



T.C. SAĞLIK BAKANLIğI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BAKANLIğI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIğI ve HASTALIKLARI KLİNİğİ

BÖBREK NAKLİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA TAKROLİMUS
METABOLİZMASININ GREFT VE HASTA SAĞKALIMI
ÜZERİNDEKİ SONUÇLARININ, CYP3A5 GEN POLİMORFİZMİ
İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ

Dr. Hazal MURATOğLU
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Önder YAVAŞCAN

İZMİR, 2018

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BÖBREK NAKLİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA TAKROLİMUS
METABOLİZMASININ GREFT VE HASTA SAĞKALIMI
ÜZERİNDEKİ SONUÇLARININ, CYP3A5 GEN POLİMORFİZMİ
İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ

Dr. Hazal MURATOĞLU
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Önder YAVAŞCAN

İZMİR, 2018

TEŞEKKÜR

Tezim, bilimsel ağırlığı ve yoğunluğuyla bende zaman zaman yolumu yitireceğim duygusu uyandırdıysa da kılavuz Kaptan'ımın, çocuksu mızıkçılıklarıyla sabrını zorladığımı bildiğim canım Hocam'ın daima yüreklendiren yol göstericiliği ve usta ressam fırça darbeleriyle benim gözümde öylesine bir "zümrüdü anka"ya dönüştü ki, doğrusu; bu zümrüdü ankanın konuştuğu ve her uçuşa kalktığında titreyen bitki ağacının, yapraklarından dökülen tohumlarıyla, insanoğlunun türlü hastalıklarının tedavisinde deva bitkilerin oluştuğuna inanıldığı gibi, savımın da bu işlevi göreceği kuruntusuna kapılır oldum. Tez Hocam Sayın Doç. Dr. Önder YAVAŞCAN'a, bütün kalbimle minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Güneşi çağrıştıran enerjisi, içimizi ısıtan şefkati ve küçücük değerlerin bile ayırımına varmadaki yetisi-keskin dikkatiyle beni yoluna çeken Sayın Prof. Dr. Mehmet HELVACI, canım Hocam, aklımda, yüreğimde oya gibi işledikleriniz, "oldun" diyorsanız, izin verin stetoskopumla sarp yollara düşeyim.

Bilgi, birikim ve deneyimlerini benden esirgemeyip yap bozun son; ama en kritik parçasını koymama yardım eden Sayın Prof. Dr. Belde KASAP DEMİR, sizi de yüreğime yazdım, onurla, gururla, hayranlıkla.

Tepecik'i bilim ve şifa kapısı kılan çok değerli Hocalarım ve Uzmanlarım, emeğiniz çok kıymetli, çok büyük nasıl öderim? Sevgili asistan arkadaşlarım, sizleri de tanımak gerçekten çok güzeldi, kalın sağlıcakla; su gibi aydınlık olsun bahtınız.

Hey! Minik kuşum; ablaların en güzeli! Sen lacivert gecede kürümeseydin o karı, açmasaydın o yolu, hekim olmak nereden düşecekti aklıma?

Ey benim güzel annem, sen benim sabır taşım, dert ortağım, sırdaşım; beni en iyi anlayan, her düşüşümde koluma girip yeniden yeniden hayata bağlayan, bugünlere geldiysem senden aldığım güç iledir ve sanadır teşekkürlerin en büyüğü.

Benim en büyük şansım, özyapımı borçlu olduğum babacığım; ne çok benziyoruz birbirimize ve nasıl gurur duyuyorum bilsen seninle... 03.12.2018

Dr. Hazal MURATOĞLU

ÖZET

Dr Hazal Muratoğlu

Böbrek Nakli Olan Çocuk Hastalarda Takrolimus Metabolizmasının Greft ve Hasta Sağkalımı Üzerindeki Sonuçlarının, CYP3A5 Gen Polimorfizmi ile İlişkilendirilmesi

Tacrolimus (TAC) kalsinörin inhibitörü sınıfında yer alan ve solid organ nakillerinde özellikle de böbrek naklinde yaygın şekilde kullanılan immunsupresif ilaçlardan birisi olup karaciğerde *CYP3A4* ve *CYP3A5* enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. *CYP3A5* polimorfizmleri ortaya çıkarıp bu sonuçları, hastaların geçmişte tıbbi takipleri süresince alınmış olan ilaç kan düzeyleri, klinik ve laboratuvar bulguları, greft sağlığı ile ilgili bilgiler ile karşılaştırmayı hedefledik. Buradan yola çıkarak bilinen hızlı veya yavaş metabolize edici alleller ya da olası yeni alleler ile verilerimizi karşılaştırmayı amaçladık.

Polimorfizm bilgileri, hasta özellikleri, nakil özellikleri, laboratuvar özellikleri, TAC dozları, TAC kan düzeyleri, TAC kan düzeyini tutturmak için TAC dozlarında gereken arttırma miktarları, TAC yan etkileri (nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite, glikoz metabolizma bozuklukları, diyabetes mellitus, hiperürisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme) ve greftin son durumu ile karşılaştırıldı.

Çalışma grubu 26'sı erkek (% 57.8), 19'u kız (% 42.2) olmak üzere toplam 45 hasta üzerinden oluşturuldu. *CYP3A5* geninde 3 allelinde toplam 5 hastada *c.219-237G>A* heterozigot polimorfizm saptandı. *CYP3A5* geninde 6 ve 7 allelerde her hangi bir polimorfizm saptanmadı. 8 (%17.7) hastada viral nefropati (5 hastada CMV, 3 hastada BK) geliştiği, polimorfizm saptanan hastalarda viral nefropati gelişmediği görüldü. 75 Akut greft disfonksiyonu (AGD) atağı saptandı. Bu ataklardan sadece 1'i (%1.3) polimorfizm saptanan hastalarda görüldü. 19 TAC ilişkili AGD atağının tamamı polimorfizm saptanmayan hastalarda gelişti. Hastaların tamamında antihipertansif tedavi gerektiren HT saptandı. Tedavi gerektiren hiperürisemi 6 (%13.3), hipomagnezemi 2 (%4.4), nörotoksisite 1 (% 2.2), glukoz tolerans bozukluğu 7 (% 15.6), insülin direnci 5 (%11.1), nakil sonrası gelişen diyabetes mellitus (NSDM) ise 4 (%8.9) olguda görülürken, bu komplikasyonların tamamı polimorfizm saptanmayan hastalarda gelişti. TAC dozları (Ort±SD) polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre 0-1 ay için (0,22±0,04 ve 0,2±0,07 mg/kg/gün), 1-6 ay için (0,21±0,07 ve 0,16±0,12 mg/kg/gün), 6-12 ay için (0,18±0,06 ve 0,09±0,04 mg/kg/gün) daha yüksek dozlara ihtiyaç duyuldu. TAC kan düzeyleri (Ort±SD) açısından değerlendirildiğinde polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre sadece 0-1 ay için (6,46±1,86

ve $9,34 \pm 3,65$ ng/ml), ve 1-6 ay için ($7,81 \pm 0,17$ ve $9,16 \pm 1,56$ ng/ml), daha düşük düzeylerde saptandı. Kan düzeyini normalize etmek için gerekli olan TAC dozu (Ortanca) açısından değerlendirildiğinde polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre 0-1 ay için (0,03 ve 0,02 mg/kg/gün), 1-6 ay için (0,04 ve 0,01 mg/kg/gün), 6-12 ay için (0,02 ve 0,01 mg/kg/gün), daha yüksek dozlar gerektirdi. Sayısal yetersizlik nedeniyle bu veriler üzerinde istatistik yapılamadı.

Sonuç olarak, organ nakli olan ve TAC kullanan bir hastada *CYP3A5* genetik polimorfizm bilgilerine önceden sahip olmak ilaç dozlarını ayarlamak için daha başlangıçtan itibaren önemli bir avantaj sağlayacak gibi durmaktadır. Ancak iyi tasarlanmış çok merkezli daha fazla sayıda hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Tacrolimus, CYP3A5, Böbrek Nakli, Çocuk.

ABSTRACT

Dr Hazal Muratoğlu

Relationship between in Tacrolimus Metabolism on Graft and Patient Survival in Children with Kidney Transplantation and CYP3A5 Gene Polymorphism.

Tacrolimus (TAC) is one of the immunosuppressive drugs in calcineurin inhibitor class that is widely used in solid organ transplants, especially kidney transplantation. We aimed to compare the CYP3A5 polymorphisms and compare these results with the information about drug blood levels, clinical and laboratory findings, graft health that were taken during the medical follow-up of patients in the past, as well as we aimed to compare our data with known rapid or slow metabolizing alleles or possible new alleles. Polymorphism information was compared with patient characteristics, transport characteristics, laboratory properties, TAC doses, TAC blood levels, TAC required levels of TAC to achieve blood levels, TAC side effects (nephrotoxicity, hypertension, neurotoxicity, glucose metabolism disorders, diabetes mellitus, hyperuricemia, hepatotoxicity) and the final status of the graft.

The study group consisted of 45 patients (26 male, 57.8% female) and 19 female (42.2%). A total of 5 patients in the CYP3A5 gene had c.219-237G>A heterozygous polymorphism. No polymorphisms were detected in 6 and 7 alleles in the CYP3A5 gene. Viral nephropathy developed in 8 (17.7%) patients (CMV in 5 patients, UK in 3 patients) and viral nephropathy was not observed in patients with polymorphism. 75 Acute graft dysfunction (AGD) attack was detected. Only one (1.3%) of these attacks were seen in patients with polymorphism. 19 TAC-related AGD attack developed in all patients without polymorphism. Hypertension (HT) was detected in all patients requiring antihypertensive treatment. Hyperuricemia requiring treatment was 6 (13.3%), hypomagnesemia 2 (4.4%), neurotoxicity 1 (2.2%), glucose tolerance disorder 7 (15.6%), insulin resistance 5 (11.1%), and post-transplantation diabetes mellitus (NSDM) 4 (8.9%) cases, all of these complications developed in patients without polymorphism. TAC doses (mean $\pm$ SD) in patients with polymorphism compared to patients without polymorphism for 0-1 months ($0,22 \pm 0,04$ and $0,2 \pm 0,07$ mg/kg/day), for 1-6 months ($0,21 \pm 0.07$ and 0.16 ± 0.12 mg/kg/day), for 6-12 months (0.18 ± 0.06 and 0.09 ± 0.04 mg/kg/day) need higher TAC doses, respectively. In terms of TAC blood levels (mean $\pm$ SD), patients with polymorphism only for 0-1 months (6.46 ± 1.86 and 9.34 ± 3.65 ng/ml), and for 1-6 months ($7,81 \pm 0,17$ and $9,16 \pm 1,56$ ng/ml) were detected at lower levels than results of patients without polymorphism, respectively. TAC dose (Median) required to normalized the blood level, patients with polymorphism

(0.03 and 0.02 mg/kg/day) 0.01 mg/kg/day), for 6-12 months (0.02 and 0.01 mg/kg/day) required higher doses than compared to those who have no polymorphism, respectively. Due to the numerical inadequacy, statistics could not be performed on this data.

In conclusion, having a prior knowledge of CYP3A5 genetic polymorphism in a patient with organ transplants and TAC seems to provide a significant advantage from the beginning to adjust drug doses. However, there is a need for studies with more well-designed multicentric number of patients.

Key words: Tacrolimus, CYP3A5, Kidney Transplantation, Children.



İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri.....	5
2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi.....	5
2.3.1. Konservatif tedavi.....	5
2.3.2. Renal replasman tedavileri	6
2.3.3 Renal Replasman Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	7
2.3.3.1. Hemodiyaliz	7
2.3.3.2. Kronik Periton Diyalizi	7
2.3.3.3. Böbrek Nakli.....	8
2.3.3.3.1 Böbrek Naklinde İmmüsupresif Tedavi	8
2.3.3.3.2 Böbrek Naklinde Tacrolimus Metabolizması.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Moleküler Tanı Testleri	17
3.1.1. DNA İzolasyonu	17
3.1.2. PCR	18
3.1.3. PCR Ürünlerinin Saflaştırılması	19
3.1.4. Cycle Sequencing PCR	19
3.1.5. Cycle Sequencing Saflaştırma	20
3.1.6. Kapiller Elektroferezde Dizi Analizi.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR	37
7. KAYNAKLAR	39
EKLER.....	

SİMGELER VE KISALTMALAR

TAC: Tacrolimus

CYP: Sitokrom P Oksidaz

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

KBH: Kronik böbrek hastalığı

RRT: Renal replasman tedavisi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

NKF-K/DOQI: Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçlarına Kalite Getirme Girişimi

ACE-i : Anjiotensin konverting enzim

ARB: Anjiotensin reseptör blokeri

HD: Hemodiyaliz

PD: Periton diyalizi

HLA: Human Lökosit Antijen

MMF: Mikofenolat mofetil sodyum

CMV: Sitomegalovirüs

BK: BK virus

GGF: Gecikmiş greft fonksiyonu

AGD: Akut greft disfonksiyonu

VUR: Vezikoüreteral reflü

TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Çocuklarda KBH etiyolojisi	4
Tablo 2.2.	Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Böbrek Hastalığı Verileri	4
Tablo 2.3.	The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) sınıflandırmasına göre KBH evreleri.....	5
Tablo 3.1.	Olgu Rapor Formu	16
Tablo 3.2.	Primer protokoller	18
Tablo 3.3.	PCR Protokolleri	18
Tablo 3.4.	PCR Thermal Cycler Programı	18
Tablo 3.5.	Pürifikasyon Protokolleri	19
Tablo 3.6.	Pürifikasyon Thermal Cycler Programı	19
Tablo 3.7.	Cycle Sequencing PCR Protokolleri	19
Tablo 3.8.	Cycle Sequencing Thermal Cycler Programı	19
Tablo 3.9.	CYP3A5 allellerinin tanımlanması	21
Tablo 4.1.	Hasta sayıları	22
Tablo 4.2.	Hastaların CYP3A5 sonuçları	23
Tablo 4.3.	Hastaların genel özellikleri.....	25
Tablo 4.4.	TAC ile ilişkili olabilecek klinik problemler	26
Tablo 4.5.	TAC ile ilişkili olabilecek laboratuvar özellikler (<i>Sayısal yetersizlik nedeniyle istatistik yapılamadı</i>)	28

1. GİRİŞ AMAÇ

Tacrolimus (TAC) kalsinörin inhibitörü sınıfında yer alan ve solid organ nakillerinde özellikle de böbrek naklinde yaygın şekilde kullanılan immunsupresif ilaçlardan birisi olup karaciğerde *CYP3A4* ve *CYP3A5* enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. *CYP3A5*, TAC için *CYP3A4*'e göre iki kat daha yüksek intrinsik katalitik aktiviteye sahip olup en az bir *CYP3A5** alleli taşıyan hastalarda TAC'nın hepatik metabolizmasının % 60'ı *CYP3A5* tarafından yürütüldüğü bildirilmektedir (1,2).

TAC metabolizması için; *CYP3A5*3*, enzimde fonksiyon düşüklüğüne yol açan, TAC metabolizmasını yavaşlatarak sonuçta ilaç kan düzeylerinin yükselmesine sebep olan en önemli allel olarak bildirilmektedir. *CYP3A5*6*, *CYP3A5*7*, *CYP3A4*22* allelleri ise diğer yavaş metabolize edici polimorfizmler olarak bilinmektedir. Günümüzde bazı organ nakli merkezleri nakil öncesi bu bilgiye sahip olmak suretiyle, nakil sonrası TAC başlangıç dozlarını daha düşük dozlarda başlayarak ilaç toksisitesinden hastanın korunabileceğini savunmaktadırlar. TAC'ın kan düzeyleri yükseldiğinde nefrotoksik etkilerinden dolayı greft fonksiyonlarını bozduğu düşünülürse, bu bilgi naklin başlangıcından itibaren hasta ve greft sağkalımına ve süreci izleyen ekibe çok büyük avantajlar sunabilir (1-10).

TAC terapötik aralığı dar olan ilaçlardan birisi olup, başlangıç döneminde genotiplendirme hakkında bilgi sahibi olmak yan etkilerinden korunarak TAC konsantrasyonlarının maksimum etkinliğinin sağlanmasına önemli katkılar sağlayabilir. Böbrek nakli öncesinde immunsupresif ilaçların doğru başlangıç dozunun belirlenmesi, erken akut rejeksiyon olaylarının azaltılması için kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir (1-15).

Organ nakli olan bir hastada bu bilgilere önceden sahip olmak ilaç dozlarını ayarlamak için daha başlangıçtan itibaren önemli bir avantaj sağlayacağı açıktır. Bu polimorfizmlerin test edilmesi, TAC doz ayarlanmasında yardımcı olabilir, ancak testin maliyet etkin olup olmadığını belirlemek için büyük, iyi tasarlanmış çalışmalara da ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar tanımlanan allellerin tamamı farklı ülkelerden ve farklı ırklardan olup, Türk toplumunda bu konuda tanımlanmış bir allel bilgisi bulunmamaktadır.

Biz kliniğimizde 18 yaşın altında böbrek nakli olmuş yaklaşık 45 hastanın *CYP3A5* genlerinde polimorfizmleri ortaya çıkarıp bu sonuçları, hastaların geçmişte tıbbi takipleri süresince alınmış olan ilaç kan düzeyleri, klinik ve laboratuvar bulguları, greft sağlığı ile ilgili bilgiler ile karşılaştırmayı hedefledik. Buradan yola çıkarak bilinen hızlı veya

yavaş metabolize edici alleller ya da olası yeni alleler ile verilerimizi karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Böbreğin kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz doku hasarlanmasıyla birlikte gelişen, anatomik ve fonksiyonel yetersizliği sonucu ortaya çıkan metabolik, endokrin ve biyokimyasal semptomlar topluluğu KBH olarak adlandırılmaktadır. KBH'nın en önemli göstergesi glomerüler filtrasyon hızının (GFR) zaman içerisinde ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak azalmasıdır (16,17).

Ülkemizde 2016 yılı verilerine göre diyaliz tedavisi gören hasta sayısı 60.195 olarak bildirilmiştir. 2016 yılı içinde yeni RRT başlanan hasta sayısı 11.169, böbrek nakli olan hasta sayısı 1182, KBH insidansı ise milyon nüfus başına 140 olarak saptanmıştır (18).

Hastalığın etiyolojisi yaş ile ilişkili olarak değişkenlik göstermektedir. Çocuklarda KBH'nın iki önemli nedeni konjenital ürolojik anomaliler ve kronik glomerulonefritlerdir. Yaşamın ilk 6 yılında KBH'nın en yaygın nedenleri, obstrüktif üropati, renal hipoplazi, displazi, polikistik böbrek hastalığı gibi konjenital malformasyonlar ve gelişimsel anomalilerdir. Ürolojik malformasyonlarla doğan çocuklarda erken dönemde KBH gelişmesine rağmen SDBY'nin gelişmesi 8-12 yaşına kadar uzayabilmektedir. KBH nedeni olarak kronik glomerulonefritlerin insidansı yaşla birlikte artmakta, özellikle geç çocukluk dönemlerinde (ilk 6 yaş sonrasında) ve adolesanlarda primer neden olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2.1) (15-25). Ülkemizde daha üst ürolojik problemlerin hala üst sıralarda yer aldığı görülmektedir (Tablo 2.2) (19).

Tablo 2.1. Çocuklarda KBH etiyolojisi

Hastalık Grubu	Habib ve ark (20) n (%)	Potter ve ark (21) n (%)	Zilleruelo ve ark (22) n (%)	Pistor ve ark (23) n (%)
Konjenital malformasyonlar (obstrüktif üropati dahil)	116 (43.0)	45 (29.2)	46 (56.8)	209 (33.5)
Primer ve sekonder kronik glomerulonefrit	71 (26.3)	59 (38.4)	22 (27.1)	122 (19.6)
İnterstisyel nefrit ve piyelonefrit (obstrüktif üropati hariç)	-	12 (7.8)	-	74 (11.9)
Hereditör bozukluklar	61 (22.5)	20 (13.0)	2 (2.5)	119 (19.1)
Vasküler nefropatiler (Hemolitik üremik sendrom dahil)	11 (4.1)	9 (5.8)	5 (6.2)	27 (4.3)
Diğerleri	11 (4.1)	9 (5.8)	6 (7.4)	72 (11.6)
Toplam	270	154	81	623

Tablo 2.2. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Böbrek Hastalığı Verileri (19).

Etiyoloji	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
Ürolojik Nedenler	59 (24.9)	77 (31.3)	136 (56.2)
VUR	19	22	41 (16.9)
Obstrüktif üropati	8	19	27 (11.2)
Nörojen Mesane	16	14	30 (12.4)
Taş hastalığı	2	7	9 (3.7)
İYE	9	5	14 (5.8)
At nalı böbrek	1	1	2 (0.8)
Displazi/atrofi/hipolazi	4	9	13 (5.4)
Non ürolojik Nedenler	30 (12.4)	48 (19.8)	78 (32.2)
Primer Glomerulonefritler	15 (6.1)	21 (8.8)	36 (14.9)
Kistik Böbrek Hastalıkları	6 (2.5)	8 (3.3)	14 (5.8)
AHÜN		1	1 (0.4)
Sekonder Glomerulonefritler	4 (1.6)	9 (3.7)	13 (5.4)
Tübüler Hastalıklar	7 (2)	8 (3.3)	15 (6.1)
Diğer	4 (4)	6 (6)	10 (4.2)
Bilinmeyen	12 (4.9)	6 (2.5)	18 (7.4)
Toplam	107 (44.2)	135 (55.8)	242 (100)

VUR: Vezikoüreteral reflü, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, AHÜN: Ailesel hiperürisemik nefropati,

2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

Kronik böbrek hastalığı GFR ve kaybedilen nefron sayısına göre 5 klinik evrede değerlendirilmektedir (Tablo 2.2) (25-29).

Tablo 2.3. The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) sınıflandırmasına göre KBH evreleri (29).

Evre	GFR	Tanım
1	≥ 90	Normal yada yüksek GFR'li böbrek hasarı
2	60-89	Hafif azalmış GFR'li böbrek hasarı
3	30-59	Orta azalmış GFR'li böbrek hasarı
4	15-29	Ağır azalmış GFR'li böbrek hasarı
5	<15 veya diyaliz	SDBY

NKF-K/DOQI:Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçlarına Kalite Getirme Girişimi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği.

2.3. Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi

Kronik böbrek hastalığının tedavisi konservatif tedavi ve RRT olarak iki gruba ayrılmaktadır (26).

2.3.1. Konservatif tedavi

Tedavi seçenekleri hastanın evresine göre değişmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği öncesinde konservatif tedavi esastır. Bu dönemde amaç, KBH'ye neden olan birincil hastalığın özgün tedavisi ve eşlik eden bozuklukların giderilmesi ile böbrek fonksiyon kaybını durdurmak ya da yavaşlatmak, kalp-damar bozukluklarını engellemek ve tedavi etmek, azalmış böbrek fonksiyonu ile ilgili hipertansiyon, anemi, asidoz, büyüme geriliği gibi komplikasyonları engellemek ve tedavi etmektir. Son dönem böbrek yetmezliğinde ise konservatif tedaviye ek olarak yaşamın devamı için RRT seçeneklerinden birisini uygulamak gerekmektedir (29-32).

Beslenme ve büyümenin yönetimi KBH olan çocuklarda önemlidir. Böbrek hasarının derecesine ve hastanın yaşına uygun kalori, protein, sıvı ve elektrolit alınmasını sağlayan diyet reçeteleri düzenlenmelidir. Hayvan modellerinde protein kısıtlaması ile böbrek yetmezliğine gidişin yavaşlatıldığı gösterilse de, çocuklarda büyümenin sağlanması için kendi yaşına uygun günlük önerilen en az protein miktarının mutlaka alınması önerilmektedir (32,33). Esansiyel aminoasitlerin alfabeto ya da hidroksi analogları destek amaçlı kullanılmaktadır (33).

KBH’da ilerleyen evrelere kadar sıvı ve elektrolit dengesi korunmaktadır. Bu nedenle sıvı alımı özellikle küçük çocuklarda serbest bırakılmalıdır. Obstrüktif üropatiler, displaziler ve juvenil nefronofitizi gibi poliüri ve tuz kaybına neden olan hastalara daha fazla su ve tuz ihtiyaçları giderilmelidir. Bu durumlarda tuz ihtiyacı idrarla atılan tuz miktarına göre hesaplanmaktadır. Ancak genelde aşırı sodyum alımının kan basıncını arttırarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasında bir risk faktörü olduğu düşüncesi yaygındır ve tuz kaybettiren nefropati dışında tuz alımı 1-2 mmol/kg/gün olarak sınırlandırılması önerilmektedir. KBH olan oligürik çocuklarda hiperkalemi ve volüm yüklenmesi riski nedeni ile diyetle su, sodyum ve potasyum kısıtlamasına gidilebilmektedir (34,35).

Sekonder hiperparatiroidizmin kontrolü için öncelikle plazma fosfat düzeyi düşürülmelidir. Bu nedenle diyetle fosfor alımı kısıtlanmalıdır. Ayrıca fosfat bağlayıcı ilaçlar da kullanılabilir. Kalsiyum ve alüminyum içermeyen bir polimer olan sevelamer ve lantanyum için çocukluk yaş grubuna yönelik çalışmalar devam etmektedir (28).

Hipertansiyon tedavisinde, hipervolemi varsa su ve tuz kısıtlaması yanı sıra diüretikler de tedaviye eklenebilir. Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE-i) ve anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) proteinüriyi de azaltması nedeni ile tercih edilen ilaçlardır. Ancak kalsiyum kanal blokerleri, santral etkili ilaçlar ve beta blokerler de kullanılabilmektedir (32,35,36).

2.3.2. Renal replasman tedavileri

Genelde glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 15 ml/dk/1.73m²’nin altına indiğinde RRT’ne başlanması önerilmektedir. Ancak üremik bulguların, malnütrisyonun, büyüme geriliğinin ve diğer komplikasyonların varlığında özellikle çocuk hastalarda bu tedavi daha erken de başlatılabilmektedir. Renal replasman tedavileri periton diyalizi (PD), hemodiyaliz (HD) ve böbrek nakli olarak üçe ayrılmaktadır.

Konservatif tedavinin yeterli olmadığı SDBY döneminde böbrek fonksiyonlarının kısmen yerine geçebilen RRT uygulanması yaşamsal önem taşımaktadır. Bu tedavi ile hastaların yaşam süresi uzatılabilmekte, daha iyi bir yaşam kalitesi sağlanabilmektedir (32).

RRT’ye başlamak için çeşitli klinik kriterler ve laboratuvar bulgular göz önüne alınmaktadır. Yalnız üre ve kreatinin değerleri emin bir ölçü sayılmaz. Bununla beraber hastada GFR 15 ml/dk/1.73m²’nin altına düşmüş, üre>150 mg/dl, kreatinin >10-12 mg/dl saptanmış veya üremik komplikasyonlar (sıvı yüklenmesi, perikardit, ağır hipertansiyon, hiperpotasemi, ensefalopati, nöropati) ortaya çıkmış ise RRT seçeneklerinden herhangi birisine bir an önce başlanması gerekmektedir (31,32).

2.3.3 Renal Replasman Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

2.3.3.1. Hemodiyaliz

RRT arasında halen en yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemidir. Gerek HD makinalarında gerekse filtrelerdeki gelişmeler HD'nin risklerini çok azaltmış ve etkinliğini çok arttırmıştır (37).

Hemodiyalizin avantajları

- Artık maddelerin vücuttan hızla ve başarı ile uzaklaştırılması.
- Diyaliz ortamında hastanın diğer hastalar ile ilişki kurmasını sağlaması.
- Haftada iki veya üç kez uygulanması.
- Malnütrisyon ile daha az karşılaşılması.
- Hastaneye yatma gereksiniminin daha az olması.
- Karına ait komplikasyonların olmaması.

Hemodiyalizin dezavantajları

- Tedavi seansları arasında hızlı sıvı-elektrolit ve metabolik değişime bağlı olarak diyalizin hemen sonrasında hastanın kendini iyi hissetmesi, ancak sonraki seansa kadar yavaş yavaş tekrar kötüleşmesi sonucu oluşan rahatsızlık hissi.
- Tedavi öncesinde damar içi girişim uygulanması.
- Çeşitli sıvı ve gıdaların alınmasında kısıtlamaların daha fazla olması.
- Fistül için minör cerrahi girişim gerektirmesi.

HD tedavisi hastanın kalan böbrek fonksiyonlarına bağlı olmak üzere haftada 2-3 kez 4-6 saat süre ile uygulanmaktadır (38).

2.3.3.2. Kronik Periton Diyalizi

Yaklaşık 50 yıl önce akut böbrek hasarı olan çocuk hastalarda RRT olarak PD çok yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. HD'ye kıyasla basit, güvenli ve kolay olması nedeniyle her yaş grubu çocukta uygulanabilmektedir. Ayrıca HD'de büyük miktarlarda ekstrakorporeal kan dolanımına gereksinim olması nedeniyle çocuklar tarafından iyi tolere edilememesi ve her çocuğun HD merkezine ulaşamaması gibi nedenler tüm dünyada PD'nin uygulama sıklığını arttırmıştır (39).

Günümüzde SDBY'li çocuklarda kronik PD tedavi programları yoğun olarak kullanılmaktadır. Bu uygulamanın üremi ve komplikasyonlarının kontrolünde düzenli HD kadar etkili olduğu bildirilmektedir.

Diyaliz tipinin seçimi her zaman kolay olmamaktadır. Diyaliz yönteminin seçim kararı, çocuk nefroloji uzmanı ve diyaliz hemşiresinin, hasta ve/veya ailesiyle diyaliz

yöntemleri, yöntemlerin birbirlerine olan üstünlükleri ve avantajlarını ayrıntılı bir şekilde tartışılarak ve hastanın bireysel özellikleri dikkate alınarak verilmelidir (40).

2.3.3.3. Böbrek Nakli

Böbrek nakli, son yıllarda immunsupresif tedavi seçeneklerinde, infeksiyonların kontrolünde ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler, SDBY olan hastalarda en başarılı ve canlı vericisinin bulunması durumunda en fazla tercih edilen tedavi yöntemi haline gelmiştir. Böbrek nakli hastaların yaşam süresini ve kalitesini arttırmaktadır. Canlı veya kadavra vericiden yapılabilmektedir. Canlı vericiden yapılan nakillerde 5 yıllık sağ kalım oranı % 90, kadavradan yapılan nakillerde ise % 80 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan böbrek naklinde vericilerin yaklaşık %20-30'u kadavra iken bu oran batı ülkelerinde % 80 olarak bildirilmektedir (29,41).

Canlı verici 1. veya 2. dereceden akraba olabilir. Akraba olmayan canlı vericiden yapılan nakiller yasal ve etik sorunlara neden olmaktadır. Beyin ölümü olan ve kalbi çalışan hastaların verici olmalarına engel bir hastalık (böbrek hastalığı öyküsü, kanser, diabetes mellitus, aktif enfeksiyon) durumları yoksa nakiller için uygun aday olabilmektedir. Böbrek nakli yapılabilmesi için alıcı ile verici arasında ABO kan grubu sisteminde uyum olmalıdır ve bu uyum kuralları kan transfüzyonu esasları ile aynıdır. Rh sisteminin ise bir önemi bulunmamaktadır (42).

Böbrek naklinde alıcı ile verici arasında uyum aranan ikinci sistem ise doku grubu olarak da bilinen human lökosit antijeni (HLA) sistemidir. HLA sistemi 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiş doku uygunluk antijenlerini içermektedir. Anne ve babadan alınan birer haplotipten oluşan antijenlerdir. En iyi sonuç doku uygunluk antijenlerinde tam uyum olduğu durumlarda alınmaktadır. Alıcının takılan böbreği kabul etmesinde monosit, vasküler endotel hücre ve minör doku uygunluk antijenleri de önemlidir. Hastanın primer böbrek hastalığı, yapılan kan transfüzyonu sayısı, gebelik sayısı ve daha önceki transplantasyonlar gibi nedenler de naklin başarısını etkileyen faktörler olarak bildirilmektedir. Bu gibi olumsuz durumlarda da yoğun steroid ve diğer immünsüpresif tedavilerin gerektiği, akut rejeksiyon ve gecikmiş greft fonksiyonu gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (42,43).

2.3.3.3.1 Böbrek Naklinde İmmunsupresif Tedavi

Son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavi yöntemi böbrek naklidir. Başarılı bir böbrek nakli için, gerek indüksiyon, gerekse idame immünsüpresif tedavinin hasta bazında bireyselleştirilmesi gerekmektedir (44).

Böbrek naklinde, akut rejeksiyonu önlemeye yardım etmek ve renal allogreft kaybını önlemek için idame immünsüpresif tedaviler kullanılmaktadır. Başlangıçta yeterli doz

immünsüpresyon gerekiyken, zamanla enfeksiyon ve malignite gelişim riski nedeniyle idame immünsüpresif tedavi yeterli en düşük doza indirilmesi önerilmektedir. Böbrek naklinde optimal idame immünsüpresif tedavi belirlenmemiştir. Güncel olarak en çok kullanılan idame immünsüpresif tedavi kortikosteroid (genellikle oral prednizolon), azatiyopürin, mikofenolat mofetil (MMF), siklosporin, takrolimus, everolimus, rapamycin (sirolimus) ve belateceptin değişik kombinasyonlarından oluşmaktadır (45).

Akut rejeksiyon ve allograft kaybı riski nakil sonrası ilk üç ayda en yüksek oranlarda görülmektedir. Bu yüzden immünsüpresyon bu dönemde çok fazla olmalıdır. İmmünsüpresif tedavinin en ciddi yan etkileri (enfeksiyonlar ve malignite gelişimi) immünsüpresyonun total miktarı ile ilişkilidir. Nakil sonrası 6. aydan 12. aya kadar immünsüpresyon dozunun yavaş yavaş azaltılması bu yüzden çok önemlidir (46).

Çoğu nakil merkezinde KDIGO 2009 klinik uygulama kılavuzunda da önerildiği gibi şu üçlü idame immünsüpresif tedavi rejimi kullanılmaktadır. Bir kalsinörin inhibitörü (siklosporin ya da takrolimus), bir antimetabolit (azatiyopürin, MMF) ve prednizolon. Bu üçlü rejimle bir yıllık yaşam >%90 ve akut rejeksiyon oranı <%20'nin altında olduğu bildirilmektedir. Sirolimus ya da everolimus veya belatacept bazı merkezlerce kalsinörin inhibitörü yerine üçlü rejimde kullanılmaktadır (47).

Kalsinörin inhibitörleri

Bu grupta TAC siklosporine göre daha çok tercih edilmektedir. Siklosporine kıyasla TAC verilen grupta daha az akut rejeksiyon oranları ve allograft yaşam suresinin arttığı bildirilmektedir. Ayrıca takrolimus, birlikte kullanılan immünsüpresif ajan olan mikofenolat mofetil kan düzeylerini siklosporin gibi azaltmadığından dolayı etkili immünsüpresyona bu yönüyle de katkıda bulunmaktadır. Ancak TAC nakil sonrası diyabetes mellitus (DM) ile daha çok ilişkili bulunmuş olup bir yandan da etkilenen hastalarda allograft yaşam suresini azalttığı da ifade edilmektedir. Ayrıca böbrek nakil hastalarında sıklıkla kullanılan kalsiyum kanal blokörleri, antifungal ajanlar (ketokanazol ve flukanazol) eritromisin, klaritromisin gibi ilaçlar da kan kalsinörin inhibitörlerinin düzeyini arttırdığı, antikonvülzan (barbituratlar, fenitoin, karbamazepin) ve anti tüberküloz ilaçların (izoniazid ve rifampisin) ise kan düzeylerini azalttığı ifade edilmektedir.

TAC ile siklosporin arasında bir kıyaslama yapıldığında, siklosporinle benzer etkisi olan ancak daha güçlü bir immünsüpresif ilaç olarak ön plana çıkmaktadır. TAC, FK506 bağlayıcı proteine bağlanmakta ve bu proteinin peptidyl-prolil izomeras aktivitesini etkileyerek kalsinörin ilişkili T hücre reseptörü blokajı ve sonuçta IL-2 transkripsiyonunun blokajıyla immünsüpresif etkisini göstermektedir (43). Böylece, T-T

hücre ve T-B hücre aktivasyonunu gen transkripsiyonunu engelleyerek yapmaktadır. TAC siklosporine kıyasla suda daha çok çözüldüğünden emilimi için safra tuzlarına ihtiyacı bulunmamaktadır.

ELITE (The Efficacy Limiting Toxicity Elimination) çalışmasında, birinci yılda düşük doz TAC, MMF ve kortikosteroid tedavisi düşük doz siklosporin bazlı rejimlere kıyasla allograft sağkalımı ve rejeksiyon sayılarında daha olumlu etkilere sahip olduğu bildirilmektedir (44). Ayrıca siklosporine kıyasla TAC ile daha belirgin baş ağrısı ve tremor, daha sık nakil sonrası DM, daha sık diyare, dispepsi ve kusma, daha sık alopesi, daha az hirsutism, gingival hiperplazi, hipertansiyon ve daha sık ciddi nötropeni yan etkilerinin geliştiği ifade edilmektedir (50).

2.3.3.3.2 Böbrek Naklinde Tacrolimus Metabolizması

İlaç metabolizması büyük ölçüde Sitokrom P450 enzim sistemleri ile gerçekleştirilmektedir. Bu enzimler insan vücudunun hemen her dokusunda bulunmakla birlikte hepatositlerde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Her dokuda P450 enzimlerinin dağılımını ve gen ifadelerini oluşturan düzenekler kendine özgü olup bu genler *CYP* gen ailesi olarak ifade edilmektedirler. Bu gruplardan yalnızca 3 tanesi (*CYP1*, *CYP2*, *CYP3*) ilaçların metabolizmasından sorumlu tutulmaktadır. Alt gruplar büyük harflerle (*CYP3A*), bu gruplarda her bir enzim ise ayrı ayrı sayılarla (*CYP3A4*), allel farklılıkları da yıldız ibaresinden sonra gelen rakamla (*CYP3A5*3*) gösterilmektedir. Bu enzim ailesindeki allel farklılıkları ilaçların metabolizmasında çok önemli bireysel farklılıklara yol açabilmektedir. Dolayısıyla, bireyler arasındaki ilaç metabolizma farklılıklarının en önemli nedeninin bu genetik özelliklerden kaynaklandığı ifade edilmektedir. Bu farklar genetik polimorfizm olarak bilinmekte olup, genellikle otozomal çekinik olarak nesilden nesile aktarılmaktadır (1-6). Bu polimorfizmler iki alt grupta incelenebilir:

1- Hızlı metabolize ediciler: Bu olgularda enzim aktivitesi yüksektir ve ilaçlar hızla metabolize edilerek vücuttan atılırlar. Bu grupta yan etkiler daha az izlenir, ancak bu özelliğe sahip olan hastalar düşük kan düzeyleri nedeniyle daha yüksek ilaç dozlarına ihtiyaç duyarlar.

2- Yavaş metabolize ediciler: Bu olguların enzim aktivitesi düşüktür ve kısa sürede ve düşük dozlarda bile terapötik düzeyin aşılması neticesinde yan etkilere daha duyarlı hale gelirler.

Özellikle organ nakilleri sonrası immunsupresif tedavilerin en önemli hedefi bir an önce etkin kan düzeylerine ulaşmak ve o sınırlar içerisinde kalmaktır. Terapötik düzey olarak bilinen bu sınırların altında kalmak nakil edilen organın rejeksiyon riskini arttıran çok

önemli bir problemdir. Etkin kan düzeyine ulaşmakta zorlanan bu olgularda erken dönemde akut rejeksiyon sorunları yaşanabilir. Organ nakillerinden sonra kullanılan immunsupresif ilaçlar, yavaş metabolize edildiğinde ise yüksek kan düzeyi, ilaç toksisitesi, toksisiteye ciddi yan etkiler ve hatta organ kayıplarına yol açabilmektedir. TAC kalsinörin inhibitörü sınıfında yer alan ve solid organ nakillerinde özellikle de böbrek naklinde yaygın şekilde kullanılan immunsupresif ilaçlardan birisi olup karaciğerde *CYP3A4* ve *CYP3A5* enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. *CYP3A5*, TAC için *CYP3A4*'e göre iki kat daha yüksek intrinsik katalitik aktiviteye sahip olup en az bir *CYP3A5** alleli taşıyan hastalarda TAC'nın hepatik metabolizmasının % 60'ı *CYP3A5* tarafından yürütülür hale gelmektedir (1-6).

TAC metabolizması için;

1-Yavaş metabolize ediciler: *CYP3A5*3*, enzimde fonksiyon düşüklüğüne yol açan, TAC metabolizmasını yavaşlatarak sonuçta ilaç kan düzeylerinin yükselmesine sebep olan en önemli allel olarak bildirilmektedir. *CYP3A5*6*, *CYP3A5*7*, *CYP3A4*22* allelleri ise diğer yavaş metabolize edici polimorfizmler olarak bilinmektedir. Günümüzde bazı organ nakli merkezleri nakil öncesi bu bilgiye sahip olmak suretiyle, nakil sonrası TAC başlangıç dozlarını daha düşük dozlarda başlayarak ilaç toksisitesinden hastayı korumaktadırlar. TAC'ın kan düzeyleri yükseldiğinde nefrotoksik etkilerinden dolayı greft fonksiyonlarını bozduğu düşünülürse, bu bilgi nakilin başlangıcından itibaren hasta ve greft sağkalımına ve süreci izleyen ekibe çok büyük avantajlar sunmaktadır.

2-Hızlı metabolize ediciler: *CYP3A5*1* allelline sahip olan bireylerde TAC metabolizması oldukça yüksek düzeylerde gerçekleştirilmekte olup, bu durum ilaç kan düzeylerinin düşük kalmasına sebep olmaktadır. Bu ilacın Emilimi ve metabolizması ırk ve etnik kökene göre de değişiklik gösterebilmektedir. Tek bir 5 mg oral dozdan sonra ortalama TAC maruziyeti sağlıklı Hispanik ve Afrikalı-Amerikalı bireylerde Kafkas ırkına göre sırasıyla yüzde 18 ve yüzde 39 daha düşük bulunmuştur. Bu farklılığın *CYP3A5* genindeki polimorfizmlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Afrikalı Amerikalılarda böbrek nakli sonrası daha sık rejeksiyon görülmesinin bir nedenin de bu olduğu üzerinde durulmaktadır. *CYP3A5*1* alleline sahip olma sıklığı, Afrikalı Amerikalılarda %85 iken, beyazlarda ise bu sıklığın sadece %25 olduğu bildirilmektedir. Afrikalı Amerikalı böbrek alıcıları için TAC kan konsantrasyonlarının (TAC çukur kan düzeyleri), beyaz alıcılarda gözlenen değerlerden çok daha düşük olduğu ve bu nedenle bu alıcıların, hedeflerini karşılamak için daha yüksek dozlarda TAC gerektirdiği ifade edilmektedir. Bu durum, Afrikalı Amerikalılar ve beyaz alıcılar arasında TAC düzeyleri

ve doz gereksinimlerinde önemli farklılıklar yaratmaktadır. Afrikalı Amerikalılarda subterapötik TAC düzeylerini daha sık olan akut rejeksiyon atakları ve sonuçta daha az greft sağ kalım süresi ile ilişkilendiren yayınlar mevcuttur (4-9).

TAC terapötik aralığı dar olan ilaçlardan birisi olup, başlangıç döneminde genotiplendirme hakkında bilgi sahibi olmak yan etkilerinden korunarak TAC konsantrasyonlarının maksimum etkinliğinin sağlanmasına önemli katkılar sağlayabilir. Böbrek nakli öncesinde immunsupresif ilaçların doğru başlangıç dozunun belirlenmesi, erken akut rejeksiyon olaylarının azaltılması için kritik öneme sahiptir. Ayrıca bu bilgi ile ilaç dalgalanmalarının önüne geçilerek nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite, glikoz metabolizma bozuklukları, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperürisemi ve gut hastalığı, hiperkalemi, hipomagnezemi, gastrointestinal sorunlar, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gibi ilaç yan etkileri daha az yaşanabilir. Ancak TAC metabolizmasını doğru bir şekilde tahmin etmek için diğer allellerinin de dikkate alınması gerekmektedir. Sonuçta, otozomal çekinik olarak geçen bu genetik polimorfizm değişik ırklarda farklı allellerin ön plana çıktığı önemli klinik sonuçlara yol açabilmektedir (7-12).

Organ nakli olan bir hastada bu bilgilere önceden sahip olmak ilaç dozlarını ayarlamak için önemli bir avantaj sağlayacağı açıktır. Bu polimorfizmlerin test edilmesi, TAC doz ayarlanmasında yardımcı olabilir, ancak testin maliyet etkin olup olmadığını belirlemek için büyük, iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar tanımlanan allellerin tamamı farklı ülkelerden ve farklı ırklardan olup, Türk toplumunda bu konuda tanımlanmış bir allel bilgisi bulunmamaktadır.

Tacrolimus yan etkileri:

1. **Hematolojik:** Kandaki beyaz kürelerin sayısının artması veya azalması ve nadiren kansızlık görülebilir.
2. **Gastrointestinal:** Kabızlık, ishal, bulantı, kusma, iştahsızlık ve karın ağrısı sıklıkla görülebilir.
3. **Dermatolojik:** Saç dökülmesi (alopeci), kaşıntı, terleme, döküntü, ışığa duyarlılık olabilir.
4. **Renal:** Kreatin düzeyinde artış, takrolimus'un kandaki düzeyinin yüksekliği ile ilgili olabilir, genellikle geri dönüşlüdür. Uzun vadede kalıcı kalsinörin toksisitesine neden olabilir.
5. **Hepatik:** Karaciğer fonksiyon testlerinde artış, prografın kandaki düzeyinin yüksekliği ile ilgili olabilir, genellikle geri dönüşlüdür

6. **Nörolojik:** Ellerde titreme, uykusuzluk, sinirlilik, baş ağrısı ve bacak krampları olabilir.
7. **Kardiyak:** Hipertansiyon nadiren hipotansiyon, angina pectoris ve taşikardiye neden olabilir.
8. **Fırsatçı enfeksiyonlar:** Sitomegalovirus (CMV), mantar, uçuk (herpes simpleks) gibi hastalıklar daha sık gözlenir.
9. Malignite de artış gözlenebilir (7-12).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması tek merkezli prospektif, girişim içermeyen, gözlemsel, kesitsel bir çalışma olarak planlanarak yürütüldü. Hastaların retrospektif verileri prospektif olarak yeni bakılacak olan *CYP3A5*, polimorfizmleri ile karşılaştırıldı. Etik kurul ve proje onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alındı.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 18 yaş altında böbrek nakli olmuş ve en az 6 ay TAC tedavisi alan hastalardan çalışmaya dahil olmayı kabul edenler ve onam verenler belirlenerek, bu hastalardan poliklinik kontrolleri sırasında genetik çalışma için ilave olarak 1 tüp kan alındı. Bu kandan DNA izole edildikten sonra ayrıntıları aşağıda verilen *CYP3A5* allelleri çalıştırılarak polimorfizmler ayırt edilemeye çalışıldı. Buradan yola çıkarak hızlı veya yavaş metabolize edici alleller belirlenmeye çalışıldı.

Hastaların geçmiş ilaç kan düzeyleri, klinik ve laboratuvar bulguları, greft sağlığı ile ilgili bilgiler hastaların mevcut organ nakli dosyası ve hastanenin probel bilgi sisteminden elde edildi.

Bu polimorfizm bilgileri, aşağıda verilen olgu rapor formunda (Tablo 3.1) belirlenen;

- Hasta özellikleri,
- Nakil özellikleri,
- Laboratuvar özellikleri,
- TAC dozları,
- TAC kan düzeyleri,
- TAC kan düzeyini tutturmak için TAC dozlarında gereken arttırma miktarları,
- TAC yan etkileri (nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite, glikoz metabolizma bozuklukları, diyabetes mellitus, hiperürisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme),
- Greftin son durumu ile karşılaştırıldı.

TAC düzeyleri nakil sonrası 0-1 ay arasında 10-12 ng/ml, 1-6 ay arasında 8-10 ng/ml, 6 aydan sonra ise 3-7 ng/ml aralığında tutulacak şekilde doz ayarlaması yapıldı. Gecikmiş greft fonksiyonu (GGF) nakil olan hastanın ilk hafta içerisinde diyalize ihtiyaç duyması olarak tanımlandı. Akut greft disfonksiyonu (AGD) hastanın bazal bilinen kreatinin düzeyinin %25 oranında artması olarak tanımlandı. Akut greft disfonksiyonu olarak değerlendirilen olguda altta yatan başka bir neden düşünülmüyorsa ve eş zamanlı alınan kan TAC düzeyi terapötik düzeyin üstünde bulunmuşsa mevcut durum TAC'a bağlı AGD olarak tanımlandı.

DM tanısında Dünya Sağlık Örgütü ölçütleri kullanıldı. Açlık kan şekeri değerinin ≥ 126 mg/dl olması, oral glukoz tolerans testinin 2. saatinde kan glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması, semptomu olan hastada herhangi bir zamanda bakılan kan şekerinin ≥ 200 mg/dl olarak saptanması DM olarak tanımlandı. Nakil sonrası DM tanısı (NSDM) da bu kriterler ile tanımlandı. OGTT 1.75 gr/kg glukozun oral alımı sonrası 0.-120. dakikalarda kan şekeri düzeylerinin ölçümü yapılarak değerlendirildi. Bozulmuş glukoz toleransı açlık glukozu açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl arasında olması, OGTT’de 2. saat glukoz düzeyinin 140-200 mg/dl arası olması olarak tanımlandı. İnsülin direncini değerlendirmek amacıyla HOMA-IR (açlık kan şekeri x açlık kan insülin düzeyi /405) değeri kullanıldı. İnsülin direnci HOMA-IR düzeyinin prepubertal hastalarda >2.5 ve pubertal hastalarda >4 değerler saptanması olarak tanımlandı. Puberte başlangıcı kızlarda Tanner Evre 2 meme gelişimi erkeklerde ise testis volümünün 4 ml’nin üstüne çıkması olarak tanımlandı

Çalışmanın analizleri için IBM SPSS Version.22, R Studio ve Weka programları kullanıldı. Çalışmaya ait tanımlayıcı istatistikler sayı (n) ve yüzde (%) ile sunuldu. Değerlendirmeler öncesinde normal dağılıma uygunluk kontrol edilerek, normal dağılıma uygunluğun sağlandığı durumlarda parametrik testlerle, sağlanmadığı durumlarda ise nonparametrik testlerle analizler yapıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Ki kare analizi, sürekli değişkenlere ait ilişkilerin saptanmasında Pearson/Spearman korelasyon analizi, ikili grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi/Mann Whitney U testi kullanıldı.

Tablo 3.1. Olgu Rapor Formu.

Adı- Soyadı:		Hasta No:		Doğum Tarihi:	
Böbrek Yetmezliği Nedeni:		Şu anda Takvim yaşı (yıl):		PD	
Diyalizde Geçen Süre (ay):		Kronik Diyaliz Tipi:		HD	
Nakil Tarihi (yıl):		Cinsiyeti:		Erkek	
Nakil sonrası geçen süre (yıl):		Nakil Olma Yaşı (yıl):		Kız	
Donör tipi:	Canlı-Akraba	Anne	Baba	Kardeş	Canlı-Akraba Dışı
Donör Yaşı (yıl):				Donör Cinsi:	Erkek
Gecikmiş Greft Fonksiyonu:	Var	Yok		İndüksiyon Tedavisi:	ATG, Monoklonal/IL2RA
İlaçlar:	Prednison	Tacrolimus	Mikofenolat	Siklosporin A	Evarolimus
Akut Greft Disfonksiyonu sayısı sebepleri					
1.	2.		3.		
4.	5.		6.		
7.	8.		9.		
Viral Nefropati:	BK Var	(..... ay) (.....kez)	Yok	CMV Var	(..... ay) (.....kez) Yok
Anti HT tedavi		Var		Yok	
TAC'a bağlı AGD		Var		Yok	
Hiperürisemi tedavisi		Var		Yok	
Hipomagnezemi tedavisi		Var		Yok	
Nörotoksisite		Var		Yok	
Glikoz Metabolizma Bozukluğu:		Var		Yok	
İnsülin Direnci:		Var		Yok	
DM:		Var		Yok	
Kreatinin (mg/dl) (ortanca) (ÇA):					
0-1 ay	1-2 yıl		4-5 yıl		
1-6 ay	2-3 yıl		5-6 yıl		
6-12 ay	3-4 yıl		6-7 yıl		
CrCl (ml/dk/1.73 m ²) (ortanca) (ÇA):					
0-1 ay	1-2 yıl		4-5 yıl		
1-6 ay	2-3 yıl		5-6 yıl		
6-12 ay	3-4 yıl		6-7 yıl		
Ürik asit (mg/dl) (ortanca) (ÇA):					
0-1 ay	1-2 yıl		4-5 yıl		
1-6 ay	2-3 yıl		5-6 yıl		
6-12 ay	3-4 yıl		6-7 yıl		
Mg (mg/dl) (ortanca) (ÇA):					
0-1 ay	1-2 yıl		4-5 yıl		
1-6 ay	2-3 yıl		5-6 yıl		
6-12 ay	3-4 yıl		6-7 yıl		
ALT (U/L) (ortanca) (ÇA):					
0-1 ay	1-2 yıl		4-5 yıl		
1-6 ay	2-3 yıl		5-6 yıl		
6-12 ay	3-4 yıl		6-7 yıl		
AST (U/L) (ortanca) (ÇA):					
0-1 ay	1-2 yıl		4-5 yıl		
1-6 ay	2-3 yıl		5-6 yıl		

6-12 ay	3-4 yıl	6-7 yıl
TAC dozu (mg/kg/gün), (ortanca) (ÇA):		
0-1 ay	1-2 yıl	4-5 yıl
1-6 ay	2-3 yıl	5-6 yıl
6-12 ay	3-4 yıl	6-7 yıl
TAC kan düzeyleri (ng/ml) (ortanca) (ÇA):		
0-1 ay	1-2 yıl	4-5 yıl
1-6 ay	2-3 yıl	5-6 yıl
6-12 ay	3-4 yıl	6-7 yıl
TAC kan düzeyini normalize etmek için gereken TAC dozu (mg/kg/gün)/(ng/ml), (ortanca), (ÇA):		
0-1 ay	1-2 yıl	4-5 yıl
1-6 ay	2-3 yıl	5-6 yıl
6-12 ay	3-4 yıl	6-7 yıl
Son durum:		
Graft ile devam	CrCl:	KBH Evre:
Graft kaybı	Graft kaybı zamanı (yıl):	
CYP3A5 sonucu:		

HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi, DM: Diyabetes mellitus, ÇA: Çeyrekler Aralığı, TAC: Tacrolimus, AGD: Akut greft disfonksiyonu

3.1. Moleküler Tanı Testleri

3.1.1. DNA İzolasyonu

Hastalardan alınan periferik kan örneklerinden High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche) kullanılarak DNA ekstraksiyonu gerçekleştirildi. Kan örneklerinin 200 µl'si ependorf tüpüne aktarılacak, tüpe 200 µl Binding Buffer eklendi ve pipetaj yapıldı. Ardından 40 µl Proteinaz K eklendi ve pipetaj yapıldı. Tüp vortekslendi ve 70 °C' de 10 dakika bekletildi. Süre sonunda tüpe 100 µl izopropanol eklendi, pipetaj yapıldı ve tüm solüsyon filtreli tüpe aktarıldı. 8000 Rcf' de 1 dakika santrifüj edildi. Filtreli tüpün altındaki ependorf atıldı, filtreli tüp yeni ependorfa yerleştirildi. Filtreli tüpe 500 µl Inhibitor Removal Buffer eklendi ve 8000 Rcf'de 1 dakika santrifüj edildi. Alt tüp atılıp yenisi yerleştirildi. Filtreli tüpe 500 µl Washing Buffer eklendi ve 8000 Rcf'de 1 dakika santrifüj edildi. Altta kalan sıvı atılıp ve aynı işlem tekrarlandı, alt tüp atılıp, yenisi yerleştirildi. 13000 Rcf'de 10 saniye santrifüj edildi. Filtreli tüp DNA'nın saklanacağı ependorfa yerleştirildi. 70 °C'de ısıtılmış olan Elution Buffer'dan 50 µl eklendi ve 10 saniye beklendi. Sonrasında 8000 Rcf'de 1 dakika santrifüj edildi. DNA'nın içinde toplandı. Ependorf tüpü daha sonra kullanılmak üzere hasta bilgileriyle etiketlenerek -20 °C'ye kaldırıldı (51).

3.1.2. PCR

İzole edilen DNA örneklerinden, CYP3A5 intron 3, ekzon 7 ve ekzon 11 Tablo 3.2'deki primerler kullanılarak, Tablo 3.2'de belirtilen protokoller ve thermalcycler programı ile polimeraz zincir reaksiyonu yapıldı.

Tablo 3.2. Primer protokoller.

CYP3A5 Intron 3 F	5*	CAGAATCCACAGCGCTGACT	3*
CYP3A5 Intron 3 R	5*	ACTTCACTAGCCCGATTCTGC	3*
CYP3A5 Ekzon 7 F	5*	TCAGCAGATAGTTCTGAAAGTCTGT	3*
CYP3A5 Ekzon 7 R	5*	AGAGAGAAAGAAATAATAGCCCACA	3*
CYP3A5 Ekzon 11 F	5*	GGTCACTGAGCACATCAATGG	3*
CYP3A5 Ekzon 11 R	5*	GCTCCATTTCCCTGGAGACT	3*

Bu primerler ile CYP3A5 genine ait ilaç metabolizması üzerinde etkinliği gösterilmiş 3 polimorfizm araştırıldı ve allel tayini yapıldı (Tablo 3.3, 3.4).

Tablo 3.3. PCR Protokolleri.

AmpliTaq Gold 360 Master Mix (ThermoScientific USA)	6 µl
ForwardPrimer (10 pmol)	1 µl
ReversePrimer (10 pmol)	1 µl
GC EnhancerBuffer	1 µl
DNA (30-50 ng/µl)	1 µl
Toplam Hacim	10 µl

Tablo 3.4. PCR Thermal Cycler Programı

95° C	10 dakika	
95° C	30 saniye	
61° C	45 saniye	35 döngü
72° C	45 saniye	
72° C	7 dakika	
4° C	sonsuz	

3.1.3. PCR Ürünlerinin Saflaştırılması

Amplifikasyon ürünleri ExoSAP-IT® (Affymetrix,USA) kullanılarak enzimatik yöntem ile Tablo 3.5 ve 3.6’da belirtilen protokole ile purifiye edildi.

Tablo 3.5. Pürifikasyon Protokolleri.

PCR Ürünü	5 µl
ExoSAP-IT®	2 µl

Tablo 3.6. Pürifikasyon Thermal Cycler Programı

37° C	30 dakika
80° C	15 dakika
4° C	sonsuz

3.1.4. Cycle Sequencing PCR

Purifiye edilen PCR ürünleri BigDye® Terminator v3.1 CycleSequencing Kit (Thermo Scientific, USA) kullanılarak Tablo 3.7 ve 3.8’de belirtilen protokol ile “Cycle Sequencing PCR” reaksiyonu yapıldı.

Tablo 3.7. Cycle Sequencing PCR Protokolleri

BigDye® Terminator v3.1 Ready ReactionMix	2 µl
M13 Sequencing Primer (5 pmol)	1 µl
5x Sequencing Buffer	3 µl
ddH2O	2 µl
Pürifiyepcr ürünü	2 µl
Toplam Hacim	10 µl

Tablo 3.8. Cycle Sequencing Thermal Cycler Programı

96° C	1 dakika	
96° C	10 saniye	
50° C	5 saniye	25 döngü
60° C	4 dakika	

3.1.5. Cycle Sequencing Saflaştırma

CycleSequencing PCR ürünleri ZR DNA Sequencing Clean-up Kit™ (Zymo Research, USA) kiti kullanılarak üretici protokolüne göre purifiye edildi

3.1.6. Kapiller Elektrophorezde Dizi Analizi

Pürifiye edilmiş Cycle Sequencing PCR ürünleri ABI 3500 Genetic Analyzer otomatik DNA dizi analiz cihazında kapiller elektrophorez yapıldı. Elde edilen DNA dizileri referans dizi ile karşılaştırılarak “Sequencing Analysis” Programında analiz edildi (Tablo 3.9) (52).



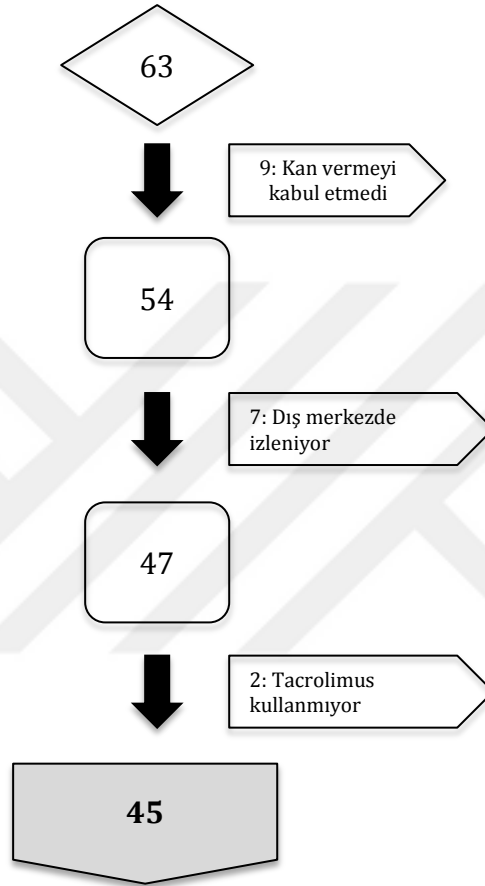
Tablo 3.9. CYP3A5 allellerinin tanımlanması

GEN: CYP3 A5	27.09.2016 tarihindeki güncelleme ile								
	Nükleotid değişikliği (http://www.cypalleles.ki.se/cyp3a5.htm)	3699C> T	6986A >G	12952T >C	14665A >G	14690G >A	19386G >A	27131_27132 insT	27289C >A
	Protein üzerindeki etkisi (NP_000768.1)	R28C	Splicin gdefekt i	Splicing defekti	Q200R	Splicin gdefekt i	A337T	346Frameshi ft	T398N
	Pozisyonu NC_000007.14 (Homo sapienschromosome 7, GRCh38.p2)	g.99676 198G> A	g.99672 916T> C	g.99666 950A> G	g.99665 237T> C	g.99665 212C> T	g.99660 516C> T	g.99652770_ 99652771ins A	g.99652 613G> T
	Pozisyonu NG_007938.1 (CYP3A5 RefSeqGene)	g.8801 C>T	g.12083 A>G	g.18049 T>C	g.19762 A>G	g.19787 G>A	g.24483 G>A	g.32228_322 29insT	g.32386 C>A
	rsID numarası	rs55817 950	rs77674 6	rs55965 422	rs56411 402	rs10264 272	rs28383 479	rs41303343	rs28365 083
CYP3 A5 Allele ri	Allelin Fonksiyonel Durumu								
*1	Normal fonksiyon	G	T	A	T	C	C	del	G
*2	Klinik etkisi belirsiz								T
*3	Non fonksiyonel		C				Y		
*4	Klinik etkisi belirsiz				C				
*5	Klinik etkisi belirsiz			G					
*6	Non fonksiyonel					T			
*7	Non fonksiyonel							insA	
*8	Klinik etkisi belirsiz	A							
*9	Klinik etkisi belirsiz						T		

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 18 yaş altında 2010-2018 yılları arasında böbrek nakli olmuş 63 hastadan ve en az 6 ay TAC tedavisi alan hastalardan çalışmaya dahil olmayı kabul eden ve onam veren toplam 45 hastanın genetik analizi yapıldı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta sayıları



Hastaların CYP3A5 genetik sonuçları Tablo 4.2’de verildi. CYP3A5 geninde 3 allelinde 17, 34, 41, 43, 45 numaralı hastalarda *c.219-237G>A* heterozigot polimorfizm saptandı. CYP3A5 geninde 6 ve 7 allelerde her hangi bir polimorfizm saptanmadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların CYP3A5 sonuçları.

Hasta no	3 alleli (rs776746)	6 alleli (rs10264272)	7 alleli (rs41303343)	Genotip CYP3A5 (NM_000777.4)
1	G/G	G/G	Normal	1:1
2	G/G	G/G	Normal	1:1
3	G/G	G/G	Normal	1:1
4	G/G	G/G	Normal	1:1
5	G/G	G/G	Normal	1:1
6	G/G	G/G	Normal	1:1
7	G/G	G/G	Normal	1:1
8	G/G	G/G	Normal	1:1
9	G/G	G/G	Normal	1:1
10	G/G	G/G	Normal	1:1
11	G/G	G/G	Normal	1:1
12	G/G	G/G	Normal	1:1
13	G/G	G/G	Normal	1:1
14	G/G	G/G	Normal	1:1
15	G/G	G/G	Normal	1:1
16	G/G	G/G	Normal	1:1
17	c.219-237G>A heterozigot	G/G	Normal	1:3
18	G/G	G/G	Normal	1:1
19	G/G	G/G	Normal	1:1
20	G/G	G/G	Normal	1:1
21	G/G	G/G	Normal	1:1
22	G/G	G/G	Normal	1:1
23	G/G	G/G	Normal	1:1
24	G/G	G/G	Normal	1:1
25	G/G	G/G	Normal	1:1
26	G/G	G/G	Normal	1:1
27	G/G	G/G	Normal	1:1
28	G/G	G/G	Normal	1:1
29	G/G	G/G	Normal	1:1
30	G/G	G/G	Normal	1:1
31	G/G	G/G	Normal	1:1
32	G/G	G/G	Normal	1:1
33	G/G	G/G	Normal	1:1
34	c.219-237G>A heterozigot	G/G	Normal	1:3
35	G/G	G/G	Normal	1:1
36	G/G	G/G	Normal	1:1
37	G/G	G/G	Normal	1:1
38	G/G	G/G	Normal	1:1
39	G/G	G/G	Normal	1:1
40	G/G	G/G	Normal	1:1
41	c.219-237G>A heterozigot	G/G	Normal	1:3
42	G/G	G/G	Normal	1:1
43	c.219-237G>A heterozigot	G/G	Normal	1:3
44	G/G	G/G	Normal	1:1
45	c.219-237G>A heterozigot	G/G	Normal	1:3

Çalışma grubu 26'sı erkek (% 57.8), 19'u kız (% 42.2) olmak üzere toplam 45 hasta üzerinden oluşturuldu. 24 (%53.3) hastada ürolojik hastalıklar [Polimorfizm (+) hasta grubunda 3 hasta (%12.5)], 11 (%24.4) hastada glomerüler hastalıklar [Polimorfizm (+) hasta grubunda 1 hasta (%9.1)], 7 (% 15.6) hastada ise tübüler hastalıklar [Polimorfizm (+) hasta grubunda 1 hasta (%14.3)] son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) nedeni olarak saptandı. Hastaların nakil öncesi 25'inin (% 55.6) PD [Polimorfizm (+) hasta grubunda 3 hasta (%12)], 13'ünün (% 28.9) HD tedavisi ile izlendiği [Polimorfizm (+) hasta grubunda 1 hasta (%7.7)], 7 (% 15.6) olgunun ise diyaliz tedavisi almadan böbrek nakli olduğu (preemptif nakil) [Polimorfizm (+) hasta grubunda 1 hasta (%14.3)] belirlendi. Diyaliz tedavisi almış olan hastaların ortalama diyalizde kalma süreleri 12 ay [Polimorfizm (+) hasta grubunda 12 ay], tüm hastaların ortalama nakil olma yaşları ise 12 yaş [Polimorfizm (+) hasta grubunda 13 yaş] olarak hesaplandı. Hastaların 21'inin (% 46.7) kadavradan [Polimorfizm (+) hasta grubunda 2 hasta (%9.5)], 24'ünün ise (% 53.3) canlıdan nakil [Polimorfizm (+) hasta grubunda 3 hasta (%12.5)] olduğu saptandı. Canlı nakillerde vericinin yüksek oranda anne (13 kişi, %28.8) olduğu görüldü. Ortanca donör yaşı 35 yaş [Polimorfizm (+) hasta grubunda 31 yaş] olarak belirlendi. Hastaların nakil sonrası ortalama izlem süresi ortalama 4 yıl [Polimorfizm (+) hasta grubunda 6 yıl] olarak bulundu. Nakil sonrası hastalarda kullanılan indüksiyon rejimleri değerlendirildiğinde 10 (% 22.2) hastanın Anti Timosit Globülin (ATG), 35 (% 77.8) hastanın ise İnterlökin 2 Reseptör Antagonisti (İL2RA) [Polimorfizm (+) hasta grubunda 5 hasta] tedavisi aldı. Gecikmiş greft fonksiyonunun 6 hastada [Polimorfizm (+) hasta grubunda 5 hasta (%12.8)] görüldüğü saptandı. Bu çalışmada yer alan hiç bir hastada greft kaybı yaşanmadı. Final değerlerine bakıldığında kreatinin düzeyi > 2 mg/dl olan tamamı polimorfizm saptanmayan hastalarda olmak üzere 4 (%8.9) hastada saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların genel özellikleri.

Hasta Özellikleri	Hasta sayısı (n(%))			p
	Polimorfizm (+) n (%)	Polimorfizm(-) n (%)	Toplam n (%)	
Hasta sayısı	5 (11.1)	40 (88.9)	45 (100)	-
Cinsiyet				
Erkek	2 (7.7)	24 (92.3)	26 (57.8)	0.636 ^{x2}
Kız	3 (15.8)	16 (84.2)	19 (42.2)	
SDBY Nedenleri				
Ürolojik	3 (12.5)	21 (87.5)	24 (53.3)	*
Glomerüler	1 (9.1)	10 (90.9)	11 (24.4)	
Tübüler	1 (14.3)	6 (85.7)	7 (15.6)	
Bilinmeyen/Diğer	0 (0.0)	3 (7.5)	3 (6.7)	
Nakil öncesi diyaliz tipi				
PD	3 (12.0)	22 (88.0)	25 (55.6)	0.885 ^{x2}
HD	1 (7.7)	12 (92.3)	13 (28.9)	
Preemptif	1 (14.3)	6 (85.7)	7 (15.6)	
Diyalizde kalma süresi (ay)				
Ort±SS	20.33±19.4	10.00±10.02	19.34 ±19	0.238 ^U
Ortanca [En az – En çok]	12 [0-72]	7 [0-28]	12	
Hastaların nakil olma yaşları (yıl)				
Ort±SS	14.2±6.09	12.23±4.33	11.86±4.12	0.362 ^t
Ortanca [En az – En çok]	13.0 [0-22]	12.0 [2-20]	12	
Nakil tipi				
Canlı	3 (12.5)	21 (87.5)	24 (53.3)	0.751 ^{x2}
Anne	2 (15.4)	11 (84.6)	13 (28.9)	
Baba	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (13.3)	
Diğer akraba	0 (0.0)	5 (100.0)	5 (11.1)	
Kadavra	2 (9.5)	19 (90.5)	21 (46.7)	
Donör yaşı, (yıl)				
Ort±SS	28.6±29.3	30.44±17.99	30.23±19.14	0.541 ^U
Ortanca [En az – En çok]	31 [1-73]	35 [1-60]	35 [1-73]	
Donör cinsi				
Erkek	1 (5.0)	19 (95.0)	20 (45.5)	0.356 ^{x2}
Kız	4 (16.7)	20 (83.3)	24 (54.5)	
Nakil sonrası izlem süresi (yıl)				
Ort±SS	4.60±2.97	4.83±2.80	4.80±2.79	0.757 ^U
Ortanca [En az – En çok]	6 [1-8]	4 [1-10]	4 [1-10]	
İndüksiyon tedavisi				
ATG	0 (0.0)	10 (100)	10 (22.2)	0.535 ^{x2}
İL2RA	5 (14.2)	30 (85.8)	35 (77.8)	
Gecikmiş greft fonksiyonu				
Var	0 (0.0)	6 (100.0)	6 (13.3)	0.352 ^{x2}
Yok	5 (12.8)	34 (87.2)	39 (86.7)	
Greft son durumu n (%)				
Greft kaybı	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	*
Kreatinin > 2 mg/dl	0 (0.0)	4 (10)	4 (8.9)	

*: Sayısal yetersizlik nedeniyle istatistiksel çalışma yapılamadı.

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, PD: Periton diyalizi, HD: Hemodiyaliz, ort: ortalama, SD: standart deviyasyon, ATG: Anti timosit globülin, İL2RA: İnterlökin reseptör antagonisti.

Nakil sonrası immunsupresif tedavide kullanılan ilaçlar ile gelişmesi olası olan, ancak etiyojisinde TAC çukur kan düzeyindeki dalgalanmaların önemli bir neden olarak gösterildiği TAC ile ilişkili olabilecek klinik problemler Tablo 4.4’de verildi. 8 (%17.7) hastada viral nefropati (5 hastada CMV, 3 hastada BK) geliştiği, polimorfizm saptanan hastalarda viral nefropati gelişmediği görüldü. Toplam 75 AGD atağı yaşandığı, bu ataklardan sadece 1 (%1.3) atağın polimorfizm saptanan hastalarda görüldüğü saptandı. TAC ilişkili AGD atak sayısının 19 hastada görüldüğü, polimorfizm saptanan hastalarda TAC ilişkili AGD atağının görülmediği saptandı. Hastaların tamamında antihipertansif tedavi gerektiren HT saptandı. Tedavi gerektiren hiperürisemi 6 (%13.3), hipomagnezemi 2 (%4.4), nörotoksisite ise 1 (% 2.2) olguda görüldü. Polimorfizm saptanan 5 hastanın hiç birisinde bu komplikasyonlara rastlanmadı. Glukoz tolerans bozukluğu 7 (% 15.6), insülin direnci 5 (%11.1), NSDM ise 4 (%8.9) olguda gözlemlendi. Polimorfizm saptanan 5 hastanın hiç birisinde bu komplikasyonlara saptanmadı. Sayısal yetersizlik nedeniyle bu veriler üzerinde istatistik yapılamadı.

Tablo 4.4. TAC ile ilişkili olabilecek klinik problemler.

Klinik Problem	Hasta sayısı, (n) (%)			p ^{★★}
	Polimorfizm (+)	Polimorfizm (-)	Toplam	
Hasta sayısı	5 (11.1)	40 (88.9)	45 (100.0)	
Viral Nefropati	0 (0.0)	8 (20)	8 (17.7)	
CMV	0 (0.0)	5 (12.5)	5 (11.1)	
BK	0 (0.0)	3 (7.5)	3 (6.7)	
Yok	5 (13.5)	32 (86.5)	37 (82.2)	
Toplam geçirilen AGD atak sayısı[★] (n)	1 (1.3)	74 (98.7)	75 (100.0)	
TAC’a bağlı AGD atak sayısı	0 (0.0)	19 (100.0)	19 (100.0)	
Dermatolojik yan etkiler	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Anti HT tedavi gerektiren HT	5 (11.1)	40 (88.9)	45 (100)	
Tedavi gerektiren hepatoksisite	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Tedavi gerektiren hiperürisemi	0 (0.0)	6 (100)	6 (13.3)	
Tedavi gerektiren hipomagnezemi	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (4.4)	
Tedavi gerektiren Nörotoksisite	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (2.2)	
Glikoz tolerans bozukluğu	0 (0.0)	7 (100.0)	7 (15.6)	
İnsülin Direnci	0 (0.0)	5 (100.0)	5 (11.1)	
NSDM	0 (0.0)	4 (100.0)	4 (8.9)	

[★]: Yüzde hesabı toplam AGD atak sayısına göre hesaplanmıştır.

^{★★}: Sayısal yetersizlik nedeniyle istatistik yapılamadı.

CMV: Sitomegalovirus, BK: Poliyoma virüs, HT: Hipertansiyon, AGD: Akut greft disfonksiyonu, TAC: Tacrolimus, NSDM: Nakil sonrası gelişen diyabetes mellitus

Çalışmamızda polimorfizm saptanan hasta sayısı az olduğu için polimorfizm saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırmalarında istatistiksel bir değerlendirme yapılamadı. TAC dozları (Ort±SD) polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre, 0-1 ay için (0,22±0,04 ve 0,2±0,07 mg/kg/gün), 1-6 ay için (0,21±0,07 ve 0,16±0,12 mg/kg/gün), 6-12 ay için (0,18±0,06 ve 0,09±0,04 mg/kg/gün), 1-2 yıl için (0,12±0,03 ve 0,08±0,03 mg/kg/gün), 2-3 yıl için (0,12±0,01 ve 0,07±0,03 mg/kg/gün), 3-4 yıl için (0,12±0,01 ve 0,06±0,04 mg/kg/gün), 4-5 yıl için (0,1±0,0 ve 0,07±0,03 mg/kg/gün) ve 5-6 yıl için de (0,09±0,05 ve 0,06±0,03 mg/kg/gün), daha yüksek dozlara ihtiyaç duyuldu. Benzer olarak TAC dozları (Ortanca) polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre, 0-1 ay için (0,23 ve 0,19 mg/kg/gün), 1-6 ay için (0,21 ve 0,13 mg/kg/gün), 6-12 ay için (0,16 ve 0,09 mg/kg/gün), 1-2 yıl için (0,13 ve 0,08 mg/kg/gün), 2-3 yıl için (0,13 ve 0,06 mg/kg/gün), 3-4 yıl için (0,12 ve 0,06 mg/kg/gün), 4-5 yıl için (0,1 ve 0,07 mg/kg/gün) ve 5-6 yıl için de (0,09 ve 0,06 mg/kg/gün) daha yüksek dozlara ihtiyaç duyuldu. TAC kan düzeyleri (Ort±SD) polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre, 0-1 ay için (6,46±1,86 ve 9,34±3,65 ng/ml), ve 1-6 ay için (7,81±0,17 ve 9,16±1,56 ng/ml), daha düşük düzeylerde saptandı. Aynı şekilde, TAC kan düzeyleri (Ortanca) polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre, 0-1 ay için (6 ve 9 ng/ml) ve 1-6 ay için (7,45 ve 9,1 ng/ml) daha düşük düzeylerde saptandı. Diğer aylarda TAC kan düzeyleri polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalarda birbirine yakın değerlerde gözlemlendi. Kan düzeyini normalize etmek için gerekli olan TAC dozu (Ortanca), polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre 0-1 ay için (0,03 ve 0,02 mg/kg/gün), 1-6 ay için (0,04 ve 0,01 mg/kg/gün), 6-12 ay için (0,02 ve 0,01 mg/kg/gün), 1-2 yıl için (0,02 ve 0,01 mg/kg/gün) daha yüksek dozlar gerektirdi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. TAC ile ilişkili olabilecek laboratuvar özellikler (*Sayısal yetersizlik nedeniyle istatistik yapılamadı*).

Laboratuvar	0-1 ay		1-6 ay		6-12 ay		1-2 yıl		2-3 yıl		3-4 yıl		4-5 yıl		5-6 yıl		6-7 yıl	
	polimorfizm (-)	polimorfizm (+)	polimorfizm (-)	polimorfizm (+)	polimorfizm (-)	polimorfizm (+)	polimorfizm (-)	polimorfizm (+)	polimorfizm (-)	polimorfizm (+)	polimorfizm (-)	polimorfizm (+)	polimorfizm (-)	polimorfizm (+)	polimorfizm (-)	polimorfizm (+)	polimorfizm (-)	polimorfizm (+)
Kreatinin (mg/dl) (ort±SD)	1±0,45	0,92±0,13	0,97±0,34	0,9±0,21	0,93±0,31	0,85±0,26	0,97±0,33	0,73±0,06	1,14±0,46	0,77±0,06	1,13±0,54	0,85±0,07	1,14±0,57	0,9±0,14	1,26±0,69	0,9±0,14	1,27±0,66	1,1±
CrCl (ml/dk) (ort±SD)	92,51±29,06	86,9±9,12	92,06±23,28	92,3±14,86	96,82±20,91	96,95±26,54	96,55±23,53	103,77±12,39	88,31±26,66	107,43±23,64	90,02±29,1	156,55±103,8	86,09±27,56	101,2±19,23	84,28±31,59	95,5±7,78	85,51±33,56	114±*
Ürik Asit (mg/dl) (ort±SD)	4,73±1,25	3,46±0,59	5,18±1,23	3,92±0,90	5,17±1,28	4,45±0,75	5,11±1,14	3,67±0,65	5,36±1,04	4,10±0,80	5,14±1,18	4,88±1,10	5,22±1,26	5,10±1,56	5,32±1,22	5,65±1,77	5,50±1,40	6,30±*
ALT (U/l) (ort±SD)	37,31±42,96	25,60±19,11	23,10±17,18	15,80±7,09	18,45±8,89	16,75±6,95	17,38±7,84	19,83±14,37	16,00±5,90	12,67±2,31	18,95±14,80	17,00±1,41	17,94±14,02	15,50±2,12	16,27±6,34	20,00±2,83	15,31±4,73	15,00±*
AST (U/l) (ort±SD)	20,92±15,51	20,00±7,18	19,38±7,39	18,20±4,15	19,05±5,06	22,00±5,35	18,95±4,97	24,67±10,02	18,39±3,51	21,67±6,03	19,03±4,90	26,50±9,19	19,76±5,30	24,50±4,95	19,33±5,58	25,50±6,36	19,54±4,41	19,00±*
TAC dozu (mg/kg/g) (ort±SD)	0,2±0,07	0,22±0,04	0,16±0,12	0,21±0,07	0,09±0,04	0,18±0,06	0,08±0,03	0,12±0,03	0,07±0,03	0,12±0,01	0,06±0,04	0,12±0,01	0,07±0,03	0,1±0	0,06±0,03	0,09±0,05	0,06±0,03	0,09±*
TAC dozu (mg/kg/g) (ortanca) [enaz-ençok]	0,19 [0,06-0,43]	0,23 [0,15-0,26]	0,13 [0,05-0,76]	0,21 [0,1-0,3]	0,09 [0,04-0,22]	0,16 [0,12-0,26]	0,08 [0,03-0,15]	0,13 [0,09-0,14]	0,06 [0,03-0,14]	0,13 [0,11-0,13]	0,06 [0,02-0,13]	0,12 [0,11-0,13]	0,07 [0,03-0,13]	0,1 [0,1-0,1]	0,06 [0,02-0,12]	0,09 [0,05-0,12]	0,05 [0,03-0,14]	0,09 [0,09-0,09]
TAC kan düzeyleri (ng/ml) (ort±SD)	9,34±3,65	6,46±1,86	9,16±1,56	7,81±0,71	6,24±1,41	6,76±0,87	5,66±1,38	5,07±0,67	4,77±1,24	4,47±0,78	4,46±1,08	4,73±0,32	5,48±1,28	5,9±0,71	5,68±1,95	7,08±2,86	5,64±1,6	8,4±*
TAC kan düzeyleri (ng/ml) (ortanca) [enaz-ençok]	9 [1,5-19]	6 [4,7-8,7]	9,1 [5,7-14,05]	7,45 [7,1-8,8]	6,25 [3,4-9,8]	6,53 [6-8]	5,5 [3,3-8,95]	5,4 [4,3-5,5]	4,8 [2,5-6,9]	4,7 [3,6-5,1]	4,45 [2,1-6,3]	4,73 [4,5-4,95]	5,7 [3,75-8,1]	5,9 [5,4-6,4]	4,9 [3,7-9,6]	7,08 [5,05-9,1]	5,1 [3,7-8,3]	8,4 [8,4-8,4]
Normalize etmek için TAC dozu (mg/kg/g) (ort±SD)	0,023±0,012	0,031±0,009	0,017±0,016	0,071±0,101	0,016±0,012	0,025±0,01	0,013±0,006	0,023±0,003	0,019±0,019	0,026±0,005	0,021±0,022	0,025±0,006	0,013±0,008	0,013±0,004	0,012±0,006	0,011±0,003	0,011±0,005	0,01±*
Normalize etmek için TAC dozu (ortanca) [enaz-ençok]	0,02 [0,01-0,06]	0,03 [0,02-0,04]	0,01 [0,01-0,1]	0,04 [0,01-0,25]	0,01 [0,01-0,08]	0,02 [0,02-0,04]	0,01 [0-0,03]	0,02 [0,02-0,03]	0,02 [0-0,09]	0,03 [0,02-0,03]	0,01 [0-0,08]	0,02 [0,02-0,03]	0,01 [0-0,03]	0,01 [0,01-0,02]	0,01 [0-0,02]	0,01 [0,01-0,01]	0,01 [0-0,02]	0,01 [0,01-0,01]

5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavi yöntemi böbrek naklidir. Başarılı bir böbrek nakli için, gerek indüksiyon, gerekse idame immünsupresif tedavinin hasta bazında bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Bireyselleştirilmiş tedavide ilaç metabolizmasının genetik bilgisine ulaşmak önem arz etmektedir. İlaçların metabolizma büyük ölçüde Sitokrom P450 enzim sistemleri ile gerçekleştirilmektedir. Bu enzimler insan vücudunun hemen her dokusunda bulunmakla birlikte hepatositlerde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Her dokuda P450 enzimlerinin dağılımını ve gen ifadelerini oluşturan düzenekler kendine özgü olup bu genler *CYP* gen ailesi olarak ifade edilmektedirler. Bu gruplardan yalnızca 3 tanesi (*CYP1*, *CYP2*, *CYP3*) ilaçların metabolizmasından sorumlu tutulmaktadır. Alt gruplar büyük harflerle (*CYP3A*), bu gruplarda her bir enzim ise ayrı ayrı sayılarla (*CYP3A4*), allel farklılıkları da yıldız ibaresinden sonra gelen rakamla (*CYP3A5*3*) gösterilmektedir. Bu enzim ailesindeki allel farklılıkları ilaçların metabolizmasında çok önemli bireysel farklılıklara yol açabilmektedir. Dolayısıyla, bireyler arasındaki ilaç metabolizma farklılıklarının en önemli nedeninin bu genetik özelliklerden kaynaklandığı ifade edilmektedir. Bu farklar genetik polimorfizm olarak bilinmekte olup, genellikle otozomal çekinik olarak nesilden nesile aktarılmaktadır (1-6).

Bu polimorfizmler ilaç metabolizması özelinde iki alt grupta incelenebilir:

1- Hızlı metabolize ediciler: Bu olgularda enzim aktivitesi yüksektir ve ilaçlar hızla metabolize edilerek vücuttan atılırlar. Bu grupta yan etkiler daha az izlenir, ancak bu özelliğe sahip olan hastalar düşük kan düzeyleri nedeniyle daha yüksek ilaç dozlarına ihtiyaç duyarlar.

2- Yavaş metabolize ediciler: Bu olguların enzim aktivitesi düşüktür ve kısa sürede ve düşük dozlarda bile terapötik düzeyin aşılması neticesinde yan etkilere daha duyarlı hale gelirler.

Özellikle organ nakilleri sonrası immünsupresif tedavilerin en önemli hedefi bir an önce etkin kan düzeylerine ulaşmak ve o sınırlar içerisinde kalmaktır. Terapötik düzey olarak bilinen bu sınırların altında kalmak nakil edilen organın rejeksiyon riskini arttıran çok önemli bir problemdir. Etkin kan düzeyine ulaşmakta zorlanılan bu olgularda erken dönemde akut rejeksiyon sorunları yaşanabilir. Organ nakillerinden sonra kullanılan immünsupresif ilaçlar, yavaş metabolize edildiğinde ise yüksek kan düzeyi, ilaç toksisitesi, toksisiteye ciddi yan etkiler ve hatta organ kayıplarına yol açabilmektedir. TAC kalsinörin inhibitörü sınıfında yer alan ve solid organ nakillerinde özellikle de böbrek naklinde yaygın şekilde kullanılan immünsupresif

ilaçlardan birisi olup karaciğerde *CYP3A4* ve *CYP3A5* enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. *CYP3A5*, TAC için *CYP3A4*'e göre iki kat daha yüksek intrinsik katalitik aktiviteye sahip olup en az bir *CYP3A5** alleli taşıyan hastalarda TAC'nın hepatik metabolizmasının % 60'ı *CYP3A5* tarafından yürütülür hale gelmektedir (1-6).

TAC metabolizması için;

Yavaş metabolize ediciler: *CYP3A5*3*, enzimde fonksiyon düşüklüğüne yol açan, TAC metabolizmasını yavaşlatarak sonuçta ilaç kan düzeylerinin yükselmesine sebep olan en önemli allel olarak bildirilmektedir. *CYP3A5*6*, *CYP3A5*7*, *CYP3A4*22* allelleri ise diğer yavaş metabolize edici polimorfizmler olarak bilinmektedir. Günümüzde bazı organ nakli merkezleri nakil öncesi bu bilgiye sahip olmak suretiyle, nakil sonrası TAC başlangıç dozlarını daha düşük dozlarda başlayarak ilaç toksisitesinden hastayı korumaktadırlar. TAC'ın kan düzeyleri yükseldiğinde nefrotoksik etkilerinden dolayı greft fonksiyonlarını bozduğu düşünülürse, bu bilgi nakilin başlangıcından itibaren hasta ve greft sağkalımına ve süreci izleyen ekibe çok büyük avantajlar sunmaktadır.

Hızlı metabolize ediciler: *CYP3A5*1* allelline sahip olan bireylerde TAC metabolizması oldukça yüksek düzeylerde gerçekleştirilmekte olup, bu durum ilaç kan düzeylerinin düşük kalmasına sebep olmaktadır. Bu ilacın Emilimi ve metabolizması ırk ve etnik kökene göre de değişiklik gösterebilmektedir. Tek bir 5 mg oral dozdan sonra ortalama TAC maruziyeti sağlıklı Hispanik ve Afrikalı-Amerikalı bireylerde Kafkas ırkına göre sırasıyla yüzde 18 ve yüzde 39 daha düşük bulunmuştur. Bu farklılığın *CYP3A5* genindeki polimorfizmlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Afrikalı Amerikalılarda böbrek nakli sonrası daha sık rejeksiyon görülmesinin bir nedenin de bu olduğu üzerinde durulmaktadır. *CYP3A5*1* alleline sahip olma sıklığı, Afrikalı Amerikalılarda %85 iken, beyazlarda ise bu sıklığın sadece %25 olduğu bildirilmektedir. Afrikalı Amerikalı böbrek alıcıları için TAC kan konsantrasyonlarının (TAC çukur kan düzeyleri), beyaz alıcılarda gözlenen değerlerden çok daha düşük olduğu ve bu nedenle bu alıcıların, hedeflerini karşılamak için daha yüksek dozlarda TAC gerektirdiği ifade edilmektedir. Bu durum, Afrikalı Amerikalılar ve beyaz alıcılar arasında TAC düzeyleri ve doz gereksinimlerinde önemli farklılıklar yaratmaktadır. Afrikalı Amerikalılarda subterapötik TAC düzeylerini daha sık olan akut rejeksiyon atakları ve sonuçta daha az greft sağ kalım süresi ile ilişkilendiren yayınlar mevcuttur (4-9).

Bizim çalışma grubumuzda sadece 5 hastada (17, 34, 41, 43, 45 numaralı hastalar) *CYP3A5*3* allelinde c.219-237G>A heterozigot polimorfizm saptandı. Bu allelde

gelişen polimorfizimlerde bu hastalarda beklenen sonuç TAC metabolizmasında yavaş metabolize edici özellikler taşımasıdır. Ancak bu polimorfizm için mevcut sınırlı sayıda bilgilere bakıldığında, CYP3A5 enzimini ne yavaş ne de hızlı daha çok ara (intermediate) metabolizer olarak çalışmasına neden olduğu yönündedir. *Klinik Farmakogenetik Uygulama CYP3A5 için Konsorsiyum (CPIC) Kuralları, Genotip ve Takrolimus Dozları* Kılavuzuna göre ise bu sonuç hastanın normal bir fonksiyon allelinin (*1) bir kopyasına ve işlevsiz bir allelin bir kopyasına (*3) sahip olduğunu göstermektedir. Bu genotipe sahip hastaların daha yüksek başlangıç TAC dozları alması gerektirdiği yönünde bir beklenti mevcuttur (standart doz-maksimum başlangıç dozunun 1.5-2 katı). İlaç etkileşimleri veya hepatik işlev gibi diğer klinik faktörler nedeniyle ilave doz ayarlamaları veya alternatif tedavi seçimi gerekli olabilmektedir (13). Çalışmamızda polimorfizm saptanan hasta sayısı az olduğu için polimorfizm saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırmalarında istatistiksel bir değerlendirme yapılamadı. Ancak spekülasyon niteliğinde bir yorum yapılması gerekirse literatür bilgisi ile uyumlu olarak TAC dozları (Ort±SD) polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre sadece 0-1 ay için (0,22±0,04 ve 0,2±0,07 mg/kg/gün), 1-6 ay için (0,21±0,07 ve 0,16±0,12 mg/kg/gün), 6-12 ay için (0,18±0,06 ve 0,09±0,04 mg/kg/gün) değil, aynı zamanda 1-2 yıl için (0,12±0,03 ve 0,08±0,03 mg/kg/gün), 2-3 yıl için (0,12±0,01 ve 0,07±0,03 mg/kg/gün), 3-4 yıl için (0,12±0,01 ve 0,06±0,04 mg/kg/gün), 4-5 yıl için (0,1±0,0 ve 0,07±0,03 mg/kg/gün) ve 5-6 yıl için de (0,09±0,05 ve 0,06±0,03 mg/kg/gün), daha yüksek dozlara ihtiyaç duyuldu. Benzer olarak TAC dozları (Ortanca) polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre sadece 0-1 ay için (0,23 ve 0,19 mg/kg/gün), 1-6 ay için (0,21 ve 0,13 mg/kg/gün), 6-12 ay için (0,16 ve 0,09 mg/kg/gün) değil, aynı zamanda 1-2 yıl için (0,13 ve 0,08 mg/kg/gün), 2-3 yıl için (0,13 ve 0,06 mg/kg/gün), 3-4 yıl için (0,12 ve 0,06 mg/kg/gün), 4-5 yıl için (0,1 ve 0,07 mg/kg/gün) ve 5-6 yıl için de (0,09 ve 0,06 mg/kg/gün) daha yüksek dozlara ihtiyaç duyuldu. Bu sonuçlar yukarıdaki spekülasyonu destekler nitelikte, TAC kan düzeyleri (Ort±SD) açısından değerlendirildiğinde polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre sadece 0-1 ay için (6,46±1,86 ve 9,34±3,65 ng/ml), ve 1-6 ay için (7,81±0,17 ve 9,16±1,56 ng/ml), daha düşük düzeylerde saptandı. Aynı şekilde, TAC kan düzeyleri (Ortanca) açısından değerlendirildiğinde polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre sadece 0-1 ay için (6 ve 9 ng/ml) ve 1-6 ay için (7,45 ve 9,1 ng/ml) daha düşük düzeylerde saptandı. Diğer aylarda TAC kan düzeyleri polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalarda birbirine yakın değerlerde gözlemlendi. Doğal olarak bu durum kan düzeyini normalize etmek için gerekli olan TAC dozu (Ortanca) açısından

değerlendirildiğinde polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre 0-1 ay için (0,03 ve 0,02 mg/kg/gün), 1-6 ay için (0,04 ve 0,01 mg/kg/gün), 6-12 ay için (0,02 ve 0,01 mg/kg/gün), 1-2 yıl için (0,02 ve 0,01 mg/kg/gün) daha yüksek dozlar gerektirdi (Tablo 4.5).

TAC terapötik aralığı dar olan ilaçlardan birisi olup, başlangıç döneminde genotiplendirme hakkında bilgi sahibi olmak yan etkilerinden korunarak TAC konsantrasyonlarının maksimum etkinliğinin sağlanmasına önemli katkılar sağlayabilir. Böbrek nakli öncesinde immunsupresif ilaçların doğru başlangıç dozunun belirlenmesi, erken akut rejeksiyon olaylarının azaltılması için kritik öneme sahiptir. Ayrıca bu bilgi ile ilaç dalgalanmalarının önüne geçilerek nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite, glikoz metabolizma bozuklukları, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperürisemi ve gut hastalığı, hiperkalemi, hipomagnezemi, gastrointestinal sorunlar, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gibi ilaç yan etkileri daha az yaşanabilir. Ancak TAC metabolizmasını doğru bir şekilde tahmin etmek için diğer allellerinin de dikkate alınması gerekmektedir. Sonuçta, otozomal çekinik olarak geçen bu genetik polimorfizm değişik ırklarda farklı allellerin ön plana çıktığı önemli klinik sonuçlara yol açabilmektedir (8-10).

Organ nakli olan bir hastada bu bilgilere önceden sahip olmak ilaç dozlarını ayarlamak için önemli bir avantaj sağlayacağı açıktır. Bu polimorfizmlerin test edilmesi, TAC doz ayarlanmasında yardımcı olabilir, ancak testin maliyet etkin olup olmadığını belirlemek için büyük, iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar tanımlanan allellerin tamamı farklı ülkelerden ve farklı ırklardan olup, Türk toplumunda bu konuda tanımlanmış bir allel bilgisi bulunmamaktadır.

Biz kliniğimizde 18 yaşın altında böbrek nakli olmuş yaklaşık 45 hastanın CYP3A5 genlerinde polimorfizmleri ortaya çıkarıp bu sonuçları, hastaların geçmişte tıbbi takipleri süresince alınmış olan ilaç kan düzeyleri, klinik ve laboratuvar bulguları, greft sağlığı ile ilgili bilgiler ile karşılaştırmayı hedefledik. Buradan yola çıkarak bilinen hızlı veya yavaş metabolize edici alleller ya da olası yeni alleller ile verilerimizi karşılaştırmayı amaçladık. Ancak bu çalışmanın en önemli handikapı olan hasta sayısındaki azlık yorumlarımızı spekülasyondan öteye götürmemize engel olmuştur.

Böbrek nakli sırasında görülen toksisiteler ve toksisiteye yönelik koruyucu önlemler ve destekleyici tedaviler hastaların transplant mortalitesini ve morbiditesini direkt olarak etkilemekte transplant ekibinin başarısını belirlemektedir.

TAC toksisitesini en aza indirmenin belki de tek yolu transplant sonrası ilacın kan düzeylerinin takip edilmesidir. Bir çok merkez TAC düzeyini nakil sonrası 0-1 ay arasında 10-12 ng/ml, 1-6 ay arasında 8-10 ng/ml, 6 ay sonrasında ise 3-7 ng/ml tutmaktadır (48). Biz de kliniğimizde bu esaslara uygun olarak davranmaktayız.

TAC kullanan hastalarda hematolojik yan etkiler lökopeni, lökositoz görülebildiği, çoğunlukla artmış ilaç düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (12-14). İlaç düzeyleri normalize edildiğinde geri dönüşü olan bir yan etki olarak tanımlanmaktadır. Birden çok immunesupresif kullanan hasta grubumuzda beyaz kan hücreleri değişikliklerini izole TAC kan düzeyi ile yorumlamanın zor olabileceği düşünülerek lökositoz veya lökopeni çalışmamızda bir değişken olarak değerlendirilmedi.

Gastrointestinal yan etkiler ise kabızlık, ishal, bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı görülebilmektedir ancak bu yan etkilerin ilaç kan düzeyi ile ilişkisinden çok kişisel farklılıklar ve hassasiyetlerden kaynaklandığı üzerinde duyulmaktadır (64). Bu tür yan etkilerle daha çok ilişkilendirilebilecek MMF ve steroid grubu ilaçları da kullanan hasta popülasyonumuzda bu tür yan etkiler bir değişken olarak değerlendirilmedi.

Hepatik yan etkiler ise sarılık ve çoğunlukla geçici olarak yorumlanan ve kendiliğinden gerileyen karaciğer fonksiyon testlerinde artış olarak bildirilmektedir. Kolestaz şeklinde görülen karaciğer toksisitesi ursodeoksikolikasit ile hafifletilebilmekte hastaların koleksistektomiye gitmesi böylece engellenebilmektedir (64). Çalışma grubumuzda hiçbir hastamızda sarılık gelişmedi tedavi gerektiren karaciğer enzim yüksekliği saptanmadı (Tablo 4.3). Tablo 4.4’de de görüldüğü gibi, polimorfizmi olan ve olmayan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, AST ve ALT düzeylerindeki dalgalanma ile ilaç dozu, ilaç kan düzeyleri ve ilaç kan düzeyini normalize etmek için arttırılan doz miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

TAC kullanan hastalarda dermatolojik yan etkiler saç dökülmesi (alopeci), kaşıntı, terleme, döküntü, ışığa duyarlılık olarak özetlenebilir (64). Bu yan etkiler çalışma grubumuzda yer alan hiçbir hastamızda gözlenmedi (Tablo 4.3).

Nörolojik yan etkilerin % 8-20 oranında geliştiği bildirilmektedir. Ellerde titreme, uykusuzluk, sinirlilik, baş ağrısı ve bacak krampları, konfüzyon ve koma başlıca nörolojik yan etkiler olarak ifade edilmektedir. Hastalar potansiyel nörotoksosite nedeni ile aldığı dozları unutabilir ve tekrar tekrar içebilirler. Bu da konfüzyon ve koma ile sonlanabilmektedir. Bu nedenle ayaktan takip edilen hastaların ilaçlarından bir yakınının sorumlu tutulması ve kontrolü uygun bir yaklaşım olarak önerilmektedir (60,64). Bizim hastalarımızda da daha çok anne olmak üzere ebeveynlere bu konu ile

ilgili olarak eğitim verilmektedir. İlaça bağlı konfüzyon ve koma hiç bir hastamızda gelişmedi. Bunun dışındaki nörotoksisite belirtileri, periferik nöropati olarak bildirilmektedir. Tremor ilaç düzeyi terapötik düzeylerde olmasına rağmen sadece polimorfizm saptanmayan grupta yer alan 1 hastamızda görüldü (Tablo 4.3).

TAC kullanan hastalarda kardiyak yan etkiler hipertansiyon, nadiren hipotansiyon, angina pectoris ve taşikardi olarak bildirilmektedir. Diyaliz hastalarında olduğu gibi böbrek nakli olmuş hastalarda da başlıca morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Kardiyovasküler komplikasyonlardan iskemik kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği ve sol ventrikül hipertrofisi bu hasta grubunda oldukça yüksek orandadır ve transplantasyon sonrası belirgin hale gelen risk faktörleri sonrasında ortaya çıkmaktadır. Böbrek nakli sonrası sıklıkla kan basıncı yükselmekte ve hastaların yaklaşık %60-80'inde hipertansiyon gelişmektedir. Kontrolsüz hipertansiyon sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Yüksek kan basıncı ve nabız basıncı greft sağ kalımında azalmaya ve sol ventrikül hipertrofisine yol açabilmektedir. İmmünsüpresif tedaviler sıklıkla sekonder dislipidemiye de neden olduğundan, ilaç rejimleri rejeksiyon ve kardiyovasküler karşıt riskleri en aza indirecek şekilde kişiselleştirilmesi önerilmektedir (5). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın tamamının en az bir anti hipertansif tedavi aldığı saptandı. Mevcut durum bu nedenle polimorfizm analizi sonuçları ve TAC tedavisi ile ilişkilendirilemedi (Tablo 4.3).

Fırsatçı enfeksiyonlar immunsüpresif tedavi gerektiren tüm hastalıklarda tedavinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Böbrek nakli hastalarında özellikle sitomegalovirus (CMV) nefropatisi, BK virus nefropatisi başta olmak üzere bir çok fırsatçı enfeksiyon TAC tedavisi ile ilişkilendirilebilmektedir. Hatta bir çok çalışmada TAC tedavisi, BK nefropatisi için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (66-67). Çalışmamızda Polimorfizm saptadığımız 5 hastada CMV ve BK virüs nefropatisi saptanmadı. Polimorfizm saptanmayan 40 hastanın 5'inde CMV nefropatisi, 3'ünde BK nefropatisi olmak üzere toplam 8 hastada viral nefropati gözlemlendi. Sadece TAC ile ilişkilendirmek için sayısal olarak istatistik bir yorum yapılamasa da polimorfizm saptanmayan hastalarda daha sık viral nefropati saptandı. Bu durum istatistiksel bir anlamı olmasa da TAC düzeyleri düşük seyreden polimorfizm saptanan hastalarda viral nefropati saptanmaması önceki spekülasyonları da destekler nitelikte bulundu.

İmmünsüpresif ilaçlar içinde TAC yüksek diyabetojenik potansiyel taşımaktadır. Ancak takrolimus ile ilgili çocuk hastalarda yapılan çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir. Bu etkisini özellikle insülin sekresyonunu ve sentezini azaltarak göstermektedir. TAC kullanımına bağlı glukoz intoleransı, insülin direnci ve NSDM β -hücreleri ve insülin reseptörlerindeki direkt etki sonucunda geliştiği

bildirilmektedir. İnsülin direncinin, artmış insülin metabolizmasının ve azalmış insülin sekresyonunun bir sonucu olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir (57). NSDM insidansı erişkin yaştaki nakilli hastalarda daha yüksek bulunmuştur. NSDM sıklığının 3. ayda % 9.1, 12. ayda % 16 ve 36. ayda ise % 24 olarak, NAPRTCS verilerine göre NSDM ilk 6 ayda % 2.6 olarak bildirilmektedir (54,55). Sadece TAC tedavisi değil aynı zamanda kortikosteroidler de periferik insülin duyarlılığında azalma, pankreastan insülin sekresyonunda azalma, karaciğerden kana glukoz çıkışında artmaya sebep olarak ve proteinlerin aminoasitlere dönüşümünü, lipolizi ve kas yıkımını arttırmak yoluyla DM oluşumuna katkı sağlamaktadırlar (56). Takrolimusun diabetojenik etkisinin doza bağımlı olduğunu ileri sürülmektedir (58). Özellikle ilk 1 aydaki takrolimus kan düzeyinin 15 ng/ml üzerinde seyretmesi DM ve glukoz tolerans bozukluğu açısından belirgin bir risk faktörü olarak görülmektedir (59). Çalışma grubumuzda tamamı polimorfizm saptanmayan hastalarda olmak üzere glukoz intoleransı 7 (%15.6) hastada, insülin direnci 5 (11.1) hastada, NSDM 4 (%8.9) hastada gelişti. Viral nefropatide olduğu gibi bu durum da istatistiksel bir anlamı olmasa da TAC düzeyleri düşük seyreden polimorfizm saptanan hastalarda endokrin yan etkilerin saptanmaması önceki spekülasyonları da destekler nitelikte bulundu.

TAC tedavisinin immun yetmezlikli fare ve rat deneylerinde tümöral metastaz, anjiogenez ve DNA tamir inhibisyonuna katkıda bulunduğu ve doza bağımlı tümör başlatıcı etkisi olduğu bildirilmektedir. Posttransplant malignite riskindeki artışların bir kısmı TAC üzerinden yorumlanmaktadır (61). Ortanca 4 yıllık izlem süresinde hiçbir hastamızda malignite gözlenmedi.

Tacrolimusa bağlı nefrotoksisitenin nedeni afferent arteriollerin vazospazmına bağlı renal kan akımında azalmadır. Nefrotoksisitenin ilk evrelerinde vazokonstrüksiyon ve oksidatif hasardan dolayı glomeruler filtrasyon hızında azalma oluşmaktadır. Ancak daha ileri evrelerde tubülus epitelinde hasar oluşmakta ve bu hasarların şiddetine bağlı olarak serum kreatinin ve üre düzeylerinde de artış görülmeye başlamaktadır (62). Çalışmamızda yüksek TAC kan düzeyleri ile ilişkilendirilen 19 AGD atağının tamamı polimorfizm saptanmayan hastalarda gelişti. Ayrıca 45 hastanın hiç birisinde greft kaybı gözlenmedi. Final değerlerine bakıldığında kreatinin düzeyi > 2 mg/dl olan tamamı polimorfizm saptanmayan hastalarda olmak üzere 4 (%8.9) hastada saptandı (Tablo 4.3). Polimorfizm saptanan hastalarda diğer spekülasyonları destekler nitelikte TAC ilişkili nefrotoksik yan etkiye rastlanılmadı.

Bu çalışmanın en önemli handikapı hasta sayısının az olması yorumların istatistiksel destekten yoksun kalmasıdır. Ancak şimdiye kadar tanımlanan allellerin tamamı farklı

lkelerden ve farklı ırklardan olması, Türk toplumunda bu konuda tanımlanmış bir allel bilgisi bulunmaması nedeniyle sonuçlarımızın önemini arttırmaktadır.

Sonuç olarak, organ nakli olan ve TAC kullanan bir hastada *CYP3A5* genetik polimorfizm bilgilerine önceden sahip olmak ilaç dozlarını ayarlamak için daha başlangıçtan itibaren önemli bir avantaj sağlayacak gibi durmaktadır. Bu polimorfizmlerin test edilmesi, TAC doz ayarlanmasında yardımcı olabilir. Ancak iyi tasarlanmış çok merkezli daha fazla sayıda hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar tanımlanan allellerin tamamı farklı ülkelerden ve farklı ırklardan olup, Türk toplumunda bu konuda tanımlanmış bir allel bilgisi bulunmamaktadır.



6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 18 yaş altında 2010-2018 yılları arasında böbrek nakli olmuş 63 hastadan ve en az 6 ay TAC tedavisi alan hastalardan çalışmaya dahil olmayı kabul eden ve onam veren toplam 45 hastanın genetik analizi yapıldı.
2. Çalışma grubu 26'sı erkek (% 57.8), 19'u kız (% 42.2) olmak üzere toplam 45 hasta üzerinden oluşturuldu.
3. CYP3A5 geninde 3 allelinde toplam 5 hastada (17, 34, 41, 43, 45 numaralı hastalar) *c.219-237G>A heterozigot* polimorfizm saptandı. CYP3A5 geninde 6 ve 7 allellerde her hangi bir polimorfizm saptanmadı.
4. Polimorfizm saptanan hastalarda viral nefropati gelişmediği görüldü.
5. Toplam 75 AGD atağı yaşandığı, bu ataklardan sadece 1 (%1.3) atağın polimorfizm saptanan hastalarda görüldüğü saptandı.
6. TAC ilişkili AGD atak sayısının 19 hastada görüldüğü, polimorfizm saptanan hastalarda TAC ilişkili AGD atağının görülmediği saptandı.
7. Hastaların tamamında antihipertansif tedavi gerektiren HT saptandı.
8. Tedavi gerektiren hiperürisemi 6 (%13.3), hipomagnezemi 2 (%4.4), nörotoksisite ise 1 (% 2.2) olguda görüldü. Polimorfizm saptanan 5 hastanın hiç birisinde bu komplikasyonlara rastlanmadı.
9. Glukoz tolerans bozukluğu 7 (% 15.6), insülin direnci 5 (%11.1), NSDM ise 4 (%8.9) olguda gözlemlendi. Polimorfizm saptanan 5 hastanın hiç birisinde bu komplikasyonlara saptanmadı.
10. TAC dozları (Ort±SD) polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre, 0-1 ay için (0,22±0,04 ve 0,2±0,07 mg/kg/gün), 1-6 ay için (0,21±0,07 ve 0,16±0,12 mg/kg/gün), 6-12 ay için (0,18±0,06 ve 0,09±0,04 mg/kg/gün), 1-2 yıl için (0,12±0,03 ve 0,08±0,03 mg/kg/gün), 2-3 yıl için (0,12±0,01 ve 0,07±0,03 mg/kg/gün), 3-4 yıl için (0,12±0,01 ve 0,06±0,04 mg/kg/gün), 4-5 yıl için (0,1±0,0 ve 0,07±0,03 mg/kg/gün) ve 5-6 yıl için de (0,09±0,05 ve 0,06±0,03 mg/kg/gün), daha yüksek dozlara ihtiyaç duyuldu.
11. TAC dozları (Ortanca) polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre, 0-1 ay için (0,23 ve 0,19 mg/kg/gün), 1-6 ay için (0,21 ve 0,13 mg/kg/gün), 6-12 ay için (0,16 ve 0,09 mg/kg/gün), 1-2 yıl için (0,13 ve 0,08 mg/kg/gün), 2-3 yıl için (0,13 ve 0,06 mg/kg/gün), 3-4 yıl için (0,12 ve 0,06 mg/kg/gün), 4-5 yıl için (0,1 ve 0,07 mg/kg/gün) ve 5-6 yıl için de (0,09 ve 0,06 mg/kg/gün) daha yüksek dozlara ihtiyaç duyuldu.

- 12.** TAC kan düzeyleri (Ort $\pm$ SD) polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre, 0-1 ay için (6,46 $\pm$ 1,86 ve 9,34 $\pm$ 3,65 ng/ml), ve 1-6 ay için (7,81 $\pm$ 0,17 ve 9,16 $\pm$ 1,56 ng/ml), daha düşük düzeylerde saptandı.
- 13.** TAC kan düzeyleri (Ortanca) polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre, 0-1 ay için (6 ve 9 ng/ml) ve 1-6 ay için (7,45 ve 9,1 ng/ml) daha düşük düzeylerde saptandı. Diğer aylarda TAC kan düzeyleri polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalarda birbirine yakın değerlerde gözlemlendi.
- 14.** Kan düzeyini normalize etmek için gerekli olan TAC dozu (Ortanca), polimorfizm taşıyan hastalarda taşımayan hastalara göre 0-1 ay için (0,03 ve 0,02 mg/kg/gün), 1-6 ay için (0,04 ve 0,01 mg/kg/gün), 6-12 ay için (0,02 ve 0,01 mg/kg/gün), 1-2 yıl için (0,02 ve 0,01 mg/kg/gün) daha yüksek dozlar gerektirdi.

7. KAYNAKLAR

1. Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2007; 22:328–335.
2. Dai Y, Hebert MF, Isoherranen N, et al. Effect of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus metabolic clearance in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2006; 34:836–847.
3. Jacobson PA, Oetting WS, Brearley AM, et al. Novel polymorphisms associated with tacrolimus trough concentrations: Results from a multicenter kidney transplant consortium. *Transplantation.* 2011; 91:300–308.
4. Bruckmueller H, Werk AN, Renders L, et al. Which genetic determinants should be considered for tacrolimus dose optimization in kidney transplantation? A combined analysis of genes affecting the CYP3A locus *Ther Drug Monit.* 2015; 37:288–295.
5. Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, et al. Effect of CYP3A5*3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacogenomics J.* 2015; 15:38–48.
6. Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, Oetting WS, Israni AK, Jacobson PA. Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:948-957.
7. Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, et al. Validation of tacrolimus equation to predict troughs using genetic and clinical factors. *Pharmacogenomics.* 2012; 13:1141–1147.
8. Neylan JF. Immunosuppressive therapy in high-risk transplant patients: Dose-dependent efficacy of mycophenolate mofetil in African-American renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation.* 1997; 64:1277–1282.
9. Laftavi MR, Pankewycz O, Patel S, et al. African American renal transplant recipients (RTR) require higher tacrolimus doses to achieve target levels compared to white RTR: Does clotrimazole help? *Transplant Proc.* 2013; 45:3498–3501.
10. Gralla J, Le CN, Cooper JE, Wiseman AC. The risk of acute rejection and the influence of induction agents in lower-risk African American kidney transplant recipients receiving modern immunosuppression. *Clin Transplant.* 2014; 28:292–298.

11. Neylan JF. Effect of race and immunosuppression in rena transplantation: Three-year survival results from a US multicenter, randomized trial. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplant Proc.* 1998; 30:1355–1358.
12. Taber DJ, Gebregziabher MG, Srinivas TR, Chavin KD, Baliga PK, Egede LE. African-American race modifies the influence of tacrolimus concentrations on acute rejection and toxicity in kidney transplant recipients. *Pharmacotherapy.* 2015; 35:569–577.
13. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, Wang D, Vinks AA, He Y, Swen JJ, Leeder JS, van Schaik R, Thummel KE, Klein TE, Caudle KE, MacPhee IA. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98:19-24.
14. Qu L, Lu Y, Ying M, Li B, Weng C, Xie Z, Liang L, Lin C, Yang X, Feng S, Wang Y, Shen X, Zhou Q, Chen Y, Chen Z, Wu J, Lin W, Shen Y, Qin J, Xu H, Xu F, Wang J, Chen J, Jiang H, Huang H. Tacrolimus dose requirement based on the CYP3A5 genotype in renal transplant patients. *Oncotarget.* 2017 May 24;8(46):81285-81294.
15. Hendijani F, Azarpira N, Kaviani M. Effect of CYP3A5*1 expression on tacrolimus required dose for transplant pediatrics: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Transplant* 2018;19:e13248. doi: 10.1111/ptr.13248. [Epub ahead of print] Review.
16. Vogt BA, Avner ED. Renal Failure. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17th ed. Philadelphia, Saunders; 2004; p.1771-73.
17. [www.uptodate.com/New-onset-diabetes-after-transplant-\(NODAT\)-in-renal-transplant-recipients](http://www.uptodate.com/New-onset-diabetes-after-transplant-(NODAT)-in-renal-transplant-recipients) (son güncelleme: Sep 04, 2015).
18. Süleymanlar G. Registry of the nephrology, dialysis and transplantation in Turkey, Ministry of Health and Turkish Society of Nephrology joint report, 2016; p:1-10.
19. Alparslan C, Yavaşcan Ö, Erdoğan H, Kara OD, Bal A, Öncel EP. Başvuru Zamanında Çocuklarda Evre 5 KBH Oranının Azalması: Türkiye’ nin Batısında Tek Merkez Deneyimi. *Turk Neph Dial Transpl* 2017;26:190-195 .
20. Habib R, Broyer M, Benmaiz H: Chronic Renal Failure In Children. Causes, Rate of Deterioration and survival. *Nephron.* 1973; 11:209-11.

21. Potter DE, Holliday MA, Piel C, et al: Treatment of end stage renal disease in children: A 15 year experience. *Kidney Int* 18:103; 1980-83.
22. Zilleruelo G, Andia J, Gorman HM et al: Chronic renal failure in children: Analysis of main causes and deterioration in 81 children, *Pediatr Nephrol* 1997; 1:30, 1980-84.
23. Pistor K, Scharer K, Olbing H et al: Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany: II. primary renal disease, age and intervals from early renal failure to renal death. *Clin Nephrol* 1985; 23:278, 30-45.
24. Huting J, Alpert MA. Progression of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis depends on hypertansion and hypercirculation. *Clin Cardiol* 1992; 15: 190-6.
25. Habib R, Broyer M, Benmaiz H: Chronic Renal Failure In Children. Causes, Rate of Deterioration and survival. *Nephron*. 1973; 11:209-11.
26. Potter DE, Holliday MA, Piel C, et al: Treatment of end stage renal disease in children: A 15 year experience. *Kidney Int* 18:103; 1980-83.
27. Zilleruelo G, Andia J, Gorman HM et al: Chronic renal failure in children: Analysis of main causes and deterioration in 81 children, *Pediatr Nephrol* 1997; 1:30, 1980-84.
28. Pistor K, Scharer K, Olbing H et al: Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany: II. primary renal disease, age and intervals from early renal failure to renal death. *Clin Nephrol* 1985; 23:278, 30-45.
29. K/DOQI clinical practice gudelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratif ication. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2Suppl 1): 1-226.
30. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG et al. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982; 22: 112-6.
31. Peritoneal dialysis. Handbook of dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company. Boston 1994; 243-366.
32. Böbrek Yetmezliği Olan Yeni Hasta / Son Dönem Böbrek Hastalarında Diyalize Başlama Zamanı, in: Uslan İ. Çev. Ed. Oxford Diyaliz El Kitabı. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2002; 16-8.

33. Mitch WE. Dietary protein restriction in chronic renal failure: Nutritional efficacy, compliance, and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 823-31.
34. Peterson JC, Adler S, Burkart JM. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
35. Remuzzi G, Perico N, Macia M The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 57-65.
36. Burnier M, Zanchi A. Blockage of the renin-angiotensin-aldosterone system: A key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes. *J Hyperten* 2006; 24: 11-15.
37. Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT. Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis*, 2000; 35: 80-88.
38. Davison AM. Options in renal replacement therapy. Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester J K (eds). Kluwer Academic Publishers 1996; 1304-15.
39. Huting J, Schutterle G Cardiovascular factors influencing survival in end-stage renal disease treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Cardiol* 1992 1;69: 123-7.
40. Moncrief JW Popovich RP, Dombros NV, Digenis GE, Oreopoulous DG. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. In: The Textbook of Peritoneal Dialysis. Gokal R, Nolph KD (eds). Kluwer Academic Publishers, 1994.
41. Breyer J. Complications of peritoneal dialysis. In: The Principles and Practice of Nephrology. Jacobson HR, Striker GE, Klahr SBC (eds). Decker Inc, Philadelphia, 1991.
42. Giangrande A. Cardiovascular System in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Contrib Nephrol*, 1990; 84: 52-9
43. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection. *Kidney Int* 1993; 44: 411-22.
44. Güngör Ö, Alp A, Pembegül İ, Tokgöz B. Böbrek Naklinde Kullanılan Yeni İmmüsupresif İlaçlar. *Turk Neph Dial Transpl* 2017; 26: 239-245.

45. Jarzembowski TM, John E, Panaro F, Manzelli A, Cabrera A, Greco A, et al. Reversal of tacrolimus-related hypertrophic obstructive cardiomyopathy 5 years after kidney transplant in a 6-year-old recipient. *Pediatr Transplant* 2005;9:117-21.
46. Binet I, Nickeleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation* 1999;67:918-22.
47. Gaston RS. Maintenance immunosuppression in the renal transplant recipient: an overview. *Am J Kidney Dis* 2001;38:25-35.
48. Anglicheau D, Verstuyft C, Laurent-Puig P, Becquemont L, Schlageter MH, Cassinat B, et al. Association of the multidrug resistance-1 gene single-nucleotide polymorphisms with the tacrolimus dose requirements in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1889-96.
49. Thervet E, Anglicheau D, King B, Schlageter MH, Cassinat B, Beaune P, et al. Impact of cytochrome p450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration-to-dose ratio in renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76:1233-5.
50. Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, Li Z, Ohyama C, Sato K, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;78:1182-7.
51. https://lifescience.roche.com/en_tr/products/high-pure-pcr-template-preparation-kit.html#details (Son Güncelleme: 14.02.2018)
52. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA131/haplotype> (Erişim Tarihi: 16.02.2018)
53. Mak RH, Bettinelli A, Turner C, Haycock GB, Chantler C. The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60: 229–33.
54. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3: 178–85.
55. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Egeland T, Stenstrom J, Fauchald P. Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16: 829–35.

56. Vikas R. Dharnidharka, Carlos E. Araya Complications of Renal Transplantation. In Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Eds. *Pediatric Nephrology* 6th Edition 2009, p.1919-33.
57. Meiser BM, Uberfuhr P, Fuchs A, et al. Single-center randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of acute myocardial rejection. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17: 782–8.
58. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Posttransplant diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation*. 2001;72: 1655–61
59. Weir M R, Fink J C. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Diseases* 1999;34:1-13
60. Dworkin AM, Tober KL, Duncan FJ, Yu L, VanBuskirk AM, Oberyshyn TM, Toland E. Chromosomal aberrations in UVB-Induced tumors of immunosuppressed Genus. *Chromosomes Cancer* 2009;48:490-501.
61. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annual Review of Pharmacology & Toxicology* 2008;48:463-493.
62. Sert I, Yavascan Ö, Tugmen C, Kara OD, Kilinc S, Dogan SM, Bal A, Kebabci E, Alparslan C, Karaca C, Aksu N. A retrospective analysis of long-term graft survival in 61 pediatric renal transplant recipients: a single-center experience. *Ann Transplant*. 2013;18:497-504.
63. Haroon N, Singh A, Bhat ZY. Tacrolimus Toxicity With Minimal Clinical Manifestations: A Case Report and Literature Review. *Am J Ther*. 2016 Mar-Apr;23(2):e631-4.
64. Rodrigues-Diez R, González-Guerrero C, Ocaña-Salceda C, Rodrigues-Diez RR, Egido J, Ortiz A, Ruiz-Ortega M, Ramos AM. Calcineurin inhibitors cyclosporine A and tacrolimus induce vascular inflammation and endothelial activation through TLR4 signaling. *Sci Rep* 2016;6:27915-8.
65. Bischof N, Hirsch HH, Wehmeier C, Amico P, Dickenmann M, Hirt-Minkowski P, Steiger J, Menter T, Helmut H, Schaub S. Reducing calcineurin inhibitor first for treating BK polyomavirus replication after kidney transplantation: long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2018;23. doi: 10.1093/ndt/gfy346. [Epub ahead of print].
66. Demey B, Tinez C, François C, Helle F, Choukroun G, Duverlie G, Castelain S, Brochot E. Risk factors for BK virus viremia and nephropathy after kidney transplantation: A systematic review. *J Clin Virol* 2018;109:6-12.

67. Qu L, Lu Y, Ying M, Li B, Weng C, Xie Z, Liang L, Lin C, Yang X, Feng S, Wang Y, Shen X, Zhou Q, Chen Y, Chen Z, Wu J, Lin W, Shen Y, Qin J, Xu H, Xu F, Wang J, Chen J, Jiang H, Huang H. Tacrolimus dose requirement based on the CYP3A5 genotype in renal transplant patients. *Oncotarget*. 2017 May 24;8(46):81285-81294.



EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Hazal Muratoğlu

Doğum yeri ve tarihi: 16.02.1989

Uyruğu: Türkiye

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: yok

İletişim adresi ve telefonu: süvari caddesi no23/18 ataç ışıksun apartmanı

Bornova İzmir 05052205501

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Zonguldak Fen Lisesi

Eskişehir Osmangazi üniv. Tıp fakültesi

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Pratisyen Doktor

Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi: 4 yıl

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

Çocuklarda İleri Yaşam Desteği

Anne ve Bebek sağlığı annenin hastalığı bebeği nasıl etkiler?

Çocuklarda Sık Görülen Enfeksiyon Hastalıkları: ‘Kime Antibiyotik?

Hangi Antibiyotik?’

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	BÖBREK NAKLİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA TAKROLİMUS METABOLİZMASININ GREFT VE HASTA SAĞKALIMI ÜZERİNDEKİ SONUÇLARININ, CYP3A5 GEN POLİMORFİZİMİ İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar/İZMİR
	TELEFON	0232 245 04 38
	FAKS	0232 245 04 38
	E-POSTA	-

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Önder YAVAŞCAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Nefroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--		
	DESTEKLEYİCİ	--		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒		
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Dr. Öğrt. Üyesi Barış KARADAŞ

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

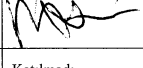
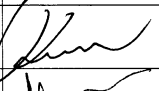
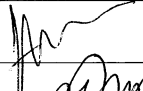
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	BÖBREK NAKLİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA TAKROLİMUS METABOLİZMASININ GREFT VE HASTA SAĞKALIMI ÜZERİNDEKİ SONUÇLARININ, CYP3A5 GEN POLİMORFİZİMİ İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	28.05.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	28.05.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	28.05.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒ 28.05.2018	-	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	-Doç. Dr. Önder YAVAŞCAN 28.05.2018 -Dr. Hazal Muratoğlu 28.05.2018 -Dr. Begüm Koyun Karakaya 28.05.2018 -Dr. Caner Alparslan 28.05.2018 -Dr. Eren Soyaltın 28.05.2018 -Dr. Özgür Kırbıyık 28.05.2018 -Dr. Yaşar Bekir Kutbay 28.05.2018 -Su Özgür 28.05.2018 -Prof. Dr. Belde Kasap Demir 28.05.2018 -Doç. Dr. Fatma Mutlubas 28.05.2018 -Dr. Demet Alaygut 28.05.2018 -Dr. Seçil Arslansoyu Çamlar 28.05.2018 özgeçmiş formu -Çalışmanın uzmanlık tezi olduğunu belirten Doç. Dr. Mehmet HELVACI imzalı yazı (imza tarihi 28.05.2018) -İlaç dışı klinik araştırmalar başvuru formu(imza tarihi 28.05.2018) -Araştırma Ekibini İKU VE İLÜ Çerçevesinde Bilgilendirme Belgesi (imza tarihi 28.05.2018) Akış Şeması -Dünya Tıp Helsinki Bildirgesi	
	KARAR BİLGİLERİ	Karar No:73	Tarih:07.06.2018	
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.				
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Dr. Öğrt. Üyesi Barış KARADAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğrt. Üyesi Barış KARADAŞ / Başkan	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR / Başkan Yardımcısı	Çocuk Nörolojisi	İKÇÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Servet AKAR	İç Hastalıkları/ Romatoloji	İKÇÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI			BÖBREK NAKLİ OLAN ÇOCUK HASTALARDA TAKROLİMUS METABOLİZMASININ GREFT VE HASTA SAĞKALIMI ÜZERİNDEKİ SONUÇLARININ, CYP3A5 GEN POLİMORFİZİMİ İLE İLİŞKİLENDİRİLMESİ						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			-						
Doç. Dr. Abdi SAGCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ	Pedodonti	İKÇÜDHF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	Katılmadı
Dr. Öğrt. Üyesi Hatice Sabiha TÜRE	Nöroloji	İKÇÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Dr. Öğrt. Üyesi Utku Kürşat ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Hukuk	İKÇÜ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Meral MEHREKULA	Sivil	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Dr. Öğrt. Üyesi Barış KARADAŞ

