

2025-
ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**BÖBREK TRANSPLANTASYONU HASTALARINDA
POTANSİYEL İLAÇ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Başak Işık TUNCEL

DOKTORA TEZİ

2025-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

BÖBREK TRANSPLANTASYONU HASTALARINDA
POTANSİYEL İLAÇ İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Başak Işık TUNCEL

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Selvinaz TAŞATARGİL

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2025-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼'ne;

Bu alışma j¼rimiz tarafından Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doktora Programında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir. 25/07/2025

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Selvinaz TAşATARGİL
Akdeniz Üniversitesi

¼ye : Prof.Dr. Melike CENGİZ
Akdeniz Üniversitesi

¼ye : Doç.Dr. G¼l ¼ZBEY
Akdeniz Üniversitesi

¼ye : Doç.Dr. Mehtap SAVRAN
S¼leyman Demirel Üniversitesi

¼ye : Doç.Dr. ř¼kriye YEşİLOT
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri ¼yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun/...../ 2025 tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstit¼ M¼d¼r¼

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Başak Işık TUNCEL
İmza

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Selvinaz TAŞATARGİL
İmza

TEŞEKKÜR

Doktora programı eğitim sürecimin her aşamasında ve tez projemin yönetiminde bilgi ve deneyimlerini her adımda paylaşarak yoğun desteğiyle yanımda olduğunu hissettiğim kıymetli danışmanım Prof.Dr. Selvinaz TAŞATARGİL'e,

Çalışma dönemim boyunca paylaştığı bilgi ve önerileriyle, umutsuzluğu yok eden pozitif enerjileriyle sağladıkları katkılar için minnettar olduğum değerli hocalarım Prof.Dr. Coşkun USTA, Prof.Dr. Sadi ÖZDEM, Doç.Dr. Gül ÖZBEY ve Prof.Dr. Levent DÖNMEZ'e,

Klinik bilgisine çok güvendiğim, danışmak istediğim her konuda hoşgörülü ve samimi yaklaşımıyla karşılaştığım saygıdeğer hocam Prof.Dr.Melike CENGİZ'e,

Hayatımın her döneminde benimle birlikte aynı duyguları paylaşabilen canım aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Başak Işık TUNCEL

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, böbrek nakli hastalarında dar terapötik etkili immunsupresif ajanlarla etkileşime girme potansiyeli olan ilaçları belirlemek ve bu etkileşimleri derecelendirmektir. Ayrıca, yaygın etkileşimlerin olası sonuçlarını tartışmak ve alternatif tedavilerin kullanımı konusunda farkındalık yaratmaktır.

Yöntem: Renal transplantasyon cerrahisi sonrası organ nakli kliniklerinde yatarak tedavi sürecinde epikriz bilgilerine ulaşılabilen 412 hastada, potansiyel ilaç-ilâç etkileşimleri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve “drugs.com” ilaç etkileşim veri tabanı ile derecelendirilmiştir.

Bulgular: Tedavi protokollerinin majör düzeyde potansiyel ilaç-ilâç etkileşimleri açısından değerlendirildiği bu çalışmada canlı ve kadavra donörden transplantasyon uygulanan hastalarda ortalama etkileşim sayısı sırasıyla 2.65 ve 5.05 bulunmuştur. Tedavi sürecinde kullanılan ilaç sayısı 15’den az ve 16’dan fazla olduğunda ortalama etkileşim sayısı sırasıyla 1.42 ve 3.41 olarak saptanmıştır. Transplantasyon cerrahisi sonrası hastanede yatış süresi 10 günün altında ve 11 günün üzerinde olduğunda ise ortalama etkileşim sayısı sırasıyla 2.27 ve 3.40 olarak bulunmuş olup; gruplar arasındaki etkileşim sayısı farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. Bununla birlikte; cinsiyetler ve yaş grupları arasında majör ilaç-ilâç etkileşimi sayısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. En sık karşılaşılan 10 potansiyel ilaç-ilâç etkileşimi arasında ilk sırada (%26.3) yer alan etkileşimin mikofenolat mofetil ile trimetoprim-sulfametoksazol adlı ilaçların eşzamanlı kullanılmasına bağlı olduğu görülmüştür.

Sonuç: Donör tipi, hastanın kullandığı toplam ilaç sayısı ve transplantasyon sonrası hastanede kalış süresinin majör düzeyde ilaç-ilâç etkileşimi sıklığını etkileyen risk faktörleri olabileceği ancak cinsiyet ve yaş farklılıklarının majör ilaç-ilâç etkileşimi sayısını anlamlı olarak değiştirmedeği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: renal transplantasyon – immunsupresif tedavi – ilaç etkileşimleri

ABSTRACT

Objective: The objectives of this study were to identify drugs with the potential to interact with narrow-therapeutic immunosuppressive agents in kidney transplant patients and to grade these interactions. We also discussed the potential consequences of common interactions and raised awareness of the use of alternative therapies.

Method: Potential drug-drug interactions were retrospectively analysed in 412 patients with available epicrisis information during their inpatient treatment in organ transplant clinics after renal transplantation surgery and were graded using the "drugs.com" drug interaction database.

Results: In this study, which analysed treatment protocols for major potential drug-drug interactions, the mean interaction counts were 2.65 and 5.05 in patients undergoing living and deceased donor transplants, respectively. When the number of medications used during treatment was less than 15 and more than 16, the mean interaction counts were 1.42 and 3.41, respectively. When the post-transplant hospital stay was less than 10 days and more than 11 days, the mean interaction counts were 2.27 and 3.40, respectively; the difference in interaction counts between the groups was statistically significant. However, no significant difference was found in the number of major drug-drug interactions between genders and age groups. Among the 10 most common potential drug-drug interactions, the most common (26.3%) was associated with the concomitant use of mycophenolate mofetil and trimethoprim-sulfamethoxazole.

Conclusion: It was concluded that donor type, total number of medications used by the patient and duration of hospital stay after transplantation may be risk factors affecting the frequency of major drug-drug interactions, but gender and age differences did not significantly change the number of major drug-drug interactions.

Key words: renal transplantation, immunosuppressive treatment, drug interactions

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii-v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii-ix
1. GİRİŞ	1-3
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. ORGAN TRANSPLANTASYONU	4
2.2. BÖBREK TRANSPLANTASYONU	5
2.3. RENAL TRANSPLANTASYON SÜRECİNDE KULLANILAN İMMUNSUPRESİF İLAÇLAR	6
2.3.1. İNDÜKSİYON TEDAVİSİ	6-8
2.3.2. İDAME TEDAVİLER	9
KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ	9-15
mTOR (MEMELİ RAPAMİSİN HEDEFİ) İNHİBİTÖRLERİ	16-17
ANTİMETABOLİTLER-ANTİPROLİFERATİF AJANLAR	18-19
KORTİKOSTEROİDLER	19-20
2.3.3. KURTARMA (REJEKSİYON) TEDAVİSİ	21-23
2.4. İMMUNSUPRESİF TEDAVİLERLE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR	24
2.4.1. NEFROTOKSİSİTE	25
2.4.2. NÖROTOKSİSİTE	26
2.4.3. NAKİL SONRASI GELİŞEN DİABETES MELLİTUS (NSDM)	27
2.4.4. HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR	28

2.4.5. DİSLİPİDEMİ	29
2.4.6. HİPERTANSİYON	30
2.4.7. İNFEKSİYONLAR	31
2.4.8. PSİKİYATRİK SORUNLAR	32
2.5. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA İMMUNSUPRESİFLE İLİŞKİLİ OLASI ETKİLEŞİMLERİN ÖNEMİ	32-34
2.5.1. FARMAKOKİNETİK İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ	35-39
2.5.2. FARMAKODİNAMİK İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ	40-41
3. GEREÇ ve YÖNTEM	
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	42
3.2. HASTA SEÇİMİ	42
3.2.1. DAHİL ETME KRİTERLERİ	
3.2.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ	
3.3. VERİ ANALİZİ VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	42-43
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	43-44
3.5. ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI	44
3.6. ETİK ONAY	44
4. BULGULAR	45-51
4.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ	45
4.2. MAJÖR İİE SIKLIĞINI ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ	47
4.2.1. CİNSİYETİN MAJÖR İİE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ	48
4.2.2. YAŞ FAKTÖRÜNÜN MAJÖR İİE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ	48
4.2.3. DONÖR TİPİNİN MAJÖR İİE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ	48
4.2.4. KULLANILAN İLAÇ SAYISININ MAJÖR İİE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ	49
4.2.5. TRANSPLANTASYON CERRAHİSİ SONRASI HASTANEDE YATIŞ SÜRESİNİN MAJÖR İİE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ	49

4.3. “DRUGS.COM” İLAÇ ETKİLEŞİM VERİ TABANI SONUÇLARININ GENEL ANALİZİ	49
4.4. İMMUNSUPRESİF TEDAVİ PROTOKOLLERİ	50
4.5. “DRUGS.COM” İLAÇ ETKİLEŞİM VERİ TABANI SONUÇLARINA GÖRE SIK KARŞILAŞILAN POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE POTANSİYEL ETKİLEŞİM SONUÇLARI	51
5. TARTIŞMA	52-61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62-63
7. KAYNAKLAR	64-78
8. ÖZGEÇMİŞ	79

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1 Değerlendirme Kriterleri

Tablo 4.2.1 Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri
Majör ilaç-ilaç etkileşim sıklığını etkileyen risk faktörleri

Tablo 4.2.2 Majör İlaç Etkileşimi Sayısını Etkileyen Değişkenlerin
Lineer Regresyon Analizi ile İncelenmesi

Tablo 4.4 İmmüsupresif Tedavi Protokolleri

Tablo 4.5 En sık karşılaşılan major düzeyde 10 ilaç-ilaç etkileşimi ve
potansiyel etkileşim sonuçları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Çalışmanın Akış Şeması

Şekil 4.3. Drugs.com Veri Tabanı Sonuçlarına Göre Etkileşimlerin Türleri



SİMGELER ve KISALTMALAR

AİR	: Advers İlaç Reaksiyonu
ATG	: Antitimosit globulin
AZA	: Azatioprin
BPAR	: Biyopsi ile Kanıtlanmış Akut Rejeksiyon
CsA	: Siklosporin-A
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
İİE	: İlaç-İlaç Etkileşimleri
İS	: İmmunsupresif
KAD	: Kronik Allogreft Disfonksiyonu
KAN	: Kronik Allogreft Nefropatisi
KDIGO	: Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
KNİ	: Kalsinörin İnhibitörleri
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MHC	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MPA	: Mikofenolik asit
mTOR	: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi
NSDM	: Nakil sonrası gelişen Diabetes Mellitus
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü

PRES	: Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu
rATG	: Tavşan kaynaklı anti-insan T-lenfosit immunoglobulin
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TAK	: Takrolimus
TİM	: Terapötik İlaç Monitorizasyonu
TMP	: Trimetoprim

1.GİRİŞ

Nefronların büyük bölümünün kronik, ilerleyici ve geri-dönüşümsüz olarak kaybedildiği ve bu nedenle metabolizma ürünlerinin yaşamı tehdit edebilecek düzeyde biriktiği klinik durum son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak adlandırılmaktadır. SDBY, glomerüler filtrasyon hızının 15 ml/dak'dan daha düşük olması ile karakterize olup renal replasman tedavilerinden biri uygulanmadığı takdirde hastanın hızlı bir şekilde ölümüne yol açan ciddi bir hastalıktır (Selçuk NY.,1999).

Renal replasman tedavileri (RRT); hemodiyaliz (merkez ya da ev hemodiyalizi), periton diyalizi ve “böbrek transplantasyonu” uygulamalarını kapsamaktadır. Dünyada en yaygın uygulanan yöntem hemodiyaliz olmakla birlikte, en seçkin tedavi yöntemi böbrek transplantasyonu olarak kabul edilmektedir (Bagman JM.ve ark.,2012).

Böbrek transplantasyonu, son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastaların tedavisinde altın standart olarak kabul edilmekte ve çok sayıda hasta için tek seçenek olarak ön plana çıkmaktadır (Moradi O.ve ark.,2020). Diyaliz yöntemleri (hemodiyaliz ya da periton diyalizi) optimum koşullarda sağlıklı bir insanın renal işlevinin %5'ini karşılarken; başarıyla nakledilen böbrek bu işlevin 10 katını (sağlıklı bir insanın renal işlevinin %50'sini) sağlayabilmektedir. Başarılı bir böbrek transplantasyonu uzun süreli diyaliz tedavilerine kıyasla hastaların yaşam kalitesini yükselten, medikal ve ekonomik açıdan etkili bir yöntem olup; kontrendikasyon oluşturan özel durumlar dışında ilk tercih edilebilecek renal replasman tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Sinangil A.ve ark.,2016).

Dünya çapında ve ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği tanısı almış hasta sayısındaki artışla orantılı olarak böbrek transplantasyonu uygulanan hasta sayısı da her geçen gün artmaktadır (Köken ZÖ.ve ark.,2018). Türkiye 2023 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu'nda, 2022 yılı sonu itibariyle yaklaşık 61.723 hastaya hemodiyaliz (60.466 hastaya merkez hemodiyalizi ve 1257 hastaya ev hemodiyalizi), 3552 hastaya periton diyalizi ve 21.390 hastaya (çocuk hastalar dahil) böbrek transplantasyonu uygulandığı bildirilmiştir (Registry of the Nephrology, Dialysis And Transplantation In Turkey-2023).

Akdeniz Üniversitesi, organ transplantasyonu bilincini sahiplenerek ve bu konuda eğitim ve araştırma çalışmalarına öncülük ederek gerçekleştirdiği çoklu-organ ve kompozit doku nakilleri ile sayılı organ nakli merkezleri arasında yer almaktadır (<https://organnaklienst.akdeniz.edu.tr/tr/tarihce-3320>). 1982 yılında ilk olarak böbrek transplantasyonu ile başlatılan nakil organizasyonları 1991 yılından günümüze Akdeniz Üniversitesi Rektörlüğü'ne bağlı olarak kurulan Organ Nakli Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde multidisipliner bir yaklaşımla sürdürülmekte, başta böbrek transplantasyonu olmak üzere çeşitli organ nakilleri ve ayrıca kompozit doku nakilleri gerçekleştirilmektedir. 1982 yılından bugüne kadar 3000 böbrek, 207 karaciğer, 61 pankreas ve 52 kalp nakli operasyonlarının yanısıra, 23 böbrek-pankreas, 6 böbrek-karaciğer ve 1 kalp-böbrek olmak üzere çeşitli kombine organ nakilleri başarıyla uygulanmış olup; solid organ nakillerinin hasta sağkalımları bilimsel ve etik standartlar içinde bulunmaktadır. Transplantasyon uygulamalarının yanısıra temel araştırmalar, yeni teknik geliştirme, organ bağıışı farkındalığı ve transplant koordinatör eğitimi gibi alanlara da aktif katkı sağlamakta olan bu kapsamlı merkez tarihsel ve güncel başarılarıyla dikkat çekmektedir.

Transplantasyon uygulamalarında “immunsupresif ilaç seçimi” başarıyı etkileyen en önemli faktörler arasında yer almaktadır (Goldfarb-Rumyantzev AS.ve ark.,2006). Günümüzde greft fonksiyonunu uzatmak amacıyla, bireyselleştirilmiş tedaviye olanak sağlayan yeni kuşak immunsupresif ilaçlara halâ ihtiyaç duyulmaktadır. Uygun bir immunsupresif tedavi rejimi, hastanın önceden var olan hastalıkları ve mevcut ilaç tedavi protokollerinin yanısıra ilaçların farmakolojik özellikleri, advers etki profili ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri dikkate alınarak bireyselleştirilmeli, hastaya özgü planlanmalıdır (Szumilas K.ve ark.,2023).

İlaç-ilaç etkileşimleri (İİE) hem hastanede yatış hem de ayaktan tedavi sürecinde yaygın olarak karşılaşılan ilaç hatalarının önemli bir sınıfını teşkil etmektedir (Kopp BJ. ve ark.,2006). İki ya da daha fazla ilaç birarada kullanıldığında, ilaçlardan birinin farmakokinetiğinin ya da klinik etkilerinin diğeri tarafından değiştirilmesi sonucunda ortaya çıkan durum “ilaç-ilaç etkileşimi” olarak tanımlanmaktadır (Cascorbi I.,2012). İstenmeyen etkileşimler hospitalizasyon sıklığının artmasına ve hastanede kalış süresinin

uzamasına yol açabilmekte; sağlık sistemine yüksek tutarda ek maliyet getirebilmektedir (Kothari N.ve ark.,2014).

Böbrek transplant alıcıları diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi risk faktörü kabul edilen hastalıklarının tedavisinde çok sayıda ilacı immunsupresif ajanlarla birlikte eş zamanlı olarak kullanmaktadır (Peter WLS.,2010). Hastaların progresif ve yaşamı tehdit edebilen komorbid durumları, reçetelerinde yer alan ilaç sayısı ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen hospitalizasyon sıklığı İİE'ler ile ilişkili faktörler olarak dikkat çekmektedir. Ayrıca, bu hastalar İİE'lere yol açabilecek antimikrobiyal ajanların kullanımını gerektiren fırsatçı infeksiyonlar açısından da risk altındadır (Moradi O.ve ark.,2020). Klinik araştırmalar bu popülasyonda İİE'lerle sıklıkla karşılaşıldığını, bu etkileşimlerin ciddi advers ilaç reaksiyonuna yol açma potansiyeli taşıdığını ve bu nedenle böbrek transplantasyonu farmakoterapisinde çok sayıda uyarının dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır (Knorr JP.ve ark.,2014) (Kusus M.ve ark.,2000).

Çok-ilaçlı immunsupresyon stratejisi uygulanırken immunsupresiflerle diğer ilaçlar arasındaki olası İİE'lerin bilinmesi, transplantasyon sonrası takip döneminde komorbiditelerin kontrolü açısından çok önemlidir. Kronik hastalıkların ve immunsupresyonun birlikte yönetilmesi, eş zamanlı kullanılan ilaç sayısındaki artış nedeniyle zorlaşabilmektedir. Renal transplant hastalarında yeterli immunsupresyon ile ilaç toksisitesi arasındaki dengeyi kurmak uzun dönem sonuçları iyileştirmek açısından kritik önem taşımaktadır. İmmunsupresif ilaçların yaygın olarak kullanılmakta olan diğer ilaçlarla etkileşimlerini dikkate almak, ilaca özgü komplikasyonlardan ve fırsatçı infeksiyon gelişme riskinden kaçınmak ve yeterli immunsupresif ilaç konsantrasyonunu sağlamak (greft reddini önlemeye yönelik) için gereklidir (UmanaRivas M.ve ark.,2023).

Bu tez projesi, terapötik aralığı dar olan immunsupresif ajanları kullanan, ilaç-ilaç etkileşimi ile birlikte advers ilaç reaksiyonuna duyarlılığı fazla olan renal transplant hastalarında retrospektif olarak planlanmıştır. Bu çalışmada amaç; terapötik aralığı dar immunsupresif ajanlarla etkileşme potansiyeli olan ilaçları belirlemek, etkileşimleri derecelendirmek, sık görülen etkileşimlerin olası sonuçları ile ilgili bilgi sağlamak ve elde edilen verilerle doz ayarlaması ya da alternatif tedavilerin birbirinin yerine kullanılabilmesi için bilinç düzeyini yükseltmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ORGAN TRANSPLANTASYONU

Organ transplantasyonu, son dönem organ yetmezliği gelişmiş hastalar için hem hayat kurtarıcı hem de yaşam kalitesini yükselten önemli bir işlev sağlamaktadır (Karlberg I.ve ark.,1989). Transplantasyon uygulamaları 20.yüzyılın başlarında bir dizi deneysel çalışma ile başlatılmış; Alexis Carrel bu alandaki öncü çalışmaları nedeniyle 1912 yılında Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür.

İlk böbrek transplantasyonu 1954 yılında, Boston'da Dr.J.Murray ve ekibi tarafından tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirilmiştir (Guild WR.ve ark.,1955). Bu nakil, tek yumurta ikizlerinin “insan lökosit antijen”(HLA) tiplerinin aynı olması sebebiyle alıcının grefti kendinden olmayan olarak tanımaması sayesinde başarılı olmuştur ve organ naklinde modern çağın başlangıcı olarak kabul edilmiştir (Pilch NA.ve ark.,2021). 1963 yılında Thomas Starzl tarafından ilk karaciğer nakli, 1966 yılında Minnesota Üniversitesi'nde Kelly ve Lillehei tarafından ilk pankreas nakli ve 1967 yılında da Christian Barnard tarafından ilk kalp transplantasyonu yapılmıştır.

Transplantasyon sürecinde karşılaşılan en önemli komplikasyonlardan biri rejeksiyondur. Bu dönemde, donör greft antijenlerinin majör doku uygunluk kompleksi (MHC) moleküllerinin alıcı T hücreleri tarafından kendinden olmayan olarak tanınması akut hücresel rejeksiyon gelişiminde yer alan temel mekanizmadır (Şenol Ö.ve ark.,2020). Alıcı T hücreleri, donör antijenlerini antijen sunan hücrelerin yüzeylerindeki MHC ile direkt olarak tanıyabilmekte, bu yolak immun yanıtın başlamasında baskın bir rol üstlenmekte ve çok sayıda T hücrelerinin aktivasyonuna yol açmaktadır. Transplant alıcısında aktif olan T hücreleri (CD4+ ve CD8+ hücreler) çoğalarak efektör T hücrelere dönüşmekte ve nakil böbrekte hasar oluşturan mekanizmada rol almak üzere grefte taşınmaktadır (Wood KJ.ve ark.,2012). Graft rejeksiyonunun immunolojik temeli, bu alandaki çalışmalarıyla 1960 yılında Nobel Ödülünü Macfarlane Burnet ile paylaşan Peter Medawar tarafından oluşturulmuştur (Karlberg I.ve ark.,1989).

Klinikte rejeksiyonun önlenmesi T ve B hücreleri, plazma hücreleri, ko-stimülatör sinyaller, kompleman ürünleri ve anti-donör antikorlar gibi immun sistem komponentlerini hedef alan immunsupresif ajanların geliştirilmesiyle mümkün olabilmektedir. İmmunsupresif tedaviler spesifik antijenlere immun tolerans gelişimini sağlayarak organ reddini önlemektedir (Chan A.ve ark.,2008).

İmmun sistemin daha iyi anlaşılmasıyla geliştirilen immunsupresif tedavi rejimleri sayesinde transplantasyonda başarılı sonuçlar ve uzun sağkalım sürelerine ulaşılmıştır. Modern immunofarmakolojik uygulamalar transplantasyon sonrası klinik başarıya katkı sağlamış olsa da immunsupresif tedavinin bireyselleştirilmesinde zorluklar devam etmektedir (Hartono C.ve ark.,2013).

2022 yılı itibariyle Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen 25.000'den fazla nakil sayısı ile en yaygın organ transplantasyonu türünün böbrek transplantasyonu olduğu bildirilmiştir (Tamargo CL.ve ark.,2023).

2.2. BÖBREK TRANSPLANTASYONU

Böbrek transplantasyonu “endojen renal işlevlerin büyük ölçüde kaybı ile karakterize SDBY gelişen hastalara, canlı ya da kadavra donörden alınan sağlam böbreğin sağ veya sol iliak fossaya nakledilmesi” şeklinde tanımlanmaktadır.

Aktif enfeksiyon, aktif ve kontrol altında olmayan maligniteler, ciddi kardiyovasküler hastalık, aktif madde bağımlılığı, ileri yaş ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle yaşam beklentisinin çok kısa olması gibi durumlar transplantasyon için mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir (Köken ZÖ.ve ark.,2018). Kontrendikasyon kriterlerini taşımayan hastalarda, renal replasman tedavi yöntemi olarak böbrek transplantasyonunun, kısa ve uzun dönem sağkalım açısından diyaliz tedavilerine göre daha avantajlı olduğu yaygın biçimde kabul edilmektedir.

Glomerüler filtrasyon hızı 20ml/dk'nın altında ve henüz bir diyaliz tedavisi başlanmamış olan hastalara uygulanan nakil yöntemi olarak bilinen “pre-emptif böbrek nakli” sadece donörü canlı olan adaylar için tercih edilebilmekte olup, nakil yöntemleri arasında en başarılı sonuçları sağlamaktadır. Başarılı bir böbrek nakli uygun hastaların uygun şekilde seçilmesi durumunda SDBY hastaları için sağkalım ve yaşam kalitesini artırmak açısından en etkili tedavi alternatifini temsil etmektedir.

Nakledilen bir organın fonksiyonunu sürdürebilmesi, yabancı antijenlere yanıt olarak rejeksiyonu önlemek için insan immün sisteminin modülasyonuna bağlıdır ve transplantasyon uygulamaları ancak immünyosüresyon alanındaki gelişmeler sayesinde mümkün olabilmekmiştir (Leighton J.ve ark.,2020).

Modern immünyosüresyon, immün yanıtın farklı bölümlerini etkileyen, kimyasal ilaçlar ve biyolojik ajanların birlikte kullanıldığı bir multimodal tedavi kombinasyonudur. İmmünyosüresif tedavi rejimlerindeki gelişmeler transplantasyon başarı oranlarını önemli ölçüde artırmış ve yıllar içinde kazanılan deneyimler immünyosüresyonun yan etkilerinin ve uzun vadeli komplikasyonlarının anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Araştırmacılar hem yeni bileşiklerin hem de mevcut ilaçların kullanımını optimize etmek için çalışmalarını sürdürmektedir.

2.3. RENAL TRANSPLANTASYON SÜRECİNDE KULLANILAN İMMÜNYOSÜRESİF İLAÇLAR

Renal transplantasyon sürecinde immünyosüresif tedavi rejimleri indüksiyon, idame ve kurtarma (rejeksiyon) tedavileri şeklinde sınıflandırılmakta; ilaçlar doz, uygulama yolu ve tedavi protokolüne bağlı olarak bu kategorilerden herhangi birine dahil edilmektedir (Cai J.ve ark.,2010) (Hawksworth JS.ve ark.,2009).

2.3.1. İNDÜKSİYON TEDAVİSİ

İndüksiyon immünyosüresyonu; immünyosüresif tedavi sürecinin önemli bir bileşeni olup akut rejeksiyon ataklarını önlemek amacıyla peri-operatif olarak kullanılan güçlü ve profilaktik bir tedavi şeklidir (Cai J. ve ark.,2010). İndüksiyon için yaygın stratejiler; konvansiyonel idame tedavi ajanlarının yüksek dozlarda uygulanması ya da direkt olarak T hücre antijenlerine karşı geliştirilmiş lenfosit-spesifik antikorlar başta olmak üzere özel indüksiyon ajanlarının kullanılmasıdır. İmmünyosüresif tedavi kapsamında, anti-lenfosit antikorlar “poliklonal” ve “monoklonal” antikorlar olmak üzere iki temel grupta değerlendirilmektedir.

2.3.1.1. Poliklonal Antikorlar (rATG ve Atgam)

Genellikle insan lenfositleri ya da timositleri ile immunize edilmiş hayvanların serumlarından elde edilmekte, anti-lenfosit immunglobulinler lenfosit alt-gruplarının tümüne karşı etkili iken; anti-timosit immunglobulinler sadece insan T-hücrelerine spesifik olup bunların hayvansal kaynakları belirtilmektedir. Tavşan kaynaklı rATG ve at kaynaklı atgam, major doku-uygunluk kompleksi (MHC) ya da insan lökosit antijenleri (HLA) gibi T hücre yüzey antijenlerine karşı çeşitli antikorlar içermektedir (Taşkiran E.ve ark.,2016). rATG akut rejeksiyon oranını azaltmada ve greft sağkalım süresi üzerinde atgam'a kıyasla daha etkili bulunmuştur.

2.3.1.2. Monoklonal Antikorlar (Basiliksimab, Alemtuzumab ve Muromonab)

T-hücre aktivasyonunun interlökin-2 aracılığıyla gerçekleşmesi immunsupresif tedavi açısından dikkat çekici bulunmuş; bu aşamayı bloke etmek üzere IL-2 reseptör antikoru olan basiliksimab geliştirilmiştir (Taşkiran E.ve ark.,2016). IL-2, immun sistemin T hücrelerini aktive eden bir sitokin olup, bu hücrelerin çoğalmasını indüklemekte böylece hücrel immun yanıtın güçlenmesini ve rejeksiyonu tetikleyebilmektedir. Basiliksimab özellikle IL-2 reseptörünün alfa zinciri üzerinde CD25 antijenine karşı oluşan bir monoklonal antikordur ve IL-2 reseptörlerine bağlanarak T hücrelerinin aktive olmasını engellemektedir. 1998 yılında, FDA tarafından renal allograft reddinin önlenmesi için onaylanan basiliksimab'ın profilaktik amaçla kullanıldığında, renal transplantasyon uygulanan hastalarda rejeksiyon ataklarını önlediği gösterilmiştir. Bu ilaçla tedavi sürecinde miyelosupresyon ve klinik açıdan önemli ilaç etkileşimleriyle karşılaşılması, lenfoma ve diğer malignitelere ilişkin riskte bir artış olmaması hastalar için ayrıca yarar sağlamaktadır.

Alemtuzumab esas olarak non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi gibi hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan, CD52 antijenine karşı yönlendirilmiş humanize bir monoklonal antikordur (Taşkiran E.ve ark.,2016). Prospektif olarak gerçekleştirilmiş randomize, çok-merkezli INTAC çalışmasında, böbrek transplant alıcılarında alemtuzumab ile konvansiyonel indüksiyon ajanları (tavşan kaynaklı rATG ya da basiliksimab) karşılaştırılmıştır (Hanaway MJ.ve ark.,2011). Çalışmanın primer sonlanım noktası 6. ve 12. aylarda biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon (BPAR) olup

bu oran alemtuzumab grubunda hem 6. hem de 12. ayda konvansiyonel tedavi grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Muromonab (OKT3) T hücre reseptörüyle ilişkili CD3 antijenine karşı üretilmiş bir fare antikorudur (Anghel D.ve ark.,2013). İnsan T lenfosit membranında yer alan CD3 antijenlerini tanıyarak onlarla reaksiyona girmekte ve T lenfositlerin tüm işlevlerini bloke eden sitokin salınımı ile sitokin fırtınasına yol açabilmektedir. Advers etkilerinin fazla olması nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır. Bu ajanın kullanımı günümüzde diğer monoklonal antikorlarla değiştirilmiştir çünkü sitokin salınımı sendromu (ateş, dispne, hipotansiyon, diyare, bulantı, kusma, tremor) ve nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk gibi önemli yan etkileri bulunmakta, olası nörotoksik yan etkiler arasında baş ağrısı, nöbetler, aseptik menenjit ve ensefalopati yer almaktadır.

Güncel indüksiyon tedavi protokollerinde temel olarak kullanılan iki ilaç “basiliksımab” ve tavşan kaynaklı anti “insan T-lenfosit” immunglobulini (rATG)’dir. Genel olarak, immunolojik riski yüksek olan hastalarda rATG önerilirken, immunolojik riski düşük olanlarda basiliksımab kullanımı tercih edilmektedir. Bir dizi klinik çalışmada, indüksiyon tedavisinin idame immunsupresif tedavi ajanlarıyla birlikte kullanımının, tek başına idame tedavisine kıyasla rejeksiyon riskini azaltmada daha üstün olduğu vurgulanmıştır (Neuwirt H.ve ark.,2019). rATG’nin, hem yüksek hem de düşük akut rejeksiyon riski taşıyan hastalarda rejeksiyonu önlemede basiliksımab’a kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir (Taşkiran E.ve ark.,2016). Bununla birlikte, basiliksımab uygulanan hastalarda belirgin şekilde daha az yan etkiyle karşılaşılmıştır.

İmmunsupresif ilaçlar esas olarak moleküler etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmakta; ancak metabolik ilaç etkileşimleri açısından, molekül ağırlıklarına göre de düşük ve yüksek molekül ağırlıklı ajanlar olmak üzere iki temel kategoride incelenmektedir (Monostory K.,2018). İlaç metabolize eden enzimlerin substratları olmayan poliklonal ve monoklonal antikorlar (örneğin rATG, basiliksımab) gibi yüksek molekül ağırlıklı ajanlar, protein yıkım yollarında endozomal-lizozomal sistem tarafından hücre içi katabolizma ile metabolize edildikleri için metabolik (farmakokinetik) ilaç etkileşimleri sözkonusu değildir. Düşük molekül ağırlıklı immunsupresiflerin (idame tedavi ilaçları) metabolizma sürecinde ise ilaç metabolize edici CYP enzimleri rol oynadığından bu grupta ilaç etkileşimlerine sık rastlanmaktadır.

2.3.2. İDAME TEDAVİLER

İdame immunsupresif tedavi sürecinde ilaçlar akut rejeksiyon ve greft kaybını önlemek amacıyla uzun süre kullanılmaktadır. Akut rejeksiyon ve greft kaybı riski transplantasyondan sonra ilk üç ayda en yüksek düzeyde olduğu için immunsupresif ilaç tedavi dozları bu dönemde yüksek olması gerekirken, zaman içinde fırsatçı infeksiyonlar ve malignite gelişme riski sebebiyle en düşük yeterli doza indirilmelidir.

İdame immunsupresyon yönetimi için standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Amerikalı nakil klinisyenleri tarafından, idame immunsupresyona ilişkin yayımlanmış güncel literatürü gözden geçirmek amacıyla oluşturulmuş multidisipliner bir panelde, tedavi rejimlerinin uygulanmasına ilişkin önerilerle nakil ekibinin desteklenmesi amaçlanmıştır (Nelson J.ve ark.,2022). Kullanılan ajanlar nakledilen organa, transplant alıcısının bireysel özelliklerine, ilacın tolere edilebilirliğine ve merkeze özgü protokollere göre değişmektedir. Günümüzde, çok sayıda transplantasyon merkezinde KDIGO (Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi) klinik uygulama kılavuzunda önerildiği şekilde, bir kalsinörin inhibitörü (ilk tercih olarak takrolimus ya da siklosporin-A), antiproliferatif etkili bir ajan (mikofenolat mofetil ya da azatioprin) ve bir kortikosteroid (prednizolon) içeren “üçlü immunsupresif idame tedavi protokolleri” tercih edilmektedir. Bazı merkezlerde, kalsinörin inhibitörü dozlarını azaltmak amacıyla mTOR inhibitörleri (sirolimus ya da everolimus) kullanılmaktadır. Bu protokoller, KDIGO ve çok-merkezli araştırmalar ışığında yapılandırılmıştır. İndüksiyon ajanları; kortikosteroid kullanımı, doz düzenleme ve takip stratejileri, hastanın immunolojik riski, klinik tablosu ve yan etki profiline göre nefroloji uzmanları ve transplant ekibi tarafından bireyselleştirilmektedir (Baker RJ.ve ark.,2017).

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

(TAKROLİMUS & SİKLOSPORİN-A)

Kalsinörin inhibitörleri (KNİ), renal transplantasyon sürecinde immunsupresif tedavinin temelini oluşturmaktadır (Sandwijk MS.ve ark.,2013). İlk olarak siklosporin (CsA) ve daha sonra takrolimus (TAK) olmak üzere KNİ'nin geliştirilmesi solid organ nakli hastalarının tedavisinde devrim yaratmış, greft sağkalım oranlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu grupta yer alan ilaçlar kendilerine özgü sitoplazmik reseptörlere

(siklosporin için “siklofilin”, takrolimus için “FK506 olarak da bilinen FK bağlayıcı protein”) bağlanarak bir kompleks oluşturmakta ve bu kompleks daha sonra kalsinörin adı verilen bir hücre içi moleküle bağlanarak kalsinörin aktivitesinin engellenmesine ve dolayısıyla T hücresi aktivasyonunun inhibe edilmesine yol açmaktadır (Azzi JR.ve ark.,2013).

Selektif olarak çeşitli sinyal süreçlerini bloke eden ve T hücresi aktivasyonu ve çoğalmasının inhibisyonuna yol açan KNİ grubundaki ilaçlar etkili bir tedaviye olanak sağlamaktadır ancak farmakokinetik özellikleri bireyler arasında büyük değişkenlik gösterdiği için optimum güvenlik ve terapötik etkinliği sağlamak üzere tedavi sürecinde kan konsantrasyonlarının düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir (Monostory K.,2018).

Siklosporin A, kalsinörin inhibisyonu yoluyla IL-2 üretimini engelleyen ve bunun sonucunda T hücrelerinin aktivasyonunu bloke eden 11 amino asitli bir siklopeptit olup (Azzi JR.ve ark.,2013), CYP3A enzimleri tarafından kapsamlı bir şekilde metabolize edilmekte ve 30'dan fazla metaboliti ortaya çıkmaktadır. Metabolitlerinin bazıları (örn.1-karboksi-siklosporin ve 1,9-dihidroksi-siklosporin) toksiktir ve ana bileşiğin nefrotoksik ve hepatotoksik özelliklerine katkıda bulunmaktadır (Christians U.ve ark.,1991). Sonuç olarak, yüksek CYP3A aktivitesi siklosporin metabolizma hızını artırmakta, immunsupresif etkiyi zayıflatmakta ve doz modifikasyonu gerektirmektedir (Monostory K.ve ark.,2015). Yüksek CYP3A aktivitesi aynı zamanda toksik metabolit oluşumunu ve buna bağlı olarak nefrotoksisite ve hepatotoksisite riskini de artırmaktadır. Bu nedenle immunsupresif stratejide hem siklosporin'in hem de toksik metabolitlerin kan konsantrasyonları özellikle bunlara nefrotoksisite veya hepatotoksisite semptomları eşlik ediyorsa dikkatle izlenmelidir.

Takrolimus'un immunsupresif özellikleri de siklosporin'e benzemekte ancak aynı farmakolojik etki için siklosporin'e göre önemli ölçüde daha düşük takrolimus kan konsantrasyonları yeterli olmaktadır (Monostory K.,2018). 23 üyeli bir makrosiklik lakton olan takrolimus, demetilasyon ve hidroksilasyon ile en az 15 metabolite dönüştürülmekte ve takrolimus dozunun yalnızca küçük bir kısmı değişmemiş temel ilaç olarak elimine edilmektedir (Iwasaki K.,2007). Siklosporin'e benzer şekilde, takrolimus da CYP3A enzimleri tarafından metabolize edilmekte; hepatik CYP3A aktivitesindeki bireylerarası önemli farklılıklar, takrolimus metabolizmasında büyük değişkenliğe neden

olmakta ve bu durum da esas olarak erken postoperatif dönemde sürekli ilaç takibi ve doz değişikliği gerektirmektedir. CYP3A inhibitörleri ile eş zamanlı tedavinin ilaç etkileşimlerinin potansiyel kaynağı olduğu bilinmekte; İİE'lerin çoğunluğu bu enzimlerin inhibisyonu ya da indüksiyonu aracılığıyla gerçekleşmektedir.

KNİ'ler ile en sık etkileşime giren ilaçlar olarak bilinen, CYP3A4 enzim sistemini inhibe eden azol grubu antifungal ajanlar, makrolid grubu antibiyotikler, kalsiyum kanal blokerleri, proteaz inhibitörleri ile KNİ metabolizmasında azalma ve bu ilaçların plazma düzeylerinde yükselme ile biyoyararlanımlarında artış görülürken; antiepileptik ajanlar, rifampisin gibi antibiyotikler ve bazı bitkisel ürünler (örn. St John's wort=sarı kantaron, greyfurt) ile KNİ metabolizmasında artışa bağlı olarak KNİ biyoyararlanımında azalma ortaya çıkmakta; bu durumda, yeterli immunsupresyonu sağlamak için KNİ dozunun artırılması gerekmektedir (Monostory K.,2018).

CYP3A enzimlerinin inhibisyonu ya da indüksiyonu KNİ'lere maruziyetin belirgin şekilde artmasına ya da azalmasına yol açabilmekte, sonuç olarak ya advers etkilerin büyük ölçüde artmasına sebep olmakta ya da yetersiz immunsupresyona neden olarak akut rejeksiyon gelişme olasılığını artırabilmektedir (Hoogen MWF.ve ark.,2021). KNİ'lerle en yaygın etkileşim potansiyeli taşıyan ilaçlar olan makrolid antibiyotikler, amiodaron ve antifungal azollerle kombinasyonlardan mümkün olduğunca kaçınılması, örneğin azol grubu ajanlar ile tedavi zorunlu olduğunda KNİ dozunun %50-60 oranında azaltılması ve terapötik ilaç monitorizasyonu gerekmektedir.

2024 yılında böbrek fonksiyonları stabil 20 yaşında bir kadın böbrek transplant alıcısında TAK ve flukonazol arasındaki ilaç-ilac etkileşimine dikkat çeken bir olgu sunumu yayımlanmıştır (Ferchichi K.ve ark.,2024). Hastanın TAK kan konsantrasyonları transplantasyon sonrası 58.günde Candida albicans infeksiyonu için "flukonazol" uygulamasına kadar terapötik aralıkta izlenirken, 79.günde %125 ve 84.günde %212 artmıştır. TAK günlük dozunun %50 azaltılmasıyla 92.günde kan konsantrasyonunun terapötik aralığa geri döndüğü görölmüştür. Sonuç olarak, flukonazolün TAK ile eşzamanlı uygulamasının böbrek transplant alıcılarında TAK kan konsantrasyonları üzerinde önemli bir etki gösterdiği saptanmıştır.

Çevresel koşullar ve immunsupresyon tedavisine bağlı immun yetersizlikler, alıcıları organ nakli sonrasında önde gelen komplikasyonlardan biri olan infeksiyonlara karşı duyarlı hale getirmekte; bu nedenle infeksiyonların önlenmesi ve yönetimi özellikle erken postoperatif dönemde önem taşımaktadır (Monostory K.,2018). Bu grup hastalarda fungal infeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğundan, antifungal profilaksi, transplantasyon sonrası tedavinin önemli bir bileşenidir. Azol grubu antifungal ajanlar CYP3A inhibitörleridir ve kalsinörin inhibitörleri, mTOR inhibitörleri ya da kortikosteroidlerle güçlü metabolik ilaç etkileşim potansiyeli taşımaktadır. CYP3A enzimini belirgin olarak inhibe eden ketokonazol, bazı immunsupresif ajanların kan konsantrasyonlarını önemli derecede (Siklosporin'in 4 kat, Takrolimus'un 2 kat, Sirolimus'un 11 kat, Everolimus'un 15 kat) artırabilmektedir (Lu C.ve ark.,2008). Çeşitli immunsupresif ilaçların kan konsantrasyonlarında ilaç dozunun azaltılmasıyla önlenebilen büyük artışlar ortaya çıkarması ve ayrıca ketokonazol'un diğer advers etkileri nedeniyle immunsupresiflerle eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir. Flukonazol, itraconazol ve vorikonazol antifungal tedavi veya profilaksi için alternatif rejimlerdir; ancak, üç ilaç da azol türevleridir ve ketokonazol'den daha düşük bir oranda da olsa CYP3A fonksiyonunu inhibe etme potansiyeli taşımaktadır (Zhang S.ve ark.,2012). Sürekli immunsupresif takibi kesinlikle önerilse ve doz ayarlaması (azaltılması) genellikle gerekli olsa da flukonazol, itraconazol veya vorikonazol ile antifungal tedavi rejimleri vorikonazol-sirolimus kombinasyonu hariç olmak üzere güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir (Saad AH.ve ark.,2006). Vorikonazol'un eş zamanlı kullanımı sonucu sirolimus kan konsantrasyonlarında aşırı (7 kat) artış olması nedeniyle bu kombinasyon kontrendikedir. Non-azol tipi antifungal ajan olan amfoterisin B, CYP aktivitelerini etkilememekte; bu nedenle, immunsupresiflerle eş zamanlı tedavide metabolik ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Ancak, amfoterisin B kullanımı, özellikle nefrotoksik etkisinin siklosporin veya takrolimus aracılı böbrek hasarına katkıda bulunması ve toksisite profili nedeniyle sınırlıdır.

Organ nakli hastaları, nakillerin %20-40'ında karşılaşılan bakteriyel infeksiyon gelişimi açısından da yüksek risk altındadır (Monostory K.,2018). Potansiyel infeksiyon kaynaklarının hastane ve toplum maruziyetleri ile hastaların endojen florası olduğu bilinmektedir. Legionella ya da Mycoplasma pneumonia'nın neden olduğu atipik pnömoni ve Campylobacter türlerine bağlı enterit tedavisinde yaygın olarak kullanılan makrolid grubu antibiyotikler olan klaritromisin ve eritromisin CYP3A4 inhibitörleri olup; kalsinörin inhibitörlerinin metabolizmasını inhibe etmekte, immunsupresif ajanlarla etkileşim potansiyeli taşımaktadır. Bu ilaçlar eş zamanlı uygulandığında immunsupresif plazma düzeylerinde 3-10 kat artış öngörülmektedir. Tedavide bu kombinasyon tercih edilecekse immunsupresif ilaç dozunun en az %35-50 oranında azaltılması ve ilaç-kan düzeyinin dikkatle izlenmesi önerilmektedir (Bhagat V.ve ark.,2021). Takrolimus plazma konsantrasyonunu terapötik aralıkta tutmak bu hastalar için kritik önem taşımaktadır. Hekimlerin gerekli doz düzenlemelerini sağlama ve daha yakın takip farkındalığına sahip olmaları gerekmektedir.

Özellikle tüberküloz tedavisinde etkili bir sistemik antibakteriyel ajan olarak bilinen makrolid yapıdaki rifampisin, CYP3A4 enzimini güçlü bir şekilde indüklemekte ve CYP3A4 ekspresyonunda önemli bir artışa neden olmaktadır (Monostory K.ve ark.,2008). CYP3A4 aktivitesindeki artış, KNİ ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu ilaçların metabolizmasını ve eliminasyonunu artırmakta, kan düzeylerini düşürmekte; bu durumda da organ rejeksiyon riski artabilmektedir. Bir klinik çalışmada, rifampisin ile tedavi edilmekte olan bir böbrek nakli hastasında takrolimus kan konsantrasyonu düzeyinin 5-8 ng/ml'den 1.5 ng/ml'ye düştüğü ve tedaviyi sürdürebilmek için dozun 10 katına çıkarılması gerektiği bildirilmiştir (Finch CK.ve ark.,2002). Rifampisin'in CYP3A4 üzerindeki etkisinin, tedaviye başladıktan yaklaşık bir hafta sonra maksimuma ulaşacağı ve tedavi sonlandırıldıktan sonra birkaç hafta süresince devam edeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Rifampisin kullanımı sırasında, kalsinörin inhibitörlerinin kan düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi ve gerektiğinde doz ayarlamalarının yapılması rejeksiyon riskini azaltmada kritik önem taşımaktadır ve bu etkileşim nakil alıcılarında dikkatli yönetilmesi gereken bir klinik durumdur.

İmmun yanıtı selektif olarak inhibe eden ajanların kullanıma sunulmalarının ardından akut hücre sel rejeksiyon insidansında azalma olduğu bildirilmiş (Mir S.ve ark.,2009) ancak akut rejeksiyon oranlarında anlamlı düşüşler sağlayan kalsinörin inhibitörlerinin uzun süreli greft sağkalımları üzerinde yeterince etkili olamadığı da gözlenmiştir (Türkmen A.,2008). Transplantasyondan 1 yıl sonrasında uzun dönem greft kaybının temel nedenlerinin kronik allogreft disfonksiyonu (%60) ve ölüm (%40) olduğu bildirilmiştir (Gürkan A.,2008). Kronik allogreft disfonksiyonunun en önemli sebebi olarak kabul edilen “kronik allogreft nefropatisi” (KAN) çok sayıda fizyopatolojik mekanizmanın etken olduğu, proteinüri ve progresif greft kaybı ile karakterize bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır. KAN fizyopatolojisinde kalsinörin inhibitörü toksisitesinin de rolü olduğu bilinmektedir (Türkmen A.,2008). Siklosporin-bazlı immunsupresif tedavi protokolü uygulanan hasta grubunda, transplantasyondan 1 yıl sonra karşılaşılan greft kaybindan %40 oranında KAN ve %27 oranında ölüm sorumlu bulunmuştur (Marcen R.ve ark.,2001). Çeşitli klinik çalışmalarda da uzun dönemde kalsinörin inhibitörü kullanan hastaların büyük bir kısmında nefrotoksisite geliştiği bildirilmiştir (Nankivell BJ.ve ark.,2003). KNİ kullanan renal transplant alıcılarında, greft fonksiyonları ile siklosporin ya da takrolimus kan düzeyleri ilaç etkileşimleri nedeniyle değişebilmektedir. Nefrotoksisitenin artması önemli bir klinik komplikasyon olarak bilinmektedir. KNİ’lerin aminoglikozid grubu antibiyotikler veya intravenöz kontrast maddeler gibi nefrotoksisiteye yol açabilecek diğer ajanlarla birlikte kullanılması sırasında da dikkatli olunmalı, olası potansiyel tehlike nedeniyle kontrast ajanın uygulanacağı gün ya da radyolojik tetkikten önce 1 veya 2 KNİ dozunun atlanması uygun görölmektedir (Kırkpantur A.ve ark.,2009).

Kontrast maddelerin İV uygulamasının akut böbrek yetmezliğinin önemli bir nedeni olduğu bilinmektedir. Böbrek transplant hastalarında kontrast kaynaklı nefrotoksisite riski, eş-zamanlı siklosporin kullanımı ile daha da artabilmektedir. Böbrek transplantlı 44 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, kontrast ajana bağlı nefrotoksisite insidansının İV kontrast uygulaması öncesinde profilaksi almayan hastalarda %42.8 iken, önceden İV hidrasyon alan hastalarda %15.3 olduğu gözlenmiştir (Ahuja TS.ve ark.,2000).

Takrolimus (TAK) ile siklosporin (CsA) aynı etki mekanizmasını paylaşmalarına karşın farklı toksisite profillerine sahip kalsinörin inhibitörleridir. Bu ilaçlarla tedavi rejimlerini kapsayan, 30 çalışma ve 4102 katılımcının dahil edildiği sistematik bir derlemede, TAK rejiminin greft kaybını 3 yıl kadar azalttığı bildirilmiştir (Webster AC.ve ark.,2005). 1.yılın sonunda TAK rejimi daha düşük oranda akut rejeksiyon ya da steroide dirençli rejeksiyon ile sonuçlanmıştır. TAK ile tedavi edilen hastalarda insüline bağımlı diabetes mellitus, tremor, başağrısı ve diyare, dispepsi gibi gastrointestinal semptomlarla daha sık karşılaşılırken CsA tedavi grubunda daha fazla konstipasyon ve kozmetik yan etkiler ortaya çıkmıştır. TAK ve CsA rejimleri arasında infeksiyon veya malignite gelişimi açısından önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Kalsinörin inhibitörlerine dayalı immunsupresyon, rejeksiyonu etkili bir şekilde önlese de siklosporin ve takrolimus'un başta nefrotoksisite olmak üzere neden oldukları advers reaksiyonlar immunsupresif aktiviteye sahip yeni ajanların keşfedilmesine yol açmıştır (Wong TC.ve ark.,2017). Yeni nesil bir kalsinörin inhibitörü olan "voklosporin" FDA tarafından 2021 yılında onaylanmış bir siklosporin analogu olup siklofilinA'ya daha yüksek bağlanma afinitesi göstererek kalsinörin'in daha güçlü inhibisyonuna yol açmaktadır. Siklosporin'e göre daha öngörülebilir farmakokinetik profili nedeniyle terapötik ilaç izlemine gerek kalmadan sabit doz olarak uygulanabilmektedir. Bununla birlikte maligniteler ve ciddi infeksiyonlar için kara kutu uyarısı taşımaktadır.

Tedavi rejimlerinin toksisitesini azaltmak için yeni ilaçların keşfi büyük önem taşımaya karşın KNİ bazlı rejimler transplant alıcılarında standart tedavi olmaya devam etmektedir (Neuwirt H.ve ark.,2019). Özellikle kadavra donörden nakil, tekrarlayan nakiller gibi immunolojik riskin yüksek olduğu hasta grubunda tercih edilmekte; bununla birlikte, greft ve hasta sağkalımı üzerinde olumsuz etkileri olabilmektedir. Bazı hastaların nefrotoksisite ve diğer advers etkiler nedeniyle KNİ'leri tolere edemedikleri durumlarda, alternatif immunsupresif rejimler temel olarak Belatacept ya da mTOR inhibitörleri olmaktadır. Böbrek transplantasyonu hastalarında KNİ ile mTOR inhibitörlerinin etkinlik ve güvenilirliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 2005-2009 tarih aralığında böbrek nakli uygulanmış 983 hasta immunsupresif tedavi protokollerine göre KNİ ve mTOR inhibitörü uygulananlar olarak 2 gruba ayrılmış; hasta gruplarında greft ve hasta sağkalım süreleri, kronik allogreft

disfonksiyonu (KAD), rejeksiyon oranları, nakil sonrası gelişen diabetes mellitus (NSDM) ve greft fonksiyonları değerlendirilmiştir (Yılmaz VT.ve ark.,2015). Benzer demografik özelliklere sahip grupların akut rejeksiyon oranları, hasta sağ kalım süreleri, KAD ve greft fonksiyonları benzer iken; greft sağkalım süresinin mTOR inhibitörü uygulanan grupta, NSDM oranının ise KNI uygulanan grupta daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

mTOR (MEMELİ RAPAMİSİN HEDEFİ) İNHİBİTÖRLERİ (EVEROLİMUS ve SİROLİMUS=RAPAMİSİN)

Memeli hücrelerinde, hücresel büyüme ve metabolizma için önemli yollardan biri mTOR sinyal yolağıdır. mTOR inhibitörlerinin, hücre siklusunun önemli bir düzenleyicisi olan mTOR enzim aktivitesini bloke ettiği ve T hücrelerinin hücre siklusunda G1 fazından S fazına geçişini ve proliferasyonunu önlediği gösterilmiştir (Morice WG.ve ark.,1993).

İmmunsupresif aktiviteye mTOR protein kinazların bloke edilmesi aracılık etmekte ve IL-2 tetikleyicisine yanıt olarak T hücresi proliferasyonunun inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır. mTOR inhibitörlerinin anti-proliferatif etkileri, kullanım için endikasyon onayı aldığı spesifik tümörlerde de gösterilmiştir (Leighton J.ve ark.,2020).

Sirolimus ve everolimus'un kimyasal yapıları takrolimus'un yapısına benzemesine karşın, mTOR inhibitörlerinin etki mekanizması kalsinörin inhibitörlerinden farklıdır ve bu da kombinasyon rejimlerinin uygulanmasına olanak tanımaktadır. Ek olarak, mTOR inhibitörlerinin başlıca avantajları nefrotoksik olmayan özellikleridir; bu nedenle, düşük doz kalsinörin inhibitörleriyle kombinasyon halinde mTOR inhibitörleri, kalsinörin inhibitörü kaynaklı nefrotoksisite riskini azaltabilmektedir (Jacquet A.ve ark.,2008).

İlk mTOR inhibitörü olan sirolimus (rapamisin) “*Streptomyces hygroscopicus*” adlı toprak bakterisi tarafından üretilmiş makrolid yapıda bir moleküldür. Oral formülasyonları böbrek transplantasyonundan sonra rejeksiyonun önlenmesi için FDA tarafından onaylanmış olup en önemli avantajları nefrotoksisite potansiyellerinin düşük olmasıdır. Ancak advers etkileri nedeniyle genellikle ilk basamak immunsupresif tedavi için tercih edilmemektedir. Ağız ülseri, anemi, proteinüri, miyelosupresyon,

trombositopeni ve lökopeninin yanısıra hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi gibi yan etkiler tedavi sürecinde sorun yaratmaktadır. Daha ciddi olarak, mTOR inhibitörleri dispne, kuru öksürük, kilo kaybı ve ateş ile karakterize progresif bir interstisyel akciğer hastalığının gelişiminde etken olarak gösterilmiştir.

21 randomize kontrollü çalışma ile 5876 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde, sirolimus uygulanan gruplarda malignite riskinde %40 azalmaya karşın mortalitede artış saptanmıştır (Knoll GA.ve ark.,2014). Bununla birlikte, düşük nefrotoksisite potansiyelleri önemli avantajlarından biridir. T ve B lenfositler üzerindeki antiproliferatif etkilerinin yanı sıra damar intimal proliferasyonunu da inhibe ederek KAD gelişimini engellemektedir ve bir dizi çalışma kronik greft disfonksiyonu insidansını azaltmak için transplantasyondan yaklaşık 3 ay sonra tedaviyi KNİ'den mTOR inhibitörlerine dönüştürmeyi değerlendirmiştir (Leighton J.ve ark.,2020).

Çok merkezli ve açık etiketli ZEUS çalışmasında, idame immunsupresyon sürecinde KNİ yerine mTOR inhibitörü kullanımı değerlendirilmiş; 300 böbrek transplant alıcısı basiliksimab ile indüksiyon ve 4.5 ay süreyle siklosporin, MMF ve kortikosteroid rejimi ile idame immunsupresyonundan sonra, tedavi protokolüne siklosporin almaya devam etmek veya everolimus'a geçmek üzere randomize edilmiştir (Budde K.ve ark.,2015). 12.ayda everolimus ile tedavi grubunda glomerüler filtrasyon hızının siklosporin tedavi grubuna göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, böbrek transplant hastalarının nakilden 4,5 ay sonra everolimus tedavisine yönlendirilmesi, en az 5 yıla kadar korunan renal fonksiyonda önemli bir iyileşme ile ilişkili bulunmuştur.

mTOR inhibitörleri sıklıkla kalsinörin inhibitörleriyle birlikte uygulanmaktadır. Hem mTOR inhibitörleri hem de kalsinörin inhibitörleri CYP3A enzimlerinin substratları olduğundan ve CYP3A aktivitesini inhibe edebildiğinden, kalsinörin inhibitörü dozlarının azaltılması önerilmektedir. Siklosporin'in standart dozlarının sirolimus veya everolimusun klirensini takrolimus dozlarından önemli ölçüde daha fazla azalttığı gözlenmiştir (Shibab F.ve ark.,2014).

Kalsinörin inhibitörleriyle tedavinin en büyük dezavantajı, doza bağlı gibi görünen nefrotoksisite riskidir. Düşük doz takrolimus'un mTOR inhibitörleriyle kombinasyonunun allogreft nefropatisi olmayan böbrek transplant hastalarında böbrek

disfonksiyonunu en az 6 ay süreyle önlediği ve nefrotoksisite riskinin azaltılması açısından yararlı olduğu bildirilmiştir (Kacar S.ve ark.,2010). Renal disfonksiyondan kaçınmak için, kalsinörin inhibitörlerinin mTOR inhibitörleri ile tamamen değiştirilmesi denenmiş ancak bu değişim sadece mTOR inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda greft yetmezliğinde artışla sonuçlanmıştır (Sharif A.ve ark.,2011).

mTOR inhibitörlerinin immunsupresif tedavi sürecinde kesildiği durumlar da dikkate değer düzeydedir ve bu nedenle renal transplantasyonda kullanımları yaygınlaşmamıştır. 2018 yılında Ege Üniversitesi'nde gerçekleştirilen bir çalışmada, izlemde mTOR inhibitörü kullanımına ara verilen ya da ilacın tamamen kesildiği renal transplantlı hastaların klinik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş; ilacın kesilme sebepleri arasında öncelikli bildirilen advers etkiler olarak kemik iliği supresyonu, mukozit, proteinüri ve periferik ödem bildirilmiştir (Tan FA. 2018).

ANTİMETABOLİTLER- ANTİPROLİFERATİF AJANLAR

(MİKOFENOLAT MOFETİL & AZATİYOPRİN)

DNA sentezini inhibe ederek T hücrelerinin proliferasyonunu engellediği için “antiproliferatif ajanlar” olarak da adlandırılan bu gruptaki ilaçların rejeksiyonun önlenmesinde KNİ grubundaki ilaçlardan biriyle kombine edilmeleri önerilmektedir (Zand MS.,2005). Azatiyoprin (AZA) karaciğerde 6-merkaptopurin’e metabolize olmakta ve bu da purin sentezini inhibe etmekte, Mikofenolat mofetil (MMF) de farklı bir mekanizma ile purin üretimi için gerekli olan inozin-monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzimini inhibe ederek purin üretimini bozmaktadır (Leighton J.ve ark.,2020). KDIGO klinik uygulama kılavuzuna göre ilk tercih antiproliferatif ajan MMF’dir ve oral yoldan alındıktan sonra tam olarak absorbe olan ilaç esterazlar aracılığıyla hidrolize olarak mikofenolik asid (MPA)’e dönüşmektedir. Lipofilik özellikteki MPA hücre içine kolay penetre olabilmektedir.

MMF yüksek maliyetine karşın çeşitli klinik araştırmalarda daha düşük akut rejeksiyon oranları ile ilişkili olduğu anlaşıldığı için ilk tercih olarak önerilmektedir. Transplantasyondan sonra AZA yerine MMF tedavisinin renal fonksiyon üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir klinik çalışmada da bu değişimin greft fonksiyonlarındaki bozulma hızını yavaşlatabileceği sonucuna varılmıştır (Usta M. ve ark.,2019).

Siklosporin ile birlikte MMF ve azatioprin uygulanan hasta gruplarının 5 yıl boyunca prospektif olarak greft ve hasta sağkalımı ve kronik rejeksiyon gelişimi açısından değerlendirildiği bir çalışmada, 5. yıl sonunda MMF kullanan grupta greft sağkalım oranları daha yüksek olmasına karşın (MMF: %86, AZA: %69) anlamlı bulunmamıştır (p=0.06). Bu çalışmada uzun dönem MMF kullanımının greft sağkalımı üzerine etkileri literatürdeki benzer uzun dönem çalışmaların sonuçları ile tutarlı olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının nedeninin örneklem sayısının yetersizliği olduğu kanısına varılmıştır (Tuncer M.ve ark.,2002).

Mikofenolat mofetil (MMF), akut rejeksiyonların önlenmesinde daha az yan etki potansiyeli ile AZA'dan daha üstün olduğu gösterildiği için ilk basamak antimetabolit ajan olarak kabul edilmektedir (Wagner M.ve ark.,2015). Gastrointestinal yan etkilerin ortaya çıkması durumunda transplantasyon merkezleri genellikle MMF yerine etkinlik ve güvenlik açısından benzer bir ilaç olan enterik-kaplı mikofenolat sodium (ECMPS)'u tercih etmektedir (Budde K.ve ark.,2004). Nörotoksisitesi yoktur ancak nadiren baş ağrısına neden olmaktadır (Anghel D.ve ark.,2013).

Antiproliferatif ajanların yan etkileri arasında bulantı, ishal, lökopeni ve kemik iliği supresyonuna bağlı trombositopeni yer almaktadır. AZA daha az lenfosit- spesifik bir ajan olup MMF'e göre daha fazla kemik iliği baskılayıcı etki ortaya çıkarmaktadır.

KORTİKOSTEROİDLER

(PREDNİZOLON)

Transplantasyon tarihinin başlangıcında, rejeksiyon profilaksisi stratejisinde primer immunsupresif ajanlar olarak kabul edilen kortikosteroidler günümüzde de greft rejeksiyonu tedavisinde ilk basamakta yer almaktadır (Monostory K.,2018). Bu ilaçlar sitozolik glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak etki göstermekte ve organizmada yaygın etkiler oluşturmaktadır. Aktive olan reseptörler, proinflamatuvar sitokinler de dahil olmak üzere nükleer faktör kappa B (NF-κB) ve aktivatör protein 1-bağımlı genlerin transkripsiyonunu inhibe etmekte; bu süreç T hücrelerinin deplesyonuna ve makrofaj disfonksiyonuna yol açmaktadır (Rhen T.ve ark.,2005).

Transplantasyon açısından değerlendirildiğinde, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF α , IFN γ gibi sitokinlerin ve lökotrien, prostaglandin gibi inflamatuvar mediyatörlerin üretimini etkilemekte; antijen sunan hücreler olan makrofaj, monosit ve dendritik hücrelerde IL-1 ve IL-6'nın oluşumunu baskılamaktadır. IL-1, IL-2 ve IL-6'nın T ve B hücre stimülasyonunda rol almaları nedeniyle, kortikosteroidler immün sistemin iki ayrı kolunda hücresele ve humoral yanıtı engellemektedir (Koçak H.ve ark.,2008).

Kortikosteroidler, transplantasyondan sonra ilk günlerde intravenöz ya da oral olarak yüksek dozda ve haftalar içinde giderek azaltılan dozlarda tedavi protokollerinde sıklıkla yer almaktadırlar (Çakır Ü.,2016). Bununla birlikte, yüksek doz steroid kullanımının iyi bilinen uzun vadeli yan etkileri arasında kilo artışı, glukoz toleransında bozulma, hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoporoz, gastrointestinal bozukluklar bulunmaktadır. Özellikle D vitamini metabolizmasının zaten bozuk olduğu karaciğer ve böbrek transplantasyonu sonrasında karşılaşılan kalça ve omurilik kırıkları ciddi bir sorundur ve kemik koruyucu, steroid içermeyen tedavi protokollerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Kortikosteroidler ayrıca, lenfositlerin etkilerini de modüle etmekte ancak uykusuzluk, sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu, ruh hali değişiklikleri, mani, psikoz, depresyon, deliryum/konfüzyon gibi genellikle günler ya da haftalar içinde ortaya çıkan nöropsikiyatrik semptomlara neden olabilmektedir (Anghel D.ve ark.,2013). Uzun süreli kullanımdan sonra genellikle proksimal miyopati şeklinde periferik toksisite de ortaya çıkabilmektedir.

Kortikosteroidler çeşitli yan etkilerine karşın oldukça etkili immünsupresif ajanlardır ve transplantasyon sürecinde indüksiyon, idame ve kurtarma tedavilerinin temel dayanağı olmaya devam etmektedirler (Leighton J.ve ark.,2020). Özellikle prednisolon böbrek transplantasyonu sonrası idame immünsupresyon sürecinde hem farmakokinetik etkileşimler hem de klinik etkiler açısından önemli rollere sahiptir. Kalsinörin inhibitörlerinin metabolizmasında rol alan CYP3A4 sistemini indükleyebilmekte ve böylece bu ilaçların plazma düzeylerinde azalmaya neden olabilmektedir (Lam S.ve ark.,2008).

Böbrek transplantasyonu uygulanmış 83 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, kortikosteroidler ile takrolimus arasında farmakokinetik etkileşim olduğu gösterilmiş, steroid dozu ne kadar yüksekse bu hastalarda hedef düzeye ulaşmak için gereken

takrolimus dozunun da o kadar yüksek olduğu gözlenmiştir. (Anglicheau D.ve ark.,2003). Bu çalışmada etkileşimin temel mekanizmasının, CYP3A ve/veya P-gp'nin spesifik enzimatik indüksiyonu olduğu bildirilmiştir. Kortikosteroid dozunun azaltılması veya kesilmesi sırasında ortaya çıkabilecek takrolimusla ilişkili nefrotoksisite atakları nedeniyle hastaların klinik olarak dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

2.3.3. KURTARMA (REJEKSİYON) TEDAVİSİ

Organ transplantasyonundan sonra alıcının immun sistemi tarafından nakledilen grefte karşı oluşturulan immunolojik yanıtla bağılı ortaya çıkan komplikasyon rejeksiyon olarak adlandırılmakta; rejeksiyon türleri etyoloji, klinik durum ve histolojik incelemelere göre; hiperakut, akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır (Günay ES.ve ark.,2008).

Hiperakut rejeksiyon, transplantasyondan dakikalar ya da saatler sonra greftin fonksiyon gösterememesi ile karakterize ciddi bir tablodur. Alıcıda önceden var olan donöre özgü antikorların nakledilen böbrekteki antijenleri tanımasından kaynaklanmaktadır. Bu antikorların varlığı, hastanın kan transfüzyonu, gebelik ya da önceden bir nakil nedeniyle duyarlı hale gelmesine bağlanmaktadır. Bu rejeksiyon türüyle, transplantasyon öncesi cross-match tekniklerinin uygulanması sayesinde günümüzde son derece nadir karşılaşılmaktadır (Szumilas K.ve ark.,2023).

Kronik rejeksiyon, aylar ya da yıllar içinde ortaya çıkan, ilerleyici greft fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan bir durumdur. Oluşumunda immun ve non-immun mekanizmalar rol oynamakta olup daha çok immunolojik hasarı tanımlamaktadır.

Renal greft fonksiyon bozukluğunun temel nedeni akut greft rejeksiyonudur. Transplantasyondan günler ya da haftalar sonra anti-HLA antikorların gelişmesi ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir. Akut rejeksiyon; hücresel (T-hücre aracılı) ve humoral (antikor aracılı) rejeksiyon olarak iki temel grupta incelenmektedir. Hücresel rejeksiyon tedavisinde; yüksek doz intravenöz kortikosteroid müstahzarları kullanılmakta; tedaviye yanıt alınamayan hastalarda ek olarak rATG uygulanmaktadır. Akut humoral rejeksiyon tedavisinde ise plazmaferez işlemi (dolaşımda, donöre karşı gelişmiş antikorların temizlenmesi için plazma değişimi) ve intravenöz immunglobulin (IVIG) uygulamaları tercih edilmektedir.

Test sonuçlarına göre hiperakut ya da akut rejeksiyon riski bulunuyorsa, hastaya transplantasyondan önce ya da operasyon başladığında immunsupresif tedavinin başlatılması gerekebilmektedir (Köken ZÖ.ve ark.,2018). Rejeksiyon ve ilaç toksisiteleri gibi istenmeyen durumlar transplantasyon sonrası dönemde greft sağkalımını olumsuz etkilemektedir. Uzun süreli kullanım sonucunda ortaya çıkan ilaçlara bağlı toksik etkiler son yıllarda böbrek transplantasyonu sürecinde özellikle indüksiyon ve idame tedavilere farklı ajanların eklenmesini gerektirmiş olup; son yıllarda yeni ilaçların bulunması amacıyla çalışmalar sürdürülmektedir (Güngör Ö. ve ark.,2017).

EKULİZUMAB

Terminal kompleman aktivasyonunu seçici olarak bloke etmek üzere tasarlanmış bir monoklonal antikordur. Atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) tedavilerinde FDA tarafından 2018 yılında onaylanmıştır. Böbrek transplantasyonunda, öncelikle akut antikor aracılı humoral rejeksiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Literatürde, HLA-uyumsuz böbrek transplantasyonundan sonra “akut antikor aracılı rejeksiyon” tedavisinde Ekulizumab’ın etkili olabileceğini ileri süren olgu sunumları bulunmaktadır (González-RF.ve ark.,2012). İlacın etki mekanizması gereği infeksiyonlara yatkınlığı artırma potansiyeli bulunduğu için, hastaların uygulamadan en az 14 gün önce meningokokkal ve pnömokokkal enfeksiyonlara karşı aşıları tamamlanmış olmalıdır. (Soliris® Prescribing Information. (<http://alexionpharma.com/documents/soliris>)).

BELATACEPT

Spesifik olarak T hücre aktivasyonunu bloke edici etkiye sahiptir ve daha çok böbrek transplantasyonundan sonra idame immunsupresif tedavide kalsinörin inhibitörlerinin yerine kullanılmaktadır (Güngör Ö.ve ark.,2017). Hastaların transplantasyondan sonra belatacept ve siklosporin tedavi gruplarında değerlendirildiği bir klinik araştırmada, nakilden sonra ilk 6 aylık dönemde akut rejeksiyon oranlarının benzer olduğu, 12. ayın sonunda belatacept grubunda kronik allogreft nefropati gelişiminin daha düşük ve glomerüler filtrasyon hızlarının (GFH) daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Vincenti F.ve ark.,2005). BENEFIT çalışmasında, hastalar belatacept ve siklosporin tedavi gruplarına randomize edilmiş; 12. ay sonunda belatacept grubunda

GFH değerlerinin daha yüksek, greft sağkalımlarının benzer, ancak akut rejeksiyon oranlarının ve transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık riskinin belatacept grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Vincenti F.ve ark.,2010).

Klinik çalışmalarda belatacept'in hem indüksiyon hem de idame tedavide kullanılabileceği, GFH'ın korunması, kan basıncı kontrolü, hiperlipidemi ve nakil sonrası gelişen diabetes mellitus açısından KNI'lerden üstün olduğu, akut rejeksiyon gelişimi ve greft kaybı konusunda da KNI'lerden üstün ya da onlara eşit olduğu anlaşılmıştır (Güngör Ö.ve ark.,2017).

TOFASİTİNİB

2012 yılında, methotreksat intoleransı olan romatoid artritli hastaların tedavisinde monoterapi ya da kombinasyon tedavilerinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (Güngör Ö.ve ark.,2017). Potent bir immunomodulator ajan ve selektif janus kinaz (JAK) enzim inhibitörüdür. Janus kinazlar immun hücre fonksiyonunun hücresel süreçlerini etkilemek için membran üzerindeki sitokin etkileşimlerinden kaynaklanan sinyalleri ileten hücre içi enzimlerdir ve JAK inhibisyonu çok sayıda sitokinin salınımını inhibe etmektedir. Tofasitinib romatoid artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ve T-hücre aracılı otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır.

Renal transplant hastalarında Tofasitinib'in etkinliği, tedavide kalsinörin inhibitörlerinin yerine kullanıldığı çeşitli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Böbrek transplant hastalarında Tofasitinib (15 mg ve 30 mg) ve Takrolimus'un karşılaştırıldığı prospektif, randomize bir pilot çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon oranları açısından Takrolimus ve 15 mg Tofasitinib uygulanan hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. 30 mg Tofasitinib uygulanan grupta, sitomegalovirüs enfeksiyon gelişim riski 15 mg Tofasitinib ve Takrolimus grubuna göre daha fazla bulunmuştur (Busque S. ve ark.,2009).

331 düşük-orta riskli renal transplant hasta grubunda gerçekleştirilen bir Faz 2 çalışmasında, tofasitinib'in yüksek doz ve düşük doz gruplarıyla siklosporin arasında 6 ve 12 aylık takipte biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyonun önlenmesi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak 12 aylık takipte glomerüler filtrasyon hızının her iki doz tofasitinib grubunda siklosporin'e göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Vincenti F.ve ark.,2012).

Yukarıda detaylı olarak farmakolojik etkileri açıklanan immunsupresif ilaçların yaygın şekilde yer aldığı klinik transplantasyon pratiğinde, bireysel hasta profiline uygun yeterli immunsupresyonu sağlayacak ve advers etkileri minimuma indirecek immunsupresif tedavinin belirlenmesi temel hedeftir (Kuypers DRJ.ve ark.,2002). Mevcut immunsupresif ajanların akut rejeksiyon riskinin yönetiminde oldukça başarılı olması araştırmacıları transplantasyon sürecinin uzun süreli sorunlarına odaklanmaya yönlendirmiştir. Transplantasyon bekleyen hasta sayısının gün geçtikçe artması ve uygun donör bulunmasının zorluğu transplantasyon sonrasında uzun süreli hasta ve greft sağkalımının sağlanmasının önemini artırmaktadır. İmmunsupresif ilaçlarla ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak gelişen fonksiyonel greft kaybının ilaç dozlarının optimize edilmesi ile önlenebileceği öngörülmektedir (Evenepoel P.ve ark.,2001) (Meier-Kriesche HU.ve ark.,2003).

2.4. İMMUNSUPRESİF TEDAVİLERLE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

Böbrek transplantasyonu hastalarında immunolojik tolerans gelişmemesinden dolayı uzun dönemde olumlu sonuçlar elde edebilmek için yaşam boyu immunsupresyon zorunludur (Rostaing L.ve ark.,2023). İdame immunsupresyon tedavileri terapötik penceresi dar olan ilaç kombinasyonlarıyla sürdürülebilmektedir ve bu ilaçlar birbirleriyle ya da diğer ilaçlarla etkileşerek sıklıkla advers ilaç reaksiyonları ortaya çıkarmaktadır.

İlaçların Güvenliliği Hakkında Yönetmeliğin 4. maddesinde tanımlandığı şekilde, advers ilaç reaksiyonu (AİR); bir ilaca karşı gelişen zararlı ve amaçlanmayan yanıtı; ciddi advers reaksiyon ise ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı ya da belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe neden olan advers reaksiyonu ifade etmektedir (28973 sayılı Resmi Gazete 15 Nisan 2014).

AİR'lerin ortaya çıkmasında hastayla ilişkili risk faktörleri kabul edilen cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, sosyo-kültürel düzey, beslenme durumu, alkol-sigara kullanımı, karaciğer-böbrek yetmezliği ve genetik polimorfizm ilaç etkisini değiştiren ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin klinikte önemini artıran faktörlerdir (Büyükuysal RL.,2022).

AİR'lerin ortaya çıkmasında ilaç etkileşimlerinin rolüne ilişkin çalışmalarda sonuçlar farklılık gösterse de, advers reaksiyonların yaklaşık %25'inin ilaç etkileşimlerine bağlı olduğu bildirilmektedir (Büyükuysal RL.,2022) (Gül Z.ve ark.,2017). 117 böbrek hastasının dahil edildiği bir kesitsel çalışmada karşılaşılan 50 AİR'nin %26'sının ilaç etkileşimleri sonucunda ortaya çıktığı saptanmıştır (Shahraki TG.ve ark.,2020). İtalya'da 1990-2007 aralığındaki advers ilaç reaksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada bildirilen AİR'lerin %21.7'sinin İİE'ler nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiştir (Leone R.ve ark.,2010).

Transplantasyon yapılan hastalarda özellikle nefrotoksisite, nakil sonrası gelişen diabetes mellitus, lökopeni, anemi, dislipidemi, hipertansiyon ve viral infeksiyonlar hastaların yaşam kalitesi açısından kritik önem taşımakta (Rostaing L.ve ark.,2023) ve bunların ilaç etkileşimleri ile bağlantılı olabileceği bilinmektedir. Dar terapötik pencereleri nedeniyle immunsupresif ilaçların kullanımı sırasında bazen tek bir ajana bazen de ilaç kombinasyonuna bağlı çok sayıda advers etki ortaya çıkabilmektedir.

2.4.1. NEFROTOKSİSİTE

Kalsinörin inhibitörü (KNİ) ilaçlara bağlı nefrotoksisite transplantasyondan kısa bir süre sonra reversibl olarak ya da transplantasyondan 3-6 ay sonra irreversibl olarak ortaya çıkabilmektedir (Rostaing L.ve ark.,2023). 119 böbrek-pankreas transplant alıcısında takrolimus nefrotoksisitesinin değerlendirildiği bir klinik çalışmada, nakil sonrası ilk 10 yıl boyunca yapılan böbrek biyopsileri 1yıl sonra hastaların %76.4'ünde, 5 yıl sonra %93.5'inde ve 10 yıl sonra %96.8'inde takrolimus'a bağlı lezyonların geliştiğini göstermiştir (Nankivell BJ.ve ark.,2003). Araştırmacılar, erken immün aracılı lezyonların ve bunu izleyen kronik kalsinörin inhibitörü nefrotoksisitesinin nakilden 1 yıl sonra böbrek fonksiyonunun ya da sağ kalımının bozulmasına yol açtığını ileri sürmüşlerdir. 2016 yılında aynı araştırmacıların yaptığı başka bir çalışmada, 200 böbrek-pankreas alıcısından oluşan daha büyük bir çalışma grubunda iki kalsinörin inhibitörü arasında karşılaştırma yapabilmek için siklosporin ve takrolimus alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Takrolimus bazlı tedavinin daha az erken KNİ nefrotoksisitesi ve daha az rejeksiyon atağı ile siklosporin tedavilerine göre daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (Nankiwell BJ.ve ark., 2016).

Kalsinörin inhibitörleriyle ilişkili nefrotoksisite akut (dolayısıyla reversibl) ya da kronik olabilmekte, 3 aydan uzun sürebilmekte ve irreversibl böbrek hasarına yol açabilmektedir. Takrolimus tedavisiyle ilgili olarak, çok dar bir terapötik pencereye sahip olduğu göz önüne alındığında nakil sonrası erken dönemde TAK ilişkili nefrotoksisite, Basiliksimab ya da antitimosit globulinlerle indüksiyon tedavisinden yararlanılarak kısmen önlenebilmektedir (Rostaing L.ve ark.,2023).

2.4.2. NÖROTOKSİSİTE

Transplantasyon sonrası nörolojik komplikasyonlarla yaygın olarak karşılaşmaktadır. (Zivkovic SA.ve ark.,2010). Bu komplikasyonlar önemli derecede morbidite ile ilişkilidir ve transplant alıcılarının yaklaşık üçte birinde nörolojik değişiklikler görülmektedir. Çeşitli transplantasyon türlerinde karşılaşılan ve yaygın olarak görülen erken nörolojik komplikasyonların daha çok terapötik indeksi dar olan immunsupresif ilaçlara bağlı olarak ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Kalsinörin inhibitörleri (KNİ) nörolojik advers etkilerden sorumlu tutulan temel immunsupresif ilaç grubu olarak bilinmekte olup nörotoksisitenin olası bazı mekanizmalarla ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (Anghel D.ve ark., 2013). Siklosporin ve takrolimus lipofilik özellikleri nedeniyle özellikle düşük molekül ağırlıklı lipoproteine (LDL) bağlanarak taşınmakta ve kolesterol konsantrasyonlarındaki azalmaya bağlı olarak ekspresyonu artan LDL reseptörleri ile astrositlere taşınmaktadır, bu nedenle belli koşullarda ilaç alımının artması kan beyin bariyeri hasarına neden olabilmektedir. Diğer yandan nörotoksisite, KNİ varlığında artan ve endotel hücre hasarına neden olabilen endotelin ile ilişkilendirilmiş, bu koşullarda ortaya çıkan semptomların akut hipertansif ensefalopati ya da posterior reversibl ensefalopati (PRES)yi taklit ettiği düşünülmüştür. Siklosporin ve takrolimus nörotoksisitesine kısmen mitokondriyal enerji üretiminin azalması, serbest radikal oluşumu ve apoptotik/ nekrotik hücre ölümü de aracılık edebilmektedir.

Nörotoksik etkiler santral ya da periferik düzeyde ortaya çıkabilmekte, KNİ'lerin major santral nörotoksik etkisi tipik olarak beyinde beyaz maddenin posterior bölgelerini tutan patolojilerdeki PRES'e benzemektedir.

Akinetik mutizm, toksik ensefalopati ve nöbet riski de diğer majör yan etkiler arasında yer almaktadır. Minör santral yan etkiler ise hastalarının yaklaşık %40'ında (majör etkilerden daha sık) ortaya çıkmakta, uykusuzluk, görme bozuklukları, başağrısı, tremor, parestezi ve ruh hali değişiklikleri şeklinde bulgu vermektedir. Majör semptomlar immunsupresif ilaç dozlarının azaltılması ile tedavi edilmekte ve bazı transplantasyon merkezlerinde uygun durumlarda sirolimus tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Nörotoksisitenin minör semptomları ise semptomatik tedavi ile kolayca yönetilebilmektedir.

2.4.3. NAKİL SONRASI GELİŞEN DİABETES MELLİTUS (NSDM)

NSDM böbrek transplantasyonundan sonra sık karşılaşılan bir komplikasyon olup, olguların %70-80'inde nakilden sonraki ilk 3-6 ay içinde teşhis edilmektedir. NSDM patofizyolojisinde bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direnci ile birlikte beta-hücre disfonksiyonu yer almaktadır (Oliveras L.ve ark.,2024). 40 yaş üstü hastaların, beta-hücre fonksiyonunun bozulduğu ve insülin direncinin ortaya çıktığı bu AİR için daha fazla risk altında olduğu bilinmektedir (Rostaing L.ve ark.,2023). Ayrıca ailede DM öyküsü olması, obezite, metabolik sendrom, etnik köken ve bazı immunsupresif tedavi rejimleri de diğer risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır.

mTOR inhibitörleri NSDM ile yakından ilişkili bulunmuş ve bu durumun morbidite ve mortaliteyi önemi ölçüde artırdığı bildirilmiştir (Nguyen LS.ve ark.,2019). Renal transplant hastalarında yapılan klinik araştırmalarda, mTOR inhibitörü kullanan hastalarda standart bir tedavi rejimi ile karşılaştırıldığında NSDM sıklığında artış bildirilmiştir.

Kalsinörin inhibitörleri de pankreas beta-hücrelerinde apoptoz ve insülin üretiminde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle TAK, siklosporin'e kıyasla daha yüksek diabetojenik etkiye sahiptir. Bir sistematik meta-analizde böbrek nakli hastalarında TAK kullanımının siklosporin'e kıyasla NSDM riskini daha fazla artırdığı bildirilmiştir (Oliveras L.ve ark.,2024).

Perioperatif dönemde yüksek dozda kullanılan kortikosteroidler karaciğerde glukoneogenezi artırarak ve insülin duyarlılığını azaltarak hiperglisemiye neden olabilmektedir. Bu etkiler doz-bağımlı olup steroid dozu azaltıldıktan sonra bazı

hastalarda geri dönüşümlü olabilmektedir. Gerçekten de yapılan çalışmalarda kortikosteroid dozunun azaltılmasının NSDM riskini %31 oranında azalttığı gösterilmiştir.

2.4.4. HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR

Solid organ transplantasyonu sonrasında anemi, lökopeni ve trombositopeni tabloları görülebilmekte; post-transplant dönemde kullanılan ilaçlar, hastanın maruz kaldığı infeksiyonlar ve kemik iliği fonksiyonu gibi faktörlere bağlı olarak çeşitli sitopeni paternleri ortaya çıkabilmektedir (Barry M.ve ark.,2018). Lökopeni ile genellikle transplantasyon sonrası ilk aylarda karşılaşılırken; anemi herhangi bir zamanda, özellikle de greft fonksiyonu yetersiz olduğunda ortaya çıkabilmektedir (Rostaing L.ve ark.,2023). Lökopenik böbrek transplant alıcıları fırsatçı infeksiyonlara yatkın olmakta, mutlak nötrofil sayımı 1000 hücre /L'den düşük olması infeksiyonlara yatkınlığı artırmakta, nötrofil sayısı azaldıkça ve nötropeni süresi uzadıkça infeksiyonların sıklığı ve şiddeti artmaktadır (Abbas F.ve ark.,2021). Antimetabolit etkili bir purin analogu immunsupresif ajan olan azatioprin, doza bağlı bir şekilde ve tedavi süresine bağlı olarak lökopeniye neden olabilmekte; azatioprinden kaynaklanan lökopeni genellikle dozun düşürülmesi ya da ilacın kesilmesiyle geri çevrilebilmektedir (Barry M.ve ark.,2018).

Transplantasyon sürecinin erken ya da geç dönemlerinde eritropoietin (EPO) üretiminin azalması, özellikle MMF, azatioprin, sirolimus gibi immunsupresif ajanların kemik iliği üzerindeki baskılayıcı etkisi, allogreft disfonksiyonu, çeşitli viral ya da bakteriyel infeksiyonlar gibi farklı nedenlerle ortaya çıkabilen aneminin önlenmesi ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (Yang Y.ve ark., 2015). Düzenli izlem, uygun immunsupresif tercihi, infeksiyonların erken tespiti ve tedavisi, vitamin düzeylerinin takibi anemi yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Folik asit, B6, B12 ve D vitamini takviyeleri ile antiinflamatuvar ve antioksidan ilaçlar da böbrek transplant alıcılarının tedavi programına uygun şekilde dahil edilmelidir (Szumilas K.ve ark.,2023).

2.4.5. DİSLİPİDEMİ

Böbrek transplant alıcıları kardiyovasküler risklere katkıda bulunan çok sayıda faktörle karşı karşıya kalmaktadır. Kardiyovasküler hastalık patogenezinde rol oynayan yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, etnik köken gibi değiştirilemeyen risk faktörlerinin yanısıra diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi değiştirilebilir faktörler nakilden sonra da mortalite ve morbidite üzerinde etkili olmaya devam etmektedir. İmmünesupresif ilaçlar ve bozulmuş greft fonksiyonu bu komorbiditelerin alevlenmesini güçlü bir şekilde etkileyebilmektedir (Rostaing L.ve ark.,2023).

Dislipidemi sıklıkla immünesupresif tedavinin olumsuz bir etkisi olarak gelişmekte, transplantasyon sonrası ilk aylarda yaygın görülmekte ve günlük kortikosteroid dozu azaltıldığında önemli ölçüde iyileşebilmektedir. Siklosporin, mTOR inhibitörleri ve prednisolon esas olarak lipid değişikliklerinde rol oynamaktadır (Mathis AS.ve ark.,2004). Dislipidemi tedavisinde kılavuzlarda, transplantasyon hastaları için özel durumlar dikkate alınarak diyet ve HMG-CoA redüktaz inhibitörü “statinler” önerilmektedir. Hem siklosporin hem de statin grubu ilaçların birçoğu (atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, lovastatin) esas olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilmesine ve metabolik ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkma olasılığı yüksek olmasına karşın statinler, siklosporin maruziyetinde artışa neden olmamaktadır. Bunun aksine, siklosporin statinlerin kan konsantrasyonlarında önemli bir yükselmeye neden olmakta ve kullanılan statine bağlı olarak bu etki daha belirgin hale gelmektedir. Örneğin, siklosporin ile lovastatin kombinasyonu halinde kan düzeyleri atorvastatinden çok daha fazla artmaktadır. Miyopati veya rabdomiyolizden kaçınmak için lipid düşürücü ajanların dozunun azaltılması önerilmektedir. Takrolimus, sirolimus ve everolimus ile statinler arasında klinik olarak ilgili etkileşimlerin olmadığı bilinmektedir (Monostory K.,2018).

2.4.6. HİPERTANSİYON

Hipertansiyon böbrek transplantasyonundan sonra oldukça yaygın karşılaşılan bir klinik tablodur ve nakil sonrası ilk haftalardan itibaren gözlenebilmektedir. Patogenezinde transplantasyon cerrahisi, immunsupresif ilaç kullanımı (özellikle kalsinörin inhibitörleri), kronik ya da akut greft rejeksiyonu gibi faktörler yer almaktadır (Severova-Andreevska G.ve ark.,2019). Antihipertansif ajanların çoğunun (β -adrenoseptör blokerleri, α 1-adrenerjik reseptör antagonistleri, α 2-adrenerjik reseptör agonistleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri) immunsupresiflerin farmakokinetiğini etkilemesi beklenmezken, diltiazem, verapamil veya amlodipin gibi kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi özel dikkat ve immunsupresif kan konsantrasyonlarının sık izlenmesini gerektirmektedir (Monostory K.,2018). Bu antihipertansif ilaçların oluşturduğu CYP3A enzimlerinin inaktivasyonu, sonuç olarak kalsinörin inhibitörleri veya mTOR inhibitörlerinin kan konsantrasyonlarında kalıcı bir artışa yol açmaktadır. Sirolimus ve verapamil ile tedavi edilen transplant alıcılarında hem sirolimus hem de verapamil'in kan konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir.

Transplantasyon hastalarında ortaya çıkan hipertansiyonun tedavisinde karvedilol sıklıkla kullanılmakta, karvedilol ile siklosporin arasında farmakokinetik ilaç etkileşimi gözlenmekte ve kan konsantrasyonlarının terapötik aralıkta tutulması için siklosporin dozlarının %10-20 oranında azaltılması önerilmektedir (Kaijser M.ve ark.,1997) (Bader FM.ve ark.,2005). KDIGO kılavuzları, böbrek nakli sonrası hipertansiyon tespit edildiğinde ilk basamak antihipertansif ajan olarak bir kalsiyum kanal blokeri ya da anjiyotensin reseptör blokeri tercih edilmesini önermektedir (KDIGO Blood pressure work group,2021). Anjiyotensin II reseptör blokerleri kullanımı ile akut böbrek hasarı riskinin yüksek olduğu saptandığından ayrıca değişen uyku düzenini geri çevirmede kalsiyum kanal blokerlerinin nokturnal kullanımı daha etkili olduğundan transplant hastalarında bu ilaç grubu daha fazla tercih edilmektedir (Rebelo RNS.ve ark.,2023).

Hipertansiyon, nefrotoksisite ya da nakil sonrası gelişen diabetes mellitus gibi advers etkilerin, kalsinörin inhibitörlerinin belatacept ile değiştirilmesi ya da bu ilaçların düşük dozunun mikofenolat mofetil/everolimus ile kombine edilmesi yoluyla önemli ölçüde iyileştirilebileği bildirilmiştir (Rostaing L.ve ark.,2023).

2.4.7. İNFEKSİYONLAR

Organ nakli hastaları, nakillerin %20-40'ında karşılaşılan bakteriyel infeksiyon gelişimi açısından yüksek risk altındadır (Monostory K.,2018). Çeşitli infeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotikler arasında, makrolid grubu eritromisin ve klaritromisin'in immunsupresif ajanlarla etkileşim potansiyeli taşıdığı bilinmektedir. Bu makrolidler CYP3A substratlarıdır ve CYP3A4 enzimlerine bağlanarak bu enzimi tamamen inaktive eden bir kompleks oluşumuna yol açmaktadır. İn vitro bulgular, Siklosporin/Takrolimus ya da Sirolimus/Everolimus plazma konsantrasyonlarının eritromisin veya klaritromisin ile eş zamanlı tedavinin bir sonucu olarak arttığına ilişkin klinik gözlemlerle doğrulanmıştır (Kovarik JM.ve ark.,2006) (Westphal JF.,2000).

Greft başarısızlığının önemli bir nedeni de yeni infeksiyon ya da latent virüslerin reaktivasyonu olarak ortaya çıkan viral infeksiyonlardır (Monostory K.,2018) Transplantasyondan sonra, özellikle CMV-seropozitif donörlerden nakledilen ve seronegatif alıcılarda en sık görülen viral infeksiyon CMV'dir. CMV infeksiyonunun profilaksisi ve tedavisi için genellikle asiklovir, gansiklovir ve valgansiklovir (gansiklovirin ön ilacı) uygulanmakta, bu antiviral ilaçların hiçbirisi ilaç metabolize eden CYP'lerin veya UDP-glukuronil transferazların işlevini etkilememekte ve sonuç olarak immunsupresiflerin karaciğer düzeyinde farmakokinetik özelliklerini değiştirmemektedir. Bununla birlikte, asiklovir ve gansiklovir, esas olarak idrarda değişmemiş bileşikler olarak elimine edilmekte, bu ilaçların renal klirensini azaltabilen bir ilaçla eş zamanlı tedavi nefrotoksisite ve lökopeni riskini arttırmaktadır (Mohammadpoor AH.ve ark.,2008) (Brum S.ve ark.,2008). Mikofenolat mofetil ile eş zamanlı uygulama sırasında, bu ilaçla asiklovir ve gansiklovir renal tübüler sekresyon düzeyinde önemli ölçüde yarışabilmekte ve böylece ilaç maruziyetinde artış nefrotoksisite ya da lökopeni riskinde artışa yol açabilmektedir.

Proteaz inhibitörlerinin çoğu klinik olarak önemli CYP3A4 inhibitörleri olduğundan immunsupresiflerle arasındaki güçlü metabolik ilaç etkileşimlerinin yönetimi büyük bir zorluk oluşturmakta, ritonavir destekli tedaviler, kan konsantrasyonlarının sürekli izlenmesini ve immunsupresif dozlarının önemli ölçüde azaltılmasını (siklosporin için %5-20; takrolimus için %1-3,5) gerektirmektedir (Sheikh A.ve ark.,1999).

2.4.8. PSİKİYATRİK SORUNLAR

Transplant hastalarında karşılaşılan en yaygın psikiyatrik bozukluklar, çoğu durumda geri dönüşümlü olan anksiyete, depresyon, davranış bozuklukları ve uykusuzluk olup genellikle antidepresanlar, anksiyolitik ajanlar veya antipsikotiklerle tedavi edilmektedir. (Monostory K.,2018). Bu ilaçların çoğu CYP3A4 dışındaki enzimler tarafından metabolize edilmekte ve immunsupresiflerle metabolik ilaç etkileşimleri beklenmemektedir. Bununla birlikte, bazı antipsikotiklerin CYP3A4 indükleyici ya da inhibe edici özellikleri dikkate alınmalı, CYP3A substratı olan psikoterapötik ajanların (haloperidol, ketiapin, klonazepam, alprazolam) tedavide eş zamanlı uygulanması sırasında metabolik ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için immunsupresif kan düzeylerinin sürekli izlenmesi önerilmektedir.

2.5. İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE BÖBREK TRANSPLANTASYONUNDA İMMUNSUPRESİFLERLE İLİŞKİLİ OLASI ETKİLEŞİMLERİN ÖNEMİ

Bir ilacın etkisinin eş-zamanlı olarak kullanılan bir başka ilaç tarafından kalitatif ya da kantitatif şekilde değiştirilmesiyle ortaya çıkan durum “ilaç-ilaç etkileşimleri” (İİE) olarak adlandırılmakta (Ayenew W.ve ark.,2020); etkileşimler, literatürde ciddiyet derecesine ya da etkileşim mekanizmasına göre çeşitli şekillerde değerlendirilmektedir. İİE’ler ciddiyet derecesine göre major, orta dereceli ve minör etkileşimler olarak sınıflandırılmaktadır. Genellikle tolere edilebilir olarak kabul edilen minör etkileşimler için tıbbi müdahaleye gerek duyulmamakta, orta dereceli etkileşimler bazı durumlarda müdahale gerektirebilmektedir. Terapötik başarısızlık, hospitalizasyon, kalıcı hasar ve ölüm majör etkileşimlerin sonuçları olarak bilinmektedir. Bu tür etkileşimler hastalarda telafisi mümkün olmayan advers etkilere ve sağlık sistemine yüksek tutarda ek maliyete yol açabilmektedir.

Tüm ilaç advers etkilerinin yaklaşık %20-30’unun İİE’lerden kaynaklandığı ve bunların %70’inin klinik olarak dikkat gerektirdiği (yaşlılarda bu oran %80) ve bu etkileşimlerin bazılarının geri dönüşü olmayan advers olaylara yol açabildiği bilinmektedir (Ataei S.ve ark.,2019). Norveç’te yapılan bir klinik çalışmada, ölümlerin yaklaşık %18’inin doğrudan ya da dolaylı olarak İİE’lerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Buajordet I ve ark.,2001). 2018 yılında yayımlanan bir sistematik inceleme ve meta-

analizde genel olarak hospitalize hastaların %33'ünün ve yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastaların %67'sinin hastanede kaldıkları süre boyunca en az bir İİE ile karşılaşabildiği gösterilmiştir (Zheng WY.ve ark.,2018). 2022 yılında yayımlanan bir diğer çalışmada, Nefroloji Polikliniği'ne kabul edilen renal transplant hastalarının reçeteleri retrospektif olarak incelenmiş; toplamda 94 reçetede, 21'i majör, 34'ü orta düzey ve 144'ü minör düzeyde olmak üzere hastaların tedavi sürecini etkileme potansiyeli taşıyan çeşitli ilaç etkileşimleri saptanmıştır (Mutluay R.ve ark.,2023).

Ölüm vakalarının ilaçlarla olan ilişkisinin retrospektif olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada, ölüm sayısının 1135, ilaçla ilişkili olduğu saptanan ölüm sayısının 73 (%7), ilaçlara bağlı ölümlerde saptanan ilaç-ilac etkileşim oranının %44 olduğu saptanmıştır (Montane E.ve ark.,2018). İlaç etkileşimleri açısından en önemli risk faktörlerinin polifarmasi, hastanın yaşı ve ilacın terapötik indeksi olduğu belirtilmiştir (Marquito ve ark., 2014) (Sanchez-L VA.ve ark., 2016).

Bir ilacın plazmadaki minimum etkin konsantrasyonu (MEK) ile minimum toksik konsantrasyonu (MTK) arasındaki doz aralığını ifade eden terapötik indeks (terapötik pencere ya da güvenlik aralığı), etkileşmelerin klinik önemini artıran ve advers reaksiyonlara yol açan ilaçla ilişkili önemli faktörlerden biridir. Dar terapötik aralıklı ilaçların plazma konsantrasyonunun terapötik aralıkta kalması ve ilaçtan minimum toksisite ile en uygun yanıtın alınabilmesi için ilaç-kan düzeylerinin izlenmesi ve gerektiğinde dozların bireyselleştirilmesi önem taşımaktadır. 3.basamak bir hastanede 200 hastada ilaçla ilişkili sorunların değerlendirildiği bir çalışmada ilaçla ilişkili 172 sorun tanımlanmış, en sık karşılaşılan sorun olarak ilaç etkileşimleri (%63) ve advers reaksiyonlar (%10.5) bildirilmiştir. (Iyer K.ve ark.,2018). Ayrıca terapötik indeksi dar olan ilaçların, ilaçla ilişkili sorun geliştirme riskinin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. İlaçlarla ilişkili sorunlar arasında yer alan İİE'ler, hem öngörülebilir hem de önlenabilir olmaları nedeniyle özellikle önem taşımaktadır. İİE'ler sadece advers etkilere neden olmamakta aynı zamanda bir ya da daha fazla ilacın terapötik etkinliğini de azaltabilmektedir (Holm J.ve ark.,2014).

Gerçek İİE'ler klinikte tanımlanmış ve kanıtlanmış etkileşimleri, potansiyel İİE'ler ise bir ilacın eş zamanlı uygulanan bir diğer ilacın etkisini değiştirme olasılığını ifade etmektedir (Jazbar J.ve ark.,2018). Potansiyel İİE'lerin belirlenmesinin advers ilaç reaksiyonlarının önlenmesine, tıbbi bakımın etkinliğinin ve kalitesinin artırılmasına katkı sunarken bu konudaki klinik bilgi ve farkındalığı da geliştireceği kabul edilmektedir (Yaşar YK.ve ark.,2020). Potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri riski reçete edilen medikasyon sayısı, ileri yaş, böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, komorbid hastalıkların varlığı ve polifarmasi durumu ile artmaktadır (Li L.ve ark.,2024).

Literatürde yaygın olarak kullanılan polifarmasi tanımı 5 ya da daha fazla ilacın birlikte kullanılmasını ifade etmektedir. Ayrıca eşzamanlı 6 ya da daha fazla ilaç, potansiyel olarak uygunsuz ilaç kombinasyonları ya da tıbbi olarak gerekenden fazla ilaç kullanımı ifadeleriyle de karşılaşılmaktadır (Khandeparkar A.ve ark.,2017). Günde 10 ve daha fazla sayıda ilaç kullanımı ise major ya da hiper-polifarmasi olarak tanımlanmaktadır (Masnoon N.ve ark.,2017). Polifarmasi ile ilişkili sorunları belirlemek, önlemek ve yönetmek için kapsamlı bir multidisipliner yaklaşım gerekmektedir (Shahzadi A.ve ark.,2022). Polifarmasi ilaçlarla ilişkili olarak ortaya çıkabilecek advers olay riskinin artmasına neden olmakta (Alomar MJ. 2014) İİE'ler için de risk oluşturmaktadır. Tedavi plânında yer alan ilaç sayısı arttıkça, ilaç etkileşimleri ve buna bağlı advers ilaç reaksiyonu gelişme riskinin arttığı çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Brezilya'da, 472 hastanın değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, ortalama advers ilaç reaksiyonu görülme sıklığının %16.2 olduğu ve hospitalizasyon sürecinde tedaviye eklenen her bir ilacın bu oranda ortalama %10 artışa sebep olduğu saptanmıştır (Ribeiro MR.ve ark.,2018). Kronik böbrek hastalarının değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise, tedavi protokolüne eklenen her bir ilacın etkileşim olasılığında 2.5 kat artışa neden olduğu bildirilmiştir (Marquito AB.ve ark.,2014). Bununla birlikte, kronik böbrek hastalarında polifarmasi ile ilgili bilimsel literatür sınırlıdır.

Transplant alıcılarının tedavisi immunsupresif ilaçların da dahil olduğu çoklu ilaç tedavisi olarak bilinmekte, bu durum özellikle erken postoperatif dönemde klinisyenlerin ilaç etkileşimlerini göz önünde bulundurmasını zorlaştırmaktadır. İmmunsupresiflerin bazıları CYP3A4 ve CYP3A5 ile metabolize edilmekte; kan konsantrasyonları, eliminasyon yarı ömürleri ve sonuç olarak etkinlik ve toksisiteleri eş zamanlı tedaviler

ile değişebilmekte, bu nedenle çoklu ilaç tedavisi sırasında optimum dozaja özel dikkat edilmesi gerekmektedir. İmmunsupresif tedavi rejimlerini uygularken her müdahalenin ilaç kan konsantrasyonunda önemli değişikliklere yol açabileceği unutulmamalıdır (Monostory K.,2018).

İİE'ler etkileşim mekanizmalarına göre farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler şeklinde sınıflandırılmaktadır.

2.5.1. FARMAKOKİNETİK İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Bir ilacın eş zamanlı olarak kullanıldığı diğer bir ilacın absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ya da ekskresyonu gibi farmakokinetik parametrelerini değiştirmesi sonucunda ortaya çıkan ilaç-ilaç etkileşimleri olarak tanımlanmaktadır (Manitpisitkul W.ve ark.,2009). Bu etkileşimler sonucunda bir ilaç diğerinin plazma düzeyini yani vücuttaki kinetiğini değiştirmekte ve sonuçta ilacın terapötik etkinliğinde azalma ve/veya ilaç toksisitesi gelişebilmektedir. Gastrointestinal sistem, enterohepatik sirkülasyon, doku bağlayıcı ve protein bağlayıcı bölgeler, biliyer ekskresyon, ilaç metabolizma enzimleri ve ilaç taşıyıcı sistemler potansiyel farmakokinetik etkileşim bölgeleri olarak kabul edilmektedir (Pond SM.1984).

Absorpsiyon düzeyindeki İİE'ler; bir ilacın eş zamanlı uygulanan diğer ilacın uygulama yerindeki absorpsiyon hızını ya da derecesini değiştirmesi sonucunda karşılaşılan etkileşimler olup çeşitli şekillerde ortaya çıkabilmektedir (Kayaalp SO.ve ark.,2009).

Mide boşalma hızını ya da intestinal hareketleri değiştirebilen bir ilaç, eşzamanlı kullanılan diğer ilacın absorpsiyon hızını veya derecesini değiştirerek absorpsiyon düzeyinde ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Metoklopramid ve domperidon gibi prokinetik etkili ilaçların siklosporin ile birlikte uygulandığında, siklosporin'in absorpsiyon hızında artışa yol açması absorpsiyon düzeyinde bir farmakokinetik etkileşim örneğidir. Opioid analjezikler ise mide boşalmasını yavaşlatarak eşzamanlı uygulanan diğer bir ilacın absorpsiyonunu geciktirebilmektedir.

Mide pH'ını etkileyen bir ilaç, birlikte uygulanan katı farmasötik şeklindeki diğer ilacın parçalanmasını, çözünürlüğünü ve sonuçta absorpsiyon hızını değiştirebilir. Örneğin, Histamin H-2 reseptör antagonisti ilaçlar ve proton pompa inhibitörleri mide

pH'ını artırmak suretiyle asidik yapıdaki ilaçların daha fazla iyonize olmasını sağlayarak absorpsiyonlarını azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada, klinikte yaygın kullanılan proton pompa inhibitörleri olan lansoprazol ve rabeprazol'un transplantasyon sonrası 1. yılda MMF üzerine etkisi değerlendirilmiş ve 30 mg lansoprazol ile birlikte kullanıldığında MMF kan düzeylerinin anlamlı şekilde düştüğü gösterilmiştir (Miura M.ve ark.,2008). Bu çalışmada etkileşimin temel etki mekanizmasının pH'ın artması ve MMF'nin absorpsiyonunun azalması olduğu saptanmıştır.

Mide ya da bağırsak lümeninde bir ilaç diğer ilacı bağlayabilir ya da onunla kompleks oluşturarak absorpsiyonunu yavaşlatabilir ya da tamamen engelleyebilir. Örneğin, safra asitlerini bağlayıcı etkisi olan kolestiramin ve benzer yapıdaki kolestipol gibi ilaçlar hipertrigliserideminin eşlik ettiği hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılmakta olup digoksin ve varfarin gibi dar terapötik pencereye sahip bazı ilaçları da bağlayarak bunların absorpsiyonunu ve dolayısıyla terapötik etkinliğini azaltabilirler. Bazı antasitler, demir preparatları ya da kalsiyum içeren ilaçlar immunsupresiflerle kompleks oluşturabilir ve absorpsiyonu azaltabilir. Siklosporin ve takrolimus alüminyum ya da magnezyum içeren antasitlerle eş zamanlı kullanıldığında absorpsiyonları azalabilir.

Mide-bağırsak epitelinde absorpsiyonla ilişkili mekanizmaları etkileyen ya da epitelin yapısını bozan bir ilaç diğerinin absorpsiyonunu etkileyebilmektedir. Bağırsak çeperinde P-gp (P-glikoprotein) ve CYP3A4 düzeyinde etkileşimler olduğu ve klinik açıdan önem taşıyan transmembran taşıyıcı proteinlerden biri olan P-glikoprotein ksenobiyotiklerin hücre dışına atılmasında rol aldığı böylece intraselüler ilaç konsantrasyonlarını azalttığı bilinmektedir (Büyükokuroğlu ME.ve ark.,2019). P-gp inhibitörleri ya da indükleyicileri bu taşıyıcıyı etkileyerek absorpsiyonu değiştirebilmektedir. Örneğin, P-gp inhibitörü olduğu bilinen verapamil; takrolimus ve siklosporin'in absorpsiyonunu artırırken P-gp indükleyici etkisi olan rifampin bu ilaçların absorpsiyonunu azaltma potansiyeline sahiptir.

Transplantasyondan sonra, immunsupresif ajan olarak siklosporin kullanan hastalarda p-glikoprotein ve/veya CYP3A4 enzimlerinin, antidepresan etkisi nedeniyle yaygın kullanılan St John's Wort ile indüksiyonu sonucu siklosporinin biyoyararlanımının ileri düzeyde azalması ile tedavinin yetersiz kaldığını ve rejeksiyon

geliştiğini bildiren klinik çalışmalar bulunmaktadır (Breidenbach T.ve ark.,2000). F.Ruschitzka ve ark. tarafından 2 kalp transplant hastasında Siklosporin ile St John's wort etkileşimine bağı akut rejeksiyon geliştiği bildirilen bir olgu sunumu yayımlanmıştır (Ruschitzka F.ve ark,2000).

Dağılım düzeyinde İİE'ler; ilaçların vücutta dağılım fazında (absorpsiyon sonrası kan dolaşımından doku ve organlara geçiş sürecinde) karşılaşılan etkileşimler olup; ilaçların hedef dokulara ulaşımını ve etkilerini önemli ölçüde değiştirebilmektedir (Kayaalp SO.ve ark.,2009).

İlaçların dağılımını etkileyen temel faktörler; plazma proteinlerine bağlanma, doku bağlanma kapasitesi, lipofilik/hidrofilik özellik ve vücut kompartmanlarına dağılım hacmi olarak sıralanmaktadır.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların bağlanma noktaları için birbirleriyle yarışması sonucunda, plazma proteinine afinitesi fazla olan ilacın, diğer ilacı bağlanma yerinden uzaklaştırarak ayrılan ilacın serbest fraksiyonunun artmasına dolayısıyla da etkisinin belirginleşmesine yol açması sonucunda karşılaşılan etkileşimlerdir. Mikofenolat mofetil'in aktif metaboliti mikofenolik asid plazma proteinlerine (özellikle albumin'e) yüksek oranda bağlanmaktadır. Aynı bağlanma yerini kullanan bir ilacın (örn.fenitoin, propranolol, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) tedavide eş zamanlı kullanılması durumunda, bağlanma yerinde MPA ile yarışarak serbest MPA düzeyini artırabilir ve toksisite riski ortaya çıkabilir. İlacın serbest fraksiyonu diğer vücut sıvılarında dağılarak etki yerine ulaştığı için, plazma proteininden ayrılan ilacın dağılım hacmi artar ve etkisinde artma beklenir. Ancak, total vücut sıvısı hacmi plazma sıvısı hacmine göre çok büyük olduğu için ve plazmadaki serbest ilaç, total vücut sıvı hacminde dağılarak seyreltildiği için etkideki artış beklendiği kadar fazla olmaz. Ayrıca, serbest fraksiyondaki artış ilacın eliminasyonunda da hızlanma oluşturacağı için etkileşimin sonuçlarının kısa süreli olması beklenir.

Sikloporin ve takrolimus yüksek lipofilik özellik taşıyan ve dokuya yoğun dağılım gösteren immunsupresif ilaçlardır. Lipid düzeyindeki değişiklikler ya da lipofilik ilaçlarla kombinasyonları doku dağılımını etkileyebilmektedir. Örn. hiperlipidemi siklosporin'in dokuya dağılımını artırabilir. Vücut sıvı kompartmanlarında ortaya çıkan değişiklikler (örn. hipoalbuminemi, sıvı retansiyonu) de dağılımı

etkilemektedir. İmmüsupresif ilaç uygulanan transplant hastalarında bu durum klinik olarak önemlidir.

Metabolizma (biyotransformasyon) düzeyinde İİE'ler; bir ilacın metabolizmasından sorumlu CYP enziminin eş zamanlı kullanılan diğer ilaç tarafından indüksiyonu ya da inhibisyonu sonucunda karşılaşılan etkileşimlerdir (Kayaalp SO.ve ark.,2009). Bu enzimlerin aktivitesini etkileyen ilaç ya da faktörlerin göz önünde bulundurulması etkileşimlerin önlenmesi açısından kritik önem taşımaktadır (Büyükuysal RL.,2022). Özellikle düşük molekül ağırlıklı immüsupresiflerin metabolizma sürecinde yer alan enzimlerin fonksiyonel polimorfizmlerinin ve immüsupresif ajanlar ile diğer ilaçlar arasındaki metabolik ilaç etkileşimlerinin nakil alıcılarının terapötik rejimlerindeki klinik öneminin güncel özetini sunan bir derlemede, immüsupresiflerin istenmeyen birçok yan etkisinin ya da terapötik başarısızlığının bu ilaçların metabolizmasındaki farklılıklar ya da değişikliklerden kaynaklandığı açıklanmıştır (Monostory K.,2018). Bir hastanın ilaç metabolize etme kapasitesi, genetik varyasyonlardan veya ilaç metabolize eden enzimlerin ekspresyonundaki ve aktivitelerindeki değişikliklerden büyük ölçüde etkilenecek, ilacın farmakokinetiğini ve dolayısıyla etkinliğini ya da toksisitesini önemli ölçüde değiştirebilmektedir. Rutin klinik uygulamada kan konsantrasyonu izlenerek dozaj düzenlense bile, ilaç metabolizmasındaki bireyler arası değişkenlik, özellikle dar terapötik indekse sahip ilaçlar için bireyselleştirilmiş ilaç tedavisini gerektirmektedir. Bir ilacın farmakokinetiğini potansiyel olarak etkileyebilecek genetik ve genetik olmayan faktörlerin belirlenmesi, kişiye özel farmakoterapinin ön koşuludur (Shah RR.ve ark.,2012).

Çok sayıda ilacın metabolizmasından sorumlu sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi (enzimler ve izoenzimler) büyük ölçüde karaciğer mikrozomlarında bulunmaktadır. İlaç metabolizmasına katkısı en fazla (%35-40) olan enzimin CYP3A4 olduğu bilinmektedir. Metabolizması CYP3A4 enzimi aracılığıyla gerçekleştirilen statin grubu antihiperlipidemik ajanlar olan atorvastatin ve simvastatin CYP3A4 inhibitörleri (örn. Omeprazol, Itrakonazol) ile birlikte eş zamanlı kullanıldığında, statinlerin toksik etkisi olan rabdomyoliz oluşma riski artmaktadır. Siklosporin de CYP3A4 yoluyla atorvastatin metabolizmasını inhibe ederek ve organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP1) yoluyla hepatik alımını azaltarak atorvastatin'in serum konsantrasyonunu

artırabilmektedir. Bu durum miyopati, rabdomiyoliz ve akut böbrek hasarı potansiyeli taşıdığından atorvastatin için terapötik ilaç monitorizasyonu (TİM) ve serum konsantrasyonuna bağlı doz azaltımı önerilmektedir. İİE'lerin klinik komplikasyonlarını önlemede ya da azaltmada etkili bir yöntem olsa da yüksek performanslı sıvı kromatografisi analizlerinin kullanımını gerektiren TİM birçok merkezde bulunmamaktadır. Bazı ilaç veri tabanları, eş zamanlı olarak siklosporin kullanan hastalarda atorvastatin dozunun günde 10 mg'dan fazla olmamasını önermektedir ve klinik çalışmaların çoğunda siklosporin bazlı immunsupresif rejimlerde 10 mg/gün atorvastatin kullanılmıştır. Takrolimus ve statinler arasındaki olası İİE'ler, siklosporine kıyasla daha az şiddetli olduğundan atorvastatin kullanması gereken böbrek transplant alıcısında bu riskleri azaltmak için başka bir olası yaklaşım da siklosporin yerine takrolimusun kullanılmasıdır. Enzim indüksiyonu ise inhibisyona göre daha yavaş gerçekleşmekte, klinik etki birkaç gün ya da hafta sonra ortaya çıkmaktadır. İndüksiyon sonucu, ilacın eliminasyonu hızlanmakta, plazma ilaç düzeylerinde dolayısıyla ilaç etkinliğinde azalma gözlenmektedir.

Ekskresyon (itrah) düzeyinde İİE'ler; bir ilacın eş zamanlı uygulanan diğer ilacın vücuttan ekskresyonunu etkilemesi sonucunda ortaya çıkan etkileşimlerdir (Kayaalp SO.ve ark.,2009). Özellikle değişmeden atılan ilaç fraksiyonunun ekskresyonunda önemli rolü olan böbreklerden ilaç itrahında rol alan başlıca mekanizmalar; glomerüler filtrasyon, tubüler sekresyon ve tubüler reabsorpsiyon olarak bilinmektedir. Böbrek kan akımını dolayısıyla da glomerüler filtrasyon hızını azaltan bir ilaç eşzamanlı uygulanan diğer ilacın itrahını azaltarak plazma düzeylerinin artmasına neden olabilmekte ve ilaç etkisinde şiddetlenmeye yol açabilmektedir. Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar, aminoglikozid grubu antibiyotikler gibi nefrotoksik ajanlar renal prostaglandinleri baskılayarak böbrek kan akımını azaltabilir ve takrolimus ya da siklosporin gibi bazı ilaçların atılımını yavaşlatarak toksisite riskini artırabilir.

Böbreklerden itrah düzeyindeki farmakokinetik ilaç etkileşimlerinde en sık karşılaşılan mekanizma tubüler sekresyon düzeyinde olup; ilaçlar tubüler salgılanma sırasında, proksimal tubül hücreesindeki taşıyıcı sistem için aralarında yarışarak birbirlerinin taşıyıcı moleküle bağlanmasını engellemekte ve tubüler sekresyonu azaltmaktadır. Bu etkileşim sonucunda, ilacın böbrekten atılan miktarı azalmakta ve

plazma düzeyleri artmaktadır. İmmüsupresif ilaçlar da organik anyon ya da katyon taşıyıcılarını inhibe edebilmektedir. Ayrıca siklosporin ve takrolimus proksimal tübül hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyona yol açarak reabsorpsiyonu bozabilmekte ve böylece ilaca bağlı nefrotoksisiteye neden olabilmektedir.

2.5.2. FARMAKODİNAMİK İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Bir ilacın birlikte kullanıldığı diğer ilacın etkisini etki mekanizması düzeyinde, farklı mekanizmayla da olsa aynı ya da ters yönde bir etki oluşturarak değiştirmesi sonucunda ortaya çıkan ilaç-ilaç etkileşimleri olarak tanımlanmaktadır (Kayaalp SO.ve ark.,2009). Farmakodinamik etkileşimlerde bir ilacın diğerinin etkisini artırmasına ya da azaltmasına bağlı olarak sinerjizma ya da antagonizma durumları gözlenmektedir.

Renal transplantasyon sürecinde, erken akut rejeksiyonun önlenmesi ve uzun dönem rejeksiyon profilaksisinin sağlanması için temel strateji sinerjistik ilaçların birlikte kullanılmasıdır. Bu amaçla, kalsinörin inhibitörleri, mTOR inhibitörleri ve antiproliferatif ilaçlar kortikosteroidlerle kombine edilmektedir. Tedavinin amacına ulaşabilmesi için immüsupresif ilaçların etkinliği yüksek iken toksisite oranının düşük olması beklenmektedir (Halloran PF.,2004). Bununla birlikte, TAK ve CsA'nın birlikte uygulanması böbrek üzerindeki additif etkiler nedeniyle nefrotoksisite riskini ve şiddetini artırabilmektedir. Klinik deneyimler, bu ilaç kombinasyonunun serum kreatinininde artış ve glomerüler filtrasyon hızında azalma ile doğrulandığı üzere renal toksisitede artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Sinerjik etkileşimler (sinerjizma); aditif etkileşim (sumasyon) ve supra-aditif etkileşimler (potansiyalizasyon) şeklinde ortaya çıkabilmektedir:

İki ilacın birlikte oluşturdukları farmakolojik etki, ilaçların tek başlarına ayrı ayrı gösterdikleri farmakolojik etkinin toplamına eşit ise ortaya çıkan İİE aditif ilaç etkileşimi olarak tanımlanmaktadır.

İki ilaç birlikte kullanıldığında oluşan farmakolojik etki, ilaçların tek başlarına oluşturduğu farmakolojik etki toplamından daha fazla ise sözkonusu İİE supra-aditif etkileşim (potansiyalizasyon) olarak tanımlanmaktadır. Tiroid hormonu müstahzarlarının kalpte beta-adrenerjik reseptör sıklığını artırmak suretiyle katekolaminlerin (örn.adrenalinin) kardiyak etkilerini güçlendirmesi supra-aditif etkileşim örneğidir.

Farmakokinetik ve farmakodinamik düzeyde ortaya çıkan ilaç-ilac etkileşimleri hem yatan hem de ayakta tedavi gören hastalarda önemli medikasyon hatalarıdır ve hastaların hastaneye yatışına ya da hastanede kalma süresinin uzamasına neden olarak sağlık sistemine ek yük getirmektedir (Kopp BJ ve ark.,2006). Bu nedenle, transplantasyon sürecinde, potansiyel ilaç-ilac etkileşimlerinin başarılı bir şekilde yönetilmesi, rejeksiyon riskinin azaltılması ve toksisitenin önlenmesi açısından klinik olarak büyük önem taşımaktadır.

Transplant hastalarında progresif ve yaşamı tehdit eden komorbiditelerin karakteristiğinin, reçete edilen ilaç sayısının, hospitalizasyon sıklığının ve bunların yaşam kalitesine etkisinin, olası ilaç etkileşimlerinin ve bunlarla ilişkili faktörlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve önlemeye yönelik gerekli tedbirlerin alınması sağlık sisteminde oluşacak ek maliyetin önlenmesi açısından da önemlidir. Klinik önemi ve insidansı dikkate alındığında özellikle terapötik aralığı dar olan immunsupresif ajanları kullanan renal transplant hastalarında ilaç etkileşimlerinin önlenmesi farmakoterapide dikkat edilmesi gereken temel nokta olarak karşımıza çıkmaktadır. Böbrek transplantasyonu yapılan hasta sayısının giderek arttığı ve bu hastaların potansiyel ilaç etkileşimi ve advers ilaç reaksiyonları için duyarlı bir grup olduğu düşünüldüğünde, potansiyel ilaç etkileşimlerinin belirlenmesini ve bu etkileşimlerle ilgili farkındalık oluşturulmasını böylece toksisite ya da rejeksiyonun önlenmesini sağlayan çalışmaların önemi giderek artmaktadır. Bununla birlikte bu tür çalışmaların sağlık sisteminde oluşacak olan ek yükün önüne geçilebilmesine katkı sunabileceği de düşünüldüğünden tezimize konu olan bu çalışma planlanmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma 1 Ocak 2018-31 Mart 2022 tarih aralığında, renal transplantasyon cerrahisi sonrası Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli kliniklerinde yatışı olan, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden epikriz bilgilerine ulaşılabilen hastalarda retrospektif olarak planlanmıştır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

3.2.1. DAHİL ETME KRİTERLERİ

- *18-70 yaş arasında olan hastalar
- *İdame immunsupresif rejime (Takrolimus, Siklosporin, Mikofenolat mofetil, Sirolimus, Everolimus, Azatioprin, Kortikosteroid) ek olarak bir ya da daha fazla nonimmunsupresif ilaç tedavisi alan böbrek transplantasyon hastaları
- *Transplantasyon sonrası hospitalize dönemdeki hastalar
- *Transplantasyon sonrası medikasyon verilerine ulaşılabilen hastalar

3.2.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ

- *18 yaş altı ve 70 yaş üzeri hastalar
- *Böbrekle eş zamanlı ek organ transplantı yapılmış hastalar
- *Post-transplant dönemde herhangi bir nedenle başka hastaneye sevk edilen hastalar
- *Medikasyon verilerine ulaşılamayan hastalar

Hastaların çalışmaya dahil edilmesinde önceki akut rejeksiyon olaylarına ilişkin herhangi bir sınırlama bulunmamaktadır.

3.3. VERİ ANALİZİ ve İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HBYS'ye kayıtlı ve dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların demografik özellikleri ve klinik verileri kaydedilmiştir. Her hasta epikrizi ayrı ayrı taranarak yaş, cinsiyet, donör tipi, tedavi protokolünde yer alan toplam ilaç sayısı, hastanede yatış süresi, hastaların aldığı immunsupresif tedavi protokolü bilgilerine ulaşılmıştır. Hastaların kullandığı tüm immunsupresif ve non-immunsupresif ilaçlar kaydedilmiştir. Gerekğinde kullanılan ilaçlar ve bitkisel ürünler dikkate alınmamıştır.

İİE taraması Drugs.com çevrim-içi etkileşim yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Drugs.com® ilaç etkileşimi veri tabanı; etkileşimlerin dereceleri (majör, moderate (orta dereceli) ve minör olarak), açıklamaları, literatür bilgisi ile birlikte bu etkileşimlerin kontrolüne ilişkin önerileri de içeren bilgileri sağlamaktadır.

Bu yazılıma göre etkileşimler 3 gruba ayrılmaktadır;

Major etkileşimler: Klinik önemi yüksek olan etkileşimlerdir. Bu etkileşimin öngörüldüğü iki ilacın birlikte kullanılmasından kaçınılması önerilir. Etkileşimin oluşturduğu risk faydadan daha ön plandadır.

Moderate (orta dereceli) etkileşimler: Klinik önemi orta derecede olan etkileşimlerdir. Bu etkileşimin öngörüldüğü iki ilacın birlikte kullanılmasından genellikle kaçınılması, yalnızca spesifik durumlarda kullanılması önerilir.

Minör etkileşimler: Klinik olarak minimal anlamlıdır. Risk değerlendirilir ve en az düzeye indirmek için tedavi izleme planı oluşturulabilir.

Çalışmamızda daha fazla klinik öneme sahip olduğu bilinen majör etkileşimlerin sıklığı araştırılmış ve olası etkileşim riskinin potansiyel sonuçları da değerlendirilmiştir. İki ilaç ya da dozaj formunun birbiriyle karıştırılması sırasında kimyasal ve/veya fiziksel geçimsizlikler olarak tanımlanan “farmasötik etkileşimler” çalışma kapsamında olmadığı ve “Drugs.com” yazılımı tarafından desteklenmediği için değerlendirilmemiştir.

Etkileşimlerde yer alan ilaç grupları Anatomik ve Terapötik Kimyasal (ATC) Sınıflandırma Sistemi ile kategorize edilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda değerlendirilecek olan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapmaları ile normal dağılım göstermeyenler ise medyan ve çeyreklikler (interquartile range [IQR]) ile sunulmuştur. Niteliksel değişkenler yüzdeleri ile ifade edilmiştir.

Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması, parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (student t testi) ve tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile yapılmış, yerine getirilmediğinde bunların non-parametrik karşılığı olan Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması için ise Ki-kare testi kullanılmıştır.

Major ilaç etkileşim sayısını etkileyen faktörlerin bir arada ve birbirinden bağımsız etkisinin değerlendirilmesi için çok değişkenli lineer regresyon analizi yapılmıştır. Bu analiz sırasında majör etkileşim sayısı bağımlı değişken, cinsiyet, yaş, donör tipi, kullanılan ilaç sayısı ve hastanede yatış gün sayısı bağımsız değişkenler olarak tanımlanmıştır. Modelde kalma düzeyi olarak $p < 0,05$ seçilmiştir. Analizler yapılırken SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır. Regresyon analizi bulguları sunulurken modelde kalan anlamlı değişkenlerin regresyon katsayısı ve standart hataları, t değerleri ve anlamlılık düzeyleri gösterilmiştir.

3.5. ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI

Çalışmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmesi en önemli sınırlamayı oluşturmaktadır. Klinik verilere ulaşımındaki kısıtlılıklar nedeniyle “Drugs.com” veri tabanı ile saptanan ilaç etkileşimlerinin kliniğe yansıyor yansımadığı tespit edilememiş, potansiyel risk oluşturan etkileşimlerin belirlenmesi ‘klinik kullanımdaki olası risk’e dikkat çekilmesi düzeyinde kalmıştır. İİE’leri taramak ve tespit etmek için yalnız bir veri tabanı ve yazılım kullanılması da bir diğer sınırlılıktır.

3.6. ETİK ONAY

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği’nden, projede bildirilen tarih aralığında Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden veri kullanım izni alınmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu çalışma protokolünü onaylamıştır (KA EK-227).

4. BULGULAR

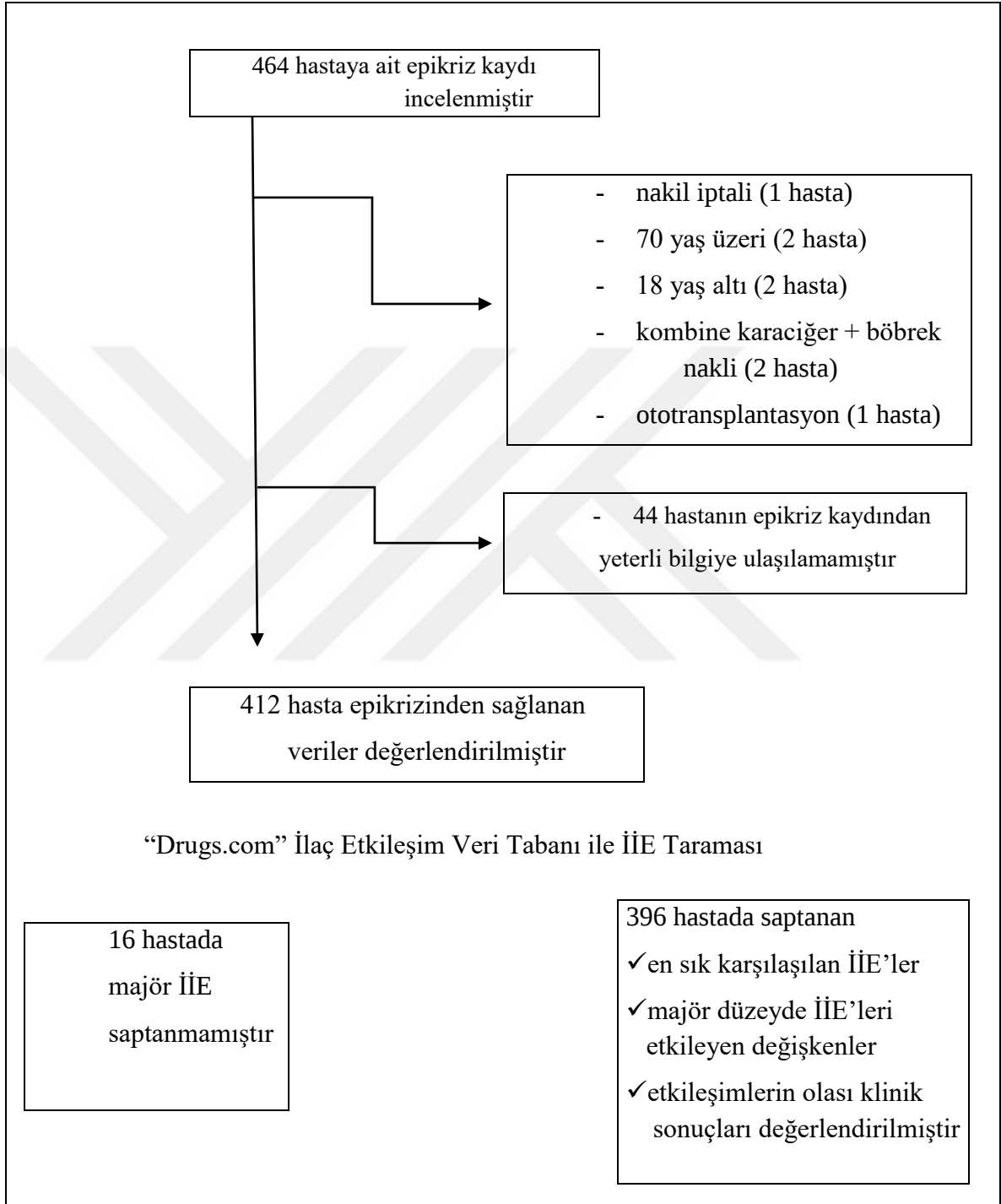
4.1. ÖRNEKLEM SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ

Çalışmamızda 464 hastanın epikriz kayıtları taranmış; bunlardan 1'i nakil iptali, 2'si 70 yaş üzeri, 2'si 18 yaş altı, 2'si kombine karaciğer ve böbrek nakli olması ve 1'i oto-transplantasyon nedeniyle tedavi protokolünde immunsupresif ilaç bulunmadığı; 44 hasta ise epikrizlerinde yeterli bilgiye ulaşılamadığı için değerlendirme dışı bırakılmış; 412 hastanın epikriz bilgilerinde yer alan veriler kullanılarak çalışma tamamlanmıştır (Şekil-4.1. Çalışmanın Akış Şeması).

412 hastanın; cinsiyete göre dağılımı 300 erkek (%72.8) ve 112 kadın (%27.2) şeklindedir. Yaş gruplarına göre sınıflandırma yapıldığında, 194 hastanın (%47.1) 40 yaş ve altı; 218'inin (%52.9) ise 41 yaş ve üstü olduğu belirlenmiştir. 390 hastaya (%94.7) canlı bir donörden, 22 hastaya (%5.3) ise kadavra donörden transplantasyon uygulanmıştır. Transplantasyon cerrahisi sonrası hastanede yatış süresinin 227 hastada (%55.1) 10 gün ve daha az; 185 hastada ise (%44.9) 11 gün ve daha fazla olduğu görülmüştür. Hasta başına kullanılan toplam ilaç sayısı ortalama±standart sapma değeri $16,86 \pm 3,73$ olup; 15 ve daha az sayıda ilaç uygulanan hasta sayısı 170 (%41.3) iken 16 ve daha fazla ilaç alanların sayısı 242 (%58.7) bulunmuştur. Değerlendirme kriterlerinin minimum, maksimum, ortalama±standart sapma değerleri Tablo-4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Değerlendirme Kriterleri

	MİNİMUM	MAKSİMUM	ORTALAMA ± STANDART SAPMA
YAŞ	18	69	41,30±12,59
HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ POST-OP (GÜN)	4	55	11,20±5,32
TOPLAM İLAÇ SAYISI	9	33	16,86±3,73
İMMUNSUPRESİF İLAÇ SAYISI	2	7	3,99±0,60
DİĞER İLAÇ SAYISI	6	29	12,88±3,63
TOPLAM İİE SAYISI	9	98	27,08±13,84
MAJÖR İİE SAYISI	0	19	2,78±2,40



ŞEKİL 4.1. Çalışmanın Akış Şeması

4.2. MAJÖR İİE SIKLIĞINI ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

Hastaların epikriz kayıtlarından elde edilen tedavi protokollerinde yer alan ilaç bilgileri “drugs.com” ilaç veri tabanına aktarılarak tespit edilen majör İİE’ler değerlendirilmiştir. Katılımcıların demografik ve klinik özelliklerine göre ortaya çıkan major etkileşim sayılarının dağılımı Tablo-4.2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2.1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

Majör ilaç-ilac etkileşim sıklığını etkileyen risk faktörleri

DEĞİŞKEN	n	MAJÖR İİE SAYISI	p
CİNSİYET			
Erkek	300	2,65±2,29	
Kadın	112	3,11±2,66	0,088*
YAŞ GRUPLARI			
30 yaş ve altı	99	2,66±0,23	
31-40 yaş	95	3,15±0,27	
41-50 yaş	114	2,43±0,17	
51 yaş ve üzeri	104	2,93±0,27	0,149*
40 yaş ve altı	194	2,90±2,51	
41 yaş ve üzeri	218	2,67±2,30	0,338*
DONÖR TİPİ			
Canlı	390	2,65±2,30	
Kadavra	22	5,05±2,97	<0,001**
TEDAVİDE KULLANILAN TOPLAM İLAÇ SAYISI			
15 ve daha az	170	1,42±0,11	
16 ve daha fazla	242	3,41±2,73	<0,001**
HASTANEDE YATIŞ GÜN SAYISI			
10 gün ve daha az	227	2,27±1,80	
11 gün ve daha fazla	185	3,40±2,86	<0,001**
*t-test, **Mann Whitney U, ***One Way ANOVA			

4.2.1. CİNSİYETİN MAJÖR İİE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ

Kadınlarda ortalama 3,11 ve erkeklerde ortalama 2,65 majör etkileşim saptanmış; cinsiyetler arasında majör İİE sayısı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.088$). Ancak, majör etkileşim sayısını etkileyen değişkenler lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde kadınlarda anlamlı şekilde daha fazla majör İİE ile karşılaşmıştır ($p=0.048$) (Tablo-4.2.2).

Tablo 4.2.2. Major İlaç Etkileşimi Sayısını Etkileyen Değişkenlerin Lineer Regresyon Analizi ile İncelenmesi

DEĞİŞKEN	B±SE*	t	p**
Toplam ilaç sayısı	0,235±0,030	7,878	<0,001
Hastanede yatış gün sayısı	0,094±0,021	4,478	<0,001
Kadın cinsiyet (ref: erkek)	0,461±0,233	1,980	0,048
Kesim noktası	-2,360±0,486	-4,852	<0,001
*regresyon katsayısı ve standart hata, **anlamlılık düzeyi			

Majör etkileşim sayısı bağımlı değişken, cinsiyet, yaş, donör tipi, kullanılan ilaç sayısı ve hastanede yatış gün sayısı bağımsız değişkenler olarak tanımlanmıştır.

4.2.2. YAŞ FAKTÖRÜNÜN MAJÖR İİE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 18-70 yaş aralığındaki hastalar yaş grubuna göre majör İİE sayısı açısından değerlendirildiğinde; temel olarak 40 yaş ve altı hasta grubunda saptanan ortalama majör İİE sayısı 2,9 iken 41 yaş ve üzeri grupta ortalama 2,67 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.338$). Yaş aralıklarına göre hasta grupları artırıldığında da (30 yaş ve altı, 31-40 yaş, 41-50 yaş, 51 yaş ve üzeri) gruplar arasında da majör İİE sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.149$).

4.2.3. DONÖR TİPİNİN MAJÖR İİE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ

Kadavra donörden transplantasyon uygulanan hastalarda ortalama 5,05 ve canlı donör grubunda ortalama 2,65 majör İİE saptanmış; etkileşim sayısı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

4.2.4. KULLANILAN İLAÇ SAYISININ MAJÖR İİE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ

Hastaların transplantasyon cerrahisi sonrası hastanede yatış sürecinde tedavi protokolünde yer alan toplam ilaç sayısı 9-33 aralığında olup tedavi sürecinde 15 ve daha az ilaç kullanan hasta grubunda karşılaşılan ortalama majör İEE sayısı 1,42 iken; 16 ve daha fazla ilaç kullanan grupta ortalama etkileşim sayısı 3.41'e yükselmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

4.2.5. TRANSPLANTASYON CERRAHİSİ SONRASI HASTANEDE YATIŞ SÜRESİNİN MAJÖR İİE SAYISI ÜZERİNE ETKİSİ

Transplantasyondan sonra hastanede yatış süresi 4-55 gün aralığında olup, yatış süresi 10 gün ve daha az olan hastalarda karşılaşılan ortalama majör İİE sayısı 2,27 iken hastanede kalış süresi 11 gün ve daha fazla uzadığında 3,40'a yükselmiş; fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

4.3. “DRUGS.COM” İLAÇ ETKİLEŞİM VERİ TABANI SONUÇLARININ GENEL ANALİZİ

Çalışmamızda 412 hastanın tedavi protokollerinin “drugs.com” ilaç etkileşim veri tabanı kullanılarak değerlendirilmeleri sonucunda majör, orta dereceli ve minör düzeylerde toplam 11.156 potansiyel ilaç-ilac etkileşimi ile karşılaşılmış; bunların 1144'ünün (%10.25) majör düzeyde olduğu saptanmış ve bu 1144 majör etkileşimin 652'si (%56.99) immunsupresif ilaçlarla ilişkili bulunmuştur (Şekil 4.3. Drugs.com veri tabanı değerlendirme sonuçlarına göre etkileşimlerin türleri).

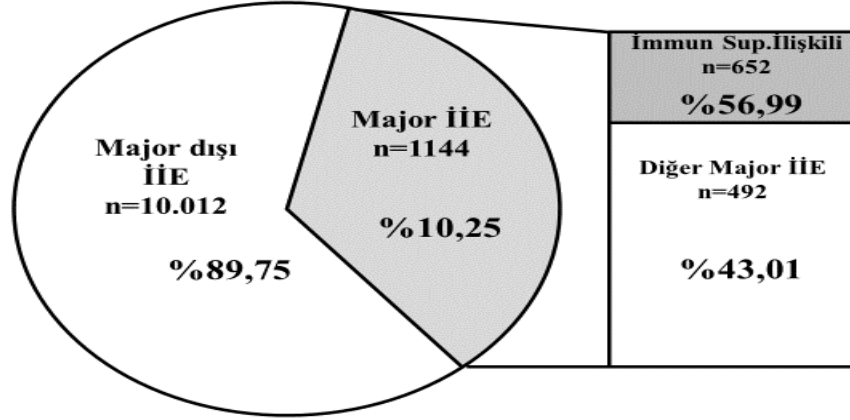
Drugs.com veri tabanı değerlendirme sonuçlarına göre;

16 hastada hiçbir majör İİE ile karşılaşılmamış;

0-1 etkileşim saptanan hasta sayısı 250 (%60.7) iken

162 hastada (%39.3) ise 2 ve daha fazla etkileşim görülmüştür.

Toplam= 11.156 etkileşim



ŞEKİL 4.3. Drugs.com Veri Tabanı Sonuçlarına Göre Etkileşimlerin Türleri

4.4. İMMUNSUPRESİF TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Çalışmamızda 7 farklı immunsupresif tedavi protokolü uygulandığı saptanmış; 349 hastada (%84.7) tercih edilen “Takrolimus + Mikofenolat Mofetil + Prednisolon” protokolü en yaygın kullanılan protokol olarak belirlenmiştir. Uygulanan immunsupresif tedavi protokollerinin hasta sayısına göre dağılımı **Tablo 4.4.**’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. İmmunsupresif Tedavi Protokolleri

TEDAVİ PROTOKOLÜ	SAYI	%
TAKROLİMUS + MİKOFENOLİK ASİT + PREDNİSOLON	349	87,66
TAKROLİMUS + MİKOFENOLİK ASİT	28	6,65
TAKROLİMUS + PREDNİSOLON	11	1,9
TAKROLİMUS	9	1,58
TAKROLİMUS + MİKOFENOLİK ASİT + SİKLOSPORİN + PREDNİSOLON	6	0,95
TAKROLİMUS + MİKOFENOLİK ASİT + AZATİOPRİN + PREDNİSOLON	5	0,63
TAKROLİMUS + MİKOFENOLİK ASİT + EVEROLİMUS + PREDNİSOLON	4	0,63

4.5. “DRUGS.COM” İLAÇ ETKİLEŞİM VERİ TABANI SONUÇLARINA GÖRE SIK KARŞILAŞILAN POTANSİYEL İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE POTANSİYEL ETKİLEŞİM SONUÇLARI

Çalışmamızda tedavi protokolünde yer alan tüm ilaçlar drugs.com ilaç etkileşim veri tabanına aktarılmış; değerlendirme sonuçlarına göre majör düzeyde ilaç-ilac etkileşimi sayıları etkileşim potansiyeli olan ilaç çiftleri üzerinden hesaplanmıştır.

Tablo 4.5. En sık karşılaşılan majör düzeyde 10 ilaç-ilac etkileşimi ve potansiyel etkileşim sonuçları

İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMİ	n (%)	POTANSİYEL ETKİLEŞİM SONUCU
MMF + SULFAMETOKSAZOL	(% 26.3)	Rejeksiyon semptomları (idrar çıkışının azalması vb)
METOKLOPRAMİD + TRAMADOL	(% 10.2)	Santral sinir sistemi üzerine etkiler (Nöbet riski, Serotonin sendromu, vb)
TAK + OMEPRAZOL	(% 5.6)	Nefrotoksisite Nörotoksisite
TAK + FLUKONAZOL	(% 3.9)	Nefrotoksisite, Nörotoksisite QT interval uzaması
TRİMETOPRİM + POTASYUM SİTRAT	(% 3.4)	Hiperkalemi
TRİMETOPRİM + POTASYUM BİKARBONAT	(% 3.4)	Hiperkalemi
MMF + SEFTRİAKSON	(% 2.0)	Rejeksiyon semptomları
TAK + ESOMEPRAZOL	(% 1.7)	Nefrotoksisite
MEROPENEM + TRAMADOL	(% 1.6)	Santral sinir sistemi üzerine etkiler (Nöbet riski, vb)
ENOKSAPARİN + ASİRİN	(% 1.5)	Ciddi kanamalar

5. TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonu uygulanan hastalarda, rejeksiyonu önlemek için operasyon sonrası ilk dönemde tedavi protokolünde yer alan ilaç sayısı ve dozu oldukça yüksektir (Umana-Rivas M.ve ark.,2023). Transplant hastalarının primer tedavi planının temel ilaçları kabul edilen immunsupresif ilaçlar bu hastaların diğer klinik durumlarının tedavisinde kullanılmakta olan anti-hipertansif, anti-hiperlipidemik, anti-bakteriyel ve analjezik ajanlar gibi çok sayıda ilaçla etkileşim potansiyeline sahiptir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde, transplantasyon cerrahisinden hemen sonra transplant alıcılarının tedavi protokolünde çok sayıda ilaç (9-33; medyan16) yer aldığı ve “drugs.com” ilaç etkileşim veri tabanı değerlendirmelerine göre hastaların tamamında major ya da moderate düzeyde en az bir potansiyel İİE ile karşılaşılabilceği saptanmıştır. Literatürde renal transplantasyon sürecinde erken postoperatif dönemde (hastanın klinikte yatışı süresince) potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerini ve bunların oluşturabileceği advers etkileri değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada ayakta tedavi gören böbrek transplant hastalarında ilaç-ilaç etkileşim sıklığının ortalama %90 olduğu ve bu etkileşimin %80 oranında farmakokinetik düzeyde gerçekleştiği bildirilmiştir (Moradi O.ve ark.,2020). Bu çalışmada en sık etkileşen immunsupresif ajanların siklosporin ve mikofenolat mofetil, non-immunsupresif ajanın ise atorvastatin olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise renal transplant hastalarında majör etkileşimin belirgin olarak saptandığı non-immunsupresan ilacın lansoprazol olduğu bildirilmiştir (Tecen-Yucel K.ve ark.,2020). Bizim çalışmamızda, en sık etkileşim potansiyeli taşıyan non-immunsupresif ajanın trimetoprim-sulfametoksazol olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada hastaneye yatışı gerçekleşen böbrek transplant hastalarında ilaç etkileşim potansiyelinin yüksek olduğu ve bu etkileşimlerin %30’unun klinik olarak bulgu veren ciddi ilaç etkileşimleri şeklinde ortaya çıktığı (Bril F.ve ark.,2016), Nijerya’da yapılan başka bir çalışmada, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç etkileşimleri prevalansının %93.8 bulunduğu ve klinik olarak anlamlı kabul edilen etkileşimlerin büyük oranda majör düzeyde olduğu bildirilmiştir (Busari AA.ve ark.,2019). 2014 yılında yayımlanmış, İİE’lerle ilgili 34 çalışmayı kapsayan sistematik bir incelemede ise, ayakta tedavi gören ve hospitalize hastalarda İİE sıklığının sırasıyla %8.5 ve %19.2 olduğu bildirilmiştir (Nabovati E.ve ark.,2014).

Etkileşim sıklığındaki bu geniş varyasyonun, tedavi sürecine (yatan ya da ayaktan), çalışma metodolojisinin retrospektif ya da prospektif nitelikte olmasına, İİE tarama tespit yöntemine ve ilaç etkileşim veri tabanı değerlendirmelerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

İİE'lerin saptanmasında en sık kullanılan veri tabanlarının Lexi-Interact, Drugs.com, Micromedex ve Medscape olduğu görülmekte ve literatürde ilaç etkileşim veri tabanlarını değerlendiren ve karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bir üniversite hastanesinde dahiliye yoğun bakım kliniğinde, hastaların tedavi protokolünde yer alan antibiyotikler ile diğer ilaçlar arasındaki potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri retrospektif olarak taranmış, çalışmaya dahil edilen 62 hastada hastanelerde sıklıkla yararlanılan Micromedex, Medscape ve Drugs.com veri tabanları ile yapılan incelemeler sonucunda etkileşim sayıları sırasıyla 42, 112 ve 91 olarak belirlenmiş, ayrıca bu veri tabanları arasında etkileşim düzeylerinin de farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. (Kara E.ve ark.,2019). Oral antineoplastik ajanlarla ilişkili ilaç etkileşimlerini 2 farklı veri tabanı ile değerlendiren başka bir çalışmada, “Lexi-Interact” ve “Drugs.com” ilaç etkileşim veri tabanlarının %95 duyarlılıkla bu etkileşimleri saptadığı bildirilmiştir (Bossaer JB.ve ark.,2017). Drugs.com® ilaç etkileşim veri tabanı; ücretsiz ve kolay erişim sağlanabilen hem hasta/hasta yakını hem de sağlık profesyoneli kullanımına uygun, duyarlılığı yüksek, ilaç-ilaç etkileşimlerinin yanında ilaç-besin etkileşimlerini de değerlendiren kapsamlı bir kaynak olarak bilinmektedir (Akaeme OB.ve ark.,2019). Etkileşim dereceleri (majör, moderate ve minör olarak), açıklamaları, literatür bilgisi ile birlikte sözkonusu etkileşimlerin kontrolüne ilişkin önerileri de içeren bilgileri sağlamaktadır. Çalışmamızda, “drugs.com” veri tabanına göre değerlendirmeler sonucunda elde edilen potansiyel İİE'lerinin %10.25'inin majör düzeyde olduğu saptanmış ve majör etkileşimlerin %56.99'u tedavi protokollerinde yaygın şekilde yer alan immunsupresif ajanlarla ilişkili bulunmuştur (Şekil 4.3.).

İmmunsupresif tedavi sürecinin iyi yönetilmesi başarılı bir organ nakli için en kritik adımdır (Taşkiran E.ve ark.,2016). KDIGO kılavuzu önerilerine göre bir kalsinörin inhibitörünün bir anti-metabolit ajan ve kortikosteroid ile birlikte uygulanması günümüzde birçok transplantasyon merkezinde kabul görmüş iyi bilinen bir kombinasyondur. KNİ olarak takrolimus ve anti-metabolit ajan olarak MMF, grubundaki

diğer ilaçlara göre daha düşük rejeksiyon oranı ve daha iyi greft sağkalımı sağlamaktadır. “TAK + MMF + Kortikosteroid” kombinasyonu, 2020 yılında 5 Avrupa ülkesinde gerçekleştirilen çok-merkezli, prospektif ve gözlemsel RECORD çalışmasında en yaygın kullanılan üçlü tedavi rejimi olarak bildirilmiştir (Arnol M.ve ark.,2020). Literatürle uyumlu şekilde, çalışmamızda da en sık tercih edilen (%87.66) immunsupresif tedavi rejiminin “TAK + MMF + Prednisolon” kombinasyonu olduğu görülmüştür (Tablo 4.4.). Bu ilaçların transplant alıcısının kullanmakta olduğu diğer ilaçlarla olası etkileşimlerinin öngörülebilmesi, hasta güvenliğini artırmak, tedavi etkinliğini optimize etmek, sağlık hizmetleri maliyetini azaltmak gibi önemli avantajlar sağlarken potansiyel advers ilaç reaksiyonlarını önceden tespit ederek ilaçların ciddi yan etkilerini önlemek açısından da kritik önem taşımaktadır.

İlaç-ilaç etkileşimlerine bağlı advers olaylar günümüzde transplant alıcılarının tedavi sürecinde sorun olmaya devam etmektedir. Terapötik indeksi dar olan güçlü ve selektif immunsupresif ilaçların hipertansiyon, dislipidemi, infeksiyonlar ve psikiyatrik durumlar gibi organ yetmezliğine eşlik eden çeşitli hastalıkların tedavisine yönelik diğer ilaçlarla birlikte eş zamanlı kullanılmasının yaşamı tehdit eden ciddi ilaç-ilaç etkileşimlerine yol açabileceği unutulmamalıdır. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda transplant sonrası ilk 7 günde ilaç etkileşiminin değerlendirildiği bir çalışmada, sık görülen etkileşimlerin immunsupresif ilaç düzeyini (Örn. TAK ile prednisolonun eş zamanlı kullanımı sonucunda TAK düzeyinin değişmesi) ve potasyum konsantrasyonunu (Örn. Ramipril ile heparinin eş zamanlı kullanımı sonucunda hiperkalemi gelişimi) değiştirdiği, en sık advers olay potansiyelinin de nefrotoksisite (TAK ile ramipril etkileşiminin potansiyel sonucu) ve kardiyak advers olaylar (Prednisolon ile Amfoterisin-B etkileşiminin potansiyel sonucu) olduğu bulunmuştur (Amkreutz J.ve ark.,2017). Çalışmamızda ise %26.3 oranla en sık karşılaşılan major İİE’nin mikofenolat mofetil ve sulfametoksazolün eş zamanlı uygulanması sonucu ortaya çıkabileceği görülmüştür (Tablo 4.5.). Solid organ transplantasyonu sürecinde yaygın olarak birlikte reçete edilen bu iki ilaç arasında farmakokinetik düzeyde etkileşim olduğu, geniş spektrumlu bir antibiyotik olan trimetoprim-sulfametoksazol’ün mikrobiyata aracılığıyla MMF metabolizması üzerinde etki oluşturduğu, bu iki ilacın

eşzamanlı uygulanmasının sistemik MMF maruziyetinde azalma ile sonuçlandığı Dukaew N. ve ark. tarafından bildirilmiştir (Dukaew N.ve ark.,2023).

MMF, vücutta aktif formu olan MPA'ya dönüşmekte ve bu dönüşüm bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen β -glukuronidaz enzimi aracılığıyla gerçekleşmektedir. Trimetoprim-sulfametoksazol gibi geniş spektrumlu antibiyotikler mikrobiyotayı değiştirerek bu enzimin aktivitesini azaltabilmekte ve böylece MPA'nın sistemik biyoyararlanımının düşmesine yol açarak immunsupresif etkiyi zayıflatmaktadır. Bu nedenle iki ilaç arasındaki etkileşime bağlı olarak immunsupresif etkinliğin ve klinikte de idrar çıkışının azalması gibi rejeksiyon semptomlarının ortaya çıkma olasılığı gözönünde bulundurulmalı, tedavi sırasında MMF plazma düzeyleri düzenli olarak izlenmeli ve gerektiğinde doz ayarlamaları gerçekleştirilmelidir.

Çalışmamızda, çeşitli infeksiyonların tedavisinde sıklıkla tercih edilen ve 3. kuşak bir sefalosporin olan seftriakson'un da MMF ile eşzamanlı kullanıldığında majör düzeyde etkileşim potansiyeli taşıdığı saptanmıştır. Bu potansiyel etkileşim sıklığının %2 olarak tespit edildiği, etkileşim sonucunda MMF plazma düzeylerinin düşmesine bağlı olarak immunsupresif etkinliğin zayıflayabileceği ve böylece idrar çıkışının azalması gibi rejeksiyon semptomlarıyla karşılaşılabilen öngörülmektedir.

İmmunsupresif tedavi sürecinde bakteriyel infeksiyonların yanı sıra fungal infeksiyonlar da önemli derecede morbidite ve mortalite nedeni olduğundan, antifungal profilaksi transplantasyon sonrası tedavinin önemli bir bileşenidir (Monostory K.,2018). Azol sınıfı antifungal ilaçlar CYP3A4 enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederek esas olarak bu enzim tarafından metabolize edilen immunsupresif ilaçların metabolizmasını etkilemekte; özellikle kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri grubundaki ilaçlarla etkileşim sonucu bu ilaçların yıkımını azaltarak ve plazma düzeylerinde artışa yol açarak toksisite riskini artırabilmektedir. Retrospektif bir klinik çalışmada, 81 transplant alıcısında düşük doz (100 mg/gün) flukonazol kullanımı süresince TAK dozunun %20 oranında azaltıldığı; tedavi süresince rejeksiyon riski ya da ilaca bağlı herhangi bir advers olayla karşılaşmadığı bildirilmiştir (Johnston JP.ve ark.,2022). Çalışmamızda, TAK-flukonazol kombinasyonu %3.9 etkileşim sıklığı oranı ile sık karşılaşılan ilaç etkileşim çiftleri arasında 4. sırada yer almaktadır. Takrolimus'un plazma konsantrasyonunda artışa yol açma potansiyeli olan bu etkileşim farmakokinetik

düzeyde bir etkileşimdir. 2024 yılında yayımlanan bir olgu sunumunda, 20 yaşında bir böbrek transplant alıcısında TAK ve flukonazol arasındaki ilaç-ilaç etkileşimine dikkat çekilmiş; hastanın TAK kan konsantrasyonları transplantasyon sonrası 58. günde Candida albicans infeksiyonu için “flukonazol” uygulamasına kadar terapötik aralıkta izlenirken, 79.günde %125 ve 84.günde %212 artmıştır (Ferchichi K.ve ark.,2024). Bu iki ilacın potansiyel etkileşim sonuçları arasında nefrotoksisite (serum kreatinin artışı, oligüri), nörotoksisite (baş ağrısı, tremor, konfüzyon, nöbet gibi semptomlar), hiperkalemi (yüksek TAK düzeylerine bağlı olarak), QT interval uzaması ve kardiyak aritmiler yer almaktadır. Bununla uyumlu olarak, 2011 yılında Fransa’da yayımlanmış bir çalışmada, renal transplant hastalarında flukonazol uygulamasından sonra takrolimus konsantrasyonunun 1.33-2.45 kat arttığı bildirilmiş, 1 hastada ilaca bağlı advers etkiler (karaciğer disfonksiyonu, kreatinin düzeyinde artış ve hiperglisemi) gözlenmiştir (Gaies E.ve ark.,2011). Bu çalışmada gözlenen advers etkiler dikkate alındığında, bu kombinasyon tedavisi sırasında takrolimus dozunun terapötik ilaç takibi ile düzenlenmesi önerilmiş, doz önemli ölçüde (%33-66 oranında) düşürülmüştür. Ayrıca, Cheng S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu etkileşimin klinik yönetimi için TAK dozunun azaltılması, ilaç kan düzeyinin sık izlenmesi, böbrek fonksiyonlarının kontrolü ve gerekli durumlarda flukonazol alternatifi ilaç tedavisi olarak güvenli bir seçenek olan kaspofungine geçiş önerilmiştir (Cheng S.ve ark.,2020). Çalışmamızda, TAK ile flukonazol’ün eşzamanlı kullanımının majör etkileşim riski taşıdığı saptanmıştır (Tablo 4.5.). Bu etkileşimin drugs.com veri tabanında da belirtildiği gibi nörotoksisite potansiyeli taşıdığı unutulmamalı, klinik kullanımda bu advers etki açısından dikkatli olunmalıdır.

Kalsinörin, beyinde serebral korteks, striatum, substantia nigra, serebellum ve hipokampus gibi çeşitli bölgelerde eksprese edilmekte (Asai A.ve ark,1999), sinaptik iletim ve nöronal uyarılabilirlik için gerekli olan proteinlerin önemli bir düzenleyicisi olarak bilinmektedir (Baumgartel K.ve ark.,2012). KNI kullanan hastalarda nörolojik semptomlar transplantasyondan sonraki 4 hafta içinde ortaya çıktığında kalsinörin inhibitörü kaynaklı erken nörotoksisite olarak düşünülmektedir (Balderramo D.ve ark.,2011). Nörotoksisite hem terapötik dozlarda hem de yüksek siklosporin ya da takrolimus düzeylerinde ortaya çıkabilmekte, bu yan etkinin ilaca bağlı olduğu bazı

durumlarda tedavinin sonlandırılmasıyla birlikte klinik semptomların düzelmesinden anlaşılabilmektedir.

CYP3A enzimi ile metabolize olan bir diğer önemli ilaç grubu da proton pompa inhibitörleri (PPI)'dir. Cerrahi stres, kortikosteroidler ve MMF gibi bazı immunsupresif ilaçların renal transplantasyon sonrası dönemde gastrointestinal ülser ve kanama riskini artırdığı bilinmekte ve bu grup hastalarda PPI'ler sıklıkla reçete edilmektedir (Courson AY.ve ark.,2016). Bazı proton pompa inhibitörleri ile takrolimus'un eşzamanlı uygulanmasının TAK plazma konsantrasyonu önemli ölçüde arttırdığı, bu artışın da kreatinin düzeyinin değişmesi ile karakterize nefrotoksisite ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. (Takahashi K.ve ark.,2007). Bu tür bir etkileşimin öncelikle omeprazol ve lansoprazol ile bildirildiği, esomeprazol gibi benzer metabolik profile sahip diğer PPI'ler ile de ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (Maguire M.ve ark.,2012).

TAK ile PPI eş zamanlı uygulandığında ortaya çıkma potansiyeli olan bu etkileşim bizim çalışmamızda da en sık karşılaşılan 10 major etkileşim arasında yer almaktadır. Bu retrospektif çalışmada sıklıkla reçete edildiği görülen omeprazol ve esomeprazol'un majör etkileşim riski ile birlikte TAK konsantrasyon artışına bağlı ortaya çıkma olasılığı olan nefrotoksisite potansiyelini de taşıdığı görülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda lansoprazol, omeprazol ve esomeprazol kullanımı sırasında ortaya çıkan TAK konsantrasyon artışı rabeprazol ve pantoprazol kullanımı sırasında gözlenmemiş, bu durum omeprazol gibi metabolizması daha çok CYP2C19 bağımlı olan PPI'ların bu enzimdeki genetik polimorfizmden daha fazla etkilenmesi ile açıklanmıştır (Hosohata K.ve ark.,2008) (Takahashi K.ve ark.,2007)(Katsuki H.ve ark.,1997)(Sakai T.ve ark.,2001).Transplantasyon sürecinde idame immunsupresif tedavi ajanı olarak TAK uygulanan hastaların reçetesine PPI eklenecekse, öncelikle pantoprazol ya da rabeprazol gibi ilaç etkileşimlerine duyarlılığı daha az olduğu bilinen daha güvenli yeni kuşak ilaçların tercih edilmesi, bu hastaların TAK plazma düzeyleri açısından yakından izlenmesi ve gerektiğinde TAK dozunun uygun şekilde düşürülmesi önerilmektedir (Homma M.ve ark.,2002)(Itagaki F.ve ark.,2002).

Post-transplant dönemde, non-immunsupresif ilaçların kendi aralarındaki potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri de tedavi başarısını ve hasta güvenliğini doğrudan etkileyebilmektedir. Çalışmamızda da sık karşılaşıldığı saptanan bu tür etkileşim

örnekleri (örn. potasyum içeren ilaçlar ile trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonlarının yol açabileceği potansiyel etkileşimler) bulunmaktadır (Tablo 4.5.) Sistemik kullanılan ve geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajan olan Trimetoprim (TMP), distal böbrek tubullerinde sodyum kanallarını inhibe ederek sodyum reabsorpsiyonunu azaltmakta ve potasyum atılımını engellemekte; özellikle potasyum tutucu etkisi nedeniyle potasyum bikarbonat ve potasyum sitrat gibi potasyum içeren ilaçlarla birlikte kullanıldığında “hiperkalemi” riskini artırmakta ve bu durum ciddi renal ve kardiyak komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu ilaçların eş zamanlı kullanıldığı tedavi sürecinde, serum potasyum düzeyleri ve böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi önerilmekte; serum potasyum düzeylerinin 5 mmol/L’nin üzerine çıkmasının kardiyak aritmiler ve nadir de olsa kalp durmasına neden olabileceği unutulmamalıdır. Literatürde, bu tür etkileşimlere ilişkin klinik araştırmalarla desteklenen örnekler bulunmaktadır. Çalışmamızda da sık karşılaşılan ilaç etkileşimlerinden sorumlu ilaç çiftleri arasında yer alan potasyum bikarbonat ve sitrat ile TMP etkileşim sıklığı oranı %3.4 olarak belirlenmiştir. Klinikte yönetim önerileri olarak serum potasyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi ve gerektiğinde doz ayarlamaları yapılması, hiperkalemi riski yüksek hastalarda TMP yerine alternatif antibiyotiklerin tercih edilmesi değerlendirilebilir.

Çalışmamızda metoklopramid ve tramadol’ün birlikte kullanılmasının majör düzeyde bir etkileşime neden olabileceği de saptanmıştır. Bu bulgu literatürde bu iki ilacın etkileştiği ve aditif etki ile santral sinir sistemi depresyonu oluşturabileceğinin bildirildiği çalışmalarla uyumludur (Badin RC.ve ark.,2023).

Renal transplantasyon sonrası tedavi sürecinde özellikle erken dönemde, tromboprofilaksi amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparinlerin asetilsalisilik asit ile birlikte kullanılmasının kanama riskini artırabileceği bilinmektedir. Retrospektif bir çalışmada, böbrek ve böbrek/pankreas transplantasyonundan sonraki ilk 10 gün içinde enoksaparin ile düşük dozda aspirinin eş-zamanlı olarak uygulanmasının sonuçları değerlendirilmiş, 13 hastanın 9’unda majör kanama geliştiği ve kan transfüzyonu gerektiği bildirilmiştir (Shullo MA.ve ark.,2002). Çalışmamızda da etkileşim sıklığı %1.5 olarak belirlenen enoksaparin + aspirin kombinasyonunun potansiyel etkileşim

sonucu olarak ciddi kanama riski taşıdığı tedavi süresince göz önünde bulundurulmalıdır.

Advers ilaç reaksiyonları için risk oluşturan faktörler aynı zamanda ilaç-ilaç etkileşimlerinin klinik önemini de artırmakta, bu faktörler arasında yaş, polifarmasi, komorbid hastalıklar ve genetik yatkınlık yer almaktadır (Büyükuysal RL.,2022). Özellikle yaşlı hastalarda, polifarmasi durumu ilaçların metabolizması ve atılımındaki yaşa bağlı değişikliklerle birleşerek ilaç etkileşim riskini ve sıklığını artırmaktadır. Çalışmamızda farklı yaş gruplarında majör düzeyde potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri değerlendirilmiş; 30 yaş ve altındaki hasta grubunda ortalama majör İİE sayısı 2.66 iken 31-40 yaş aralığında 3.15, 41-50 yaş aralığında 2.43 ve 51 yaş ve üzerindeki hastalarda 2.93 bulunmuş; gruplar arasında İİE sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İleri yaş (65 yaş ve üzeri) polifarmasinin en önemli risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte 70 yaş ve üzeri hastalar çalışmamızda dışlama kriteri kapsamında değerlendirme dışı bırakıldığı ve çalışma grubumuzda 65 yaş üzerinde az sayıda hasta bulunduğu için yaş farklılıklarının majör düzeyde İİE sayısı açısından risk faktörü olarak saptanmadığı düşünülmektedir.

Polifarmasi (çoklu ilaç kullanımı) İİE riskini artıran en önemli faktörlerden biridir. Çeşitli çalışmalarda, kullanılan ilaç sayısı arttıkça ilaç-ilaç etkileşim riskinin ve buna bağlı olarak da AİR ortaya çıkma riskinin arttığı gösterilmiştir (Goldberg RM ve ark.,1996). Goldberg RM. ve ark., çalışmalarında tedavi rejiminde 2 ilaç bulunan hastalarda AİR riski %13 iken 7 ya da daha fazla sayıda ilaç alanlarda bu risk oranının %82'ye yükseldiğini göstermişlerdir. Brezilya'da bir eğitim araştırma hastanesinde gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada, ortalama AİR görülme oranının %16,2 olduğu ve tedaviye eklenen her ilacın AİR görülme oranında %10 artışa yol açtığı saptanmıştır (Ribeiro MR.ve ark., 2018). Kronik böbrek hastalarının yer aldığı başka bir çalışmada da reçeteye eklenen her ilacın ilaç etkileşim riskini 2,5 kat artırdığı bildirilmiştir (Marquito AB. ve ark.,2014). Bu literatür verileri ile uyumlu olarak çalışmamızda 15 ve daha az sayıda ilaç kullanan 170 hastada ortalama 1.42 olan majör İİE sayısı 16 ve daha fazla ilaç alanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde 3.41'e yükselmiştir.

Cinsiyetler arasındaki fizyolojik, immunolojik ve endokrin farklılıklar ilaçların farmakolojik özelliklerini dolayısıyla da etkinliğini değiştirebilmektedir (Büyükuysal RL.,2022). Bu farklılıklar nedeniyle kadınların erkeklere kıyasla 1.5-2 kat daha fazla oranda advers ilaç reaksiyonu gelişme riskiyle karşı karşıya olduğu bildirilen çalışmalar bulunmaktadır (Rademaker M., 2001) (Soldin OP.ve ark.,2011). Bir epidemiyolojik çalışmada da kadınların erkeklere kıyasla daha yüksek oranda advers ilaç reaksiyonuna maruz kaldığı bildirilmiş ve cinsiyet farkının AİR'yi etkileyen bir faktör olabileceğine vurgu yapılmıştır (Zopf Y.ve ark.,2008). Çalışmamızda, advers ilaç reaksiyonlarına duyarlılığı artırma potansiyeli olan majör ilaç-ilâç etkileşim sayısı açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ancak majör etkileşim sayısını etkileyen değişkenler lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde majör düzeyde İİE sayısının literatüre benzer şekilde kadınlarda anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0.048$). Cinsiyetin hastayla ilişkili diğer faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde ilaç etkileşimleri açısından risk faktörü olarak kabul edilebileceği anlaşılmaktadır.

Renal transplantasyon sürecinde ilaç-ilâç etkileşimlerinin donörün canlı ya da kadavra olmasından direkt olarak etkilenmediği ancak donör tipinin etkileşim gelişiminde indirekt etkileri olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Stenvinkel P.ve ark.,2013) (Nankivell B.ve ark.,2010). Kadavra donörlerde soğuk iskemik süresinin (organın vücut dışında geçen süresi) uzun olması, greft fonksiyonunda gecikmenin daha sık gözlenmesi, daha yüksek doz ve daha uzun süreli immunsupresif tedavi gereksinimi ve infeksiyon riskinin daha yüksek olması sebebiyle bu gruba çok sayıda antibiyotik uygulanması ilaç-ilâç etkileşimi potansiyelini artırmaktadır. 2015 yılında yayımlanmış bir meta-analizde, kadavra donör-nakilli hastalarda infeksiyon gelişme riskinin %20 oranında daha yüksek olduğu ve bu nedenle infeksiyonların profilaksisi ve tedavisine ilişkin protokollere bu hastaların daha fazla gereksinim duyduğu bildirilmiştir (Taminato M.ve ark.,2015). Literatürde yer alan bu bilgilerle uyumlu olarak bizim çalışmamızda, kadavra donörden transplantasyon uygulanan hastalarda ortalama 5,05; canlı donör grubunda ise ortalama 2,65 majör İİE saptanmış; etkileşim sayısı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Sonuç olarak, özellikle transplantasyon gibi çok sayıda ilaç uygulanan özel durumlarda ve kritik hastalarda ilaç-ilaç etkileşimleri farkındalığı ile risk faktörleri göz önünde bulundurularak bunların önlenmesine yönelik girişimler tedavi sürecinin doğru yönetilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Günümüzde potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin tanımlanması, derecelendirilmesi ve klinikle ilişkilendirilmesinde çevrimiçi ilaç etkileşim programları yaygın şekilde kullanılmakta; ülkemizde renal transplant hastalarında bu değerlendirmeyi yapan az sayıda çalışma bulunmaktadır (Moradi O.ve ark.,2020) (Amkreutz J.ve ark.,2017) (Amkreutz J.ve ark.,2017) (Pehlivanli A.ve ark.,2022).

Çalışmamızda, terapötik aralığı dar olan immunsupresif ajanları transplantasyon cerrahisi sonrası dönemde yüksek dozlarda kullanan, ilaç-ilaç etkileşimi ile birlikte advers ilaç reaksiyonuna duyarlılığı fazla olan renal transplant hastalarında ilaçlar arasındaki etkileşimler ve bunların potansiyel etkilerini araştırmak, sık görülen etkileşimler ve olası sonuçları ile ilgili bilgi elde etmek, doz ayarlaması ya da alternatif tedavilerin birbirinin yerine kullanılabilmesi ile ilgili farkındalık düzeyini yükselterek literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Çalışmanın retrospektif nitelikte olması nedeniyle sınırlı klinik veriye ulaşılabilmiş ve etkileşimlerin ne kadar kliniğe yansıdığı belirlenememiştir. Bu çalışmada kullanılan Drugs.com çevrim-içi etkileşim yazılımı ile İİE taraması gerçekleştirilmiş, potansiyel risk oluşturan etkileşimlerin belirlenmesi “klinik kullanımdaki olası risk’e dikkat çekilmesi” düzeyinde kalmıştır. İİE'leri taramak ve tespit etmek için sadece bir veri tabanı ve yazılım kullanılması da çalışmamızda sınırlayıcı faktördür. Güvenli değerlendirmeler için bu yazılım platformlarından elde edilen farklı sonuçların klinik deneyim ve literatür ile desteklenerek yorumlanması önem taşımaktadır. Bununla birlikte çalışmamız retrospektif bir araştırma olduğundan ilaç-ilaç etkileşimlerinin neden olabileceği AİR'lerin kliniğe yansımalarının da değerlendirildiği prospektif ve daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İlaç toksisitesinin artması ve ilaç etkinliğinin azalması ilaç-ilaç etkileşimlerinin olumsuz sonuçları arasında yer almakta, etkileşimler immunsupresif ilaçlar gibi terapötik aralığı dar olan ilaçlar için daha da fazla önem taşımaktadır. Bu nedenle, transplant alıcılarında immunsupresif tedavi protokolüne yeni bir ilaç eklendiğinde İİE'lerin rutin olarak taranması önerilmektedir (Tecen-Yucel K.ve ark.,2020). Bununla birlikte, etkileşim potansiyeli taşıyan ilaç kombinasyonlarından kaçınma, dozaj ayarlamaları ve tedavi şemasının değiştirilerek hata riskinin modifiye edilmesi gibi stratejiler de hastanın olası İİE'lerle ilişkili zarardan korunmasına katkı sağlayabilmektedir.

Klinisyenlerin organ transplantasyonunda erken dönem 1 yıllık sonuçları iyileştirme ve uzun vadeli sonuçların optimizasyonu gibi hedeflerine ulaşabilmeleri için, öncelikle nakil sonrası immunsupresif tedavi rejimlerinin bireyselleştirilmesi böylece aşırı ve yetersiz immunsupresyon arasındaki dengenin sağlanması ve advers etkilerin önlenmesi gerekmektedir (Pilch NA.ve ark.,2021). Uzun dönem sonuçların optimizasyonu için bireysel immunsupresyonun yanısıra transplantasyon sonrasında komorbidite yönetimini iyileştirmek, transplantasyon için organ donör sayısının da sınırlı olması nedeniyle greftin işlevini uzun süre koruyabilmesini sağlamak hedeflenmektedir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin yönetimine ilişkin en önemli strateji terapötik ilaç monitorizasyonu (TİM) olup; bunu laboratuvar değerlerinin, toksisite ya da etkinliğin takibi ve kan basıncı gibi fiziksel parametrelerin kontrolü izlemektedir. TİM ve İİE'lerin değerlendirilmesi immunsupresif ilaç alan hastalarda greft rejeksiyonu ve ilaç toksisitesi riskini azaltmak için gereklidir.

İlaç-ilaç etkileşimlerinin farmakoterapinin ayrılmaz ve kaçınılmaz bir bileşeni olduğu bilinmekle birlikte sağlık profesyonellerinin İİE farkındalığı ve bu konuda alarm halinde olması böbrek transplantasyonu gibi özel klinik durumlarda kritik önem taşımaktadır. Karmaşık tedavi sürecinde etkileşimler ciddi komplikasyonlara yol açabileceği için, immunsupresif ilaçların etkinliğini ve güvenliğini sağlamak açısından potansiyel etkileşimlerin dikkatle değerlendirilmesi şarttır.

Post-transplant dönemde ilaç etkileşimlerinin yönetimi için düzenli kan düzeyi izlemeleri ve doz ayarlamaları gerekebilmektedir. Özellikle immunsupresif ilaçların terapötik aralığının dar olması nedeniyle, etkileşimlerin zamanında belirlenmesinin ve duruma uygun yaklaşımların nakledilen organ fonksiyonunun korunmasında ve hasta sağkalımının sürdürülmesinde hayati öneme sahip olduğu unutulmamalıdır.



KAYNAKLAR

Abbas F. El Kossi M. Shaheen IS. Sharma A. Halawa A.
Drug-Induced Myelosuppression In Kidney Transplant Patients.
Exp. Clin. Transpl. **2021**; 19, 999–1013.

Ahuja TS. Niaz N. Agraharkar M.
Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients
Clin Nephrol. **2000**; 54(1): 11-4.

Akaeme OB. Hailemeskel B. A Review of Common Internet-Based Drug Interaction Information Resources and Survey of Students Opinion
Int Journal of Pharmaceutical Care&Health **2019**; 01(1): 1-4.

Alomar MJ. Factors Affecting The Development Of Adverse Drug Reactions (Review)
Saudi Pharm J. **2014**; 22:83-94.

Amkreutz J. Koch A. Buendgens L, et al. Prevalence and nature of potential drug-drug interactions among kidney transplant patients in a German intensive care unit.
Int J Clin Pharm **2017**; 39(5):1128-1139.

Amkreutz J. Koch A. Buendgens L. et al. Clinical decision support systems differ in their ability to identify clinically relevant drug interactions of immunosuppressants in kidney transplant patients.
Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics **2017**; 42: 276–285.

Anghel D. Tanasescu R. Campeanu A. Lupescu I., et al. Neurotoxicity of Immunosuppressive Therapies in Organ Transplantation.
Journal of Clinical Medicine **2013**; 8(2): 170-175.

Anglicheau D. Flamant M. Schlageter MH. Martinez F. et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation.
Nephrol Dial Transplant **2003**; Nov;18(11):2409-14.

Arnol M. Naumovic R. Dimitrov EP. Racki S., et al. Immunosuppressive regimens following kidney transplantation in five European countries: The observational RECORD study.
Transplantation Reports **2020**; 100061.

Asai A. Qiu J. Narita Y., et al. High Level Calcineurin Activity Predisposes Neuronal Cells to Apoptosis. The Journal of Biological Chemistry **1999**; 274(48): 34450-8.

Ataei S. Ardalani K. Mehrpooya M. Mohammadi M. Evaluation Of Potential Drug-Drug Interactions In Patients With Hematologic Malignancies At A Referral Hematology–Oncology Hospital: A Single-Center Experience.
J Rep Pharm Sci. **2019**; 8: 284-8.

Ayenew W. Asmamaw G. Issa A. Prevalence Of Potential Drug-Drug Interactions And Associated Factors Among Outpatients And Inpatients In Ethiopian Hospitals: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Observational Studies. *BMC Pharmacol Toxicol.* **2020**; 21: 1-13.

Azzi JR. Sayegh MH. Mallat SG. Calcineurin Inhibitors: 40 Years Later, Can't Live Without. *The Journal of Immunology* **2013**, 191: 5785–5791.

Bader FM. Hagan ME. Crompton JA. Gilbert EM. The effect of beta-blocker use on cyclosporine level in cardiac transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **2005**; 24:2144-2147.

Badin RC. Martins CSM. Manaças LRA. Pharmacological profile and potential drug interactions in ovarian cancer hospitalized patients. *J Oncol Pharm Pract.* **2023**; Jul;29(5):1103-1111.

Bagman JM. Skorecki K. Chronic Renal Failure. *Harrison's principles of internal medicine.* New York: **2012**; (2):2308-2321.

Baker RJ. Mark PB. Patel RK. Stevens KK. Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrology* **2017**; 18:174.

Balderramo D. Prieto J., et al. Hepatic encephalopathy and post-transplant hyponatremia predict early calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity after liver transplantation. *Transpl Int.* **2011**; 24:812-819.

Barry M. Chandra S. Hymes KB. Cytopenias in Transplant Patients. *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases* **2018** Dec 8:199–207.

Baumgartel K. Mansuy IM. Neural functions of calcineurin in synaptic plasticity and memory. *Learn Mem.* **2012**; 19:375-384.

Bhagat V. Pandit RA. Ambapurkar S. Sengar M. et al. Drug Interactions between Antimicrobial and Immunosuppressive Agents in Solid Organ Transplant Recipients *Indian Journal of Critical Care Medicine* **2021**: 10.5005/jp-journals-10071-23439.

Bossaer JB. Thomas CM. Drug Interaction Database Sensitivity with Oral Antineoplastics: An Exploratory Analysis *Journal of Oncology Practice* **2017**; 13(3): e217-e222.

Breidenbach T. Hoffmann MW. Becker T. Schlitt H. Klempnauer J. Drug Interaction Of St John's Wort With Cyclosporin. *Lancet.* **2000**; May 27;355(9218):1912.

Bril F. Castro V. Centurion IG. Espinosa J. et al. A Systematic Approach to Assess the Burden of Drug Interactions in Adult Kidney Transplant Patients. *Curr Drug Saf.* **2016**; 11:156-63.

Brum S. Nolasco F. Sousa J. Ferreira A. Possante M. et al. Leukopenia in kidney transplant patients with the association of valganciclovir and mycophenolate mofetil. *Transplantation Proceedings* **2008**; 40:752-754.

Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T.
Fatal Adverse Drug Events: The Paradox Of Drug Treatment.
J Intern Med. **2001**; 250:327-41.

Budde K. Lehner F. et al. Five-Year Outcomes In Kidney Transplant Patients Converted From Cyclosporine To Everolimus: The Randomized ZEUS Study
American Journal of Transplantation **2015**; 15: 119–128.

Budde K. Curtis J. Knoll G. Chan L. Neumayer HH. Seifu Y., et al. Enteric-Coated Mycophenolate Sodium Can Be Safely Administered In Maintenance Renal Transplant Patients: Results of a 1-Year Study.
Am J Transplant. **2004**;4(2):237–43.

Busari AA. Oreagba IA. Oshikoya KA. Kayode MO. Olayemi SO. High Risk of Drug-drug interactions among hospitalized patients with kidney diseases at a Nigerian Teaching Hospital: A Call for Action.
Niger Med. J. **2019**; 60(6):317-25.

Busque S. Leventhal J. Brennan DC. Steinberg S. Klintmalm G. Shah T., et al.
Calcineurin Inhibitor-Free Immunosuppression Based On The Jak Inhibitor Cp-690,550: A Pilot Study In De Novo Kidney Allograft Recipients.
Am J Transplant **2009**; 9:1936-1945.

Büyükokuroğlu ME. Tanyeri P. Keleş R. İlaç-İlaç Etkileşimleri Konusunda Farkındalık
Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi **2019**; Cilt 4, Sayı 3, 377-391.

Büyükuysal RL. Advers (Ters) İlaç Reaksiyonları ve İlaç Etkileşimleri.
Uludağ İç Hastalıkları Kitabı Bursa Uludağ Üniv. Yayınları; Cilt 3 **2022**; 590-606.

Cai J. Terasaki PI. Induction Immunosuppression Improves Long-Term Graft And Patient Outcome In Organ Transplantation: An Analysis Of United Network For Organ Sharing Registry Data.
Transplantation **2010**; 90(12):1511–5.

Cascorbi I. Drug Interactions-Principles, Examples And Clinical Consequences
Dtsch Arztebl Int **2012** Aug;109(33-34):546-56.

Chan A. Stüve O. Von Ahsen N. Immunosuppression in clinical practice: approaches to individualized therapy.

J Neurol **2008** Dec;255 Suppl 6:22-7.

Cheng S. Tang M. Du J. Yin T. Effects of antifungal drugs on the plasma concentrations and dosage of tacrolimus in kidney transplant patients.

Eur J Hosp Pharm. **2020** Oct 5;29(4):202-206.

Christians U. Kohlhaw K. Budniak J. Bleck JS. Schottmann R. Schlitt HJ. et al. Ciclosporin metabolite pattern in blood and urine of liver graft recipients. I. Association of ciclosporin metabolites with nephrotoxicity.

European Journal of Clinical Pharmacology **1991**; 41:285-290.

Courson AY. Lee JR. Aull MJ. Routine prophylaxis with proton pump inhibitors and post-transplant complications in kidney transplant recipients undergoing early corticosteroid withdrawal.

Clin Transplant. **2016** Jun;30(6):694-702.

Çakır Ü. Posttransplant Erken Dönemde İmmünesupresif İlaç Yönetimi.

Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Onerileri. Ankara **2016**.

Dukaew N. Thongkumkoon P. Sirikaew N. Dissook S. Sakuludomkan W. et al.

Gut Microbiota-Mediated Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions between Mycophenolic Acid and Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Humans

Pharmaceutics **2023**; 15,1734: 1-16.

Evenepoel P., et al. Death with functioning graft-a preventable cause of graft loss.

Ann Transplant. **2001**; 6(4):17-20.

Ferchichi K. Hammamia SB. Sassi MB. Jebari H. et al. Drug-Drug Interaction Between Tacrolimus And Fluconazole In A Kidney Transplant Recipient

Experimental and Clinical Transplantation **2024**; Suppl 1: 356-357. Case report

Finch CK. Chrisman CR. Baciewicz M. et al. Rifampin and Rifabutin Drug Interactions.

Review. Arch Intern Med. **2002**; 162(9): 985-992.

Gaïes E. Salouage I. Sahnoun R.,et al. Interaction between azole antifungal drugs and tacrolimus in four kidney transplant patients.

J Mycol Med. **2011** Mar;21(1):46-50.

Goldberg RM. Mabee J. Chan L. Wong S. Drug-drug interactions in the ED: Analysis of high-risk population.

American Journal of Emerg Medicine. **1996** Sep;14(5):447-50.

Goldfarb-Rumyantzev AS. Smith L. Shihab FS., et al. Role Of Maintenance Immunosuppressive Regimen In Kidney Transplant Outcome.

Clinical Journal of the American Society of Nephrology **2006**; 1:563-57.

González-RF. Suñer M. Bernal G. Cabello V. Toro M., et al. Eculizumab Treatment of Acute Antibody Mediated Rejection In Renal Transplantation: Case Reports. Transplant Proc. **2012**; 44:2690-2694.

Guild WR. Harrison JH. Merrill JP. Murray J. Successful Homo-Transplantation Of The Kidney In An Identical Twin. Trans Am Clin Climatol Assoc. **1955**; 67:167-73.

Gül Z. Büyükuysal RL. Drug Interactions and Factors That Enhance Its Clinical Significant. Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics **2017**;5(3):129-37.

Günay ES. Töz H. Böbrek Transplantasyonunda Rejeksiyon Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics **2008**;1(1):95-101.

Güngör Ö. Alp A. Pembegül İ. Tokgöz B. New Immunosuppressive Drugs Used In Renal Transplantation Turk Neph Dial Transpl. **2017**; 26 (3): 239-245.

Gürkan A. Renal Transplantasyonda Kronik Allogreft Disfonksiyonu Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi **2008**;17 (Ek / Supplement 1) 39-46.

Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Eng J Med. **2004**; 351(26): 2715-29.

Hanaway MJ. Woodle ES. Mulgaonkar S. Peddi VR., Kaufman DB. First MR. Croy R. Holman J. INTAC Study Group. Alemtuzumab Induction In Renal Transplantation. N Engl J Med. **2011**; 364: 1909–1919.

Hartono C. Muthukumar T. Immunosuppressive Drug Therapy. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine **2013**; 3(9):1-15.

Hawksworth JS. Leeser D. Jindal RM., et al. New Directions For Induction Immunosuppression Strategy In Solid Organ Transplantation. Am JSurg **2009**; 197: 515-24.

Holm J. Eiermann B. Eliasson E. Mannheimer B. A Limited Number Of Prescribed Drugs Account For The Great Majority Of Drug-Drug Interactions Eur J Clin Pharmacol. **2014**;70(11):1375-83.

Homma M. Itagaki F., et al. Effect of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus blood concentration: case of a renal transplant recipient with CYP2C19 gene mutation. Transplantation **2002**; 73: 303–304.

Hoogen MWF. Seghers L. Manintvelt OC. Roest S. Bekkers JA. Hoed CM. Minnee RC. Geus HRH. Thiel RJ. Hesselink DA. Care For The Organ Transplant Recipient On The Intensive Care Unit Journal of Critical Care **2021**; 37–44.

Hosohata K. Masuda S. Ogura Y., et al. Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of CYP_{2C19} and CYP_{3A5}. Case Reports. Drug Metab Pharmacokinet. **2008**; 23(2):134-8.

<https://organnaklienst.akdeniz.edu.tr/tr/tarihce-3320>
Erişim: 18.10.2024.

Itagaki F. Homma M. Yuzawa K. Fukao K. Kohda Y. Drug interaction of tacrolimus and proton pump inhibitors in renal transplant recipients with CYP2C19 gene mutation. Transplant. Proc. **2002**; 34: 2777–2778.

Iwasaki K. Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. Drug Metabolism and Pharmacokinetics **2007**; 22: 328-335.

Iyer K. Dilipkumar N. Vasaya S., et al. Comparison Of Drug Related Problems Associated With Use Of Narrow Therapeutic Index And Other Drugs In Hospitalized Patients. Journal of Young Pharmacists **2018**; 10,3: 318-21.

Jacquet A. Francois H. Frangie C. Ahmad L. Charpentier B. Durrbach A. Prevention of calcineurin inhibitor nephrotoxicity in renal transplantation. Transplant Immunology **2008**; 20: 29-31.

Jazbar J. Locatelli I. Horvat N. Kos M. Clinically Relevant Potential Drug–Drug Interactions Among Outpatients: A Nationwide Database Study. Res Social Adm Pharm. **2018**; 14(6):572-580.

Johnston JP. Cohen EA. Casal GH. Asch WS. Reardon DP. Impact of Low-Dose Fluconazole on Tacrolimus Dosing in Renal Transplant J Pharm Pract. **2022**; Oct;35(5):701-706.

Kacar S. Gurkan A. Karaca C. Varılsuha C. Tilif S. Low-dose calcineurin inhibitor regimen combined with mammalian target of rapamycin inhibitors preserves kidney functions in renal transplant recipients without allograft nephropathy. Transplantation Proceedings **2010**; 42:3513-3516.

Kaijser M. Johnsson C. Zezina L. Backman U. Dimény E. Fellström B. Elevation of cyclosporin a blood levels during carvedilol treatment in renal transplant patients. Clinical Transplantation **1997**; 11:577-581.

Kaplan B. Qazi Y. Wellen JR. Strategies For The Management Of Adverse Events Associated With mTOR Inhibitors. Transpl Rev (Orlando, Fla). **2014**; 28(3):126–33.

Kara E. Yücel KT. Özdemir N. İnkaya AÇ. Ekinçioğlu AB. Demirkan K. et al. Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotiklerin Diğer İlaçlarla Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi Sted **2019**; 28 (6):404-409.

Karlberg I., Scherstén T. Human Organ Transplantation World Health Forum **1989**; 10(2):228-34.

Katsuki H. Nakamura C. Arimori K. Fujiyama S. and Nakano M. Genetic polymorphism of CYP2C19 and lansoprazole pharmacokinetics in Japanese subjects. Eur J Clin Pharmacol. **1997**; 52: 391–396.

Kayaalp SO. Onaran O. Dülger G. İlaçlar Arasındaki Etkileşimler Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 12. Baskı. Ankara: **2009**; 101-9.

Khandeparkar A. Rataboli PV. A Study Of Harmful Drug-Drug Interactions Due To Polypharmacy In Hospitalized Patients In Goa Medical College Perspect Clin Res **2017**; 8(4):180-6.

Kırkpantur A. Yılmaz Mİ. Yenicesu M. Renal Transplantasyon Uygulanan Hastalarda İmmünesupresif Tedavinin Monitorizasyonu Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi **2009**; 18(1): 35-47.

Knoll GA. Kokolo MB. Mallick R. Beck A. Buenaventura CD. et al. Effect Of Sirolimus On Malignancy And Survival after Kidney Transplantation: Systematic Review And Meta-Analysis Of Individual Patient Data. BMJ **2014**; Nov 24;349.

Knorr JP. Sjeime M. Braitman LE., et al. Concomitant Proton Pump Inhibitors With Mycophenolate Mofetil And The Risk Of Rejection In Kidney Transplant Recipients Transplantation **2014**; 97: 518-524.

Koçak H. Dinçkan A. Demirbaş A. Böbrek Nakli Hastalarında Steroid Toksisitesi ve Mikofenolat Mofetil Kullanımı Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi **2008**; 17: 25-28.

Kopp BJ. Erstad BL. Allen ME, et al. Medication Errors And Adverse Drug Events In An Intensive Care Unit: Direct Observation Approach For Detection Critical Care Medicine **2006**; 34(2):p 415-425.

Kothari N. Ganguly B. Potential Drug - Drug Interactions Among Medications Prescribed To Hypertensive Patients. J Clin Diagn Res **2014**; 8:Hc01-04.

Kovarik JM. Beyer D. Schmouder RL. Everolimus drug interactions: Application of a classification system for clinical decision making. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* **2006**; 27: 421-426.

Köken ZÖ. Sezer RE. Böbrek Transplantasyonunda Bakım
Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics **2018**; 4(2):149-56.

Kusus M. Stapleton DD. Lertora JJ. et al. Rhabdomyolysis And Acute Renal Failure In A Cardiac Transplant Recipient Due To Multiple Drug Interactions. *Am J Med Sci* **2000**; 320:394-7.

Kuypers DRJ, Vanrenterghem Y. Tailoring immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* **2002**;17(12):2051-4.

Lam S. Partovi N. Ting LSL. Ensom MHH. Corticosteroid interactions with cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate and sirolimus: fact or fiction *Ann Pharmacother* **2008**; 42(7): 1037-47.

Leighton J. Wilson C. Modern Immunosuppression Transplantation **2020**; 38(7): 368-374.

Leone R. Magro L. Moretti U., et al. Identifying Adverse Drug Reactions Associated With Drug-Drug Interactions. *Drug Safety* **2010**; 33,8:667-75.

Li L. Baker J. Quirk R. Deidun D. Moran M. Salem AA. Aryal N., et al. Drug–Drug Interactions And Actual Harm To Hospitalized Patients: A Multicentre Study Examining The Prevalence Pre- And Post-Electronic Medication System Implementation *Drug Safety* **2024**; 47:557–569.

Lu C. Hatsis P. Berg C. Lee FW. Balani SK. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interactions using human hepatocyte suspension in plasma and cytochrome P450 phenotypic data. II. In vitro-in vivo correlation with ketoconazole. *Drug Metabolism and Disposition* **2008**; 36:1255-1260.

Maguire M. Franz T. Hains DS. A clinically significant interaction between tacrolimus and multiple proton pump inhibitors in a kidney transplant recipient. *Pediatr Transplant*. **2012**; 16:E217-20.

Manitpisitkul W. McCann E. Lee S. Weir MR. Drug Interactions In Transplant Patients: What Everyone Should Know *Curr Opin Nephrol Hypertens*. **2009** Sep;18(5):404-11.

Marcen R. Pascual J. Teruel JL. Villafruela JJ. et al. Outcome of cadaveric renal transplant patients treated for 10 years with cyclosporine: is chronic allograft nephropathy the major cause of late graft loss? *Transplantation* **2001**; 72:57-62.

Marquito AB. Fernandes NM. Colugnati FA. de Paula RB. Identifying Potential Drug Interactions In Chronic Kidney Disease Patients.
J Bras Nefrol. **2014**; 36(1):26-34.

Masnoon N. Sepehr S. Kalisch-Ellet L. Caughey GE. What Is Polypharmacy?
A Systematic Review Of Definitions.
BMC Geriatrics **2017**; 17:230.

Mathis AS. Davé N. Knipp GT. Friedman GS. Drug-related dyslipidemia after renal transplantation. American Journal of Health-System Pharmacy **2004**; 61:565-585.

Meier-Kriesche HU. Baliga R. Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation.
Transplantation **2003**; 75(8):1291-5.

Mir S. Sözeri B. Kara OD. Toroslu E. Böbrek Transplantasyonunda Kullanılan İmmüsupresif İlaçların Değerlendirilmesi
Türkiye Klinikleri J Pediatr **2009**;18(4):305-12.

Miura M. Satoh S. Inoue K., et al. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation.
Ther Drug Monit. **2008**; 30:46-51.

Mohammadpoor AH. Nazemian F. Khayyat MH. Naghibi M. Bahrami A. Kazemi M. Effect of Ganciclovir on pharmacokinetics of mycophenolic mofetil in kidney transplant patients. Iranian Journal of Basic Medical Sciences **2008**; 10:233-238.

Monostory K. Metabolic Drug Interactions with Immunosuppressants (Chapter-20)
Organ Donation and Transplantation- Current Status and Future Challenges **2018**;
409-440.

Monostory K. Toth K. Kiss A. Hafra E. et al. Personalizing calcineurin inhibitor therapy by adjusting to donor CYP3A-status in liver transplant patients.
British Journal of Clinical Pharmacology **2015**; 80:1429-1437.

Monostory K. Pascussi JM. Regulation of drug-metabolizing human cytochrome P450s.
Acta Chimica Slovenica **2008**; 55:20-37.

Montane E. Arellano AC. Sanz Y., et al. Drug-Related Deaths In Hospital In Patients: A Retrospective Cohort Study.
British Journal of Clinical Pharmacology **2018**; 84:542-52.

Moradi O. Karimzadeh I. Davari DD. Shafiekhani M. Sagheb MM. Jalali GA. Drug-Drug Interactions Among Kidney Transplant Recipients In The Outpatient Setting
International Journal of Organ Transplantation Med. **2020**; 11(4): 185-195.

Morice WG. Brunn GJ. Wiederrecht G. et al. Rapamycin-induced inhibition of p34cdc2 kinase activation is associated with G1/S-phase growth arrest in T lymphocytes. *J Biol Chem* **1993**; 268(5): 3734-8.

Mutluay R. Gürcü S. Evaluation of Drug-Drug Interactions in Renal Transplant Patients *Eskişehir Med J*.**2023**; 4(3): 292-95.

Nabovati E. Arki HV. Taherzadeh Z. Hasibian MR. et al. Drug-Drug Interactions In Inpatient And Outpatient Settings In Iran: A Systematic Review Of The Literature *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* **2014**; 22:52.

Nankivell BJ. P'Ng, CH. O'Connell PJ. Chapman JR. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology: Comparison of Cyclosporine and Tacrolimus Eras. *Transplantation* **2016**; 100, 1723–1731.

Nankivell BJ. Borrows RJ. Fung CL. O'Connell PJ. Allen RDM. Chapman JR. The Natural History Of Chronic Allograft Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **2003**; 349, 2326–2333.

Nelson J. Alvey N. Bowman L. Schulte J. et al. Consensus recommendations for use of maintenance immunosuppression in solid organ transplantation: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, American Society of Transplantation and the International Society for Heart and Lung Transplantation Pharmacotherapy *The Journal of Human Pharm and Drug Therapy* **2022**; 42(8):599-633.

Neuwirt H., Rudnicki M., Schratzberger P., Pirklbauer M., Kronbichler A., Mayer G. Immunosuppression After Renal Transplantation *Magazine of European Medical Oncology* **2019**; 12:216–221.

Nguyen LS., Vautier M., Allenbach Y., Zahr N., Benveniste O., et al. Sirolimus And mTOR Inhibitors: A Review Of Side Effects And Specific Management In Solid Organ Transplantation. *Drug Saf*, **2019**; 42(7): p. 813-825.

Oliveras L. Edoardo M. et al. Immunosuppressive drug combinations after kidney transplantation and post-transplant diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation* **2024**; 108(9S).

Pehlivanli A. Eren-Sadioglu R. et al. Potential drug-drug interactions of immunosuppressants in kidney transplant recipients: comparison of drug interaction resources *International Journal of Clinical Pharmacy* **2022**; Jun;44(3):651-662.

Peter WLS. Improving Medication Safety In Chronic Kidney Disease Patients On Dialysis Through Medication Reconciliation. *Adv Chronic Kidney Dis* **2010**; 17:413-19.

Pilch NA. Bowman LJ. Taber DJ. Immunosuppression Trends In Solid Organ Transplantation: The Future Of Individualization, Monitoring, And Management. *Pharmacotherapy*. **2021** January ; 41(1): 119–131.

Pond SM. Pharmacokinetic drug interactions. In: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio JG, editors. *Pharmacokinetic Basis For Drug Treatment*. NewYork: Raven Press; **1984**; 195–220.

Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol*. **2001**; 2(6):349-51.

Rebello RNS. Rodrigues CIS. Arterial Hypertension In Kidney Transplantation: Huge Importance, But Few Answers. *J. Bras.Nefrol*. **2023**; 45, 84–94.

Registry Of The Nephrology, Dialysis And Transplantation In Turkey-2022
Türk Nefroloji Derneği Yayınları- Türkiye 2022 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu T.C. Sağlık Bakanlığı Ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu, Ankara **2023**.

Rhen T. Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *The New England Journal of Medicine* **2005**; 353:1711-1723.

Ribeiro MR. Motta AA. Marcondes-Fonseca LA., et al. Increase of 10% In The Rate Of Adverse Drug Reactions For Each Drug Administered in Hospitalized Patients. *Clinics*. **2018**; 73:1-6.

Rostaing L. Jouve T. Terrec F. et al. Adverse Drug Events After Kidney Transplantation *J. Pers. Med*. **2023**; 13, 1706.

Ruschitzka F. Meier PJ. Turina M. Lüscher TF. Noll G. Acute Heart Transplant Rejection Due to Saint John's Wort *Lancet*. **2000**; Case Reports Feb 12;355(9203):548-9.

Saad AH. DePestel DD. Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy* **2006**; 26: 1730-1744.

Sakai T. Aoyama N. Kita T. Sakaeda T. Nishiguchi K. et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res*. **2001**; 18: 721–727.

Sanchez-L VA. Brennan-Bourdon LM. Rincon-Sanchez AR., et al. Prevalence Of Potential Drug-Drug Interactions In Hospitalized Surgical Patients. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2016**; 4:658-66.

Sandwijk MS. Bemelman FJ. Berg IJM. Immunosuppressive Drugs After Solid Organ Transplantation. *Netherlands The Journal of Medicine* **2013**; 71(6):281-89.

Selçuk NY. Renal Replasman Tedavileri İçin Hasta Seçim Kriterleri *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* **1999**; 2:51-55.

Severova-Andreevska G. Danilovska I. Sikole A. Popov, Z. Ivanovski, N. Hypertension After Kidney Transplantation: Clinical Significance And Therapeutical Aspects. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* **2019**; 7: 1241–1245.

Shah RR. Shah DR. Personalized medicine: Is it a pharmacogenetic mirage? *British Journal of Pharmacology* **2012**; 74:698.721.

Shahraki TG. Yari F. Seirafian S. Badri S. Potential of Drug Interactions as a Cause of Adverse Drug Reactions in Patients with Kidney Diseases *J Res Pharm Pract.* **2020** Jun 26; 9(2):121–124.

Shahzadi A. Sonmez I. Kose C. Oktan B. Alagoz S. Sonmez H. Hussain A. Akkan AG. The Prevalence Of Potential Drug-Drug Interactions In CKD-A Retrospective Observational Study Of Cerrahpasa Nephrology Unit. *Medicina* **2022**; 58, 183.

Sharif A. Shabir S. Chand S. Cockwell P. Ball S. Borrowes R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology.* **2011**; 22:2107-2118.

Sheikh A. Wolf DC. Lebovics E. Goldberg R. Horowitz HW. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. *Transplantation.* **1999**; 68:307-309.

Shihab F. Christians U. Smith L. Wellen JR. Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: Pharmacokinetics, exposure–response relationships, and clinical outcomes. *Transplant Immunology.* **2014**; 31:22-32.

Shullo MA. Rose ML. Vivas C. Jordan ML. Scantlebury VP. Jain A. et al. Hemorrhagic complications of enoxaparin and aspirin in patients with kidney transplants *Pharmacotherapy* **2002** Feb; 22(2):184-7.

Sinangil A. Ecdar T. Böbrek Transplantasyonu Endikasyonları *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics* **2016**; 9(3):83-6.

Soldin OP. Chung SH. Mattison DR. Sex differences in drug disposition. J Biomed Biotechnol. **2011**; volume 2011: ID.187103.

Soliris® (Eculizumab), Alexion Prescribing Information. (http://alexionpharma.com/Documents/soliris_pi-4-2014.aspx).

Szumilas K. Wilk A. Wiśniewski P. Gimpel A. Dziedziejko V. et al. Current Status Regarding Immunosuppressive Treatment In Patients After Renal Transplantation Int. J. Mol. Sci. **2023**; 24, 10301.

Şenol Ö. Kaya E. Karakuş V. Cell Therapies in Kidney Transplantation. Med J SDU **2020**; 27(3): 413-420.

Takahashi K. Yano I. Fukuhara Y. Katsura T., et al. Distinct Effects of Omeprazole and Rabepazole on the Tacrolimus Blood Concentration in a Kidney Transplant Recipient. Drug Metab Pharmacokinet. **2007**; 22:441-444.

Tamargo CL. Kant S. Pathophysiology Of Rejection In Kidney Transplantation J. Clin. Med. **2023**; 12, 4130.

Taminato M. Fram D. Grothe C., et al. Prevalence of infection in kidney transplantation from living versus deceased donor: systematic review and meta-analysis. Rev Esc Enferm USP **2015** Jun; 49(3):509-14.

Tan FA. Retrospective evaluation of clinical and laboratory data of renal transplant recipients using mammalian target of rapamycin (mTOR) therapy Ege Üniv.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi **2018**

Taşkıran E. Erbaş O. Akar H. Böbrek Naklinde Kullanılan İmmüsupresif Tedaviler FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi **2016**; 1(1): 48-52.

Tecen-Yucel K. Bayraktar-Ekincioglu A. Yildirim T. et al. Assessment of Clinically Relevant Drug Interactions by Online Programs in Renal Transplant Recipients. J Manag Care Spec Pharm. **2020**; 26(10):1291-96.

Tuncer M. Gürkan A. Erdoğan O. et al. Mycophenolate Mofetil In Renal Transplantation: Five Years Experience. Transplant Proc. **2002**; 34:2087-2088.

Türkmen A. Reduction or Discontinuation of Calcineurin Inhibitors and Corticosteroids In Immunosuppressive Treatment Protocol Official Journal of the Turkish Society of Nephrology **2008**;17 (Ek / Suppl. 1) 29-32.

Umana-Rivas M. Brito ES. Soares LS. et al. Drug-Drug Interactions Of Immunosuppressants And Other Drugs In Kidney Post-transplant Recipients Clin Biomed Res. **2023**; 43(2):116-135.

Usta M. Ersoy A. Ayar Y. Effect Of Conversion From Azathioprine To Mycophenolate Mofetil On Renal Function In Stable Kidney Transplant Recipients
Turk J Int Med. **2019**; 1(1):21-25.

Vincenti F. Silva HT. Busque S. O'Connell P. Friedewald J. Cibrik D. Budde K. et al. Randomized Phase 2b Trial Of Tofacitinib (Cp-690,550) In De Novo Kidney Transplant Patients: Efficacy, Renal Function And Safety At 1 Year.
Am J Transplant. **2012**; 12:2446-2455.

Vincenti F. Charpentier B. Vanrenterghem Y. Rostaing L. Bresnahan B. Darji P. et al. A Phase III Study Of Belatacept-Based Immunosuppression Regimens Versus Cyclosporine In Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study).
Am J Transplant. **2010**; 10:535-546.

Vincenti F. Larsen C. Durrbach A. Wekerle T. Nashan B. Blancho G. Lang P. et al. Costimulation Blockade With Belatacept In Renal Transplantation.
N Engl J Med. **2005**; 353:770-781.

Wagner M. Earley AK. Webster AC. Schmid CH. et al. Mycophenolic Acid Versus Azathioprine As Primary Immunosuppression For Kidney Transplant Recipients.
Cochrane Database Syst Rev. **2015**; 12.

Webster AC. Taylor RRS. Chapman JR. Craig JC. Tacrolimus Versus Cyclosporine As Primary Immunosuppression For Kidney Transplant Recipients.
Cochrane Database Syst. **2005** Oct 19;(4):CD003961.

Westphal JF. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A(CYP) 3A4: An update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. British Journal of Clinical Pharmacology **2000**; 50: 285-295.

Wong TC. Lo CM. Fung JY. Emerging drugs for prevention of T-cell mediated rejection in liver and kidney transplantation.
Expert Opinion on Emerging Drugs **2017**; 22:123-136.

Wood KJ. Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives
Transplantation **2012**; Jan15;93(1):1-10.

Yang Y. Yu B. Chen Y. Blood disorders typically associated with renal transplantation Review- Front. Cell Dev. Biol. **2015**; 3(18)

Yaşar YK. Engin S. Barut EN. Sevgi S. Eroğlu G. et al. Evaluation Of Potential Drug-Drug Interactions In Hospitalized Patients At A Tertiary Care Hospital: A Pilot Study.
Medicine Science **2020**; 9(2):389-92.

Yılmaz VT. Koçak H. Dinçkan A. Çetinkaya R. Ersoy FF. Süleymanlar G. Böbrek Nakli Hastalarında Kalsinörin İnhibitörleri ile m-TOR İnhibitörlerinin Karşılaştırılması.
Akd Tıp D. **2015**; 1(1):50-7.

Zand MS. Immunosuppression And Immune Monitoring After Renal Transplantation. *Semin Dial.* **2005**; 18(6):511-9.

Zhang S. Pillai VC. Mada SR. et al. Effect of voriconazole and other azole antifungal agents on CYP3A activity and metabolism of tacrolimus in human liver microsomes. *Xenobiotica* **2012**; 42:409-416.

Zheng WY, Richardson LC, Li L, et al. Drug-Drug Interactions And Their Harmful Effects In Hospitalised Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis *Eur J Clin Pharmacol* **2018**; 74(1):15-27.

Zivkovic SA. Abdel-Hamid H. Neurologic manifestations of transplant complications. *Neurol Clin.* **2010**; 28:235-51.

Zopf Y. Rabe C. Neubert A. et al. Women encounter ADRs more often than do men. *European Journal of Clinical Pharmacology* **2008**; Oct;64(10):999-1004.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	BAŞAK IŞIK	Uyruğu	TC
Soyadı	TUNCEL	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise		
Lisans		
Yüksek Lisans		
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Araştırma Görevlisi		
Eczacı		
Başeczacı		

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İNGİLİZCE		

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
-----------	-------------------	----------------