

**T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA İMMUNSUPRESİF  
TEDAVİNİN TAKİBİ VE TEDAVİYE UYUNCUN İYİLEŞTİRİLMESİ**

**Uzm. Ecz. Kamer TECEN YÜCEL**

**Klinik Eczacılık Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA  
2021**



**T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA İMMUNSUPRESİF  
TEDAVİNİN TAKİBİ VE TEDAVİYE UYUNCUN İYİLEŞTİRİLMESİ**

**Uzm. Ecz. Kamer TECEN YÜCEL**

**Klinik Eczacılık Doktora Programı**

**DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. S. KUTAY DEMİRKAN**

**ANKARA**

**2021**

**ONAY SAYFASI**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİNİN TAKİBİ**  
**VE TEDAVİYE UYUNCUN İYİLEŞTİRİLMESİ**  
**Öğrenci: Kamer TECEN YÜCEL**  
**Danışman: Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN**

Bu tez çalışması 15.06.2021 tarihinde jürimiz tarafından “Klinik Eczacılık Programı”nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Mesut SANCAR  
(Marmara Üniversitesi)

Üye: Prof. Dr. Şule RABUŞ  
(Marmara Üniversitesi)

Üye: Doç. Dr. Tolga YILDIRIM  
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU  
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Doç. Dr. Betül OKUYAN  
(Marmara Üniversitesi)

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmenliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur

Prof. Dr. Diclehan ORHAN  
**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir<sup>(1)</sup>
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması tarihimden itibaren ...ay ertelenmiştir.
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmişti<sup>(2)</sup>

Kamer Tecen Yücel

29/06/2021

-----  
<sup>1</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim** kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez **danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Kutay DEMİRKAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesinde göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Ecz. Kamer TECEN YÜCEL

## TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygı değer akademik danışmanım Prof. Dr. Kutay DEMİRKAN'a

Doktora eğitimim boyunca araştırmacı olarak kendi yolumu çizmeme olanak sağlayan bana sağladıkları katkılardan dolayı Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU'na ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayçe ÇELİKER'e,

Bu çalışmanın oluşturulmasında ve yürütülmesinde klinik tecrübeleri ile yol gösteren Sayın Prof. Dr. Yunus ERDEM ve Doç Dr. Tolga YILDRIM'a

Çalışma süresi boyunca bana sağladıkları hoşgörülü çalışma ortamından dolayı, Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nın doktor ve hemşirelerine,

Destekleriyle yanımda olan sevgili bölüm arkadaşlarıma,

Hayatımın her evresinde bana destek olan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan değerli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Tecen-Yücel, K., Renal Transplantasyon Hastalarında İmmünespresif Tedavinin Takibi Ve Tedaviye Uyuncun İyileştirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Eczacılık Programı Doktora Tezi, Ankara, 2021.** Renal transplantasyon hastaları, ilaç tedavisine yüksek oranda uyumsuzluk gösterirler. Bu çalışmanın amacı, klinik eczacının davranışsal ve eğitim stratejisinin böbrek nakli hastalarının tedaviye uyunç üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Yeni renal transplantasyon hastaları (n = 62) iki gruba ayrılmıştır: kontrol grubu (n = 31; rutin nakil eğitimi) ve eğitim grubu (n = 31; rutin nakil eğitimi artı klinik eczacı eğitimi). Üç ay sonra İmmünespresif Tedaviye Uyunç Ölçeği (İTUÖ) 1., 2. sorularına verilen yanıtların ve toplam ortanca İTUÖ skorunun eğitim grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla; p=0,006, p<0,001 ve p<0,001). Ortalama takrolimus kan düzeyi eğitim grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001). Bir yıldan fazla süredir nakil olan hastaların (n=175), klinik eczacının eğitimi öncesi ve sonrası olmak üzere karşılaştırması yapılmıştır. Üç ay sonra İTUÖ 1., 2., 4. sorularına verilen yanıtların ve toplam ortanca İTUÖ skorunun eğitim sonrası daha yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla; p<0,001, p<0,001, p=0,025 ve p<0,001). Ortalama takrolimus ve siklosporin kan düzeyinin eğitim sonrasında daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığı tespit edilmiştir (p<0,001). İkinci görüşmede yeni ve eski immünespresif ilaç dozlarının kan düzeyine göre düzenlenmesi sonucunda günlük takrolimus, siklosporin ve toplam immünespresif ilaç (takrolimus artı siklosporin) maliyetlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlanmıştır (p<0,001). Ayrıca kreatinin (p<0,001), kan üre nitrojen (p=0,034), ürik asit (p=0,035) ve hemoglobin (p=0,028) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Klinik eczacının, yeni ve bir yıldan fazla süredir nakil olan hastalarda nakil sonrası ne yapılması gerektiği konusunda hastanın farkındalığına (sırasıyla 4 ve 12 soruda) anlamlı katkıda bulunduğu belirlenmiştir (p<0,05).

**Anahtar Kelimeler:** Renal transplantasyon, immünespresif ilaçlar, uyunç, klinik eczacı



## ABSTRACT

**Tecen-Yücel, K., Follow-up of Immunosuppressive Therapy and Improvement of Treatment Adherence in Renal Transplant Patients, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Clinical Pharmacy Program PhD Thesis, Ankara, 2021.**

Renal transplant patients present a high rate of non-adherence to drug treatment. The objective of this study was to evaluate the impact of clinical pharmacist's behavioral and educational strategy on treatment adherence of renal transplant patients. The new renal transplant patients (n=62) were divided in two groups: control group (n=31; routine transplant education) and educational group (n=31; routine transplant education plus clinical pharmacist education). After 3 months, in comparison to control group, a higher score was observed in the response to the first and second items of the Immunosuppressant Therapy Adherence Scale (ITAS) and total median ITAS score with the educational group ( $p=0.006$ ,  $p<0.001$  and  $p<0.001$ , respectively). The mean tacrolimus blood level was higher in the educational group ( $p<0.001$ ). The patients who had a renal transplant for more than a year (n=175), were compared as pre and post education by clinical pharmacist. After 3 months, a higher score was observed in the response to the first, second, fourth items of the ITAS questionnaire and total median ITAS score after education ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.025$  and  $p<0.001$ , respectively). The mean tacrolimus and cyclosporine blood levels were higher in post education compared to pre education ( $p<0.001$ ). There was a statistically significant reduction in drug (tacrolimus, siklosporin, tacrolimus plus cyclosporine) costs as a result of regulation of new and old immunosuppressive drug doses in second visit according to the blood level ( $p<0.001$ ). A statistically significant improvement was achieved in creatinine ( $p<0.001$ ), blood urea nitrogen ( $p=0.034$ ), uric acid ( $p=0.035$ ) and hemoglobine ( $p=0.028$ ) levels. The clinical pharmacist significantly contributed to the patient's awareness in new and more than one year tranplant patients; significant differences were achieved in 4 and 12 questions.

**Key Words:** Renal transplantation, immunosuppressive medications, adherence, clinical pharmacist

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER	xvi
TABLolar	xvii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1.Böbreklerin Yapı ve Fonksiyonları	3
2.2.Renal Transplantasyon	4
2.2.1.Renal Transplantasyon Tarihçesi	5
2.2.2. Renal Transplantasyon Endikasyonları	6
2.2.3. Renal Transplantasyon Kontrendikasyonları	8
2.2.4.Renal Transplantasyon Verici Özellikleri	9
2.2.5.Renal Transplantasyon Komplikasyonları	11
2.4. Renal Transplantasyon Sonrasında Kullanılan İmmünespresif Tedaviler	12
2.4.1. Kortikosteroidler	14
2.4.2. Kalsinörin İnhibitörleri	15
2.4.3. Antiproliferatif Ajanlar	17
2.4.4. mTOR inhibitörleri (mTORi)	19
2.5. Organ Reddi Tanımı ve Tipleri	21
2.5.1. Organ Reddi Tedavisi	22
2.6. İmmünespresif Tedaviye Uyunc	22

2.6.1. Tedaviye Uyuncu Etkileyen Faktörler	23
2.6.2. Tedaviye Uyuncu Değerlendiren Ölçekler	24
2.7. Renal Transplantasyon Hastalarının Tedavisinde Klinik Eczacının Rolü	27
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
3.1. Yeni Renal Transplantasyon Grubu Çalışma Yöntemi	31
3.2. Eski Renal Transplantasyon Grubu Çalışma Yöntemi	34
3.3. Çalışmada Kullanılan Ölçekler ve Anket	37
3.3.1. İmmüsupresif Tedaviye Uyunc Ölçeği (İTUÖ)	37
3.3.2. Morisky Tedaviye Uyunc Ölçeği (MTUÖ)	37
3.3.3. Renal Transplantasyon Sonrası Süreci Değerlendirme Anketi	38
3.4. İstatistiksel Analiz	38
<b>4. BULGULAR</b>	<b>40</b>
4.1. Yeni Böbrek Nakli Olmuş Hastalara Ait Verilerin Analizi	40
4.2. Bir Yıldan Fazla Süredir Renal Transplantasyon Gerçekleştirilmiş Hastalara Ait Verilerin Analizi	50
4.3. Bir Yıldan Fazla Süredir Renal Transplantasyon Gerçekleştirilmiş ve Yeni Renal Transplantasyon Gerçekleştirilmiş Hastalara Ait Verilerin Karşılaştırılması	63
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>66</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>81</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>83</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>95</b>
EK-1: Hasta İzlem Formu-1	95
EK-2: Morisky Tedaviye Uyum Ölçeği	97
EK-3: Nakil Sonrası Süreci Değerlendiren Sorular	98
EK-4: İmmüsupresif Tedaviye Uyunc Ölçeği	101
EK-5: Hasta İzlem Formu-2	102

EK-6: Tez Çalışması İle İlgili Etik Kurul Onayı	104
EK-7: Turnitin Ekran Çıktısı ve Dijital Makbuz	105

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>§</b>	Amerikan Doları
<b>AKO</b>	Albümin/kreatinin oranının
<b>AZA</b>	Azatiyoprin
<b>BAASIS</b>	İmmüsupresif İlaç Tedavisine Uyuncun Basel Değerlendirmesi (The Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale)
<b>BKİ</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>BMQ</b>	İlaçlar Hakkındaki İnançlar Anketi
<b>BUN</b>	Kan Üre Nitrojeni
<b>C0</b>	Vadi Düzeyi
<b>C2</b>	İlaç Alındıktan 2 Saat Sonraki Kan Düzeyi
<b>CsA</b>	Siklosporin
<b>DSA</b>	Donör Spesifik Antikor
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>FSGS</b>	Fokal Segmental Glomerüloskleroz
<b>GFH</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>İUBÖ</b>	İlaç Uyuncunu Bildirim Ölçeği
<b>HLA</b>	İnsan Lökosit Antijeni
<b>IL-2</b>	İnterlökin-2
<b>İTUÖ</b>	İmmüsupresif Tedaviye Uyunc Ölçeği
<b>İV</b>	İntravenöz
<b>KDIGO</b>	Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
<b>KS</b>	Kortikosteroid
<b>MAQ</b>	Modifiye Morisky İlaç Uyunc Ölçeği (Modified Medication Adherence Questionnaire)

<b>MEMS</b>	İlaç Durumunu İzleme Sistemi (Medication Event Monitoring System)
<b>MMF</b>	Mikofenolat Mofetil
<b>MPA</b>	Mikofenolik Asit
<b>MPS</b>	Mikofenolat Sodyum
<b>MTUÖ</b>	Morisky Tedaviye Uyunç Ölçeği
<b>mTORİ</b>	mTOR İnhibitörleri
<b>NOHAT</b>	Nakil Sonrası Yeni Başlayan Hipertansiyon Varlığı (New-Onset Hypertension After Transplantation)
<b>NODAT</b>	Nakil Sonrası Yeni Başlayan Diyabet Varlığı (New-Onset Diabetes After Renal Transplantation)
<b>PO</b>	Oral
<b>SCr</b>	Serum Kreatinin
<b>SDBY</b>	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>TAC</b>	Takrolimus
<b>₺</b>	Türk Lirası

**ŞEKİLLER****Şekil****Sayfa No:****Şekil 2.1.** Böbrek yapısı

3

**Şekil 3.1.** Çalışmanın akış şeması

36

## TABLolar

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa No:</u>
2.1. Böbreğin temel fonksiyonları	4
2.2. Kronik böbrek hasarının aşamaları	7
2.3. Yaşa göre kabul edilebilir GFH düzeyleri	10
2.4. İdame immunsupresif tedavide kullanılan ilaçların dozu ve hedef düzeyi	13
2.5. İmmunsupresif ilaçların yan etki profili	13
2.6. İmmunsupresif ilaçlar ile en sık etkileşime giren ilaçlar	14
2.7. Kortikosteroidlerin eşdeğer dozları	15
2.8. Uyumsuz hastalarda ilaç kullanım davranışını etkileyen faktörler	24
2.9. En sık kullanılan ilaç uyumsuzluk ölçeklerinin karşılaştırılması	26
4.1. Kontrol ve eğitim grubuna ait demografik verileri	41
4.2. İlk görüşmede kontrol ve eğitim grubuna ait laboratuvar bulguları	42
4.3. İkinci görüşmedeki kontrol ve eğitim grupları için İTUÖ skoru sonuçları	43
4.4. İkinci görüşmede hastaların laboratuvar bulguları, takrolimus kan düzeyi, akut rejeksiyon sayısı, hastaneye başvuru sayısı, NOHAT ve NODAT varlığı	44
4.5. İkinci görüşmede kontrol ve eğitim grubunun 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması	46
4.6. Tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastaların anket sorularının yanıtlarının değerlendirmesi	48
4.7. Hastalara ait demografik bilgiler	50
4.8. Tedaviye uyumsuzluk riskini artıran faktörlerin değerlendirilmesi	53
4.9. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	55
4.10. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası İTUÖ soruların verilen yanıtlar	56
4.11. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası ilaç dozları ve kan düzeyindeki değişiklikler	57
4.12. İkinci görüşme öncesi ve sonrası günlük takrolimus, siklosporin ve toplam immunsupresif ilaç maliyetinin karşılaştırılması	58
4.13. Eğitim öncesi ve sonrası hastaların 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması	59



- |  |    |
|--|----|
| <b>4.14.</b> Eğitim öncesi tedaviye uygunlu ve uygunçsuz hastaların 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması                            | 61 |
| <b>4.15.</b> Bir yıldan fazla süredir nakil olmuş ve yeni nakil olmuş hastaların ilk görüşmede 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması | 63 |

## 1.GİRİŞ

Renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda en çok tercih edilen tedavi yöntemidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan erişkin hastaların çoğu transplantasyon için değerlendirilmemekte ve bunun sonucunda diyaliz sırasında 5 yılda %70 oranında mortalite gözlenmektedir. Erken nakil sonrası sağ kalımdaki ve uzun süreli greft fonksiyonundaki iyileşmeler, renal transplantasyonu diyalize göre daha maliyet-etkili bir alternatif haline getirmiştir (1).

Renal transplantasyon sonrası greft reddi sıklıkla gözlenmektedir. Ancak son yıllarda immunsupresif ilaçların kullanılması sonucu akut reddedilme oranında yaklaşık %15-50 arasında azalma sağlanmıştır (2). Bu ilaçların kullanımı, organ transplantasyonunda başarı oranını ileri derecede artırmış ve rutin olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır. Günümüzde renal transplantasyonun sonrası immunsupresif tedavi olarak en sık kalsinörin inhibitörü olan takrolimus ve siklosporin kullanılmaktadır (3).

İmmunsupresif ilaçlara uyuncu, greft sağkalımı için en önemli faktörlerden biridir. Birçok çalışma, immunsupresif tedaviye uyuncu; nakledilen bir greftin reddedilmesini ve kaybını, fiziksel veya zihinsel işlevlerin bozulmasını, gereksiz ağrı veya erken ölümleri, daha fazla sayıda hastaneye yatış oranını ve sonuç olarak daha yüksek tedavi masraflarını önlediğini göstermiştir (4-6).

Organ reddini önlemek için immunsupresif ilaçlara %97'den fazla uyuncu gerekli olduğu ileri sürülmektedir (7). Tanrıover ve arkadaşları, böbrek nakli alıcıları arasındaki allograft kayıplarının yaklaşık %12-15'inin tedaviye uyuncusuzluktan kaynaklandığını göstermiştir (8). Yapılan çalışmalarda uyuncusuzluk, azalan böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olan artmış serum kreatinin seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir (9). Ayrıca çalışmalarda, uyuncu düşük olan hastalarda nakledilen böbrek dokusunun mikroskopik morfolojisinin, uyuncu yüksek olan hastalara göre daha fazla sayıda histolojik lezyon gösterdiği saptanmıştır (10).

Kalsinörin inhibitörlerinin kan düzeyindeki yüksek değişkenlik, greft sonucunu kötüleştirebilmekte, greftin reddedilmesine veya donör spesifik antikor (DSA)

gelişimine yol açabilmektedir (11). Genel olarak immunsupresif ilaç düzeyindeki değişkenliğe tedavi rejimine olan uyumsuzluğun yol açtığı öngörülmektedir. Ancak bu değişkenliğe uyumsuzluk nedenleri, ilaç dozundaki değişiklikler ve doğru zamanda kan örneği alma gibi faktörlerin etkisi önceki çalışmalarda sistematik olarak tanımlanmamıştır.

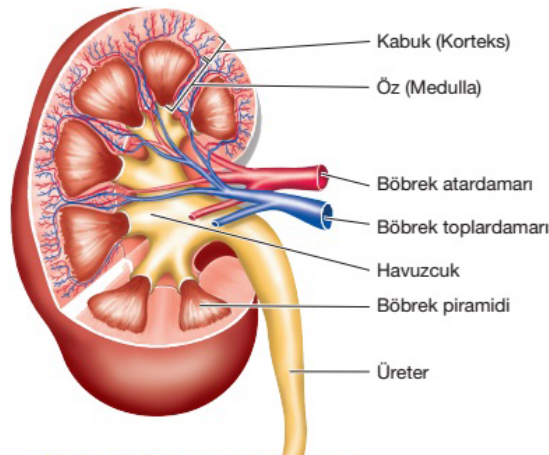
Tüm bu bilgilerin ışığında, bu tez çalışmasında, yeni renal transplantasyonu gerçekleştirmiş ve 1 yıl ve daha fazla süredir renal transplantasyonu gerçekleştirmiş hasta gruplarına klinik eczacı tarafından immunsupresif tedavi ve renal transplantasyon sonrası dikkat edilmesi gereken konular hakkında verilen eğitimin tedavi uyuncuna olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Ek olarak klinik eczacının multidisipliner ekibe katılmasıyla 1 yıl ve daha fazla süredir renal transplantasyonu gerçekleştirmiş hasta grubunda gözlenen immunsupresif tedavi maliyetindeki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Böbreklerin Yapı ve Fonksiyonları

Böbrekler omurganın iki yanında, karnın arka kısmında bulunan bir çift organdır. Yetişkin bir insanın böbreğinin boyutu yaklaşık 12 cm uzunluğundadır. Erkeklerde yaklaşık 150 g ağırlığındayken kadınlarda yaklaşık 135 g ağırlığındadır. Böbreklerin en dışında fibröz bir kapsül bulunmaktadır. Kapsülün altında korteks ve en iç kısımda ise medulla yer almaktadır. Medulla tabakasında toplayıcı kanallar bulunmaktadır. Meduller madde, tabanı kortekste bulunan, uç kısımlarına papilla adı verilen ve böbreğin kaliksleri içine uzanan piramitleri oluşturmaktadır. Böbrekler yaklaşık bir milyondan fazla nefronun bağ dokusu ile birbirine bağlanmasından oluşmaktadır. Nefronlardan gelen idrar pelvise, oradan da üreter içine akmaktadır. Üreterlerde biriken idrar mesaneye taşınmakta daha sonra ise üretra ile dışarı atılmaktadır (12).

Her nefronda; glomerül, proksimal tübül, henle kulpu, distal tübül ve toplayıcı kanal bulunmaktadır. Nefron, kapiller yumağı olan glomerül ile başlamaktadır. Glomerül, Bowman kapsülü ile sarılmıştır. Bowman kapsülü proksimal tübülün başlangıcını oluşturmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Böbrek yapısı (13)

Böbreğin başlıca fonksiyonu idrar oluşturmak ve kanı temizlemektir. Böbrekler atık maddeleri ve vücudun ihtiyacı olmayan kimyasal maddeleri vücuttan uzaklaştırır. Böbreğin önemli fonksiyonları Tablo 2.1’de tanımlanmıştır (14)

**Tablo 2.1.** Böbreğin temel fonksiyonları

1- Vücut sıvı ve elektrolit dengesinin korunması ve sürdürülmesi
2- Metabolik atık ürünlerin (üre, ürik asit, kreatinin) atılımı
3- İlaçlar, toksinler ve bunların metabolitlerinin detoksifikasyonu ve atılımı
4- Ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının hormonal düzenlenmesi
5- Hormon sentezi ve metabolizmasına katkı: Eritropoetin, D vitamini
6- Peptid hormonlarının (insülin, glukagon) yıkımı
7- Küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı
8- Metabolik etki: Glukoneogenez, lipid metabolizması

## 2.2. Renal Transplantasyon

İşlevini yapamayacak durumda olan bir organın yerine, canlı veya ölü bir vericiden alınan sağlıklı bir organın nakledildiği operasyona transplantasyon veya organ nakli denmektedir (15). Böylece, son dönem organ yetmezliği olan hastanın yaşam süresini uzatmak, yaşam kalitesini artırmak, morbidite ve mortalite oranını azaltmak amaçlanmaktadır.

Renal transplantasyon, işlevini yitirmiş bir böbreğin yerine sağlıklı bir böbreğin nakledilmesidir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda en çok tercih edilen tedavi yöntemidir.

1954’te gerçekleştirilen ilk başarılı renal transplantasyondan günümüze kadar gelişen renal transplantasyon teknolojisi ve kullanılan immunsupresif ilaçlar sayesinde greft ve hasta sağkalım oranında son on yılda iyileşme sağlanmıştır. Günümüzde kadavradan (ölü) alınan greft için mevcut sağkalım oranı nakilden 1 yıl sonra yaklaşık %93,1 iken nakilden 5 yıl sonra %72,4 olduğu bilinmektedir. Yaşayan donörlerden (verici) alınan grefler için mevcut sağkalım oranları ise nakilden 1 yıl sonra %97,2 iken 5 yıl sonra %84,6 civarındadır (16).

### 2.2.1. Renal Transplantasyon Tarihçesi

On dokuzuncu yüzyılda birçok hayvan türünden birçok farklı dokunun nakli için yapılan deneysel çalışmalar hız kazanmıştır. Mathieu Jaboulay ve Alexis Carrel, vasküler cerrahi ve transplantasyonun deneysel çalışmalarında öncü rol oynamaktadırlar. Alexis Carrel, üçgen vasküler anastomoz tekniğini popülerleştirerek damar, böbrek, tiroid bezi, paratiroid bezi, kalp, yumurtalık ve uzuvların deneysel transplantasyonunu gerçekleştirmiş ve bilime katkılarından dolayı 1912'de Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür (17). Emerich Ullman 1902 yılında bir köpek böbreğini yine aynı köpeğin boyun damarına naklederek ilk başarılı deneysel renal transplantasyonu gerçekleştirmiştir (18). Birkaç yıl süren deneysel çalışmalardan sonra, Ukraynalı cerrah Yurii Voronoy ise 1933 yılında civa zehirlenmesi nedeniyle akut böbrek yetmezliği olan bir kadına, ilk insan kadavradan renal transplantasyonu gerçekleştirmiş ancak organ reddi nedeniyle başarılı sonuç alınamamıştır (19).

İnsanda ilk başarılı renal transplantasyon, 1954'te Joseph Murray tarafından tek yumurta ikizi olan kardeşler arasında gerçekleştirilmiş ve alıcı nakilden sonra 8 yıl yaşamıştır. Murray, transplantasyondaki çalışmaları nedeniyle 1990 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü almıştır (20). Aynı yıl David Hume tarafından ilk başarılı kadavradan renal transplantasyon gerçekleştirilmiştir (21).

Türkiye'de ise Mehmet Haberal ve ekibi tarafından 1975 yılında bir anneden oğluna yapılan ilk başarılı canlıdan renal transplantasyon ve 1978 yılında ise ilk başarılı kadavradan renal transplantasyon gerçekleştirilmiştir (22).

Dünya'da kronik böbrek hasarı nedeniyle ölümler, tüm ölümler arasında 6. sıraya yükselmiştir. Kronik böbrek hasarına sahip hasta sayısının her geçen gün artması renal transplantasyona ihtiyaç duyan hasta sayısını da artırmaktadır. Amerika'da her yıl ortalama yüz bin kişi renal transplantasyon için beklemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2014 yılında kadavra ve canlıdan toplam 80000 renal transplantasyon gerçekleştirilmiştir (23).

Türkiye'de transplantasyon merkezlerinin kurulması 1990 yıllarını bulmuştur. Günümüzde Türkiye genelinde resmi ve özel olmak üzere toplam 76 böbrek organ

transplantasyonu merkezi bulunmaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de 2018 yılında 3874, 2019 yılında ise 3863 renal transplantasyon gerçekleştirilmiştir (24).

### **2.2.2 Renal Transplantasyon Endikasyonları**

En önemli renal transplantasyon endikasyonu böbrek hasarıdır. Böbrek hasarı, atıkların vücuttan uzaklaştırılmasında ve elektrolit dengesinde böbreğin yetersiz kalması durumudur. Böbrek hasarı; akut ve kronik böbrek hasarı olarak iki gruba ayrılmaktadır. Akut böbrek hasarı, glomerüler filtrasyon hızının (GFH) saatler-günler içerisinde azalması sonucu kandaki üre ve diğer azotlu atıkların atılamaması, hücre dışı sıvı hacmi ve elektrolit içeriğinin bozulması ile sonuçlanan bir sendromdur. Serum kreatinin düzeyinde (SCr) 48 saat içinde  $\geq 0,3$  mg/dL’lik artış veya 6 saatten uzun süren oligüri ( $< 0,5$  ml/kg/saat) veya serum kreatinin düzeyi bazalin 1,5 kat ve üzerindeyse kişiye akut böbrek hasarı tanısı konmaktadır. Kronik böbrek hasarı ise; fonksiyonel nefron kaybı ile birlikte GFH’nin devamlı olarak azaldığı, geri dönüşümsüz olarak böbrek fonksiyonlarının bozulduğu durumu ifade etmektedir. Glomerüler filtrasyon hızının 3 ay ve daha uzun süre ile  $60$  ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>’nin altında olması veya GFH’de azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 aydan uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla seyreden idrar, kan, biyopsi ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması kronik böbrek hasarı olarak tanımlanmaktadır (25). Kronik böbrek hasarı 5 ana kategoriye ayrılmaktadır (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Kronik böbrek hasarının aşamaları

GFH kategorisi	Tanım	GFH (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )
G1	Böbrek hasarı başlamış (proteinüri) ancak GFH henüz normal	≥90
G2	Böbrek hasarı ve GFH'de hafif düşme var	60-89
G3a	Hafif-orta derecede GFH azalması	45-59
G3b	Orta-ağır derecede GFH azalması	30-44
G4	Ciddi derecede GFH azalması	15-29
G5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Renal transplantasyon, SDBY olan çoğu hastada tercih edilen tedavi yöntemidir. Transplantasyon yönetimindeki önemli gelişmeler nedeniyle bilinen bir kontrendikasyon olmadığı sürece, SDBY olan hastaların çoğu için renal transplantasyon düşünülebilmektedir. Ancak hastanın nakil sonrası immunsupresif tedavi rejimine çok iyi uyum sağlaması gerekmektedir. Ayrıca, nakilden sonraki ilk birkaç ayda ölüm riski artmış olsa da, böbrek nakli olan hastalarda uzun süreli sağkalım oranı ve yaşam kalitesi diyaliz hastalarına göre önemli ölçüde daha yüksektir (26, 27). Bu nedenle, GFH 3 ay boyunca 20-30 mL/dk'nın altına düştüğünde veya 12 ay boyunca renal replasman tedavisi ihtiyacı olduğu düşünülen hastalar transplantasyon programına yönlendirilmelidir (28).

Amliyodizis, Henoch-Schönlein purpura, intersitisyel nefrit, nefrotik sendrom, fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), insan bağışıklık yetmezliği virüsü nefropatisi, pyelonefrit, greft yetmezliği gibi durumlarda da renal transplantasyon düşünülmelidir (29).

Transplantasyon öncesi değerlendirmenin ilk adımı; hastaları ve / veya aile üyelerini mevcut SDBY tedavi seçenekleri ve hastaların mevcut tedavisine kıyasla renal transplantasyonun riskleri ve faydaları hakkında bilgilendirmektir. Renal transplantasyon düşünülen hastaların tıbbi geçmişi, altta yatan böbrek hastalıkları, önceki böbrek dışı hastalıkları ve diğer komorbiditeleri dikkatle gözden geçirilmelidir (29).



### 2.2.3 Renal Transplantasyon Kontrendikasyonları

Renal transplantasyon için kesin kontrendikasyon oluşturan durumlar aşağıda belirtilmiştir (30).

- Yaşam beklentisi kısa olan ileri evre veya tedavi edilmemiş malignite
- Tedavi edilmemiş aktif enfeksiyon
- Şiddetli psikiyatrik hastalık
- Çözölemeyen psikososyal sorunlar
- Kalıcı madde bağımlılığı

Aşağıda yer alan durumların varlığı ise transplantasyon işlemine geçmeden önce dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

- Rekonstriksiyon yapılamayan koroner arter hastalığı veya dirençli konjestif kalp yetmezliği,
- Malignite öyküsü,
- Madde kullanım geçmişi,
- Aktif hepatit veya kronik karaciğer hastalığı,
- Yapısal genitoüriner anormallik veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu,
- Tedavi edilmiş ve kontrollü aktif enfeksiyon,
- Tedaviye uyunç sorunu olduğu kanıtlanmış hastalar,
- Şiddetli yetersiz beslenme,
- Şiddetli hiperparatiroidizm,
- Transplantasyon sonrası uyumu engelleyebilecek geçmişteki psikososyal anormallik,
- Önemli serebrovasküler hastalık,
- Aortoiliak hastalık.

Hastalar tıbbi ve cerrahi olarak renal transplantasyon için uygunsa ileri yaş tek başına bir kontrendikasyon olarak değerlendirilmemelidir. Ancak kronik diyaliz ile kıyaslandığında transplantasyonun sağlayacağı faydanın yeterli olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. Amerika Birleşik Devletleri Böbrek Veri Tabanı 2014 verileri, son on yılda transplantasyon bekleme listesinde 65 yaş üstü hastaların kademeli olarak

arttığını göstermiştir. Çalışmaların çoğunda, kronik diyaliz hastalarına kıyasla renal transplantasyonu olan yaşlı hastaların daha iyi hayatta kaldıkları saptanmıştır (30).

#### **2.2.4. Renal Transplantasyon Verici Özellikleri**

Beyin ölümü gerçekleşmiş kişilerin organlarını bağışlaması halinde bu kişiler kadavra verici olarak kabul edilebilmektedir. Bu kişiye ait böbrekler hayati fonksiyonunu kaybetmeden kullanılmaktadır.

Akraba veya akraba dışı canlı vericiden gerçekleştirilen böbrek nakli ise son yıllarda artış göstermektedir. Dünyada her yıl ortalama 30.000 kişi canlı verici olmaktadır. Canlı vericide artışa yol açan en önemli nedenler arasında; kadavra bekleme listesindeki öngörülemeyen süre, sağkalım sonuçlarının kadavradan yapılan nakillere göre daha uzun olması, kan grubu ve immünolojik uyumsuzluk nedeniyle verici değişim uygulamaları gibi faktörler yer almaktadır (31).

Vericiden aile öyküsünün yanı sıra ayrıntılı bir kardiyovasküler hastalık öyküsünün de (konjestif kalp yetmezliği, karotis arter hastalığı veya periferik vasküler hastalık belirtilerinin kontrol edilmesi) alınması gerekmektedir. Yaşlı hastaların ayrıca prostat, meme ve rahim ağzı kanseri gibi yaygın malignite açısından da muayene edilmesi önem taşımaktadır (32).

Birçok merkezde verici adayının 18 yaş altında olması mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilirken, verici adayının 18-21 yaş arasında olması ise rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.

Eskiden 50 yaş ve üzeri kişiler verici aday olarak kabul edilmezken, günümüzde iyi böbrek fonksiyonuna sahip, mental ve fiziksel sağlığı yerinde olan yaşlı hastalar verici aday olarak değerlendirilmektedir. İngiliz Organ Nakil Derneğinin bir kişinin verici olabilmesi için uygun gördüğü yaşa göre kabul edilebilir GFH düzeyleri Tablo 2.3'de gösterilmiştir (33).

**Tablo 2.3.** Yaşa göre kabul edilebilir GFH düzeyleri

Yaş (yıl)	Kabul edilebilir GFH (mL/dk/1.73m <sup>2</sup> )
<46	80
50	77
60	68
70	59
80	50

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Vericinin nefrektomi sonrası yaşamı boyunca yeterli greft fonksiyonuna sahip olacağından emin olmak amacıyla verici adayının GFH değerinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Konuyla ilgili iki çeşit yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan ilki, İngiliz Organ Nakil Derneği tarafından da önerilmekte olan sabit bir GFH değeri yerine adaylar arasından vericinin yaşa göre kabul edilebilir GFH'na göre seçilmesidir. Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) ise diğer bir yaklaşım olarak verici adaylarının, GFH'ye göre 3 gruba ayrılmasını önermektedir. KDIGO klavuzuna göre  $GFH \geq 90$  mL/dk/1.73m<sup>2</sup> olan hastaların verici olarak seçilmesinde engel yok iken,  $GFH 60-90$  mL/dk/1.73m<sup>2</sup> olan hastaların demografik verileri dikkate alınarak verici olarak seçilmesine karar verilmelidir.  $GFH < 60$  mL/dk/1.73m<sup>2</sup> olan kişiler ise verici adayı olarak seçilemez (33).

Proteinüri, kronik böbrek hasarının ilerlemesinde ve kardiyovasküler morbidite/mortalite açısından risk faktörü olarak kabul edildiğinden, canlı verici adaylarda değerlendirilmesi gerekmektedir. Makroalbuminüri olarak ifade edilen ilk idrar albümin/kreatinin oranının (AKO)  $>30$  mg/mmol olması, canlı verici olmaya kontrendikasyon oluştururken, mikroalbuminüri (AKO 3,5-30 mg/mmol) olması durumunda kişinin canlı verici adayı olabilmesi için demografik verilerin değerlendirilmesi gerekmektedir (33).

Verici adayında hematüri, piyüri (idrarda mm<sup>3</sup>de 5 ve üzeri lökosit bulunması), nefrolitiazis öyküsü, ve kalıtsal böbrek hastalığı ve malignite gibi durumların varlığı,

kişi bazında bireysel olarak değerlendirilmesi gereken diğer faktörler arasında yer almaktadır (33).

Hipertansiyon ve diyabet hastalığı olan bireylerin son dönem böbrek yetmezliği için oluşturduğu risk nedeniyle canlı verici olması önerilmemektedir.

Renal fonksiyon üzerindeki etkisi ve perioperatif komplikasyon riskindeki artış nedeniyle obezite, birçok merkezde rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Beden kitle indeksi (BKİ) 25-30 kg/m<sup>2</sup> arasında olan adaylar başka sağlık problemi yok ise verice olabilirken, 30-35 kg/m<sup>2</sup> arasında olan adaylar kardiyovasküler hastalık ve böbrek hastalığı riski açısından detaylı değerlendirilmelidir. BKİ≥35 kg/m<sup>2</sup> olan kişiler verici olarak kabul edilmemektedir (33).

Transplantasyonda alıcı-verici arasındaki immünolojik ve genetik farklılıklar nakil başarısızlığının en önemli nedenidir. Nakil başarısını artırmak için alıcı ve vericinin nakil öncesi kan grubu antijenleri, doku grubu antijenleri, panel reaktif antikor, donör spesifik antikor, çapraz eşleştirme testleri (kompleman bağımlı sitotoksosite ve flow sitometrik cross match) gibi bazı testlerinin yapılması gerekmektedir (34).

### **2.2.5 Renal Transplantasyon Komplikasyonları**

Renal transplantasyon sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar erken ve geç komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken komplikasyonlar karın duvarlarında apse riskini içermektedir. Bu durum yaşlı, obez ve diyabetik hastalarda daha sık gözlenmektedir. Ameliyattan hemen sonra kanama başka bir yaygın komplikasyondur. Bazı hastalarda üre kanaması veya hematüri de görülebilmektedir. Büyük bir karın ameliyatı, karın kaslarını zayıflatır ve kesi yeri üzerinde karın fitiği riskine yol açabilmektedir. Ayrıca ameliyat sonrası kan pıhtılaşması veya arteriyel tromboz riski bulunmaktadır. Bunlar ameliyat bölgesinden çıkarak akciğerlere veya beyne gidebilmekte ve hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilmektedir (35).

Geç komplikasyonlar, üreterlerin daralması ve böbrekten mesaneye idrar akışının tıkanmasını içermektedir. Ayrıca piyelonefrit veya ameliyat sonrası böbreklerin enfeksiyonu, dikkat edilmesi gereken komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Özellikle bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçların kullanılması nedeniyle bazı enfeksiyonlar yaygın olarak gözlenmektedir. Bu enfeksiyonlar fırsatçı enfeksiyonlar olarak adlandırılmakta ve ilk dört hafta içindeki herpes simpleks enfeksiyonu ve ardından da sitomegalovirüs enfeksiyonu olarak görülebilmektedir. Mantar ve bakteriyel enfeksiyonlara da rastlanmaktadır (36).

Böbrek taşları, verici böbreği ile alıcıya nakledilebilir veya daha sonra yeni böbrekte oluşabilir. Bunun sonucunda hematüri, enfeksiyonlar ve tıkanma belirtileri görülebilmektedir. Renal arter stenozu veya renal arterlerin daralması geç komplikasyon olarak ortaya çıkabilmektedir (36).

Bazı hastalarda lenfösel adı verilen lenf kanalı anormallikleri gelişebilmektedir. Bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçların kullanımına bağlı olarak uzun vadede deri veya lenfoma kanseri riski oluşabilmektedir. Ayrıca, ortaya çıkabilen diğer yaygın kanserler arasında kaposi sarkomu, böbrek kanseri ve kadınlarda rahim ağzı kanseri bulunmaktadır (36).

Renal transplantasyon sonrası yüksek tansiyon, yüksek kolesterol ve kalp hastalıkları yaygın olarak gözlenmektedir. Bunun dışında yeni böbreğe zarar veren orijinal böbrek fonksiyon bozukluğunun nüksetmesi, böbrek naklinin bir başka komplikasyonudur (36).

#### **2.4. Renal Transplantasyon Sonrasında Kullanılan İmmünespresif Tedaviler**

Renal transplantasyon sonrasında greft reddini önlemek amacıyla nakil hastalarına immünespresif tedavi uygulanmaktadır. Kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin ve takrolimus), antiproliferatif ajanlar (mikofenolik asit ve azatiyoprin) ve mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus) renal transplantasyon sonrasında kullanılan immünespresif tedavilerdir. İmmünespresif tedavide kullanılan ilaçların idame dozları ve hedef kan düzeyleri Tablo 2.4'de, yan etki profilleri Tablo 2.5'de ve en sık görülen ilaç etkileşimleri Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** İdame immunsupresif tedavide kullanılan ilaçların dozu ve hedef düzeyi

İlaç	Doz	Hedef düzeyi (ng/mL)
Siklosporin	5 mg/kg	İlk 6 ay: C0=200-300, C2=800-1000 6 aydan sonra: C0=50-150, C2=400-600
Takrolimus	0,15 mg/kg	İlk 6 ay: 8-12 6 aydan sonra: 5-8
Mikofenoloik asit	MMF: 2x1000 mg MPS: 2x720 mg	-
Azatiyoprin	2,5 mg/kg	-
Sirolimus	1x2 mg	5-10
Everolimus	2x0,75 mg	3-8

MMF: mikofenolat mofetil, MPS: mikofenolat sodyum

**Tablo 2.5.** İmmunsupresif ilaçların yan etki profili

Yan Etkiler	KS	CsA	TAC	mTORi	MPA	AZA
Diyabet	+	+	++	+		
Dislipidemi	+	+		++		
Hipertansiyon	++	++	+			
Osteopeni	++	+	+			
Anemi-Lökopeni				+	+	+
Gecikmiş yara yeri iyileşmesi				+		
Diyare, bulantı, kusma			+		++	
Proteinüri				++		
Azalmış glomerüler filtrasyon hızı	+	+				
Malignite	+	+			++	+++

KS: kortikosteroid, CsA: siklosporin, TAC: takrolimus, mTORi: mTOR inhibitörleri, MPA: mikofenolik asit, AZA: azatiyoprin

**Tablo 2.6.** İmmüsupresif ilaçlar ile en sık etkileşime giren ilaçlar

İlaç	İmmüsupresif	Oluşan Risk
Allopurinol	Siklosporin, Takrolimus, Sirolimus, Everolimus	İlaç toksisitesi, kemik iliği baskılanması
Makrolid antibiyotikler	Siklosporin, Takrolimus, Sirolimus, Everolimus	İlaç toksisitesi, akut böbrek hasarı
Azol antifungaller	Siklosporin, Takrolimus, Sirolimus, Everolimus	İlaç toksisitesi, akut böbrek hasarı
Diltiazem	Siklosporin, Takrolimus, Sirolimus, Everolimus	İlaç toksisitesi, akut böbrek hasarı
Antiepileptikler	Siklosporin, Takrolimus, Sirolimus, Everolimus	Subterapötik ilaç düzeyi, akut rejeksiyon
Rifampin	Siklosporin, Takrolimus, Sirolimus, Everolimus	Subterapötik ilaç düzeyi, akut rejeksiyon
Statinler	Siklosporin	Miyozit, ilaç toksisitesi, akut böbrek hasarı
Greyfurt ve nar	Siklosporin, Takrolimus, Sirolimus, Everolimus	İlaç toksisitesi, akut böbrek hasarı

#### 2.4.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, T hücreleri ve antijen sunan hücreler üzerindeki interlökin-2 (IL-2) gen ekspresyonunu bloke ederek etki göstermektedir. Ek olarak inflamasyon alanında monositlerin göçüne yol açan lenfopeni ve kemokin inhibisyonu gibi spesifik olmayan immüsupresif etkileri bulunmaktadır (37).

Renal transplantasyonda immüsupresif olarak kullanılan kortikosteroidler; indüksiyon, idame ve organ reddi tedavisinde yer almaktadır. Transplantasyondan sonra ilk üç-beş gün yüksek doz intravenöz (iv) veya ağızdan (po) olarak uygulanırken ilerleyen günlerde doz azaltılarak tedaviye devam edilmektedir. Kortikosteroidlerin yaklaşık eşdeğer dozları Tablo 2.7'de gösterilmiştir (38). İdame tedavide ise günlük veya gün aşırı sabit düşük dozlarda (genelde 5 mg prednizolon) kullanılmaktadır. Akut organ reddi tedavisinde ise yüksek doz steroid tedavisi ilk basamak yaklaşımıdır.

Ancak, osteoporoz, hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci, aseptik nekroz ve Cushingoid görünüm gibi yan etkilere sahip olduğundan kortikosteroidlerin dikkatli kullanılması gerekmektedir (39).

**Tablo 2.7.** Kortikosteroidlerin eşdeğer dozları

Kortikosteroidler	Yaklaşık eşdeğer dozlar (mg)
Hidrokortizon	20
Kortizon	25
Prednizon	5
Prednizolon	5
Metilprednizolon	4
Triamsinolon	4
Deksametazon	0,75
Betametazon	0,6

#### 2.4.2. Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin A ve takrolimus, renal transplantasyon sonrası hastalarda kullanılan kalsinörin inhibitörleridir.

##### **Siklosporin A (CsA):**

Siklosporin, 1969'da bir toprak mantarı *Tolypocladium inflatum*'dan (Gams) izole edilmiştir. Transplantasyondaki immunsupresif etkisi Jean F. Borel (40, 41) tarafından açıklanmıştır. Siklosporin ile siklofilinin birleşmesi sonucu oluşan kompleks kalsiyum bağımlı ve kalsinodüline bağımlı fosfataza bağlanmaktadır. Aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörünün sitozolik formunun defosforilasyonunu bloke etmektedir. Böylece IL-2 yapımını ve sekresyonunu inhibe etmekte ve T hücrelerinin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu durdurmaktadır (41). Renal transplantasyonda siklosporinin klinik deneyleri 1978'de Cambridge'de başlamıştır. Siklosporin, 1982'de dünya çapında immunsupresyon rejim protokollerine dahil edilmiştir (42, 43).



Orijinal, yağ bazlı siklosporin formülasyonu (Sandimmune®; Novartis Basel, İsviçre), 1983 yılında piyasaya çıkmıştır. Ancak yavaş absorpsiyon nedeniyle hastalar arasında siklosporin kan düzeyi açısından bireysel değişkenlikler olması dozlamayı zorlaştırmış ve kronik organ reddi riskini artırmıştır. Denovo ve stabil transplant hastalarında daha az değişkenlikle daha iyi biyoyararlanıma yol açan daha iyi absorpsiyona sahip olan Neoral®, (Sandimmune Neoral®, Novartis Basel, İsviçre) siklosporinin bir mikroemülsiyon formülasyonu olarak 1995 yılında piyasaya çıkmıştır. Neoral® ile uzun dönem greft ve hasta sağkalımı arasında fark olmamasına rağmen akut organ reddi oranında önemli ölçüde azalma gözlenmiştir (44-46).

Siklosporin biyoyararlanımı %10-89 arasında değişmektedir. En yüksek kan konsantrasyonuna 3-4 saatte ulaşır. Yarılanma ömrü 5-27 saattir. Besinler ilacın emilimini etkilemez. Karaciğerde metabolize edilir (CYP 3A). İlaç etkileşimi yönünden dikkat edilmesi gerekmektedir (47).

Siklosporin, farmakokinetik özelliklerinden dolayı bireysel farklılıklar gösterdiğinden kan düzeyi takibi yapılması önerilmektedir. Kararlı duruma 2-3 gün sonra ulaşır ve ilk kan düzeyi ilaç alındıktan 2-3 gün sonra izlenmelidir. İlaç alınmadan hemen önceki kan düzeyi (vadi düzeyi; C0) ve/veya ilaç alındıktan 2 saat sonraki kan düzeyi (C2) izlemi yapılmalıdır. Renal transplantasyon sonrasındaki ilk 6 ayda vadi düzeyinin 200-300 ng/mL, ilaç alındıktan 2 saat sonraki kan düzeyinin 800-1000 ng/mL olması hedeflenirken ilk 6 aydan sonra vadi düzeyinin 50-150 ng/mL, ilaç alındıktan 2 saat sonraki kan düzeyinin ise 400-600 ng/mL olması hedeflenmektedir (39). Ancak yapılan çalışmalarda ilaç alındıktan 2 saat sonraki kan düzeyi izlemi ile vadi düzeyi izlemine göre akut organ reddinin ve nefrotoksisitenin daha iyi tahmin edildiği ortaya konmuştur. Bu nedenle siklosporin kan düzeyi takibinde C2 düzeyine bakılması hedeflenmektedir (48).

En sık görülen yan etkileri arasında nefrotoksisite, kılınma, gingival hipertrofi, hipertansiyon, hiperlipidemi, hepatotoksisite, nörotoksisite ve malignite gelişimi yer almaktadır.

Akut nefrotoksisite büyük ölçüde geri dönüşümlüdür, ancak kronik nefrotoksisitede glomerüller, kan damarları ve interstisyumda meydana gelen

histolojik hasarlar çoğunlukla geri dönüşümsüzdür (49). Symphony çalışmasında, transplantasyondan sonraki ilk yılda siklosporin; takrolimus ve sirolimusa kıyasla daha yüksek kan ürik asit, sistolik ve diyastolik basınç seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Son yirmi yılda takrolimus, sağladığı üstün sonuçlar nedeniyle kademeli olarak siklosporinin yerini almıştır (50).

### **Takrolimus:**

Takrolimus, 1987'de kullanıma giren bir kalsinörin inhibitörüdür. Takrolimus, bir toprak mantarından, *Streptomyces tsukubaensis*'ten izole edilmiş ve siklosporinden 100 kat daha güçlü olduğu bulunmuştur. Yapısal olarak farklılık gösterebilir de, etki şekilleri benzerlik göstermektedir. Takrolimus, T lenfosit aktivasyonu ve IL-2 sentez inhibitörüdür (51).

Takrolimusun biyoyararlanımı değişkendir (%4-89; ortalama %25). En yüksek kan konsantrasyonuna 0,5-6 saatte ulaşır. Yarılanma ömrü 12 saattir. Karaciğerde esas olarak sitokrom P450 CYP 3A4 enzimi ile metabolize edilir. İlaç etkileşimi yönünden dikkat edilmesi gerekmektedir. Takrolimusun emilimini artırmak için aç karnına (yemekten en az 1 saat önce veya yemekten 2 saat sonra) alınmalıdır (52).

Takrolimus dozu, takrolimus kan düzeyi ölçülerek belirlenmektedir. Kararlı duruma 2-3 gün sonra ulaşır ve ilk kan düzeyi ilaç alındıktan 2-3 gün sonra izlenmelidir. İlaç alınmadan hemen önceki kan düzeyi (vadi düzeyi; C0) takip edilmelidir (53). Renal transplantasyon sonrasındaki ilk 6 ayda vadi düzeyinin 8-12 ng/mL olması hedeflenirken, ilk 6 aydan sonra ise 5-8 ng/mL olması hedeflenmektedir (39).

En sık görülen yan etkileri arasında nefrotoksite, nörotoksite, diyare, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon yer almaktadır. BK virüs nefropatisine siklosporine oranla daha sık neden olmaktadır (39).

### **2.4.3. Antiproliferatif Ajanlar**

Mikofenolik asit ve azatiyoprin, renal transplantasyon sonrası hastalarda kullanılan antiproliferatif ajanlardır.

**Mikofenolik asit (MPA; mikofenolat mofetil-MMF/mikofenolat sodyum-MPS):**

Mikofenolik asit, bir ester ön ilacı (MMF) veya sodyum tuzu (MPS) olarak temin edilebilen immunsupresif bir ilaçtır. İyi güvenlik profili, etkililiği ve kan düzeyi izlemine ihtiyaç duyulmaması nedeniyle tüm organ nakli alıcılarında yaygın olarak kullanılmaktadır. İnozin monofosfat dehidrojenazını inhibe etmektedir. Böylece purin nükleotid sentezini, T ve B lenfosit proliferasyonunu bloke etmektedir (54).

Mikofenolat mofetil, renal, kardiyak veya hepatik transplant alan hastalarda organ reddinin profilaksisi için endikedir. Genelde günde iki kez 1-1,5 g dozunda tercih edilir (55). Mikofenolat sodyum böbrek nakli geçirmiş hastalarda organ reddi profilaksisi için onaylanmıştır. Genelde günde iki kez 360-720 mg dozunda tercih edilir. Enterik kaplı mikofenolat sodyum esas olarak ince bağırstakta emildiğinden gastrointestinal tolerabiliteyi iyileştirmek için geliştirilmiş mikofenolatın gecikmiş salınımlı formülasyonudur (56). Mikofenolat mofetil ve MPS arasında akut rejeksiyon, hasta veya greft sağkalımı ve malignite oranlarında önemli farklılık gözlenmemiştir. Yan etkileri gastrointestinal veya hematolojik olarak kategorize edilebilir. İlaç seviyeleri rutin olarak izlenmediğinden doz ayarlanması tam kan sayımı değerlendirilerek yapılır (57).

Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 2009 kılavuzuna göre tercih edilmesi gereken ilk antiproliferatif ajan yüksek maliyetli olmasına rağmen kısmen daha düşük organ reddi oranı nedeniyle MMF'tir. (58). Özellikle gut hastalığı olanlarda azatiyoprin yerine tercih edilmektedir. Azatiyoprin ile allopurinolün birlikte kullanımı sonucu ortaya çıkabilen kemik iliği supresyonu riski nedeniyle bu iki ilacın birlikte kullanılması kontrendike olduğundan, özellikle gut hastalığı olanlarda azatiyoprin yerine mikofenolik asit tercih edilmektedir.

Mikofenolik asit'in biyoyararlanımı %80,7 ile %94 arasında değişmektedir. İlacın ortalama yarı ömrü 9-17 saattir. Kanda yaklaşık %97 oranında albümine bağlanır (59).

En sık görülen yan etkileri arasında diyare, lökopeni ve enfeksiyonlar yer almaktadır. Yüksek dozda kullanıldığı zaman sitomegalovirüs enfeksiyon riskini artırmaktadır (60).

### **Azatiyoprin (AZA):**

İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimini baskılayarak adenozin monofosfat sentezini bozmaktadır. Azatiyoprin anne ve baba olmayı planlayan bireylerde MMF'in teratojenik etkilerinden dolayı ilk tercihtir (61).

Oral biyoyararlanımı yaklaşık %47'dir. Yarılanma ömrü 3-5 saattir. Plazma proteinlerine %20-30 oranında bağlanır. Karaciğerden metabolize edilir. Dar terapötik aralıklı ilaç olmadığı için kan düzeyi izlemine gerek yoktur (62).

Doza bağımlı olarak kemik iliği süpresyonu yapmaktadır. Kolestatik hepatit, karaciğer yetmezliği, skuamöz ve bazal hücreli cilt kanseri gelişimi, hipersensitivite diğer yan etkileri arasında yer almaktadır (39).

### **2.4.4. mTOR inhibitörleri (mTORi)**

Sirolimus ve everolimus, renal transplantasyon hastalarında kullanılan mTOR inhibitörleridir.

#### **Sirolimus:**

FK bağlayıcı proteine bağlanarak oluşan kompleks, mTOR proteinine bağlanarak mTOR aktivasyonunu engelleyip T hücre çoğalmasını durdurmaktadır. Kan düzeyi izlemi yapılarak ilaç dozu ayarlanmaktadır.

Sirolimus biyoyararlanımı %14'tür. Yarılanma ömrü yaklaşık 63 saattir. Karaciğerde esas olarak sitokrom P450 CYP 3A4 enzimi ile metabolize edilir. İlaç etkileşimi yönünden dikkat edilmesi gerekmektedir. Günde 1 kez ağızdan aç veya tok karnına alınabilir. Tercihen hep aynı saatte alınmalıdır (63).

Sirolimus dozu, sirolimus kan düzeyi ölçülerek belirlenmektedir. Kararlı duruma 5-7 gün sonra ulaşır ve ilk kan düzeyi ilaç alındıktan 5-7 gün sonra izlenmelidir. Renal transplantasyon sonrası sirolimus vadi kan düzeyi 5-10 ng/mL olmalıdır (63).

Lökopeni, trombositopeni, hiperlipidemi, diyare, yara iyileşmesinde gecikme en sık yan etkiler arasında yer almaktadır (64).

#### **Everolimus:**

Sirolimus'un metabolitidir. T lenfosit aktivasyonunu bloke etmektedir. Ek olarak fibroblast büyüme faktörünü inhibe etmektedir. Yan etkileri sirolimus ile benzerlik göstermektedir (65).

Everolimus biyoyararlanımı yaklaşık %16'dır. Yarılanma ömrü 18-35 saattir. Pik plazma konsantrasyonuna 1,3-1,8 saatte ulaşır. Karaciğerde metabolize edilir (P450 (CYP) 3A4, 3A5 VE 2C8). İlaç etkileşimi yönünden dikkat edilmesi gerekmektedir. Besinler ilacın emilimini etkilemez (65).

Everolimus kararlı duruma yaklaşık 7 günde ulaşır. Bu nedenle ilk kan düzeyi ilaç alındıktan 7 gün sonra izlenmelidir. Renal transplantasyon sonrası everolimus vadi kan düzeyi 3-8 ng/mL olmalıdır (65).

### **2.5. Organ Reddi Tanımı ve Tipleri**

Genetik olarak farklı bir donörden alıcıya doku veya hücre nakledilirken vericinin alloantijeni alıcada bağışıklık yanıtı oluşturmaktadır. Bu yanıt kontrol edilemezse greft kaybı ile sonuçlanmaktadır. Tüm bu süreç organ reddi olarak

tanımlanmaktadır (66). Organ reddi tipleri; hiperakut, akut ve kronik olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır.

Hiperakut organ reddi: Transplantasyonu takip eden ilk dakikalarda ortaya çıkmakta ve sadece vaskülarize greftlerde görülmektedir. Bu çok hızlı organ reddi, greft nekrozuna yol açan damar trombozu ile karakterizedir. Transplantasyondan önce alıcıda bulunan antidonör antikörlerinin varlığından kaynaklanmaktadır. Bu antikörler, trombosit adhezyonu ve agregasyonu ile sonuçlanan Von Willebrand prokoagülan faktörünü salgılamak için hem kompleman aktivasyonunu hem de endotel hücrelerinin uyarılmasını indüklemektedir. Bu reaksiyon sonucu, lezyon oluşumuna ve nihayetinde greft kaybına yol açan intravasküler tromboz oluşumuna yol açmaktadır. Günümüzde hiperakut organ reddi, kan grubu uyumu kontrol edilerek ve donörün greft hücreleri ile alıcı serumları arasında çapraz eşleştirme teknikleriyle antidonör insan lökosit antijen (HLA) antikörlerinin varlığını dışlayarak önlenmektedir (67).

Akut organ reddi: Grefte yönelik bir bağışıklık tepkisinden kaynaklanır ve nakilden 1 hafta ile birkaç ay sonra ortaya çıkmaktadır. Uluslararası bir sınıflandırma sistemi olan Banff sınıflandırmasına göre greft biyopsisinin histolojik analizi ile teşhis edilmektedir (68).

Akut rejeksiyonun; tek başına veya kombinasyon halinde hareket edebilen akut hücresel rejeksiyona karşılık gelen T-hücrelerine bağlı bir süreç ve humoral rejeksiyona karşılık gelen B-hücrelerine bağlı bir süreç olmak üzere iki immünolojik mekanizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Mevcut immüsupresif tedavi ile duyarlı olmayan hastalarda akut rejeksiyon nakillerinin %15'inden daha azında meydana gelmektedir (69).

Kronik organ reddi: Kompleman depolanması ve allogreftte lenfosit infiltrasyonu içeren farklı mekanizmaların bir sonucu olarak bir süre boyunca azalan böbrek fonksiyonları ile ilgilidir. Vasküler değişiklikler, renal parankim ve interstisyel fibrozis kaybı baskındır. Kronik organ reddi, standart immüsupresif tedaviye yanıt vermemektedir (70).

### **2.5.1. Organ Reddi Tedavisi**

T hücre aracılı organ reddi için yüksek dozda yüklenen metilprednizolon veya T lenfositlerini hedef alan sitotoksik antikolar içeren antitimosit globülin tedavisi yapılmaktadır.

Antikor aracılı organ reddi için CD 20 karşıtı bir antikor olan ve B hücrelerinin azalmasına yol açan rituximab, antikor oluşumunu engelleyen intravenöz immunglobulin, antikoları uzaklaştıran plazmaferez veya lenfoid dokuların azalmasını sağlayan splenektomi tedavisi yapılmaktadır (67).

## 2.6. İmmüsupresif Tedaviye Uyunc

'Compliance' bir hastanın sağlık personelinden gelen talimatları izlediği pasif bir davranıştır. 'Adherence' ise hastanın günlük rejimi takip etmesi gereken ve hasta tarafından yaşam tarzı değişikliğine neden olan daha olumlu proaktif bir davranıştır (71). Türkçede ise bu iki kavramın net ayrımı bulunmazken genel olarak ilaç uyuncu şeklinde ifade edilmektedir.

Hastaların sağlık profesyonelleri tarafından verilen tavsiyeler doğrultusunda tedavilerini sürdürmeleri uyunc olarak ifade edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından uyunc 'bireyin davranışının (ilaç kullanmak, diyet uygulamak ve/veya yaşam tarzı değişikliklerini uygulamak) sağlık hizmeti sunan kişiyle ortaklaşa kararlaştırılmış önerilere hangi ölçüde uyum gösterdiği' şeklinde tanımlanmaktadır (72). Uyuncsuzluk ise, 'reçete edilen ilaç rejiminde, rejimin amaçlanan etkisini ters yönde etkilemeye yeterli olan sapma' olarak tanımlanmaktadır (73).

Hastaların renal transplantasyonu takiben katı bir ilaç rejimi izlemesi gerekmektedir (74). İmmüsupresif ilaçlar, dar terapötik aralığa sahip olduğundan stabil kan düzeylerini elde etmek ve sürdürmek için özellikle doğru ve düzenli şekilde kullanımı önem taşımaktadır (75). Aksi takdirde komplikasyon riski ve nakledilen böbreğin reddi önemli ölçüde artmakta ve yeniden hastaneye yatışlara yol açmaktadır (76-80).

Yapılan çalışmalar, doğru immüsupresif ilaç kullanımının birçok renal transplantasyon hastası için önemli bir sorun olduğunu (6, 81) ve birçok greft başarısızlığının kısmen bile olsa uyuncsuzluktan kaynaklandığını göstermiştir (79, 82,

83). Diğer organ nakli alıcılarına kıyasla, renal transplantasyon hastalarının tedaviye daha erken (77, 84, 85) ve daha belirgin uyunçsuzluk davranışı sergileme eğiliminde olduğu saptanmıştır.

Renal transplantasyon sonrası erişkinlerde tedaviye uyunçsuzluk oranının % 4 ile %65 arasında değiştiği görülmüştür (6, 86, 87). Sistematik bir derlemede ise uyunçsuzluk oranının %40'dan fazla olduğu bildirilmiştir (88). Tedaviye uyunçsuzluğun geç akut organ reddi vakalarının %15-60'ı, greft kayıplarının ise %5-36'sı ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (5, 6).

### **2.6.1 Tedaviye Uyuncu Etkileyen Faktörler**

Yapılan çalışmalarda immunsupresif tedaviye uyuncun, birçok organ naklinde başarısızlığın önemli bir kaynağı olduğu gösterildikten sonra immunsupresif tedaviye uyuncu etkileyen faktörlerin belirlenmesi daha fazla önem kazanmıştır. Günümüzde halen immunsupresif tedaviye uyuncu etkileyen faktörler araştırılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından tedaviye uyunçsuz olan hastaların genel olarak ilaç kullanım davranışını etkileyen faktörler; sosyal ve ekonomik faktörler, tedaviyle ilişkili faktörler, hastayla ilişkili faktörler, hastalıkla ilişkili faktörler, sağlık ekibi ve sistemle ilgili faktörler olmak üzere 5 ana başlık altında sınıflandırılmıştır (Tablo 2.8) (76).



**Tablo 2.8.** Uyumsuz hastalarda ilaç kullanım davranışını etkileyen faktörler (72)

Etkili faktörler	Dahil edilen hususlar
Sosyal ve ekonomik faktörler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cinsiyet</li> <li>• Yaş</li> <li>• Irk</li> <li>• Ekonomik durum</li> <li>• Eğitim seviyesi</li> <li>• Çalışma durumu</li> <li>• Sosyal destek</li> </ul>
Tedaviyle ilişkili faktörler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karmaşıklık, stabilite, tedavi süreci</li> <li>• İlaç etkisinin ve yan etkisinin algılanması</li> </ul>
Hastayla ilişkili faktörler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İlaçla ilgili inanç ve tutumlar</li> <li>• Hastanın tedavi ve ilaç bilgisi</li> <li>• Tedaviye ilişkin beklentiler</li> </ul>
Hastalıkla ilişkili faktörler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hastalıkla ilişkili semptomlar</li> <li>• Ek hastalıklar</li> </ul>
Sağlık ekibi ve sistemle ilgili faktörler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hasta ve sağlık ekibi arasındaki iletişim</li> <li>• Yerel sağlık sisteminin organizasyonu</li> </ul>

### 2.6.2. Tedaviye Uyuncu Değerlendiren Ölçekler

İlaç tedavisinde uyuncun ölçülmesi hem araştırmacılar hem de klinisyenler için önem taşımaktadır. İlaç tedavisinde uyuncun öngörülememesi potansiyel olarak maliyetli ve tehlikeli sorunlara yol açabilmektedir. Etkili tedaviler etkisiz olarak değerlendirilebilmekte, pahalı teşhis yöntemleri istenebilmekte, gereksiz tedavi uygulanabilmekte veya tedavi gereğinden fazla yoğunlaştırılabilmektedir. Ek olarak, klinik çalışmaların sonuçları hastanın tedaviye uyuncu bilgisi olmadan gerçekçi bir şekilde yorumlanamamaktadır. Tedavi etkinliği ve doz-yanıt ilişkisi hastaların tedaviye uyuncununun zayıf olduğu çalışmalarda yanlış hesaplanmaktadır. Ayrıca, ilaç uyuncunun

doğru tahmin edilmesi; tedavi sonuçları ve risk faktörleri hakkında daha iyi kanıtlar sağlamaktadır (89).

İlaç uyuncunun ölçülmesi oldukça güç olabilmektedir. Kabul edilebilir uyunç parametrelerinin dikkatlice tanımlanması ve bireysel durumlar için uygun hale getirilmesi gerekmektedir (90). Bu ölçümler için çok sayıda ölçek bulunmaktadır, ancak bunların geçerli, güvenilir ve değişime duyarlı olmaları gerekmektedir. İlaç uyuncunu izlemek için bir yöntemin seçimi; çalışmanın veya klinik ortamın bireysel özelliklerine ve amaçlarına bağlı olarak değişmektedir. Şu anda mevcut yöntemlerin hiçbiri altın standart olarak kabul edilememekte ve yöntemlerin kombinasyonu önerilmektedir (91).

Ölçekler; yalnızca ilaç kullanım davranışı, hem ilaç kullanım davranışı hem de ilaç uyuncu önündeki engeller, yalnızca ilaç uyuncu önündeki engeller, yalnızca ilaç uyuncu ile ilişkili inançlar ve uyunç ile ilgili hem engeller hem de inançlar olmak üzere 5 temel konuyu değerlendirmeyi hedeflemektedir. Çoğu ölçek ilaç uyuncunu belirlerken bir kesim noktasına sahiptir. İlaç Durumunu İzleme Sistemi (Medication Event Monitoring System, MEMS) ölçeğinde hasta ilaçlarının %80'ini doğru kullanıyor ise tedaviye uyunçlu olarak kabul edilmektedir. Ancak, Modifiye Morisky İlaç Uyunç Ölçeği (Modified Medication Adherence Questionnaire, MAQ) ve 8 maddelik Morisky Tedaviye Uyunç Ölçeği (MTUÖ) gibi bazı ölçekler ise ilaç uyuncu için mutlak bir sınır belirlemek yerine uyunç derecesini bildirmektedir (92).

İlaç uyuncunu değerlendirmek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçeklerden en sık kullanılanları Tablo 2.9'da ölçeklerin fonksiyonları, hedef popülasyonları, avantaj ve dezavantajları belirtilerek gösterilmiştir.

**Tablo 2.9** En sık kullanılan ilaç uyunç ölçeklerinin karşılaştırılması

<b>Anket ve Ölçekler</b>	<b>Fonksiyon</b>	<b>Hedef Hastalık ve Popülasyon</b>	<b>Avantaj</b>	<b>Dezavantaj</b>
İlaçlar Hakkındaki İnançlar Anketi (BMQ)	-Hastanın ilaç kullanma davranışı -İlaç uyuncu önündeki engeller	-Diyabet -Depresyon	-Öz yönetim -Çoklu ilaç rejimini değerlendirir	-Zaman alıcı
Hill-Bone Uyunç Ölçeği (Hill-Bone)	-İlaç kullanma davranışı -İlaç uyuncu önündeki engeller	-Hipertansiyon -Siyahi hastalar	-Hem birincil hem de ayakta tedavi ortamında yüksek iç tutarlılık	-Sınırlı genelleştirilebilirlik
8 maddelik Morisky Tedaviye Uyunç Ölçeği (MTUÖ-8)	-Hastanın ilaç kullanma davranışı -İlaç uyuncu önündeki engeller	-Tüm doğrulanmış koşullar	-Kronik hastalıkları olan hastalarda yüksek geçerlilik ve güvenilirlik	
Modifiye Morisky İlaç Uyunç Ölçeği (MAQ)	-İlaç uyuncu önündeki engeller	-Tüm doğrulanmış koşullar	-Yönetmesi en hızlı -En geniş hastalık yelpazesinde onaylanmıştır -Düşük okuryazarlığa sahip hastalarda doğrulanmıştır	-Nispeten kısa, esas olarak ilk tarama için uygun
İlaç Uyuncunu Bildirim Ölçeği (İUBÖ)	-İlaç uyuncunun önündeki engeller -İlaç uyuncuna olan inançlar	-Özellikle şizofreni ile birlikte kronik akıl hastalığı	-Basit puanlama -MAQ ile karşılaştırıldığında güçlü pozitif korelasyonlar	-Sınırlı genelleştirilebilirlik

İlaç uyuncunu değerlendiren birçok ölçek olmasına rağmen spesifik olarak immunsupresif ilaç uyuncunu değerlendiren 2 ölçek bulunmaktadır. Bu ölçeklerden bir tanesi İmmunsupresif Tedaviye Uyunç Ölçeği (İTUÖ), diğeri ise 'İmmunsupresif İlaç Tedavisine Uyuncun Basel Değerlendirmesi (BAASIS)' ölçeğidir (93, 94).

BAASIS ölçeği '1A: son 4 hafta içinde anti-rejeksiyon ilaçlarınızda herhangi birinin bir dozunu kaçırdığınızı hatırlıyor musunuz', '1B: son 4 hafta içinde anti-rejeksiyon ilaçlarınızın dozunu art arda 2 veya daha fazla atladığınızı hatırlıyor

musunuz', '2: son 4 hafta içinde anti-rejeksiyon ilaçlarınızı önerilen zamandan 2 saatten fazla önce veya sonra aldığınızı hatırlıyor musunuz', '3: son 4 hafta içinde anti-rejeksiyon ilaçlarınızın reçetelenen miktarını doktorunuz önermeden değiştirdiniz mi', '4: son 1 yıl içinde anti-rejeksiyon ilaçlarınızı doktorunuz söylemeden tamamen bıraktınız mı' ve '5: son 4 hafta içinde anti-rejeksiyon ilaçlarınızı alırken 0 - 100 arasında görsel analog ölçeğine göre ne kadar başarılı olduğunuzu değerlendirin' sorularından oluşmaktadır. İlk 4 sorudan herhangi birine evet cevabının verilmesi hastanın immunsupresif tedaviye uyumsuz olduğunu göstermektedir(95). Beşinci soruda ise hastanın anti-rejeksiyon ilaçlarını alırken ne kadar başarılı olduğunu 0'dan 100'e kadar puanlaması istenmektedir (96).

İTUÖ ölçeği son üç ay içerisinde hastaların kaç kez 'organ reddini önleyecek ilaçları almayı unuttuğunu', 'organ reddini önleyecek ilaçların dozunda ve/veya saatinde yanlışlık yaptığını', 'organ reddini önleyecek ilaçları yan etkileri nedeniyle hastanın kendisini kötü hissetmesinden dolayı almadığını' ve 'organ reddini önleyecek ilaçları hastanın kendisi dışında bir nedenden dolayı (rapor, eczane,...vb) almadığını' sorgulayan 4 sorudan oluşmaktadır . Bu ölçekte hastalardan cevaplarını 4'lü likert ölçeğinde göre (olasılık; puan) hiçbir zaman (%0; 3), nadiren (%1-20; 2), sıklıkla (%21-50; 1) ve her zaman (>% 50; 0) olarak belirtmeleri istenmektedir. Toplam puan 0 ile 12 arasında değişmektedir. Toplam puanın 12 olması hastanın 'immunsupresif tedaviye uyumlu', toplam puanın  $\leq 11$  olması hastanın 'immunsupresif tedaviye uyumsuz' olduğunu ifade etmektedir (93).

İTUÖ ölçeğinin Türkçe validasyonu varken BAASIS ölçeğinin Türkçe validasyonu bulunmamaktadır (97).

## **2.7. Renal Transplantasyon Hastalarının Tedavisinde Klinik Eczacının Rolü**

İlaç uygulama hataları, ilaç-ilaç etkileşimleri, aşırı veya yetersiz ilaç dozları gibi ilaç ile ilgili problemlerin artması nedeniyle hekimlerin iş gücünü azaltmak amacıyla bu alanlarda eczacılara ihtiyaç duyulduğu rapor edilmiştir. Bu nedenden dolayı klinik eczacılık uygulamaları ilk olarak 1960'ların başında Amerika Birleşik devletleri

(ABD)'de başlamıştır (98). Türkiye'de ise klinik eczacılık eğitimi 1991 yılında Marmara Üniversite'sinde, 1994 yılında ise Hacettepe Üniversitesi'nde lisans düzeyinde de vermeye başlanmıştır. Lisansüstü eğitim, Marmara Üniversitesi'nde 1996 ve Hacettepe Üniversitesi'nde ise 2014 yılından itibaren klinik eczacılık doktorası olan öğretim üyeleri tarafından sürdürülmektedir. Günümüzde birçok üniversitede lisansüstü programları sürdürülmektedir (99).

Klinik eczacılık ABD, Avrupa ve ülkemizde farklı kuruluşlar tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır. Avrupa Klinik Eczacılık Derneği tanımıyla klinik eczacılık; klinik eczacının tıbbi ürün ve cihazların akılcı ve uygun kullanımını geliştirme ve yayma aktivitelerini ve hizmetlerini tanımlayan sağlık uzmanlığıdır (100). T.C. Sağlık Bakanlığı Eczacılıkta Uzmanlık Kurulu tanımıyla klinik eczacılık; beşeri tıbbi ürün ve tıbbi cihazların akılcı ve uygun kullanımını sağlama, geliştirme ve yayma aktivitelerini ve hizmetlerini tanımlayan sağlık uzmanlığıdır. Bir başka ifadeyle, eczacılık mesleğinin icra edildiği her alanda akılcı ilaç kullanımını amaçlayan bir bilimdir (101). En fazla kabul görmüş olan Amerikan Klinik Eczacılık Derneği'nin tanımıyla klinik eczacılık; eczacının, ilaçla ilgili sorunları çözmek, hastanın yaşam kalitesini arttırmak, tedavi sonuçlarını iyileştirmek ve hastalıkları önlemek için sağlık personelinin yanı sıra hastalara sunduğu hizmetlerin geliştirilmesini, uygulamasını ve yerleştirilmesini kapsayan bir sağlık bilimidir (102).

Renal transplantasyon sonrasında hastaların, ömür boyu bağışıklık sistemini baskılayan ilaçları kullanmaları gerekmektedir. Nakil sonrası ilaç tedavisine uyulmaması hastanın yaşam kalitesinin kötüleşmesine, greft reddine veya ölüme yol açabilecek önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır (103). KDIGO 2012 kılavuzunda, renal replasman tedavisi alan veya renal transplantasyonu gerçekleştirmiş olan hastaların tedavi yönetimine eczacının da içinde bulunduğu multidisipliner ekibin dahil edilmesinin önemi vurgulanmaktadır. Multidisipliner ekip içerisinde yer alan eczacıların özellikle ilaç tedavisinin gözden geçirilmesinde, ilaç dozunun ve ilaç uyuncunun değerlendirilmesinde önemli rolünün olduğu bildirilmektedir (104).

Eczacılar 1970'li yılların başından itibaren organ nakil olan hastaların tedavisine doğrudan dahil edilmiştir. Bir nakil ünitesinde çalışan eczacının

faaliyetlerine ilişkin ilk rapor 1976 yılında yayınlanmıştır. Bu makalede nakil ünitesi eczacısı, organ nakli alıcılarının tedavi yönetimine aktif olarak katılan, doğrudan hastaya ilaç danışmanlığı sağlayan ve organ naklinde kullanılan ilaçların farmakolojisinde özel uzmanlığa sahip olan bireyler olarak tanımlanmıştır (105).

Renal transplantasyon hastalarında çeşitli komorbid hastalıklar ve aynı anda kullanılan birçok ilaç eşlik etmektedir. Brill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal transplantasyon hastalarının kişi başı ortalama  $7,8 \pm 0,2$  ilaç kullanımı olduğu belirtilmiştir (106). Kullanılan ilaç sayısının artması ile ilaç hatası ve ilaç etkileşimi riski de artmaktadır. Seksen renal transplantasyon hastasıyla yapılan bir çalışmada Medscape, Lexicomp ve Micromedex ilaç etkileşim programı ile sadece immunsupresif ilaçlar ile diğer ilaçlar arasındaki ilaç etkileşimlerinin araştırılması sonucu 63 farklı ilaç etkileşiminden oluşan toplam 648 potansiyel ilaç etkileşimine rastlanmış ve bunların 11'i klinikte gözlenmiştir (107).

İlaç uyumsuzluğu modern tıp için önemli bir sorundur. İmmunsupresif tedaviye uyumsuzluk, renal transplantasyon sonrası hastanın sağlığı açısından olumsuz sonuçlarının ortaya çıkması için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir sistematik derlemede, renal transplantasyon sonrası hastaların %40'ından fazlasının ilaç tedavisine uyumsuz olduğunu belirtilmiştir (88).

Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; nakil sonrası rutin eğitim verilen gruba kıyasla rutin eğitime ek olarak multidisipliner ekip tarafından immunsupresif ilaçların ve ilaç uyuncunun önemini vurgulayan eğitim verilen grupta immunsupresif tedaviye uyuncun daha fazla olduğu saptanmıştır ( $p=0,001$ ) (108).

Sam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada multidisipliner nakil ünitesi ekibinde yer alan eczacının temel faaliyetleri yer almaktadır (109)

- Nakil alıcısının bakımı için zaman ayırmak,
- Farmakoterapiyi değerlendirmek için günlük vizitlere katılmak,
- İlaç tedavisi protokollerinin geliştirilmesini ve uygulanmasını koordine etmek,
- İlaç tedavisi yönetimi ve taburcu danışmanlığı sağlamak,
- Nakil ünitesi ekibi üyelerine eğitim sağlamak,

- Hasta sonuçlarını en üst düzeye çıkarmak için maliyet ve ilaç tedavisi optimizasyonunu kolaylaştırmak,
- Hastalara nakil ilaç eğitimi sağlamak,
- Hastaların ilaç uyuncunu iyileştirmek,
- Klinik ve farmakoekolojik araştırmalara liderlik etmek ve yardımcı olmak.

Renal transplantasyon hastalarının aldıkları tedavi rejiminin değerlendirilmesi greft reddinin önlenmesi için hayati önem taşımaktadır. Bu sürece eczacının katılımı tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilmektedir.

### 3. BİEYLER VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde 1 Ocak 2019 - 1 Nisan 2020 tarihleri arasında yürütülen prospektif bir çalışmadır.

Çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takibi yapılan ve immunsupresif olarak takrolimus veya siklosporin kullanan hastalar, yeni renal transplantasyon grubu (renal transplantasyonu yeni gerçekleştirmiş ve transplantasyonun ilk 1 ayı içerisinde greft reddi gözlenmemiş olan hastalar) ve eski renal transplantasyon grubu (renal transplantasyonu bir yıldan fazla süredir gerçekleştirmiş ve greft reddi gözlenmemiş hastalar) olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Çalışmanın ilk 12 ayında (Ocak 2019-Ocak 2020) hasta onam formunu doldurmuş olan, iletişime açık olan, gebelik ve laktasyon durumu olmayan, 18 yaş üstü renal transplantasyon hastaları çalışmaya dahil edilmiş ve her hasta ile ilk görüşmeden 3 ay sonra ikinci görüşme gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılamayan, herhangi bir klinik araştırmaya dahil olan, ek olarak böbrek nakli dışında organ nakli gerçekleşen hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

#### 3.1. Yeni Renal Transplantasyon Grubu Çalışma Yöntemi

Yeni renal transplantasyon grubundaki hastalar ilk poliklinik kontrolüne geldiklerinde eğitim grubu (rutin eğitime ek olarak klinik eczacı tarafından taburculuk sonrası eğitim) ve kontrol grubu (sadece rutin eğitim) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Dosya numarasının son rakamı çift olan hastalar eğitim grubuna, tek olan hastalar ise kontrol grubuna atanmıştır.

Örneklem büyüklüğünü belirlemede Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki (108) bilgilerden yararlanılmıştır. Bu çalışmadaki kontrol ve eğitim grubunda gözlenen immunsupresif tedaviye uyunç oranları arasındaki fark göz önüne alınarak %80 güç ve %5 hata payı ile her bir grupta en az 31 olmak üzere toplam 62



kişi alınması gerektiği bulunmuştur. Hesaplamalar PASS 11 programı ile gerçekleştirilmiştir.

Rutin eğitim, renal transplantasyon ünitesi hemşiresi tarafından hastalara verilen renal transplantasyon ve ilaçlar ile ilgili genel bilgidir. Eğitim grubunda ise yeni renal transplantasyonu gerçekleştirmiş hastalara ilk poliklinik kontrollerinde (1. görüşme) rutin hemşire eğitimine ek olarak klinik eczacı bakış açısıyla hastaya eğitim verilmiştir. Klinik eczacının hastalara verdiği eğitim kapsamı şu şekildedir:

- İmmüsupresif ilaç isimleri, dozları ve reçete nedeni ile ilgili bilgi sağlanması,
- İmmüsupresif ilacın olası yan etkileri hakkında bilgi verilmesi,
- İmmüsupresif ilaç saatinin düzenlenmesi,
- İmmüsupresif ilacın aç/tok kullanımının anlatılması,
- Nakledilen organ iyi durumda olsa bile hastanın immüsupresif ilacı düzenli alması gerektiği anlayışının geliştirilmesi,
- İmmüsupresif ilaç düzeyinin saptanması için kan verilirken uyulması gereken kuralların anlatılması,
- İlaç alımını günlük rutine entegre etmek için alarmlar veya dijital uyarılar gibi hatırlatıcıların tanıtılması,
- Düzenli olarak kilo takibi, tansiyon takibi, egzersiz ve yürüyüş yapılmasının önemini anlatılması,
- Gıda ve vitamin takviyeleri konusunda bilgi verilmesi

Eğitim grubu ve kontrol grubundaki tüm hastalarla taburculuktan yaklaşık 1 ay sonra ilk poliklinik kontrolüne geldiği zaman yapılan görüşmeler (1. görüşme) sonucunda hastaların yaş, cinsiyet, renal transplantasyon nedeni, renal transplantasyon türü, renal transplantasyon süresi, diyaliz süresi, diyaliz tipi (hemodiyaliz, periton diyaliz), nakil sonrası yeni başlayan diyabet varlığı (NODAT), nakil sonrası yeni başlayan hipertansiyon varlığı (NOHAT), akut rejeksiyon sayısı, hastaneye başvuru sayısı, eşlik eden hastalıklar, ilaç sayısı/gün ve tablet sayısı/gün dahil olmak üzere demografik bilgileri, hastalık öyküsü ve kullanılan ilaçlara ilişkin veriler Hasta İzlem Formu-1'e (Ek-1) kaydedilmiştir. Hastaların böbrek fonksiyonu ile

ilişkili olan kreatinin, spot idrar proteini/kreatinin oranı, kan üre nitrojeni (BUN), ürik asit, sodyum, potasyum, direkt kalsiyum, fosfor, hemoglobin ve ferritin değerleri gibi biyokimyasal sonuçlarına hastane bilgi yönetim sistemi (Nucleus®) üzerinden ulaşılarak Hasta İzlem Formu-1'e kaydedilmiştir.

Ayrıca ilk görüşmede hastaların tedaviye genel uyuncunu değerlendirmek amacıyla Morisky Tedaviye Uyum Ölçeği (MTUÖ) (Ek-2) ve nakil sonrası süreci değerlendirmek amacıyla da toplam 26 sorudan oluşan anket (Ek-3) uygulanmıştır.

Klinik eczacı, ilk görüşmeden 3 ay sonra her iki grup ile yeniden görüşerek, hastanın tedaviye uyuncunu değerlendiren MTUÖ, 26 sorudan oluşan anket sorularını ve spesifik olarak immunsupresif tedaviye uyuncunu değerlendiren İTUÖ (Ek-4) hastaya uygulamıştır (Şekil 3.1). Ayrıca hastalara ait bilgiler Hasta İzlem Formu-1'e kaydedilmiştir.

Kontrol ve eğitim grubunun ilk görüşmede demografik özellikleri ve ikinci görüşmedeki akut rejeksiyon sayısı, hastaneye başvuru sayısı, NOHAT ve NODAT varlığı karşılaştırılmıştır.

Çalışmada kontrol ve eğitim grubunun ikinci görüşmedeki İTUÖ skorları karşılaştırılmıştır. Çalışmada kontrol ve eğitim grubunun ilk ve ikinci görüşmede MTUÖ skoru karşılaştırılmıştır. Çalışmada kontrol ve eğitim grubunun ikinci görüşmedeki anket sorularına verilen cevapları, eğitim grubunun eğitim öncesi ve sonrası anket sorularına verilen cevapları, ilk görüşmede tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastaların anket sorularına verilen cevapları karşılaştırılmıştır.

Tüm hastalar, başlangıçta immunsupresif tedavi olarak mikofenolat sodyum/mikofenolik asit, prednizolon ve takrolimus kombinasyonu ile standart bir tedavi almaktadır. Hastane protokollerine göre, nakil sonrası ilk altı ayda takrolimusun vadi kan konsantrasyonunun 8-12 ng/mL aralığında olması, ilk altı ayda dozlamadan 2 saat sonraki siklosporin kan konsantrasyonunun ise 800-1000 ng/mL aralığında olması hedeflenmektedir (39). Tüm hastaların hem birinci hem ikinci görüşmede ölçülen immunsupresif ilaç kan düzeyleri de Hasta İzlem Formu-1'e kaydedilmiştir.

Kontrol ve eğitim grubunun ilk ve ikinci görüşmedeki klinik parametreleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca iki grup arasında ilk ve ikinci görüşmedeki immunsupresif ilaçların dozları ve takrolimus kan düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Etik olması açısından kontrol grubundaki hastalara, çalışmanın sonunda (ikinci görüşmenin sonunda) klinik eczacı tarafından ilaçları hakkında eğitim verilmiştir.

### **3.2. Eski Renal Transplantasyon Grubu Çalışma Yöntemi**

Çalışmaya dahil edilen ve bir yıldan fazla süredir renal transplantasyon olmuş hastalara klinik eczacı tarafından nakil sonrası dikkat edilecek konular hakkında ve immunsupresif tedavi ile ilgili eğitim verilmiş ve tüm hastalar eğitim öncesi (ilk görüşme) ve sonrası (3 ay sonra gerçekleşen 2. görüşme) olmak üzere değerlendirilmiştir.

Çalışmada, daha önce yapılmış olan benzer bir çalışma bulunmaması sebebiyle gruplar arasında (eğitim öncesi ve sonrası) immunsupresif tedaviye uyumta %20 oranında bir fark olacağı hipotezi ile yapılan örneklem büyüklüğü hesabında 2,67 odds oranı %80 güç ve %5 hata payı ile çalışmaya en az 91 kişinin alınması gerektiği belirlenmiştir. Hesaplamalar PASS 11 programı ile yapılmıştır.

İlk görüşmede hastadan yazılı onam alındıktan sonra hasta ile yapılacak görüşmeler sonucunda yaş, cinsiyet, renal transplantasyon nedeni, renal transplantasyon türü, renal transplantasyon süresi, diyaliz süresi, diyaliz tipi (hemodiyaliz, periton diyaliz), NODAT, NOHAT, akut rejeksiyon sayısı, hastaneye başvuru sayısı, eşlik eden hastalıklar, ilaç sayısı/gün ve tablet sayısı/gün dahil olmak üzere hastaların demografik verileri, hastalık öyküsü ve kullandıkları ilaçlar Hasta İzlem Formu-2'ye (Ek-5) kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların böbrek fonksiyonu ile ilişkili olan kreatinin, spot idrar proteini/kreatinin oran, kan üre nitrojeni (BUN), ürik asit, sodyum, potasyum, direkt kalsiyum, fosfor, hemoglobin ve ferritin değerleri gibi biyokimyasal sonuçlarına Nucleus® sistemi üzerinden ulaşılarak Hasta İzlem Formu-2'e kaydedilmiştir. Klinik eczacı bu hastalara MTUÖ, 26 sorudan oluşan anket soruları ve İTUÖ uygulamıştır. Sonrasında ise hastalara klinik eczacı tarafından renal

transplantasyon sonrası dikkat edilecek konular ve immunsupresif tedaviyle ilgili eğitim verilmiştir.

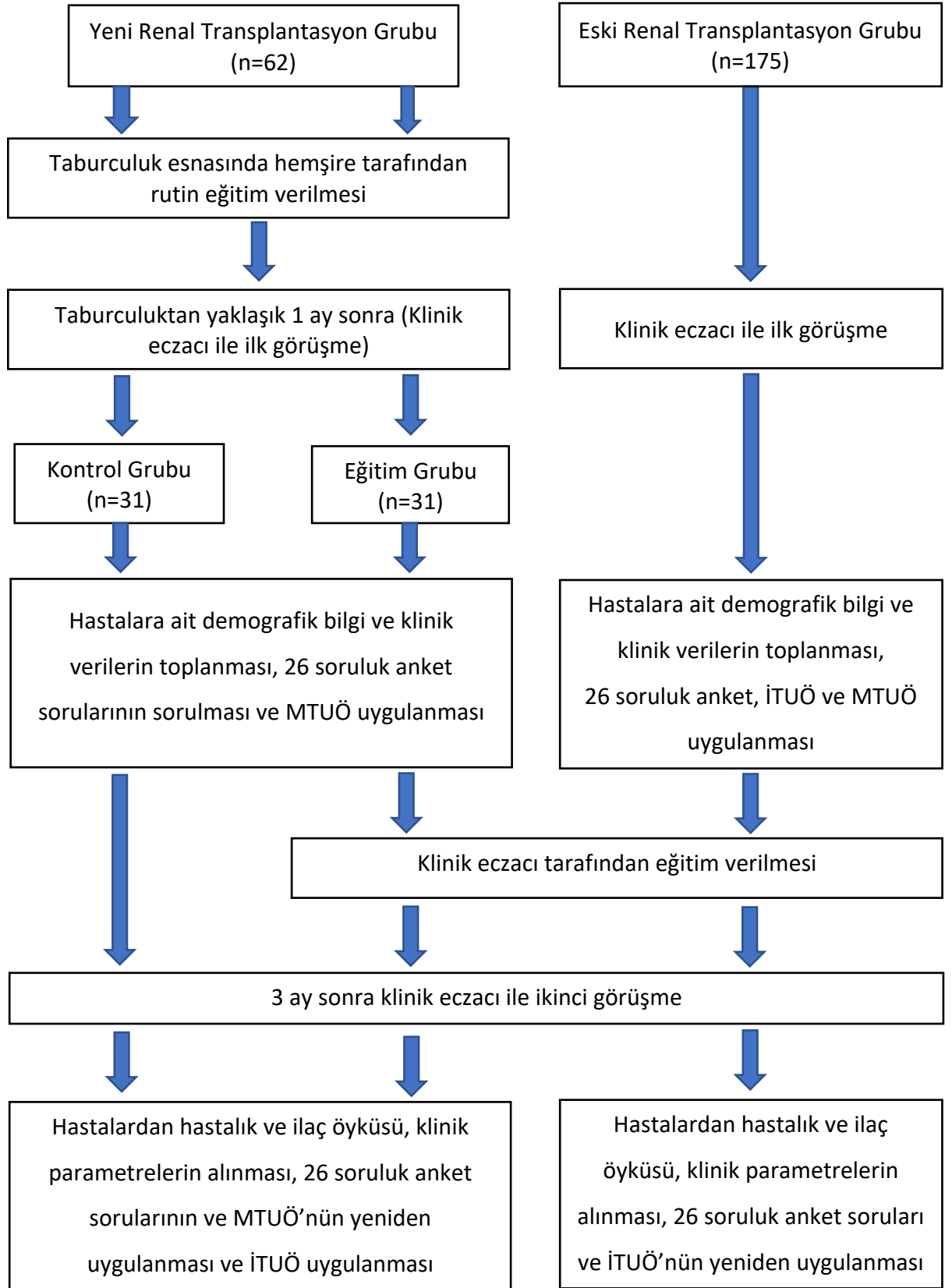
Eğitimden 3 ay sonra rutin kontrole gelen hastalar ile ikinci görüşme gerçekleştirilmiş ve yeniden demografik verileri, hastalık öyküsü, kullandıkları ilaçlar ve biyokimyasal bulgular Hasta İzlem Formu-2'ye kaydedilmiştir. Sonrasında hastalara anket soruları ve İTUÖ tekrar uygulanmıştır (Şekil 3.1).

Eğitim öncesi hastaların demografik bilgileri ve immunsupresif tedaviye uyuncu etkileyen faktörler değerlendirilmiştir. Eğitim öncesi ve sonrası akut rejeksiyon sayısı, hastaneye başvuru sayısı, NOHAT ve NODAT varlığı karşılaştırılmıştır.

Hastalar, immunsupresif tedavi olarak mikofenolat sodyum/mikofenolik asit/azatiyoprin, prednizolon ve takrolimus/siklosporin kombinasyonu ile standart bir tedavi almaktadır. Hastane protokollerine göre, bir yıldan fazla süredir nakil olan hastalarda takrolimusun vadi kan konsantrasyonu 5-8 ng/mL aralığında olması, bir yıldan fazla süredir nakil olan hastalarda dozlamadan 2 saat sonraki siklosporin kan konsantrasyonu ise 400-600 ng/mL aralığında olması hedeflenmektedir.

Çalışmada eğitim öncesi hastaların klinik parametreleri değerlendirilmiş, eğitim öncesi ve eğitim sonrası klinik parametreler karşılaştırılmıştır. Ek olarak eğitim öncesi ve eğitim sonrası immunsupresif ilaçların dozları ve takrolimus kan düzeyleri karşılaştırılmıştır.

İTUÖ'de yer alan 4 soruya verilen cevaplar ve toplam İTUÖ skoru eğitim öncesi ve eğitim sonrası karşılaştırılmıştır. Ayrıca İTUÖ skorundaki değişimin takrolimus ve siklosporin kan düzeyi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. İkinci görüşme öncesi ve sonrası günlük takrolimus, siklosporin ve toplam immunsupresif ilaç maliyetinin karşılaştırılması yapılmıştır. Eğitim öncesi ve sonrası hastaların 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması ve eğitim öncesi uyumlu ve uyumsuz hastaların anket sorularına verdikleri yanıtlar karşılaştırılmıştır.



**Şekil 3.1.** Çalışmanın akış şeması

### 3.3. Çalışmada Kullanılan Ölçekler ve Anket

#### 3.3.1. İmmunsupresif Tedaviye Uyunc Ölçeği (ITUÖ)

Chisholm ve arkadaşları tarafından Amerika'da 2004 yılında organ nakli hastalarının immunsupresif tedaviye uyuncunu değerlendiren İmmunsupresif Tedaviye Uyunc Ölçeği'nin (93) Türkiye'deki geçerlilik ve güvenilirliği Bayhan ve arkadaşları tarafından değerlendirilerek validasyonu yapılmıştır (97). Ölçek organ nakli sonrası hastaların son üç ay içerisindeki immunsupresif tedaviye uyuncunu değerlendiren 4 sorudan oluşmaktadır. Bu 4 soru hastanın son üç ay içerisinde kaç kez 'organ reddini önleyecek ilaçları almayı unuttuğunu', 'organ reddini önleyecek ilaçların dozunda ve/veya saatinde yanlışlık yaptığını', 'organ reddini önleyecek ilaçları yan etkileri nedeniyle hastanın kendisini kötü hissetmesinden dolayı almadığını' ve 'organ reddini önleyecek ilaçları hastanın kendisi dışında bir nedenden dolayı (rapor, eczane,...vb) almadığını' sorgulamaktadır. Bu ölçekte hastalardan cevaplarını 4'lü likert ölçeğinde göre (olasılık; puan) hiçbir zaman (% 0; 3), nadiren (% 1-20; 2), sıklıkla (% 21-50; 1) ve her zaman (>% 50; 0) olarak belirtmeleri istenmektedir. Toplam puan 0 ile 12 arasında değişmektedir. Toplam puanın 12 olması hastanın 'immunsupresif tedaviye uyuncu', toplam puanın  $\leq 11$  olması hastanın 'immunsupresif tedaviye uyuncsuz' olduğunu ifade etmektedir.

#### 3.3.2. Morisky Tedaviye Uyunc Ölçeği (MTUÖ)

Morisky Tedaviye Uyunc Ölçeği, Donal E. Morisky tarafından geliştirilmiş ve 1986'da Morisky DE, Green LW ve Levine DM tarafından geçerlilik çalışması yapılmıştır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Vural ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (110). Ölçek dört adet iki seçenekli (evet/hayır) kapalı uçlu sorudan oluşmaktadır. Bu soruların ardında yatan teori bağılıktan kopmanın; unutkanlık, dikkatsizlik, kendini daha iyi hissedince ilacı bırakma veya ters bir olay yaşamaya bağlı olabileceği savıdır. MTUÖ '0' ile '4' arasında değişen bir puanla

sonuçlanmaktadır. Soruların 'hayır' olarak cevaplanması '0' puan, 'evet' olarak cevaplanması ise '1' puan olarak hesaplanmaktadır. Toplamda '0' puan alınması hastanın ilaç tedavisine uyuncunun 'yüksek', '1-2' puan alınması 'orta', '3-4' puan alınması ise 'düşük' olması şeklinde sınıflandırılmaktadır (111). Bunun dışında MTUÖ değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan ikili bağıllık tanımında '0' puan tedaviye 'uyuncu', '1' ve üzeri puan ise tedaviye 'uyunçsuzluğu' ifade etmektedir (112). Bu tez çalışmasında ikili bağıllık tanımı kullanılmıştır.

### **3.3.3. Renal Transplantasyon Sonrası Süreci Değerlendirme Anketi**

Hastaların böbrek nakli sonrası süreci değerlendirmek için 26 sorudan oluşan üçlü likert ölçeğine göre 'katılıyorum, kararsızım, katılmıyorum' şeklinde cevap seçeneği olan bir anket kullanılmıştır. Bu anket böbrek nakli sonrası hastaların duygu durumu ve dikkat edilmesi gereken konular temel alınarak nefroloji uzmanı hekimler ve klinik eczacılar tarafından bu çalışmaya özel olarak hazırlanmıştır. Sorular literatürde yer alan nakil sonrası süreçte karşılaşılan sorunlar dikkate alınarak hazırlanmıştır (94). Bu sorular hastalara klinik eczacı tarafından yüzyüze ortamda sorulmuş ve yanlış cevaplanan sorular hakkında hastalara sözel bilgilendirme yapılmıştır.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada toplanan verilerin istatistiksel analizinde, tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerler hesaplanmıştır. Eğitim ve kontrol grubunda sürekli parametrik olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. İmmünespresif tedaviye uyuncu etkileyen faktörleri, İTUÖ skorundaki değişimin takrolimus ve siklosporin kan düzeyi üzerindeki etkisini değerlendirmek için regresyon analizi yapılmıştır. Veriler ile ilgili normalite testi yapıldıktan sonra, bağımlı grupların kategorik olmayan verilerinin karşılaştırılmasında

Wilcoxon İşaret testi; bağımlı kategorik olan verilerin karşılaştırılmasında McNemar testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık  $p<0,05$  olarak ifade edilmiştir. Analizler SPSS 20.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın yapılabilmesi için gerekli Etik Kurul izni Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18 Aralık 2018 tarih ve GO 18/1174-14 numaralı karar ile alınmıştır (Ek-6).



## 4. BULGULAR

Tez çalışması süresince Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Polikliniğinde takibi yapılan, immunsupresif ilaç tedavisi olarak takrolimus veya siklosporin kullanan, yeni böbrek nakli gerçekleşmiş 62 hastanın ve 1 yıldan daha uzun süredir böbrek nakli gerçekleşmiş 175 hastanın verileri değerlendirilmiştir.

### 4.1. Yeni Böbrek Nakli Olmuş Hastalara Ait Verilerin Analizi

Çalışma süresince yeni nakil olmuş toplam 62 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İlk poliklinik kontrolüne gelindiği zaman (ilk görüşme) klinik eczacının taburculuk sonrası eğitimine katıldığı eğitim grubunda 31 kişi, klinik eczacının taburculuk sonrası eğitimine katılmadığı (rutin hizmet verilen) kontrol grubunda 31 kişi yer alacak şekilde randomize olarak hastalar iki gruba ayrılmıştır. Hastaların tamamında immunsupresif ilaç tedavisi olarak takrolimus, mikofenolat sodyum/mikofenolat mofetil ve prednizolon tedavisinden oluşan üçlü kombinasyon tedavisi kullanılmıştır. Taburculuktan 1 ay sonra ilk poliklinik kontrolüne gelindiği zamandaki kontrol grubu ve eğitim grubuna ait demografik özellikler Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Kontrol ve eğitim grubuna ait demografik verileri (n=62)

Değişkenler	Kontrol grubu (n=31)	Eğitim grubu (n=31)	p
Yaş, ortanca (minimum-maksimum)	34 (18-61)	41 (21-63)	0,151*
Cinsiyet, n (%);			
Kadın	13 (41,94)	11 (35,48)	0,602**
Erkek	18 (58,06)	20 (64,52)	
Transplantasyon türü, n (%)			
Kadavra	0 (0)	1 (3,23)	**
Canlı	31 (100)	30 (96,77)	
Transplantasyon nedeni, n (%)			
Glomerüler hastalıklar	9 (29,03)	11 (35,48)	0,501**
Ürolojik nedenler	6 (19,35)	3 (9,68)	
Ailevi akdeniz ateşi (FMF)	3 (9,68)	1 (5,56)	
Bilinmiyor	11 (35,48)	13 (39,60)	
Diğer	2 (6,46)	3 (9,68)	
Diyaliz türü, n (%);			
Hemodiyaliz	20 (64,52)	14 (45,16)	0,063**
Diyaliz almamış	11 (35,48)	17 (54,84)	
Diyaliz süresi (ay), ortanca (minimum-maksimum)	3 (1-144)	2,50 (3-156)	0,645*
Komorbid hastalık varlığı, n (%);			
Var	19 (61,29)	17 (54,84)	0,607**
Yok	12 (38,71)	14 (45,16)	
Komorbid Hastalıklar, n (%);			
Hipertansiyon	7 (22,58)	8 (25,81)	0,39**
Hipertansiyon-diyabet	4 (12,90)	1 (3,22)	
Diğer	8 (25,81)	8 (25,81)	
İlaç sayısı/gün, ortanca (minimum-maksimum)	8 (5-13)	7 (3-12)	0,282*
Tablet sayısı/gün, ortanca (minimum-maksimum)	14 (8-22)	14 (8-18)	0,686*
Takrolimus dozu (mg), ortanca (minimum-maksimum)	8 (4-12)	6 (4-10)	0,062*
Mikofenolat sodyum dozu (mg), ortanca (minimum-maksimum)	1440 (1080-1440)	1440 (720-1440)	0,330*
Mikofenolat mofetil dozu (mg), ortanca (minimum-maksimum)	2000 (1000-2000)	1500 (1000-2000)	0,090*
Prednizolon dozu (mg), ortanca (minimum-maksimum)	20 (10-30)	20 (10-30)	0,952*
Uyunc (Morisky), n (%)	19 (61,29)	11 (35,48)	0,051*

\*Mann Whitney U testi uygulandı. \*\*Ki-kare testi uygulandı.

Kontrol ve eğitim gruplarındaki bireylerin demografik verilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Kontrol ( $n=9$ , %29,03) ve eğitim grubunda ( $n=11$ , %35,48) en sık gözlenen tranplantasyon nedeninin glomerüler hastalıklar olduğu saptanmıştır. Kontrol ( $n=7$ , %22,58) ve eğitim grubunda ( $n=8$ , %25,81) en sık gözlenen komorbid hastalığın ise hipertansiyon olduğu görülmüştür.

Kontrol grubundaki hastaların potasyum ve ferritin ortancalarının eğitim grubuna kıyasla daha düşük olduğu ancak her iki gruptaki değerlerin de normal referans aralığında olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** İlk görüşmede kontrol ve eğitim grubuna ait laboratuvar bulguları

Değişkenler	Kontrol grubu (n=31)	Eğitim grubu (n=31)	p
	Ortanca (minimum-maksimum)		
Kreatinin (mg/dL)	1,14 (0,70-2,00)	1,10 (0,75-1,77)	0,714*
Spot idrar proteini/kreatinin oranı	280,65 (103,82-557,30)	279,40 (92,33-3062,52)	0,263*
BUN (mg/dL)	18,70 (10,02-33,67)	23,12 (12,43-35,60)	0,198*
Sodyum (mEq/L)	137 (134-146)	138 (134-141)	0,295*
Potasyum (mEq/L)	4,11 (3,55-5,04)	4,57 (3,84-4,95)	<b>0,024*</b>
Direkt kalsiyum (mg/dL)	9,57 (8,67-10,55)	9,31 (0,08-10,60)	0,522*
Hemoglobin (g/dL)	11,30 (9,20-13,90)	10,50 (2,10-15,20)	0,053*
Ferritin ( $\mu$ g/L)	152,80 (15,2-615,4)	277,40 (88,2-1259,2)	<b>0,005*</b>
	<b>Ortalama <math>\pm</math> ss</b>		
Ürik asit (mg/dL)	5,36 $\pm$ 1,11	5,50 $\pm$ 1,18	0,638**
Fosfor (mg/dL)	2,68 $\pm$ 0,67	2,98 $\pm$ 0,84	0,165**

\* Mann Whitney U testi uygulandı

\*\* Ki-kare testi uygulandı.

Klinik eczacı ile yapılan 2. görüşmede eğitim grubundaki hastalar kontrol grubuna göre ITUÖ 1., ITUÖ 2. sorularından, ITUÖ toplam skorundan daha yüksek

puan aldığı ve eğitim grubunda tedaviye uyumlu hasta sayısının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** İkinci görüşmedeki kontrol ve eğitim grupları için İTUÖ skoru sonuçları

İTUÖ soruları	Kontrol grubu (n=31)	Eğitim grubu (n=31)	p
	Ortanca (minimum-maksimum)		
İTUÖ 1: Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı unuttuğunuz için kaç kez almadınız?	3 (2-3)	3 (2-3)	0,006*
İTUÖ 2: Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı alırken dozunda ve/veya saatinde kaç kez yanlışlık yaptınız?	3 (2-3)	3 (3-3)	<0,001*
İTUÖ 3: Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı yan etkileri nedeniyle kendinizi kötü hissetmenizden dolayı kaç kez almadınız?	3 (2-3)	3 (3-3)	1*
İTUÖ 4: Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı sizin dışınızda bir nedenden dolayı (rapor, eczane, vb) kaç kez almadınız?	3 (2-3)	3 (3-3)	0,078*
Toplam İTUÖ skoru	11 (10-12)	12 (11-12)	<0,001*
	n (%)		
Uyumsuz	17 (54,84)	1 (3,23)	<0,001**
Uyumlu	14 (45,16)	30 (96,77)	

\* Mann Whitney U testi uygulandı.

\*\*Ki-kare testi uygulandı.

Klinik eczacı ile yapılan 2. görüşmede kontrol ve eğitim grupları arasında hastaların kreatinin düzeyi, spot idrar proteini/kreatinin oranı, BUN, sodyum, potasyum, hemoglobin, ferritin ürik asit, fosfor, akut organ reddi sayısı, mikofenolat mofetil dozu, mikofenolat sodyum dozu, prednizolon dozu, hastaneye başvuru sayısı, NOHAT ve NODAT varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Takrolimus dozu ve direkt kalsiyum düzeyi kontrol

grubunda yüksekken takrolimus kan düzeyi eğitim grubunda daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.4).

Hastaların 12'si (%19,35) taburculuktan sonraki 3 ay içerisinde yeniden hastaneye başvurmuştur. Bu hastalarda en sık üst solunum yolu enfeksiyonu ( $n=6$ ; %50) nedeniyle hastaneye başvuru gerçekleştirilmiştir.

**Tablo 4.4.** İkinci görüşmede hastaların laboratuvar bulguları, takrolimus kan düzeyi, akut rejeksiyon sayısı, hastaneye başvuru sayısı, NOHAT ve NODAT varlığı

Değişkenler	Kontrol grubu (n=31)	Eğitim grubu (n=31)	p
	Ortanca (minimum-maksimum)		
Kreatinin (mg/dL)	1,11 (0,70-2,19)	1,18 (0,74-2,22)	0,446*
Spot idrar proteini/kreatinin oranı	134,63 (7,42-12007,82)	174,87 (6,28-3077,37)	0,903*
BUN (mg/dL)	15,43 (10,95-37,90)	18,12 (11,30-38,76)	0,386*
Sodyum (mEq/L)	138 (132-141)	137 (7,49-141)	0,073*
Potasyum (mEq/L)	4,22 (3,66-4,88)	4,2 (3,68-4,93)	0,310*
Direkt kalsiyum (mg/dL)	9,97 (9,16-10,57)	9,55 (8,48-10,58)	<b>0,024*</b>
Hemoglobin (g/dL)	12,8 (9,4-16)	12 (8,2-15,5)	0,678*
Ferritin ( $\mu$ g/L)	106,6 (4,4-715,7)	94,2 (11,1-591,6)	0,802*
Ürik asit (mg/dL)	6 (4,56-8,34)	5,46 (4,00-7,49)	0,816*
Fosfor (mg/dL)	3,23 (2,23-4,50)	2,94 (1,50-4,78)	0,578
Takrolimus dozu (mg)	6 (2-10)	5 (2-8)	<b>0,033*</b>
Mikofenolat sodyum dozu (mg)	1260 (720-1440)	1440 (720-1800)	0,402*
Mikofenolat mofetil dozu (mg),	1500 (1000-2000)	1500 (1000-2000)	0,356*
Prednizolon dozu (mg)	10 (5-20)	5 (5-20)	0,070*
Takrolimus kan düzeyi (ng/mL)	6,00 (3,60-9,00)	9,00 (6,60-14,70)	<b>&lt;0,001*</b>
Akut organ reddi sayısı	0 (0-2)	0 (0-1)	0,545*
Hastaneye başvuru sayısı	0 (0-4)	0 (0-1)	0,066*
	<b>n (%)</b>		
NOHAT			
var	0 (0)	2 (6,45)	0,492**
yok	31 (100)	29 (93,55)	
NODAT			
var	1 (3,23)	2 (6,45)	0,500**
yok	30 (96,77)	29 (93,55)	

\* Mann Whitney U testi uygulandı. \*\*Ki-kare testi uygulandı.

Morisky Tedaviye Uyunç Ölçeği ile eğitim grubundaki hastaların eğitim öncesi 11'inin (%35,48) tedaviye uyumlu, eğitim sonrası 30'unun (%96,77) uyumlu olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Eğitim öncesi takrolimus kan düzeyi ortancası 7,5 (3,1-13,8) ng/mL ve eğitim sonrası ortancası 9 (6,6-14,70) ng/mL'dir. Eğitim sonrası kan düzeyi %20 artmıştır.

Kontrol grubunda ise 1. görüşmede 19 (%61,29) olan tedaviye uyumlu hasta sayısının 2. görüşmede 14'e (%45,16) düştüğü görülmüştür ( $p=0,063$ ). Birinci görüşmede kan düzeyi ortancası 7,9 (4,40-16,40) ng/mL ve 2. görüşmede ortancası 6 (3,6-9) ng/mL'dir. Kan düzeyi %24 azalmıştır.

Kontrol grubu ve eğitim grubunun ilk görüşmede 26 sorudan oluşan anket sorularına verdikleri yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Kontrol grubu ve eğitim grubuyla yapılan 2. görüşmede anketin 2., 10., 14. ve 26. sorularına verilen yanıtlar bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** İkinci görüşmede kontrol ve eğitim grubunun 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması

Sorular	Kontrol grubu (n=31) n (%)		Eğitim grubu (n=31) n (%)		p
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	
1- Belirli faaliyetlerde bulunmaktan çekiniyorum çünkü nakil olan böbreğime zarar vermekten korkuyorum	19 (61,29)	12 (38,71)	24 (77,42)	7 (22,58)	0,168
2- Nakil olan böbreğimle ne kadar süre sağlıklı yaşayacağımı merak ediyorum	15 (48,39)	16 (51,61)	24 (77,42)	7 (22,58)	<b>0,018</b>
3- Nakil sonrası kullandığım ilaçlarla ilgili değişiklik yapıldığında endişeleniyorum	11 (35,48)	20 (64,52)	15 (48,39)	16 (51,61)	0,303
4- Donörün böbreğini bana vermesinden dolayı kendimi suçlu hissediyorum	12 (38,71)	19 (61,29)	6 (20,00)	22 (73,33)	0,081
5- Donörün iyi niyetinden faydalandığımı düşünüyorum	10 (32,26)	21 (67,74)	6 (20,00)	22 (73,33)	0,150
6- Donörün/donörün ailesinin baskısını hissediyorum	11 (35,48)	20 (64,52)	6 (20,00)	22 (73,33)	0,114
7- İyileşmek için transplantasyon ekibine karşı gerekli sorumluluğu aldığımı düşünüyorum	28 (90,32)	1 (3,23)	31 (100,00)	0 (0,00)	-
8- Arkadaşlarım ve aileme karşı böbreğimi koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum	27 (87,10)	2 (6,45)	31 (100,00)	0 (0,00)	-
9- Vericinin/bağışçının ailesine karşı nakil olan böbreği koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum	27 (87,10)	2 (6,45)	31 (100)	0 (0,00)	-
10- Gün içinde verilen çok sayıda ilacı almak bana zor geliyor	12 (38,71)	19 (61,29)	0 (0,00)	31 (100,00)	<b>&lt;0,001</b>
11- Böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımın bana faydası olup olmadığını anlayamıyorum	5 (16,13)	26 (83,87)	0 (0,00)	31 (100,00)	0,053
12- Depresyonda hissettiğim zamanlarda bazen böbreğimi koruması için verilen ilacı almayı atlıyorum	4 (12,90)	27 (87,1)	0 (0,00)	31 (100,00)	0,113
13- İyi hissettiğimde bazen böbreğimi koruması için verilen ilacı almayı atlıyorum	4 (12,90)	27 (87,1)	0 (0,00)	31 (100,00)	0,113
14- Günlük rutinimden çıktığımda böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımı almayı unutuyorum	8 (25,81)	23 (74,19)	2 (6,45)	29 (93,55)	<b>0,038</b>

**Tablo 4.5 devam.** İkinci görüşmede kontrol ve eğitim grubunun 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması

Sorular	Kontrol grubu (n=31) n (%)		Eğitim grubu (n=31) n (%)		p
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	
15- Etken maddesi takrolimus olan ilacımı yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alıyorum	28 (90,32)	3 (9,68)	29 (93,55)	2 (6,45)	1,000
16- Etken maddesi siklosporin olan ilacımı aç veya tok olarak kullanabileceğimi biliyorum	-	-	-	-	-
17- Günde en az 2-3 litre su içiyorum	29 (93,55)	2 (6,45)	31 (100,00)	0 (0,00)	0,492
18- Sigara içilen ortamdan uzak duruyorum	28 (90,32)	3 (9,68)	31 (100,00)	0 (0,00)	0,238
19- Evimde evcil hayvan besliyorum	4 (12,90)	27 (87,10)	1 (3,23)	30 (96,77)	0,354
20- Düzenli olarak kilo takibi yapıyorum	28 (90,32)	3 (9,68)	31 (100,00)	0 (0,00)	0,238
21- Düzenli olarak tansiyon takibi yapıyorum	29 (93,55)	2 (6,45)	29 (93,55)	2 (6,45)	1,000
22- Düzenli egzersiz ve yürüyüş yapıyorum	18 (58,06)	13 (41,94)	23 (74,19)	8 (25,81)	0,180
23- Arada hekimin bilgisi dışında ilaç kullanıyorum	2 (6,45)	29 (93,55)	0 (0,00)	31 (100,00)	0,492
24- Arada hekimin bilgisi dışında gıda takviyesi kullanıyorum	0 (0,00)	31 (100,00)	0 (0,00)	31 (100,00)	-
25- Nakil sonrası vitamin takviyesi alıyorum	3 (9,68)	28 (90,32)	0 (0,00)	31 (100,00)	0,238
26- Hastalığımın dolayı çocuk sahibi olamayacağımı düşünüyorum	10 (32,26)	21 (67,74)	2 (6,45)	29 (93,55)	<b>0,010</b>

\*Ki-kare testi uygulandı.

Bazı sorulara kararsızım cevabı verilmesi nedeniyle katılıyorum ve katılmıyorum cevaplarının toplamı %100 olmamaktadır.

İlk görüşmede tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastaların 26 sorudan oluşan anket sorularına verilen yanıtlarının karşılaştırılması Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastalarda anket sorularından 2., 3., 14., 17., 18., 20., 21. ve 22. soruların yanıtları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p < 0,05$ ).



**Tablo 4.6.** Tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastaların anket sorularının yanıtlarının değerlendirilmesi

Sorular	Uyumlu (n=30) n (%)		Uyumsuz (n=32) n (%)		p
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	
1- Belirli faaliyetlerde bulunmaktan çekiniyorum çünkü nakil olan böbreğime zarar vermekten korkuyorum	26 (86,67)	4 (13,33)	30 (93,75)	0 (0,00)	-
2- Nakil olan böbreğimle ne kadar süre sağlıklı yaşayacağımı merak ediyorum	17 (56,67)	13 (43,33)	30 (93,75)	2 (6,25)	<b>0,001</b>
3- Nakil sonrası kullandığım ilaçlarla ilgili değişiklik yapıldığında endişeleniyorum	5 (16,67)	25 (83,33)	15 (46,88)	17 (53,13)	<b>0,011</b>
4- Donörün böbreğini bana vermesinden dolayı kendimi suçlu hissediyorum	10 (33,33)	20 (66,67)	5 (16,13)	26 (83,87)	0,119
5- Donörün iyi niyetinden faydalandığımı düşünüyorum	10 (33,33)	20 (66,67)	5 (16,13)	26 (83,87)	0,119
6- Donörün/donörün ailesinin baskısını hissediyorum	10 (33,33)	20 (66,67)	5 (16,13)	26 (83,87)	0,119
7- İyileşmek için transplantasyon ekibine karşı gerekli sorumluluğu aldığımı düşünüyorum	24 (80,00)	6 (20,00)	31 (96,88)	1 (3,13)	0,5
8- Arkadaşlarım ve aileme karşı böbreğimi koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum	27 (90,00)	3 (10,00)	31 (96,88)	1 (3,13)	0,346
9- Vericinin/bağışçının ailesine karşı nakil olan böbreği koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum	27 (90,00)	3 (10,00)	31 (96,88)	1 (3,13)	0,346
10- Gün içinde verilen çok sayıda ilacı almak bana zor geliyor	9 (30,00)	21 (70,00)	10 (31,25)	22 (68,75)	0,915
11- Böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımın bana faydası olup olmadığını anlayamıyorum	16 (53,33)	14 (46,67)	15 (46,88)	17 (53,13)	0,611
12- Depresyonda hissettiğim zamanlarda bazen böbreğimi koruması için verilen ilacımı almayı atlıyorum	0 (0,00)	30 (100,00)	1 (3,13)	31 (96,88)	-
13- İyi hissettiğimde bazen böbreğimi koruması için verilen ilacımı almayı atlıyorum	30 (100,00)	0 (0,00)	32 (100,00)	0 (0,00)	-
14- Günlük rutimimden çıktığımda böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımı almayı unutuyorum	0 (0,00)	30 (100,00)	18 (56,25)	14 (43,75)	<b>&lt;0,001</b>

**Tablo 4.6 devam.** Tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastaların anket sorularının yanıtlarının değerlendirilmesi

Sorular	Uyumlu (n=30) n (%)		Uyumsuz (n=32) n (%)		P
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	
15- Etken maddesi takrolimus olan ilacımı yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alıyorum	23 (76,67)	7 (23,33)	24 (75,00)	8 (25,00)	0,878
16- Etken maddesi siklosporin olan ilacımı aç veya tok olarak kullanabileceğimi biliyorum	-	-	-	-	-
17- Günde en az 2-3 litre su içiyorum	30 (100,00)	0 (0,00)	26 (81,25)	6 (18,75)	<b>0,024</b>
18- Sigara içilen ortamdan uzak duruyorum	30 (100,00)	0 (0,00)	24 (75,00)	8 (25,00)	<b>0,005</b>
19- Evimde evcil hayvan besliyorum	3 (10,00)	27 (90,00)	2 (6,25)	30 (93,75)	0,667
20- Düzenli olarak kilo takibi yapıyorum	26 (86,67)	4 (13,33)	20 (62,5)	12 (37,5)	<b>0,030</b>
21- Düzenli olarak tansiyon takibi yapıyorum	27 (90,00)	3 (10,00)	13 (40,63)	19 (59,38)	<b>&lt;0,001</b>
22- Düzenli egzersiz ve yürüyüş yapıyorum	22 (73,33)	8 (26,67)	11 (34,38)	21 (65,63)	<b>0,002</b>
23- Arada hekimin bilgisi dışında ilaç kullanıyorum	4 (13,33)	26 (86,67)	1 (3,13)	31 (96,88)	0,189
24- Arada hekimin bilgisi dışında gıda takviyesi kullanıyorum	1 (3,33)	29 (96,67)	0 (0,00)	32 (100,00)	-
25- Nakil sonrası vitamin takviyesi alıyorum	1 (3,33)	29 (96,67)	1 (3,13)	31 (96,88)	-
26- Hastalığımın dolayı çocuk sahibi olamayacağımı düşünüyorum	16 (53,33)	14 (46,67)	18 (56,25)	14 (43,75)	0,818

\*Ki-Kare testi uygulandı.

Bazı sorulara kararsızım cevabı verilmesi nedeniyle katılıyorum ve katılmıyorum cevaplarının toplamı %100 olmamaktadır.

#### 4.2. Bir Yıldan Fazla Süredir Renal Transplantasyon Gerçekleştirilmiş Hastalara Ait Verilerin Analizi

Çalışma süresi boyunca bir yıldan fazla süredir renal transplantasyon gerçekleştirilmiş toplam 180 hasta ile görüşülmüştür. Hastaların 3'ü immunsupresif tedavi değişikliği yapılması ve 2'si ise organ reddi gerçekleşmesi nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır. Klinik eczacı, geriye kalan 175 hasta ile ilk ve ikinci görüşmeyi (3 ay sonra) tamamlamıştır. İlk görüşmede kaydedilen hastalara ait demografik bilgiler Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Hastalara ait demografik bilgiler (n=175)

Değişkenler	Tüm Hastalar
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ standart sapma;	41,45 $\pm$ 12,18
Cinsiyet, n (%);	
Kadın	87 (49,71)
Erkek	88 (50,29)
Transplantasyon türü, n (%);	
Kadavra	61 (34,86)
Canlı	114 (65,14)
Transplantasyon nedeni, n (%);	
Ürolojik nedenler	22 (12,57)
Glomerüler hastalıklar	21 (12,00)
Kistik böbrek hastalıkları	13 (7,43)
Hipertansiyon	12 (6,86)
Bilinmiyor	73 (41,71)
Diğer	34 (19,43)
Transplantasyon süresi (ay), ortanca (minimum-maksimum);	85 (10-372)

**Tablo 4.7 devam.** Hastalara ait demografik bilgiler (n=175)

Diyaliz türü, n (%);	
Hemodiyaliz	107 (61,14)
Peritondiyaliz	14 (8,00)
Hemodiyaliz+Peritondiyaliz	11 (6,29)
Diyaliz almamış	43 (24,57)
Diyaliz süresi (ay), ortanca (minimum-maksimum);	24 (0,25-324)
Komorbid hastalık varlığı, n (%);	
Var	137 (78,29)
Yok	38 (21,71)
Komorbid Hastalıklar, n (%);	
Hipertansiyon	45 (25,71)
Hipotiroid	8 (4,57)
Hipertansiyon-Diyabet	7 (4,00)
Hipertansiyon-Hiperlipidemi	7 (4,00)
Diyabet	7 (4,00)
Diğer	63 (36,00)
Son 3 ay içerisinde hastaneye başvuru sayısı, ortanca (min-maks);	1 (1-15)
İlaç sayısı/gün, ortanca (minimum-maksimum);	6 (3-15)
Tablet sayısı/gün, ortanca (minimum-maksimum);	9 (4-20)
NOHAT, n (%);	
Var	23 (13,14)
Yok	152 (86,86)
NODAT, n (%);	
Var	19 (10,86)
Yok	156 (89,14)

**Tablo 4.7 devam.** Hastalara ait demografik bilgiler (n=175)

İmmünespresif tedavi, n (%);	
Prednizolon	175 (100)
Takrolimus	121 (69,14)
Mikofenolat mofetil	70 (40,00)
Mikofenolat sodyum	66 (37,71)
Siklosporin	54 (30,86)
Azatioprin	39 (22,29)
İmmünespresif tedavi dozu (mg); ortalanca (minimum-maksimum);	
Takrolimus	2 (1-8)
Siklosporin	100 (50-150)
Prednizolon	5 (2-32)
Azatioprin	100 (50-1500)
Mikofenolat sodyum	1080 (360-1440)
Mikofenolat mofetil,	1000 (500-2000)
İmmünespresif kan düzeyi (ng/mL), ortalanca (minimum-maksimum);	
Takrolimus	4,5 (1,2-18)
Siklosporin	6 (2,5-20,2)
ITUÖ skoru, n (%);	
12	61 (34,86)
≤11	114 (65,14)

Hastaların 62'si (%35,43) klinik eczacı ile ilk görüşmeden sonraki 3 ay içerisinde yeniden hastaneye başvurmuştur. Bu hastaların 18'i (%29,03) idrar yolu enfeksiyonu, 17'si (%27,41) üst solunum yolu enfeksiyonu, 11'i (%17,74) gastrointestinal rahatsızlıklar ve 16'sı (%25,82) diğer nedenlerden dolayı hastaneye başvurmuştur. Hastaların 61'inin (%34,86) immünespresif tedaviye uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Bir yıldan fazla süredir renal transplantasyon gerçekleştirilmiş hastalarda ikili lojistik regresyon yöntemi ile yapılan değerlendirme sonucunda tedaviye uyumsuzluk riskini arttıran demografik değişken bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Tedaviye uyumsuzluk riskini artıran faktörlerin değerlendirilmesi (n=175)

	OR	OR (% 95 CI )		p
		Minimum	Maksimum	
<b>Yaş (yıl)</b>	1,009	0,984	1,036	0,475
<b>Cinsiyet;</b>				
Kadın	0,968	0,520	1,802	0,918
Erkek				
<b>Tranplantasyon türü;</b>				
Kadavra	1,164	0,610	2,222	0,645
Canlı				
<b>Transplantasyon nedeni;</b>				
Hipertansiyon	-	-	-	-
Kistik Böbrek hastalıkları	1,154	0,302	4,406	0,834
Ürolojik nedenler	3,635	0,927	14,245	0,064
Glomerüler Hastalıklar	0,255	0,063	1,035	0,056
Diğer	0,505	0,149	1,709	0,272
<b>Transplantasyon süresi (ay)</b>	0,996	0,991	1,001	0,161
<b>Diyaliz türü;</b>				
Hemodiyaliz				-
Peritondiyaliz	2,795	0,575	13,585	0,203
Hemodiyaliz+Peritondiyaliz	1,227	0,167	9,017	0,840
<b>Diyaliz süresi (ay)</b>	1,000	0,995	1,005	0,968
<b>Komorbid hastalık varlığı;</b>				
Var	1,411	0,645	3,085	0,389
Yok				

**Tablo 4.8 devam.** Uyumsuzluk riskini artıran faktörlerin değerlendirilmesi

<b>Komorbid Hastalıklar</b>				
Hipertansiyon	-	-	-	-
Hipertansiyon-Diyabet	0,686	0,306	1,540	0,362
Hipertansiyon-Hiperlipidemi	1,140	0,235	5,533	0,871
Diyabet	0,253	0,029	2,233	0,216
Hipotiroid	2,027	0,418	9,837	0,381
Diğer	0,912	0,200	4,160	0,905
<b>Son 3 ay içerisindeki başvuru sayısı</b>	0,714	0,366	1,391	0,322
<b>İlaç sayısı/gün</b>	0,987	0,855	1,140	0,860
<b>Tablet sayısı/gün</b>	0,960	0,861	1,071	0,467
<b>NOHAT</b>				
Var	1,523	0,625	3,711	0,354
Yok				
<b>NODAT</b>				
Var	1,800	0,689	4,702	0,230
Yok				
<b>İmmunosupresif tedavi;</b>				
Takrolimus	1,815	0,892	3,691	0,100
Siklosporin				
<b>İmmunosupresif tedavi dozu (mg);</b>				
Takrolimus	1,099	0,874	1,382	0,419
Siklosporin	0,999	0,984	1,015	0,927
Prednizolon	1,099	0,985	1,226	0,093
Azatioprin	0,998	0,987	1,008	0,684
Mikofenolat sodyum	1,000	0,998	1,002	0,919
Mikofenolat mofetil	1,001	1,000	1,003	0,094
<b>İmmunosupresif kan düzeyi (ng/mL)</b>				
Takrolimus	1,096	0,910	1,319	0,334
Siklosporin	0,999	0,994	1,004	0,769

Eğitim öncesi ve eğitim sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.9'da verilmiştir. Hastaların eğitim sonrası kreatinin, BUN ve ürik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiş; hemogloblin ve sodyum düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.9.** Eğitim öncesi ve eğitim sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Eğitim öncesi (n=175)	Eğitim sonrası (n=175)	p*
	Ortanca (minimum-maksimum)		
Kreatinin (mg/dL)	1,2 (0,49-5,15)	1,15 (0,49-28,77)	<b>&lt;0,001</b>
Spot idrar proteini/kreatinin oranı	259,83 (34,44-5976,35)	217,25 (56,70-8556,36)	0,141
BUN (mg/dL)	20,81 (6,17-98,21)	19,70 (6,17-79,26)	<b>0,034</b>
Ürik asit (mg/dL)	6,41 (1-139)	6,08 (1,29-9,74)	<b>0,035</b>
Sodyum (mEq/L)	138 (123-144)	138 (127-149)	<b>0,019</b>
Potasyum (mEq/L)	4,24 (3,31-11,10)	4,19 (3,17-5,58)	0,192
Direkt kalsiyum (mg/dl)	9,70 (7-11)	9,62 (6,52-993)	0,075
Fosfor (mg/dL)	3,22 (1,48-47,20)	3,15 (1,58-8,03)	0,266
Hemoglobin ( g/dL)	13,1 (7,40-18,80)	13,5 (8,4-43,2)	<b>0,028</b>
Ferritin (µg/L)	79,10 (5,5-11047)	75 (5,50-2051)	0,224

\* Wilcoxon testi uygulandı.

Hastalar eğitim sonrası ITUÖ 1. soru, ITUÖ 2. soru, ITUÖ 4. soru ve toplam ITUÖ skorundan daha yüksek puan almış ve eğitim sonrası uyumlu hasta sayısı daha fazla olarak tespit edilmiştir (p<0,05).



**Tablo 4.10.** Eğitim öncesi ve eğitim sonrası İTUÖ soruların verilen yanıtlar

İTUÖ soruları	Eğitim öncesi (n=175)	Eğitim sonrası (n=175)	p
	Ortanca (minimum-maksimum)		
İTUÖ 1: Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı unuttuğunuz için kaç kez almadınız?	2 (0-3)	3 (1-3)	<0,001*
İTUÖ 2: Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı alırken dozunda ve/veya saatinde kaç kez yanlışlık yaptınız?	3 (0-3)	3 (1-3)	<0,001*
İTUÖ 3: Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı yan etkileri nedeniyle kendinizi kötü hissetmenizden dolayı kaç kez almadınız?	3 (2-3)	3 (3-3)	0,083*
İTUÖ 4: Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı sizin dışınızda bir nedenden dolayı (rapor, eczane, vb) kaç kez almadınız?	3 (2-3)	3 (3-3)	0,025*
Toplam İTUÖ skoru	11 (6-12)	12 (8-12)	<0,001*
	n (%)		
Uyumsuz	114 (65,14)	25 (14,3)	<0,001**
Uyumlu	61 (34,86)	150 (85,7)	

\* Wilcoxon testi uygulandı.

\*\*Mc Nemar testi uygulandı.

Takrolimus kullanan hastaların eğitim öncesi İTUÖ toplam skoru ortancası 11 (6-12) ve eğitim sonrası ortancası 12 (10-12) olarak bulunmuştur (p<0,001). Eğitim sonrası takrolimus kullanan hastalarda İTUÖ skoru %9,09 artmıştır. İTUÖ skorundaki bir birimlik artış takrolimus kan düzeyinde ortalama 0,895 ng/mL artış göstermektedir (p<0,001).

Siklosporin kullanan hastaların eğitim öncesi İTUÖ toplam skoru ortancası 11 (6-12) ve eğitim sonrası ortancası 12 (8-12) olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Eğitim sonrası siklosporin kullanan hastalarda İTUÖ skoru %9,09 artmıştır. İTUÖ skorundaki bir birimlik artış siklosporin kan düzeyinde ortalama 52,132 ng/mL artış göstermektedir ( $p<0,001$ ).

Eğitim öncesi ve eğitim sonrası takrolimus ve siklosporin dozları ve kan düzeyindeki değişiklikler Tablo 4.11’de belirtilmiştir. Hastaların eğitim sonrası takrolimus ve siklosporin dozlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değilken ( $p>0,05$ ); takrolimus kan düzeyi %33,33; siklosporin kan düzeyi %100 artmıştır ( $p<0,05$ ). Hastaların eğitim öncesi ve eğitim sonrası prednizolon, azatiyoprin, mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum dozlarının değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Eğitim öncesi hastaneye başvuran hasta sayısı ortancası 1 (1-15) iken eğitim sonrası 1 (1-2) olarak tespit edilmiştir ( $p=0,180$ ).

**Tablo 4.11.** Eğitim öncesi ve eğitim sonrası ilaç dozları ve kan düzeyindeki değişiklikler

Değişkenler	Eğitim öncesi (n=175)	Eğitim sonrası (n=175)	p
	Ortanca (minimum-maksimum)		
Takrolimus dozu (mg)	2 (1-8)	2 (1-100)	0,151
Siklosporin dozu (mg)	75 (8-150)	100 (8-150)	0,599
Takrolimus kan düzeyi (ng/mL)	4,5 (1,2-18)	6 (2,5-20,2)	<b>&lt;0,001</b>
Siklosporin kan düzeyi (ng/mL)	170 (4,6-433)	341 (6,5-514)	<b>&lt;0,001</b>
Prednizolon dozu (mg)	5 (2-32)	5 (2,5-20)	0,789
Azatiyoprin dozu (mg)	100 (50-1500)	100 (50-1500)	0,496
Mikofenolat mofetil dozu (mg)	1000 (500-2000)	1000 (500-2000)	0,870
Mikofenolat sodyum dozu (mg)	1080 (360-1440)	1080 (540-1440)	0,224

\* Wilcoxon testi uygulandı.

Klinik eczacı ile ilk görüşmede (eğitim öncesi) daha önce akut nefrotoksisite gözlenen kişilerin 9 (%15,5)’unun tedaviye uyumlu ve 49 (%84,5)’unun uyumsuz olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Eğitim öncesi tedaviye uyumlu hastaların hastaneye

başvuru sayısı ortancası 1 (1-3) iken uyunçsuz hastaların ortancası 1 (1-15) olarak tespit edilmiştir ( $p=0,380$ ). Eğitim öncesi NOHAT varlığı olanların 10 (%43,5)'u tedaviye uyunçlu; 13 (%56,5)'ünün uyunçsuz olduğu belirlenmiştir ( $p=0,352$ ). Eğitim öncesi NODAT varlığı olanların 9 (%47,4)'u tedaviye uyunçlu; 10 (%52,6)'unun uyunçsuz olduğu saptanmıştır ( $p=0,225$ ).

Klinik eczacının immunsupresif ilaç kullanımı ile ilgili eğitim sonrasında gerçekleştirilen 2. görüşmede immunsupresif ilaç düzeyine göre reçetelenen yeni ve eski ilaç dozlarının hesaplanmasıyla elde edilen günlük takrolimus, siklosporin ve toplam immunsupresif ilaç maliyetlerinin karşılaştırılması Tablo 4.12'de belirtilmiştir. İlaç maliyetleri Ocak 2019 kuruna göre hesaplanmıştır. Günlük takrolimus, siklosporin ve toplam immunsupresif ilaç maliyetlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.12.** İkinci görüşme öncesi ve sonrası günlük takrolimus, siklosporin ve toplam immunsupresif ilaç maliyetinin karşılaştırılması

	2. görüşme öncesi	2. görüşme sonrası	p*
	Ortanca (minimum-maksimum)		
Günlük takrolimus ilaç maliyeti (₺)	48,46 (24,26-291,19)	48,42 (14,23-291,19)	<0,001
Günlük siklosporin ilaç maliyeti (₺)	42,67 (22,11-64,78)	33,17 (11,05-64,71)	<0,001
Günlük toplam immunsupresif (takrolimus + siklosporin) ilaç maliyeti (₺)	48,53 (22,11-291,19)	42,67(11,05-291,19)	<0,001

\* Wilcoxon testi uygulandı.

Eğitim öncesi ve eğitim sonrası nakil sürecini değerlendiren 26 sorudan oluşan anket sorularına verilen yanıtların karşılaştırılması Tablo 4.13'de gösterilmiştir. Hastaların eğitim öncesi ve eğitim sonrası 1., 2., 3., 5., 12., 14., 17., 18., 20., 21., 22. ve 26. anket sorularına verdikleri yanıtlardaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Tablo 4.13.** Eğitim öncesi ve sonrası hastaların 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması

Sorular	Eğitim öncesi (n=175) n (%)		Eğitim sonrası (n=175) n (%)		p
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	
1- Belirli faaliyetlerde bulunmaktan çekiniyorum çünkü nakil olan böbreğime zarar vermektan korkuyorum	126 (72,00)	69 (28,00)	122 (69,71)	53 (30,29)	<b>0,005</b>
2- Nakil olan böbreğimle ne kadar süre sağlıklı yaşayacağımı merak ediyorum	124 (70,85)	51 (24,15)	103 (58,85)	72 (41,15)	<b>&lt;0,001</b>
3- Nakil sonrası kullandığım ilaçlarla ilgili değişiklik yapıldığında endişeleniyorum	117 (66,85)	58 (33,15)	8 (4,57)	167 (95,43)	<b>&lt;0,001</b>
4- Donörün böbreğini bana vermesinden dolayı kendimi suçlu hissediyorum	41 (23,42)	73 (41,71)	38 (21,71)	76 (43,42)	0,508
5- Donörün iyi niyetinden faydalandığımı düşünüyorum	46 (26,28)	68 (38,85)	34 (19,42)	80 (45,71)	<b>0,004</b>
6- Donörün/donörün ailesinin baskısını hissediyorum	40 (22,85)	74 (42,28)	35 (20,00)	79 (45,14)	0,227
7- İyileşmek için transplantasyon ekibine karşı gerekli sorumluluğu aldığımı düşünüyorum	144 (82,28)	31 (17,72)	154 (88,00)	21 (12,00)	0,087
8- Arkadaşlarım ve aileme karşı böbreğimi koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum	147 (84,00)	28 (16,00)	157 (89,71)	18 (10,29)	0,064
9- Vericinin/bağışçının ailesine karşı nakil olan böbreği koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum	145 (82,85)	30 (17,15)	146 (83,42)	29 (16,58)	1
10- Gün içinde verilen çok sayıda ilacı almak bana zor geliyor	121 (69,14)	54 (30,86)	9 (5,14)	166 (94,86)	-
11- Böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımın bana faydası olup olmadığını anlayamıyorum	116 (66,28)	59 (33,72)	6 (3,42)	169 (96,58)	-
12- Depresyonda hissettiğim zamanlarda bazen böbreğimi koruması için verilen ilacı almayı atlıyorum	15 (8,57)	160 (91,43)	2 (1,14)	173 (98,86)	<b>0,001</b>
13- İyi hissettiğimde bazen böbreğimi koruması için verilen ilacı almayı atlıyorum	10 (5,71)	165 (94,29)	3 (1,71)	172 (98,29)	0,065
14- Günlük rutinimden çıktığımda böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımı almayı unutuyorum	57 (32,57)	118 (67,43)	13 (7,42)	162 (92,58)	<b>&lt;0,001</b>

**Tablo 4.13 devam.** Eğitim öncesi ve sonrası hastaların 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması

Sorular	Eğitim öncesi (n=175) n (%)		Eğitim sonrası (n=175) n (%)		p
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	
15- Etken maddesi takrolimus olan ilacımı yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alıyorum	73 (60,33)	48 (39,67)	117 (96,69)	4 (3,31)	-
16- Etken maddesi siklosporin olan ilacımı aç veya tok olarak kullanabileceğimi biliyorum	42 (77,77)	12 (22,23)	48 (88,88)	6 (11,12)	0,146
17- Günde en az 2-3 litre su içiyorum	83 (47,42)	92 (52,57)	164 (93,71)	11 (6,29)	<0,001
18- Sigara içilen ortamdan uzak duruyorum	68 (38,85)	107 (61,15)	154 (88,00)	21 (12,00)	<0,001
19- Evimde evcil hayvan besliyorum	21 (12,00)	154 (88,00)	19 (10,85)	156 (89,15)	0,804
20- Düzenli olarak kilo takibi yapıyorum	71 (40,57)	104 (59,43)	155 (88,57)	20 (11,43)	<0,001
21- Düzenli olarak tansiyon takibi yapıyorum	60 (34,28)	115 (65,72)	149 (85,14)	26 (14,86)	<0,001
22- Düzenli egzersiz ve yürüyüş yapıyorum	42 (24,00)	133 (76,00)	132 (75,42)	43 (24,58)	<0,001
23- Arada hekimin bilgisi dışında ilaç kullanıyorum	19 (10,85)	156 (89,15)	14 (8,00)	161 (92,00)	0,405
24- Arada hekimin bilgisi dışında gıda takviyesi kullanıyorum	12 (6,85)	163 (93,15)	9 (5,14)	166 (94,86)	0,581
25- Nakil sonrası vitamin takviyesi alıyorum	9 (5,14)	166 (94,86)	13 (7,42)	162 (92,58)	0,424
26- Hastalığımdan dolayı çocuk sahibi olamayacağımı düşünüyorum	131 (74,85)	44 (25,15)	23 (13,14)	152 (86,86)	<0,001

\*Mc Nemar testi uygulandı.

Eğitim öncesi tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastaların 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması Tablo 4.14’de verilmiştir. Tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastalarda 1., 2., 7., 8., 9., 10., 11., 14., 17., 18., 20., 21., 22. ve 26. anket sorularına verdikleri yanıtlar bakımından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 4.14.** Eğitim öncesi tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastaların 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması

Sorular	Uyumsuz (n=114) n (%)		Uyumlu (n=61) n (%)		p
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	
1- Belirli faaliyetlerde bulunmaktan çekiniyorum çünkü nakil olan böbreğime zarar vermekten korkuyorum	71 (62,28)	43 (37,72)	51 (83,61)	10 (16,39)	<b>0,003</b>
2- Nakil olan böbreğimle ne kadar süre sağlıklı yaşayacağımı merak ediyorum	73 (64,04)	41 (35,96)	51 (83,61)	10 (16,39)	<b>0,007</b>
3- Nakil sonrası kullandığım ilaçlarla ilgili değişiklik yapıldığında endişeleniyorum	74 (64,91)	40 (35,09)	43 (70,49)	18 (29,51)	0,455
4- Donörün böbreğini bana vermesinden dolayı kendimi suçlu hissediyorum	26 (33,77)	54 (47,36)	15 (35,71)	29 (47,54)	0,831
5- Donörün iyi niyetinden faydalandığımı düşünüyorum	29 (37,66)	51 (44,73)	17 (40,48)	27 (44,26)	0,763
6- Donörün/donörün ailesinin baskısını hissediyorum	26 (33,77)	54 (47,36)	14 (33,33)	30 (49,18)	0,962
7- İyileşmek için transplantasyon ekibine karşı gerekli sorumluluğu aldığımı düşünüyorum	89 (78,07)	25 (21,93)	55 (90,16)	6 (9,84)	<b>0,046</b>
8- Arkadaşlarım ve aileme karşı böbreğimi koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum	88 (77,19)	26 (22,81)	59 (96,72)	2 (3,28)	<b>0,001</b>
9- Vericinin/bağışçının ailesine karşı nakil olan böbreği koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum	86 (75,44)	28 (24,56)	59 (96,72)	2 (3,28)	<b>&lt;0,001</b>
10- Gün içinde verilen çok sayıda ilacı almak bana zor geliyor	94 (82,46)	20 (17,54)	27 (44,26)	34 (55,74)	<b>&lt;0,001</b>
11- Böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımın bana faydası olup olmadığını anlayamıyorum	92 (80,70)	22 (19,3)	24 (39,34)	37 (60,66)	<b>&lt;0,001</b>
12- Depresyonda hissettiğim zamanlarda bazen böbreğimi koruması için verilen ilacı almayı atlıyorum	13 (11,40)	101 (88,60)	2 (3,28)	59 (96,72)	0,067
13- İyi hissettiğimde bazen böbreğimi koruması için verilen ilacı almayı atlıyorum	9 (7,89)	105 (92,11)	1 (1,64)	60 (98,36)	0,168
14- Günlük rutinimden çıktığımda böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımı almayı unutuyorum	47 (41,23)	67 (58,77)	10 (16,39)	51 (83,61)	<b>0,001</b>

**Tablo 4.14 devam.** Eğitim öncesi tedaviye uyumlu ve uyumsuz hastaların 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması

Sorular	Uyumsuz (n=114) n (%)		Uyumlu (n=61) n (%)		p
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	
15- Etken maddesi takrolimus olan ilacımı yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alıyorum	42 (56,76)	32 (43,24)	31 (65,96)	16 (34,04)	0,313
16- Etken maddesi siklosporin olan ilacımı aç veya tok olarak kullanabileceğimi biliyorum	28 (70,00)	12 (30,00)	14 (100,00)	0 (0,00)	-
17- Günde en az 2-3 litre su içiyorum	41 (35,96)	73 (64,04)	42 (68,85)	19 (31,15)	<0,001
18- Sigara içilen ortamdan uzak duruyorum	34 (29,82)	80 (70,18)	34 (55,74)	27 (44,26)	0,001
19- Evimde evcil hayvan besliyorum	15 (13,16)	99 (86,84)	6 (9,84)	55 (90,16)	0,519
20- Düzenli olarak kilo takibi yapıyorum	34 (29,82)	80 (70,18)	37 (60,66)	24 (39,34)	<0,001
21- Düzenli olarak tansiyon takibi yapıyorum	26 (22,81)	88 (77,19)	34 (55,74)	27 (44,26)	<0,001
22- Düzenli egzersiz ve yürüyüş yapıyorum	14 (12,28)	100 (87,72)	28 (45,90)	33 (54,10)	<0,001
23- Arada hekimin bilgisi dışında ilaç kullanıyorum	13 (11,40)	101 (88,60)	6 (9,84)	55 (90,16)	0,751
24- Arada hekimin bilgisi dışında gıda takviyesi kullanıyorum	10 (8,77)	104 (91,23)	2 (3,28)	59 (96,72)	0,22
25- Nakil sonrası vitamin takviyesi alıyorum	6 (5,26)	108 (94,74)	3 (4,92)	58 (95,08)	1
26- Hastalığımın dolayı çocuk sahibi olamayacağımı düşünüyorum	92 (80,70)	22 (19,30)	39 (63,93)	22 (36,07)	0,015

\*Ki-kare testi uygulandı.

### 4.3. Bir Yıldan Fazla Süredir Renal Transplantasyon Gerçekleştirilmiş ve Yeni Renal Transplantasyon Gerçekleştirilmiş Hastalara Ait Verilerin Karşılaştırılması

Klinik eczacı ile ilk görüşmede tedaviye uygun MTUÖ ile değerlendirildiğinde bir yıldan fazladır renal transplantasyon gerçekleştirilmiş hastaların 43'ü (%24,6) tedaviye uygun; yeni renal transplantasyon gerçekleştirilmiş hastaların 30'unun (%48,4) uygun olduğu tespit edilmiştir.

Bir yıldan fazla süredir ve yeni renal transplantasyon gerçekleştirilmiş hastaların ilk görüşmede 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması Tablo 4.15'de gösterilmiştir. Bu hastaların 1., 3., 9., 10., 11., 15., 17., 18., 20., 21., 22. ve 26. anket sorularına verdikleri yanıtlar bakımından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 4.15.** Bir yıldan fazla süredir nakil olmuş ve yeni nakil olmuş hastaların ilk görüşmede 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması

Sorular	Bir yıldan fazladır renal transplantasyon gerçekleştirilmiş hastalar (n=175) n (%)		Yeni renal transplantasyon gerçekleştirilmiş hastalar (n=62) n (%)		p
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	
1- Belirli faaliyetlerde bulunmaktan çekiniyorum çünkü nakil olan böbreğime zarar vermektan korkuyorum	122 (69,71)	53 (30,29)	56 (90,32)	4 (6,45)	<b>0,001</b>
2- Nakil olan böbreğimle ne kadar süre sağlıklı yaşayacağımı merak ediyorum	124 (70,86)	51 (29,14)	47 (75,81)	15 (24,19)	0,455
3- Nakil sonrası kullandığım ilaçlarla ilgili değişiklik yapıldığında endişeleniyorum	117 (66,86)	58 (33,14)	20 (32,26)	42 (67,74)	<b>&lt;0,001</b>



**Tablo 4.15 devam.** Bir yıldan fazla süredir nakil olmuş ve yeni nakil olmuş hastaların ilk görüşmede 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması

Sorular	Bir yıldan fazladır renal transplantasyon gerçekleştirilmiş hastalar (n=175) n (%)		Yeni renal transplantasyon gerçekleştirilmiş hastalar (n=62) n (%)		p
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	
4- Donörün böbreğini bana vermesinden dolayı kendimi suçlu hissediyorum	41 (23,42)	73 (41,71)	15 (24,19)	46 (74,19)	0,176
5- Donörün iyi niyetinden faydalandığımı düşünüyorum	46 (26,28)	73 (41,71)	15 (24,19)	46 (74,19)	0,059
6- Donörün/donörün ailesinin baskısını hissediyorum	40 (22,85)	74 (42,28)	15 (24,19)	46 (74,19)	0,214
7- İyileşmek için transplantasyon ekibine karşı gerekli sorumluluğu aldığımı düşünüyorum	144 (82,28)	31 (17,72)	55 (88,71)	7 (11,29)	0,236
8- Arkadaşlarım ve aileme karşı böbreğimi koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum	147 (84,00)	28 (16,00)	58 (93,55)	4 (6,45)	0,059
9- Vericinin/bağışçının ailesine karşı nakil olan böbreği koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum	145 (82,86)	30 (17,14)	58 (93,55)	4 (6,45)	<b>0,039</b>
10- Gün içinde verilen çok sayıda ilacı almak bana zor geliyor	121 (69,14)	54 (30,86)	19 (30,65)	43 (69,35)	<b>&lt;0,001</b>
11- Böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımın bana faydası olup olmadığını anlayamıyorum	116 (66,29)	59 (33,71)	31 (50,00)	31 (50,00)	<b>0,023</b>
12- Depresyonda hissettiğim zamanlarda bazen böbreğimi koruması için verilen ilacımı almayı atlıyorum	15 (8,57)	160 (91,43)	1 (1,61)	61 (98,39)	0,077
13- İyi hissettiğimde bazen böbreğimi koruması için verilen ilacımı almayı atlıyorum	10 (5,71)	165 (94,29)	0 (0,00)	62 (100,00)	-
14- Günlük rutimden çıktığımda böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımı almayı unutuyorum	57 (32,57)	118 (67,43)	18 (29,03)	44 (70,97)	0,607
15- Etken maddesi takrolimus olan ilacımı yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alıyorum	73 (60,33)	48 (39,67)	47 (75,81)	15 (24,19)	<b>0,037</b>
16- Etken maddesi siklosporin olan ilacımı aç veya tok olarak kullanabileceğimi biliyorum	42 (77,8)	12 (22,2)			-

**Tablo 4.15 devam.** Bir yıldan fazla süredir nakil olmuş ve yeni nakil olmuş hastaların ilk görüşmede 26 soruya verdikleri yanıtların karşılaştırılması

Sorular	Bir yıldan fazladır renal transplantasyon gerçekleştirilmiş hastalar (n=175) n (%)		Yeni renal transplantasyon gerçekleştirilmiş hastalar (n=62) n (%)		p
	Katılıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Katılmıyorum	
17- Günde en az 2-3 litre su içiyorum	83 (47,43)	92 (52,57)	56 (90,32)	6 (9,68)	<0,001
18- Sigara içilen ortamdan uzak duruyorum	68 (38,86)	107 (61,14)	54 (87,1)	8 (12,9)	<0,001
19- Evimde evcil hayvan besliyorum	21 (12,00)	154 (88,00)	5 (8,06)	57 (91,94)	0,395
20- Düzenli olarak kilo takibi yapıyorum	71 (40,57)	104 (59,43)	46 (74,19)	16 (25,81)	<0,001
21- Düzenli olarak tansiyon takibi yapıyorum	60 (34,29)	115 (65,71)	40 (64,52)	22 (35,48)	<0,001
22- Düzenli egzersiz ve yürüyüş yapıyorum	42 (24,00)	133 (76,00)	33 (53,23)	29 (46,77)	<0,001
23- Arada hekimin bilgisi dışında ilaç kullanıyorum	19 (10,86)	156 (89,14)	5 (8,06)	57 (91,94)	0,531
24- Arada hekimin bilgisi dışında gıda takviyesi kullanıyorum	12 (6,86)	163 (93,14)	1 (1,61)	61 (98,39)	0,193
25- Nakil sonrası vitamin takviyesi alıyorum	9 (5,14)	166 (94,86)	2 (3,23)	60 (96,77)	0,733
26- Hastalığımdan dolayı çocuk sahibi olamayacağımı düşünüyorum	131 (74,86)	44 (25,14)	34 (54,84)	28 (45,16)	<b>0,003</b>

\*Ki-kare testi uygulandı

Bazı sorulara kararsızım cevabı verilmesi nedeniyle katılıyorum ve katılmıyorum cevaplarının toplamı %100 olmamaktadır.

## 5. TARTIŞMA

Renal transplantasyon sonrası hastaların ömür boyu kullanması gereken immunsupresif ilaçlara uyunc, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmekte, greft reddini ve ölümlere yol açabilecek önemli sağlık sorunlarını önlemektedir (113). KDIGO 2012 kılavuzunda, renal transplantasyonu gerçekleştirmiş hastaların tedavisinde multidisipliner ekibe klinik eczacının katılmasının ilaç uyuncunun iyileştirilmesinde önemli rolü olduğu vurgulanmaktadır (104).

Literatürde immunsupresif tedaviye uyuncu artırmaya yönelik müdahaleleri içeren sınırlı çalışma bulunmaktadır. Daha önce yayınlanmış girişimsel çalışmaların kısıtlılıkları göz önüne alındığında, müdahalelerin immunsupresif tedaviye uyunca ve erişkin renal transplant hastalarının sağlık bakımı sonuçlarına etkilerini değerlendirmek için ileriye dönük araştırmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (114-118).

Bu çalışma ile Türkiye’de ilk defa renal transplantasyon sonrası klinik eczacının immunsupresif tedavi uyuncuna olan katkısı değerlendirilmektedir. Çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği’nde takibi yapılan, immunsupresif ilaç olarak takrolimus veya siklosporin kullanan 61 yeni renal transplant hastası ve 175 eski renal transplant hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Renal transplantasyon sonrası tedaviye uyuncsuzluk nedenleri çeşitlilik göstermektedir (119-121). Ancak yapılan çalışmalarda özellikle genç yaş ( $\leq 50$  yaş), erkek cinsiyet, düşük sosyal destek, işsizlik, düşük eğitim, nakilden 3 ay ve sonrası, canlı donörden nakil,  $\geq 6$  komorbidite,  $\geq 5$  ilaç/gün,  $\geq 2$  ilaç alımı/gün, olumsuz inançlar, olumsuz davranış, depresyon ve anksiyete gibi faktörler renal transplantasyon sonrası ilaç tedavisine uyuncsuzluk ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (122). Ancak bizim çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalar dikkate alınarak risk faktörleri değerlendirildiğinde, tedaviye uyuncsuzluk riskini artıran değişken bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

Yapılan çalışmalar renal transplantasyonun ilk yıl sonuçlarının sonraki yıllara göre daha iyi olduğunu göstermektedir (123, 124). Hasta sonuçları arasında yer alan geç greft kaybının en önemli nedeninin esas olarak DSA ilişkili alloimmünite olduğu kabul edilmektedir (125). Bu tez çalışmasında hastanın hikayesinde DSA ile ilgili yeterli bilgi bulunmadığı için DSA ilişkili greft kaybı değerlendirilememiştir. Bunun dışında renal transplantasyon sonrası yıllar geçtikçe hastalardaki ilaç kullanımının daha zor hale geldiği, ilaç uyuncunun azaldığı; bu azalmanın hasta sonuçlarını olumsuz etkilediği ve greft kaybını artırdığı bilinmektedir (122). Renal transplantasyon sonrası erişkinlerde tedaviye uyuncun %4 ile %65 arasında değiştiği görülmüştür (6, 86, 87). Tez çalışmamızda her ne kadar renal transplantasyon süresi ve tedaviye uyuncu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamışsa da ( $p>0,05$ ), klinik ecacı tarafından gerçekleştirilen ilk görüşmede MTUÖ ile tedaviye uyuncu değerlendirildiğinde bir yıldan fazla süredir nakil olan hastaların [(n=43), %24,6]), yeni nakil olmuş hastalardan [(n=30), %48,4] daha az tedaviye uyuncu gösterdiği tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Bu durumun, yeni nakil sonrası hastaların tedavilerine daha çok önem vermelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Renal transplantasyon sonrası tedaviye uyuncu; immun sistemin baskılanması ve naklin başarısı için çok önemli olduğundan temel olarak iki kritik soru bulunmaktadır: 'Tedaviye uyuncusuzluk ne zaman başladı?' ve 'Ne kadarlık bir tedaviye uyuncu yeterlidir?'. Bu nedenle hastaların immunsupresif tedaviye uyuncunun izlenmesi erken immunsupresif tedavi uyuncusuzluğunun tespit edilmesi için hayati önem taşımaktadır (126).

Sağlık çalışanları çoğunlukla ilaç uyuncunun yeterliliğini değerlendirirken zamanlama ve dozları düzenli bir şekilde almaktan çok, dozların alınıp alınmadığına odaklanmıştır. Alınan doza yönelik tedaviye uyuncu ile ilgili sıklıkla kullanılan hedef değer >%80 olarak bildirilmektedir (127, 128). Transplantasyon hastaları için bu değer klinik anlamlılığının düşük olduğu belirtilmektedir. Örneğin günde iki kez immunsupresif ilaç alan bir hasta 1 ayda 60 doz almalıdır. Bu nedenle hasta, haftada yaklaşık 3 kez rastgele tek bir dozu kaçırmaz veya ayın 6 günü boyunca immunsupresif ilacını almaz ise %80 ilaç uyuncunu sağlamaktadır. Ancak her böbrek verici ve alıcı

çiftinin immünolojik olarak farklı olduğu da düşünüldüğünde transplantasyon hastalarında tedaviye uyunç için %80'lik eşik değerinin çok düşük olduğu düşünülmektedir. Transplantasyon hastaları için %95-%100 tedaviye uyunç oranlarının, akut organ reddi ve greft kaybı için artmış risk ile ilişkili olduğu bulunmuştur (129).

Yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi transplantasyon sonrası tedaviye uyunçsuzluğun erken tespiti ve uyuncun iyileştirilmesine yönelik önlem alınması açısından immunsupresif ilaç tedavisine uyuncun takibi oldukça önem taşımaktadır. Garcia ve arkadaşlarının yeni renal transplantasyonu gerçekleştirilmiş hastalarda yaptıkları prospektif çalışmada, immunsupresif tedaviye yönelik eğitim verilen ve eğitim verilmeyen hastaların immunsupresif tedaviye uyuncu değerlendirilmiştir. Nakilden 3 ay sonra eğitim grubunda hastaların %85,5'inin, kontrol grubunun %53,6'sının immunsupresif tedaviye uyunçlu olduğu bulunmuştur ( $p=0,001$ ). Eğitim grubunda ortalama toplam İTUÖ skorunun  $11,82\pm 0,5$  olduğu, kontrol grubunda ise  $11,2\pm 1,0$  olduğu bildirilmiştir ( $p=0,001$ ). Ayrıca, eğitim grubunda İTUÖ birinci ( $2,79\pm 0,05$  vs  $3,0\pm 0,0$ ;  $p=0,002$ ), ikinci ( $2,54\pm 0,6$  vs  $2,82\pm 0,5$ ;  $p=0,007$ ) ve dördüncü sorularına ( $2,89\pm 0,3$  vs  $3,0\pm 0,0$ ;  $p=0,013$ ) verilen yanıtlarda uyunç oranının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Eğitim grubunda toplam İTUÖ skorunun daha fazla olmasına rağmen hastaların üç aylık takibi sonucunda kontrol ve eğitim grubunda ortalama takrolimus kan konsantrasyonları (sırasıyla  $8,78\pm 1,8$  ng/mL ve  $8,74\pm 1,56$  ng/mL) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,93$ ) (108).

Bu tez çalışmasında yeni nakil olan hasta grubunda nakilden 4 ay sonra eğitim grubundaki hastaların %96,77'sinin, kontrol grubunun ise %45,16'sının immunsupresif tedaviye uyunçlu olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Eğitim grubunda ortalama İTUÖ skorunun [12 (11-12)] kontrol grubundan [11 (10-12)] daha fazla olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da eğitim grubunda kontrol grubuna kıyasla İTUÖ birinci [sırasıyla 3 (2-3) ve 3 (2-3);  $p=0,006$ ] ve ikinci [sırasıyla 3 (3-3) ve 3 (2-3);  $p<0,001$ ] sorularına verilen yanıtlarda uyunç oranının daha fazla olduğu tespit edilmiştir ancak farklı olarak dördüncü soruda [sırasıyla 3 (3-3) ve 3 (2-3);  $p=0,078$ ] istatistiksel olarak anlamlı fark

gözlenmemiştir. Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak bu çalışmada İTUÖ skorunun fazla olduğu eğitim grubunda takrolimus kan konsantrasyonunun kontrol grubundan istatistiksel olarak fazla olduğu [sırasıyla 9,00 (6,60-14,70) ng/mL ve 6,00 (3,60-9,00) ng/mL] bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Kontrol grubunda takrolimus dozunun [6 (2-10) mg] eğitim grubundan [5 (2-8) mg] fazla olmasına rağmen ( $p=0,033$ ) eğitim grubunda takrolimus kan konsantrasyonunun daha fazla olmasının tedaviye uyuncun arttırılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca eğitim grubunda klinik eczacı ile ilk görüşmeden sonra gerçekleştirilen ikinci görüşmede tedaviye uyunç artarken ( $p<0,001$ ) toplam takrolimus kan düzeyi %20 artmış, kontrol grubunda birinci görüşmeye oranla ikinci görüşmede tedaviye uyunç azalırken ( $p=0,063$ ) toplam takrolimus kan düzeyi %24 azalmıştır. Kan konsantrasyonundaki bu değişimin de tedaviye uyunç ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Yapılan literatür taramasında, bu tez çalışmasında olduğu gibi bir yıldan fazla süredir nakil olan hastalarda immunsupresif tedaviye yönelik verilen eğitimin etkisini; tedaviye uyuncu, immunsupresif kan düzeylerini ve maliyeti değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda klinik eczacı İTUÖ ölçeği kullanarak tedaviye uyuncu değerlendirdiğinde bir yıldan fazla süredir nakil olan hastalarla eğitim öncesi yaptığı görüşmede 175 hastanın %34,86'sının ( $n=61$ ) immunsupresif tedaviye uyunçlu, eğitimden sonra ise %85,7'sinin ( $n=150$ ) i uyunçlu olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Eğitim sonrası ortalama İTUÖ skorunun eğitim öncesi ortalama İTUÖ skorundan [sırasıyla 12 (8-12) ve 11 (6-12)] fazla olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Eğitim sonrası toplam İTUÖ skoruna ek olarak İTUÖ birinci [2 (0-3) vs 3 (1-3);  $p<0,001$ ], ikinci [3 (0-3) vs 3 (1-3);  $p<0,001$ ] ve dördüncü sorularına [(2-3) vs 3 (3-3);  $p=0,025$ ] verilen yanıtlarda eğitim öncesine göre uyunç oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Bir yıldan fazla süredir nakil olan ve takrolimus kullanan hastaların ( $n=121$ ; %69,14) eğitim sonrası toplam İTUÖ skoru ortancasının [12 (10-12)] eğitim öncesi toplam İTUÖ skor ortancasından [11 (6-12)] fazla olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Eğitim sonrası takrolimus kullanan hastalarda İTUÖ skorunun %9,09 arttığı saptanmıştır. İTUÖ skorundaki bir birimlik artışın takrolimus kan düzeyinde ortalama 0,895 ng/mL artışa neden olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ).

Bir yıldan fazla süredir nakil olan ve siklosporin kullanan hastaların (n=54; %30,86) eğitim sonrası toplam İTUÖ skoru ortancasının 12 (8-12) eğitim öncesi toplam İTUÖ skorunun ortancasından 11 (6-12) fazla olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Eğitim sonrası siklosporin kullanan hastalarda İTUÖ skorunun %9,09 arttığı saptanmıştır. İTUÖ skorundaki bir birimlik artışın siklosporin kan düzeyinde ortalama 52,132 ng/mL artışa neden olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Hastaların eğitim sonrası takrolimus ve siklosporin dozlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değilken ( $p>0,05$ ); takrolimus kan düzeyi %33,33, siklosporin kan düzeyi %100 artmıştır ( $p<0,05$ ).

Bir yıldan fazla süredir nakil olan hasta grubu için literatürde benzer çalışma bulunmasa da yeni nakil olan hasta grubunda gerçekleştirilmiş Garcia ve arkadaşlarının çalışmasında tez çalışmamızdaki bir yıldan fazla süredir nakil olan hasta grubunda olduğu gibi klinik eczacının eğitimi ile birlikte İTUÖ birinci, ikinci ve dördüncü sorularına verilen yanıtların uyunç oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak bu çalışmada İTUÖ skorunun fazla olduğu grupta takrolimus kan konsantrasyonu istatistiksel olarak fazla bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Lalic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bu tez çalışmasında olduğu gibi takrolimus kan konsantrasyonu ile immunsupresif tedaviye uyunç arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş; ancak çalışmamızdan farklı olarak siklosporin kan konsantrasyonu ile immunsupresif tedaviye uyunç arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (130). İmmunsupresif bir ilacın yüksek kan konsantrasyonları nefrotoksisiteye yol açabilmekte, düşük kan konsantrasyonları ise yetersiz tedavi sonucu organ reddine neden olabilmektedir (8). Bu çalışmada bir yıldan fazla süredir böbrek nakli gerçekleştirilen hastalarda klinik eczacı ile eğitim öncesi gerçekleştirilen görüşmede immunsupresif tedaviye uyunçsuzluk oranının beklenenden yüksek (n=114, %65,14) olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, immunsupresif kan konsantrasyonu ve immunsupresif ilaçlara uyunç, sağlık çalışanları tarafından rutin olarak izlenmeli ve değerlendirilmelidir.

Renal transplantasyon sonrası özellikle ömür boyu kullanılması gereken immunsupresif ilaçların maliyeti oldukça yüksektir. Bu nedenle genel tıbbi maliyetleri azaltmak için renal transplant hastalarının tedavi yönetiminde eczacının yer alması önem kazanmaktadır (131, 132).

Klinik eczacının renal transplant hastaların takibinde multidisipliner ekibe katılmasıyla ilaç maliyetinin azaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Chisholm ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada, klinik eczacı tarafından aylık ilaç kullanımının incelendiği, potansiyel ve gerçek ilaç ile ilgili sorunların belirlenip ve çözümlendiği, ilaç bilgileri ve tedavi önerilerinin yapıldığı grup ile klinik eczacının yer almadığı grup karşılaştırıldığında, transplantasyon sonrası 1 yıllık süreçte müdahale grubunda ilaç maliyeti 13.033 Amerikan Doları (\$) iken, kontrol grubunda 15.726 \$ olarak tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ). Ancak hastanede yatış, klinik ve acil servis maliyetlerinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir ( $p > 0,05$ ) (133).

Tschida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilaç dağıtımına ek olarak ilaç tedavisine uyunc, hasta eğitimi, transplantasyon sonrası ilaç kullanımı ve danışmanlık hizmetlerini içeren klinik eczacılık transplantasyon uzmanlığı programı uygulamasından 1 yıl sonra retrospektif analiz yapılmıştır. Tedavi takibinde uzman klinik eczacıların yer aldığı ( $n=519$ ) ve yer almadığı ( $n=519$ ) iki grup karşılaştırıldığında, 1 yıllık takip süresince ortalama toplam sağlık bakımı maliyeti, klinik eczacının yer aldığı grupta %13 daha düşük bulunmuştur (24.315 \$ vs 27.891 \$,  $p=0,03$ ). Benzer şekilde, transplantasyonla ilgili ortalama tıbbi maliyetin, klinik eczacının yer aldığı grupta %30 daha düşük olduğu saptanmıştır (5.960 \$ vs 8.486 \$;  $p=0,04$ ) (134).

Vollenweider ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik eczacının yer aldığı müdahale grubunda kontrol grubuna göre ortalama toplam maliyetin 2.614 \$ daha az olduğu bulunmuştur. Hasta başına kontrol grubuna göre klinik eczacılık hizmetlerinin 192.757 \$ tutarında maliyet tasarrufu sağladığı görülmüştür (135).

Bu tez çalışmasında ise klinik eczacının immunsupresif ilaç kullanımı ile ilgili eğitim sonrasında gerçekleştirilen 2. görüşmede, ölçülen kan düzeylerine göre ilaç dozlarındaki düzenleme göz önüne alınarak eski ve yeni günlük immunsupresif ilaç maliyetleri hesaplanmıştır. Chisholm ve ark, Tschida ve ark, Vollenweider ve ark



yaptığı çalışmalarda olduğu gibi bu tez çalışmasında klinik eczacının immunsupresif tedaviye uyuncu artırmasıyla günlük takrolimus [306,72 (153,36-1840,32) ₺ vs 306,72 (89,94-1840,32) ₺;  $p<0,001$ ], siklosporin [269,67 (139,75-409,43) ₺ vs 209,64 (69,88-409,43) ₺;  $p<0,001$ ] ve toplam immunsupresif ilaç maliyetlerinde [306,72 (139,75-1840,32) ₺ vs 269,67 (69,88-1840,32) ₺;  $p<0,001$ ] azalma gözlenmiştir. Klinik eczacının tedaviye yönelik eğitimi sonucu, ilaç tedavisine uyuncun artması nedeniyle ilaç kan düzeylerine göre ilaç dozlarının yeniden düzenlenmesi neticesinde tedavi maliyetlerinde de anlamlı azalma görülmektedir.

Renal transplantasyon sonrası hastaların yaklaşık %30'u hastaneden taburcu olduktan sonraki 30 gün içinde yeniden hastaneye başvurmaktadır (136, 137). Bu oran diğer ameliyatları geçiren hastalardan (%4-15) önemli ölçüde daha yüksektir (138). Erken dönemde hastaneye yeniden başvuru; greft yetmezliğinde 2 kat artış, ilerleyen dönemlerde hastaneye yeniden başvuruda 3 kat artış, mortalitede %50-75 artış ile ilişkili bulunmuştur (139, 140). Transplantasyon sonrası hastaneye yeniden başvurular maliyeti oldukça artırmaktadır ve yeniden başvurular transplantasyon ile ilgili ilaç maliyetlerinin %20'sini oluşturmaktadır (136, 141). Yapılan araştırmalar yeniden başvuruların %50'sinin önlenebileceğini göstermektedir (142-144). Ancak Griffin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tedavi yönetiminde klinik eczacının yer aldığı ve almadığı hasta gruplarında 30 gün içinde yeniden hastaneye başvuru sayısında anlamlı fark gözlenmemiştir (sırasıyla %20,8 ve %21,4;  $p= 0,107$ ) (145).

Bu tez çalışmasında da Griffin ve ark yaptığı çalışmada olduğu gibi hastaneye başvuru sayısında yeni nakil hastalarında kontrol grubu [0 (0-4)] ve klinik eczacının tedavi sürecine katıldığı eğitim grubu [0 (0-1)] arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p=0,066$ ). Bir yıldan fazla süredir nakil olan hasta grubunda eğitim öncesi tedaviye uyumlu hastalar 1 (1-3) ile uyumsuz olan hastaların 1 (1-15) hastaneye başvuru sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,380$ ). Yeni nakil hasta grubunda hastaneye başvuru nedenleri arasında en sık üst solunum yolu enfeksiyonu (%50) gözlenirken, bir yıldan fazla süredir nakil olan hasta grubunda başvuru nedenleri arasında en sık idrar yolu enfeksiyonu (%29,03) ve üst solunum yolu enfeksiyonu (%27,41) gözlenmektedir. Hastane başvuru sayısında

anlamli azalma saglanamamasi, kullanimli immunsupresif ilaclar nedeniyle hastalari enfeksiyona daha acik olmasi ve bu nedenden dolayi hastaneye basvuru sayilarinin artmasindan kaynaklaniyor olabilmektedir.

ilaç tedavisine uyunsuz bireyler, üç kat daha fazla geç akut organ reddi riskine ve yedi kat daha fazla greft başarısızlığı riskine sahiptir (146, 147). Tedaviye uyunsuzluğun olumsuz etkisi, akut (tahmini risk: %15-60) ve kronik (tahmini risk: %5-36) organ reddi ve greft kaybı ile ilişkili bulunmuştur (6). Ancak Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik eczacının yer aldığı tedavi grubunda kontrol grubuna göre ilaç tedavisine uyunc daha fazla olmasına rağmen ( $p= 0,001$ ) iki grup arasında transplantasyondan sonra bir yıl içinde gözlenen akut organ reddi oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır [sırasıyla: %16,4 ve %14,3;  $p=0,76$ ] (108).

Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi bu tez çalışmasında da yeni nakil olmuş eğitim grubunda yer alan hastalarda tedaviye uyunc kontrol grubundan fazla olmasına rağmen akut organ reddi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir [0 (0-1) vs 0 (0-2);  $p=0,545$ ]. Bunun nedeni tedaviye uyunc dışındaki faktörlerin (DSA, HLA eşleşmesi, vb) de akut organ reddini etkilemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Transplantasyon sonrası komplikasyonlar arasında yer alan “transplantasyon sonrası yeni başlayan diyabet” (NODAT), daha önce diyabetik olmayan transplant alıcılarında transplantasyondan sonra ilk kez diyabet gelişimi olarak tanımlanmaktadır. Prevalansı %2 ile %53 arasında değişebilmektedir (148). Morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda NODAT; renal allogreft kaybı, enfeksiyon gelişimi ve artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle transplant alıcılarının klinik sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Transplantasyon sonrası diğer bir komplikasyon olan “trasplantasyon sonrası yeni başlayan hipertansiyon varlığı (NOHAT)” ise, daha önce hipertansiyon olmayan transplant alıcılarında transplantasyondan sonra ilk kez hipertansiyon gelişimi olarak tanımlanmaktadır. Kalsinörin inhibitörlerinin kullanılmaya başlanmasından itibaren, sistemik hipertansiyon alıcıların %70-90'ında görülmektedir (149).

Çalışmamızda bir yıldan fazla süredir nakil olan hasta grubunda hastaların 23'ünde (%13,14) NOHAT, 19'unda (%10,86) ise NODAT gözlenmiştir. Bu hastaların tedaviye uyumlu olup olmamalarına göre NOHAT ve NODAT görülmesi karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Benzer şekilde, yeni nakil hasta grubunda NOHAT ve NODAT görülme sıklığının çok daha düşük olduğu (sırasıyla 2 ve 3 hasta) saptanmış ve kontrol ile eğitim grubu arasında NOHAT ve NODAT görülmesi karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ). Kalsinörin inhibitörü kullanan hastalarda NOHAT veya NODAT gözlenebilmektedir. Tez çalışmamızdaki hastalarda kalsinörin inhibitörleri kullanıldığından ve bu ilaçların değişimi çoğunlukla tercih edilmediğinden dolayı klinik eczacının ekibe katılması NOHAT ve NODAT varlığının azaltılmasında yeterince etkili olamamıştır.

İlaç tedavisine uyuncu arttıkça hastaların laboratuvar bulgularında düzelmeye başladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Kenawy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilaç uyuncu yüksek olan renal transplant hastalarda daha yüksek hemoglobin ( $p=0,001$ ), daha düşük kalsiyum ( $p=0,01$ ) ve kolesterol ( $p=0,01$ ) düzeyleri tespit edilmiştir. Bu durumun immunsupresif ilaçların yanı sıra, hastaların kullandığı vitamin, kolesterol düşürücü ajanlar gibi diğer ilaçlara da uyuncun artması nedeniyle gözlemlendiği düşünülmektedir ( $p=0,07$ ) Aynı çalışmada ilaç uyuncu yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük serum kreatinin düzeyi tespit edilmiştir (150).

Lalic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilaç uyuncu daha yüksek olan renal transplant hastalarda daha düşük glomerüler filtrasyon hızı gözlenmiştir ( $p=0,01$ ) (130).

Ancak Garcia ve arkadaşlarının yeni nakil olmuş hastalarda yaptığı çalışmada, ilaç uyuncu daha yüksek olan klinik eczacının yer aldığı grup ile kontrol grubu arasında nakilden 3 ay sonra ortalama serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır [sırasıyla,  $1,65\pm 0,6$  mg/dl ve  $1,77\pm 0,7$  mg/dl;  $p=0,32$ ] (108).

Bu tez çalışmasında, Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak yeni nakil olmuş hasta grubunda kontrol grubu [ $1,11$  ( $0,70-2,19$ ) mg/dL] ve ilaç

uyuncu yüksek olan eğitim grubu [1,18 (0,74-2,22) mg/dL] arasında ortalama serum kreatinin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır ( $p=0,446$ ). Direkt kalsiyum miktarının kontrol grubunda [9,97 (9,16-10,57) mg/dL] eğitim grubuna [9,55 (8,48-10,58) mg/dL] oranla daha fazla olduğu tespit edilirken ( $p=0,024$ ) diğer laboratuvar bulgularında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4).

Bir yıldan fazla süredir nakil olan hasta grubunda eğitim sonrası ilaç uyuncu artarken serum kreatinin, BUN ve ürik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiş ( $p<0,05$ ); hemoglobin ve sodyum düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.9). Yeni nakil grubunda fark olmasa da bir yıldan fazla süredir nakil olan hasta grubunda immunsupresif tedaviye uyuncu arttıkça özellikle böbrek fonksiyonu ile ilişkili laboratuvar bulgularında (kreatinin, BUN, ürik asit) iyileşme gözlenmektedir. Yeni nakil grubunda bu iyileşmenin gözlenmemesinin nedeni çalışma süresi boyunca sınırlı sayıda yeni nakil olan hastanın çalışmaya dahil edilebilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Renal transplantasyon sonrası hastaların sağ kalımı, son otuz yılda önemli ölçüde iyileşmiştir. Bir yılda %95 ve 3-5 yılda yaklaşık %90 sağ kalım oranı beklenmektedir. Ancak hastalar nakil sonrası greft ile ne kadar süre sağlıklı yaşayacağını merak etmektedir (151). Bu tez çalışmasında, yeni nakil olan hastalardan eğitim grubundakilerin nakil sonrası klinik eczacı tarafından verilen eğitime rağmen kontrol grubundakilere oranla ne kadar süre sağlıklı yaşayacaklarına ilişkin daha fazla endişe duydukları tespit edilmiştir ( $p=0,018$ ) (Tablo 4.5). Ayrıca yeni nakil olan hasta grubuna klinik eczacı ile ilk görüşmede ilaç tedavisine uyumsuz olan hastalar uyumlu olan hastalara göre daha fazla "nakil olan böbrekle ne kadar süre sağlıklı yaşayacağını merak ettiği" ve "kullandıkları ilaçlarla ilgili değişiklik yapıldığında daha fazla endişe duyduğu" görülmüştür ( $p=0,001$ ) (Tablo 4.6).

Bir yıldan fazla süredir nakil olan hastalarda ise klinik eczacının eğitimi sonrası belirli faaliyetlerden sonra böbreğe zarar vermekten korkan, nakil sonrası ne kadar süre sağlıklı yaşayacağını merak eden ve nakil sonrası kullanılan ilaçlarla ilgili değişiklik yapıldığında endişe duyan hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.13). Bu sorulara verilen yanıtlar değerlendirildiğinde

klirik eczacının verdiği eğitimle hastaların nakil sonrası s¼reç ve immunsupresif ilaç tedavisine ilgili bilgi d¼zeyinin arttığını g¼rmekteyiz.

Daha ¼nce yapılan çalışmalarda davranışsal, çevresel ve duygusal fakt¼rler ilaç tedavisine olan uyunçsuzluğun nedenleri arasında g¼r¼lmektedir (94, 152). Hastalara verilen eğitimle ilaç tedavisine uyuncu etkileyen fakt¼rlerin azaltılabileceği g¼sterilmiřtir (114-116). Tez alışmamızda yeni nakil olan hasta grubunda klinik eczacı ile 2. g¼r¼řmede kontrol grubundaki hastaların eğitim grubundaki hastalara g¼re daha fazla oranda g¼n içinde verilen çok sayıda ilacı almakta zorlandıkları ( $p<0,001$ ) ve g¼nl¼k rutinden çıktıkları zaman b¼bređi koruması için verilen ilaçları almayı unuttukları ( $p=0,038$ ) saptanmıştır. Yeni nakil olan hasta grubuna klinik eczacı ile ilk g¼r¼řmede tedaviye uyunçsuz olan hastaların uyunçlu olan hastalara g¼re daha fazla oranda g¼nl¼k rutinlerinden çıktıkları zaman b¼bređi koruması için verilen ilaçları almayı unuttukları tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Bir yıldan fazla s¼redir nakil olan hasta grubunda ise, kendilerini depresyonda hissettiği zaman b¼bređi koruması için verilen ilaçlarını almayı atlayan ( $p=0,001$ ), don¼r¼n iyi niyetinden faydalandığını d¼ř¼nen ( $p=0,004$ ) ve g¼nl¼k rutininin çıktığı zaman b¼bređi koruması için verilen ilaçlarını almayı unutan ( $p<0,001$ ) hasta sayılarında klinik eczacı eğitimi sonrası istatistiksel olarak anlamlı azalmaya rastlanmıştır. Çalışmamızda klinik eczacının eğitimi ¼ncesi yeni nakil olan hastaların bir yıldan fazla s¼redir nakil olan hastalara oranla b¼bređe zarar vermekten daha fazla korktuğu [sırasıyla 56 (%90,31) ve 122 (%69,71);  $p=0,001$ ], ancak bir yıldan fazla s¼redir nakil olan hastaların nakil sonrası kullandıkları ilaçlarla ilgili değişiklik yapıldığında daha fazla endişelendiği tespit edilmiştir [sırasıyla 117 (%66,86) ve 20 (%32,26);  $p<0,001$ ]. İmmunsupresif ilaçların doğru kullanılması renal transplantasyon hastaları için hayati ¼nem taşımaktadır. Çalışmamızda da bu konuda hastalara eğitim verilmesiyle hastaların ilaç tedavisine uyuncunun arttığını g¼rmekteyiz. Yeni ve bir yıldan fazla s¼redir nakil olan hastalar karşılaştırıldığında, yeni nakil olan hastalar grefte zarar vermekten daha fazla endişe duyarken, bir yıldan fazla s¼redir nakil olan hastalar uzun s¼redir kullandıkları ilaçlara daha fazla alıştıkları için ilaç değişikliği durumunda yeni nakil hastalara oranla daha fazla endişe duymaktadırlar.

Renal transplantasyon sonrası gebelikte preeklamsi, hipertansiyon, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel diyabet gibi riskler bulunmaktadır. Ek olarak immunsupresif ilaçların yan etki riski ve allogreft fonksiyonunda bozulma riski de bulunmaktadır. Ayrıca gebelik öncesi hastanın ilaçlarının ve ilaç dozlarının yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle gebelik öncesi renal transplantasyon hastalarının transplantasyon konusunda uzmanlaşmış sağlık çalışanlarından danışmanlık alması gerekmektedir. Risklere rağmen nakledilen organ sağlıklı bir şekilde çalıştığı ve immunsupresif ilaç rejimi stabil olduğunda, yani nakilden ortalama bir yıl sonra renal transplantasyon hastaları çocuk sahibi olabilmektedir (153). Ancak nakil hastalarının bu konuda yeterli bilgiye sahip olmadığı görülmektedir. Çalışmamızda klinik eczacı ile 2. görüşmede yeni nakil olan hasta grubunda eğitim grubundaki hastaların %6,45'i (n=2), kontrol grubundaki hastaların ise %32,26'sı (n=10) hastalığından dolayı çocuk sahibi olamayacağını düşünmektedir (p=0,010). Bir yıldan fazla süredir nakil olan hasta grubunda ise hastalığından dolayı çocuk sahibi olamayacağını düşünen hasta sayısında klinik eczacının eğitimi sonrası istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür [sırasıyla 131 (%74,86) ve 23 (%13,14); p<0,001]. Klinik eczacının eğitimi öncesinde bir yıldan fazla süredir nakil olan hastalarda çocuk sahibi olamayacağını düşünen kişi sayısı, yeni nakil olan hasta grubuna oranla istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur [sırasıyla 131 (%74,86) ve 34 (%54,84); p=0,003]. Tez çalışmamızda klinik eczacının eğitimi öncesi böbrek nakli hastaları nakil sonrası çocuk sahibi olma ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadığı görülmektedir. Bu konuda hastalarının nakil sonrası takibini gerçekleştiren sağlık çalışanları tarafından bilgi düzeyinin artırılması gerekmektedir.

Renal transplantasyon hastalarının, beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerine olan uyumunun, ilaç tedavisine uyumlarına göre daha az olduğu bildirilmektedir. İlaçların diğer önlemlerden daha önemli olduğu inancının bu tavrın temel nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu hastalar için diyet modifikasyonları gerekli olsa da, uyumsuz hastaların %10'undan fazlası herhangi bir diyet talimatı almadıklarını belirtmiştir (154). Bu bulgular nakil hastalarının tedavisinde sağlık çalışanları

tarafından hastalara sunulan beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri konusundaki eğitimin önemini göstermektedir.

Obezite hem greft sağkalımı hem de kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca bu hastalarda sık görülen bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle kilo takibine ve düzenli egzersiz yapmaya nakil sonrası dikkat edilmesi gerekmektedir (155). Literatürdeki çalışmalar hastalarda ilk yılda %20'nin üzerinde, ikinci yılda ise %10'nun üzerinde kilo artışı olduğunu göstermektedir (156). Günlük düzenli egzersizler kilo alımını kısıtlamaktadır. Talas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nakil sonrası hastaların %50'den fazlasının düzenli egzersiz yaptığı tespit edilirken (157). Kenawy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların sadece %21'inin düzenli egzersiz yaptığı bildirilmiştir (150).

Sigara kullanımı, mikroalbüminüri riskini artırmaktadır (158). Ayrıca mikroalbüminürinin makroalbüminüriye hızla ilerlemesine ve GFH'nın hızla düşmesine neden olarak, diyabetik nefropatinin hızla ilerlemesine yol açmaktadır. Bu nedenle hastaların nakil sonrası sigara kullanımı istenmemektedir (159).

Nakil sonrası sağlık çalışanları tarafından tüm hastalara dehidrate kalmamaları için günlük ortalama 3 litre sıvı almaları gerektiği söylenmelidir. Gordon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların sadece üçte birinin günde 3 litre sıvı aldıkları bildirilmiştir. Hastaların %60'ı ise sıvı alımı ile ilgili sağlık çalışanlarından herhangi bir öneri almadıklarını belirtmiştir (160).

Bu tez çalışmasında yeni nakil olan hasta grubuna klinik eczacı ile ilk görüşmede ilaç tedavisine uyumlu olan hastalar uyumsuz olan hastalara oranla gün içinde 2-3 litre su içmeye, sigara içilen ortamdan uzak durmaya, düzenli kilo takibi yapmaya, tansiyon takibi yapmaya ve egzersiz/yürüyüş yapmaya daha fazla dikkat ettikleri saptanmıştır ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.6).

Bir yıldan fazla süredir nakil olan hasta grubunda ise günde en az 2-3 litre su içen, sigara içilen ortamdan uzak duran, düzenli olarak kilo takibi yapan, tansiyon takibi yapan ve egzersiz/yürüyüş yapan hasta sayısında klinik eczacı eğitimi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.13). Özellikle tedaviye

uyunçsuz olan hastaların beslenme ve yaşam tarzına da dikkat etmediğini gözlemlemekteyiz. Nakil sonrası dönemin sağlıklı şekilde geçmesi ve greft sağ kalımı için hastaların beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Nakilin ilk dönemlerinde hastalar yaşam tarzı değişikliklerine daha fazla dikkat etmektedirler (122). Çalışmamızda klinik eczacı eğitimi öncesi günde en az 2-3 litre su içen, sigara içilen ortamdan uzak duran, düzenli olarak kilo takibi yapan, düzenli tansiyon takibi yapan ve düzenli/egzersiz yürüyüş yapan kişi sayısı yeni nakil olan grupta bir yıldan fazla süredir nakil olan gruba oranla istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.15).

Yapılan çalışmalarda, nakilden sonra geçen süre arttıkça kişilerin ilaç tedavisine olan uyuncunun ve ilaç kullanma isteklerinin azaldığı gösterilmektedir (122). Tez çalışmamızda, yeni nakil olan hastalarla ilk görüşmede, bir yıldan fazla süredir nakil olan hasta grubuna oranla vericinin ailesine karşı nakil olan böbreği koruması konusunda daha fazla sorumlu olduğunu düşündüğü ( $p<0,05$ ), bir yıldan fazla süredir nakil olan hastaların gün içinde çok sayıda ilacı almakta daha fazla zorlandığı ( $p<0,001$ ) ve daha fazla hastanın immunsupresif ilaçların faydası olup olmadığını anlamadığı ( $p<0,05$ ) saptanmıştır (Tablo 4.15). Bu nedenle sadece nakil sonrası taburculuk sürecinde değil, yıllar içerisinde de tekrarlanarak hastalar immunsupresif tedavileri konusunda bilgilendirilmelidir.

Takrolimusun oral kullanımında 1-2 saat içerisinde maksimum konsantrasyona ulaşırken yemeklerle birlikte emilimi büyük ölçüde azalmaktadır. Bu nedenle takrolimusun yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınması önerilmektedir (161). Çalışmamızda klinik eczacı eğitimi öncesi yeni nakil olan hastaların ( $n=47$ , %75,81) bir yıldan fazla süredir nakil olan hastalara ( $73$ , %60,33) oranla daha fazla takrolimusun yemeklerle olan zamanlamasına dikkat ettiği tespit edilmiştir ( $p=0,037$ ). Hastaların immunsupresif ilaçlarını aç/tok alması konusunda yeterli bilgiye sahip olmadıklarını görmekteyiz. Nakil sonrası taburculuk sürecinde bu konuda bilgi verilse de zaman içerisinde unutulduğu veya önemsenmediği için bu konuda hastaların belirli aralıklarda yeniden bilgilendirilmesi gerekmektedir.



Bu tez çalışmasının bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilebilen yeni böbrek nakli hasta sayısının sınırlı sayıda kaldığı görülmektedir. Bu durum hasta popülasyonunun sıklığının çok geniş olmaması ve çalışmanın doktora tezi kapsamında süresinin belirli olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak yine de çalışma süresi boyunca hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, çok sayıda faktör ve ilaç uyumsuzluğu arasındaki ilişkiyi saptama konusunda muhtemelen yetersiz kalmıştır. Her ne kadar ilaç uyuncunun tespit edilmesi için hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşılsa da ilaç uyumsuzluğu ve makul şekilde ilişkilendirilen çok sayıda faktörü incelemek için çok daha geniş bir çalışma örneği gerekmektedir.

İlaç uyuncunu ölçerken ITUÖ, MTUÖ ölçekleri uygulanmış ve immunsupresif ilaç konsantrasyonları takip edilmiştir. Hastaların kullandıkları tablet sayılarına bakılmamış kendi bildirimlerine dayanarak ölçekler hastalara uygulanmıştır.

İlk ve ikinci görüşmelerde hastaların immunsupresif tedaviye uyuncu klinik eczacı tarafından değerlendirilmektedir. Çalışmadan bağımsız bir kişinin tedaviye uyuncu değerlendirmesi daha objektif bir değerlendirme sağlayacaktır.

Klinik eczacının eğitiminden 3 ay sonra hastaların ilaç uyuncu değerlendirilmiştir. İlaç uyuncunun uzun vadedeki durumu önemli bir konu olduğu için eğitimin tamamlanmasından sonra ilaç uyuncunun daha uzun süre devam edip etmeyeceğini bilmek daha faydalı olacaktır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Renal transplantasyon sonrası greft reddi sıklıkla gözlenmektedir. Ancak son yıllarda immunsupresif ilaçların kullanılması sonucu akut reddedilme oranında azalma sağlanmıştır. Bu ilaçların kullanımı, organ transplantasyonunda başarı oranını ileri derecede artırmış ve rutin olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır.

İmmunsupresif ilaçlara uyunç, greft sağkalımı için en önemli faktörlerden biridir. İmmunsupresif tedaviye uyunç ile nakledilen bir greftin reddedilmesi ve kaybı, fiziksel veya zihinsel işlevlerin bozulması, gereksiz ağrı veya erken ölümler, daha fazla sayıda hastaneye yatış ve sonuç olarak daha yüksek tedavi masrafları önlenmektedir.

Multidisipliner ekip içerisinde eczacıların yer alması özellikle ilaç uyuncunun değerlendirilmesi ve uyuncun iyileştirilmesinde önemli role sahiptir. Literatürde immunsupresif tedaviye uyuncu artırmaya yönelik müdahaleleri içeren sınırlı çalışma bulunmakla birlikte müdahalelerin immunsupresif tedaviye uyuncu ve erişkin renal transplant hastaların sağlık bakımı sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendiren ileriye dönük çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada yeni nakil olan hasta grubunda klinik eczacının immunsupresif tedaviye uyunca ve takrolimus kan düzeylerine katkıları olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hasta grubunda klinik eczacının hastaların laboratuvar bulgularının (Ör: kreatinin, proteinüri, ürik asit...) iyileştirilmesine, hastaneye başvuru sayısının, akut rejeksiyon sayısının, NOHAT ve NODAT varlığının azaltılmasına katkı sağlayamadığı tespit edilmiştir.

Bir yıldan fazla süredir nakil olan hasta grubunda ise klinik eczacının immunsupresif tedaviye olan uyunca, takrolimus kan düzeylerine, kreatinin, BUN, ürik asit, hemoglobin gibi laboratuvar bulgularının iyileştirilmesine ve immunsupresif ilaç maliyetlerinden tasarruf edilmesine katkıları olduğu gösterilmiştir.

Hem yeni nakil hem de bir yıldan fazla süredir nakil olan grupların klinik eczacı eğitimi sonrası anket sorularına verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde, hastaların nakil sonrası yapılması gerekenler konusunda hastaların bilgilenebilmesine klinik eczacının katkı sağladığı tespit edilmiştir.

Klinik eczacıların renal transplantasyon sonrası hasta takibinde multidisipliner ekip içerisinde yer almasının yaygınlaştırılmasının renal transplant hasta sonuçlarında iyileşme ve ilaç maliyetinde azalma sağlayacağı düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Schnitzler MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant.* 2014;14 Suppl 1:11-44.
2. Budde K, Giessing M, Liefeldt L, Neumayer HH, Glander P. [Modern immunosuppression following renal transplantation. Standard or tailor made?]. *Urologe A.* 2006;45(1):9-17.
3. Arellano EM, Campistol JM, Oppenheimer F, Rovira J, Diekmann F. Sirolimus monotherapy as maintenance immunosuppression: single-center experience in 50 kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2131-4.
4. Dickenmann MJ, Nickleit V, Tsinalis D, Gurke L, Mihatsch MJ, Thiel G. Why do kidney grafts fail? A long-term single-center experience. *Transpl Int.* 2002;15(9-10):508-14.
5. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 2004;77(5):769-76.
6. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schafer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int.* 2005;18(10):1121-33.
7. De Geest S, Abraham I, Moons P, Vandeputte M, Van Cleemput J, Evers G, et al. Late acute rejection and subclinical noncompliance with cyclosporine therapy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17(9):854-63.
8. Tanriover B, Stone PW, Mohan S, Cohen DJ, Gaston RS. Future of Medicare immunosuppressive drug coverage for kidney transplant recipients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1258-66.
9. Vlaminc H, Maes B, Evers G, Verbeke G, Lerut E, Van Damme B, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2004;4(9):1509-13.
10. Lerut E, Kuypers DR, Verbeken E, Cleutjens J, Vlaminc H, Vanrenterghem Y, et al. Acute rejection in non-compliant renal allograft recipients: a distinct morphology. *Clin Transplant.* 2007;21(3):344-51.
11. Belaiche S, Decaudin B, Dharancy S, Gautier S, Noel C, Odou P, et al. Factors associated with the variability of calcineurin inhibitor blood levels in kidney recipients grafted for more than 1 year. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018;32(1):88-97.
12. İşlekel H. Böbrek fonksiyonları ve bozuklukları. Onat T EK, Sözmen EY, editorler. İnsan Biyokimyası. Türkiye: Palme Yayıncılık; 2002.

13. Orçun GA, Özkan G. Böbrek Anatomisi. Turgay A ÖG, İsmail K, editorler. Böbrek Fizyopatolojisi. Türkiye: Reaktif info@kitapmasasi.com; 2017.
14. Fabian J, George JA, Etheredge HR, van Deventer M, Kalyesubula R, Wade AN, et al. Methods and reporting of kidney function: a systematic review of studies from sub-Saharan Africa. *Clin Kidney J.* 2019;12(6):778-87.
15. Malvezzi P, Rostaing L. Renal transplantation in 2016: Novel approaches to improve recipient and allograft outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(2):73-4.
16. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23(5):281-6.
17. Carrel A. La technique operatoire des anastomosis vasculaires, et la transplantation des visceres. *Lyon Med.* 1902;98:859-64.
18. Ulman E. Experimentelle Nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr.* 1902;15:281.
19. Hamilton DN, Reid WA, Yu Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet.* 1984;159(3):289-94.
20. Guild WR, Harrison JH, Merrill JP, Murray J. Successful homotransplantation of the kidney in an identical twin. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1955;67:167-73.
21. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest.* 1955;34(2):327-82.
22. Haberal M. Historical evolution of kidney and liver transplantation in Turkey. *Transplant Proc.* 1995;27(5):2771-4.
23. Elmi M BD, Rafael M. Kidney transplantation across the globe: the good and bad [Internet]. 2021 [Erişim Tarihi 10 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://www.thelancet.com/campaigns/kidney/updates/kidney-transplantation-across-the-globe>.
24. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Doku, Organ Nakli Ve Diyaliz Hizmetleri Dairesi Başkanlığı [Internet]. 2021 [Erişim Tarihi 10 Ocak 2021]. Erişim adresi: <http://organ.saglik.gov.tr>
25. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int.* 2013;84(3):622-3.
26. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(5):917-22.
27. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for

- transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(6):1293-6.
- 28.Mital D, Hammes E. Indications for Renal Transplantation. Saclarides T. MJ, Millikan K, editors. *Common Surgical Diseases.* New York: Springer; 2005.
- 29.Holechek MJ AG. Kidney Transplantation. Ohler L. CS, editors. *Core Curriculum for Transplant Nurses.* Washington: Mosby Elseiver; 2008.
- 30.Traitanon O, Gallon L. Indications for Renal Transplantation: Evaluation of Transplant Candidates. *Kidney Transplantation, Bioengineering and Regeneration.* United States: Academic Press; 2017. p. 187-97.
- 31.Damman J, Schuurs TA, Ploeg RJ, Seelen MA. Complement and renal transplantation: from donor to recipient. *Transplantation.* 2008;85(7):923-7.
- 32.Helantera I, Honkanen E, Huhti J, Isoniemi H, Jalanko H, Lempinen M, et al. Living donor kidney transplantation. *Duodecim.* 2017;133(10):937-44.
- 33.Keven K, Aktürk S. Transplantasyona Hazırlık Verici. Türkmen A, Editor. *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri.* Ankara: BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic.; 2016.
- 34.Shrestha B. Immunology for Renal Transplantation: A Review. Shrestha, J *Transplant Technol Res.* 2014;4(1):2-7.
- 35.Park SB, Kim JK, Cho KS. Complications of renal transplantation: ultrasonographic evaluation. *J Ultrasound Med.* 2007;26(5):615-33.
- 36.Irshad A, Ackerman S, Campbell AS, Anis M. An overview of renal transplantation: current practice and use of ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR.* 2009;30(4):298-314.
- 37.Bush WW. Overview of transplantation immunology and the pharmacotherapy of adult solid organ transplant recipients: focus on immunosuppression. *AACN Clin Issues.* 1999;10(2):253-69; quiz 304-6.
- 38.Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandeicorn EF, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):30.
- 39.Çakır Ü. Posttransplant Erken Dönemde İmmünesupresif İlaç Yönetimi. Türkmen A, editor. *Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri.* Ankara: BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri San. Tic; 2016.
- 40.Borel JF. Cyclosporin and its future. *Prog Allergy.* 1986;38:9-18.
- 41.Kahan BD. Cyclosporine: the agent and its actions. *Transplant Proc.* 1985;17(4 Suppl 1):5-18.
- 42.Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet.* 1979;2(8151):1033-6.

43. Calne RY, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, White DJ, Evans DJ, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. 1978. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(9):1751-6.
44. Tisone G, Orlando G, Mercadante E, Vennarecci G, Pisani F, Buonomo O, et al. Neoral versus Sandimmune in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 1998;30(5):1749-50.
45. Frei UA, Neumayer HH, Buchholz B, Niese D, Mueller EA. Randomized, double-blind, one-year study of the safety and tolerability of cyclosporine microemulsion compared with conventional cyclosporine in renal transplant patients. International Sandimmun Neoral Study Group. *Transplantation*. 1998;65(11):1455-60.
46. Brennan DC, Barbeito R, Burke J, Brayman K, Greenstein S, Chang T. Safety of Neoral conversion in maintenance renal transplant patients: A one-year, double-blind study. NOVARTIS OLN-353 Study Group. *Kidney Int* 1999;56(2):685-91.
47. Han K Pillai VC, Venkataramanan R. Population pharmacokinetics of cyclosporine in transplant recipients. *AAPS J*. 2013;15(4):901-12.
48. Rodrigo E, Ruiz JC, Angeles de Cos M, Ruiz J, Gago M, Pinera C, et al. Correlation of C0 and C2 levels with cyclosporine side effects in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41(6):2328-31.
49. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481-508.
50. Claes K, Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Effect of different immunosuppressive regimens on the evolution of distinct metabolic parameters: evidence from the Symphony study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(2):850-7.
51. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic findings from 2-year protocol biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*. 1998;66(12):1736-40.
52. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(6):404-30.
53. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):374-84.
54. Fulton B, Markham A. Mycophenolate mofetil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs*. 1996;51(2):278-98.
55. Cellcept (mycophenolate mofetil) [Internet]. 2013 [Erişim Tarihi 10 Ocak 2021]. Erişim adresi: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/050722s021,050723s019,050758s019,050759s024lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050722s021,050723s019,050758s019,050759s024lbl.pdf)

56. Myfortic (mycophenolic acid) (Internet]. 2009 [Erişim Tarihi 10 Ocak 2021]. Erişim adresi:[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/050791s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050791s007lbl.pdf)
- 57.Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2004;4(2):231-6.
- 58.Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant.* 2006;6(5 Pt 2):1111-31.
- 59.Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(1):13-58.
- 60.Davies NM, Grinyo J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche HU, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2007;22(9):2440-8.
- 61.Platz KP, Sollinger HW, Hullett DA, Eckhoff DE, Eugui EM, Allison AC. RS-61443--a new, potent immunosuppressive agent. *Transplantation.* 1991;51(1):27-31.
- 62.Van Os EC, Zins BJ, Sandborn WJ, Mays DC, Tremaine WJ, Mahoney DW, et al. Azathioprine pharmacokinetics after intravenous, oral, delayed release oral and rectal foam administration. *Gut.* 1996;39(1):63-8.
- 63.Bäckman L, Kreis H, Morales JM, Wilczek H, Taylor R, Burke JT. Sirolimus steady-state trough concentrations are not affected by bolus methylprednisolone therapy in renal allograft recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(1):65-8.
- 64.Lai JH, Tan TH. CD28 signaling causes a sustained down-regulation of I kappa B alpha which can be prevented by the immunosuppressant rapamycin. *J Biol Chem.* 1994;269(48):30077-80.
- 65.Pascual J. Everolimus in clinical practice--renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21 Suppl 3:iii18-23.
- 66.Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1451-62.
- 67.Moreau A, Varey E, Anegon I, Cuturi MC. Effector mechanisms of rejection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(11).
- 68.Mengel M, Sis B, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2012;12(3):563-70.
- 69.Port FK. Organ donation and transplantation trends in the United States, 2001. *Am J Transplant.* 2003;3 Suppl 4:7-12.



70. Kumar V AA, Fausto N, Mitchell RN. Robins Temel Patoloji, İmmün Sistem Hastalıkları. 2007. 108-32 p.
71. Tilson HH. Adherence or compliance? Changes in terminology. *Ann Pharmacother.* 2004;38(1):16-2.
72. Burkhart PV, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh.* 2003;35(3):207.
73. Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant.* 2009;9(1):35-41.
74. Achille MA, Ouellette A, Fournier S, Vachon M, Hebert MJ. Impact of stress, distress and feelings of indebtedness on adherence to immunosuppressants following kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2006;20(3):301-6.
75. Johnston A. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation. *Eur J Hosp Pharm.* 2013;20(5):302-7.
76. De Geest S, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003;2(4):323.
77. Nevins TE, Matas AJ. Medication noncompliance: another iceberg's tip. *Transplantation.* 2004;77(5):776-8.
78. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care.* 2005;43(6):521-30.
79. Chisholm MA, Kwong WJ, Spivey CA. Associations of characteristics of renal transplant recipients with clinicians' perceptions of adherence to immunosuppressant therapy. *Transplantation.* 2007;84(9):1145-50.
80. Gordon EJ, Gallant M, Sehgal AR, Conti D, Siminoff LA. Medication-taking among adult renal transplant recipients: barriers and strategies. *Transpl Int.* 2009;22(5):534-45.
81. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation.* 2007;83(7):858-73.
82. Butler JA, Peveler RC, Roderick P, Smith PW, Horne R, Mason JC. Modifiable risk factors for non-adherence to immunosuppressants in renal transplant recipients: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(12):3144-9.
83. Morrissey PE, Reinert S, Yango A, Gautam A, Monaco A, Gohh R. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: the role of noncompliance. *Transplant Proc.* 2005;37(5):2044-7.
84. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.

85. Hansen R, Seifeldin R, Noe L. Medication adherence in chronic disease: issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant Proc.* 2007;39(5):1287-300.
86. Schafer-Keller P, Steiger J, Bock A, Denhaerynck K, De Geest S. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(3):616-26.
87. Brahm MM, Manfro RC, Mello D, Cioato S, Goncalves LF. Evaluation of adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplantation by control of medication dispensing. *Transplant Proc.* 2012;44(8):2391-3.
88. Weng FL, Chandwani S, Kurtyka KM, Zacker C, Chisholm-Burns MA, Demissie K. Prevalence and correlates of medication non-adherence among kidney transplant recipients more than 6 months post-transplant: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2013;14:261.
89. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther.* 1999;21(6):1074-90.
90. Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR, Ribisl PM, Sevick MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Controlled Clinical Trials.* 2000;21(5):188-94.
91. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2001;26(5):331-42.
92. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:217047.
93. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). *Patient Educ Couns.* 2005;59(1):13-20.
94. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of an immunosuppressant therapy adherence barrier instrument. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(1):181-8.
95. Lennerling A, Forsberg A. Self-Reported Non-Adherence and Beliefs About Medication in a Swedish Kidney Transplant Population. *The Open Nursing Journal.* 2012;6:41-6.
96. Dobbels F, Berben L, De Geest S, Drent G, Lennerling A, Whittaker C, et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. *Transplantation.* 2010;90(2):205-19.
97. Madran B, Karayurt Ö, Spivey CA, Chisholm-Burns MA. Organ Nakli Alıcıları İçin İmmunosupresif Tedaviye Uyum Ölçeği: Türkçe Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci.* 2016;8(4):324-34.

98. Jacobi J. Clinical pharmacists: practitioners who are essential members of your clinical care team. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(5):571-7.
99. Aypar E, Mesut S, Izzettin FV. New era in pharmacy: Its place in clinical pharmacy and health system. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*. 2014;30:48-51.
100. The European Society of Clinical Pharmacy. What is Clinical Pharmacy? [Internet]. 2021 [Erişim tarihi: 10 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://www.escpweb.org/content/escp-mission-vision>
101. T.C. Sağlık Bakanlığı Eczacılıkta Uzmanlık Kurulu. Klinik Eczacılık Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredatı. 2021 [Erişim tarihi: 10 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/14837,klinik-eczacilik-cekirdek-egitim-mufredati-07022018pdf.pdf?0>.
102. Pharmacy ACoC. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816-7.
103. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant*. 2009;9(11):2597-606.
104. Group KDIGO. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.
105. Mitchell JF. Pharmacist involvement as a member of a renal transplant team. *Am J Hosp Pharm*. 1976;33(1):55-8.
106. Bril F, Castro V, Centurion IG, Espinosa J, Keller GA, Gonzalez CD, et al. A systematic approach to assess the burden of drug interactions in adult kidney transplant patients. *Curr Drug Saf*. 2016;11(2):156-63.
107. Tecen-Yucel K, Bayraktar-Ekincioglu A, Yildirim T, Yilmaz SR, Demirkan K, Erdem Y. Assessment of clinically relevant drug interactions by online programs in renal transplant recipients. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(10):1291-6.
108. Garcia MF, Bravin AM, Garcia PD, Contti MM, Nga HS, Takase HM, et al. Behavioral measures to reduce non-adherence in renal transplant recipients: a prospective randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(11):1899-905.
109. Sam S, Guerin A, Rieutord A, Belaiche S, Bussieres JF. Roles and impacts of the transplant pharmacist: a systematic review. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71(5):324-37.
110. Vural B, Acar OT, Topsever P, Filiz TM. Modifiye Morisky Ölçeğinin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2012;3(4):17-20.
111. Koschack J, Marx G, Schnakenberg J, Kochen MM, Himmel W. Comparison of two self-rating instruments for medication adherence assessment in hypertension revealed insufficient psychometric properties. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(3):299-306.

112. Voils CI, Hoyle R, Thorpe CT, Maciejewski ML, Yancy WS. Improving the measurement of self-reported medication non-adherence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64:250-4.
113. Dharancy S, Giral M, Tetaz R, Fatras M, Dubel L, Pageaux GP. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. *Clin Transplant*. 2012;26(3):E293-9.
114. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, Russell C, De Geest S. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transpl Int*. 2009;22(8):780-97.
115. Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant*. 2001;15(5):330-6.
116. De Geest S, Schafer-Keller P, Denhaerynck K, Thannberger N, Kofer S, Bock A, et al. Supporting medication adherence in renal transplantation (SMART): a pilot RCT to improve adherence to immunosuppressive regimens. *Clin Transplant*. 2006;20(3):359-68.
117. Hardstaff R, Green K, Talbot D. Measurement of compliance posttransplantation—The results of a 12-month study using electronic monitoring. *Transplant Proc*. 2003;35:769-97.
118. Russell C, Conn V, Ashbaugh C, Madsen R, Wakefield M, Webb A, et al. Taking immunosuppressive medications effectively (TIMELink): A pilot randomized controlled trial in adult kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2011;25:864-70.
119. Lamba S, Nagurka R, Desai KK, Chun SJ, Holland B, Koneru B. Self-reported nonadherence to immunosuppressant therapy in liver transplant recipients: demographic, interpersonal, and intrapersonal factors. *Clin Transplant*. 2012;26:328e35.
120. Sankaranarayanan J, Collier D, Furasek A, Reardon T, Smith LM, McCartan M, et al. Rurality and other factors associated with adherence to immunosuppressant medications in community dwelling solid-organ transplant recipients. *Res Social Adm Pharm* 2012;8:228e39.
121. Butkus DE, Dottes A, Meydrech EF, Barber WH. Effect of poverty and other socioeconomic variables on renal allograft survival. *Transplantation* 2001;72:261e6.
122. Belaiche S, Decaudin B, Dharancy S, Noel C, Odou P, Hazzan M. Factors relevant to medication non-adherence in kidney transplant: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(3):582-93.
123. Meier-Kriesche HU SJ, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004;4:378-83.

124. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011;11:450-62.
125. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Pochinco D, Birk PE, Ho J, et al. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. *Am J Transplant.* 2015;15(11):2921-30.
126. Nevins TE, Kruse L, Skeans MA, Thomas W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int.* 2001;60(4):1565-70.
127. Morisky DE, Green L, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-74.
128. Delacroix S, Chokka RG,, Worthley SG. Hypertension: pathophysiology and treatment. *J Neurol Neurophysiol.* 2014, 5:6
129. Nevins TE, Thomas W. Quantitative patterns of azathioprine adherence after renal transplantation. *Transplantation.* 2009;87(5):711-8.
130. Lalic J, Velickovic-Radovanovic R, Mitic B, Paunovic G, Cvetkovic T. Immunosuppressive medication adherence in kidney transplant patients. *Med Princ Pract.* 2014;23(4):351-6.
131. Farney AC, Doares W, Kaczorski S, Rogers J, Stratta RJ. Cost-effective immunosuppressive options for solid organ transplantation: a guide to lower cost for the renal transplant recipient in the USA. *Immunotherapy.* 2010;2(6):879-88.
132. James A, Mannon RB. The Cost of Transplant Immunosuppressant Therapy: Is This Sustainable?. *Curr Transplant Rep.* 2015;2(2):113-121.
133. Chisholm MA, VL, Mulloy LL, Muralidharan J, Martin BC, DiPiro JT. Pharmaceutical care services reduce the cost of medications prescribed in renal transplant clinic patients. *Pharmacotherapy.* 20:1280-2000.
134. Tschida S, Aslam S, Khan TT, Sahli B, Shrank WH, Lal LS. Managing specialty medication services through a specialty pharmacy program: the case of oral renal transplant immunosuppressant medications. *J Manag Care Pharm.* 2013;19(1):26-41.
135. Vollenweider LJ DJ, Chisholm MA. Economic evaluation of direct patient care pharmacy services to renal transplant clinic patients. *Am J Transplant.* 2001;1:273.
136. McAdams-Demarco MA, Grams ME, Hall EC, Coresh J, Segev DL. Early hospital readmission after kidney transplantation: patient and center-level associations. *Am J Transplant.* 2012;12(12):3283-8.
137. Leppin AL, Gionfriddo MR, Kessler M, Brito JP, Mair FS, Gallacher K, et al. Preventing 30-day hospital readmissions: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1095-107.

138. Merkow RP, Ju MH, Chung JW, Hall BL, Cohen ME, Williams MV, et al. Underlying reasons associated with hospital readmission following surgery in the United States. *JAMA*. 2015;313(5):483-95.
139. McAdams-Demarco MA, Grams ME, King E, Desai NM, Segev DL. Sequelae of early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(2):397-403.
140. Luan FL, Barrantes F, Roth RS, Samaniego M. Early hospital readmissions post-kidney transplantation are associated with inferior clinical outcomes. *Clin Transplant*. 2014;28(4):487-93.
141. Englesbe MJ, Dimick JB, Fan Z, Baser O, Birkmeyer JD. Case mix, quality and high-cost kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2009;9(5):1108-14.
142. Harhay M, Lin E, Pai A, Harhay MO, Huverserian A, Mussell A, et al. Early rehospitalization after kidney transplantation: assessing preventability and prognosis. *Am J Transplant*. 2013;13(12):3164-72.
143. Jones CE, Hollis RH, Wahl TS, Oriel BS, Itani KM, Morris MS, et al. Transitional care interventions and hospital readmissions in surgical populations: a systematic review. *Am J Surg*. 2016;212(2):327-35.
144. Goldfield NI, McCullough EC, Hughes JS, Tang AM, Eastman B, Rawlins LK, et al. Identifying potentially preventable readmissions. *Health Care Financ Rev*. 2008;30(1):75-91.
145. Griffin SP, Nelson JE. Impact of a clinical solid organ transplant pharmacist on tacrolimus nephrotoxicity, therapeutic drug monitoring, and institutional revenue generation in adult kidney transplant recipients. *Prog Transplant*. 2016;26(4):314-21.
146. Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, Shyu S, Shellmer DA, DiMartini AF, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation*. 2009;88(5):736-46.
147. Mathis AS. Managed care implications of improving long-term outcomes in organ transplantation. *Am J Manag Care*. 2015;21(1 Suppl):s24-30.
148. Memon SS, Tandon N, Mahajan S, Bansal VK, Krishna A, Subbiah A. The prevalence of new onset diabetes mellitus after renal transplantation in patients with immediate posttransplant hyperglycemia in a tertiary care centre. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(6):871-5.
149. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4(8 Suppl):S30-6.
150. Kenawy AS, Gheith O, Al-Otaibi T, Othman N, Abo Atya H, Al-Otaibi M, et al. Medication compliance and lifestyle adherence in renal transplant recipients in Kuwait. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1477-86.

151. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(8):1545-9.
152. Chisholm MA. Identification of medication-adherence barriers and strategies to increase adherence in recipients of renal transplants. *Manag Care Interface*. 2004;17(9):44-8.
153. Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, Sanghavi MK, Welge J, Johansen R, et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):24.
154. Zeltzer SM, Taylor DO, Tang WH. Long-term dietary habits and interventions in solid-organ transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(11):1357-65.
155. Dumler F, Kilates C. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr*. 2007;17(1):97-102.
156. Hoogeveen EK, Aalten J, Rothman KJ, Roodnat JI, Mallat MJ, Borm G, et al. Effect of obesity on the outcome of kidney transplantation: a 20-year follow-up. *Transplantation*. 2011;91(8):869-74.
157. Talas MS, Bayraktar N. Kidney transplantation: determination of the problems encountered by Turkish patients and their knowledge and practices on healthy living. *J Clin Nurs*. 2004;13:580-8.
158. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 1 diabetes. *JAMA*. 1991;265(5):614-7.
159. Stegmayr B, Lithner F. Tobacco and end stage diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6598):581-2.
160. Gordon EJ. Self-care strategies and barriers among kidney transplant recipients: a qualitative study. *Chronic illness*. 2009;5(2):75-91.
161. Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(3):289-97.

## 8. EKLER

## EK-1: Hasta İzlem Formu-1

## Yeni Böbrek Nakli Olmuş Hastalar İçin Hasta İzlem Formu

<b>Hasta Adı- Soyadı:</b>	<b>Dosya No:</b>
Cinsiyet:	Doğum Tarihi:
BKİ:	Eğitim:
Yeniden başvuru sayısı (3 ay içerisinde):	Başvuru nedeni:
Akut nefrotoksisite sayısı:	
Renal transplantasyon türü:	Renal transplantasyon tarihi:
Charlson komorbidite skoru:	NOHAT varlığı: var/yok NODAT varlığı: var/yok
Kullanılan immunsupresif ilaç adı ve dozu:	İmmunsupresif ilaç kullanım süresi:
Diyaliz tipi ve süresi:	HLA eşleşmesi:
Steroid dozu (mg/gün):	
Mikofenolat dozu (mg/gün):	
İlaç sayısı/gün:	Tablet sayısı/gün:
3.Ay kan düzeyi:	ITAS skoru:



**İlaç Tedavisi:**

İlaçlar	İlk Görüşme Tarihi:	İkinci Görüşme Tarihi:

**Laboratuvar Bulguları:**

	İlk Görüşme Tarihi:	İkinci Görüşme Tarihi:
Kreatin (Kan)		
GFR		
Proteinüri		
BUN		
Ürik Asit		
Sodyum (Na)		
Klor (Cl)		
Potasyum(K)		
Magnezyum (Mg)		
Direkt Kalsiyum (Ca)		
Fosfor (P)		
Prokalsitonin		
Serum albumin		

**EK-2: Morisky Tedaviye Uyunc Ölçeği-4**

<b>Morisky Tedaviye Uyunc Ölçeği-4</b>		
<b>Soru numarası</b>	<b>Soru</b>	<b>Cevaplar</b>
1	İlacınızı almayı unutuyor musunuz?	Evet/Hayır
2	İlacınızı zamanında almayı unutur musunuz	Evet/Hayır
3	Kendinizi iyi hissettiğinizde ilaç almayı bırakıyor musunuz?	Evet/Hayır
4	İlaç aldığınızda kendinizi kötü hissederseniz ilaç almayı bırakır mısınız?	Evet/Hayır
Puanlama: Her 'Evet' yanıtı için 1 puan olarak puanlanır. Toplamda '0' puan tedaviye 'uyuncu', '1' ve üzeri puan ise tedaviye 'uyunçsuzluğu' ifade etmektedir		

### **EK-3: Renal Transplant Hastalarını Değerlendirme Anketi**

Bu alışma, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı iş birliği ile, böbrek nakli hastalarının nakil sonrası endişe, donöre karşı hissettikleri suçluluk duygusu, sorumluluk ve nakil sonrası verilen ilaçlara uyuncunu değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Ankete katılıp katılmamak tamamıyla size bağlıdır; ancak ankete katılmaya karar verirsiniz, verdiğiniz cevaplar gizli tutulacak ve sadece bilimsel çalışmada değerlendirilmek üzere anonimize edilerek kullanılacaktır.

Bu anket demografik sorulardan ve değerlendirme sorularından oluşan 2 bölümden ve toplam 33 sorudan oluşmaktadır. Yaklaşık 5 dakika zamanınızı alacak bu ankette yanıtlarınızı, soruların altında/yanında yer alan seçenekler arasından uygun kutucuğa çarpı koyarak belirtiniz. Sorulara sizin için en uygun olan seçeneği belirleyerek cevap vermeniz bizler için önemlidir.

Ankete katıldığınız ve zaman ayırdığınız için teşekkür ederiz.

Evet, ankete katılmak istiyorum.

#### **Bölüm 1: Demografik Bilgiler**

Hasta ile görüşme tarihi:

Doğum tarihi (yıl):

Cinsiyet:  Kadın  Erkek

Renal transplantasyon tarihi (ay):

Renal transplantasyon türü:

Kullanılan immunsupresif ilaçların adı:

İmmunsupresif ilaçların kullanım süresi:

**Bölüm 2:** Bu bölümde, böbrek nakli hastalarının nakil sonrası endişe, donöre karşı hissettikleri suçluluk duygusu, sorumluluk ve nakil sonrası verilen ilaçlara uyuncunu değerlendirmek amacıyla 26 adet soru yer almakta ve size uygun olan seçeneği işaretlemeniz beklenmektedir.

	Katılıyorum	Kararsızım	Katılmıyorum
Belirli faaliyetlerde bulunmaktan çekiniyorum çünkü nakil olan böbreğime zarar vermekten korkuyorum			
Nakil olan böbreğimle ne kadar süre sağlıklı yaşayacağımı merak ediyorum.			
Nakil sonrası kullandığım ilaçlarla ilgili değişiklik yapıldığında endişeleniyorum			
Donörün böbreğini bana vermesinden dolayı kendimi suçlu hissediyorum			
Donörün iyi niyetinden faydalandığımı düşünüyorum			
Donörün / donörün ailesinin baskısını hissediyorum			
İyileşmek için transplantasyon ekibine karşı gerekli sorumluluğu aldığımı düşünüyorum			
Arkadaşlarım ve aileme karşı böbreğimi koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum			
Vericinin / bağışçının ailesine karşı nakil olan böbreği koruma konusunda sorumlu olduğumu düşünüyorum			
Gün içinde verilen çok sayıda ilacı almak bana zor geliyor			
Böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımın bana faydası olup olmadığını anlayamıyorum.			
Depresyonda hissettiğim zamanlarda bazen böbreğimi koruması için verilen ilacımı almayı atlıyorum			
İyi hissettiğimde bazen böbreğimi koruması için verilen ilacımı almayı atlıyorum			

Günlük rutininimden çıktığımda böbreğimi koruması için verilen ilaçlarımı almayı unutuyorum			
Etken maddesi takrolimus olan ilacımı yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alıyorum			
Etken maddesi siklosporin olan ilacımı aç veya tok olarak kullanabileceğimi biliyorum			
Günde en az 2-3 litre su içiyorum			
Sigara içilen ortamdan uzak duruyorum			
Evimde evcil hayvan besliyorum			
Düzenli olarak kilo takibi yapıyorum			
Düzenli olarak tansiyon takibi yapıyorum			
Düzenli egzersiz ve yürüyüş yapıyorum			
Arada hekimin bilgisi dışında ilaç kullanıyorum			
Arada hekimin bilgisi dışında gıda takviyesi kullanıyorum			
Nakil sonrası vitamin takviyesi alıyorum			
Hastalığımın dolayı çocuk sahibi olamayacağımı düşünüyorum			

**EK-4: İmmünespresif Tedaviye Uyum Ölçeği (İTUÖ)**

<b>Skor</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>% sıklık</b>	0	1-20	21-50	>50
1) Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı unuttuğunuz için kaç kez almadınız?				
2) Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı alırken dozunda ve/veya saatinde kaç kez yanlışlık yaptınız?				
3) Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı yan etkileri nedeniyle kendinizi kötü hissetmenizden dolayı kaç kez almadınız?				
4) Son 3 ay içerisinde organ reddini önleyecek ilaçlarınızı sizin dışınızda bir nedenden dolayı (rapor, eczane, vb) kaç kez almadınız?				
<b>İTAS skor; ≤11 (mükemmel olmayan uyunç)</b>	<b>=12 (mükemmel uyunç)</b>			



**Laboratuvar Bulguları:**

	İlk Görüşme Tarihi:	İkinci Görüşme Tarihi:
Kreatin (Kan)*		
GFR*		
Proteinüri*		
BUN		
Ürik Asit		
Sodyum (Na)		
Klor (Cl)		
Potasyum(K)		
Magnezyum (Mg)		
Direkt Kalsiyum (Ca)		
Fosfor (P)		
Prokalsitonin		
Serum albumin		

**İmmüsupresif İlaçların Kan Düzeyi Takibi:**

	İlk Görüşme Tarihi:	İkinci Görüşme Tarihi:
İlacın alınma saati		
Kan verme saati		
İmmüsupresif ilaç dozu		
Kan Düzeyi		
ITAS skoru		
Morisky uyunç ölçeği		



## EK-6: Tez Çalışması İle İlgili Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 2305

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 18 ARALIK 2018 SALI  
Toplantı No : 2018/30  
Proje No : GO 18/1174 (Değerlendirme Tarihi: 18.12.2018)  
Karar No : GO 18/1174-14

Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. S. Kutay DEMİRKAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Yunus ERDEM, Doç. Dr. Tolga YILDIRIM, Uzm. Dr. Müge Üzerk KİBAR, Uzm. Dr. Jabrayil JABRAYİLOV, Uzm. Dr. Ceren ÖNAL ile birlikte çalışacakları ve Uzm. Ecz. Kamer Tecen YÜCEL'in doktora tezi olan, GO 18/1174 kayıt numaralı, "Renal Transplantasyon Hastalarında Immunsupresif Tedavinin Takibi ve Tedaviye Uyuncun İyileştirilmesi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2019-01 Temmuz 2020 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU	(Başkan)	10 Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)
2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU	(Üye)	11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım S/	(Üye)	<b>[KATILMADI]</b> 12. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
4. Prof. Dr. Necdet S/ GILAM	(Üye)	<b>[KATILMADI]</b> 13. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL	(Üye)
İZİNLİ 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU	(Üye)	14. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	(Üye)
İZİNLİ 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL	(Üye)	15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Üye)	İZİNLİ 16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	(Üye)
8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEŞ	(Üye)	17. Av. Meltem ONURLU	(Üye)
9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	(Üye)		

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

06100 Sıhhiye-Ankara

Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

**EK-7: Turnitin Ekran Çıktısı ve Dijital Makbuz**

## Digital Receipt

This receipt acknowledges that **Turnitin** received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: **Kamer Tecen Yücel**  
Assignment title: **RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA İMMUNSUPRESİF...**  
Submission title: **RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA İMMUNSUPRESİF...**  
File name: **Kamer\_Doktora\_Tez\_turnitin.docx**  
File size: **527.29K**  
Page count: **85**  
Word count: **18,038**  
Character count: **124,205**  
Submission date: **28-Jun-2021 03:05PM (UTC+0300)**  
Submission ID: **1613279172**



TEZİN TAM BAŞLIĞI: RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİNİN TAKİBİ VE TEDAVİYE UYUNCUN İYİLEŞTİRİLMESİ  
 ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI: KAMER TECEN YÜCEL  
 DOSYANIN TOPLAM SAYFA SAYISI:85

## RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA İMMUNSUPRESİF TEDAVİNİN TAKİBİ VE TEDAVİYE UYUNCUN İYİLEŞTİRİLMESİ

### ORJİNALLIK RAPORU

<b>%8</b> BENZERLİK ENDEKSİ	<b>%8</b> İNTERNET KAYNAKLARI	<b>%2</b> YAYINLAR	<b>%2</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	----------------------------------	-----------------------	-------------------------------

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://www.tsn.org.tr">www.tsn.org.tr</a> İnternet Kaynağı	<b>%2</b>
<b>2</b>	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>3</b>	<a href="http://toad.halileksi.net">toad.halileksi.net</a> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>4</b>	<a href="http://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>5</b>	<a href="http://burkonturizm.com">burkonturizm.com</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	<a href="http://nek.istanbul.edu.tr:4444">nek.istanbul.edu.tr:4444</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<a href="http://www.farmacep.com">www.farmacep.com</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<a href="http://acikerisim.ybu.edu.tr:8080">acikerisim.ybu.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>9</b>	<a href="http://eczacilik.ege.edu.tr">eczacilik.ege.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>