

Takrolimus Kan Düzeyinin Doğru Raporlanmasının Önemi: Bir Biyokimya Laboratuvar Takrolimus Ölçüm Yönteminin Performansı

The Importance of Accurate Reporting of the Tacrolimus Blood Level: Performance of the Tachrolimus Measurement Method in a Biochemistry Laboratory

Saliha Aksun ¹, Tuğba Öncel ²

¹ Dr.Öğr.Üyesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Uzmanlık öğrencisi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Organ nakilleri sonrasında kullanılan immunsupresan ilaçların terapötik ilaç monitorizasyonu, ilaç etkinliğinin ve toksisitesinin takibi ve nakil yapılan organın rejeksiyonunun önlenmesi için önemlidir. Bu çalışmada, laboratuvarımızda kullandığımız, immün kimyasal ölçüm metodu ile çalışan, otomatik Dimension Takrolimus analiz yönteminin sonuçları ve analitik performansı değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Laboratuvarımızda immün kimyasal yöntemle çalışılmış ve takrolimus sonuçları raporlanmış olan 57 adet tam kan hasta örneği bir başka takrolimus ölçüm yöntemi olan LC-MSMS ile tekrar ölçülmüştür. Sonuçlar paired t test ile karşılaştırılmıştır. Bunun dışında, kullanılan immün kimyasal ölçüm yönteminin tekrarlanabilirliği ve doğruluğu, ölçüm belirsizliğini içeren yöntem performans çalışmaları yapılmıştır.

Bulgular: Sırası ile, konsantrasyonu 4.20 ve 11.00 ng/ml olan kontrol serumu ile belirlenen varyasyon kofisienti (CV) değerleri; %14 (SD:0.596) ve %9.7 (SD:1.125)'dir. Hedef değeri 6.4 ng/ml olan takrolimus standardı ile hesaplanan Bias: %7.03; hedef değeri 31.1 ng/ml olan takrolimus standardı ile hesaplanan Bias: %26.75, ölçüm belirsizliği değeri; %41 (0.41) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Takrolimusun, yüksek kan konsantrasyonlarında oluşturabileceği yan etkilerinin ve kan düzeyi yetersiz kaldığında ise, nakil yapılmış olan organın reddi halinde oluşabilecek klinik bulguların ve semptomların takibi önemlidir. Her türlü yaş ve hastalık grubunda hastaya hizmet veren ve birinci basamak hizmetlerini sağlayan, hastalıklara karşı koruyucu hekimlik yapan ve erken tanıda çok önemli bir basamak olan birinci basamak sağlık hizmetlerinde, takrolimus kullanan bir hastanın, farklı nedenlerle rutin muayenesi sırasında, ilaca bağlı yan etkilerin gözlemlenmesi, gerekli gördüğü hallerde, takrolimus kan konsantrasyonları ölçümünün yapılabilmesi için hastanın takibini yapan klinisyenle ve laboratuvarla işbirliği değerli olacaktır.

Diğer yandan, klinik laboratuvarların, takrolimus ölçüm metodu ile ilgili performans deneylerini sık aralıklarla tekrarlamaları ve gerektiğinde düzeltici faaliyetler yaparak en doğru sonucu üretebilmeleri gereklidir.

Anahtar kelimeler: İmmunsupresyon, nefrotoksisite, organ reddi, takrolimus

Summary

Objective: Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs used after organ transplants is important for monitoring drug efficacy and toxicity and preventing rejection of the transplanted organ. In this study, the results and the analytical performance of the automated Dimension Tacrolimus analysis method, which works with the immunochemical measurement method used in our laboratory, were evaluated.

Material and Method: In our laboratory, 57 whole blood patient samples which were studied by immunochemical method and tacrolimus results were reported were measured again by LC-MSMS which is another tacrolimus measurement method. The results were compared with paired t test. In addition, the method

performance studies including the reproducibility and accuracy of the immunochemical measurement method and the uncertainty of measurement were performed.

Results: The coefficient of variation (CV) values determined by the control serum with concentration of 4.20 and 11.00 ng/ml, results are respectively; 14% (SD: 0.596) and 9.7% (SD: 1.125). Bias are calculated with tacrolimus standard with a target value of 6.4 ng/ml: 7.03%; and calculated with tacrolimus standard with a target value of 31.1 ng/ml: 26.75%, our uncertainty of measurement is; 41% (0.41).

Conclusion: It is important to monitor the side effects of tacrolimus at high blood concentrations and clinical signs and symptoms that may occur in case of rejection of the transplanted organ when the blood level is insufficient. Taking care of the drug-related side effects during the routine examination of a patient using tacrolimus in primary health care services, which serve the patient in all age and disease groups, provide primary care services, act as preventive medicine against diseases and are a very important step in early diagnosis, if necessary, co-operation with the clinician and laboratory, for monitoring the patient, will be valuable for measuring tacrolimus blood concentrations. On the other hand, it is necessary for clinical laboratories to repeat the performance tests related to the tacrolimus method frequently and to produce the most accurate results by performing corrective actions when necessary.

Key words: Immunosuppression, nephrotoxicity, rejection, tacrolimus

Kabul Tarihi: 5.Ekim.2019

Giriş

Solid organ nakli sonrasında, nakil yapılan organın reddini önlemek için immunsupresyon yapılması gereklidir. İmmunsupresyon için takrolimus ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri yanısıra, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri olarak sirolimus ve everolimus, azatioprin ve mikofenolat mofetil gibi antiproliferatif ilaçlar, kortikosteroidler, alemtuzumab, rituksimab ve anti interlökin (IL)-2 reseptör antikoru kullanılabilmektedir. Gerekli görüldüğünde, farklı grup ilaçların birlikte kullanılmaları hem sinerjik etki sağlayabilmekte, hem de daha düşük dozların kullanılmasını sağlayarak istenmeyen yan etkileri önlemektedir (1,2).

Solid organ transplantasyonu sonrası hastaların büyük bir bölümüne kalsinörin inhibitörü başlanır. En yaygın kullanılan kalsinörin inhibitörü de takrolimustur. Takrolimus aynı zamanda FK-506 olarak da bilinir (3). İn vitro olarak takrolimusun siklosporine göre 50-100 kat daha güçlü bir lenfosit aktivasyon inhibitörü olduğu gösterilmiştir (4). Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2009'da yayımladıkları bir bildiride takrolimusu böbrek transplantasyonu sonrası ilk sırada kullanılacak immunsupresan olarak önermişlerdir (5). Takrolimus, 1990'lardan itibaren kullanılmaya başlanmıştır (3). Böbrek transplantasyonu dışında, kalp, karaciğer ve ince bağırsak transplantasyonlarından sonra da greft reddini önlemek için kullanılmaktadır.

Takrolimus, bir aktinomiçes olan Streptomyces'den elde edilmiş bir makrolid laktondur. Aktive T hücrelerinin nükleer faktörünün sitozolik formunun defosforile olmasına yol açarak, IL-2 geninin transkripsiyonunu engellemektedir (6,7,8,9). Böylece, T hücre proliferasyonu, antiapoptotik genlerin ekspresyonu, sitokin ve kemokinlerin sekresyonu için güçlü bir uyarıcı olan Interlökin 2 baskılanmış olur (3).

İlacın yetersiz dozları transplant rejeksiyonu ile sonuçlanabilir. Diğer taraftan yüksek kan düzeyleri, nefrotoksisiteye, nörotoksisiteye, transplantasyon sonrası diyabet oluşmasına, enfeksiyonlara yatkınlık gelişmesine, malignensi oluşumuna, hipertansiyon ve gastrointestinal sistem fonksiyon bozukluklarına yol açabilir (10,11). Kalsinörin inhibitörlerinin optimum dozunun ayarlanabilmesi için ilacın kan düzeyinin takip edilebilmesi gereklidir (12). Hastanın yaşı, transplantasyon öncesindeki sağlık koşulları, transplantın tipi, takrolimusla birlikte verilen diğer ilaçların etkileşimleri gibi nedenlerle takrolimusa klinik cevap, uygulanan doz ile iyi korele olarak bulunmayabilir (13,14,15). Takrolimus, sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olur. Bu enzim sistemini indükleyen çeşitli ilaçlar takrolimus kan konsantrasyonlarını düşürebilir (12). Bu tür bir ilaç uygulaması sonrası hastanın takrolimus kan konsantrasyonlarında farklılıklar, değişiklikler olabilir.

Takrolimus kan düzeyinin belirlenebilmesi için kullanılmakta olan çeşitli laboratuvar analiz yöntemleri vardır. Bu çalışmanın birincil amacı, bir üniversite ve eğitim araştırma hastanesi biyokimya laboratuvarında çalışılan takrolimus analiz yönteminin performansını değerlendirmektir. Diğer taraftan, ikincil amacı, bu ilacı kullanma endikasyonu nedeni ile hastayı takip eden hekimlere ve birinci basamakta koruyucu hekimlik yapan, takrolimus kullanan hastanın diğer hastalıklarının takip ve tedavisini düzenleyen aile hekimlerine, takrolimusun kan konsantrasyonlarının doğru olarak ölçülmesinin hasta izlemindeki önemini vurgulamaktır.

Yöntem

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda, takrolimus testi için rutin olarak ilaç düzeyi takibi yapılmaktadır. İlgili laboratuvarında, immün kimyasal yöntem ile analiz yapmaya uygun olan, hazır ticari kit (Dimension Tac, Siemens) kullanılarak otomatik analizör ile (Dimension EXL, Siemens) spektrofotometrik ölçüm yapılarak takrolimus kan düzeyi belirlenmektedir. Hasta sonucu, ng/ml birimi ile verilmektedir. Laboratuvarında, takrolimus testinin yöntem performans değerlendirmesi, belirli aralıklarla rutin olarak yapılmaktadır. Bu çalışmanın verileri hazırlanırken, laboratuvarındaki takrolimus ölçüm metodunun performansını değerlendirebilmek üzere, testin varyasyon kofisyent (CV) düzeyi hesaplanarak gün içi tekrarlanabilirliği ölçülmüştür. Standart kalibratörün on gün boyunca ardışık ölçümleri sonucunda yan tutma (Bias) değeri hesaplanmıştır. Dış kalite ve iç kalite kontrol verileri kullanılarak ölçüm belirsizliği hesaplanmıştır.

Bunun dışında, yedi günlük bir çalışma döneminde, laboratuvarında kullanılan takrolimus analiz yöntemi ile rutin olarak çalışması tamamlanarak raporlanmış olan,

Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) içeren kan tüplerine alınan tam kan örneklerinden, mevcut kan miktarı uygun olanlar seçilmiş ve LC-MSMS (likid kromatografi ile kombine edilmiş kütle spektrometresi) ile çalışılmak üzere ayrılmıştır. Seçilen örneklerin buzdolabında dondurulmadan transferinin sağlanmasına ve transfer sonrası hemen çalışılmasına önem verilmiştir. Örneklerin hepsinin LC-MSMS de aynı gün koşullarında çalışılabilmesi için örneklem belirleme aralığı dar tutulmuş ve uygulanan yöntemle göre kan örneklerinin dondurulmadan stabil kaldığı belirtilen zaman diliminde miktarı yeterli olan tüm örnekler LC-MSMS (QTRAP 5500, SCIEX) ile çalışmaya alınmıştır. LC-MSMS yönteminde, tam kan örneğinde çalışılmakta, kanda kromatografik yöntemle ayırımı yapılan takrolimusun, kütle dedektörü ile kütlesi ölçülerek sonuç verilmektedir.

İstatistiksel hesaplamalarda Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 kullanılmıştır. Her iki yöntem ile çalışılan test sonuçları Paired sample t-testi ile karşılaştırılarak, Pearson korelasyon analizi yapılmıştır.

Bulgular

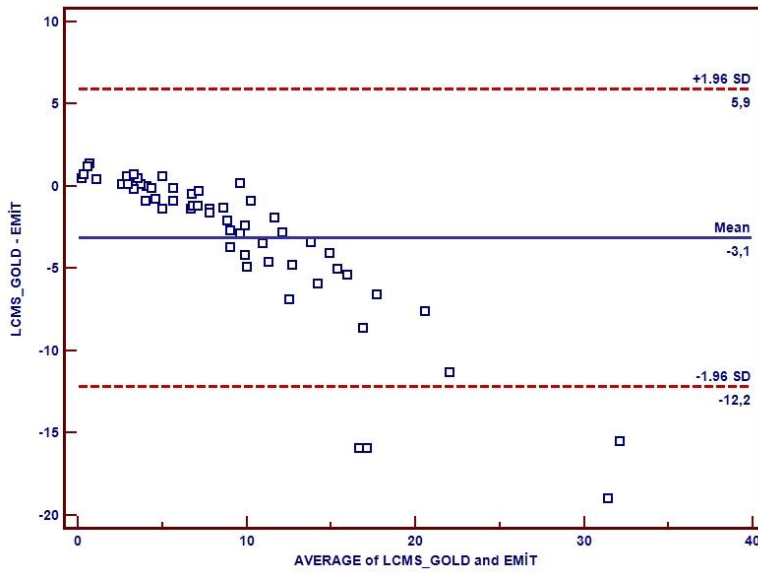
Laboratuvarında kullanılan immün analiz yöntemi ile çalışılan takrolimus testinin; konsantrasyonu 4.20 ng/ml olan kontrol serumu ile belirlenen varyasyon kofisyenti (CV değeri) %14, standart sapma değeri 0.596'dır. Konsantrasyonu 11.00 ng/ml olan kontrol serumu ile belirlenen CV değeri %9.7 standart sapma değeri 1.125'dir. Hedef değeri 6.4 ng/ml olan takrolimus standardı ile hesaplanan Bias: %7.03; hedef değeri 31.1 ng/ml olan takrolimus standardı ile hesaplanan Bias: %26.75 olarak bulunmuştur. Ölçüm belirsizliği değerimiz; %41 (0.41) olarak bulunmuştur.

Laboratuvarında kullanılan yöntem ile çalışılan ve LC-MSMS ile tekrar edilen 57 hastanın, iki ayrı yöntemde elde edilen verileri karşılaştırılmıştır, sonuçların ortalama ve standart sapma değerleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta sonuçlarının, her iki yöntemle hesaplanmış istatistiksel değerleri

Hasta kanlarının yöntemlere göre, paired t test ile elde edilmiş istatistiksel sonuçları n=57			
Yöntem Adı	Ortalama değeri ng/ml	Standart sapma değeri (±)	p değeri
Dimension Tac	10,85	9,02	<0.005
LC-MSMS	7,72	4,94	

%95 güven aralığında, sınıf içi korelasyon katsayısı:0,734 (0,411-0,768)'dir.

Şekil 1. Takrolimus testi için, immunkimyasal yöntem ve LC-MSMS arasında metod karşılaştırma ve Bland-Altman grafiği.

Tartışma

Laboratuvar takrolimus analizi performans test sonuçlarına göre, konsantrasyonu 4.20 ve 11.0 ng/ml olan kontrol örneklerinin tekrarlamaları ile yapılan çalışmada CV değerleri sırası ile, %14.0 ve %9,7' dir. Bu CV değerleri üretici firmanın bu konsantrasyonlar için prospektüsünde belirttiği değerlere benzerdir. CV değerleri yönünden değerlendirildiğinde, hesaplanan konsantrasyonlar düzeyinde olan test sonuçlarında testin tekrarlanabilirliği uygun bulunmuştur.

Hedef değeri 6.4 ng/ml olan takrolimus standardı kullanılarak hesaplanan bias değeri %7.03 olarak bulunurken, hedef değeri 31.1 ng/ml olan konsantrasyondaki takrolimus standardının bias değeri %26.75 olarak hesaplanmıştır. Bu durumda yüksek

konsantrasyonlardaki sonuçlarda biasın yüksek olduğu düşünülmektedir.

Takrolimus için laboratuvarıda çalışılmış olan hasta sonuçları, LC-MSMS verileri ile karşılaştırıldığında; yüksek değerlerdeki sonuçların LC-MSMS ile farklı olduğu görüldü (şekil 1). Düşük konsantrasyonlardaki değerlerde, laboratuvarıda kullanılan yöntemle elde edilen sonuçlar ve LC-MSMS sonuçları benzerdir. Ancak 10.0 ng/ml üzerindeki değerlerde, laboratuvarıda kullandığımız yöntem ile diğer yöntemle göre daha yüksek sonuçlar elde edilmektedir. Konsantrasyon arttıkça iki yöntemin okuma değerleri arasındaki fark büyümektedir. Dimension Tac ile laboratuvarıda çalışılarak 40.9, 39.9, 27.70 ng/ml olarak okunan sonuçlar, kütle analiz yöntemi ile sırası ile; 21.9, 25.4, 16.40 ng/ml olarak ölçülmüştür. Her iki yöntem arasında,

bu değerlerde görülen fark, yöntem performans deneylerinde hesaplandığı gibi, yüksek takrolimus standart değeri kullanıldığında ortaya çıkan yüksek bias değerleriyle açıklanabilir.

Diğer taraftan LC-MSMS tarafından yapılan okumalar referans değerler olarak kabul edildiğinde, bu yöntemle, 9.2, 8.7 ng/ml olarak hesaplanan değerler, laboratuvardaki yöntemle sırası ile; 25.1 ve 24.6 ng/ml olarak raporlanmıştır. Bu durumda gerçekte 10 ng/ml altında bulunan her iki sonuç, laboratuvar sonuçlarında daha yüksek olarak elde edilmiştir. 10 ng/ml düzeylerinde olan konsantrasyonlarda yapılan tekrarlanabilirlik çalışmasında elde edilen CV değerleri tekrarlanabilirliğin kabul edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu durumda bu hastaların sonuçlarında karşılaşılan bu uyumsuz sonucun, analitik açıdan yorumu rastgele hata ile açıklanabileceği gibi, örneklerin ikinci yöntemle çalışılmak üzere dış laboratuvara gönderilmesi sırasında örnekte değer kaybı ya da bozulma oluşturabilecek analiz öncesi (preanalitik) bir hata kaynağı ile de açıklanabilir.

Elliyedi hastanın laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılmasından elde edilen bilgiler, özellikle yüksek konsantrasyonlarda bulunan takrolimus sonuçları için, örneklerin, hasta sonuçları verilmeden önce referans bir yöntemle doğrulanmasının uygun yaklaşım olacağını göstermektedir. Laboratuvarda kullanılan yöntemin ölçüm aralığı 1-30 ng/ml'dir. Ancak bu aralıkta bulunan düzeylerde de klinikle uyumsuz olan ve LC-MSMS ile tekrarında farklı olan sonuçların olması, laboratuvarda takrolimus testinin kalibrasyonlarının daha sık aralıklarla yapılmasını ve yöntem performansının iyileştirilmesi yönünde düzeltici çalışmalar yapılmasını gerekli kılmıştır.

Yöntemlerin karşılaştırılması ile ilgili benzer bir çalışma Angela WS ve arkadaşları tarafından yapılmış, Cobas E411, Abbott Architect ve LC-MSMS sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonuçlarında da 20 ng/ml'den sonraki yüksek konsantrasyonlarda biasın arttığı gösterilmiştir (16).

İmmünespresif ilaçlar, yüksek dozlarda kullanıldığında morbidite oluşturmak ya da düşük dozlarında medikasyonun başarısının azalması gibi önemli etkilere yol açabilmektedir (5). Bu nedenle, tıbbi biyokimya laboratuvarlarında takrolimus düzeyinin doğru olarak ölçümü için çalışılan yöntemin performansının denetimi önemlidir. Takrolimus kullanan böbrek transplantasyonu hastalarında akut olarak gelişen böbrek nefrotoksisite riski %17-44 olarak bildirilmiştir. Nefrotoksisitenin sıklıkla, akut ve doza bağımlı olarak oluştuğu ve doz azaltımının ardından düzeldiği bildirilmektedir. Genellikle takrolimus düzeyinin 20 ng/ml'yi geçtiği kan düzeylerinde toksik etkilerin oluştuğu, kandaki terapötik aralığın 8-10 ng/ml, maksimum 12 ng/ml tutulması gerektiği, 15 ng/ml olan kan düzeyinin takrolimus toksisitesi için eşik değer olarak tanımlandığı bildirilmiştir (3). Dolayısı ile kan düzeyinin monitörizasyonunda dar bir aralık vardır.

Hiroyuki Ono ve arkadaşları, takrolimus ölçümünde likid kromatografi ile birleştirilmiş kütle ölçümü yöntemini kullandıkları çalışmalarında, takrolimus ve metabolitlerini ölçmüşlerdir. Kemiluminesan enzim immün assay yöntemleri ile ölçüm yapmanın daha kolay olduğunu ve daha kısa zamanda gerçekleştirebildiğini ancak, takrolimusun metabolitlerinin çapraz reaksiyon verebilmesi nedeni ile bu yöntemlerin özgüllüğünün düşük olduğunu vurgulamışlardır (17). Bu yaklaşımla, kütle analiz yöntemleri ile daha geniş karşılaştırmalı çalışmalar yapılmalı ve klinik laboratuvarlarda yöntem performansı en iyi olan yöntem kullanılmalıdır.

Organ nakli gibi önemli bir hastalık durumu için, laboratuvarların takrolimusunu en doğru şekilde ölçebilmek ve klinik karara destek olma sorumluluğunun yanısıra, takrolimus kan düzeylerinin optimum istenilen düzeyden yüksek ya da düşük olması durumunda oluşabilecek olan yan etkiler ya da organ reddinin klinik bulgularının, hastanın primer olarak koruyucu hekimlik hizmetlerini yürüten aile hekimliği branşında bulunan, birinci basamakta görev yapan hekimler tarafından da takip edilmesi, bulgular ile ilgili farkındalığın olması önemlidir. Organ nakli hastasının, nakil

sonrası takibinde, klinisyen, aile hekimi ve biyokimya laboratuvarı uzmanının üçlü iletişimi transplantasyonun başarısının devamına katkıda bulunacaktır.

Bu doğrultuda, bazı bitkisel ürünler ve gıdaların, karaciğerde ilacı metabolize eden enzim P-gp/CYP3A aktivitesini arttırarak ya da azaltarak takrolimusla potansiyel etkileşime geçebileceğini hatırlamak gereklidir. Bu ilaçlar içinde en iyi bilinenler, aminoglikozidler, amfoterisin B, ibuprofen, sisplatin ve indometazindir (3). Dolayısı ile, birinci basamak tedavi hizmetleri sırasında, takrolimus kullanan hastaya, hastanın diğer klinik patolojik durumlarının tedavisi için, bu ilaçları reçete ederken dikkatli olunmalıdır. Hastanın bu tür ilaç ya da aile hekimliği ile paylaştığı bitkisel ürün kullanımı durumunda, transplantasyonu takip eden doktorunun uyarılması ve laboratuvarından alınan sonuçların yorumu ile birlikte, ek hastalık ve kullanılan ilaçların dikkate alınması gereklidir.

Sonuç

Takrolimusun, yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında oluşturabileceği yan etkiler nedeni ile, diğer taraftan kan düzeyi yetersiz kaldığında nakil yapılmış olan organın reddi oluşabileceğinden, her iki durumda da oluşacak olan bulguların ve semptomların takibi önemlidir. Her türlü yaş ve hastalık grubunda hastaya hizmet veren ve birinci basamak hizmetlerini sağlayan, hastalıklara karşı koruyucu hekimlik yapan ve erken tanıda çok önemli bir basamak olan birinci basamak sağlık hizmetlerinde, takrolimus kullanan bir hastanın, farklı nedenlerle rutin muayenesi sırasında, ilaca bağlı yan etkilerin gözetilmesi, takrolimus kan konsantrasyonları ölçümünün ve takibinin yapılabilmesi için hastanın takibini yapan klinisyenle ve laboratuvarla işbirliği hasta güvenliği açısından değerlidir.

Teşekkür:

Çalışmanın İstatistiksel analizlerindeki desteği için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç.Dr. Ferhan Elmalı'ya ve kan örneklerimizin takrolimus analizinin, LC-MSMS ile yapılmasını sağlayan, Delta Analiz ve Laboratuvar Sistemleri'ne teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Kırkpantur A, Yılmaz Mİ, Yenicesu M. Monitoring of immunosuppressive therapy in renal transplant patients. Turk Neph Dial Transpl 2009;18(1):35-47.
2. Kılıçaslan AT, Şentürk ÇH, Tozkır H, Gürtekin M, Çarın M. The effect mechanisms of immunosuppressive drugs. Gaziantep Medical Journal 2009;15(3):42-7.
3. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. Artif Organs 2019 Aug 6. doi: 10.1111/aor.13551. [Epub ahead of print].
4. Morris RE. Mechanisms of Action of New Immunosuppressive Drugs. Ther. Drug Monitoring 1995;17:564-9.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant) Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009;9(Suppl 3):S1-155.
6. Sawada S, Suzuki G, Kawase Y, Takaku F. Novel immunosuppressive agent, FK506. In vitro effects on the cloned T cell activation. J Immunol 1987;139(6):1797-803.
7. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol 2005;56(1):23-46.
8. Mika A, Stepnowski P: Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: A review. J Pharm Biomed Anal 2016;127:207-31.
9. Oetjen E, Thoms KM, Laufer Y, et al. The immunosuppressive drugs cyclosporin A and tacrolimus inhibit membrane depolarization-induced CREB transcriptional activity at the coactivator level. Br J Pharmacol 2005;144(7):982-93.
10. Oellerich M, Armstrong VW; Schutz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Clin Biochem 1998;31(5):309-16.
11. Moore R. New-onset diabetes after renal transplantation: comparing ciclosporin and tacrolimus. Nat Clin Pract Nephrol 2008;4(1):20-1.
12. Şentürk ÇH, Kılıçaslan AT, Çalışkan Y, Güney İ, Gürtekin M. Farmakogenetik ve Kalsinörin İnhibitörleri. Türkiye Klinikleri J Nephrol 2011;6(2):62-8.

13. Trull Ak. Therapeutic monitoring of tacrolimus. *Ann Clin Biochem.* 1998;35:167-80.
14. Allison TL. Immunosuppressive Therapy in Transplantation. *Nurs Clin North Am* 2016;51(1):107-20.
15. Agrawal YP, Cid M, Westgard S, et al. Transplant patient classification and tacrolimus assays: more evidence of the need for assay standardization. *Ther Drug Monit* 2014;36(6):706-9.
16. Fung AWS, Knauer MJ, Blasutig IM, Colantonio DA, Kulasingam V. Evaluation of electrochemiluminescence immunoassays for immunosuppressive drugs on the Roche cobas e411 analyzer. *F1000Research* 2017;6:1832.
17. Hiroyuki O, Yosuke S, Tetsuya K, Ryota T, Fuminori S, Yuhki S, et al. High-sensitivity simultaneous quantification of tacrolimus and 13-O-demethyl tacrolimus in human whole blood using ultra-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Biomedical Chromatography* 2019:e4584.

İletişim:

Dr.Öğr.Üyesi Saliha Aksun
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya AD, İzmir, Türkiye
Tel: +90.505.9502246
E-mail: salihaaksun@yahoo.com