

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA  
DİYARE YAN ETKİSİ SEBEBİYLE MİKOFENOLATTAN  
AZATIOPRİNE GEÇİLMESİNİN ETKİNLİK VE GÜVENLİĞİ**

**Dr. Serhat SEKMEK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2020**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN HASTALARDA  
DİYARE YAN ETKİSİ SEBEBİYLE MİKOFENOLATTAN  
AZATIOPRİNE GEÇİLMESİNİN ETKİNLİK VE GÜVENLİĞİ**

**Dr. Serhat SEKMEK**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Tolga YILDIRIM**

**ANKARA**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Tez sürecim dahil her koşulda, destek ve katkılarından dolayı eşim Özge Selin Özen Sekmek'e,

Bugünlere gelmemde en büyük payın sahibi olan, maddi ve manevi her konuda her zaman arkamda olan başta merhum annem olmak üzere tüm aileme,

Tez çalışmam sırasında her zaman yanımda olan, tez danışmanım, sayın hocam Tolga Yıldırım'a

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Nefroloji Bilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve yan dal araştırma görevlilerine,

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki doktor arkadaşlarıma ve tüm çalışanlara teşekkürü borç bilirim.

## ÖZET

**Sekmek S., Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda Diyare Yan Etkisi Sebebiyle Mikofenolattan Azatioprine Geçilmesinin Etkinlik Ve Güvenliği. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020.** Mikofenolat, renal transplantasyon sonrasında sık kullanılan bir immünyosüpresif ilaçtır. Mikofenolat tedavisinin klinik pratikte en sık karşılaşılan yan etkilerinden birisi ishaldir. Mikofenolat tedavisi altında ilaca bağlı ishal gelişen hastalarda, azatioprin tedavisine geçilmesi alternatif yollardan birisidir. Çalışmamızda ishal sebebiyle mikofenolat tedavisi kesilerek azatioprin tedavisi başlanan hastaların, tedavi değişikliği sonrasında ishal şikayetinde ne oranda düzelme olduğunun ve bu tedavi değişikliğinin rejeksiyon gelişimi ve greft ve hasta sağ kalımına etkisinin araştırılması planlanmıştır. Çalışmaya 59'u azatioprine geçilen gruptan, 118'i kontrol grubundan olmak üzere toplam 177 hasta katılmıştır. Çalışmaya katılan hastalardan, azatioprine geçilen gruptaki bazal glomerüler filtrasyon hızının, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ( $p < 0,0001$ ); bazal kreatinin ( $p = 0,001$ ) ve bazal proteinüri ( $p = 0,004$ ) değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. İshal sebebiyle azatioprine geçilen hastaların %89,8'inde ishal şikayetinin düzeldiği gözlenmiştir. Azatioprine geçilmesine rağmen ishal şikayeti düzelmeyen hastalar incelendiğinde, hastaların %83,3'ünün amiloidoz tanımlı hastalar olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonucunda, azatioprin kullanan hastalarda, mikofenolat kullanan hastalara göre daha çok greft kaybı olduğu gözlenmiştir ( $p = 0,004$ ). Özellikle glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda, ishal sebebiyle mikofenolattan azatioprine geçiş yapıldığında, greft kaybı riskinin arttığı gözlenmiştir. Uygun hastalarda, ishal sebebiyle mikofenolat tedavisinin kesilip azatioprin tedavisine başlanmasının, ishal şikayetinin düzelmesinde etkili bir yaklaşım olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Renal transplantasyon, ishal, mikofenolat, azatioprin

## ABSTRACT

**Sekmek S, Efficacy and Safety of Switching from Mycophenolate to Azathioprine in Renal Transplant Patients Due to Diarrhea Side Effect. Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2020.** Mycophenolate is a commonly used immunosuppressive drug after renal transplantation. Diarrhea is one of the most common side effects of mycophenolate treatment in clinical practice. In patients with drug-induced diarrhea under mycophenolate treatment, one of the options is to switch from mycophenolate to azathioprine. In this study, we aimed to investigate the effect of switch from mycophenolate to azathioprine on amelioration of diarrhea complaints and the risks on rejection and graft and patient survival. A total of 177 patients, 59 of whom were switched to azathioprine and 118 of which were control group, participated in this study. Basal glomerular filtration rate was lower in the patients who were switched to azathioprine than the control group ( $p < 0.0001$ ); basal creatinine ( $p = 0.001$ ) and basal proteinuria ( $p = 0.004$ ) values were higher than the control group. It was observed that 89.8% of the patients who switched to azathioprine due to diarrhea had improved diarrhea complaints. It was shown that 83.3% of the patients whose diarrhea complaints did not improve despite switching to azathioprine had a diagnosis of amyloidosis. Patients that received azathioprine had more graft loss than patients continued mycophenolate ( $p = 0.004$ ). Particularly in patients with a glomerular filtration rate of less than 30 ml/min at the time of conversion, the risk of graft loss increased after switching from mycophenolate to azathioprine due to diarrhea. In conclusion for selected patients, discontinuation of mycophenolate treatment due to diarrhea and initiation of azathioprine treatment was found to be an effective approach to improve diarrhea complaints.

Key words: Renal transplantation, diarrhea, mycophenolate, azathioprine

**İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vi
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	viii
<b>TABLolar</b>	x
<b>ŞEKİLLER</b>	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
2.1. Böbrek Nakli	2
2.2. İmmüsupresif Tedaviler	3
2.2.1. İndüksiyon Tedavisi	3
2.2.2. İdame Tedavisi	4
2.2.2.1. Kortikosteroidler	4
2.2.2.2. Kalsinörin İnhibitörleri	5
2.2.2.3. Anti-Metabolik Ajanlar	6
2.2.2.4. mTOR İnhibitörleri	7
2.3. Böbrek Nakli Alıcılarında Görülen Komplikasyonlar	8
2.3.1. Cerrahi Komplikasyonlar	8
2.3.2. Medikal Komplikasyonlar	9
2.3.2.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	9
2.3.2.2. Rejeksiyon	11
2.3.2.3. İnfeksiyon	12
2.3.2.4. Malignite	13
2.3.2.5. Diğer Komplikasyonlar	14
2.3.2.6. Böbrek Nakli Sonrası Görülen	
Gastrointestinal Problemler	15
2.3.2.6.1. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları	15
2.3.2.6.2. İlaç Yan Etkileri	17

<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	19
3.1. Bireyler	19
3.2. Çalışma Protokolü	19
3.3. İstatiksel Analizler	21
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	21
<b>4. BULGULAR</b>	22
4.1. Hastaların Genel Demografik ve Klinik Özellikleri	22
4.2. Azatioprine Geçilen Grupta İlaç Değişiminin İshal Düzelmeye Üzerine Etkisi	25
4.3. Hastaların Başlangıçtaki ve Takiplerindeki Laboratuvar Verileri	25
4.4. Hastaların Takiplerindeki Rejeksiyon, Greft Kaybı ve Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	30
<b>5. TARTIŞMA</b>	34
<b>6. KISITLILIKLAR</b>	41
<b>7. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	42
<b>8. KAYNAKLAR</b>	43
<b>9. EKLER</b>	
Ek-1: Etik Kurul Onayı	



## SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ATG	Anti timosit globülin
CMV	Sitomegalovirüs ( <i>cytomegalovirus</i> )
CREDIT	<i>A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey</i>
DNA	Deoksiribo nükleik Asit
DSA	Donör spesifik antikor
EBV	Ebstein Barr virüsü
FKBP12	FK bağlayıcı protein 12 ( <i>FK binding protein 12</i> )
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
HLA	Human lökosit antijen
HSV	Herpes simplex virüs
IL	İnterlökin
IL2-RA	İnterlökin 2 reseptör antagonisti
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KNİ	Kalsinörin inhibitörleri
LDA	Lökosit azaltıcı ajanlar ( <i>leucocyte depleting agents</i> )
MALT	Mukoza ilişkili lenf dokusu
MI	Miyokard infarktüsü
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NODAT	Transplant sonrası yeni başlayan diyabet ( <i>New onset diabetes after transplantation</i> )
PKBH	Polikistik böbrek hastalığı
PRA	Panel reaktif antikor
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı

SS	Standart sapma
TGF- $\beta$	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TNF- $\alpha$	Tümör nekrotizan faktör alfa
USRDS	<i>The United States Renal Data System</i>

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>4.1.</b> Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	24
<b>4.2.</b> Hastaların Başlangıçtaki ve Takiplerindeki Laboratuvar Verileri	28
<b>4.3.</b> Hastaların Takiplerindeki Rejeksiyon, Greft Kaybı ve Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması	31
<b>4.4.</b> Hastaların Takiplerindeki İki Kat Kreatinin Artışı ve/veya Greft Kaybı Durumlarının Karşılaştırılması	33

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
<b>4.1.</b> Azatioprine geçilen grupta ve kontrol grubunda zaman içindeki glomerüler filtrasyon hızı değişimi	29
<b>4.2.</b> Azatioprine geçilen grubun ve kontrol grubunun rejeksiyonları	31
<b>4.3.</b> Azatioprine geçilen grubun ve kontrol grubunun greft sağ kalımları	32
<b>4.4.</b> Azatioprine geçilen grubun ve kontrol grubunun sağ kalımları	32

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), toplumda sık görülen önemli bir sağlık sorunudur. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %10'unda KBH olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde 2010 yılında yapılan CREDIT (A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey) çalışmasına göre, tüm nüfusun %15,7'sinde KBH mevcuttur; nüfusun %5,1'inde ise KBH'ya bağlı olarak, son döneme ilerleme riski olan orta veya ileri derecede böbrek yetersizliği gelişmiştir (1). Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) geliştiğinde hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli gibi renal replasman tedavileri gündeme gelir. Böbrek nakli bu yöntemler arasında en ideal olanıdır. Hem hayat kalitesi hem de mortalite açısından diğer yöntemlere göre daha avantajlıdır (2). Bu sebeple SDBH'de mümkünse seçilmesi gereken tedavi böbrek naklidir.

Böbrek nakli gerçekleştirildikten sonra, rejeksiyonu önlemek amacıyla alıcıya immunsüpresif tedavi verilmektedir. Bu immunsüpresif tedavi nakil esnasında ve hemen sonrasında verilen indüksiyon tedavisi ve sonrasında uzun süreyle devam eden idame tedavi olarak ikiye ayrılmaktadır. Kidney Disease: Improving Global Outcomes'ın (KDIGO) 2009'da yayınladığı böbrek nakil hastalarının takibi ile ilgili kılavuzunda, uzun süreli idame tedavide steroid, takrolimus ve mikofenolattan oluşan üçlü tedavi önerilmektedir (3). Uzun süreli immunsüpresif tedavi sırasında nefrotoksisite, elektrolit bozuklukları, ishal, bulantı, kusma, sitopeniler, diyabet, alopesi, ensefalit ve çeşitli enfeksiyonlar gibi birçok yan etki görülebilmektedir. Bu yan etkiler sebebiyle tedavi sırasında ilaç değişiklikleri veya doz değişikliklerine gerek duyulabilmektedir. İshal, böbrek nakli sonrası sık gelişen bir sorun olup nedenlerinden birisi mikofenolat tedavisidir. Böbrek nakli sonrasında, takiplerinde ishal gelişen hastalarda eğer bu durum mikofenolata bağlanırsa, yapılabilecek müdahalelerden birisi mikofenolatın kesilerek azatioprine geçilebilmesi olabilir (4).

Bu çalışmada ishal sebebiyle mikofenolat tedavisi kesilerek azatioprin tedavisi başlanan hastalar ile mikofenolat tedavisi altında ishal gelişmeyip mikofenolat tedavisine devam edilen hastalar retrospektif olarak karşılaştırılarak; bu değişikliğin ishal düzelmesi ve böbrek fonksiyonları üzerine etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Böbrek Nakli

İlk başarılı böbrek nakli tek yumurta ikizleri arasında 1954'te uygulanmıştır. O tarihten itibaren yapılan böbrek nakli sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Dünya genelinde kadavra vericiden yapılan böbrek nakilleri tüm nakillerin yaklaşık dörtte üçünü oluşturmaktadır. Örnek olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) National Kidney Foundation'un verilerine göre; 2014 yılında ABD'de 17.107 böbrek transplantasyonu uygulanmışken, bunların 11.570'i (%67,6) kadavradan, 5.537'si (%32,4) canlı donörden uygulanmıştır (5).

Türkiye'deki ilk başarılı böbrek nakli ise 1975 yılında uygulanmıştır. Türkiye verilerine göre 2018 yılında böbrek nakli yapılan tüm hastalar incelendiğinde dünya genelinin tersine; tüm nakillerin (3871 nakil), %77,8'inin (3012 nakil) canlı vericiden, %22,2'sinin (859 nakil) kadavradan yapıldığı görülmektedir (6).

Hastaların kadavra listesinde bekleme süreleri ülkeden ülkeye çok büyük değişiklik göstermektedir. Örneğin ABD'de böbrek nakli bekleyen bir hastanın ortalama bekleme süresi 3,6 yıldır (5). Ülkemizdeki ortalama bekleme süresini net olarak söylemek mümkün değilse de klinik pratikteki gözlemler bu sürenin çok daha uzun olduğu ve hastaların önemli bir kısmının nakil için uygun olmasına rağmen bekleme listesinde iken hayatını kaybettiği yönündedir.

Son yıllarda immunsupresif tedavilerde yaşanan gelişmelerle nakil sonrasında hem hasta hem de greft sağ kalımında artış gözlenmektedir. ABD verilerine göre, 2006 yılında yapılan transplantasyonların 10 yıllık takibinde, 1998 yılında yapılan transplantasyonların 10 yıllık takibine göre, nakil böbrek kaybı %57,2'den %51,6'ya; 10 yıllık mortalite ise %33,7'den %26,2'ye düşmüştür (7).

Nakil sonrasında kullanılan kompleks immunsupresif tedavi rejimlerinden dolayı hastaların çok yakın bir şekilde izlenmesi gerekmektedir. Bu hastalar kullandıkları tedaviden dolayı enfeksiyon, malignensi, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığa yatkın durumdadır.

Böbrek nakli sonrasında hasta sağ kalımı; nakil böbreğin kaynağı, hastanın yaşı, eşlik eden komorbiditeler, hastanın ırkı, cinsiyeti ve immunsupresyon dozu gibi

faktörlere bağılı olarak değişkenlik göstermektedir. Bir Hollanda çalışmasına göre, 40 yaşın üstünde olmak, erkek cinsiyet, kadavradan nakil yapılmak, diyabeti ya da hipertansiyonu olmak ve sigara içmek nakil sonrasında daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (8).

## **2.2. İmmüsupresif Tedaviler**

Böbrek naklinden sonra, rejeksiyonu önlemek amacıyla böbrek nakil alıcısına immüsupresif tedavi uygulanmaktadır. İmmüsupresif tedavinin uygulanma şekli karışık bir konudur; nk çok çeşitli immüsupresif tedavi seçenekleri mevcut olup seçilen her tedavi ile ayrı fayda ve yan etkiler görülmektedir. Kullanılan immüsupresyon tedavisinin derecesi arttıca rejeksiyon riski azalmakta buna karşın kanser, enfeksiyon gibi yan etkiler ise artmaktadır. Nakil sonrasında uygulanan immüsupresif tedavi, indüksiyon tedavisi ve idame tedavi olarak ikiye ayrılmaktadır.

### **2.2.1. İndüksiyon Tedavisi**

İndüksiyon tedavisi, allograft rejeksiyonunu önlemek amacıyla, böbrek naklinden hemen önce, nakil sırasında veya hemen sonra uygulanan immüsupresif tedavidir. İndüksiyon tedavisi amacıyla lökosit azaltıcı ajan (LDA) ya da interlökin 2 reseptör antagonisti (IL2-RA) gibi biyolojik ajanlar kullanılmaktadır. 2016 verilerine göre ABD’de indüksiyon tedavisi verilen hastaların %75’ine LDA, %25’ine ise IL2-RA uygulanmıştır (7). LDA olarak günümüzde antitimosit globülin (ATG), IL2-RA olarak ise basiliksimab kullanılmaktadır (3).

İndüksiyon tedavisinin amacı; nakilden sonraki antijen sunumuna karşı oluşan T hücre cevabını azaltmaktır. İndüksiyon tedavisi nakilden hemen sonra etkili bir immüsupresyon gelişimi sağlarken; aynı zamanda kalsinörin inhibitörleri (KNI) ve steroidler gibi diğer immüsupresiflerin daha düşük dozlarda da etkin olabilmelerini sağlamaktadır. Birçok çalışmada gösterilmiştir ki; indüksiyon tedavisiyle beraber verilen idame tedavisi, tek başına uygulanan idame tedavisine göre böbrek sağ kalımını uzatmada ve rejeksiyonu önlemede daha başarılıdır (9).

İndüksiyon tedavisinde hangi ajanın seçileceğine karar verilirken, hastanın immünolojik riskini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bir ya da daha fazla human leukocyte antigen (HLA) farklılığının olması, genç alıcı ve yaşlı donör

nakilleri, Afrika-Amerikan ırktan olmak, Panel Reaktif Antikoru (PRA) %0'dan büyük olması, Donör Spesifik Antikor (DSA) pozitifliği, kan grubu uyumsuzluğu, greft fonksiyonunun geç başlaması veya 24 saati geçen soğuk iskemi süresi durumlarından en az birisi mevcutsa, immünolojik risk yüksektir.

Yüksek riskli hastalarda, ATG'nin; IL-2RA ve plaseboya karşı üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10). Bu sebeple yüksek riskli hastalarda, indüksiyon tedavisi için ATG kullanılmalıdır. Düşük riskli hastalarda ise ATG ve IL-2RA arasında etki açısından fark olmamakla beraber; IL-2RA'nın, ATG'ye göre daha düşük majör enfeksiyon gelişim riski gibi avantajları vardır. KDIGO'nun transplantasyon kılavuzuna göre düşük riskli hastalarda indüksiyon tedavisi için IL-2RA tercih edilmelidir (3).

### **2.2.2. İdame Tedavisi**

İdame immunsupresif tedavi; tüm böbrek nakil alıcılarına, akut rejeksiyonu önlemek ve greft böbreğin fonksiyonun azalmasına engel olmak amacıyla uygulanmaktadır. Nakil böbreğe karşı immun yanıtı azaltmak için yeterli miktarda immunsupresif uygulanması gerekse de verilen immunsupresif tedavinin dozu; kanser, enfeksiyon gibi majör yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemek amacıyla zamanla azaltılmaktadır. Böbrek nakli sonrasında idame tedavisinde kullanılan ajanlar kortikosteroidler (özellikle oral prednizon), azatioprin, mikofenolat mofetil, enterik-kaplı mikofenolat sodyum, takrolimus, everolimus ve rapamisin (sirolimus)'dir (11).

Birçok merkezde idame tedavide siklosporin veya takrolimus gibi bir KNİ, bir antimetabolit (azatioprin, mikofenolat mofetil veya mikofenolat sodyum) ve prednizondan oluşan üçlü tedavi uygulanmaktadır (12). mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri olan everolimus ve sirolimus ise genellikle birinci basamak tedavide kullanılmayıp KNİ ya da antimetabolit ilaçları tolere edemeyen, KNİ toksisitesi gelişen ya da nakil sonrasında malignite gelişen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak uygulanmaktadır.

#### **2.2.2.1. Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler; son 50 yıldır hem akut rejeksiyonu önlemede hem de tedavi etmede kullanılan temel ilaçlardan birisidir. Kortikosteroidler etki mekanizması olarak



interlökin (IL) -1, IL-2, Tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi birçok sitokin ve vazoaktif maddenin üretimini baskılamaktadır. Nötrofil sayılarını arttırsalar da; nötrofillerin kemotaksisi, adezyonu gibi birçok fonksiyonunu bozmaktadırlar. Lipokortin gibi birçok maddenin üretimini arttırarak, fosfolipaz A2 oluşumunu engellerler; bunun sonucunda lökotrien, prostaglandin gibi birçok immun sistemde etkili ajanın oluşumunu engellemektedirler.

Nakil sonrasındaki tedavide kortikosteroid olarak genelde oral prednizon kullanılsa da, akut rejeksiyon gibi durumlarda intravenöz metilprednizolon da kullanılabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisinin sık görülen ciddi yan etkileri mevcuttur. Kortikosteroidlere bağlı olarak katarakt, osteoporoz, femur başının avasküler nekrozu, hipertansiyon, hiperglisemi, kilo alımı, kuşingoid görünüm, psikiyatrik bozukluklar, enfeksiyon, peptik ülser hastalığı, myopati gibi çok geniş yelpazede ciddi yan etkiler görülebilmektedir.

Bu yan etkileri azaltmak için, glukokortikoid dozu diğer immunsupresif ajanlar kullanılarak olabildiğince düşürülmeli ve immunsupresyona yetecek minimal doz tedavide kullanılmaya devam edilmelidir. Kortikosteroidleri immunsupresif tedaviden tamamen kaldırarak diğer tedavilerle immunsupresyona devam etmek, akut rejeksiyonda artış riskine sebep olmaktadır (13). Bu nedenle hem yan etkileri azaltmak hem de rejeksiyonu önlemek amacıyla düşük dozlarda prednizon tedavisi greft işlevsel olduğu sürece kullanılmaya devam edilmelidir.

#### **2.2.2.2. Kalsinörin İnhibitörleri**

Kalsinörin inhibitörleri, sitoplazmada bulunan immunofilin denilen proteinlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Siklosporin direk immunofiline bağlanarak etki gösterirken; takrolimus FK-bağlayıcı protein 12'ye (FKBP12) bağlanarak immunofilinin substratı kalsinörine bağlanmasını engelleyerek etki gösterir. Bu etki ile aktive T-hücre nükleer faktörü oluşumu engellenir ve bu şekilde T hücre aktivitesi inhibe edilir. Takrolimusun moleküler etkisi; siklosporine göre çok daha fazladır.

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, böbrek nakli uygulanmış hastaların %90'ından fazlası takrolimus ya da siklosporin kullanmaktadır. Hastaların %92'si takrolimus kullanırken, %2'si siklosporin kullanmaktadır (14).

Farmakokinetikleri, etkileşimleri ve yan etkileri farklı olan bu iki ajandan hangisinin kullanılması gerektiği immunsupresyonda sorulan temel sorulardandır. Takrolimus; akut rejeksiyonu önlemede siklosporine göre daha etkili olduğundan ve ilaç maliyetleri benzer olduğundan siklosporine göre daha çok tercih edilmektedir (15). KDIGO'nun transplantasyon kılavuzuna göre de bu iki ajandan ilk tercih edilmesi gereken takrolimustur (3). Bu sebeple siklosporin genelde takrolimus ilişkili toksisite görüldüğünde tercih edilmektedir.

Takrolimus, siklosporine göre daha çok transplant sonrası yeni başlayan diyabete (NODAT – *New-Onset Diabetes After Transplantation*) sebep olsa da daha iyi tolere edilmekte ve hastalar tarafından daha çok tercih edilmektedir. Takrolimus, siklosporinin aksine mikofenolat seviyelerini düşürmemekte ve takrolimus kullanıldığında daha düşük dozlarda mikofenolat kullanımı mümkün olmaktadır. Her iki ajan da nefrotoksisite, hiperkalemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi, tip 4 renal tübüler asidoz gibi renal yan etkilere sebep olabilmektedir. KNI ile ilişkili diğer yan etkiler; takrolimus kullanımında daha fazla görülen tremor, baş ağrısı gibi nörolojik yan etkiler, ishal, bulantı, kusma, alopesi ve siklosporin kullanımında daha fazla görülen hirsutizm, gingival hiperplazi ve hipertansiyondur (12). Hipertrofik kardiyomyopati ve ciddi nötropeni; nadir görülen diğer yan etkilerdir.

### 2.2.2.3. Anti-Metabolik Ajanlar

Anti-metabolik ajanlar, de novo pürin sentezini engelleyip nükleik asit sentezini bozmaktadırlar. Bunun sonucunda T ve B lenfosit çoğalmasını engelleyerek immunsupresyon sağlamaktadırlar. Mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum, böbrek nakli hastalarının %90'ından fazlasında kullanılmaktayken; azatioprin ise göreceli olarak daha az kullanılmaktadır (11). Buna karşılık azatioprinin maliyeti mikofenolatlara göre çok daha düşüktür. Birçok merkezde daha yüksek maliyeti olsa da; hem akut rejeksiyonu önlemede daha başarılı olduğundan hem de daha iyi yan etki profiline sahip olduğundan mikofenolatlar ilk tercih edilen anti-metabolitlerdir (16). KDIGO'nun transplantasyon kılavuzunda da ilk tercih edilmesi gereken anti-metabolit olarak mikofenolatlar önerilmektedir (3).

Mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum, etkinlik ve yan etki açısından oldukça benzerdir. Mikofenolat sodyum; bir grup hastada mikofenolat mofetile göre daha az gastrointestinal sistem (GİS) yan etkisine yol açmaktadır. Her iki mikofenolat ajanını tolere edemeyen hastalarda ise azatioprin kullanılmaktadır. Gebelik düşüncesi olan hastalarda da mikofenolatlar teratojenik etkilerinden dolayı kontraendike olduğundan azatioprin kullanılmaktadır (17).

Anti-metabolitlerin doz ilişkili yan etkileri; kemik iliği supresyonu ve GİS yan etkileridir. Ek olarak azatioprinin karaciğer enzim yüksekliğine ve pankreatite sebep olabilir. Azatioprin, allopurinol ya da febuksostat gibi ksantin oksidaz inhibitörleriyle beraber kullanıldığında ölümcül olabilen ciddi lökopeniye sebep olmaktadır. Bu sebeple bu ajanların beraber kullanımından kaçınılmalıdır.

#### **2.2.2.4. mTOR İnhibitörleri**

mTOR inhibitörleri, profilyasyon yolundaki sinyalleri inhibe ederek immunsupresyonda rol oynamaktadırlar. İlk geliştirilen mTOR inhibitörü rapamisin olarak da bilinen sirolimustur. Daha sonra everolimus geliştirilmiştir. mTOR inhibitörleri, takrolimusa benzer şekilde FKBP12'ye bağlansalar da kalsinörünü inhibe etmezler. FKBP12'ye bağlanıp sitokin reseptörü aracılı sinyal iletimini engelleyerek sitokinlere ve büyüme faktörlerine olan lenfosit cevaplarını azaltırlar. Sirolimus, bağlayıcı proteine everolimustan daha güçlü bağlanır.

Sirolimusun oral biyoyararlanımı %10'larda olup oldukça düşüktür. Bu sebeple farklı kişiler arasında farklı güçte immunsupresif etki ortaya çıkarmaktadır. Everolimusun oral biyoyararlanımı sirolimusa göre çok daha iyidir. mTOR inhibitörleri, siklosporinle beraber kullanıldığında iki ajanın da plazma maksimum konsantrasyonu ve plazmada kalış süreleri artmaktadır. Akut KNİ toksisitesine yol açabilecek bu durumdan dolayı, mTOR inhibitörleri ile KNİ'nin standart dozlarda beraber kullanımlarından kaçınılmalıdır.

mTOR inhibitörlerinin çok geniş bir yan etki yelpazeleri mevcuttur. En çok görülen yan etkiler doza bağlı hipertrigliseridemi, anemi, trombositopeni ve lökopenidir. Diğer yan etkileri yara iyileşmesinde gecikme, lenfösel oluşumu, oral ülser gelişimi, testosteron seviyesinde düşme, ishal ve pnömonittir. Hayvan

deneylerinde teratojenik etkileri gösterilen mTOR inhibitörlerinin, gebelikte kullanımı kontraendikedir.

mTOR inhibitörleri kullanan hastalarda daha az nakil sonrası malignensi gelişimi görülmüştür. Bu sebeple bazı merkezlerde post-transplant malignensi geliştiği zaman immunsupresif tedavi olarak mTOR inhibitörlerine geçiş tercih edilmektedir. Fakat bu kanser-mTOR inhibitörleri ile ilgili çalışmalar sadece skuamöz hücreli deri kanserleri ile sınırlıdır (18).

### **2.3. Böbrek Nakil Alıcılarında Görülen Komplikasyonlar**

Böbrek nakil alıcılarının sağ kalımı gün geçtikçe artmaktadır. Hastalar bu sebeple çok daha uzun süreler immunosupresif tedaviler alarak izlenmekte, komplikasyonlu böbrek nakil hasta sayıları da gün geçtikçe artmaktadır. Temel olarak böbrek nakil alıcılarında izlenen komplikasyonlar cerrahi ve medikal komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır.

#### **2.3.1. Cerrahi Komplikasyonlar**

Nakledilen böbrekte birden fazla arter ve ven bulunması, donördeki aterosklerotik hastalıklar, alıcının daha önceden nakil geçirmiş olması, alıcının obez olması gibi sebepler cerrahi komplikasyon riskini arttırmaktadır. Cerrahi komplikasyonlar yara yerinde görülen komplikasyonlar, vasküler komplikasyonlar, ürolojik komplikasyonlar ve transplantasyon yatağında gözlenen komplikasyonlar olarak incelenebilir.

Yara yeri enfeksiyonu ve yara yerinin ayrışması yara yerinde gözlenen komplikasyonlardır. Vasküler komplikasyonlar ise; renal hilumdaki damarların kanaması, damar yapılarının anastomozunda gözlenen kanamalar, renal arter ya da ven trombozları ve nakledilen böbreğin ana renal arterinin stenozudur. Ameliyat sonrasında görülen idrar sızıntısı, üreter obstrüksiyonları ise ürolojik komplikasyonlardır. Cerrahi sonrasında transplantasyon yatağında lenfositler, sinir yaralanmaları, arter yaralanmaları gibi komplikasyonlar görülebilir.

### **2.3.2. Medikal Komplikasyonlar**

İlk başarılı böbrek naklinin gerçekleştirilmesinden beri bir yıllık greft ve hasta sağ kalımında giderek artış yaşanmaktadır. Bir İngiliz çalışmasına göre 2007-2010 arasında bir yıllık böbrek sağ kalımı %94'e kadar yükselmiştir (19). Antimikrobiyal profilaksiler, cerrahi komplikasyonların erken tespit edilmesi, akut rejeksiyona yönelik immunsüpresif tedavinin gelişmesi ile kısa dönem böbrek ve hasta sağ kalımının artmasına rağmen, uzun dönem böbrek sağ kalımındaki artış bu kadar belirgin değildir (20). Özellikle alıcı ve vericilerin ortalama yaşlarının yükselmesinin ve suboptimal böbreklerin kullanılmasının bu istatistikleri negatif yönde değiştirdiği düşünülmektedir. Nakil sonrasındaki uzun dönemde böbrek ve hasta sağ kalımını etkileyen komplikasyonlar; kardiyovasküler komplikasyonlar, rejeksiyon, maligniteler, enfeksiyonlar, ilaç yan etkileri ve diğer komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır.

#### **2.3.2.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar**

Kardiyovasküler hastalıklar, nakilden sonraki ilk bir yıllık dönemden sonraki ölümlerin %40-50'sine sebep olmaktadır ve böbrek nakli hastalarında mortalitenin en sık sebeplerinden birisidir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, böbrek nakil alıcılarında kardiyovasküler hastalık riski 20 kat artmıştır; ancak yine de diyaliz hastalarına göre daha az kardiyovasküler hastalık görülmektedir (21). Kardiyovasküler hastalıklar; The United States Renal Data System'in (USRDS) 2014 yılı raporuna göre, enfeksiyon veya malignansilerle karşılaştırıldığında, Amerika'daki böbrek nakil hastalarının mortalitesinden yaklaşık iki kat daha fazla sorumludur. Her ne kadar böbrek nakli, böbrek fonksiyonunda düzeltme sağlayarak bazı kardiyovasküler riskleri azaltsa da; genellikle immunsüpresif tedaviden kaynaklanan bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi yeni birçok kardiyovasküler risk faktörünün ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar, nakil sonrasında ölümün en sık sebebi olduğundan; nakil öncesinde tüm hastaların, koroner hastalıklarının süresi ve ciddiyeti açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Nakil sonrasındaki kardiyovasküler ölümlerin üçte biri akut miyokard enfarktüsünden (MI) kaynaklanmaktadır (22). Bu

hastalar arasında prognozu en kötü olan hastalar diyabeti olan ve MI geçiren hastalardır.

Böbrek nakil alıcılarının %50-90'ında hipertansiyon izlenmektedir (23). Hipertansiyonu olan böbrek nakil alıcılarında böbrek sağ kalımı daha kötüdür (24). Nakil sonrası gelişen hipertansiyonun risk faktörleri arasında nakil öncesi hipertansiyon varlığı, siklosporin kullanımı, kortikosteroid kullanımı, kronik allograft nefropatisi, akut rejeksiyon gelişimi ve donördeki hipertansiyon hikayesi yer alır.

Böbrek nakli sonrasında, diyabeti olan hastaların beş yıllık sağ kalımları %75'ken, diyabeti olmayan hastaların beş yıllık sağ kalımı %80'dir (25). Özellikle diyabeti olan hastalarda kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskinin daha fazla olması sağ kalımdaki bu düşüşün en önemli sebebidir. NODAT, böbrek nakil alıcılarının %4-25'inde görülebilmektedir (26). İmmünespresif ilaçlar, 40-45 yaşın üstünde olmak, erkek cinsiyet, akut rejeksiyon öyküsü, ailede diyabet öyküsü, HCV varlığı gibi risk faktörleri NODAT gelişimine sebep olabilmektedir. İmmünespresif ajanlardan glukokortikoidler, KNİ, mTOR inhibitörleri kan glukoz seviyelerini etkilemekte ve NODAT gelişimine sebep olabilmektedir.

Böbrek nakli sonrasında birçok hastada dislipidemi görülmektedir. Dislipidemi, hem kardiyovasküler hastalık gelişimini hem de nakil böbreğin sağ kalımını etkileyen majör faktörlerdendir (27). İmmünespresif tedavide kullanılan everolimus, sirolimus, siklosporin ve glukokortikoid gibi birçok ilacın dislipidemik etkisi bulunmaktadır.

Obezite, kardiyovasküler hastalık gelişiminde majör risk faktörlerinden bir diğeridir. ABD'de yapılan bir çalışmada, nakil hastalarının yaklaşık yarısı, fazla kilolu, obez ya da morbid obez olarak değerlendirilmiştir (28). Nakil sonrasında da, kullanılan steroid, üreminin düzelmesi sonrasında iştah artışı ve fiziksel inaktivite gibi sebepler daha da fazla kilo alımına sebep olmaktadır.

Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve obezite gibi hastalıkların böbrek nakil alıcılarında daha sık görülmesi, kardiyovasküler hastalıkların, bu grupta daha çok mortalite ve morbideteye yol açmasına sebep olmaktadır.

### 2.3.2.2. Rejeksiyon

İlk böbrek naklinin tek yumurta ikizleri arasında başarılı bir şekilde yapılmasından sonra ikiz olmayan alıcı-verici çiftlerinde de nakil yapılmasıyla; 1960'lı yıllarda rejeksiyon olarak adlandırılan, transplant dokusuna alıcı tarafından immunreaksiyon gelişimi görülmeye başlanmıştır (29). Hastalar kortikosteroidle tedavi edilmeye çalışılsa da birçok hasta immunsupresyon sonrasında ağır enfeksiyonlar sebebiyle kaybedilmiş, uzun süre yaşayan hastalarda ise nakledilen böbreğin fonksiyonunun bozulduğu, kortikosteroid tedavisi sonrasında ise renal fonksiyonların düzelebildiği gözlenmiştir. Bu sebeple rejeksiyonu önleyici immunsupresif tedaviler geliştirilerek, nakil sonrasında görülen akut rejeksiyon %10-15'lere kadar geriletilebilmiştir (30). Buna karşılık immunsupresif tedavide yaşanan tüm gelişmelere rağmen kronik rejeksiyon; transplant nefrologlarını en çok zorlayan konulardan biri olmaya devam etmektedir. Genel olarak rejeksiyon; hiperakut rejeksiyon, akut rejeksiyon ve kronik rejeksiyon şeklinde üçe ayrılmaktadır.

Nakil sonrasında ilk 24 saatte gözlenen rejeksiyon, hiperakut rejeksiyondur. Genelde transplantasyon cerrahisini yapan cerrah tarafından, nakil böbreğin pembeden siyanotik hale gelmesiyle hiperakut rejeksiyon tanısı konulur. Hiperakut rejeksiyonun gelişiminde; ABO izoaglutininleri, antiendotelyal antikorlar ve DSA'lar rol oynar (31).

Akut rejeksiyon ise genellikle ilk 6 ayda gözlenir; ancak ilaç uyumu olmayan hastalarda daha sonraki dönemlerde de gözlenebilmektedir. Akut rejeksiyonun iki farklı tipi bulunmaktadır. Nakil dokunun lenfosit ve diğer inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ile karakterize akut rejeksiyon tipine T-hücre aracılı akut rejeksiyon denilmektedir. Dolaşımda donöre özgü antikorların gözlendiği ve böbrek biyopsisinde C4d birikimi gibi antikor birikimlerinin ipuçlarının olduğu akut rejeksiyon tipine ise antikor aracılı akut rejeksiyon denilmektedir.

Böbrek naklinden bir yıllık süre sonrasında, greft kaybının en sık sebebi; tam olarak anlaşılammış klinikopatolojik olaylar sonrasında yaşanan kronik rejeksiyondur. Kronik rejeksiyon; transplantasyon nefropatisi, kronik renal allograft disfonksiyonu, transplant glomerülopati, kronik allograft hasarı, kronik renal allograft nefropati gibi birçok değişik şekilde adlandırılmaktadır. Transplantasyonun 10.

yılında kronik rejeksiyon, hastaların %60'ında gözlenmektedir (32). Kronik rejeksiyonların %50'sinden fazlasında, yeni gelişen HLA antikoru gibi immünolojik sebepler rol almaktadır (33). Geçirilmiş akut rejeksiyon, immunsupresif tedavi, hipertansiyon, hiperlipidemi, glomerüler hiperfiltrasyon ve hipertrofi, yeni gelişen ya da tekrarlayan renal parankimal hastalıklar gibi birçok risk faktörü de greft kaybı riskinde artışla ilişkilidir.

### 2.3.2.3. İnfeksiyon

İnfeksiyonlar; böbrek naklinin erken dönemlerinde mortalitenin en sık görülen sebebidir (34). Genel olarak bakıldığında ise böbrek nakil alıcılarında görülen mortalitenin, kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık görülen ikinci sebebidir. Özellikle naklin hemen sonrasında yüksek immunsupresyon uygulanan dönemde enfeksiyon riski oldukça yüksektir.

Böbrek nakil alıcıları hem genel popülasyonda sık görülen enfeksiyon hastalıklarına hem de fırsatçı enfeksiyonlara yatkındırlar. Genel popülasyona benzer şekilde, böbrek nakil alıcılarında da üst solunum yolu enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları görülebilmektedir. Nakil hastalarında bu hastalıkların tedavisi genel popülasyonla benzer şekilde yapılsa da; nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, nazal dekonjestanlar gibi nefrotoksik ya da kan basıncı yükseltici ajanların kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Böbrek nakil hastalarında görülebilen fırsatçı enfeksiyonlar arasında sitomegalovirüs (CMV), polyomavirüsler (BK ve JC), Herpes simplex virüs (HSV), Ebstein-Barr virüsü (EBV) gibi birçok viral enfeksiyon, nokardia, listeria ve tüberküloz gibi birçok bakteriyel enfeksiyon, aspergillus, candida gibi birçok mantar enfeksiyonu ve *pneumocystis carinii* gibi parazitik enfeksiyonlar sayılabilir.

Nakil sonrası ilk 1 aylık dönemde nozokomiyal bakteriyel enfeksiyonlar ve kandida enfeksiyonları sık görülmektedir. Nakilden sonraki 1-6 ay arası dönemde viral enfeksiyonlar, nokardia, listeria gibi bakteriyel enfeksiyonlar, *pneumocystis carinii* enfeksiyonu ve aspergillus enfeksiyonları sık görülmektedir. 6 aylık dönemden sonra ise, herhangi bir rejeksiyondan dolayı artmış immunsupresyon tedavilerine bağlı olarak her türlü fırsatçı enfeksiyonun oluşma riski artmaktadır.



Nakil hastalarına, bazı fırsatçı enfeksiyonlara yönelik tarama testleri uygulanmaktadır. Hastalar BK virüs açısından ilk 6 aylık dönemde aylık, sonrasında 9., 12., 18. ve 24. aylarda hem serumdan hem de idrardan örnek gönderilerek değerlendirilmektedir. Özellikle profilaksi alamayan hastalar, ilk üç aylık dönemde CMV açısından haftalık serum polimeraz zincir reaksiyonu örnekleri gönderilerek takip edilmektedir. Hastalar bakteriüri açısından da transplantasyon sonrası 2., 4., 8. ve 12. haftalarda idrar örnekleri incelenerek değerlendirilmektedir.

Fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık bu kadar fazla olduğundan, ilk 6-12 ayda nakil hastalarına antiviral ve antibakteriyel profilaksiler uygulanmaktadır. Fungal enfeksiyonların endemik olduğu bazı ülkelerde, profilaksiye antifungal ajanlar da eklenmektedir.

Nakil hastalarında, transplantasyondan 3 ile 6 ay sonra, normal popülasyonun yaşa uygun aşıları uygulanabilmektedir. Bu hasta grubunda inaktif aşilar güvenle uygulanabilirken; canlı aşilar kesinlikle kontraendikedir.

#### **2.3.2.4. Malignite**

Böbrek nakil hastalarında malignensi gelişme riski, normal popülasyona göre 3 kat daha fazladır (35). Hastaların yaşam süresinin uzaması hastaların daha uzun süreler immunsupresif tedavi altında izlenmesine sebep olmaktadır; bunun sonucunda da nakil hastalarında kanser görülme riski artmaktadır. İmmunsupresif tedaviler; immunosurveylansı azaltmaları, direk onkojenik etkileri, tümör ve virüse spesifik immun cevabı bozmaları gibi birçok sebeple kanser gelişimine sebep olabilmektedir.

Nakil sonrasında kullanılan immunsupresiflerin tipi ve süresi, viral enfeksiyonlar ve nakil öncesinde diyalize girme; malignensi gelişme ihtimalini etkileyen risk faktörleridir. İmmunsupresiflerden siklosporin, Transformin Growth Factor Beta'yı (TGF- $\beta$ ) arttırarak direkt kanser gelişimine sebep olabilmektedir (36). Azatioprin, Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) zincirini kalıcı olarak etkilemekte, tamir mekanizmasını bozmakta ve özellikle derinin skuamöz hücreli kanseri gelişimine sebep olabilmektedir (37).

Böbrek nakilli hastalarda gelişme riski özellikle artan maligniteler; deri kanserleri, dudak kanserleri, posttransplant lenfoproliferatif hastalıklar, anogenital kanserler, kaposi sarkomu ve renal kanserlerdir.

Böbrek nakilli hastalarda kanser geliştiğinde, immunsupresif tedavinin tekrar modifiye edilmesi gerekmektedir. İmmunsupresif tedavinin azaltılması ya da tamamen kesilmesi; yeni gelişen malignensinin tipine ve agresifliğine, nakil dokunun rejeksiyonunun önlenmesi için gereken immunsupresyon ihtiyacına göre değerlendirilmelidir.

### **2.3.2.5. Diğer Komplikasyonlar**

Kemik hastalıkları, hematolojik problemler, elektrolit ve asit-baz bozuklukları, hiperürisemi ve gut, GİS problemleri; böbrek nakil hastalarında uzun dönemde görülebilecek diğer komplikasyonlardır.

Kalıcı hiperparatirodizm ve osteoporoz; böbrek nakil hastalarında görülebilecek kemik metabolizması hastalıklarıdır. Nakil öncesi var olan renal osteodistrofi, nakil sonrası glukokortikoid kullanımı, KNI kullanımı, vitamin D eksikliği gibi durumlar kemik hastalığı gelişme riskini etkileyen faktörlerdir.

Hastalarda anemi, eritrositoz, lökopeni, trombositopeni gibi hematolojik sorunlar görülebilmektedir. İmmunsupresif yan etkileri ve viral enfeksiyonlar lökopeni gelişme ihtimalini arttırmaktadır. İlk bir yıllık dönemde, hastaların %20-60'ında lökopeni görülmektedir (38). Gecikmiş graft fonksiyonu, immunsupresif tedaviler, eritrosit stimüle edici ajanların aniden kesilmesi gibi nedenlerden nakil hastalarının %30-40'ında anemi görülebilmektedir (39). Benzer şekilde immunsupresif yan etkisi ve viral enfeksiyonlar trombositopeni gelişimine de sebep olabilmektedir.

Hipomagnezemi, hiperkalemi, kalsiyum ve fosfor bozuklukları, metabolik asidoz; böbrek nakil alıcılarında görülebilen elektrolit ve asit-baz bozukluklarıdır. İmmunsupresif olarak kullanılan siklosporin; nakil hastalarında hiperürisemi ve gut gelişimine neden olabilmektedir. Böbrek nakil hastalarında yeni gut gelişme riski %13'e kadar artmıştır (40).

### 2.3.2.6. Böbrek Nakli Sonrası Görülen Gastrointestinal Problemler

Böbrek nakli sonrasında, alıcıların yaklaşık %20-40'ında GİS problemleri görülebilmektedir. Bu hastalıkların ciddiyeti bulantı, kusma gibi hafif semptomlardan, kolon nekrozu, perforasyon gibi ölüme ya da greft kaybı ile sonuçlanan ciddi problemlere kadar değişiklik göstermektedir (41). Örneğin peptik ülser, yakın zamanlara kadar nakil hastalarının yaklaşık %4'ünün mortalitesine sebep olan ciddi bir problemdir (42). İmmüsupresif tedavilerde steroidin dozunun azaltılması, hastaların transplantasyon öncesinde peptik ülser açısından taranması ve hastalara ülser profilaksilerinin daha yaygın verilmesine başlanmasıyla bu oranlarda düşüş sağlanmıştır.

Temel olarak GİS hastalıkları, immüsupresyona bağlı GİS enfeksiyonlarından ya da nakilden sonra kullanılan medikal tedavilerin yan etkilerinden kaynaklanmaktadır. Enfeksiyöz sebeplerle, ilaçların yan etkilerine bağlı sebepleri ayırmak, oldukça zor olsa da çok önemlidir; çünkü hastaların ilerleyen dönemlerdeki medikal tedavilerinin planı bu ayrıma göre yapılmaktadır. Örneğin ishali olan bir hastanın bir yandan kullandığı ilaçlar sorgulanırken; diğer yandan hastanın gaytası bakteri, parazit, toksinler açısından değerlendirilmeli, gerekirse de hastaya endoskopi, kolonoskopi gibi tanıya yönelik girişimsel yöntemler kullanılmalıdır.

#### 2.3.2.6.1. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Nakil sonrasında GİS enfeksiyonlarına viral, bakteriyel, paraziter ya da fungal etkenler sebep olabilmektedir. CMV, HSV ve EBV en sık rastlanan viral patojenlerdir. *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* en sık görülen mantar etkenlerken; *Helicobacter pylori* ve *Clostridium difficile* en çok karşılaşılan bakteriyel etkenlerdir. *Cryptosporidium*, *Microsporidium* gibi etkenler ise en sık gözlenen paraziter enfeksiyonlardır.

CMV, GİS'in tüm bölgelerini etkileyebilmektedir. Özellikle immüsupresyonun yoğun olarak uygulandığı dönemlerde, hastalarda açıklanamayan ve uzun süreli bulantı, kusma ya da ishal gibi semptomlar görüldüğünde akla gelmelidir. Hastalarda GİS kanaması, toksik megakolon, perforasyon gibi ciddi problemlere yol açabilmektedir. HSV enfeksiyonları ise genelde transplantasyondan

1-2 ay sonra görülmektedir. Genel olarak hastalardaki latent HSV virüsünün reaktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Hastalarda oral mukokutanöz lezyonlara, gingivostomatitlere yol açabilmektedir. Semptomlara odinofaji ya da disfaji eşlik edebilmektedir. Hastalarda EBV enfeksiyonlarına bağlı oral lökoplakiler gözlenebilmektedir. EBV'ye bağlı olarak hastalarda transplant sonrası lenfoproliferatif hastalıklar gelişebilmektedir (43).

Antibiyotik kullanan böbrek nakil hastalarının yaklaşık yarısında *C difficile* ishali görülebilmektedir (44). Semptomlar antibiyotik tedavisi devam ederken ya da tedaviden hemen sonra görülebilmektedir. *C difficile* toksinlerinin sebep olduğu bu klinik durum pseudomembranöz enterokolittir. Hastalığın tespitinde toksinlerin gaytada gösterilmesi kullanılmaktadır. *H pylori*, gastrit, duodenal veya gastrik ülser, mukoza ilişkili lenf dokusu (MALT) lenfoması, gastrik kanser gibi çok çeşitli GİS hastalığına yol açabilen bir mikroorganizmadır. Dispeptik semptomları olan hastada, invaziv ya da non-invaziv tetkiklerle *H pylori* gösterildiğinde, bakteri erediye edilmelidir (45). Transplant hastalarında immunsupresyona bağlı tüberküloz görülebilmektedir. Açıklanamayan ateşi, kilo kaybı, karın ağrısı, GİS kanaması olan hastalarda intestinal tüberküloz tanısı da akla gelmelidir. Tüberküloz enfeksiyonu, GİS'in tüm kısımlarında ortaya çıkabilmektedir.

Transplant hastalarında sık antibiyotik kullanımı, steroid kullanımı, hiperglisemi, çeşitli dönemlerde takılan kateterler, bozulmuş hücrel immünite gibi risk faktörleri sebebiyle fırsatçı mantar enfeksiyonları daha sık gözlenmektedir. Özellikle immunsupresyonun yoğun olduğu ilk 6 aylık posttransplant dönemde *Candida* ilişkili stomatit ve ösefajitler sık görülmektedir. *Candida* enfeksiyonları, özellikle lökopenik veya yüksek doz immunsupresif kullanan hastalarda görülmekle beraber, diyabetik hastalarda da gözlenebilir.

İmmunsupresyon sebebiyle transplant hastalarında görülme sıklığı artan enfeksiyonlardan biri de parazit enfeksiyonlarıdır. *Cryptosporidium*, *Microsporidium* gibi etkenler, immunsuprese nakil hastalarında açıklanamayan kronik ishal, yorgunluk, kilo kaybı gibi şikayetlere yol açabilmektedir.

### 2.3.2.6.2. İlaç Yan Etkileri

Böbrek naklinden sonra kullanılan immunsupresiflerin çoğunun farklı semptomlara yol açan GİS yan etkileri mevcuttur. Birçok nakil hastası bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi semptomlardan yakınmaktadır. Bu hastalıklar, yukarıda bahsedildiği gibi immunsupresyon sonrası ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonlardan kaynaklanabildiği gibi; gün içinde birçok ilacın yutulması ya da ilaçların direk GİS toksisitelerinden kaynaklanabilmektedir.

Siklosporin ilişkili gingival hiperplazi, renal transplantasyon hastalarında sık görülen bir yan etkidir. Bunun dışında KNİ kullanan hastalarda sıklıkla ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi GIS semptomları görülebilmektedir. Karaciğer enzimlerinde artış, hiperbilirubinemi nadir görülen yan etkilerdir. Takrolimus ile siklosporini karşılaştıran çalışmalarda, takrolimusun siklosporine göre daha çok bulantı, kusma, dispepsi, karın ağrısı gibi GIS semptomlarına yol açtığı gözlenmiştir (46).

Mikofenolatın ilaç dozuna ve kandaki pik değerine bağlı olarak birçok GİS yan etkisi görülebilmektedir (47). Bir çalışmada, mikofenolat tedavisi kullanan hastaların %6,7'sinin GİS yan etkileri sebebiyle ilacı bırakmak zorunda kaldığı gözlenmiştir (48). Bulantı, kusma, ishal, dispepsi, anoreksi, oral ülserler gibi bu yan etkiler mikofenolat mofetilin GİS toksisitesine bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkilerin çoğu zamanla geçse de, bazı hastalarda doz azaltımı yapmak ya da ilacı mikofenolat sodyuma değiştirmek gerekebilmektedir. Her iki seçeneğe rağmen hastanın ishal şikayetleri devam ederse, mikofenolat tedavisini alternatif tedavilerle değiştirmek gerekmektedir. Örneğin azatioprin tedavisinde, mikofenolat mofetile göre daha az ishal şikayeti gözlenmektedir (49, 50). Bir çalışmada mikofenolat mofetilin GİS yan etkilerinin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara çok benzediği ve 6 aylık dönemde %3-8 hastada GİS kanamasına ya da ülser perforasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (51).

Azatioprin kullanan hastaların yaklaşık %25'inde anoreksi, bulantı ve kusma gibi GİS yan etkileri gözlenmiştir (52). Ek olarak hastaların %5'inde karaciğer enzimlerinde artış, %1'inden azında ise diyare gözlenmiştir (53). Birkaç hastada,

bulantı, kusma, ishal ve ateşle seyreden dramatik GİS hipersensitivitesi gözlenmiştir. Diğer nadir bir yan etki de azatioprin ilişkili pankreatittir (54).

mTOR inhibitörlerinin en sık gözlenen GİS yan etkileri; kabızlık, ishal, dispepsi, bulantı ve kusmadır (55). Ek olarak bu hastalarda oral ülserler ve stomatit gözlenebilmektedir. Özellikle mikofenolat ve sirolimus tedavilerini kombine kullanan hastaların %25'inde oral ülserler görülebilmektedir (56). Sirolimusun peptik ülser iyileşmesinde gecikmeye yol açtığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (57).

Rejeksiyon dönemlerinde kullanılan yüksek doz steroid, bazı nakil hastalarında ülser gelişimine sebep olarak GİS kanamalarına yol açabilmektedir. Birkaç seride yüksek doz steroid tedavisi ile peptik ülser gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (58).

### **3.BİREYLER VE YÖNTEM**

#### **3.1. Bireyler**

Çalışmaya 01 Mart 1992 ile 01 Mart 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'nde takip edilen böbrek nakil alıcıları taranarak bu hastalar arasından ishal sebebiyle mikofenolat tedavisi kesilip azatioprin tedavisi başlanan 59 hasta alınmıştır. Kontrol grubu olarak da izlemlerinde ishal olmayan dolayısıyla mikofenolattan azatioprine geçiş yapılmamış; çalışma grubu ile yaş, cinsiyet, nakil tarihi, donör tipi (canlı veya kadavra) açısından benzer ve azatioprine geçilen her hasta için iki kontrol hastası olmak üzere toplam 118 hasta alınmıştır. Toplamda çalışmaya 177 hasta dahil edilmiştir.

#### **3.2. Çalışma Protokolü**

Araştırmaya dahil edilen 177 hastanın verileri hastane veri tabanından elde edildi. Öncelikle hastaların klinik verileri tarandı. Bu klinik verilerden; hastanın yaşı, cinsiyeti, SDBH etiyojisi, böbrek nakli esnasındaki yaşı, böbrek vericisinin tipi, nakil öncesinde diyaliz öyküsü olup olmadığı, nakil tarihinden son takibine geldiği tarihe kadar geçen süre, ishal sebebiyle hastanın ilacı değiştirildiyse; değiştirilmeden önceki ilacı, nakilden sonra ilaç değişimine kadar ne kadar süre geçtiği, ilacı değiştirilen hastaların sonrasında azatioprin tedavisinin herhangi bir şekilde kesilip kesilmediği, tüm hastaların bazal kreatinin, bazal glomerüler filtrasyon hızı (GFH), bazal proteinüri değerleri, ilaç değişikliği sonrasında 1. aydaki, 3. aydaki, 6. aydaki, 1. yıldıki, 2. yıldıki, 3. yıldıki, 4. yıldıki, 5. yıldıki ve son kontrole geldikleri tarihteki kreatinin, GFH, proteinüri miktarı değerleri, greft kaybı, rejeksiyon, sağ kalım verileri elde edildi.

Hastaların SDBH'ye yol açan primer hastalıkları ürolojik, glomerulonefrit, diyabet, amiloidoz, hipertansiyon, polikistik böbrek hastalığı (PKBH), idrar yolu enfeksiyonu (İYE), diğer (interstisyel nefrit, sistinozis, nefronofitizis, mikroanjyopatik, Laurence Moon Bardet Biedl Sendromu) ve bilinmiyor olarak gruplandı.

Nakil böbreğin kaynağı, canlı ve kadavra olarak gruplandırıldı.

Hastalar transplantasyon öncesinde diyalize girmeleri ya da preemptif nakil olmalarına göre gruplandırıldı.

Hastaların nakil tarihlerinden, son takiplerine geldikleri tarihe kadarki süre ay olarak hesaplandı ve takip süresi olarak değerlendirildi.

İshal sebebiyle ilaçları değiştirilen hastaların önceki ilaçları mikofenolat mofetil ya da mikofenolat sodyum olmasına göre kategorize edildi. Azatioprin başlanan hastaların herhangi bir sebeple azatioprin ilacının kesilip kesilmediği değerlendirildi.

Hastaların nakil tarihinden ilaç değişimi tarihine kadar geçen süre ay olarak hesaplandı ve değişim süresi olarak değerlendirildi. Kontrol grubundaki hastalar, azatioprine geçilen grup ile yaş, cinsiyet, nakil tarihi, donör tipi (canlı veya kadavra) açısından benzer özelliklere sahip olduğundan; kontrol grubu hastalarının değişim süresi, azatioprine geçilen grupta benzer özellikteki hastaların değişim süresi ile aynı şekilde kabul edildi.

Hastaların bazal kreatinin, GFH ve proteinüri değerleri kaydedildi, hastaların ilaç değişikliği sonrasında 1. aydaki, 3. aydaki, 6. aydaki, 1. yıldaki, 2. yıldaki, 3. yıldaki, 4. yıldaki, 5. yıldaki ve son kontrole geldikleri tarihteki kreatinin, GFH, proteinüri miktarı değerleri kaydedildi.

Hastalar takiplerinde akut veya kronik rejeksiyon geçirmeleri açısından değerlendirildi. Rejeksiyon olan ve olmayan hastalar şeklinde kategorize edildi.

Hastaların takipleri boyunca, diyalize girmeleri, ölmeleri ya da tekrar nakil olmaları greft kaybı olarak değerlendirildi. Hastalar greft kaybı açısından var ya da yok olarak gruplandırıldı.

Hastaların süre içindeki sağ kalımları değerlendirildi. Hastalar, takipleri boyunca ölüm gerçekleşip gerçekleşmemesine göre gruplandırıldı.



### 3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler yapılırken tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler için yüzde oranlar (%); sayısal değişkenler için normal dağılıma uyanlarda ortalama  $\pm$  standart sapma (SS); normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler için ise median, minimum-maksimum değer kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin ikili grup karşılaştırmasında bağımsız gruplar için normal dağılıma uyanlarda Student's T testi, normal dağılıma uymayanlarda Mann-Whitney U testi, ikiden çok grubun karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için normal dağılıma uyanlarda ANOVA, normal dağılıma uymayanlarda Kruskal-Wallis testi yapıldı. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier ve Cox regresyon analizi yapıldı. Sağ kalım oranlarının karşılaştırmalı analizleri için Log-Rank testi kullanıldı. Risk analizleri için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadıklarına histogram, varyasyon katsayısı, basıklık-sivrilik ve çarpıklık-asimetri değerlendirmesi, Detrended plot dağılımı, Kolmogrov-Smirnov veya Shapiro-Wilks testlerinin genel değerlendirilmesi sonucunda karar verildi. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık için p değeri  $<0,05$  olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 24.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

### 3.4. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.11.2019 tarihinde onay alındı (etik kurul numarası: GO 19/990) (Bakınız Ek-1).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Genel Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya katılan hastaların genel demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1. de gösterilmiştir. Çalışmaya 59'u azatioprine geçilen grupta ve 118'i kontrol grubunda olmak üzere toplam 177 hasta dahil edildi.

Çalışmaya katılan 177 hastanın 74'ü (%41,8) kadın iken 103'ü (%58,2) erkek idi. Azatioprine geçilen gruptaki 59 hastanın 25'i (%42,4) kadın iken 34'ü (%57,6) erkek; kontrol grubundaki 118 hastanın 49'u (%41,5) kadın iken 69'u (%58,5) erkek idi. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ( $p = 0,914$ ).

Çalışmaya katılan tüm hastaların böbrek nakli esnasındaki ortalama yaşı  $32,5 \pm 12,2$  idi. Azatioprine geçilen grupta nakil zamanındaki ortalama yaş  $32,8 \pm 11,3$  iken kontrol grubundaysa  $32,4 \pm 12,6$  idi. İki grup arasında nakil yapılan yaş açısından anlamlı fark yoktu ( $p = 0,777$ ).

Tüm hastaların nakil tarihinden, son takiplerine geldikleri tarihe kadarki süre olan tanımlanan takip süresi 93 (3 -302) ay idi. Azatioprine geçilen grubun takip süresi 73 (7 -254) ay iken, kontrol grubunun takip süresinin 100 (3 -302) ay olduğu gözlemlendi. İki grup arasında takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p = 0,130$ ). Nakil tarihinden, ilaç değişikliği tarihine kadarki süre olan tanımlanan değişim süresi; tüm hastalarda 16 (0-144) ay, azatioprine geçilen grupta 15 (0-137) ay iken, kontrol grubunda ise 16 (0-144) ay idi. İki grup arasında değişim süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p = 0,788$ ).

Çalışmaya katılan tüm hastalarda en sık görülen SDBH etiyolojileri değerlendirildiğinde; 59 (%33,3) hastanın etiyolojisi bilinmiyorken, 43 (%24,3) hastada primer hastalık olarak glomerulonefrit saptandı. Azatioprine geçilen grupta en sık görülen SDBH etiyolojileri; 19 (%32,2) hastada glomerulonefrit, 14 (23,7) hastanın etiyolojisi belirsiz olarak saptandı. Kontrol grubundaki hastalarda en sık görülen SDBH etiyolojilerinde ise 45 (%38,1) hastanın etiyolojisi belirsiz, 24 (%20,3) hastada primer hastalık olarak glomerulonefrit saptandı. Azatioprin kullanan gruptaki hastalar

ile kontrol grubundaki hastalar arasında, SDBH etiyolojileri açısından anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Çalışmaya katılan tüm hastaların 51'i (%29) kadavradan nakil olmuşken, 125'i (%71) canlıdan nakil olmuş idi. Azatioprine geçilen grupta 17 (%28,8) hasta kadavradan, 42 (%71,2) hasta canlıdan nakil olmuşken, kontrol grubunda ise 34 (%29,1) hasta kadavradan, 83 (%70,9) hasta canlıdan nakil olmuş idi. İki grup arasında nakil böbreğin kaynağı açısından anlamlı fark yoktu ( $p = 0.973$ ). Nakil öncesi diyaliz öyküsüne bakıldığında, tüm hastaların 36'sı (%20,3) diyalize girmemişken, 141'i (%79,7) diyalize girmiş idi. Azatioprine geçilen grupta 13 (%22) hasta diyalize girmemiş, 46 (%78) hasta diyalize girmişken; kontrol gurubunda 23 (%19,5) hasta diyalize girmemiş, 95 (%80,5) hasta diyalize girmiş idi. İki grup arasında nakil öncesi diyaliz açısından anlamlı fark gözlenmedi ( $p = 0,692$ ).

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

<u>Değişkenler</u>	<u>Azatioprin Grubu (n=59)</u>	<u>Kontrol Grubu (n=118)</u>	<u>p Değeri</u>	<u>Tüm Hastalar</u>
<b>Takip Süresi (ay)</b>	73 (7-254)	100 (3-302)	0,130	93 (3-302)
<b>Değişim Süresi (ay)</b>	15 (0-137)	16 (0-144)	0,788	16 (0-144)
<b>Cinsiyet (n,%)</b>			0,914	
Kadın	25 (%42,4)	49 (%41,5)		74 (%41,8)
Erkek	34 (%57,6)	69 (%58,5)		103 (%58,2)
<b>Nakil Esnasında Yaş (yıl)</b>	32,8 ± 11,3	32,4 ± 12,6	0,777	32,5 ± 12,2
<b>Primer Böbrek Hastalığı (n,%)</b>			>0,05	
Bilinmiyor	14 (%23,7)	45 (%38,1)		59 (%33,3)
Ürolojik	11 (%18,6)	23 (%19,5)		34 (%19,2)
Glomerulonefrit	19 (%32,2)	24 (%20,3)		43 (%24,3)
Diyabet	4 (%6,8)	7 (%5,9)		11 (%6,2)
Amiloidoz	10 (%16,9)	1 (%0,8)		11 (%6,2)
Hipertansiyon	-	5 (%4,2)		5 (%2,8)
PKBH	1 (%1,7)	3 (%2,5)		4 (%2,3)
İYE	-	3 (%2,5)		3 (%1,7)
Diğer	-	7 (%5,9)		7 (%4,0)
<b>Nakil böbreğin kaynağı (n,%)</b>			0,973	
Canlı	42 (%71,2)	83 (%70,9)		125 (%71)
Kadavra	17 (%28,8)	34 (%29,1)		51 (%29)
<b>Nakil öncesi diyaliz (n,%)</b>			0,692	
Diyalize girmiş	46 (%78)	95 (%80,5)		141 (%79,7)
Diyalize girmemiş	13 (%22)	23 (%19,5)		36 (%20,3)

#### **4.2. Azatioprine Geçilen Grupta İlaç Değişiminin İshal Düzelmeye Üzerine Etkisi**

Azatioprine geçilen grupta bulunan 59 hasta ishal sebebiyle mikofenolattan azatioprine geçiş yapıldığı için çalışmaya alınmıştı. İlaç değişikliği öncesi bu 59 hastanın 37'si (%62,7) mikofenolat mofetil kullanmaktayken 22'si (%37,3) mikofenolat sodyum kullanıyor idi.

Azatioprine geçilen gruptaki bu 59 hastanın takiplerinde, ilaç değişimi sonrasında 53 (%89,8) hastanın ishal kliniğinin düzeldiği görülürken, 6 (%10,2) hastanın ishal kliniğinde düzelme olmadığı görüldü. İshali düzelmeyen 6 hasta değerlendirildiğinde, 5 (%83,3) hastada amiloidoz sebebiyle dirençli ishal olduğu, 1 (%16,7) hastada diyabetik nöropatiye bağlı motilite bozukluğu sebebiyle dirençli ishal olduğu değerlendirildi.

#### **4.3. Hastaların Başlangıçtaki ve Takiplerindeki Laboratuvar Verileri**

Çalışmaya katılan hastaların başlangıçtaki ve takiplerindeki kreatinin, GFH ve proteinüri değerleri Tablo 4.2.te gösterilmiştir. Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde, azatioprine geçilen grupta bazal kreatinin değeri 1,36 (0,63 – 4,65) mg/dl iken, kontrol grubunda 1,17 (0,42 – 2,67) mg/dl idi ( $p = 0,001$ ). Azatioprine geçilen grubun bazal GFH'si  $59,1 \pm 23,2$  ml/dk iken, kontrol grubunun bazal GFH'si  $77,6 \pm 28,0$  ml/dk idi ( $p < 0,0001$ ). Bazal proteinüri miktarı, azatioprine geçilen grupta 254 (49 – 15.500) mg/gün iken kontrol grubunda ise 184 (5 – 2329) mg/gün idi ( $p = 0,004$ ). İki grup arasında bazal kreatinin, bazal GFH ve bazal proteinüri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi.

Hastaların ilaç değişiminden sonraki 1.ay laboratuvar değerleri incelendiğinde, azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 1.ay kreatinin değeri 1,51 (0,6 – 5,38) mg/dl iken, kontrol grubunda 1,29 (0,49 – 3,72) mg/dl idi. Azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 1.ay GFH'si  $58,0 \pm 27,3$  ml/dk iken, kontrol grubunun GFH'si  $74,3 \pm 26,2$  ml/dk idi. İlaç değişiminden sonraki 1.ay proteinüri miktarı, azatioprine geçilen grupta 427,5 (91 – 13.348) mg/gün iken kontrol grubunda ise 197 (5 – 5346) mg/gün idi.

Hastaların ilaç değişiminden sonraki 3.ay laboratuvar değerleri incelendiğinde, azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 3.ay kreatinin değeri 1,46 (0,63 – 5,79) mg/dl iken, kontrol grubunda 1,24 (0,42 – 3,23) mg/dl idi. Azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 3.ay GFH'si  $57,0 \pm 26,4$  ml/dk iken, kontrol grubunun GFH'si  $75,4 \pm 28,1$  ml/dk idi. İlaç değişiminden sonraki 3.ay proteinüri miktarı, azatioprine geçilen grupta 246,5 (60 – 3.762) mg/gün iken kontrol gurubunda ise 198 (5 – 4064) mg/gün idi.

Hastaların ilaç değişiminden sonraki 6.ay laboratuvar değerleri incelendiğinde, azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 6.ay kreatinin değeri 1,43 (0,59 – 5,79) mg/dl iken, kontrol grubunda 1,21 (0,39 – 3,56) mg/dl idi. Azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 6.ay GFH'si  $59,0 \pm 27,6$  ml/dk iken, kontrol grubunun GFH'si  $75,3 \pm 28,5$  ml/dk idi. İlaç değişiminden sonraki 6.ay proteinüri miktarı, azatioprine geçilen grupta 201 (13 – 8.747) mg/gün iken kontrol gurubunda ise 204 (5 – 7830) mg/gün idi.

Hastaların ilaç değişiminden sonraki 1.yıl laboratuvar değerleri incelendiğinde, azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 1.yıl kreatinin değeri 1,39 (0,61 – 7,83) mg/dl iken, kontrol grubunda 1,2 (0,56 – 5,88) mg/dl idi. Azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 1.yıl GFH'si  $56,9 \pm 27,7$  ml/dk iken, kontrol grubunun GFH'si  $72,5 \pm 27,3$  ml/dk idi. İlaç değişiminden sonraki 1.yıl proteinüri miktarı, azatioprine geçilen grupta 222 (58 – 13.855) mg/gün iken kontrol gurubunda ise 203,5 (5 – 3792) mg/gün idi.

Hastaların ilaç değişiminden sonraki 2.yıl laboratuvar değerleri incelendiğinde, azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 2.yıl kreatinin değeri 1,47 (0,63 – 7,83) mg/dl iken, kontrol grubunda 1,16 (0,51 – 5,54) mg/dl idi. Azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 2.yıl GFH'si  $56,0 \pm 29,9$  ml/dk iken, kontrol grubunun GFH'si  $72,9 \pm 26,2$  ml/dk idi. İlaç değişiminden sonraki 2.yıl proteinüri miktarı, azatioprine geçilen grupta 241 (75 – 6.617) mg/gün iken kontrol gurubunda ise 234,5 (5 – 5.297) mg/gün idi.

Hastaların ilaç değişiminden sonraki 3.yıl laboratuvar değerleri incelendiğinde, azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 3.yıl kreatinin değeri 1,46 (0,55

– 7,83) mg/dl iken, kontrol grubunda 1,18 (0,5 – 8,58) mg/dl idi. Azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 3.yıl GFH'si  $54,2 \pm 30,3$  ml/dk iken, kontrol grubunun GFH'si  $71,6 \pm 25,2$  ml/dk idi. İlaç değişiminden sonraki 3.yıl proteinüri miktarı, azatioprine geçilen grupta 218 (15 –2.404) mg/gün iken kontrol gurubunda ise 239 (19 – 9.189) mg/gün idi.

Hastaların ilaç değişiminden sonraki 4.yıl laboratuvar değerleri incelendiğinde, azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 4.yıl kreatinin değeri 1,36 (0,64 – 7,83) mg/dl iken, kontrol grubunda 1,2 (0,59 – 8,84) mg/dl idi. Azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 4.yıl GFH'si  $54,4 \pm 29,0$  ml/dk iken, kontrol grubunun GFH'si  $69,8 \pm 27,4$  ml/dk idi. İlaç değişiminden sonraki 4.yıl proteinüri miktarı, azatioprine geçilen grupta 200 (32 –7.753) mg/gün iken kontrol gurubunda ise 202 (15 – 18.239) mg/gün idi.

Hastaların ilaç değişiminden sonraki 5.yıl laboratuvar değerleri incelendiğinde, azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 5.yıl kreatinin değeri 1,73 (0,65 – 7,83) mg/dl iken, kontrol grubunda 1,2 (0,59 – 8,84) mg/dl idi. Azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonraki 5.yıl GFH'si  $53,3 \pm 30,7$  ml/dk iken, kontrol grubunun GFH'si  $70,1 \pm 26,6$  ml/dk idi. İlaç değişiminden sonraki 5.yıl proteinüri miktarı, azatioprine geçilen grupta 220 (39 –5.656) mg/gün iken kontrol gurubunda ise 234 (18 – 18.239) mg/gün idi.

Hastaların ilaç değişiminden sonra son takiplerine geldiklerindeki laboratuvar değerleri incelendiğinde, azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonra son takiplerine geldiklerindeki kreatinin değeri 1,66 (0,55 – 10,6) mg/dl iken, kontrol grubunda 1,28 (0,53 – 10,64) mg/dl idi. Azatioprine geçilen grubun ilaç değişiminden sonra son takiplerine geldiklerindeki GFH'si  $48,9 \pm 32,6$  ml/dk iken, kontrol grubunun GFH'si  $60,3 \pm 30,6$  ml/dk idi. İlaç değişiminden sonra son takiplerine geldiklerindeki proteinüri miktarı, azatioprine geçilen grupta 376 (30 –13.855) mg/gün iken kontrol gurubunda ise 292,5 (58 – 18.239) mg/gün idi.

İki grubun kreatinin değerleri karşılaştırıldığında, azatioprine geçilen grubun bazal kreatinini, kontrol grubunun bazal kreatininden daha yüksek izlendi, istatistiksel olarak bazal kreatinin değerleri arasında anlamlı fark gözlemlendi ( $p = 0,001$ ). Ancak

azatioprine geçilen grubun ve kontrol grubunun kreatinin değişimleri değerlendirildiğinde, 6.ay, 1.yıl ve 5.yıl kreatinin seyri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).

Tablo 4.2. Hastaların Başlangıçtaki ve Takiplerindeki Laboratuvar Verileri

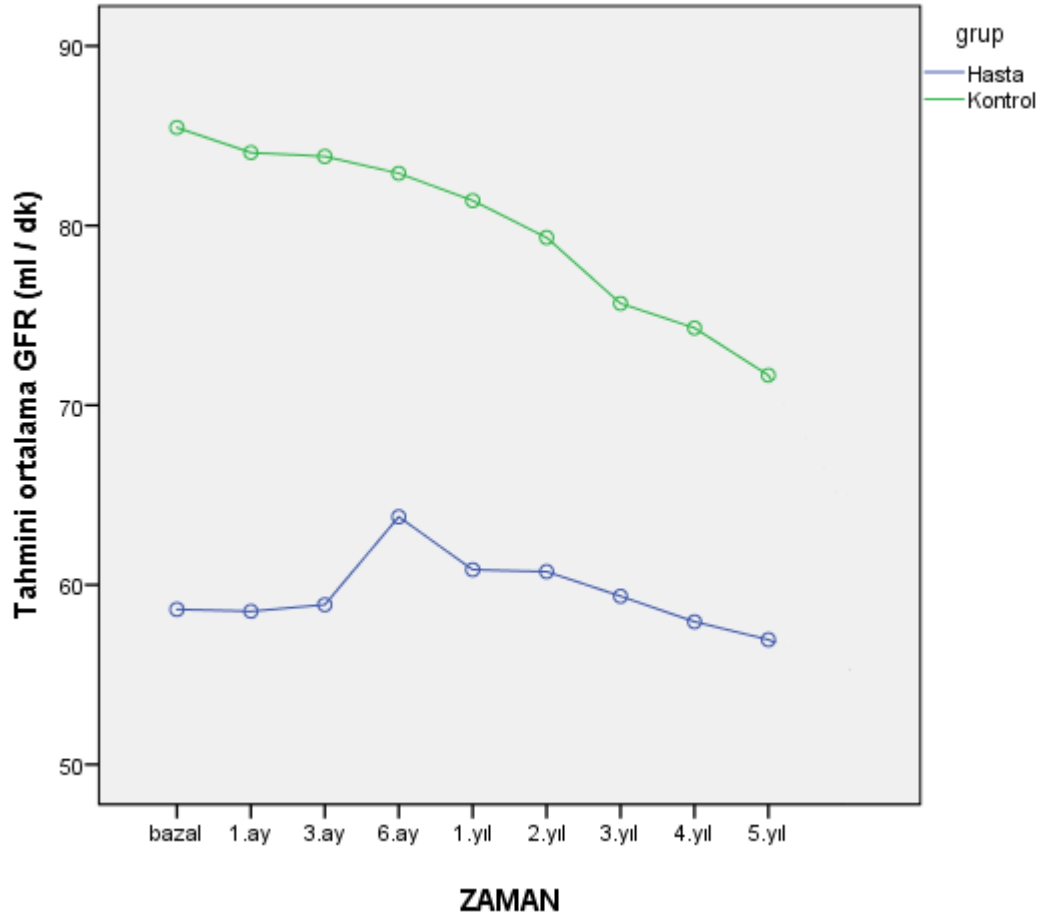
<u>Değişken</u>	<u>Azatioprin Grubu</u>	<u>Kontrol Grubu</u>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>		
Bazal	1,36 (0,63 – 4,65)	1,17 (0,42 – 2,67)
1.ay	1,51 (0,6 – 5,38)	1,29 (0,49 – 3,72)
3.ay	1,46 (0,63 – 5,79)	1,24 (0,42 – 3,23)
6.ay	1,43 (0,59 – 5,79)	1,21 (0,39 – 3,56)
1.yıl	1,39 (0,61 – 7,83)	1,2 (0,56 – 5,88)
2.yıl	1,47 (0,63 – 7,83)	1,16 (0,51 – 5,54)
3.yıl	1,46 (0,55 – 7,83)	1,18 (0,5 – 8,58)
4.yıl	1,36 (0,64 – 7,83)	1,2 (0,59 – 8,84)
5.yıl	1,73 (0,65 – 7,83)	1,2 (0,59 – 8,84)
<b>Proteinüri (mg/gün)</b>		
Bazal	254 (49 – 15.500)	184 (5 – 2329)
1.ay	427,5 (91 – 13.348)	197 (5 – 5346)
3.ay	246,5 (60 – 3.762)	198 (5 – 4064)
6.ay	201 (13 – 8.747)	204 (5 – 7830)
1.yıl	222 (58 – 13.855)	203,5 (5 – 3792)
2.yıl	241 (75 – 6.617)	234,5 (5 – 5.297)
3.yıl	218 (15 – 2.404)	239 (19 – 9.189)
4.yıl	200 (32 – 7.753)	202 (15 – 18.239)
5.yıl	220 (39 – 5.656)	234 (18 – 18.239)
<b>GFH (ml/dk)</b>		
Bazal	59,1 ± 23,2	77,6 ± 28,0
1.ay	58,0 ± 27,3	74,3 ± 26,2
3.ay	57,0 ± 26,4	75,4 ± 28,1
6.ay	59,0 ± 27,6	75,3 ± 28,5
1.yıl	56,9 ± 27,7	72,5 ± 27,3
2.yıl	56,0 ± 29,9	72,9 ± 26,2
3.yıl	54,2 ± 30,3	71,6 ± 25,2
4.yıl	54,4 ± 29,0	69,8 ± 27,4
5.yıl	53,3 ± 30,7	70,1 ± 26,6

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı



GFH değerleri istatistiksel olarak normal dağılım gösterdiğinden, azatioprine geçilen grup ile kontrol grubunun bazal GFH değerleri ve beş yıllık sredekilerdeki kontrol GFH değerleri karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki GFH düşüşünün, azatioprine geçilen gruptaki GFH düşüşüne göre benzer olduğu bulundu ( $p > 0,05$ ). (şekil 4.1.)

Azatioprine geçilen grup ile kontrol grubunun proteinüri değerleri karşılaştırıldığında, azatioprine geçilen grubun bazal proteinürisi, kontrol grubunun bazal proteinrisinden daha yüksek izlendi, istatistiksel olarak bazal proteinüri miktarları arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p = 0,004$ ). Ancak azatioprine geçilen grubun ve kontrol grubunun proteinüri takipleri değerlendirildiğinde, 6.ay, 1.yıl ve 5.yıl proteinüri seyri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ).



şekil 4.1. Azatioprine geçilen grupta ve kontrol grubunda zaman içindeki glomerüler filtrasyon hızı değişimi

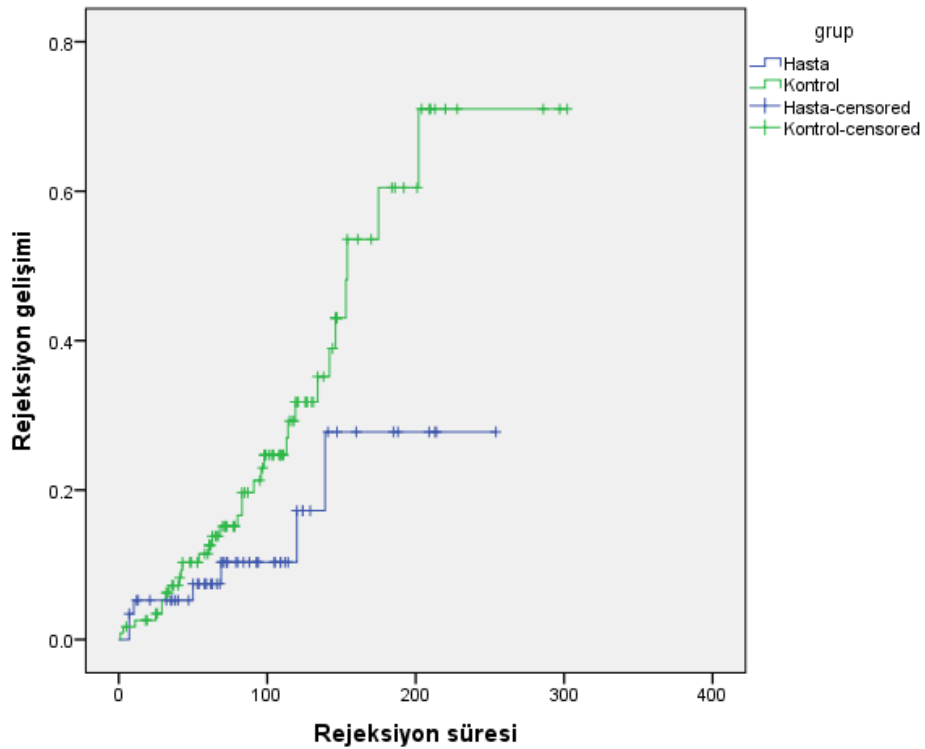
#### 4.4. Hastaların Takiplerindeki Rejeksiyon, Greft Kaybı ve Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

Hastaların 1 yıllık sonuçları değerlendirildiğinde; rejeksiyon olan hasta sayısı, azatioprine geçilen grupta 4 (%6,8) iken, kontrol grubunda 4 (%3,4) idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p = 0,443$ ). İlk 1 yılda greft kaybı olan hastalar incelendiğinde, azatioprine geçilen grupta 5 (%8,5) hastada, kontrol grubunda ise 3 (%2,5) hastada greft kaybı olduğu gözlemlendi, iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p = 0,119$ ). Azatioprine geçilen grupta 1.yılıda 2 (%3,4) hastada ölüm gözlenirken, kontrol grubunda ise 3 (%2,5) hastada ölüm gözlemlendi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.3).

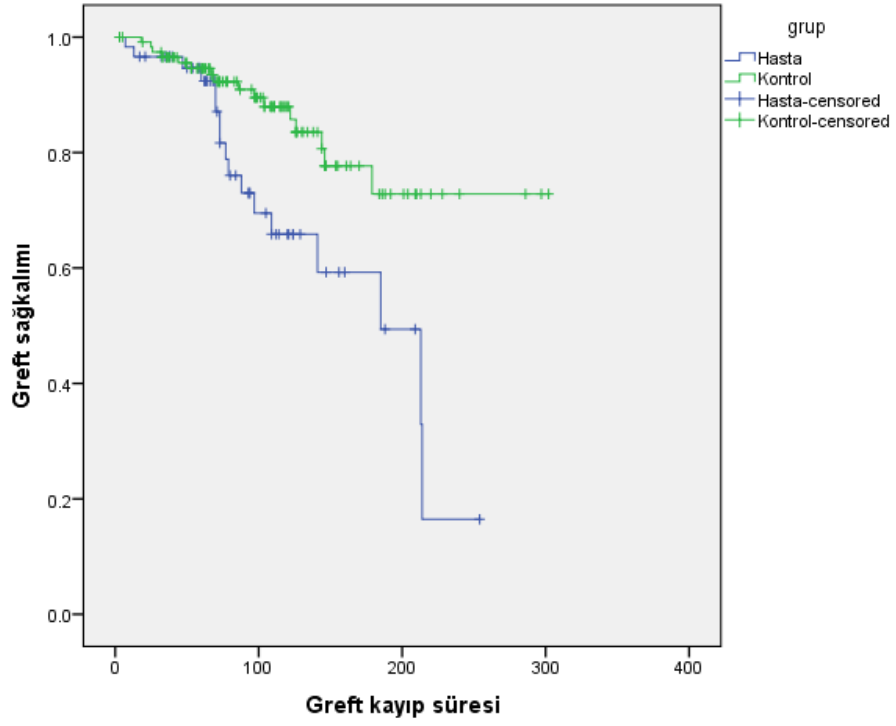
Hastaların son takiplerindeki klinik özellikleri değerlendirildiğinde, azatioprine geçilen grupta 7 (%11,9) hastada, kontrol grubundaysa 31 (%26,3) hastada rejeksiyon olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2). Hastalar rejeksiyon açısından Kaplan-Meier yöntemi, log rank testiyle karşılaştırıldı, rejeksiyon açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p = 0,123$ ). Hastaların son takip sonuçlarına göre, azatioprine geçilen grupta 17 (%28,8) hastada, kontrol grubunda ise 16 (%13,6) hastada greft kaybı olduğu gözlemlendi (Şekil 4.3). Hastalar Kaplan-Meier yöntemi, log rank testiyle karşılaştırıldığında, azatioprine geçilen gruptaki greft kaybının, kontrol grubundaki greft kaybından daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,004$ ). Hastaların son takip sonuçlarına göre, azatioprine geçilen grupta 6 (%10,2) hastanın, kontrol grubunda ise 8 (%6,8) hastanın öldüğü gözlemlendi (Şekil 4.4). Azatioprine geçilen grup ile kontrol grubu sağ kalım açısından Kaplan-Meier yöntemi, log rank testiyle karşılaştırıldı, aralarında anlamlı fark gözlenmedi ( $p = 0,264$ ).

Tablo 4.3. Hastaların Takiplerindeki Rejeksiyon, Greft Kaybı ve Mortalite Durumlarının Karşılaştırılması

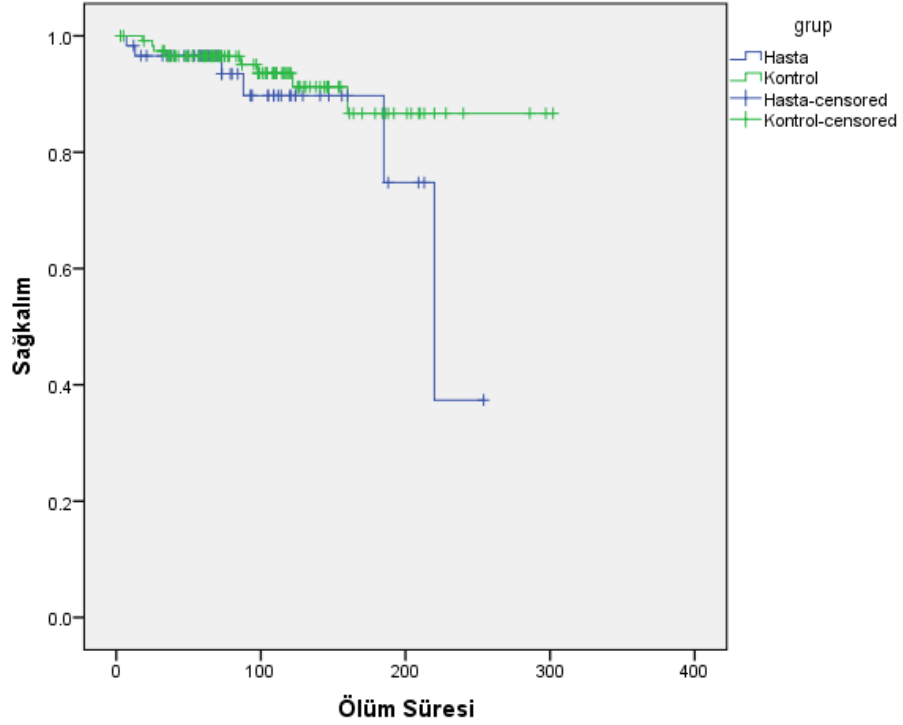
Değişkenler	Azatioprin Grubu (n=59)	Kontrol Grubu (n=118)	p değeri
<b>1 yıllık sonuçlar (n,%)</b>			
Rejeksiyon	4 (%6,8)	4 (%3,4)	0,443
Greft Kaybı	5 (%8,5)	3 (%2,5)	0,119
Ölüm	2 (%3,4)	3 (%2,5)	>0,05
<b>Son takip sonuçları (n,%)</b>			
Rejeksiyon	7 (%11,9)	31 (%26,3)	0,123
Greft Kaybı	17 (%28,8)	16 (%13,6)	0,004
Ölüm	6 (%10,2)	8 (%6,8)	0,264



Şekil 4.2. Azatioprine geçilen grubun ve kontrol grubunun rejeksiyonları



Şekil 4.3. Azatioprine geçilen grubun ve kontrol grubunun greft sağ kalımları



Şekil 4.4. Azatioprine geçilen grubun ve kontrol grubunun sağ kalımları

Takiplerinde 1.yılda 2 kat kreatinin artışı olan ya da greft kaybı yaşayan hasta sayısı, azatioprine geçilen grupta 7 (%11,9) hasta, kontrol grubunda ise 5 (%4,2) hasta olarak görüldü. İki grup arasında anlamlı fark görülmedi ( $p = 0,118$ ). Hastaların 5. yıldaki 2 kat kreatinin artışı ya da greft kaybı durumları incelendiğinde, azatioprine geçilen grupta 13 (%22) hastanın, kontrol grubunda ise 16 (%13,6) hastanın olduğu görüldü. İki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p = 0,151$ ) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların Takiplerindeki İki Kat Kreatinin Artışı ve/veya Greft Kaybı Durumlarının Karşılaştırılması

<b>Değişkenler</b>	<b>Azatioprin Grubu (n=59)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=118)</b>	<b>p değeri</b>
<b>1 Yıllık Birleşik Sonlanım (n, %)</b>	7 (%11,9)	5 (%4,2)	0,118
<b>5 Yıllık Birleşik Sonlanım (n, %)</b>	13 (%22)	16 (%13,6)	0,151

Birleşik Sonlanım: 2 kat kreatinin artışı ve/veya Greft Kaybı

Azatioprine geçilen grupta, GFH < 30 mL/dak iken mikofenolattan azatioprine geçilen 5 hastanın 4'ünde (%80) greft kaybı olduğu gözlemlendi. Bu greft kayıplarının birinin ilaç değişiminden 2 ay sonra, birinin ise ilaç değişiminden 4 ay sonra olduğu görüldü. GFH <45 mL/dak iken ilaç değişimi yapılan 16 hastanın takibindeyse, 8 (%50) hastada greft kaybı olduğu gözlemlendi.

İlaç değişimi yapılan 59 hastanın takiplerinde ilaç değişimi sonrasında greft fonksiyone iken 4 (%6,8) hastanın azatioprin tedavisinin kesildiği gözlemlendi. Greft kaybı yaşayan ya da ölen hastalar dışında azatioprin tedavisi kesilen bu dört hastanın ilaç kesilme nedenleri değerlendirildiğinde, 3 (%75) hastanın rejeksiyon ya da kreatinin yüksekliği nedeniyle, 1 (%25) hastanın ise pansitopeni sebebiyle azatioprin tedavisinin kesildiği saptandı.

## 5.TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Nefroloji Bölümü'ne başvuran, 1992 ile 2014 yılları arasında böbrek nakli yapılan, izleminde mikofenolat tedavisi altında dirençli ishali olduğundan mikofenolat tedavisi kesilerek azatioprin tedavisi başlanan 59 hasta ve bu hastaların her birine yaş, cinsiyet, nakil tarihi, donör tipi (canlı veya kadavra) açısından benzer özelliklere sahip ikişer kontrol grubu hastası alınarak oluşturulan 118 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 177 hastanın retrospektif takip verileri bu çalışmada incelenmiştir

Çalışmamızda, ishal şikayeti sebebiyle mikofenolattan azatioprine geçilen hastaların tamamına yakınında ishal şikayetinde düzelme olduğu saptanmıştır. Buna karşılık amiloidoz ve diyabet tanılı hastaların bir kısmında ilaç değişikliğine rağmen ishal şikayetinde düzelme olmadığı gözlenmiştir. İshali olan hastaların ilaç değişimi öncesinde bazal kreatinin, GFH ve proteinüri değerlerinin; ishali olmayan hastalardan daha kötü olduğu gözlenmiştir. Özellikle bazal GFH değeri çok düşük olan hastalarda ishal sebebiyle ilaç değişikliği yapıldığında, greft kaybı riskinin arttığı gözlenmiştir.

Çalışmamızda tüm hastaların %29'una kadavradan böbrek nakli uygulanmışken, %71'ine canlı vericiden nakil yapıldığı gözlenmiştir. ABD verilerine göre, 2014 yılında yapılan böbrek nakillerinin %67,6'sı kadavradan uygulanmışken, %32,4'ü ise canlı donörden uygulanmıştır (5). Türkiye'de ise 2018 yılında yapılan böbrek nakilleri incelendiğinde, nakillerin %77,8'i canlı vericiden uygulanmışken, %22,2'si kadavradan uygulanmıştır (6). Çalışmamızın sonuçları nakil böbreğin kaynağı açısından ülkemizin sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Ülkemizdeki kadavra/canlı verici oranının dünya genelinden farklı olmasının muhtemel iki nedeni aile içi bağların kuvvetli olmasına bağlı kişilerin SDBH'li yakınlarına böbrek bağışlamada gönüllü olması, buna karşın sosyokültürel ve dini nedenlerle kadavra bağışının çok kısıtlı olması olabilir.

Hastaların demografik verileri açısından sonuçlar incelendiğinde hem azatioprine geçilen grubun hem kontrol grubunun genel özellikleri benzerlik göstermektedir. İki grup arasında böbrek nakli esnasındaki yaş, cinsiyet, nakil öncesi diyaliz, nakil böbreğin kaynağı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmamıştır. Azatioprine geçilen grupta SDBH etiyojisi açısından en sık sebepler sırasıyla glomerulonefrit (%32,2) ve bilinmiyor (%23,7) iken, kontrol grubunda en sık sebepler sırasıyla bilinmiyor (%38,1) ve glomerulonefrit (%20,3). Türk Nefroloji Derneği'nin 2018 yılı verilerine göre ise, transplantasyon yapılan hastalarda SDBH etiyojisi açısından en sık sebepler bilinmiyor (%24,57), hipertansiyon (%16,6), diyabet (%16,06) ve glomerulonefrit (%15,32) (6). Çalışmamızda etiyojik nedenlerin dağılımı, Türkiye verilerine göre farklılık göstermektedir. Çalışmamızda etiyojik olarak glomerulonefritin bu kadar fazla saptanmasının, merkezimizde hastaların büyük kısmına KBH etiyojisinin araştırılması amacıyla erken evrede böbrek biyopsisi yapılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipertansiyon SDBH'ye neden olabilse de pratik olarak sıklıkla hipertansiyonun SDBH'ye sekonder geliştiği gözlenmektedir. SDBH olan hastalar nakil aşamasındayken hipertansiyonlarının da olması yanlış bir yaklaşımla etiyojinin hipertansiyon olabileceğini düşündürebilmektedir. Türkiye verilerinde hipertansiyon etiyojisinin bu kadar fazla olmasının bu nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda diyabet etiyojisi olan hasta sayısının Türkiye verilerine göre düşük olması; çalışmamızdaki hastaların büyük kısmına eski tarihli nakil yapılmış olmasına ve diyabet hastalarına uzun yıllar nakil yapılmasına sıcak bakılmayıp, son yıllarda diyabetik hastalara yapılan nakillerin artmış olmasına bağlanmıştır.

Çalışmamızda başlangıç tedavisi olarak tüm hastalarda mikofenolat kullanılmış, sonrasında dirençli ishal sebebiyle bazı hastaların mikofenolat tedavisi kesilerek azatioprin tedavisi başlanmıştır. KDIGO'nun 2009 transplant kılavuzunda ve birçok çalışmada, idame immunsupresif tedavide ilk antimetabolit ajan mikofenolat olarak önerilmiştir (3). Knight ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı mikofenolat mofetil ile azatioprini karşılaştıran bir çalışmada, mikofenolat mofetil kullanan hastalarda daha az akut rejeksiyon geliştiği ve daha az greft kaybı olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık aynı çalışmada böbrek fonksiyonları ve hasta sağ kalımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (59). Mikofenolat mofetilin azatioprine karşı greft kaybını azaltmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Opelz ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı bir çalışmada, mikofenolat mofetil ve azatioprin kullanan hastalarda greft kaybı benzer bulunmuştur (60). Mikofenolat mofetilin azatioprine göre yüksek maliyeti ve bazı çalışmalarda sonuçların benzer çıkması

sebebiyle hangi ajanın kullanılması gerektiği konusunda net bir görüş olmamakla beraber hem bizim merkezimizde hem de dünyadaki çoğu merkezde böbrek nakli sonrasındaki idame tedavide öncelikle kullanılan ajan mikofenolattır.

Böbrek nakli sonrasında, alıcıların yaklaşık %20-40'ında GİS hastalıkları görülebilmektedir. Bu hastalıkların ciddiyeti; bulantı, kusma, ishal gibi hafif semptomlardan, kolon nekrozu, perforasyon gibi ölümlü ya da greft kaybı ile sonuçlanan ciddi problemlere kadar değişiklik göstermektedir (41). Diğer ilaçlarla kıyaslandığında mikofenolat, GİS yan etkileri daha çok gözlenen bir immunsupresif ilaçtır. Bir Avrupa çalışmasında, böbrek nakli sonrasında %53 hastada GİS yan etkileri gözlenmiş, mikofenolat tedavisi altındaki hastaların ise %46'sında GİS şikayetleri gözlenmiştir (61). Bu GİS yan etkileri içerisinde en sık rastlanan ve yönetimi en zor olan yan etkilerden biri ishaldir. ABD, Kanada ve Avrupa'da yapılan uluslararası bir çalışmada, mikofenolat kullanan hastaların %35'inde ishal geliştiği ve kontrol grubuna göre 2 kat daha fazla ishal görüldüğü gözlenmiştir (62). Bunnapradist ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, mikofenolat özellikle takrolimusla kombine kullanıldığında ishal riskinin daha da arttığı; bu hastalarda ishal geliştiği zaman greft kaybı ve ölümün iki kata kadar arttığı gözlenmiştir (63).

Çalışmamızda mikofenolat tedavisiyle dirençli ishali olan hastalarda mikofenolat tedavisi kesilerek azatioprin tedavisi başlanmıştır. Mikofenolat mofetil ile ishal geliştiği zaman, ilacın dozunu azaltmak, bazı yayınlarda daha az GİS yan etkisi olduğu ifade edilen mikofenolat sodyuma geçmek ya da her iki seçenek de işe yaramazsa azatioprin ya da mTOR inhibitörü gibi ikinci basamak tedavilere geçmek gerekmektedir. Pescovitz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada günde 2 g mikofenolat mofetil kullanıldığında, 3 g mikofenolat mofetil kullanılmasına göre daha az ishal görüldüğü belirtilmiştir. Ancak bu çalışmada da vurgulandığı gibi, mikofenolat mofetil dozunda azaltmaya gidildiğinde akut rejeksiyonda artış gözlenebilmektedir (49). Darji ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, mikofenolat sodyuma geçiş yapıldığında, mikofenolat mofetil kullanan gruba göre ishalde %38'lik bir düşüş olduğu saptanmıştır (64). Doz azaltımı ya da mikofenolat sodyuma geçilmesine rağmen ishali düzelmeyen hastalarda ise azatioprin tedavisine geçilebilir. Knight ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mikofenolat mofetil kullanan hastalarda,



azatioprin kullanan hastalara göre 1,5 kat daha fazla ishal geliştiği gözlenmiştir (59). Wang ve arkadaşlarının Çin’de yaptığı bir çalışmada 3 yıllık takipte mikofenolat mofetil kullanan hastaların %42,7’sinde ishal gözlenirken, azatioprin kullanan hastaların %26,4’ünde ishal gözlenmiştir (50).

İshal sebebiyle ilaç değişikliği yapılan 59 hastanın önceki tedavileri incelendiğinde, hastaların 37’sinin (%62,7) mikofenolat mofetil kullandığı gözlenirken, 22’sinin (%37,3) mikofenolat sodyum kullandığı görülmüştür. Dirençli ishal sebebiyle bu hastalarda mikofenolat tedavisi kesilmiş, azatioprin tedavisi başlanmıştır. Azatioprin tedavisi başladıktan sonra, 53 (%89,8) hastada ishal kliniğinin düzeldiği görülse de 6 (%10,2) hastada ishal kliniğinin devam ettiği gözlenmiştir. İshali devam eden 6 hasta incelendiğinde, 5 (%83,3) hastanın amiloidoz hastası olduğu, 1 (%16,7) hastanın ise diyabetik nöropatiye bağlı motilite bozukluğunun olduğu gözlenmiştir. Azatioprine geçilen gruptaki amiloidoz tanılı toplam 10 hasta olduğu dikkate alındığında, hastaların yarısında ishalin düzelmediği görülmüştür. Çalışmamızda amiloidozu olan hastalarda ishal sebebiyle ilaç değişikliği yapılsa da hastaların çoğunda ishal kliniğinin tedaviden bağımsız olarak devam ettiği görülmüştür. Bu sebeple, bu hastalarda; özellikle de gastrointestinal amiloidozu gösterilen hastalarda ishal sebebiyle ilaç değişikliği yapılmadan önce bu kararın çok iyi düşünülmesi gerekmektedir. Azatioprin tedavisi başlanan hastalar arasında greft kaybı yaşayan ya da ölen hastalar dışındaki 4 (%6,8) hastada azatioprin tedavisinin kesildiği gözlenmiştir. Tedavinin kesilme sebepleri incelendiğinde 3 (%75) hastada rejeksiyon veya kreatinin artışı, 1 (%25) hastada ise pansitopeni gözlenmiştir. Çalışmamızda azatioprin tedavisi başladıktan sonra, kesilmesinin en sık sebepleri rejeksiyon ya da kreatinin artışı olarak gözlenmiştir. Değişim sonrasında hastaların neredeyse tamamının azatioprin tedavisine devam etmesi, azatioprinin hastalar tarafından mikofenolat mofetile göre daha iyi tolere edildiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların laboratuvar değerlerinin sonuçları incelendiğinde; azatioprine geçilen grubun bazal kreatinin değeri 1,36 (0,63 – 4,65) mg/dl iken, kontrol grubunun bazal kreatinin değeri 1,17 (0,42 – 2,67) olarak gözlendi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p = 0,001$ ). Hastaların 6. ay, 1. yıl ve 5. yıldaki kreatinin seyri incelendiğinde; kreatinin değişimleri açısından her iki grup arasında

anlamli fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Azatioprine geçilen grubun bazal GFH'si  $59,1 \pm 23,2$  ml/dk, kontrol grubunun bazal GFH'si ise  $77,6 \pm 28,0$  ml/dk olarak saptandı. İki grup arasında, bazal GFH açısından istatistiksel olarak anlamli fark mevcuttu ( $p < 0,0001$ ). Hastaların 6. aydaki, 1. yıldıki ve 5. yıldıki GFH düşüşü karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamli fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). Hastaların proteinüri değerleri karşılaştırıldığında, azatioprine geçilen grubun bazal proteinürisi 254 (49 – 15.500) mg/gün iken kontrol grubunda ise 184 (5 – 2329) mg/gün olarak gözlendi. Azatioprine geçilen grubun bazal proteinürisi, kontrol grubunun bazal proteinürisinden istatistiksel açıdan anlamli olarak daha yüksekti ( $p = 0,004$ ). Ancak her iki grubun 6. ay, 1. yıl ve 5. yıllarındaki proteinüri değişimleri açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamli fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ) Knight ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mikofenolat mofetil ve azatioprin kullanan hastalar arasında kreatinin ve GFH açısından anlamli fark gözlenmemiştir (59). Shah ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı çalışmada yine mikofenolat mofetil ve azatioprin kullanan hastalar arasında kreatinin ve GFH seyri açısından anlamli fark gözlenmemiştir (65). Meier-Kriesche ve arkadaşlarının ABD'de yaptığı bir çalışmada ise azatioprin kullanan hastalarda, mikofenolat mofetil kullanan hastalara göre takipte daha çok kreatinin yüksekliği olduğu gözlenmiştir (66). Sonuç olarak çalışmamızda azatioprin başlanılmasından sonra, hasta ve kontrol gruplarında kreatinin, GFH ve proteinüri seviyelerinin etkilenmediği gözlenmiş olup, bu açıdan çalışmamızın sonuçları hem Knight ve arkadaşlarının hem de Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar ile benzerdir.

İshal nedeniyle azatiopurine geçilen hastaların henüz ilaç değişikliği yapılmadan önce böbrek fonksiyonlarının kontrol grubuna göre daha kötü olması kronik ishalin böbrek fonksiyonları üzerinde bir olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum klinikte sık gözlenen ishale bağlı kalsinörin inhibitör düzeylerindeki artışa bağlı olabilir.

Çalışmamızın 1 yıllık sonuçlarında ise, azatioprine geçilen grupta %6,8, kontrol grubunda ise %3,4 rejeksiyon saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamıştır ( $p = 0,443$ ). 1 yıllık izlemde greft kaybına bakıldığında azatioprine geçilen grupta %8,5, kontrol grubunda ise %2,5 greft kaybı görülmüş, ancak

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = 0,119$ ). 1 yıllık izlemde greft kaybına uğrayan ya da takibinde 2 kat kreatinin artışı olan hastalar incelendiğinde azatioprine geçilen grupta %11,9, kontrol grubunda ise %4,2 hasta gözlenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p = 0,118$ ). 1 yıllık sağ kalıma bakıldığında ise, azatioprine geçilen grupta %3,4, kontrol grubunda ise %2,5 ölüm gözlenmiştir. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ). 1996'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, 6 aylık dönemde azatioprin kullanan hastalarda %36 akut rejeksiyon gözlenirken, mikofenolat mofetil kullanan hastalarda %20 akut rejeksiyon gözlenmiştir (67). İngiltere'de Sadek ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 12 aylık dönemde azatioprin ile %27 akut rejeksiyon gözlenirken, mikofenolat mofetil ile %17 akut rejeksiyon gözlenmiştir (68). İtalya'da Remuzzi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, 6 aylık dönemde azatioprin kullanan hastalarda %23, mikofenolat mofetil kullanan hastalarda %18 akut rejeksiyon gözlenmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (69). Wang ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı bir çalışmada mikofenolat mofetil kullanan hastalarda azatioprin kullanan hastalara göre 1 yıllık takipte daha az akut rejeksiyon gözlenmiştir (70). Halloran ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada, mikofenolat mofetil ile azatioprin / plasebo grubu karşılaştırılmış; 1 yıllık sonuçlarda mikofenolat mofetil kullanan hastalarda %16,5 akut rejeksiyon görülürken, azatioprin / plasebo kullanan hastalarda %40,8 akut rejeksiyon gözlenmiştir. Ancak her iki grupta greft sağ kalımı arasında 1 yıllık dönemde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Mikofenolat mofetil ile %90,4 iken azatioprin / plasebo grubunda %87,6) (62). Sonuç olarak çalışmamızda 1 yıllık izlemde azatioprine geçilen grupta yüzdesel olarak rejeksiyon, greft kaybı, kreatininde 2 kat artış ve ölüm daha fazla gözlenirse de, istatistiksel olarak iki grup arasında fark görülmemiştir. Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük olması ile ilişkili olabilir. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarda aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olma ihtimali olabilir.

Çalışmamızda, hastaların son takiplerindeki klinik sonuçları incelendiğinde; azatioprine geçilen gruptaki hastaların %10,2'sinde, kontrol grubunun ise %6,8 inde ölüm gözlenmesine rağmen; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = 0,264$ ). Çalışmamızda azatioprine geçilen grupta %11,9, kontrol

grubunda ise %26,3 rejeksiyon gözlenmiştir. Her iki grup arasında rejeksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p = 0,123$ ). Çalışmamızda azatioprine geçilen grupta %28,8 greft kaybı gözlenmişken, kontrol grubunda %13,6 greft kaybı gözlenmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0,004$ ). ABD’de Ojo ve arkadaşlarının 1988 ile 1997 arasında 66.774 renal transplant hastasının değerlendirildiği çalışmada, mikofenolat mofetilin azatioprine göre kronik rejeksiyon gelişme riskini %27 azalttığı gösterilmiştir (71). Takemoto’nun 2001 yılında yaptığı çalışmada, 4 yıllık takipte mikofenolat mofetilin azatioprine göre greft sağ kalımı sağlamada daha başarılı (%85,6 - %81,9) olduğu gösterilmiştir (72). Knight ve arkadaşlarının İngiltere’de yaptığı çalışmada, mikofenolat mofetil kullanan hastalarda, azatioprin kullanan hastalara göre daha az akut rejeksiyon gözlendiği (rölatif risk: 0,62,  $p < 0,00001$ ) ve daha az greft kaybı olduğu gözlenmiştir (rölatif risk: 0,76,  $p = 0,037$ ). Aynı çalışmada ise hasta sağ kalımı ve nakil bôbreğin fonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (59). Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise mikofenolat mofetil ve azatioprin kullanan hastalar arasında greft kaybı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (65). Joh ve arkadaşlarının Kore’de yaptığı çalışmada ise 5 yıllık takipte mikofenolat mofetil ve azatioprin kullanan hastalar arasında rejeksiyon ya greft kaybı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (73). Çalışmamızın sağ kalım sonuçları, Knight ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki sağ kalım sonuçlarıyla benzerdir. Çalışmamızda rejeksiyon açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemişken, hem Ojo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem de Knight ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikofenolat mofetil kullanan hastalarda daha az rejeksiyon gözlenmiştir. Hem Takemoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem de Knight ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mikofenolat mofetil kullanan hastalarda azatioprin kullanan hastalara göre daha az greft kaybı gözlenmiş olup, çalışmamızın greft kaybı ile ilgili sonuçları bu iki çalışmadaki sonuçlarla benzerdir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük olması yüzde olarak ortaya çıkan farkın istatistiksel olarak anlamlılık seviyesine ulaşmasına engel olmuş olabilir. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarda aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olma ihtimali olabilir.

## 6. KISITLILIKLAR

1. Çalışmamızda hasta sayısı azdır.
2. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan bazı hastaların verilerinin tamamına ulaşamamıştır.
3. Bazı hastaların takiplerine çeşitli nedenlerle devam etmemesi nedeni ile takip süreleri kısadır.
4. Çalışmanın retrospektif dizaynı, ishalin mikofenolata bağlanarak ilaç değişikliği yapılmasının takip eden doktorun klinik kararına bağlı olmasına yol açmaktadır. Bu nedenle tüm hastalarda ishale yönelik aynı tanısal algoritmanın uygulanmaması elde edilen sonuçların güvenilirliğini azaltmaktadır.
5. Kontrol grubu; azatioprine geçilen grup ile yaş, cinsiyet, nakil tarihi, donör tipi (canlı veya kadavra) açısından benzer hastalardan seçilmiş olsa da bazal böbrek fonksiyonlarının ve proteinürilerinin azatioprine geçilen grupta daha kötü olması takipteki değerlerin yorumlanmasında güçlük yaratmıştır. Azatioprine geçilen gruptaki bazı hastaların ilaç değişikliğine rağmen ishalleri devam etmiş olması bu hastalarda ishalin ilaç dışı nedenleri tam olarak ekarte edilmeden ve gerekli incelemeler tamamlanmadan ilaç değişikliği yapıldığını düşündürmektedir.
6. Azatioprine geçilen gruptaki bazı hastaların takiplerinde çeşitli nedenlerle azatioprin tedavisinin kesilmesi gerekmiştir.
7. Bazal kreatinin değeri yüksek olan bazı hastalarda, kreatinin yüksekliği olsa bile biyopsi çeşitli sebeplerle uygulanmamıştır. Bu hasta grubunda bazı hastalarda rejeksiyon gelişmiş olsa bile biyopsi yapılmadığından bu tanı atlanmış olabilir.
8. Takiplerine devam etmeyen hastalarda rejeksiyon, greft kaybı ya da ölüm bilgileri net olmayıp, çalışmamızın sonuçları hastanemizin veri tabanındaki bilgiler ile sınırlıdır.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. İshali olan hastaların ilaç değişimi öncesinde bazal kreatinin, GFH ve proteinüri değerlerinin; ishali olmayan hastalardan daha kötü olduğu gözlenmiştir.

2. Kronik ishali olan ve mikofenolat kullanan hastalarda, azatioprin tedavisine geçilmesi ile hastaların tamamına yakınında ishal şikayetinin düzeldiği gözlenmiştir.

3. İshali düzelmeyen hastaların çoğunun primer tanısının amiloidoz olduğu gözlenmiştir. Amiloidoz tanısı olan ve kronik ishali olan renal transplant hastalarında ishal sebebiyle immunsupresif tedavi değişikliği yapılmadan önce çok dikkatli olunması gerekmektedir.

4. Mikofenolat tedavisi kesilip azatioprin tedavisi başlanan hastaların çok az kısmında azatioprin tedavisinin takipte kesildiği gözlenmiştir. Azatioprin mikofenolata göre daha iyi tolere edilmektedir.

5. Hastaların 1 yıllık takiplerinde, azatioprin kullanan hastalarda rejeksiyon, greft kaybı ve ölüm yüzde olarak yüksek görülse de istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Hasta sayısının daha fazla olabileceği ileriki çalışmalarda, bu sonuçlar arasında anlamlı fark olabileceği düşünülmektedir.

6. Hastaların son takiplerindeki sonuçlarına göre, azatioprin kullanan hastalarda, mikofenolat kullanan hastalara göre daha fazla greft kaybı olduğu gözlenmiştir. İki grup arasında rejeksiyon ve sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

7. Özellikle GFH çok düşük olan hastalarda azatioprine geçiş greft kaybına yol açabileceği için çok dikkatli olunmalıdır.

8. Nakil sonrasında noninfeksiyöz ishal gelişimi, transplant doktorlarını en çok zorlayan konulardan biri olmaya devam etmektedir. Literatürde mikofenolat ve azatioprin tedavisini karşılaştıran birçok çalışma olmasına rağmen, ishal sebebiyle mikofenolat tedavisi kesilerek azatioprin başlanmak zorunda kalınan ve ishali düzelen hastaların sağ kalımları ve bu değişikliğin nakil böbreğe etkileri ile ilgili çalışmalar son derece azdır. Çalışmamız bu alanda yapılan ilk çalışmalardandır. Bu hasta grubunda daha fazla hasta ile yapılacak hem retrospektif hem de prospektif çalışmalar ile daha güvenilir sonuçlara ve yeni tedavi yöntemlerine ulaşmak mümkündür.

## KAYNAKLAR

1. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, ve ark. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, ve ark. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-30.
3. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
4. Shin HS, Chandraker A. Causes and management of postrenal transplant diarrhea: an underappreciated cause of transplant-associated morbidity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(6):484-93.
5. National Kidney Foundation, 2014 Organ Donation and Transplantation Statistics. The US Renal Data System. USA. 2015.
6. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry'si Registry 2018. Türk Nefroloji Derneği. İstanbul. 2019.
7. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A, ve ark. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2018;18 Suppl 1:18-113.
8. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(8):1672-9.
9. 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.
10. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1967-77.
11. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-29.

12. Wong W, Venetz JP, Tolckoff-Rubin N, Pascual M. 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation*. 2005;80(3):289-96.
13. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernandez D. Steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation*. 2004;78(10):1548-56.
14. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, ve ark. Kidney. *Am J Transplant*. 2016;16 Suppl 2:11-46.
15. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *Bmj*. 2005;331(7520):810.
16. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12):Cd007746.
17. Leroy C, Rigot JM, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, ve ark. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:136.
18. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, ve ark. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012;367(4):329-39.
19. Organ Donation and Transplantation Activity Report, 2018-2019. NHS Blood and Transplant. UK. 2019.
20. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Lamb KE, Gustafson SK, Samana CJ, ve ark. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 1:11-46.
21. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89(7):851-7.
22. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term survival of renal transplant recipients in the United States after acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):145-52.



23. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation*. 2009;87(12):1864-9.
24. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int*. 1998;53(1):217-22.
25. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 Suppl 1:S25-9.
26. Kamath A, Pham PM, Pham P-T. Diabetes Mellitus After Solid Organ Transplantation. *Endotext* [Internet]: MDText. com, Inc.; 2016.
27. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation*. 2000;70(3):464-72.
28. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, ve ark. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(2):357-63.
29. Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Auvert J, Lalanne CM, Hopper J, Jr. Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient. Experience with six patients since 1959. *Am J Med*. 1962;32:854-71.
30. Tanriover B, Jaikaransingh V, MacConmara MP, Parekh JR, Levea SL, Ariyamuthu VK, ve ark. Acute Rejection Rates and Graft Outcomes According to Induction Regimen among Recipients of Kidneys from Deceased Donors Treated with Tacrolimus and Mycophenolate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1650-61.
31. Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, Racusen LC, Ratner LE, Tyan DB, ve ark. Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation*. 2004;78(2):181-5.
32. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transplantation*. 2006;81(5):643-54.

33. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2326-33.
34. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(8):1545-9.
35. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2004;4(6):905-13.
36. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, ve ark. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature.* 1999;397(6719):530-4.
37. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation.* 2005;80(2 Suppl):S254-64.
38. Hartmann EL, Gatesman M, Roskopf-Somerville J, Stratta R, Farney A, Sundberg A. Management of leukopenia in kidney and pancreas transplant recipients. *Clin Transplant.* 2008;22(6):822-8.
39. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, ve ark. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3(11):1426-33.
40. Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V, Oglesby RJ, Agodoa LY, Caillard S. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation.* 2005;80(10):1383-91.
41. Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int.* 2005;18(6):643-50.
42. Gianello P, Squifflet J-P, Pirson Y, Reynaert M, Kestens P-J, Alexandre G. Gastroduodenal complications after transplantation. *Clinical Transplantation.* 1988;2:221.
43. Nash CL, Price LM, Stewart DA, Sepandj F, Yilmaz S, Barama A. Early gastric post-transplantation lymphoproliferative disorder and H pylori detection after kidney transplantation: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(8):721-4.
44. Sellin JH. The pathophysiology of diarrhea. *Clin Transplant.* 2001;15 Suppl 4:2-10.

45. Sarkio S, Rautelin H, Kyllonen L, Honkanen E, Salmela K, Halme L. Should *Helicobacter pylori* infection be treated before kidney transplantation? *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(10):2053-7.
46. Helderma JH, Goral S. Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):277-87.
47. Behrend M. Mycophenolate mofetil: suggested guidelines for use in kidney transplantation. *BioDrugs*. 2001;15(1):37-53.
48. Mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(2):296-303.
49. Pescovitz MD, Navarro MT. Immunosuppressive therapy and post-transplantation diarrhea. *Clin Transplant*. 2001;15 Suppl 4:23-8.
50. Wang K, Zhang H, Li Y, Wei Q, Li H, Yang Y, et al. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc*. 2004;36(7):2068-70.
51. Bjarnason I, editor *Enteric coating of mycophenolate sodium: a rational approach to limit topical gastrointestinal lesions and extend the therapeutic index of mycophenolate*. Transplantation proceedings; 2001: Elsevier Science Publishing Company, Inc.
52. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet*. 1980;32(5):651-62.
53. Huskisson EC. Azathioprine. *Clin Rheum Dis*. 1984;10(2):325-32.
54. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(8):709-16.
55. Nguyen LS, Vautier M, Allenbach Y, Zahr N, Benveniste O, Funck-Brentano C, et al. Sirolimus and mTOR Inhibitors: A Review of Side Effects and Specific Management in Solid Organ Transplantation. *Drug Saf*. 2019;42(7):813-25.
56. van Gelder T, ter Meulen CG, Hene R, Weimar W, Hoitsma A. Oral ulcers in kidney transplant recipients treated with sirolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2003;75(6):788-91.
57. Altomare JF, Smith RE, Potdar S, Mitchell SH. Delayed gastric ulcer healing associated with sirolimus. *Transplantation*. 2006;82(3):437-8.

58. Chen KJ, Chen CH, Cheng CH, Wu MJ, Shu KH. Risk factors for peptic ulcer disease in renal transplant patients--11 years of experience from a single center. *Clin Nephrol.* 2004;62(1):14-20.
59. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation.* 2009;87(6):785-94.
60. Opelz G, Dohler B. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation.* 2009;87(6):795-802.
61. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: 3-year results from the placebo-controlled trial. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Transplantation.* 1999;68(3):391-6.
62. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: a pooled efficacy analysis of three randomized, double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. *Transplantation.* 1997;63(1):39-47.
63. Bunnapradist S, Neri L, Wong W, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, ve ark. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):478-86.
64. Darji P, Vijayaraghavan R, Thiagarajan CM, Sharma RK, Subbarao B, Pishardy R, ve ark. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant recipients with gastrointestinal tract disorders. *Transplant Proc.* 2008;40(7):2262-7.
65. Shah S, Collett D, Johnson R, Thuraisingham RC, Raftery MJ, Rudge CJ, ve ark. Long-term graft outcome with mycophenolate mofetil and azathioprine: A paired kidney analysis. *Transplantation.* 2006;82(12):1634-9.
66. Meier-Kriesche HU, Steffen BJ, Hochberg AM, Gordon RD, Liebman MN, Morris JA, ve ark. Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft function deterioration. *Transplantation.* 2003;75(8):1341-6.

67. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation*. 1996;61(7):1029-37.
68. Sadek S, Medina J, Arias M, Sennesael J, Squifflet JP, Vogt B. Short-term combination of mycophenolate mofetil with cyclosporine as a therapeutic option for renal transplant recipients: A prospective, multicenter, randomized study. *Transplantation*. 2002;74(4):511-7.
69. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, ve ark. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9433):503-12.
70. Wang K, Zhang H, Li Y, Wei Q, Li H, Yang Y, ve ark. Efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine after renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc*. 2004;36(7):2071-2.
71. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, ve ark. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation*. 2000;69(11):2405-9.
72. Takemoto SK. Maintenance immunosuppression. *Clin Transpl*. 2001:223-36.
73. Joh JW, Lee HH, Lee DS, Lee KW, Lee SK, Kim SJ. The influence of mycophenolate mofetil and azathioprine on the same cadaveric donor renal transplantation. *J Korean Med Sci*. 2005;20(1):79-81.