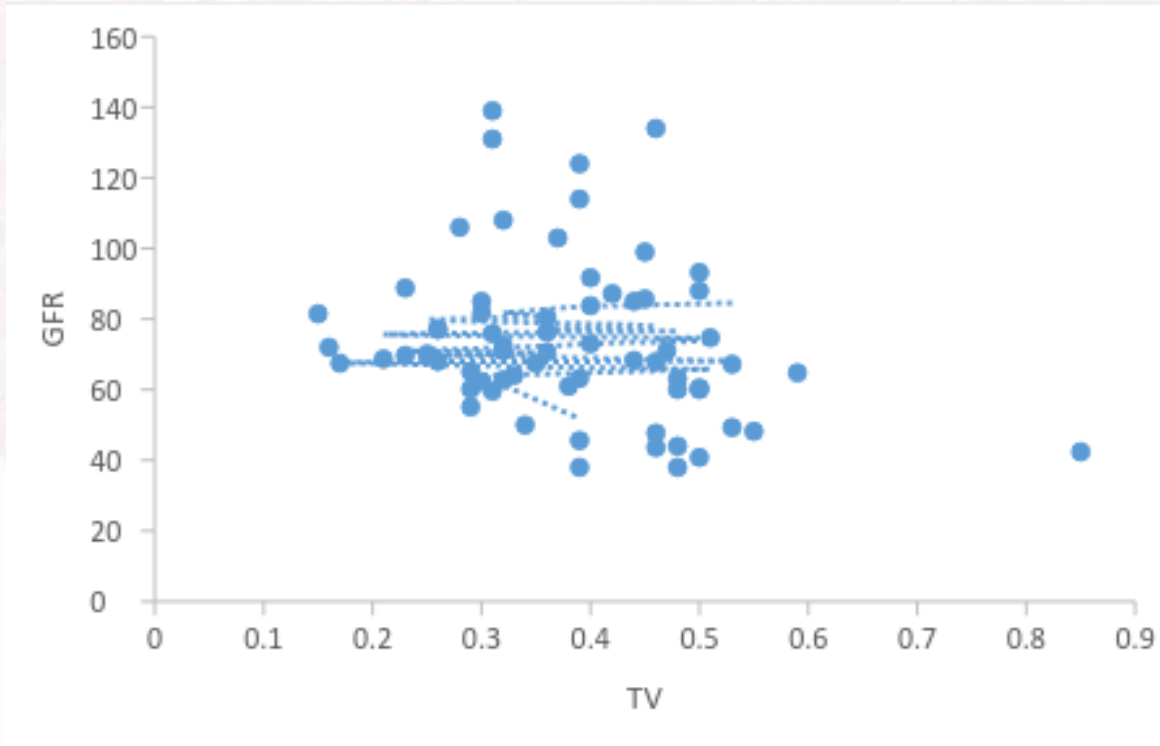
	DSA negatif		DSA pozitif	
	n	%	n	%
Anne	33	58.90	4	36.40
Baba	18	32.10	5	45.50
Anneanne	1	1.80	0	0.00
Babaanne	2	3.60	1	9.10
Dayı	0	0.00	1	9.10
Hala	1	1.80	0	0.00
Uzak akraba	1	1.80	0	0.00

	Hasta başına ort. Tac <sub>0</sub> tekrarı	Ort. Tac <sub>0</sub> (ng/ml)	Takrolimus CV
İlk 6 ay	22.23	9.99	0.46
İkinci 6 ay	6.26	8.23	0.37
Post-tx 1 yıl ile son kontrol arası	.....	5.89	0.61

CV: takrolimus değişkenlik katsayısı

.. İlk 1 yıl için DSA (+) ve DSA (-) grup arasında takrolimus örneklem sayısı, ortalama  $Tac_0$  ve takrolimus değişkenlik katsayısı arasında fark saptanmadı.

.. İlk 6 ayda takrolimus değişkenlik katsayısı azaldıkça GFR'nin arttığı saptandı.



$r: 0.24$   
 $p: 0.051$

# Tartışma

- Kalsinörin inhibitörleri böbrek naklinde immunsupresyonun temel taşlarından birisidir.
- Kararlı kan düzeyinin sağlanması için ilaçların zamanında ve doğru şekilde kullanılması önemlidir.
- Bir çok ilaç ve besin ile etkileşimi olmakla beraber ilacın metabolizması kişisel farklılıklarda göstermektedir.

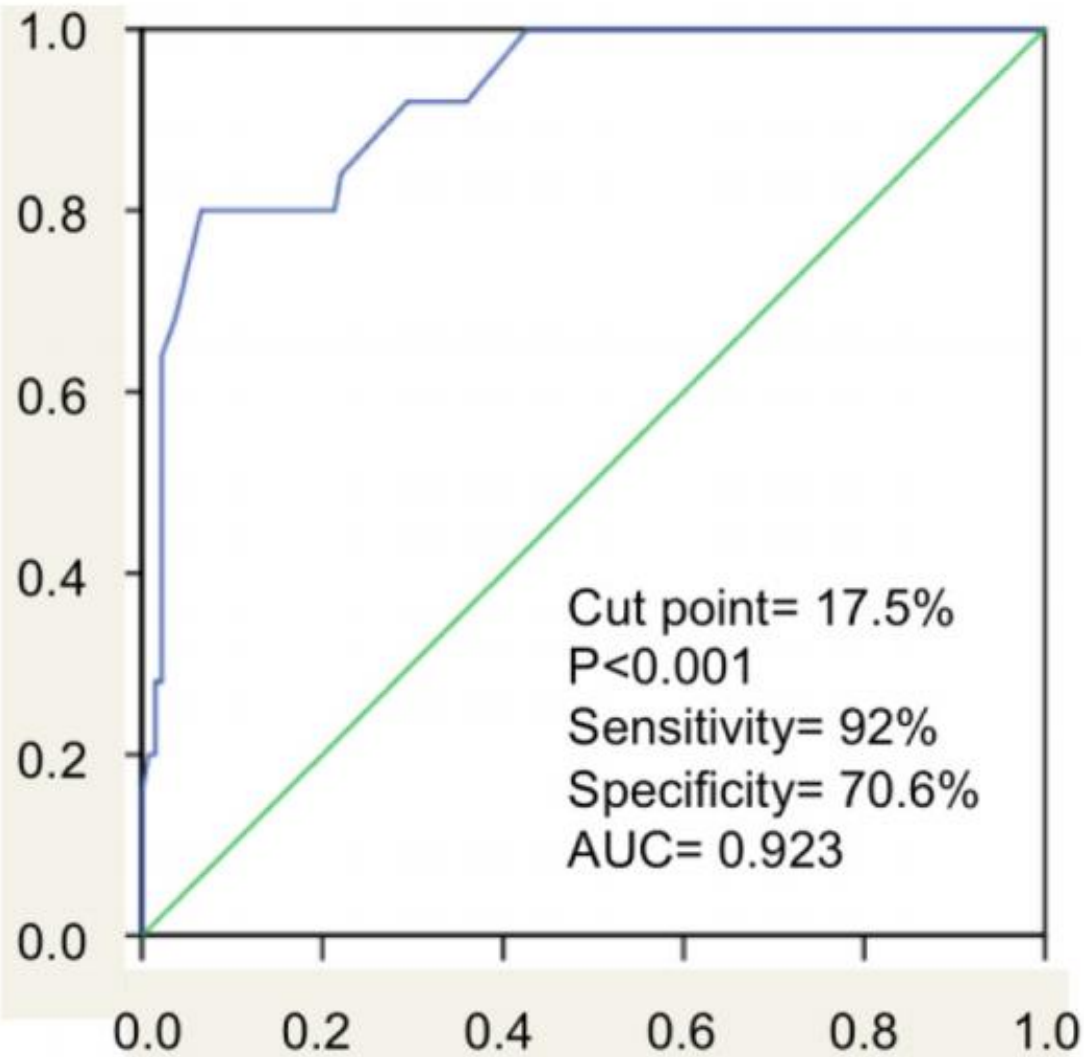


**TABLE 4.****Multivariate cox regression analysis for dnDSA development**

	HR	95% CI	P
First-year acute rejection	2.523	1.260-5.052	0.009
Transplant number > 1	2.179	1.016-4.673	0.045
CV > 30%	2.925	1.473-5.807	0.002
Peak PRA	1.017	0.998-1.036	0.075

Cold ischemia time, h	18.3 ± 7.3	19.4 ± 6.5	0.409
Transplant number	1.3 ± 0.6	1.5 ± 0.9	0.057
Transplant number >1	20.3%	38.5%	0.011
Peak PRA	4.8 ± 14.2	10.8 ± 21.7	0.115
Mismatches	3.8 ± 1.2	3.9 ± 0.9	0.647
Thymoglobulin	2.6%	7.7%	0.091
Basiliximab	25.1%	23.1%	0.785
Steroid withdrawal	55.0%	46.2%	0.299
DGF	23.3%	25.0%	0.817
Acute rejection	20.4%	35.9%	0.031
One-year GFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	50 ± 17	51 ± 16	0.624
One-year 24-h proteinuria, g	0.8 ± 1.5	0.9 ± 2.1	0.629
CV > 30%	35.4%	51.3%	0.056

- Post-tx 4-12 ay arası
- Hedef Tac<sub>0</sub> 6-10 ng/ml
- Kadavra nakillerde



School of  
Medicine, China  
ng, Taiwan

- Akut rejeksiyon grubunda rejeksiyon atağından önceki 6 ay
- Kontrol grubunda çalışmaya alınmadan önceki 6 ay
- Hedef Tac<sub>0</sub> belirtilmemiş

**Fig 2.** Receiver operating characteristic curve analysis of the variability of tacrolimus trough levels to predict acute rejection in kidney transplant recipients.

- Nakil sonrası tüm takrolimus serum çukur düzeyleri değerlendirmeye alındı
- Hedeflenen serum konsantrasyonuna uygun olarak gruplar oluřturuldu.
- Hastaların Tac<sub>0</sub> örneklem sayıları klavuz önerilerinden daha fazla

Antikor gelişimi ile arasında ilişki saptanmasa da  
İlk 6 ayda saptanan kararsız Tac<sub>0</sub> GFR üzerinde negatif etkili

INVITED COMMENTARY

## Inpatient variability in tacrolimus exposure – a useful tool for clinical practice?

Simon R. Knight<sup>1,2</sup>

1 Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

*Transplant International* 2016; 29: 1155–1157

Received: 31 May 2016; Accepted: 3 June 2016

- Takrolimus konsantrasyonu etkileyen çok sayıda değişken var
- Hasta uyumu, ilaç etkileşimleri ve farmakogenetik farklılıklar gibi..
- Ancak güncel klinik uygulamalarda takrolimus değişkenliğini takip etmek rejeksiyon-yan etki riskini değerlendirmede kullanılabilir.

# Çalışmanın kısıtlılıkları

- Hastalara takrolimus metabolizması için farmakogenetik analiz yapılmadı.
- İlaç uyumunu denetleyen ölçekler uygulanmadı.



**KÜÇÜK YAŞTA EVLİLİK  
BÜYÜK GELİYOR!**



**Çocuk  
Gelinler**