

**T.C.**  
**KONYA ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI (Nefroloji) ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK**  
**Anabilim Dalı Başkanı**

**İÇ HASTALIKLARI YAN DAL KLİNİKLERİNDE YATAN KRONİK BÖBREK**  
**HASTALARINDA RENAL KLİRENSE GÖRE İLAÇ DOZU AYARLAMASININ**  
**İNCELENMESİ**

**Yan Dal Arş. Gör. Dr. Yalçın SOLAK**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Mehdi YEKSAN**

**KONYA**  
**2012**

**T.C.**  
**KONYA ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI (Nefroloji) ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Nedim yılmaz SELÇUK**  
**Anabilim Dalı Başkanı**

**İÇ HASTALIKLARI YAN DAL KLİNİKLERİNDE YATAN KRONİK BÖBREK**  
**HASTALARINDA RENAL KLİRENSE GÖRE İLAÇ DOZU AYARLAMASININ**  
**İNCELENMESİ**

**Yan Dal Arş. Gör. Dr. Yalçın SOLAK**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Mehdi YEKSAN**

**KONYA**  
**2012**

# I. İÇİNDEKİLER

I.İÇİNDEKİLER .....	ii
II.KISALTMALAR .....	iv
III.TABLolar .....	v
IV.GRAFİKLER .....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Konik Böbrek Hastalığı tanımı ve epidemiyolojisi .....	2
2.2. GFR ve Creatinin klirensi kavramı.....	4
2.3. eGFR formülleri, avantaj ve dezavantajları.....	6
2.3.1. MDRD Formülü.....	6
2.3.2. Cockcroft-Gault Formülü (CG).....	9
2.3.3. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Formülü.....	9
2.4. Böbrek yetmezliğinde ilaç farmakokinetiğindeki değişiklikler.....	11
2.4.1. Absorpsiyon.....	12
2.4.2. Dağılım (Distribution).....	13
2.4.3. Metabolizma.....	16
2.4.4. Eliminasyon.....	18
2.5. Böbrek yetmezliğinde ilaç preskripsiyonunun genel ilkeleri.....	20
2.6. Kronik böbrek hastalığı popülasyonunda doz teorileri.....	20
2.6.1. Yükleme Dozu (İlk Doz).....	20
2.6.2. İdame Dozu.....	21
2.7. Böbrek yetmezliğinde ilaç dozu ayarlama da kullanılan kılavuzlar.....	23

2.8. Hospitalize hastalarda böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasının hangi düzeyde yapıldığını araştıran çalışmalar.....	26
2.8.1. Hospitalize hastalarda hangi eGFR formülü? CG mi MDRD mi?.....	26
2.8.2. Böbrek doz ayarlaması gereken ilaçlarda çeşitli yöntemlerin ilaç order/reçetelemesine etkileri.....	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	31
3.1. İstatistik Analiz.....	35
<b>4. BULGULAR</b> .....	36
4.1. Hasta populasyonu.....	36
4.2. Yaş Ortalamaları.....	39
4.3. Komorbiditeler.....	41
4.4. Hastanede yatış süresi.....	43
4.5. Kliniklere göre prediyalitik KBH, idame hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz sıklıkları.....	45
4.6. eGFR (MDRD ile) değerleri.....	45
4.7. İç hastalıkları yan dal kliniklerinde yatış ve çıkışta toplam ilaç Kullanımları.....	48
4.8. Polifarmasi.....	53
4.9. İç hastalıkları yan dal kliniklerinde böbrek doz ayarlaması gerektiren ilaç (TEM) kullanımı.....	54
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	60
<b>6. ÖZET</b> .....	68
<b>7. ABSTRACT</b> .....	69
<b>8. KAYNAKLAR</b> .....	70

## II. KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AHFS:	American Health-System Pharmacy
AKI:	Acute Kidney Injury
BNF:	British National Formulary
CG:	Cockroft-Gault
CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease- Epidemiology
CYP-450:	Cytochrome P-450
eGFR:	Estimated (tahmini, formülle bulunan) Glomerüler Filtrasyon Hızı
GC-IDMS:	Gas chromatography/isotope dilution mass spectrometry
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
K/DOQI:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MDR:	Multi-Drug Resistance
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
mGFR:	Measured (ölçülmüş) Glomerüler filtrasyon Hızı
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
SDBY:	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TEM:	potential nephrotoxicity and/or eliminated through renal <u>e</u> xcretion or <u>m</u> etabolism
Vd:	Dağılım hacmi

### III. TABLOLAR

**Tablo 1:** Kronik böbrek hastalığı evrelemesi (K/DOQI tanımlaması)

**Tablo 2:** Böbrek Hastalığında İlaçların Dağılım hacimleri (Vd; litre/kilogram)

**Tablo 3:** Böbrek yetmezliğinde proteine bağlanması azalan ilaçlar

**Tablo 4:** Böbrek yetmezliği hastalarında toksik yada aktif metabolitlerine dönüşen ilaçlar

**Tablo 5:** Substrat ilaç ve aktif renal sekresyon yollarına örnekler

**Tablo 6:** Böbrek yetmezliğinde idame dozun modifikasyon yöntemleri

**Tablo 7:** En sık başvuru alan ilaç rehberlerinde böbrek yetmezliğini tanımlamada kullanılan terimler ve GFR kategorileri

**Tablo 8:** “*Drug Prescribing in Renal Failure*” kaynağına göre böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılması gereken sık kullanılan ilaçlara örnekler

**Tablo 9:** İç Hastalıkları yan dal kliniklerinde yatan KBH ve AKI hastalarının sayıları ve toplam yatışlar içindeki yüzdeleri

**Tablo 10:** İç hastalıkları kliniklerinde hospitalize edilen hastalarda yaş ortalamaları

**Tablo 11:** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde çalışmaya dahil edilen hastaların yatış süreleri (gün)

**Tablo 12:** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde çalışmaya alınan hastaların yatış ve taburculuktaki serum üre değerleri

**Tablo 13:** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde çalışmaya alınan hastaların yatış ve taburculuktaki serum kreatinin değerleri

**Tablo 14:** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde çalışmaya alınan hastaların yatış ve taburculuktaki eGFR (MDRD formülü ile) değerleri

**Tablo 15:** Yatış ve çıkışta üre, kreatinin, ve eGFR (MDRD) açısından iç hastalıkları yan dal kliniklerinin karşılaştırılması

**Tablo 16:** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde eGFR<50 olan hastalarda yatış ve çıkışta kullanılan toplam ilaç sayıları

**Tablo 17:** İç hastalıkları yan dal klinikleri bazında yatışta ve çıkışta toplam ilaç kullanım sayıları

**Tablo 18:** Renal klirens göre uygunsuz verilen ilaçların **ortalama değerinin** kliniklere göre yatış ve çıkış arasındaki farkları

**Tablo 19:** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde yatışta ve çıkışta kreatinin klirensine uygun şekilde verilmeyen ilaçların (TEM-uygunsuz) böbrek dozu ayarlaması gerektiren ilaçlara oranı

**Tablo 20:** Yatışta ve çıkışta TEM-toplam, TEM-Uygun ve TEM-Uygunsuz ilaçlar açısından tüm yandal klinikleri arasında fark olup olmadığını gösteren tablo

**Tablo 21.** Yatışta kliniklerde toplam ilaç preskripsiyonu, TEM ve TEM-uygunsuz ilaç sayıları

**Tablo 22.** Taburculukta kliniklerde toplam ilaç preskripsiyonu, TEM ve TEM-uygunsuz ilaç sayıları

**Tablo 23:** İç Hastalıkları yan dal kliniklerinde eGFR değerine göre en sık olarak uygunsuz doz yada aralıkta verilen ilaçlar

#### IV. GRAFİKLER

**Şekil 1:** Glomerüler filtrasyon hızının ölçülmesi ve/veya formülle hesaplanmasında kullanılan yöntemler

**Şekil 2.** Çalışmanın akış-şeması

**Şekil 3.** İç hastalıkları yandal kliniklerinde böbrek fonksiyon bozukluğu (yatış yada çıkışta serum kreatinin değeri  $\geq 1.3$  mg/dl) olan hastaların AKI ve KBH olarak oranları

**Şekil 4:** Çalışmaya dahil edilen toplam 333 KBH hastasının iç hastalıkları yan dal kliniklerine göre dağılımı

**Şekil 5:** Kliniklerde yatan hastaların yaş dağılımlarını gösteren box and whisker grafiği

**Şekil 6:** Yandal kliniklerinde hastaların komorbidite oranlarını gösteren bar grafiği

**Şekil 7:** Çalışmaya dahil edilen hematoloji kliniği hastalarında hematolojik malignitelerin sıklığının dağılımı

**Şekil 8:** Çalışmaya dahil edilen onkoloji kliniği hastalarında solid malignitelerin sıklığının dağılımı

**Şekil 9.** İç hastalıkları kliniklerinde çalışmaya dahil edilen hastaların yatış sürelerinin box and whisker grafiği

**Şekil 10:** Yan dal kliniklerinde prediyalitik KBH, hemodiyaliz ve kronik periton diyalizi hastası oranları

**Şekil 11:** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde hospitalize edilen hastalarda yatış ve çıkışta ortalama eGFR-MDRD değerleri (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)

**Şekil 12:** Çalışmaya dahil edilen tüm hasta popülasyonunda yatış ve çıkışta kullanılan ilaç sayılarını gösteren box and whisker grafiği



**Şekil 13.** Toplam hasta popülasyonunda (eGFR<50 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) yatışta ilaç kullanım sayısı sıklığını gösteren histogram grafiği

**Şekil 14:** Toplam hasta popülasyonunda (eGFR<50 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) çıkışta ilaç kullanım sayısı sıklığını gösteren histogram grafiği

**Şekil 15:** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde eGFR<50 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda kliniğe yatışta ilaç sayısı sıklığını gösteren bar grafiği

**Şekil 16.** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde eGFR<50 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda klinikten çıkışta ilaç sayısı sıklığını gösteren bar grafiği

**Şekil 17:** Yan dal kliniklerinde yatış ve çıkışta polifarmasi olan hastaların oranları

**Şekil 18:** Yandal kliniklerinde yatış ve çıkışta en az bir ilacın uygunsuz dozda/aralıkta verildiği hasta oranları (%)

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hospitalize hastalarda hastaların önemli bir kısmında böbrek fonksiyonlarında azalma mevcuttur (1). Özellikle çok sayıda komorbiditesi olan hastalar çok sayıda ilacı aynı anda almaktadırlar (2). Bu ilaçların önemli bir kısmı böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerektirmektedir. Eğer bu doz ayarlamasına dikkat edilmezse ilaç plazma düzeyleri istenilen düzeylerin üzerine çıkacak ve toksisite meydana gelecektir. Literatürde birçok çalışma hospitalize hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu durumlarda ilaç doz ayarlamasının yeterli düzeylerde olmadığını göstermiştir (3-7). Ancak bu çalışmaların birçoğu genel dahiliye servislerinde gerçekleştirilmiş ve sadece taburculuk esnasında ilaçların kreatinin klirensine uygun olarak verilir verilmediğine bakılmıştır. Günümüzde hem dünyada hemde ülkemizde yan dal eğitimi oranları yükselmekte ve yan dal kliniklerinin sayısı artmaktadır (8). Bilim dallarının bilgi içeriğinin hızla artması yan dal hekimlerinin dikkatini özellikle kendi bilim dalları ile ilgili tıbbi konulara çekmektedir (9). Bu durum farklı iç hastalıkları yan dal servislerinde renal klirens göre ilaçların reçete edilmesinde farklılıklara yol açabilir. Biz çalışmamızda beş farklı iç hastalıkları yan dal kliniğinde (Hematoloji, Onkoloji, Endokrinoloji, Nefroloji ve Gastroenteroloji) kreatinin klirensine göre ilaç reçeteleme pratiklerinde farklılık olup olmadığını araştırmayı planladık. Bunun yanında hastaların hem yatış hemde taburculukta değerlendirilmeleri ve bu arada uygunsuz dozda verilen ilaçların taburculukta sayısında değişme olup olmadığını da incelemeyi planladık. Çalışmadan elde edeceğimiz sonuçların, farklı iç hastalıkları yan dal kliniklerinde çalışan hekimlerin böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç dozu ayarlaması konusunda farkındalıklarını arttıracaklarını umuyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Konik Böbrek Hastalığı tanımı ve epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı (KBH) dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur (10). KBH genel popülasyonda oldukça sık görülmektedir ve önemli miktarlarda sağlık harcamasına sebep olmaktadır. 2005 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 500 bin kadar hastanın renal replasman tedavisi almakta olduğu ve bunun sağlık sistemine 32 milyar dolarlık bir yük getirdiği tahmin edilmektedir (11). Diyalize girmeyen erken evre KBH'nın prevalansı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) vakalarından çok daha fazladır ve 28 bin denek üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmadan yapılan projeksiyonla ABD'de 26 milyon kronik böbrek hastası olduğu projeksiyonu yapılmıştır (12). Benzer prevalans değerleri dünyanın diğer bazı ülkelerinde yapılan çalışmalardan da elde edilmiştir. Örneğin Çin'de yapılan popülasyon temelli bir çalışmada KBH prevalansı %13 (13), Avustralya'da ise %16 (14) olarak saptanmıştır. Ülkemizde ise KBH prevalansını belirlemek amacı ile ülke çapında yapılmış olan tek toplum temelli çalışma CREDIT çalışmasıdır (15). Bu çalışma 23 ilde 18 yaş üzerindeki 10.872 denek üzerinde yapılmıştır. Çalışma sonucuna göre taranan popülasyonun %15,7'sinde KBH tespit edilmiştir. Bu veriler Türkiye geneline projekte edildiği zaman tahmini olarak evre 3-5 KBH hastası sayısının 2.300.000 civarında olduğu düşünülmektedir.

Kronik böbrek hastalığı için uluslararası geçerli bir tanımlama olmaması nedeniyle geçmişte önemli güçlükler yaşanmıştır. Bu güçlükleri ortadan kaldırmak, yapılan çalışmaları standardize etmek amacı ile 2002 yılında ABD'de Ulusal Böbrek Cemiyeti (National Kidney Foundation) K/DOQI (Kidney/Disease

Outcomes Quality Initiative) adı altında bir şema oluşturmuş ve KBH tanımlanarak 5 farklı evreye ayrılmıştır (16). Bu tanımlamaya göre KBH tanısının iki bileşeni mevcuttur; böbrek hasarının varlığına ilişkin kanıt (proteinüri, hematüri, anormal görüntüleme bulguları, renal patoloji) ve renal fonksiyon seviyesi (tahmini glomerüler filtrasyon hızı: eGFR (estimated glomerular filtration rate)). Akut böbrek hasarından (AKI: acute kidney injury) ayırmak için bu komponentlerin ez az üç aylık bir süre boyunca mevcut olması şartı da tanıma eklenmiştir. K/DOQI KBH evreleme sistemi tablo-1'de gösterilmiştir. Bu tanımlamada KBH altta yatan original hastalıktan bağımsız olarak sınıflanmaktadır. Bu durum epidemiyolojik çalışmalar için uygun olsa da kişisel bazda düşünüldüğünde bazı sıkıntıları da beraberinde getirmektedir. Çünkü KBH'ya sebep olan her hastalık aynı hızda progresyon göstermemektedir. Bu nedenle altta yatan spesifik hastalığı dikkate almayan bu tanımlama son zamanlarda nefroloji uzmanları tarafından eleştirilmeye başlanmış (17) ve bazı bağımsız uzman gruplar tarafından hazırlanan uluslararası kılavuzlarda yeni bir tanımlama metodolojisi için çalışmaların başlamasına neden olmuştur (18). Uzmanlar mevcut K/DOQI KBH evrelemesini birkaç açıdan eleştirmektedirler; (i) tüm evredeki hasta gruplarına "disease" (hastalık) teriminin kullanılması KBH popülasyonunu gereğinden fazla şekilde şişirmekte ve mali yük getirmektedir. Özellikle evre 1 ile 2 nin birleştirilmesi ve "at risk" kavramının kullanılması öne sürülmüştür. (ii) K/DOQI sınıflaması için kullanılan eGFR, matematiksel formüllere dayanılarak hesaplanmaktadır ve kreatinin klirensinin gerçek değeri olmayıp sadece bir tahmini içermektedir. Bu formüller özellikle ileri yaşta, vejeteryanlarda, çok zayıf yada çok şişman bireylerde valide edilmemiştir. Bu nedenle yanlış sonuçlara yol açma olasılığı vardır. (iii) Mevcut şema altta yatan spesifik hastalığa vurgu yapmamakta ve bu nedenle prognoz ve hastalık

progresyonu açısından kişisel temelde yeterli veri sağlayamamaktadır. Bu çalışmalarda daha çok altta yatan hastalığın ve prognozun tanımlama şemasına katılması çabaları ön plana çıkmıştır (19).

**Tablo.1** Kronik böbrek hastalığı evrelemesi (K/DOQI tanımlaması)

KBH Evresi	Tanımlama*	Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Normal yada artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı** varlığı	≥ 90
2	Hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı varlığı	60-90
3	Orta derecede azalmış GFR	30-60
4	Şiddetli derecede azalmış GFR	15-30
5	Böbrek yetmezliği	<15 yada diyaliz

\*Bu bulguların en az 3 aylık bir süre mevcut olması gerekmektedir.

\*\*Böbrek hasarı olarak hematüri, proteinüri/albuminüri, renal görüntüleme sonuçlarındaki anormallikler ve renal patolojik anormallikler kabul edilmektedir.

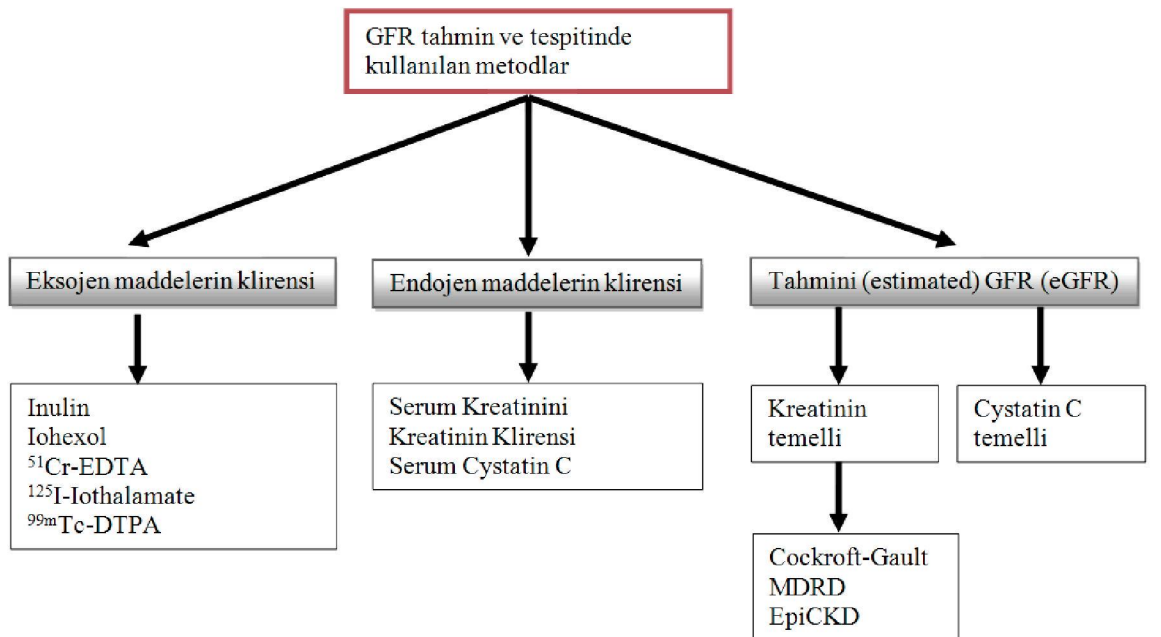
## 2.2. GFR ve Creatinin klirensi kavramı

GFR böbrek fonksiyonunun halihazırda en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir (16). GFR fonksiyon gören nefron sayısını gösteren kaba bir ölçüdür. GFR'nin normal değerleri yaş, cinsiyet ve vücut boyutuna bağlı olarak değişir, erkeklerde yaklaşık 130 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, kadınlarda ise 120 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> kadardır. Bununla birlikte GFR'nin değerleri normal sağlıklı insanlar arasında bile önemli derecede değişkenlik göstermektedir (20). Böbrek hastalığının erken evreleri genellikle klinik olarak sessizdir ve böbrek fonksiyonunun belirlenmesinde bu nedenle böbrek klirensinin hesaplanması yada ölçülmesi önem taşır. GFR direkt olarak ölçülemez, bunun yerine ideal bir filtrasyon belirtecinin idrar klirensi

kullanılarak tahmin edilebilir. İdeal bir filtrasyon belirteci glomerülden serbestçe süzülen, toksik olmayan, böbrek tübüllerinden ne absorbe olan nede sekrete edilen ve böbrekten atılımı sırasında değişikliğe uğramayan bir madde olarak tarif edilmektedir. Tüm bu kriterleri sağlayan ideal bir filtrasyon belirtecinin filtre edilen miktarı idrardan atılma hızına eşit olacaktır.

Glomerüler filtrasyon hızının saptanmasında temel olarak iki yöntem kullanılır: egzojen filtrasyon belirteçleri kullanılarak ölçülen “measured” GFR (mGFR) ve endojen filtrasyon belirteçleri kullanılarak GFR'nin tahmin edildiği “estimated” GFR (eGFR). mGFR ölçümleri eGFR ölçümlerine göre gerçeğe daha yakın sonuçlar verir. Bunlardan egzojen bir filtrasyon belirteci olan inülin kullanılarak ölçülen mGFR, GFR hesaplamasında altın standardı oluşturur (21). Glomerüler filtrasyon hızının ölçülmesi ve/veya tahmin edilmesinde kullanılan yöntemler şekil 1’de verilmiştir.

**Şekil 1.** Glomerüler filtrasyon hızının ölçülmesi ve/veya formülle hesaplanmasında kullanılan yöntemler



### **2.3. eGFR formülleri, avantaj ve dezavantajları**

eGFR, serum kreatinini esas alınarak bazı matematiksel formüller yardımı ile kreatinin klirensi yada GFR'nin hesaplanması esasına dayanır. eGFR değerleri gerçek klirens değerleri değildir. Bu formüllerle serum kreatinin değerini etkileyen yaş, cinsiyet, ırk, kas kitlesi gibi bazı değişkenler kontrol edilerek klirens tahmin edilmeye çalışılmaktadır (22). Serum kreatinine dayanan formüllerle hesap edilen eGFR günümüzde pekçok laboratuvar tarafından rutin olarak rapor edilmekte ve pekçok klinik durumda böbrek fonksiyonunu tespit etmede "ilk sıra" test olarak kullanılmaktadır (23). Yukarıda bahsedildiği gibi egzojen filtrasyon markerleri kullanılarak hesaplanan plazma yada idrar klirensi GFR hesaplamasında altın standart olarak kabul edilmekle birlikte bu testlerin uygulanması zordur, zaman almaktadır, maliyetleri yüksektir ve hospitalizasyon gerektirebilmektedir. Bu sınırlılıkları nedeniyle rutin klinik pratikte kullanılamamaktadırlar. Klinisyenler mGFR ölçümü için bu nedenle endojen belirteçlere ve en sıklıkla kreatinine yönelmektedirler. 24 saatlik idrar toplama yöntemi ve buna dayanarak kreatinin klirensinin hesaplanması geçmişte sıklıkla başvurulan yöntemdi. Günümüzde 24 saatlik idrar toplamanın sınırlılık ve zorlukları nedeni ile bu yöntem çoğunlukla matematiksel eGFR formüllerinin doğru sonuç vermediği bazı sınırlı endikasyonlarda kullanılmaktadır.

#### **2.3.1. MDRD Formülü**

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü günümüzde eGFR hesaplaması için klinikte en sık başvurulan formül konumundadır (24). Yaklaşık 10

yıl kadar önce Levey ve ark. (25) Modification of Diet in Renal Disease çalışmasındaki geniş kohortun <sup>125</sup>I-iothalamate verilerini kullanarak bir seri yeni eşitlik geliştirmişlerdir. Bu çalışmada 1628 hastanın ortalama GFR değerleri 40ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda MDRD ile hesaplanan eGFR değerlerinin ciddi komorbid durumları olmayan hastanede yatmayan stabil hastalarda klinik karar verme sürecinde güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir (26). Bu gözlemlere dayanarak K/DOQI kılavuzları 2003 yılında kreatinin klirensinin kısaltılmış MDRD (abbreviated MDRD) ile hesaplanabileceği tavsiyesinde bulunmuştur. Ancak bazı klinik durum ve hasta gruplarında mGFR ile MDRD ile elde edilen eGFR değerleri arasında ciddi farklar olduğu gözlemlenmiştir (27).

MDRD orijinal formülü 6 parametre içermektedir. Bu parametreler serum üre nitrojen ve kreatinin değerleri, serum albumini, yaş, cinsiyet ve ırktır. Ancak bu formülün klinik pratikteki kullanım ve hesaplama güçlüğü nedeniyle modifiye edilmiş MDRD formülü geliştirilmiştir. Dört parametrelili yada Abbreviated MDRD denilen bu formülde serum kreatinini, yaş, cinsiyet ve ırk kullanılmaktadır (28). MDRD formülleri Cockcroft-Gault formülünün aksine 1,73 m<sup>2</sup> vücut alanı için düzeltilmiş durumdadır ve hesaplama sonucu ortaya çıkan klirens değerinin 1,73 m<sup>2</sup> için düzeltilmesine ihtiyaç yoktur. MDRD formülü KBH olan hastalarda valide edilmiştir bu nedenle GFR değerleri 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> nin üzerinde olan kişilerde sonuçlar güvenilir değildir (29). Bununla birlikte şiddetli böbrek yetmezliği bulunan klirensi düşük hastalarda da MDRD formülü ile bulunan eGFR değeri gerçek GFR değerinden daha yüksek olmaya eğilimlidir. Bu durum özellikle hospitalize olan ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için geçerlidir. Bir çalışmada ortalama GFR değerleri 18 ml/dk olan hospitalize hastalarda MDRD ile bulunan



eGFR değerlerinin ortalama olarak 6,8 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (30). MDRD formülünün geliştirildiği orijinal hasta kohortunda diyabetik hastaların oranının sadece %6 olması nedeniyle daha sonra diyabetik hastalarda da formülün validasyonu çalışmaları yapılmıştır (29).

MDRD formülüne dayanarak eGFR hesaplaması yapılmasında serum kreatinin değerleri kullanıldığı için, laboratuvar serum kreatinin assaylerinin kalibrasyonu bir diğer dikkat edilmesi gereken noktayı oluşturmaktadır. Orijinal MDRD eşitlikleri serum kreatininini tespitinde modifiye kinetik Jaffe metodu kullanılarak valide edilmiştir. Jaffe metodunun serum kreatinin değerlerini olduğundan daha yüksek gösterme (overestimation) sorunu mevcuttur. Bu nedenle daha doğru sonuç veren enzimatik assay traceable GC-IDMS metodu için yeni bir MDRD formülü hesaplanması gerekmiştir (31). Orijinal ve IDMS-traceable MDRD formülleri aşağıda verilmiştir.

#### **Jaffe kreatinin assay Orijinal MDRD**

$GFR: 186 \times (S_{kre}/88,4)^{-1,154} \times (Yaş)^{-0,203} \times (0,742 \text{ eğer kadın ise}) \times (1,212, \text{ eğer Afrikan-Amerikalı ise})$

#### **IDMS Traceable kreatinin assay MDRD**

$GFR: 175 \times (S_{kre})^{-1,154} \times (Yaş)^{-0,203} \times (0,742 \text{ eğer kadın ise}) \times (1,212, \text{ eğer Afrikan-Amerikalı ise})$

### 2.3.2. Cockcroft-Gault Formülü (CG)

CG formülü hafif böbrek yetmezliği olan bir kohortun 24 saatlik kreatinin klirensi ölçümlerine dayanılarak oluşturulmuş bir eşitliktir (32). Bu formül en sık olarak kullanılan eGFR hesaplama araçlarından birisidir. Formülde yaş, serum kreatinin değeri ve vücut ağırlığı hesaba katılırken kadın denekler için 0,85 katsayısı ile çarpım verilmektedir. CG formülü obes ve ödemli hastalarda klirensi sistematik olarak olduğundan daha fazla vermeye eğilimlidir (33). CG formülü aynı yaş ve cinsiyetteki kişiler arasında kreatinin üretim farklılıklarını ve aynı kişide bu üretimde olan zaman içindeki farklılıkları dikkate almaz. Bu formül ile elde edilen klirens değerinin hastanın vücut yüzeyi hesaplanarak 1,73 ml/dk/m<sup>2</sup> ye göre düzeltilmesi gereklidir.

**CG formülü** şu şekildedir;

*GFR: (140-yaş)/72 x serum kreatinin değeri (x0,85, kadınlar için)*

### 2.3.3. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Formülü

Hem MDRD hem de CG formülleri ile hesaplanan eGFR değerleri yüksek GFR değerlerinde yani hafif böbrek hasarı yada normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde gerçek GFR değerini daha az gösterme (underestimate etme) eğilimindedirler. Bu sınırlılığı ortadan kaldırmak amacı ile Levey ve ark. (34) 8254 hastayı içeren 10 çalışmanın veri setinden yeni bir eGFR tahmin formülasyonu geliştirmişler ve 3896 hastayı kapsayan 16 çalışmanın veri setinden de bu formülün validasyonunu yapmışlardır. CKD-EPI formülü MDRD ile karşılaştırılmış ve kesinliğinin (precision) ve doğruluğunun (accuracy) daha fazla (CKD-EPI ve

MDRD için mGFR'nin %30'u içinde kalan eGFR değeri yüzdesi yani p30 değeri sırasıyla %84,1'e karşı %80,6) hatanın ise daha az olduğunu (mGFR ve eGFR arasındaki ortalama fark CKD-EPI ve MDRD için sırasıyla 2,5 vs. 5,5 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>) göstermişlerdir. Bu çalışmada referans olarak kullanılan mGFR değerlerine iothalamat klirensinden ulaşılmıştır. Sonuç olarak yazarlar CKD-EPI formülünün daha doğru sonuçlar verdiğini ve bu formülün rutin klinik kullanımda MDRD'nin yerini alması gerektiğini öne sürmüşlerdir.

CKD-EPI formülünün özellikle daha yüksek GFR değerlerinde daha doğru sonuç vermesi nedeniyle özellikle yalancı pozitif evre-3 KBH tanılarını azaltacağı umulmuştur. Yakın tarihli bir çalışmada (35) rastgele seçilmiş 11247 Avustralyalı denekte MDRD ile KBH tanısı konulan 266 hastanın CKD-EPI formülü ile KBH tanısı almadıkları bulunmuştur. MDRD ile hesaplanan Avustralya popülasyonundaki KBH prevalansı %13,4 iken bu oran CKD-EPI formülü ile %11,4 olarak saptanmıştır. López-Suárez ve ark. (36) tarafından yapılan yakın tarihli bir popülasyon çalışmasında MDRD ile mukayese edildiğinde CKD-EPI eşitliğinin majör risk faktörü olmayan ve diabeti, hipertansiyonu, kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde renal bozukluk prevalansında önemli ölçüde azalma oluşturduğu görülmüştür. Ancak yazarlar albuminüri olmayan kadınlarda CKD-EPI formülünün hala böbrek fonksiyon bozukluğunu olduğundan daha fazla gösterdiğini öne sürmüşlerdir.

Michels ve ark. (37) tarafından yapılan ve <sup>125</sup>I-iothalamate ile saptanan mGFR ile CG, MDRD ve CKD-EPI formülleri ile elde edilen eGFR değerleri karşılaştırılmış ve CKD-EPI formülü ile elde edilen eGFR değerlerinin mGFR'ye en yakın değerler olduğu saptanmıştır. Ancak MDRD sonuçları da CKD-EPI değerlerine yakın olarak bulunmuştur.

CKD-EPI formülü ile eGFR hesaplamasında kısaltılmış, 4 değişkenli MDRD formülünde olduğu gibi yaş, cinsiyet, ırk ve serum kreatinin değeri kullanılmaktadır.

Formül;

$$\text{GFR} = 141 \times \min(S_{kr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{kr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0,993^{\text{Yaş}} \times 1,018 \text{ [Eğer kadın ise]} \times 1,159 \text{ [Eğer Afrikan-Amerikan ise]}$$

*S<sub>kr</sub> : serum kreatinini (mg/dL), κ : kadınlar için 0,7 ve erkekler için 0,9, α: kadınlar için -0,329 ve erkekler için -0,411, min: S<sub>kr</sub>/κ'in minimumu yada 1, max S<sub>kr</sub>/κ'in maksimumu yada 1.*

#### 2.4. Böbrek yetmezliğinde ilaç farmakokinetiğindeki değişiklikler

Böbrek hastalığı ülkemizde ve dünyada en sıklıkla diabetes mellitus ve hipertensiyona ikincil olarak gelişmektedir. Kardiyovasküler hastalık yine böbrek hastası olan ve renal replasman tedavisi alanlarda çok sık olarak görülmekte ve bu hasta grubundaki en önemli ölüm nedenini oluşturmaktadır (38). Sonuç olarak pek çok komorbid durumu bulunan kronik böbrek hastaları çok sayıda ilacı aynı anda kullanmaktadırlar. Böbrek hastalığı sonucu homeostatik sistemde pek çok bozukluklar meydana gelir ve fizyolojideki bu değişim vücutta hemen hemen her yeri etkiler. Böbrek hastalığı varlığında yanlış olarak ilaçların sadece klirenslerinin etkilendiği ve azaldığı düşünülür. Oysa böbrek yetmezliği belli oranlarda ilaç absorpsiyonu, transportu, metabolizması ve eliminasyonunu etkiler. Bu nedenle klinisyenler bireysel ilaçların böbrek yetmezliğindeki doz ayarlamasını düşünürken tüm bu bileşenler üzerindeki değişiklikleri hesaba katmalıdırlar (39).

Böbrek yetmezliği durumunda çeşitli farmakokinetik bileşenlerde meydana gelen değişiklikler aşağıda kısaca açıklanacaktır;

### 2.4.1. Absorpsiyon

İlaçlar oral yada parenteral olarak verilebilirler. Oral olarak verilen ilaçlar gastrointestinal sistemden absorbe olur ve portal sisteme girerek karaciğerden geçerler. Pek çok ilaç barsak mukozası ve karaciğerde ilk-geçiş eliminasyonu adı verilen bir işleme uğrarlar. Bu durum bu tür ilaçların etki edecekleri bölgedeki plazma konsantrasyonlarını yani biyoyararlanımlarını azaltır. Üremi genellikle ilaçların gastrointestinal absorpsiyonunu azaltıcı etkide bulunur (40). Üremi varlığında kan üresi tükrüğe geçer ve buradaki üreaz enzimi ile amonyağa dönüştürülür. Amonyak mide asiditesini azaltıcı etki gösterir ve tekrar üreye dönüştürülerek absorbe olur. Mide asiditesinin azalması ve pH'sinin yükselmesi durumunda özellikle absorpsiyonları için asidik ortama ihtiyaç duyan demir preparatları, furosemid ve ketokonazol gibi ilaçların absorpsiyonları azalır (41). Üremi nedeniyle gelişen kusma ve ishal ilaçların absorpsiyonunda ek azalmalara neden olabilmektedir (42). Yine üremik hastalarda diyabetin sık bulunması nedeniyle bu hastaların büyük kısmında gastroparezis ve gecikmiş mide boşalması mevcuttur. Bu durum barsak ödemi ile birleştiğinde ilaç absorpsiyonunda değişikliklere neden olabilmektedir (43). KBH'sı olan ve RRT almakta olan pekçok hasta oral fosfor bağlayıcıları (Kalsiyum karbonat ve asetat, sevelamer, lanthanum, alüminyum hidroksit) kullanmaktadır. Bu ilaçlar diğer ilaçlarla şelasyon yaparak bu ilaçların absorpsiyonlarını azaltabilmektedirler. Siklosporin ve takrolimusunda aralarında bulunduğu pek çok ilaç barsak duvarında epitel hücrelerinde metabolize olmaktadır. Böbrek yetmezliği intestinal CYP450 aktivitesinde azalmalara yol açmaktadır. Yukarıda sıralananların aksine bu enzim aktivitesindeki azalma ilaç metabolizmasını azaltarak absorpsiyonda önemli

artışlara neden olmaktadır. Üremi karaciğerdeki ilk-geçiş metabolizmasını da etkiler. Bazı ilaçların biyoyararlanımı bu azalmış biyotransformasyon nedeniyle artarken bazı ilçalarda azalmış protein bağlanması nedeniyle karaciğere daha fazla bağlanmamış ilaç olarak presente olurlar. Bu durumda hepatik ilk-geçiş etkisi artar ve ilacın biyoyararlanımı azalır. Bu mekanizmalar farklı hasta ve ilaçlar için farklı olmakta bu nedenle önemli düzeyde önceden kestirilemeyen biyoyararlanım değişikliklerine neden olabilmektedir.

#### **2.4.2. Dağılım (Distribution)**

Bir ilaç uygulandıktan sonra belli bir hızda tüm vücuda dağılır. Dağılım hacmi ( $V_d$ ), denge durumunda bu ilacın vücuda verilen miktarının plazma konsantrasyonuna bölünmesiyle bulunur. İlaçların dağılım hacimleri suda yada yağda çözünme ve proteine bağlanma oranlarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Suda çözünen ve proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlar genellikle ekstrasellüler sıvıda kalmaya eğilimlidirler ve  $V_d$ 'leri düşüktür. Aksine lipofilik olup proteinlere nispeten daha az bağlanan ilaçların  $V_d$ 'leri çok daha geniştir (39).

Böbrek yetmezliği ilaçların dağılım hacimlerinde önemli değişikliklere neden olur. Bazı ilaçlar için renal yetmezlik durumunda  $V_d$ 'de meydana gelen değişiklikler tablo 2'de verilmiştir. Böbrek yetmezliğinde vücut kompozisyonunda meydana gelen artmış total vücut suyu (ödem ve assit), yağ dokusu ve azalmış kas kitlesi gibi değişiklikler özellikle hidrofilik ilaçların dağılım hacimlerinde önemli değişikliklere neden olur (40).

**Tablo 2.** Böbrek Hastalığında İlaçların Dağılım hacimleri (Vd; litre/kilogram)

İlaç	Normal Böbrek Fonksiyonu	Son dönem böbrek yetmezliği
<b>Analjezikler</b>		
Kodein	3,5–6,0	7,3
Nalmefen	8,2	17,1
Salisilat	0,15	Yükselir (değişmez) <sup>b</sup>
Tiopental	1,9–2,2	3,0
<b>Antianksiyete Ajanlar</b>		
Abekarnil	14	19 (değişmez)
Oksazepam	1,0	Yükselir (değişmez)
<b>Antikoagülanlar</b>		
Sülfipirazon	0,06	Yükselir (değişmez)
Warfarin	0,11–0,20	Yükselir (değişmez)
<b>Antikonvulzanlar</b>		
Fenitoin	0,5–1,0	Yükselir (değişmez)
Valproat	0,2–0,4	Yükselir (değişmez)
<b>Anti-Enflamatuar Ajanlar</b>		
Diflunisal	0,10–0,13	0,27 (değişmez)
Oksaprozin	0,15–0,25	Azalı
<b>Sefalosporinler</b>		
Sefazolin	0,11–0,14	0,17
Sefoksitin	0,27	Yükselir
<b>Makrolid Antibiyotikler</b>		
Eritromisin	0,6–0,8	1,2
<b>Penisilinler</b>		
Azlosilin	0,18	0,3
Timocillin	0,15–0,24	Yükselir (değişmez)
<b>Kinolonlar</b>		
Norfloxacin	3,2	1,7
<b>Antifungaller</b>		
Mikonazol	2–3	Azalı
Digitoksin	0,73	Yükselir (değişmez)

<sup>a</sup> Parantez içindeki veriler bağlı olmayan ilaç fraksiyonuna aittir, ClCr, kreatinin klirensi; Vd, Dağılım hacmi.

Seldin and Giebisch's The Kidney, Physiology and Pathophysiology, 4th edition (44)'dan değiştirilerek alınmıştır.

İlaçların proteine bağlanmaları dağılım hacmini ve bağlı olmayan serbest ilaç miktarını etkileyen bir diğer önemli değişkendir. Böbrek yetmezliği durumunda

organik asitlerin retansiyona uğraması ile asidemi oluşur. Bu organik asitler albumine yoğun bağlanma gösteren asidik ilaçları yerinden ederler ve plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonunu arttırırlar. Bununla birlikte böbrek yetmezliği hastalarında sıklıkla görülen malnutrisyon, inflamasyon ve proteinüri serum albumin düzeyini daha da azaltmakta ve serbest ilaç düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Asidik yapıda olan ve böbrek yetmezliğinde proteine bağlanmaları azalan ilaçlara örnekler tablo 3'de verilmiştir. Aslında pek çok asidik ilaç için üremi durumunda serbest ilaç fraksiyonu artarken serbest ilaç konsantrasyonu artmamaktadır. Bu durumda daha düşük total ilaç konsantrasyonu durumunda serumda aynı düzeyde serbest ilaç konsantrasyonu bulunmaktadır. Günümüzde laboratuvarlarda pek çok ilacın plazmadaki serbest değil total konsantrasyonları ölçülmektedir. Bu nedenle üremisi olan bir hastada düşük görülen total ilaç konsantrasyonunu arttırmak için ilaç dozu yada verilme sıklığı arttırılırsa bu durum serbest ilaç konsantrasyonunu daha da arttırarak toksisiteye neden olabilecektir.

**Tablo 3.** Böbrek yetmezliğinde proteine bağlanması azalan ilaçlar

Barbitüratlar	Pentobarbital
Kardiyak Glikozidler	Fenobarbital
Dikloksasilin	Fenitoin
Sefalosporinler	Sulfonamidler
Klofibrat	Salisilat
Doksepin	Temazepam
Kulp Diüretikleri	Teofilin
Oksazepam	Valproik Asit
Penisilinler	Warfarin

Brenner and Rector's The Kidney 8. Baskı (45)'dan alınmıştır.



Bunun tersi şekilde alkali yapıda olan propranolol, oksazepam, vankomisin ve morfin gibi ilaçlar temel olarak  $\alpha$ 1-asit glikoproteine bağlanırlar. Bu protein bir akut faz reaktanı olduğu için böbrek yetmezliği gibi inflamasyonun artmış olduğu durumlarda serumdaki seviyesi artar. Bu nedenle alkali ilaçların plazma seviyelerinde düşüklük görülebilir (46).

### 2.4.3. Metabolizma

Böbrek yetmezliği sadece ilaçların renal eliminasyonunu etkilemekle kalmamakta bunun yanında nonrenal eliminasyonda da önemli değişikliklere neden olmaktadır. Tamamen yada çoğunlukla böbrek dışı mekanizmalar ile itrah edilen ilaçların bile uygun doz ayarlaması yapılmaması durumunda böbrek yetmezlikli hastalarda birikime uğrayabildikleri uzun süreden beri bilinmektedir (47). Pek çok in vivo ve in vitro çalışma üremik durumlarda sadece CYP450 enzim sisteminin değil N-asetiltransferaz gibi diğer pek çok enzimin de down regülasyona uğradığını göstermiştir (48-49). Genel olarak kronik böbrek hastalarında hidroliz ve redüksiyon gibi faz-I reaksiyonlarında yavaşlama mevcuttur. Faz-II metabolik reaksiyonları da üremiden etkilenir (40). Bu yavaşlamış faz-I ve II reaksiyonları sonucu plazma ilaç konsantrasyonlarında artışlar meydana gelir. Üremi aynı zamanda plazma protein bağlanmasındaki değişiklikler yolu ile karaciğere olan ilaç dispozisyonunu da etkiler. Hepatik ekstraksiyon oranı yüksek olan ilaçların sistemik klirensi ekstraksiyon oranı düşük olanların aksine renal disfonksiyona çok bağımlı değildir (50).

Normal şartlarda böbrekler karaciğerin metabolik aktivitesinin yaklaşık %15'ine sahiptirler. Bu nedenle böbrekler de kendileri önemli bir ilaç metabolizma sahasıdır (51). Metabolik enzimlerin büyük çoğunluğu kortekse yerleşmiştir ve

sonuç olarak böbrek yetmezliği durumunda bu aktivitede önemli bir azalma olmaktadır.

Pekçok ilaç karaciğerde metabolize olarak aktif, inaktif yada toksik metabolitlere dönüşürler. Birçok aktif ve toksik metabolitin itrahi renal yolla olmaktadır. Böbrek yetmezliği durumunda bu aktif ve toksik metabolitler birikerek yan etkilerin gelişmesine sebep olurlar. Farmakolojik olarak aktif metaboliti olan ilaç örnekleri tablo 4'de görülmektedir. Meperidin karaciğerde metabolize olduktan sonra normeperidine dönüşmektedir. Normeperidin narkotik etkisi az santral stimülasyon etkisi ise daha fazla olan bir metabolittir ve böbrek yetmezliği durumunda mutad dozlarda verildiğinde konvulsiyonlara yolaçabilmektedir (52).

**Tablo 4.** Böbrek yetmezliği hastalarında toksik yada aktif metabolitlerine dönüşen ilaçlar

Asetaminofen	Klofibrat	Nitrofurantoin
Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri	Desipramin	Nitroprussid
Anjiyotensin reseptör blokerleri	Diltiazem	Prokainamid
Adriamisin	Esmolol	Spiroonolakton
Allopurinol	H2 reseptör blokerleri	Sülfonilüreler
Amiodaron	Hidroksizin	Tiazolidinedionlar
Amoksapine	İmipramin	Triamteren
Azatiyopurin	İzosorbid	Trimetadion
Benzodiazepinler	Levodopa	Primidon
$\beta$ -blokerler	Meperidin	Propoksifen
Bupropion	Metronidazol	Kinidin
Buspirone	Metildopa	Serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)
Kardiyak glikozidler	Miglitol	Verapamil
Clorazepate	Minoxidil	
Sefalosporinler	Morfin	
Kloral Hidrat		

Brenner and Rector's The Kidney 8. Baskı (45)'dan alınmıştır.

#### 2.4.4. Eliminasyon

Böbreklerin ilaçları itrah mekanizmaları glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve absorpsiyon yoluyla olmaktadır. Gerçekte böbrek yetmezliği durumunda nefronun farklı segmentleri farklı oranlarda hasarlanabilmektedir. Ancak "intact nephron" hipotezine göre hasarlanmış bir nefronun tüm segmentlerinin eşit ölçüde hasarlandığı kabul edilmektedir. Böbrek yetmezliği durumunda çoğu zaman hem GFR hemde tübüler sekresyon azalmaktadır. Tübüler fonksiyonlar için pratik bir ölçüm metodu olmadığından GFR ile azalmış filtrasyonun gösterilmesi aynı zamanda tubuler sekresyon ve reabsorbsiyon fonksiyonlarındaki azalmaya da işaret etmektedir (53). Bununla birlikte bazı araştırmacılar renal ilaç eliminasyonunun glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon, ve tübüler reabsorbsiyon fonksiyonlarını ayrı ayrı ölçen metodların toplamından oluşan coctail metodu ile değerlendirilmesinin daha doğru sonuç vereceğini öne sürmüşlerdir (54).

İlaçların büyük çoğunluğunun klirensi, intrinsek olarak böbrekteki eliminasyon mekanizma türünden bağımsız olarak, GFR'ye göre değişim göstermektedir. İlaçların glomerüler eliminasyonları çeşitli faktörlere bağlıdır. Molekül büyüklüğü ve proteine bağlanma bunlardan önemli iki tanesidir. Albumine bağlı olan ilaçlar glomerülden filtre olamazlar, bu durumda ancak serbest ilaç fraksiyonu bu yolla elimine olabilir (40). Kronik böbrek hastalığında glomerüler filtrasyon yoluyla ilaç eliminasyonu azalır ve serbest ilaç eliminasyon yarı ömründe artış meydana gelir (55). Proksimal tübül organik anyon ve katyonlar, peptidler ve nükleotidleri de içeren çok geniş bir yelpazedeki maddelerin aktif transport yolu ile idrara atıldıkları yerdir (56). Proksimal tübül hücrelerinde organik anyon ve katyonlar için ayrı ayrı transport sistemleri mevcuttur ve her sistem çok sayıda

taşıyıcıya sahiptir. Giderek artan sayıda ilacın MDR1 yada P-glikoprotein gibi multi-drug resistant taşıyıcılar (MDR) ile atıldığı anlaşılmaktadır (57). Bazı ilaçların böbrekte proksimal tübülden aktif transport ile atılmasında rol alan transport sistemleri tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Substrat ilaç ve aktif renal sekresyon yollarına örnekler

Organik Baz	P-Glikoprotein	Organik Asit
Amilorid	Amiodaron	Sefalosporinler (Çoğu)
Kolin	Siklosporin	Kulp Diüretikleri
Efedrin	Digoksin	Metotreksat
Histamin H2-Antagonistleri	Diltiazem	Para-Amino Hippurat (PAH)
Mepiperfenidol	Flekainid	Penisilinler (çoğu)
Morfin	Kinidin	Probenesid
N-Metilnikotinamid (NMN)	Spironolakton	Tiyazid Diüretikleri
Prokainamid	Verapamil	
Kinin		
Tetraetilamonyum (TEA)		

Seldin and Giebisch’s The Kidney, Physiology and Pathophysiology, 4th edition (44)’dan alınmıştır.

Tübüler reabsorpsiyon böbreklerde ilaç eliminasyonunu etkileyen bir diğer mekanizmadır. İlaçların büyük çoğunluğu için tübüler reabsorpsiyon pasif, enerji gerektirmeyen bir olaydır. İdrar pH’si ve idrar akım hızı absorpsiyona etkide bulunabilir. Absorpsiyonu etkileyen ilaç özellikleri ise lipofilik yapı, pKa değeri, ve molekül ağırlığıdır. Lipofilik yapıdaki ilaçlar glomerüler filtrasyona uğrasalar bile tubullerden büyük ölçüde reabsorbe olurlar. Renal epitel hücrelerinin apikal yüzlerinde eksprese olan PEPT1-2 gibi peptid transporterleri beta laktam antibiyotikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi peptid benzeri ilaçların tübüler reabsorpsiyonuna aracılık ederler (56).

## **2.5. Böbrek yetmezliğinde ilaç preskripsiyonunun genel ilkeleri**

Böbrek yetmezliğinde ilaç dozu ayarlama ile ilişkili olarak birkaç genel prensip şu şekildedir (58);

1. Böbrek yetmezliği durumunda ilacın birikmesi ve klinik olarak önemli olabilecek sonuçlara neden olması için normal böbrek fonksiyonu olduğu durumda ilacın en az %30'undan fazlası idrar ile değişmeden atılmalıdır. Bununla birlikte idrardan atılımı ihmal edilebilecek kadar az olan bazı ilaçlar böbrek yetmezliği durumunda birikerek toksisiteye neden olabilirler. Örneğin ketoprofen'in kendisi idrara itrah edilmez ancak azalmış böbrek fonksiyonu olan durumlarda ketoprofen serum konsantrasyonlarında önemli artışlar meydana gelir (59). Ketoprofen acyl-glucuronide metaboliti oluşturur ve bu normal şartlarda böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliği durumunda biriken acyl-glucuronide yeniden hidrolize olarak ketopropene dönüşür.
2. Böbrek yetmezliği durumunda endojen organik asitler birikir. Bu asitler;
  - a. Albumine bağlanma açısından asidik xenobiotikler ile yarışmaya girer ve ilaçların protein bağlanmasını azaltırlar
  - b. Böbrekten aktif sekresyon için asidik ilaçlarla yarışır ve renal eliminasyon miktarını azaltırlar.
3. Herhangibir nedene bağlı hipoalbuminemi albumine bağlı ilaçların bağlanmasını azaltır.

## **2.6. Kronik böbrek hastalığı popülasyonunda doz teorileri**

### **2.6.1. Yükleme Dozu (İlk Doz)**

Bazı klinik durumlarda ilaçların plazmadaki hedef konsantrasyonlarına ulaşmaları terapötik etkinlik için önem arzeder. Bu hızlı terapötik ilaç konsantrasyonuna

ulaşım klinik pratikte yükleme dozu (yada ilk doz) ile sağlanır. Yükleme dozu olmaksızın bir ilacın plato ilaç konsantrasyonunun %90'ına ulaşması için geçen zaman o ilacın yarı ömrünün 3,3 katı kadardır (58). Yükleme dozu ilacın hedef plazma konsantrasyonu ( $C_{initial}$ ) ile dağılım hacmi çarpılarak hesaplanabilir:

$$\text{Yükleme dozu} = (C_{initial}) \times (V_d)$$

Klinik pratikte sık yapılan bir hata böbrek yetmezliği olan hastalarda yükleme dozunun otomatik olarak azaltılmasıdır (43). Yükleme dozu formülünde renal klirens olmaması nedeniyle bu ilk doz pek çok durumda böbrek fonksiyonları normal hastalardaki Şekliyle verilebilir. Ancak bu kural böbrek yetmezliği ile dağılım hacminde önemli değişiklikler meydana gelen ilaçlar için bozulur. Dağılım hacminde önemli azalma yada artma olduğu durumlarda yükleme dozu bu duruma göre modifiye edilmelidir.

$$\text{Modifiye yükleme dozu} = V_{d(Hasta)} / V_{d(Normal)} \times \text{Normal yükleme dozu}$$

### 2.6.2. İdame Dozu

İlacın kararlı durum (steady-state) plazma konsantrasyonlarının devam ettirilebilmesi için verilmesi gerekli dozdur (60). İdame dozu ilacın vücuttan olan klirensi ve hedef ortalama ilaç konsantrasyonuna ( $C_{ortalama}$ ) bağlı olarak değişir;

$$\text{İdame Dozu} = (C_{ortalama}) \times \text{Klirens}$$

İlaç eğer intravenöz infüzyon ile veriliyorsa idame dozu infüzyon hızına eşittir. Eğer ilaç intermitan dozlar halinde aralıklı olarak veriliyorsa

$$\text{Dozlam hızı (Dosing Rate)} = \text{Her seferde verilen doz} / \text{Doz aralığı}$$

Eğer ilaç oral olarak veriliyor ise ilacın biyoyararlanımı (F) da hesaba katılır ve formül

$$\text{Dozlam hızı (Dosing Rate)} = F \times \text{Her seferde verilen doz} / \text{Doz aralığı}$$

şekline gelir. Bu formülden açık şekilde görüldüğü üzere böbrek yetmezliği olan bir hastada ilaç eğer renal klirensle sahipse ilacın idame dozlarının klirensle orantılı olarak azaltılması gerekmektedir. Böbrek yetmezlikli hastalarda idame dozunun klirens düzeyine göre modifiye edilmesinde kullanılabilir yöntemler tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** Böbrek yetmezliğinde idame dozun modifikasyon yöntemleri

Yöntem	Anlamı
Değişken frekans (veya aralık) yöntemi	Bireysel dozlar böbrek fonksiyonu normal kişilerdeki ile aynıdır ancak daha uzun aralıklarla uygulanır
Değişken doz yöntemi	Doz aralığı böbrek fonksiyonu normal olan hastalardaki ile aynıdır. Bireysel dozlar azaltılır. Bir rejim böbrek fonksiyonları normal olan hastalardaki ile aynı ortalama ilaç konsantrasyonuna ulaşmak için tasarlanmıştır. Alternatif bir rejim ise aynı tepe konsantrasyonlarına ulaşır.
Kunin yöntemi	Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda kullanılan dozun yarısı her yarılanma-ömrü'nde uygulanır.
Kombinasyon yöntemi	Hem doz aralığı hem de bireysel dozlar değiştirilir.

Seldin and Giebisch's The Kidney, Physiology and Pathophysiology, 4th edition (44)'dan alınmıştır.

Pek çok ilaç için bu yöntemlerden herhangi birisi kullanılabilir ancak belli düzeylerde tepe ve vadi konsantrasyonu gerektiren ilaçlar için (aminoglikozitler gibi) durum biraz daha farklıdır. Aminoglikozit antibiyotikler için değişken sıklık (variable frequency) metodu uygulandığında uzun süreyle istenen düzeyin altında serum ilaç konsantrasyonları elde edilir bu durum da “breakthrough bacteremia” ya neden olabilir (61). İlk yükleme dozu olmaksızın değişken doz (variable dose) metodu kullanıldığında terapötik tepe konsantrasyonlarına hiç ulaşamaz. Yükleme dozu verildiğinde başlangıçta terapötik plazma konsantrasyonlarına ulaşılabilir ancak kararlı durum oluştuğunda düzeyler yeniden hedefin altına iner. Bununla birlikte bu uygulamada vadi düzeyleri arzu edilenden daha yüksek olmakta ve artmış toksisiteye neden olabilmektedir. Bu nedenle bu tür ilaçlarda en uygun yöntem kombinasyon metodu ve ilaç kan konsantrasyonlarının yakından takip edilmesi olmalıdır (62).

## **2.7. Böbrek yetmezliğinde ilaç dozu ayarlama da kullanılan kılavuzlar**

Böbrek fonksiyon bozukluğu durumlarında kullanılan pek çok kılavuz kaynak mevcuttur. Ancak maalesef bu kaynaklar arasında bazı ilaçların klirensleri ile ilgili bir fikir birliği mevcut değildir. Bununla birlikte ilaç rehberlerinde kullanılan kreatinin klirens aralıkları standart değildir ve K/DOQI kronik böbrek hastalığı sınıflarına uymamaktadır. En sık kullanılan kaynaklar tablo 7’de gösterilmiştir.



**Tablo 7.** En sık başvurulanan ilaç rehberlerinde böbrek yetmezliğini tanımlamada kullanılan terimler ve GFR kategorileri

<b>İlaç dozu ayarlama kılavuzları</b>	<b>Böbrek yetmezliğini tanımlamada kullanılan terim ve GFR aralıkları</b>
<b>American Hospital Formulary System (AHFS) Drug Information (63)</b>	Böbrek yetmezliğini tanımlamada kullanılan terimler: <i>Renal Impairment</i> <i>Advanced Chronic Renal Insufficiency</i> <i>Renal Insufficiency, Severe</i> <i>Substantially impaired renal function</i> <i>Renal Disease</i>
<b>Martindale: the Complete Drug Reference (64)</b>	Böbrek yetmezliğini tanımlamada kullanılan terimler: <i>Severe, chronic renal insufficiency</i> <i>Renal insufficiency</i> <i>Renal impairment</i> <i>Moderate-severe renal failure</i> <i>Chronic renal failure</i>
<b>Renal Drug Handbook (65)</b>	<i>Renal impairment,</i> <i>GFR aralıkları ilaçtan ilaca değişken</i> <i>Renal replasman tedavisinde doz</i>
<b>Drug Prescribing in Renal Failure (66)</b>	Böbrek yetmezliği GFR kategorileri olarak tanımlanıyor ve 3 gruba ayrılıyor; <i>&gt;50 ml/dk</i> <i>10-50 ml/dk</i> <i>&lt;10 ml/dk</i>
<b>British National Formulary (BNF) (67)</b> <a href="http://www.bnf.org/bnf/">http://www.bnf.org/bnf/</a>	Böbrek yetmezliği GFR kategorileri olarak tanımlanıyor ve 4 gruba ayrılıyor; <i>&gt;50 ml/dk</i> <i>Hafif: 20-50 ml/dk</i> <i>Orta: 10-20 ml/dk</i> <i>Şiddetli: &lt;10 ml/dk.</i>

Vidal ve ark. (68) yaptıkları bir çalışmada sık kullanılan 4 ilaç dozu ayarlama kılavuzunu karşılaştırmışlardır. Bu kılavuzlar, Martindale, BNF, Drug Prescribing in Renal Failure ve AHFS kılavuzlarıdır. Yazarlar her dört kaynağın da ilaç dozu ve verilme sıklığı konusundaki önerileri açısından farklılıklar içerdiğini belirtmişlerdir. Her dört kılavuzda böbrek yetmezliği tanımları farklı olarak bulunmuştur. AHFS ve

Martindale böbrek yetmezliği derecelerini kalitatif olarak verirken diğer iki ilaç kılavuzu böbrek yetmezliğini GFR değerlerine göre farklı kategorilere ayırmıştır (**Tablo 7**). Ancak tüm rehberlerdeki bu kategorik GFR aralıkları K/DOQI kılavuzları KBH evreleri klirens aralıklarından farklıdır.

*Drug Prescribing in Renal Failure* (66) kılavuzuna göre böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gereken sık kullanılan bazı ilaçlara örnekler tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8.** “*Drug Prescribing in Renal Failure* (66)” kaynağına göre böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılması gereken sık kullanılan ilaçlara örnekler

İlaç	GFR >50 ml/dk.	GFR 10-50 ml/dk.	GFR <10 ml/dk.
<b>Antihipertansifler</b>			
Ramipril	%100	%25-50	%25
Silazapril	%75 q24h	%50 q24-48h	%10-25 q72h
Perindopril	2 mg q24h	2 mg q24-48h	2 mg q48h
Kinapril	%100	2.5-5 mg q24h	2.5 mg
Atenolol	50-100 mg q24h	25-50 mg q24h	25 mg q24h
Enalapril	%100	%50-100	%25
Spironolakton	q6-12h	q12-24h	Kaçının
<b>Oral Antidiyabetik ilaçlar</b>			
Metformin	%50	%25	Kaçının
Akarboz	%50-100	Kaçının	Kaçının
<b>Allopurinol</b>	%75	%50	%25
<b>Gabapentin</b>	400 mg tid	300 mg q12-24h	300 mg qod
<b>Pregabalin</b>	Öneri yok	Öneri yok	Öneri yok
<b>Siprofloksasin</b>	%100	%50-75	%50
<b>İmipenem</b>	%100	%50	%25
<b>Digoksin</b>	%100 q24h	%25-75 q36h	%10-25 q48h
<b>Fenofibrat</b>	Öneri yok	Öneri yok	Öneri yok
<b>Gemfibrozil</b>	%100	%75	%50

q24h: 24 saatte bir, tid. Günde üç kez, q48h. 48 saatte bir, q72h: 72 saatte bir

## **2.8. Hospitalize hastalarda böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasının hangi düzeyde yapıldığını araştıran çalışmalar**

Günümüze dek pek çok çalışma hospitalize edilen hastalarda renal klirens uygun ilaç dozu ayarlamasının ne ölçüde yapıldığını incelemiştir. van Dijk ve ark. (4) hastaneden taburcu olan hastaların reçetelerinin böbrek klirensine uygun olup olmadığını değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında 647 hastanın 237 (36,6%)'sinde kreatinin klirensi değerinin 51 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'den az olduğunu bildirmişlerdir. Bu hastalara reçete edilen 1718 ilacın 411 (23,9%)'inde doz ayarlaması gerekmekteydi. Bu ayarlamalar reçetelerin 242 (58,9%)'sinde yapılırken 169 (41,1%)'unda yapılmamıştı. Markota ve ark. (3) iç hastalıkları kliniğinden taburcu olan hastalardan MDRD 4 değişkenli formülle hesaplanmış klirensi 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olanlar arasında klirens göre ilaç dozu ayarlamasını incelemiştir. Yazarlar taburculukta 712 hastanın 161'inde (%22,6) klirensi 60 ml/dk'nın altında hesaplamışlardır. Bu hastalara toplamda 874 ilaç reçete edilmiş, bu ilaçlardan 171 tanesinde doz ayarlaması gereksinimi olduğu bulunmuştur. Klirens göre uygun doz ayarlaması hastaların yalnızca 81'inde (%47,4) yapılmıştır. Bu alanda yapılmış çalışmalardan en büyüklerinden biri Sheen ve ark. (69) yaptığı çalışmadır. Yazarlar Ocak 2002 ile Aralık 2005 arasında hospitalize edilen tüm hastalara yazılan 23.635.210 reçete kaydını incelemişler ve ilaçların %5,3'ünün klirens göre fazla dozlarda reçetelendirildiğini bildirmişlerdir. Orta-şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda bu oran %28,2'ye kadar çıkmaktadır.

### **2.8.1. Hospitalize hastalarda hangi eGFR formülü? CG mi MDRD mi?**

Literatürde çok sayıda çalışmada hospitalize olan ve çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda order yada reçete edilen ilaçların kreatinin

klirensine uygunluğu araştırılmıştır (70). Öncelikle hospitalize hastalarda GFR'nin formüllerle hesaplanması (eGFR) mı yoksa 24 saatlik idrar biriktirme ile kreatinin klirensinin hesaplanması (mGFR) mı daha doğru sonuçlar verir sorusu gündeme gelmiştir. Hastaneye kabul edilen hastalarda eGFR hesaplanması için sıklıkla ya MDRD formülü yada CG formülü kullanılmıştır. Ancak yapılan bazı çalışmalarda bu formüller ile saptanan eGFR değerleri eksternal filtrasyon belirteci kullanılarak bulunan mGFR değeri ile karşılaştırılmış ve formüllerin bu açıdan GFR'yi çok doğru olarak yansıtmadıkları sonucuna varılmıştır. Örneğin Poggio ve ark. (30) 107 hospitalize hastada 4 ve 6 değişkenli MDRD ve CG formülleri ile eGFR değerlerini hesaplamışlar ayrıca tüm hastalarda <sup>125</sup>I-iotalamat ile de mGFR hesaplamışlar ve sonuçları karşılaştırmışlardır. Ortalama serum kreatinin değeri ve mGFR değeri sırasıyla  $3,5 \pm 2$  mg/dl ve  $17,1 \pm 17,9$  ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Formüllerle hesaplanan eGFR değerleri ise 4 değişkenli MDRD için  $23,9 \pm 16,3$ ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>, 6 değişkenli MDRD için  $22,5 \pm 17,4$ ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> ve CG için  $26,0 \pm 17,1$ ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> dir. Genel olarak CG ve MDRD formülleri mGFR değerini olduğundan fazla göstermişlerdir ve her iki formül arasında da uyum mevcut değildir. Altı değişkenli MDRD en yakın sonuçları vermesine rağmen mGFR değerinden daha yüksek çıkmıştır.

Bir diğer çalışmada eGFR değerleri 90 ml/dk'nın altında olan 208 ardışık hospitalize hastada MDRD ve CG formülü ile elde edilen eGFR değerleri mukayese edilmiştir (71). CG formülü ile yapılan hesaplamalar her bir hasta için gerçek vücut ağırlığı, ideal vücut ağırlığı, düzeltilmiş vücut ağırlığı ve her biri için vücut yüzey alanı düzeltilmesi yapılarak hesaplanmıştır. Sonuçta en iyi değerleri kısa MDRD ve düzeltilmiş vücut ağırlığı ve vücut yüzey alanlı CG formülleri vermiştir. Diğer CG varyantları daha az doğru sonuçlar vermişlerdir. Ancak burada

sınırlılık olarak alınabilecek bir nokta hesaplanan eGFR değerlerinin bir referans metodla saptanan mGFR değeri ile mukayese edilmemiş olmasıdır. Gill ve ark. (72) yaşlı multi-etnik bir hasta grubunda 4 değişkenli MDRD ve CG ile elde edilen eGFR değerlerini mukayese etmişlerdir. MDRD ve CG ile elde edilen ortalama eGFR değerleri sırasıyla 72,9 ve 52,1 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır. Her iki metodla hastaların ancak %37,2 'si aynı KBH evresine dahil edilebilmiştir. İlaç dozu ayarlamasında CG yerine MDRD'nin kullanıldığı varsayıldığında %20 daha az hastada amantadin ilacı için doz ayarlamasının yapılmasının gerekli olduğu sonucu çıkmıştır. Hastaların %60 kadarında MDRD ve CG formülleri ile eGFR değerlerinde diskordan sonuçlar alınmıştır. Bu durum ilaç doz ayarlamasına tercüme edildiğinde önemli değişiklikler anlamına gelmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada MDRD ve CG formülleri antimikrobiyal ilaçların doz ayarlamasında karşılaştırılmıştır (73). Çalışmaya akut yada kronik böbrek yetmezliği olan 372 erişkin hasta dahil edilmiştir. MDRD'nin CG'a göre eGFR değerini sürekli daha yüksek gösterdiği saptanmıştır. Her iki formüllede antimikrobiyallerde doz ayarlaması gerektiğini göstermeleri açısından orta derecede bir uyum saptanmıştır ancak hastaların %40 kadarında iki formülünde kullanılması durumunda önerilen dozlarda önemli farklılık olacağı rapor edilmiştir. Yine başka bir çalışmada 409 hasta üzerinde yapılan incelemede CG ve MDRD formülleri ile ilaç reçetelendiğinde %21-37 hastada dozlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu bildirilmiştir (74).

Bir diğer büyük çalışmada yaklaşık 4700 evre 3-5 KBH hastasının kayıtları incelenmiş ve MDRD'ye göre eGFR'leri hesaplanmıştır (75). MDRD eGFR değerinin kullanılması kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında olan hastalarda dozun gerekenden daha fazla verilmesine, klirensi 50 ml/dk'nın üzerinde olan hastalarda

ise gerekenden daha düşük olmasına yol açacağı görüldü. Günümüzde ilaç prospektüslerinde genellikle CG formülüne göre öneriler bulunmaktadır. Bu çalışma ile yazarlar MDRD formülü ile hesaplanan eGFR değerinin kullanılmasının evre 4-5 KBH olan hastalarda subterapötik dozların verilmesine, evre 3 KBH'sı olan hastalarda ise supratherapötik dozların verilmesine neden olacağı sonucuna varmışlardır. Wargo ve English (76), CG ve CKD-EPI formülleri ile ölçülen eGFR değerlerinin antimikrobiyal ilaç reçetelemindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. CG ve CKD-EPI formülleri ile bulunan ortalama eGFR değerleri sırasıyla  $34.8 \pm 12 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$  ve  $39,9 \pm 13 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$  ( $p < 0,001$ ) olarak saptanmıştır. CG ve CKD-EPI formülleri karşılaştırıldığında seçilmiş antimikrobisyonların doz önerileri açısından hastaların %15-25'inde diskordans saptanmıştır.

Stevens ve ark. (77) tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada 4 klinik populasyon ve 6 araştırma çalışmasından mGFR değerleri mevcut olan toplam 5504 değerlendirilmiştir. mGFR  $^{125}\text{I}$ -iyotalamat kullanılarak saptanmıştır. MDRD ve CG (gerçek ve ideal vücut ağırlıkları için ayrı ayrı hesaplanarak) formülleri ile saptanan eGFR değerleri referans değer ile mukayese edilmiştir. mGFR ile konkordans değerlerine bakıldığında MDRD için %78, CG (gerçek vücut ağırlığı) için %73 ( $p < 0,001$ ) ve CG (ideal vücut ağırlığı için) %66 olduğu görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Sonuç olarak yazarlar farmakokinetik çalışmalar ve ilaç doz ayarlaması için MDRD formülünün kullanılabilceği sonucunu çıkarmışlardır. Ancak yaşlı populasyonda MDRD formülünün hatalı sonuçlar verdiğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (78).

Literatürde böbrek yetmezliğinde uygun ilaç verilmesini inceleyen çalışmalarda daha sıklıkla CG (5, 70, 79-80) kullanılmıştır. MDRD (3) ve Jelliffe-I (81) daha az kullanılmıştır.

Yine çalışmaların büyük çoğunluğu retrospektif olarak hasta taburculuğu esnasındaki eGFR değerlerini incelemiştir. Bizim bildiğimiz kadarıyla sadece bir çalışmada hastanın yatışındaki order listesi bu açıdan incelenmiştir (5). Bizde çalışmamızda hastaların hem yatışın 2. günündeki orderları hemde taburculukta önerilen ve reçete edilen ilaçlarının dozlarının kreatinin klirensine uygunluğunu MDRD eGFR formülü ile inceleyerek çalışmayı planladık.

### **2.8.2. Böbrek doz ayarlaması gereken ilaçlarda çeşitli yöntemlerin ilaç order/reçetelemesine etkileri**

Yapılan çalışmalar özellikle genel dahiliye servisinde yatan hastaların önemli bir kısmında böbrek doz ayarlaması gereken ilaçların olması gerekenden daha yüksek dozlarda verildiğini göstermiştir. Bu nedenle klinisyenlerin böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereken ilaçları daha doğru dozlarda vermelerini kolaylaştıracak bazı yöntemler üzerinde çalışılmıştır. Bu yöntemler arasında klinik vizitlerine klinik eczacı yada farmakologların da katılması (82), laboratuvar sonuçlarında serum kreatininin yanında formüllerle hesaplanmış eGFR değerlerinin de rapor edilmesi (83), otomatize bilgisayar sistemlerinde ilaç orderlerinin yanına doz ayarlaması ile ilgili uyarıların eklenmesi (84-85), doktorların bu konuda eğitilmeleri (7) sayılabilir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif dosya tarama çalışması olarak planlandı. Üniversitemiz yerel etik kurulu çalışma protokolünü onayladı. Çalışmamızda hastane elektronik dosya sistemi kullanılarak 2010 Temmuz ayından başlayarak geriye doğru iç hastalıkları yan dallarına ait kliniklere yatırılmış olan tüm hastaların hastaneye yatış ve taburculuk esnasındaki serum kreatinin değerleri incelendi. İç hastalıkları yan dal klinikleri olarak nefroloji (yatak sayısı: 40), endokrinoloji (23), gastroenteroloji (27), onkoloji (40) ve hematoloji (17) alındı. Yatış yada çıkışta en az bir serum kreatinin değeri 1,3 mg/dl ve daha yüksek olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların hasta bilgisi ve reçetelenen ilaçları daha önceden hazırlanan standart çalışma formlarına kaydedildi. Bu formlarda hastanın hangi iç hastalıkları yan dal kliniğinde hospitalize edildiği, yaşı, cinsiyeti, kaç gün süre ile yatırıldığı, yatış sebebi (hastalık yada semptomlar), sahip olduğu komorbid hastalıklar, yatışın ikinci günü ve taburculuk esnasında hastaya verilen yada önerilen ilaçların isimleri ve dozlam şekilleri, hastanın yatış ve taburculuktaki serum kreatinin ve üre değerleri kaydedildi. Hastaların yatışının 2. gününde ENLIL elektronik database sistemi kullanılarak taranmış olan hemşire gözlem ve doktor order formlarından hastalara hangi ilaçların hangi dozlarda verildiği öğrenildi. Burada yatışın 2. gününü kullanma amacımız, hastayı yatıran hekimin serum kreatinin değeri laboratuvar sonucuna ulaştıktan sonra kreatinin klirensine göre ilaç dozlarını ayarlama ihtimalinin olması, bu konuda hekime zaman tanımaktı. Çünkü bazı hastaların laboratuvar değerleri hastanın ilk orderi verildikten sonra çıkabilmekte ve ilgili hekim bu sonuçları daha sonra görerek gerekli revizyonu ve düzeltmeleri yapabilmektedir. Hastanın taburculuk esnasındaki ilaç önerileri çoğunlukla epikriz formlarından elde edildi ancak veri eksikliği olan hastalarda yine



taranmış dosyalardan son birkaç günde aldığı ilaçlar (parenteral olanlar hariç) taburculukta önerilen ilaçlar olarak kabul edildi.

Yatış sürecinde exitus olan hastalar, 2 gün ve daha az süre ile hospitalize edilmiş olan hastalar, laboratuvar verileri eksik olan hastalar, yatışta ve taburculukta serum kreatinin değerleri 1,2 mg/dl ve daha altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

Her yan dal kliniğinde yatan ve çalışmaya alınan hastalar akut böbrek yetmezliği yada kronik böbrek hastası olarak tasnif edildi. Bu tasnifin yapılması sırasında şu verilerden faydalanıldı; hastaların yatış ve taburculuktaki serum kreatinin değerleri, mevcut ise epikrizinde akut yada kronik böbrek yetmezliği olduğuna dair notlar, varsa nefroloji konsültasyon raporları ve kronik böbrek hastalığını açıklayabilecek kronik komorbidite mevcudiyeti. Hastanın yatış ve çıkış serum kreatinin değerleri arasında 0,5 mg/dl'den fazla bir oynama varsa (Hemodiyaliz yada periton diyalizi yapılmakta olan hastalar hariç) bu hastalarda akut böbrek hasarı olduğu kabul edildi. Ancak hastanın serum kreatinin değeri taburculuk esnasında normal laboratuvar referans değeri olan 1,2 mg/dl ve altına inmemiş ise bu hastalarda kronik hastalık üzerine binmiş ABY'nin var olduğu kabul edildi. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar da diyaliz öncesi konservatif izlenen kronik böbrek hastaları (Prediyalitik KBH), hemodiyaliz yada periton diyalizi olarak alt kategorilere ayrıldı. Akut hemodiyaliz yapılan ve sonrasında prediyalitik olarak taburcu edilen hastalar kronik böbrek hastalığı zemininde gelişen ABY kategorisine dahil edildiler.

Dört değişkenli MDRD formülü kullanılarak hastaların yatış ve taburculuk esnasındaki tahmini kreatinin klirensi (eGFR: estimated glomerüler filtrasyon hızı) değerleri hesaplandı. Bu değer "[nephron.org/MDRD\\_GFR.cgi](http://nephron.org/MDRD_GFR.cgi)" sitesindeki

otomatize formül kullanılarak hesaplandı. Bu formülde her bir hasta için yaş, cinsiyet, ırk ve serum kreatinin değerleri kullanılarak eGFR değerleri hesaplandı. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları için pratik olarak eGFR değerleri 10 ml/dk'nın altında olarak kabul edildi. Normalde ek komplikasyonlar olmadan nefroloji ünitemizde eGFR değeri 15 ml/dk altına inen hastalara idame hemodiyaliz başlamaktadır. Ancak asidoz, hiperkalemi, hipervolemi vs gibi özel komplikasyonları olan hastalarda eGFR bazen daha yüksek değerlerde iken idame HD başlanabilmektedir. Biz çalışmamızda residüel idrar volümü ve 24 saatlik idrar toplaması ile ölçülen kreatinin klirensini dikkate almadık. Pratik amaçlarla bu hastalarda eGFR değerlerini 10 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak kabul ettik.

Kreatinin klirensi yada glomeruler filtrasyon hızı tahmin etme formülleri kural olarak serum kreatinin değerleri nispeten stabil seyreden kronik böbrek hastalarında gerçek klirensi doğru bir şekilde yansıtabilirler. Bu nedenle kreatinin değerleri hızlı değişim gösteren yani AKI olan hastalarda bu formül kullanılarak eGFR hesabı yapılmadı.

Hastaların ilaç order yada reçetelerindeki dozların hastaların eGFR değerleri ile uyumlu olarak verilip verilmediği analiz edildi. Bu amaçla "*American College of Physicians' Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children, Fifth Edition, 2007*" isimli böbrek yetmezliğinde ilaç reçeteleme rehberi kullanıldı. Hastanın kullandığı ilaçlar arasında bu rehberde bulunmayan ilaçların olması durumunda sırasıyla "*Renal Drug Handbook second edition (written by the UK RPG) Ed: Caroline Ashley and Aileen Currie Pub: Radcliffe Press (2003)*" ve "*MDConsult (Elsevier) Drug Guide by Goldstandard*" kullanıldı. Kullanımda olan ilaç rehberlerinin büyük çoğunluğunda eGFR yada kreatinin klirensi aralıkları olarak >50 ml/dk, 10-50 ml/dk ve >10 ml/dk

kullanılmaktadır. Bizim esas aldığımız primer kaynakta da kreatinin klirensi aralıkları bu şekilde verilmiştir. Bu tanımlama K/DOQI rehberlerinin verdiği kronik böbrek hastalığının sınıflanması şemasına uymamaktadır. İlaçların neredeyse tamamına yakınında eGFR >50 ml/dk iken herhangi bir doz ayarlaması önerisi bulunmamakta, ilacın böbrek fonksiyonu normal bireylerde olduğu şekliyle verilebileceği söylenmektedir. Bu nedenle çalışmaya aldığımız hastalarda eGFR değeri >50 ml/dk ise o hastanın almakta olduğu ilaçlar kaydedilmedi ve analize alınmadı. Ancak hastanın eGFR değeri 50 ml/dk ve altında ise order yada reçete edilen ilaçları kaydedildi ve analize dahil edildi.

eGFR değeri 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda yatış ve/veya taburculuktaki ilaçlar doğru dozlam ve aralıkla verilip verilmediği yukarıda bahsedilen rehberler ışığında tek tek analiz edildi. Hastanın eGFR değerinin hangi aralıkta olduğu ve bu aralığa uygun şekilde doz ayarlaması yapıp yapılmadığı incelendi. "**TEM**" terimi kullandığımız ilaç rehberine göre doz ayarlaması gerektiren ilaçlar için "potential nephrotoxicity and/or eliminated through renal excretion or metabolism: potansiyel nefrotoksisite ve/veya renal itrah yada metabolizma yoluyla eliminasyon" cümlesinin bir kısaltması olarak kullanıldı. TEM ilaçları her hasta için tespit edildi ve bu ilaçlardan eGFR'ye göre uygun şekilde verilenler ve uygun şekilde verilmeyenler kaydedildi. Ancak onkoloji ve hematoloji servislerinde yatan hastalar için verilen kemoterapi ilaçları çalışmanın dışında tutuldu. Çünkü bu ilaçlar belli bir protokol kapsamında ve genellikle vücut yüzeyi hesabına göre verilmektedir ve genellikle böbrek fonksiyon bozukluğunda doz azaltımı konusunda artmış bir farkındalık mevcuttur. Her dahiliye yan dal kliniği için analize alınan hasta sayıları, hasta başına verilen ortalama ilaç sayısı, hasta başına verilen ortalama TEM ilaç sayısı, hasta başına verilen ortalama uygunsuz

TEM ilaç preskripsiyonu sayısı, en çok hangi ilaç yada ilaçların uygunsuz şekilde verildiği, o yan dal servisi hastalarının ortalama eGFR değerleri, yatış gün sayıları, komorbidite sayıları hesaplandı. Bu indeksler açısından gruplar arasında fark olup olmadığı ve genel reçeteleme pratikleri incelendi.

### **3.1. İstatistik Analiz**

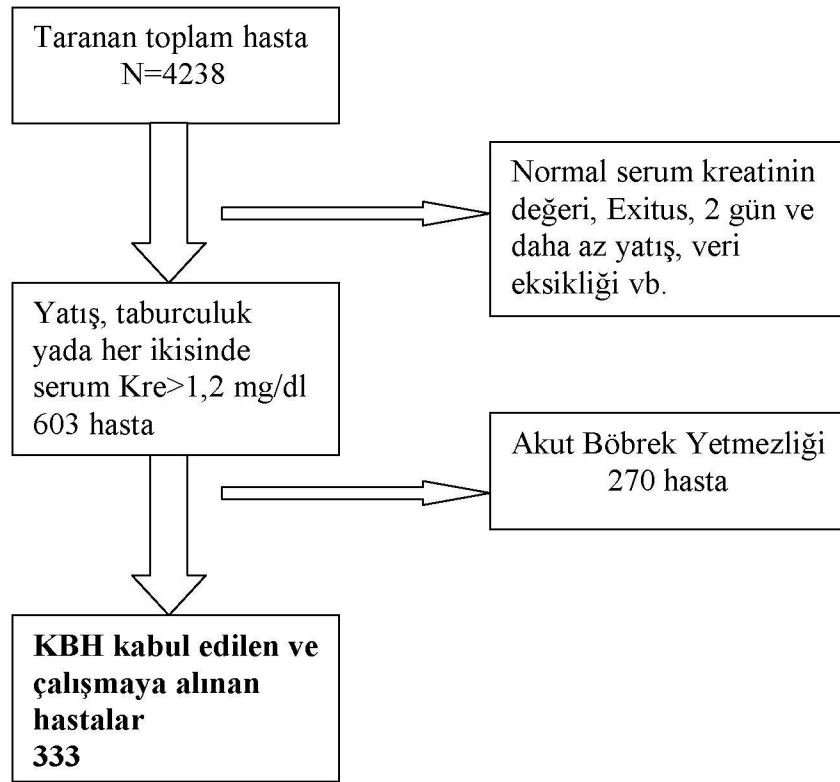
Verilerin istatistik değerlendirmeleri SPSS 17 paket programı kullanılarak yapıldı. Değerler normal dağılım gösterenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmayanlar için ortanca (range) şeklinde verildi. İstatistiksel testlerde  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. Bağımlı dichotomus değişkenlerdeki değişikliklerin önemi McNemar testi ile değerlendirildi. Gruplar arası ölçümlerin karşılaştırılmasında One-Way ANOVA (Bonferroni düzeltmesi ile), grup içi ölçümlerin karşılaştırılmasında ise paired t-test ve Wilcoxon signed rank testleri kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta populasyonu

Çalışmamızda Temmuz 2010 tarihinden başlanarak geriye Mart 2009'a kadar (nefroloji kliniği için Mayıs-Temmuz 2010 arası) iç hastalıkları yan dal kliniklerinde yatmış olan 4238 hastanın yatış ve çıkıştaki kreatinin değerleri tarandı. Yatış, taburculuk yada her ikisinde serum kreatinin değerleri yüksek olan toplam 603 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan akut böbrek hasarı (AKI) olanlar, hastanede ölenler ve 3 günden daha az süre ile hospitalize olan hastalar dışlandı. Şekil 2'de çalışma ile ilgili akış şeması verilmiştir.

**Şekil 2.** Çalışmanın akış-şeması



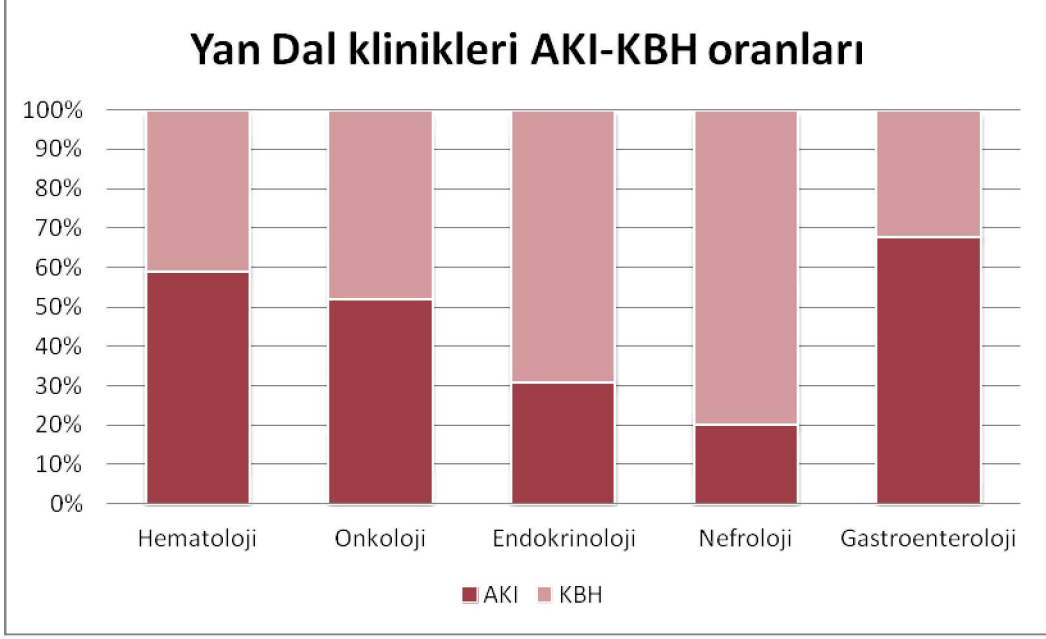
İç hastalıkları yandal klinikleri kendi içlerinde çalışmaya dahil edilen (yatış yada çıkışta serum kreatinin değeri  $\geq 1,3$  mg/dL olan, 3 gün ve daha fazla süre ile yatırılan ve veri eksikliği olmayan, yatışı süresince ölmemiş olan hastalar) hastalar açısından analiz edildiğinde hematoloji, onkoloji ve gastroenteroloji kliniklerinde AKI oranı KBH oranından fazla iken, nefroloji ve endokrinoloji kliniklerinde KBH, AKI'den oran olarak daha fazlaydı (şekil 3 ve tablo 9).

**Tablo 9.** İç Hastalıkları yan dal kliniklerinde yatan KBH ve AKI hastalarının sayıları ve toplam yatışlar içindeki yüzdeleri

<b>İç hastalıkları Yan Dal kliniği</b>	<b>Akut Böbrek Hasarı (AKI)</b>	<b>Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)</b>	<b>Toplam</b>
Hematoloji	59 (%59)	41 (%41)	100
Onkoloji	39 (%52)	36 (%48)	75
Endokrinoloji	38 (%30,8)	85 (%69,2)	123
Nefroloji	31 (%20,2)	122 (%79,8)	153
Gastroenteroloji	103 (%67,7)	49 (%32,3)	152
<b>TOPLAM</b>	270 (%44,7)	333 (%55,3)	603

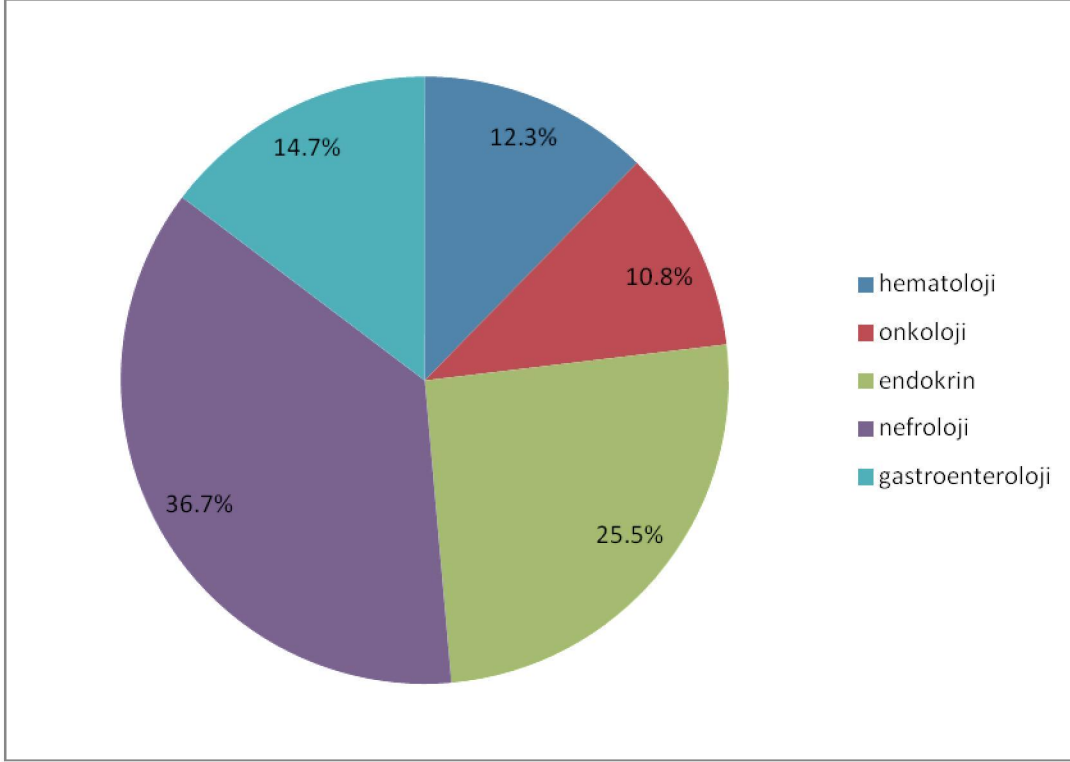
Hastaların AKI, KBH oranlarına bakıldığında endokrinoloji ve nefroloji kliniklerinde KBH oranı AKI'ye göre daha yüksekti. Genel olarak taranan hastalar arasında serum kreatinin değeri  $>1,3$  mg/dl olan hastalara bakıldığında toplam 603 hastanın 270'i (%44,7) AKI iken geriye kalan 333 hasta (%55,3) KBH'ya sahipti.

**Şekil 3.** İç hastalıkları yandal kliniklerinde böbrek fonksiyon bozukluğu (yatış yada çıkışta serum kreatinin değeri  $\geq 1.3$  mg/dl) olan hastaların AKI ve KBH olarak oranları



Analize dahil edilen ve serum kreatinin değeri yatış ve/veya çıkışta 1,3 mg/dl ve üzerinde olan hastalar iç hastalıkların kliniklere göre oranları şekil 4'te gösterilmiştir. Nefroloji ve endokrinoloji klinikleri toplam hasta sayısının %50'sinden fazlasını oluşturmaktaydı.

**Şekil 4.** Çalışmaya dahil edilen toplam 333 KBH hastasının iç hastalıkları yan dal kliniklerine göre dağılımı



#### 4.2. Yaş Ortalamaları

Çalışmaya dahil edilen hastaların iç hastalıkları kliniklerine göre yaş ortalamaları Şekil 5'te gösterilmiştir. Yaş ortalaması en yüksek olan hastalar gastroenteroloji bölümünde hospitalize ediliyorken, yaş ortalaması en az olan klinik nefroloji idi. Hastaların yaş ortalamaları açısından bölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (tablo 10).

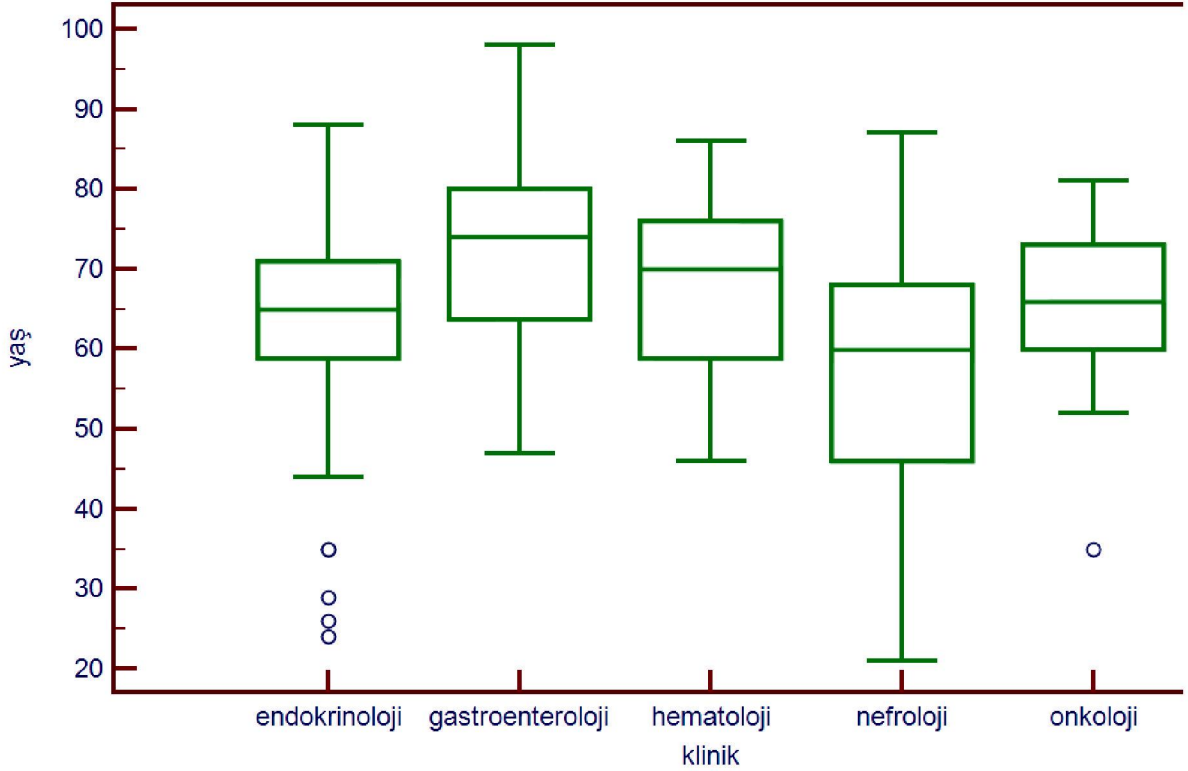


**Tablo 10.** İç hastalıkları kliniklerinde hospitalize edilen hastalarda yaş ortalamaları

İç hastalıkları yan dal kliniği	Ortalama yaş (yıl)	Range	P<0,05*
Hematoloji (1)	67,9	46-86	4
Onkoloji (2)	65,9	23-81	4
Endokrinoloji (3)	63,9	24-88	4, 5
Nefroloji (4)	57,6	21-87	1, 2, 3, 5
Gastroenteroloji (5)	72,6	47-98	3, 4
Toplam kohort	63,6	21-98	

\*One-way ANOVA, Bonferroni düzeltmesi ile. Gösterilen kliniğin diğer hangi kliniklerle arasında istatistiksel anlamlı fark olduğunu göstermektedir (p<0,05)

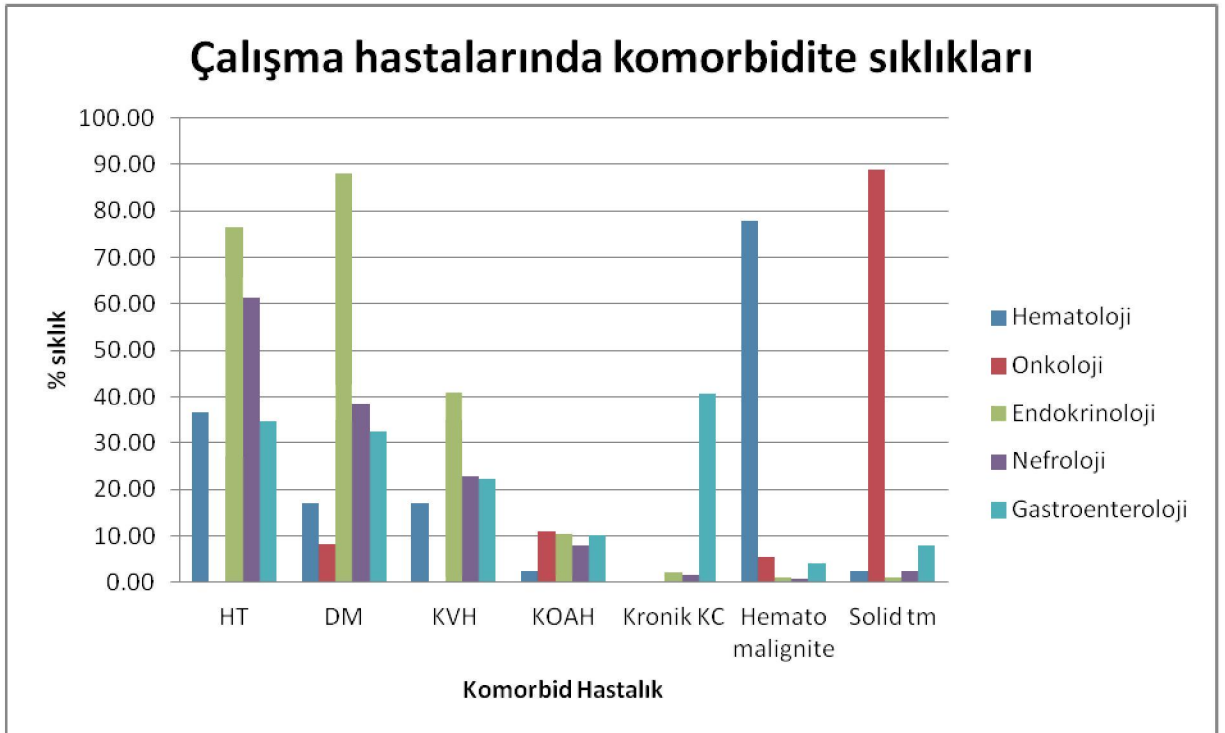
**Şekil 5.** Kliniklerde yatan hastaların yaş dağılımlarını gösteren box and whisker grafiği



### 4.3. Komorbiditeler

Çalışmaya dahil edilen hastaların komorbidite özellikleri şekil 6'da görülmektedir. Beklendiği gibi diabet sıklığı en fazla endokrinoloji servisinde (%88,2) iken bunu sırası ile nefroloji (%38,5) ve gastroenteroloji (%32,6) klinikleri takip etmektedir. Hipertansiyon yine en sık endokrinoloji kliniğinde (%76,4) görülürken bunu nefroloji (%61,4) ve hematoloji (%36,5) klinikleri izlemiştir. Hematolojik ve solid malignitelere beklediği gibi sırası ile hematoloji (78%) ve onkoloji (88,8%) kliniklerinde yatan hastalarda en sık olarak rastlandı.

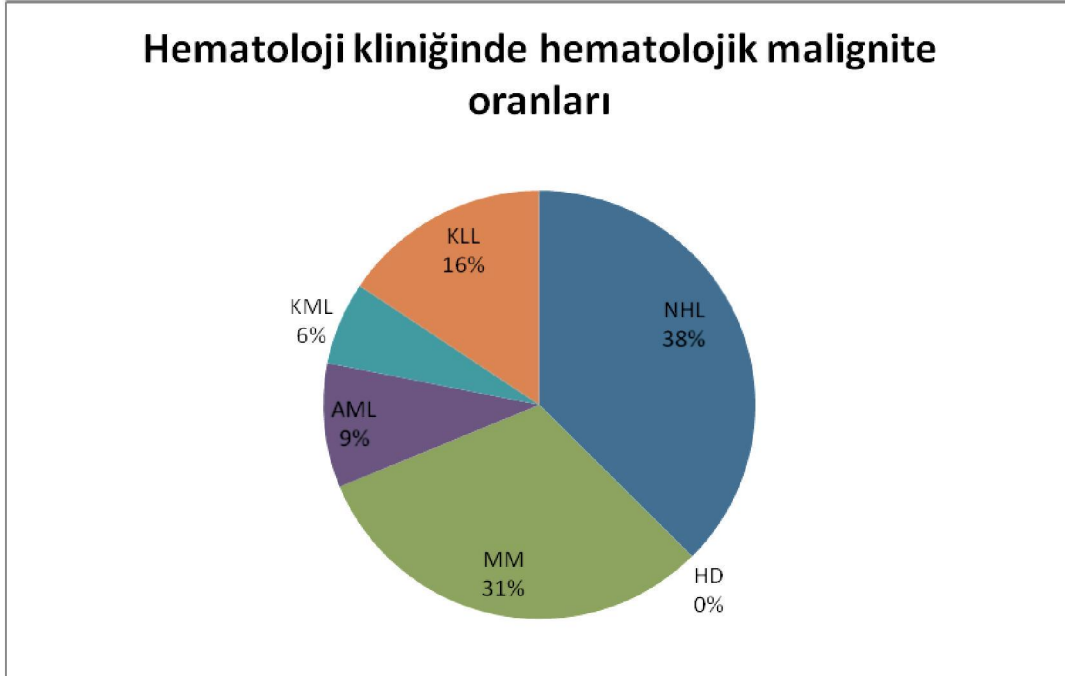
**Şekil 6.** Yandal kliniklerinde hastaların komorbidite oranlarını gösteren bar grafiği



Gerçekte hematolojik ve solid maligniteler bizim saptadığımızdan daha yüksek oranda olabilir, çünkü biz çalışmamızda komorbidite olarak görece daha sık

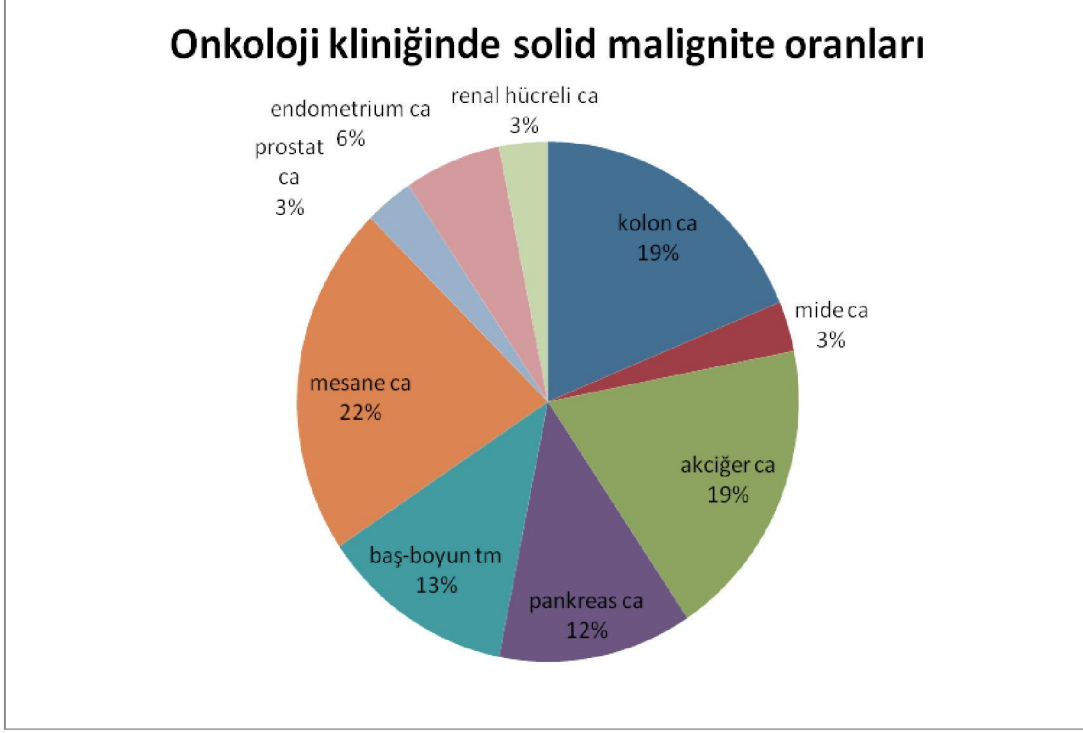
görülen kanser tiplerini dahil ettik. Görece daha nadir maligniteler analize dahil edilmedi. Buna göre hematoloji servisinde hospitalize edilen hastalarda hematolojik malignite ve onkoloji servisinde hospitalize edilen hastalarda solid malignite oranları şekil 7 ve 8’de verilmiştir.

**Şekil 7.** Çalışmaya dahil edilen hematoloji kliniği hastalarında hematolojik malignitelerin sıklığının dağılımı



KLL: kronik lenfositler lösemi, MM: multiple myeloma, AML: akut myelojenik lösemi, NHL: non-Hodgkin Lenfoma, KML: kronik myelositer lösemi, HD: Hodgkin hastalığı

**Şekil 8.** Çalışmaya dahil edilen onkoloji kliniği hastalarında solid malignitelerin sıklığının dağılımı



#### 4.4. Hastanede yatış süresi

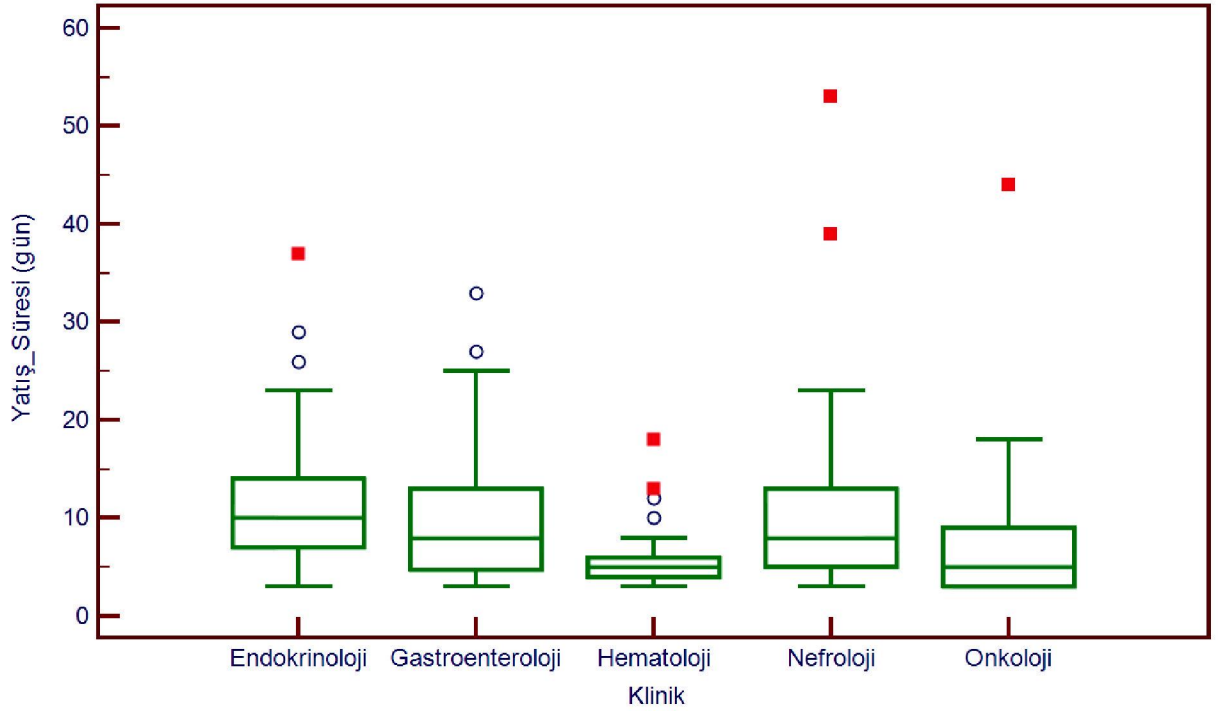
En uzun yatış süresi endokrinoloji kliniğindeydi ( $11,3 \pm 6,6$  gün). Bunu nefroloji  $9,8 \pm 6,8$  gün ile takip ediyordu. En kısa yatış süreleri ise sırasıyla hematoloji ve onkoloji kliniklerindeydi. Bu durumun kemoterapi almak için hastaneye yatıp ilacı bittikten sonra taburcu edilen hastalar nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Hastaların farklı yandal kliniklerindeki yatış sürelerini tablo 11 ve şekil 9'da görülmektedir,

**Tablo 11.** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde çalışmaya dahil edilen hastaların yatış süreleri (gün)

Klinik	Ortalama ( $\pm$ SD)	Ortanca (range)	P<0,05
Hematoloji (1)	5,8 $\pm$ 2,97	5 (3-18)	3, 4, 5
Onkoloji (2)	7,5 $\pm$ 7,64	5 (3-44)	3
Endokrinoloji (3)	11,3 $\pm$ 6,62	10 (3-37)	1,2
Nefroloji (4)	9,8 $\pm$ 6,80	8 (3-53)	1
Gastroenteroloji (5)	9,4 $\pm$ 6,57	8 (3-33)	1

ANOVA testi, Bonferroni düzeltmesi, en sağdaki sütundaki numerik değerler hangi klinikler arasında p<0,05 düzeyinde anlamlılık olduğunu ifade etmektedir.

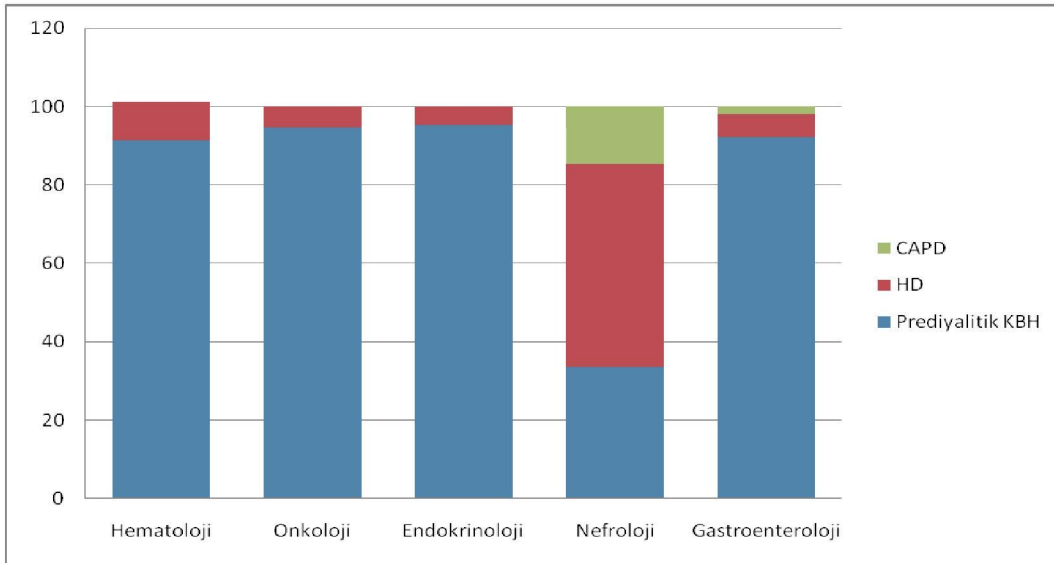
**Şekil 9.** İç hastalıkları kliniklerinde çalışmaya dahil edilen hastaların yatış sürelerinin box and whisker grafiği



#### 4.5. Kliniklere göre prediyalitik KBH, idame hemodiyaliz ve kronik peritoneal diyaliz sıklıkları

Nefroloji kliniği hariç tüm kliniklerde çalışmaya alınan hastaların %90'dan fazlasını prediyalitik kronik böbrek hastaları oluşturmaktaydı. Nefroloji kliniğinde ise çalışmaya dahil edilen 122 hastanın 63'ü idame hemodiyaliz, 18'i CAPD ve geriye kalan 41 hasta prediyalitik KBH idi. Tüm yan dal kliniklerinde prediyalitik KBH, hemodiyaliz ve kronik periton diyalizi hastası oranları şekil 10'da gösterilmiştir.

**Şekil 10.** Yan dal kliniklerinde prediyalitik KBH, hemodiyaliz ve kronik periton diyalizi hastası oranları

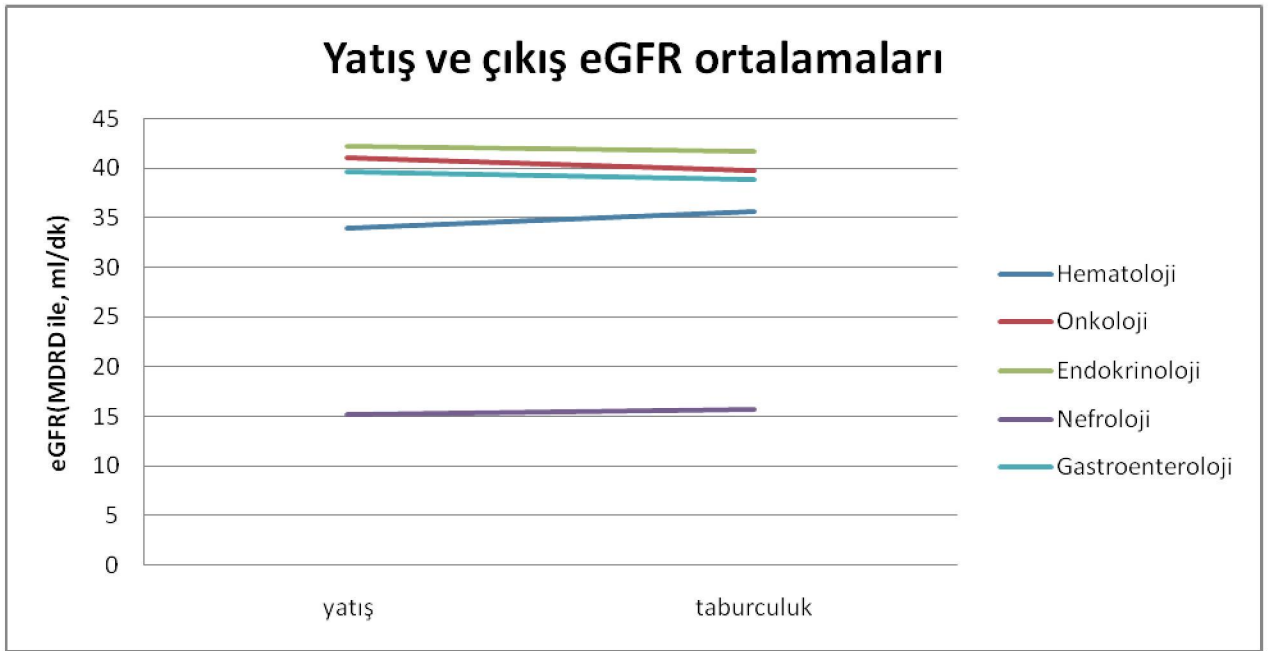


#### 4.6. eGFR (MDRD ile) değerleri

Hastaların yatış ve taburculuktaki serum kreatinin değerlerinden 4 değişkenli MDRD formülü kullanılarak estimated GFR hesaplandı. İdame hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında eGFR değerleri 10 ml/dk olarak alındı.

Buna göre hastaların iç hastalıkları kliniklerine yatış ve taburculukta ortalama eGFR değerleri şekil 11’de gösterilmiştir. Beklendiği üzere, yatış ve taburculukta iç hastalıkları klinikleri arasında en yüksek üre-kreatinin ve en düşük eGFR değerlerine sahip olan klinik nefroloji idi (tablo 12, 13 ve 14).

**Şekil 11.** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde hospitalize edilen hastalarda yatış ve çıkışta ortalama eGFR-MDRD değerleri (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)



**Tablo 12.** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde çalışmaya alınan hastaların yatış ve taburculuktaki serum üre değerleri

İç hastalıkları yandal kliniği	Yatış Üre	Çıkış Üre	P value
Hematoloji	72,8±31,1	79,3±41,6	0,42
Onkoloji	57,8±20,2	65,2±32,6	0,25
Endokrinoloji	67,8±29,9	79,5±36,5	<0,001
Nefroloji	105,2±54,9	107,8±58,6	0,74
Gastroenteroloji	76,6±47,5	79,9±41,0	0,24

Wilcoxon Signed Rank test

**Tablo 13.** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde çalışmaya alınan hastaların yatış ve taburculuktaki serum kreatinin değerleri

İç hastalıkları yandal kliniği	Yatış Kreatinin	Çıkış Kreatinin	P value
Hematoloji	2,45±1,88	2,38±2,02	<b>0,03</b>
Onkoloji	1,99±1,19	1,91±0,88	0,72
Endokrinoloji	1,87±1,36	1,85±1,11	0,35
Nefroloji	4,94±2,67	5,03±2,69	0,38
Gastroenteroloji	2,05±1,76	1,97±1,23	0,89

Wilcoxon Signed Rank test

**Tablo 14.** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde çalışmaya alınan hastaların yatış ve taburculuktaki eGFR (MDRD formülü ile) değerleri

İç hastalıkları yandal kliniği	Yatış eGFR (MDRD)	Çıkış eGFR (MDRD)	P value
Hematoloji	34,0±14,7	35,6±15,1	<b>0,01</b>
Onkoloji	41,1±15,4	39,8±14,7	0,23
Endokrinoloji	42,3±15,0	41,7±14,3	0,63
Nefroloji	15,2±10,4	15,7±11,4	<b>0,04</b>
Gastroenteroloji	39,6±13,8	38,9±13,9	0,34

Wilcoxon Signed Rank test

Yan dal kliniklerinde yatırılan hastaların yatış ve çıkıştaki serum üre, kreatinin ve MDRD eGFR değerlerinin klinikler arasındaki farkları tablo15’de gösterilmiştir. Buna göre nefroloji kliniğinde hem yatış hemde çıkıştaki ortalama eGFR değeri diğer tüm yan dal kliniklerinden anlamlı olarak daha düşüktü.



**Tablo 15.** Yatış ve çıkışta üre, kreatinin, ve eGFR (MDRD) açısından iç hastalıkları yan dal kliniklerinin karşılaştırılması

	Hemato- loji	Onkoloji	Endokrinolo- loji	Nefroloji	Gastro- enteroloji	# P değeri
Yatış Üre (mg/dl)	72,8±31,1 <sup>a</sup>	57,8±20,2 <sup>c</sup>	67,8±29,9 <sup>d</sup>	105,2±54,9	76,6±47,5 <sup>e</sup>	<0,001
Yatış Kreatinin (mg/dl)	2,45±1,88 <sup>a</sup>	1,99±1,19 <sup>c</sup>	1,87±1,36 <sup>d</sup>	4,94±2,67 <sup>a,c,d</sup>	2,05±1,76 <sup>e</sup>	<0,001
Yatış eGFR (ml/dk)	34,0±14,7 <sup>a</sup> b	41,1±15,4 <sup>c</sup>	42,3±15,0 <sup>d</sup> b	15,2±10,4 <sup>a,c,d,e</sup>	39,6±13,8 <sup>e</sup>	<0,001
Çıkış Üre (mg/dl)	79,3±41,6 <sup>a</sup>	65,2±32,6 <sup>c</sup>	79,5±36,5 <sup>d</sup>	107,8±58,6 <sup>a,c,d,e</sup>	79,9±41,0 <sup>e</sup>	<0,001
Çıkış kreatinin (mg/dl)	2,38±2,02 <sup>a</sup>	1,91±0,88 <sup>c</sup>	1,85±1,11 <sup>d</sup>	5,03±2,69 <sup>a,c,d,e</sup>	1,97±1,23 <sup>e</sup>	<0,001
Çıkış eGFR (ml/dk)	35,6±15,1 <sup>a</sup>	39,8±14,7 <sup>c</sup>	41,7±14,3 <sup>d</sup>	15,7±11,4 <sup>a,c,d,e</sup>	38,9±13,9 <sup>e</sup>	<0,001

One-Way ANOVA, Bonferroni düzeltmesi ile

a: hemato-nefro grupları arasında, b: hemato-endokrin grupları arasında, c: onko-nefro grupları arasında, d: endokrin-nefro grupları arasında, e: gastro-nefro grupları arasında p<0,05, # p ANOVA test sonuçları tanımlamaktadır

#### 4.7. İç hastalıkları yan dal kliniklerinde yatış ve çıkışta toplam ilaç kullanımları

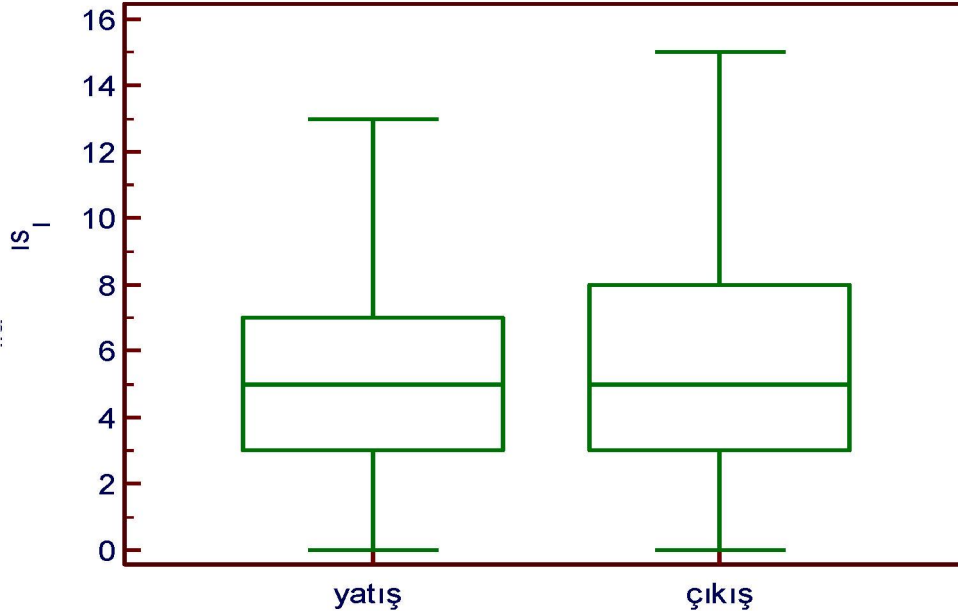
İç hastalıkları yan dal kliniklerinde yatırılan ve eGFR değeri <50 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olup analize dahil edilen hastaların tamamında yatışta ortalama ilaç sayısı 5,3 ± 2,7 iken bu değer çıkışta 5,5 ± 3,4 idi (p>0,05) (tablo 16, şekil 12).

**Tablo 16.** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde eGFR<50 olan hastalarda yatış ve çıkışta kullanılan toplam ilaç sayıları

	Ortalama ( $\pm$ SS)	Ortanca (Range)
Yatışta toplam ilaç	5,3 $\pm$ 2,7	5 (0-13)
Çıkışta toplam ilaç	5,5 $\pm$ 3,4	5 (0-15)

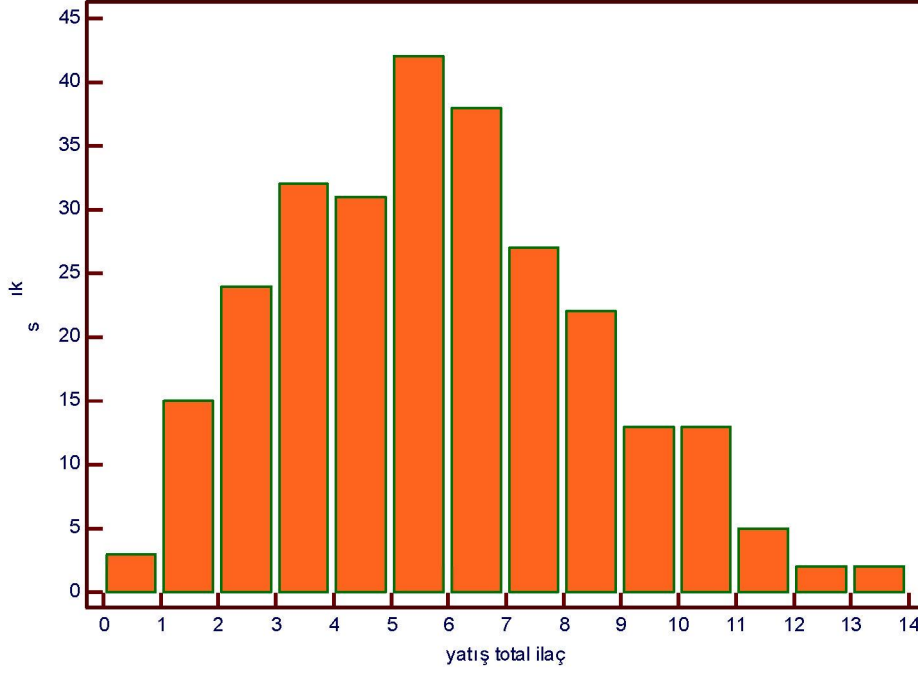
\*p>0,05, Wilcoxon Signed rank test, yatış ve çıkış arasında toplam ilaç kullanım sayısı arası fark

**Şekil 12.** alışmaya dahil edilen tüm hasta popülasyonunda yatış ve çıkışta kullanılan ilaç sayılarını gösteren box and whisker grafiği

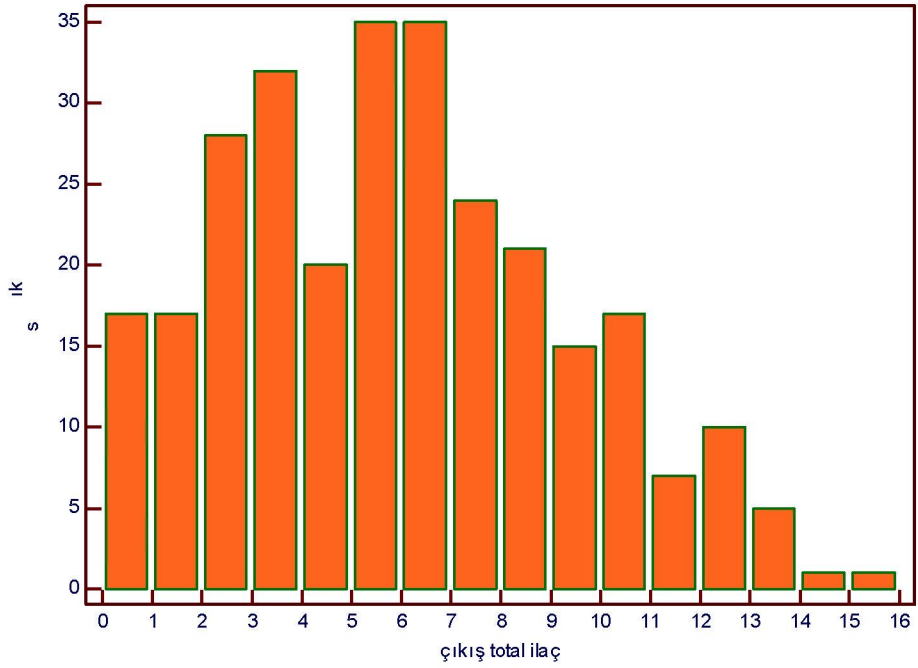


Tüm hasta popülasyonunda yatışta ve çıkışta kullanılan ilaç sayısı sıklığının gösterildiği histogram grafikleri sırasıyla Şekil 13 ve Şekil 14'de görülmektedir.

**Şekil 13.** Toplam hasta popülasyonunda (eGFR<50 ml/dk/1,73 m2) yatışta ilaç kullanım sayısı sıklığını gösteren histogram grafiği



**Şekil 14.** Toplam hasta popülasyonunda (eGFR<50 ml/dk/1,73 m2) çıkışta ilaç kullanım sayısı sıklığını gösteren histogram grafiği



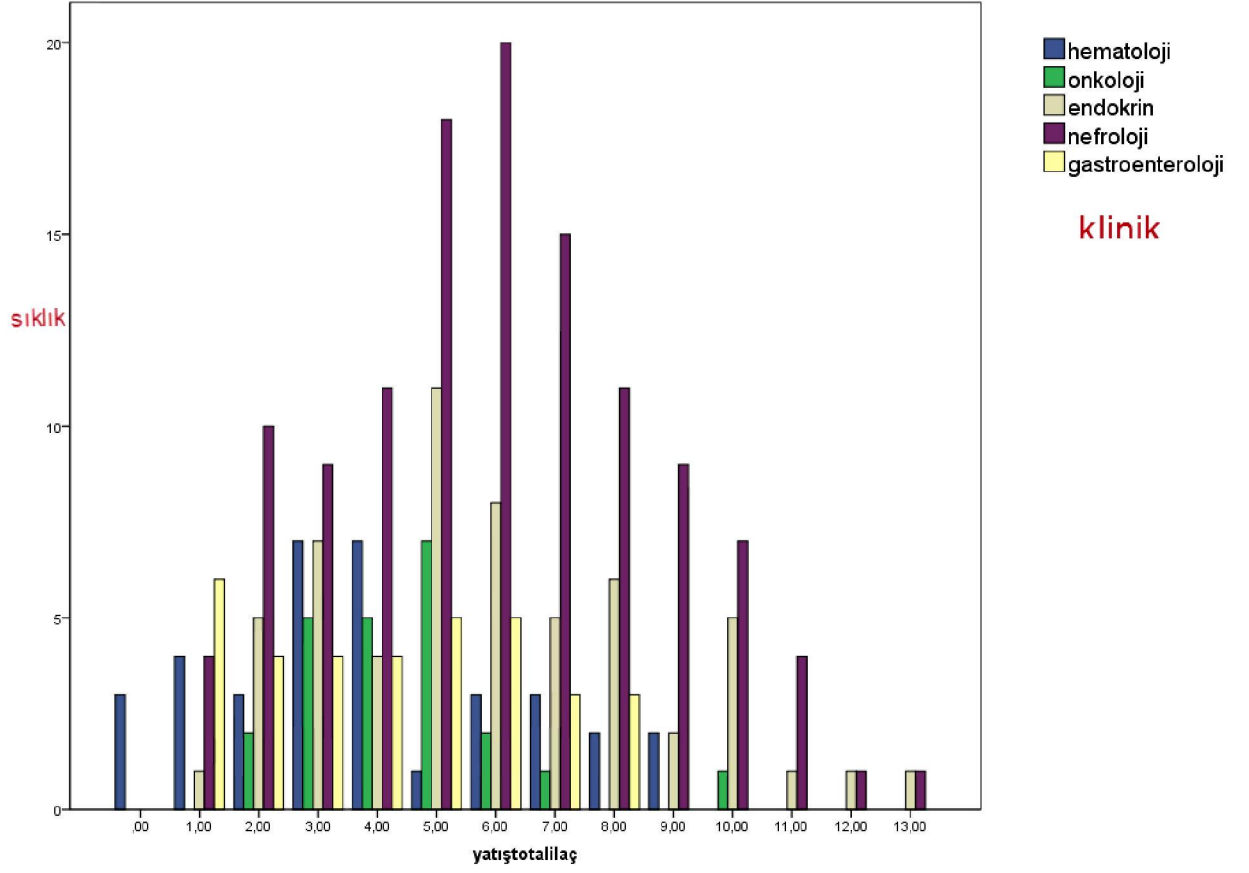
İç hastalıkları yan dal kliniklerinde eGFR<50 ml/dk olan ve analize dahil edilen hastalarda yatışta ve hastaneden çıkışta toplam ilaç kullanım sayısı ortalamaları tablo 17’de gösterilmiştir, Hematoloji ve onkoloji kliniklerinde yatış ile mukayese edildiğinde çıkışta ortalama ilaç kullanım sayısı anlamlı olarak azalmakta buna karşın endokrinoloji kliniğinde anlamlı olarak artış göstermektedir. Yatış ve çıkış ortalama ilaç sayıları nefroloji ve gastroenteroloji kliniklerinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. İç hastalıkları klinikleri ayrı ayrı ele alındığında yatış ve çıkışta ilaç kullanım sayısı sıklıklarının bar grafikleri sırasıyla şekil 15 ve şekil 16’da görülmektedir. Her iki grafikte de hemen hemen tüm sıklıklarda nefroloji ilk sırayı alırken endokrinoloji kliniği onu takip etmektedir.

**Tablo 17.** İç hastalıkları yan dal klinikleri bazında yatışta ve çıkışta toplam ilaç kullanım sayıları

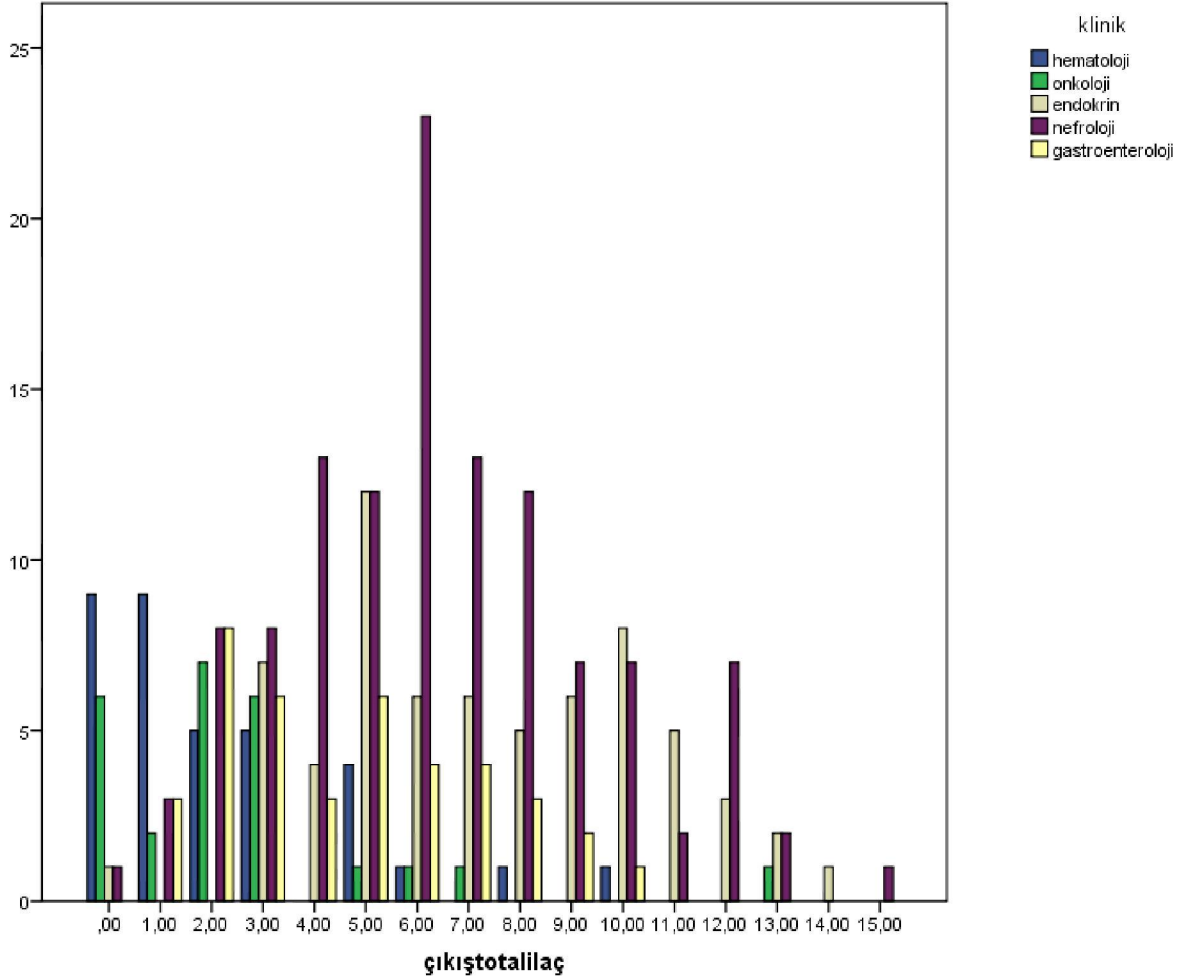
Klinik	Yatış toplam ilaç sayısı (Ortalama ± SS)	Çıkış Toplam ilaç sayısı (Ortalama ± SS)	P değeri
Hematoloji	3,9 ± 2,5	2,2 ± 2,4	0,004
Onkoloji	4,4 ± 1,8	2,5 ± 3,0	0,001
Endokrinoloji	5,8 ± 2,8	6,8 ± 2,7	0,002
Nefroloji	6,0 ± 2,6	6,4 ± 3,0	0,081
Gastroenteroloji	4,0 ± 2,3	4,5 ± 2,3	0,397

Paired samples t-test

**Şekil 15.** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde eGFR<50 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda kliniğe yatışta ilaç sayısı sıklığını gösteren bar grafiği



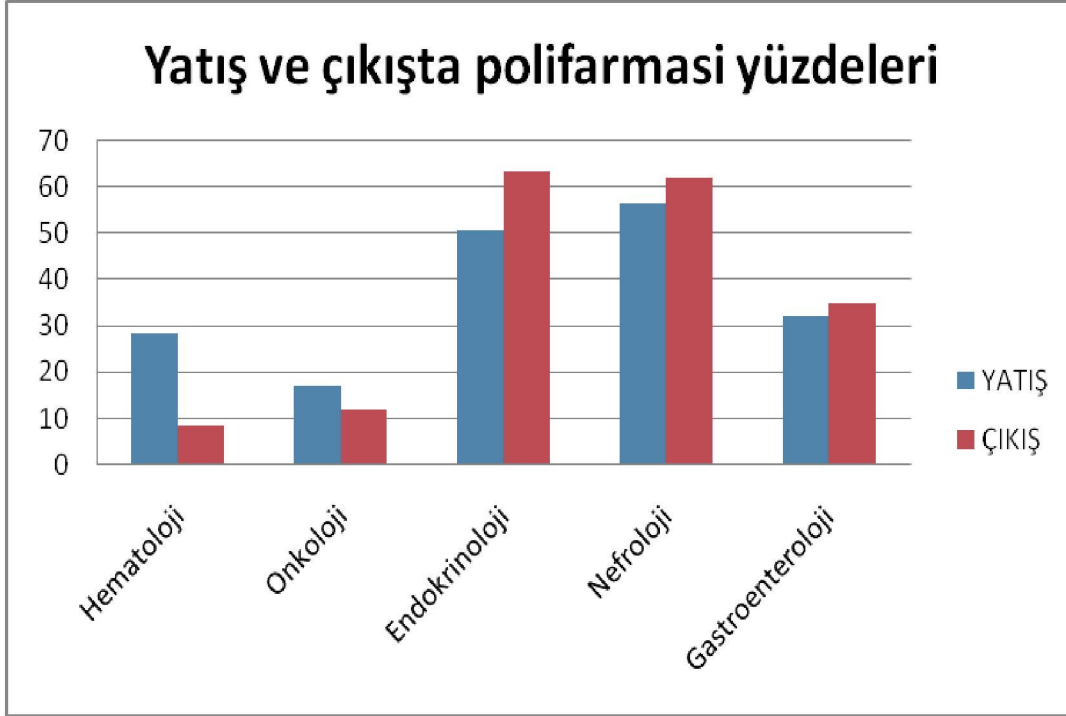
**Şekil 16.** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde eGFR<50 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda klinikten çıkışta ilaç sayısı sıklığını gösteren bar grafiği



#### 4.8. Polifarmasi

Polifarmasi (6 yada daha fazla sayıda ilacın aynı anda kullanımı) açısından hastalar değerlendirildiğinde hematoloji ve onkoloji kliniklerinde yatışta daha yüksek olan polifarmasi mevcut hasta oranının taburculukta düştüğü görülürken, endokrinoloji, nefroloji ve gastroenteroloji kliniklerinde bunu tam tersi dikkati çekmektedir (şekil 17).

**Şekil 17.** Yan dal kliniklerinde yatış ve çıkışta polifarmasi olan hastaların oranları



#### **4.9. İç hastalıkları yan dal kliniklerinde böbrek doz ayarlaması gerektiren ilaç (TEM) kullanımı**

Yandal kliniklerinde eGFR değerine göre doz ayarlaması gerektiren ilaçlar (TEM)'in klirensine göre uygun şekilde verilmeyenlerinin klinik yatış ve çıkışlarındaki ortalama değerleri tablo 18'de verilmiştir. Buna göre sadece hematoloji kliniğinde yatışa göre taburculukta TEM-uygunsuz ilaç sayısında anlamlı azalma olmuş, diğer kliniklerde herhangi bir anlamlı değişiklik olmamıştır. Yan dal kliniklerinde en az bir ilacın eGFR değerine göre uygunsuz verildiği hasta oranları şekil 18'de gösterilmiştir. McNemar testine göre hematoloji bölümünde çıkışta yatışa göre anlamlı oranda azalma mevcuttu ( $p=0,022$ ). Diğer bölümlerde anlamlı bir farklılık mevcut değildi. Tüm bölümler en az bir uygunsuz ilaç verilen hasta oranları

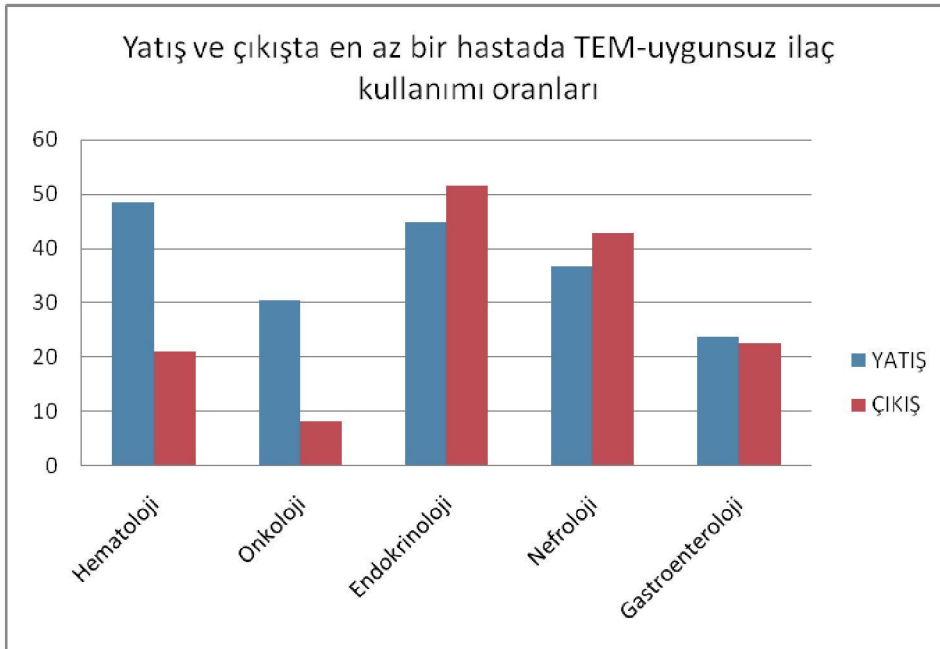
açısından karşılaştırıldığında endokrin ve nefroloji kliniklerinde çıkıştaki ortalama diğer bölümlere göre istatistiksel olarak farklıydı (ki-kare testi,  $p < 0,001$ ).

**Tablo 18.** Renal klirens göre uygunsuz verilen ilaçların ortalama değerinin kliniklere göre yatış ve çıkış arasındaki farkları

Klinik	Yatış TEM- uygunsuz (Ortalama $\pm$ SS)	Çıkış TEM- uygunsuz (Ortalama $\pm$ SS)	P değeri
Hematoloji	0,68 $\pm$ 0,86	0,28 $\pm$ 0,62	0,009
Onkoloji	0,31 $\pm$ 0,47	0,09 $\pm$ 0,29	0,096
Endokrinoloji	0,46 $\pm$ 0,57	0,62 $\pm$ 0,82	0,107
Nefroloji	0,41 $\pm$ 0,60	0,53 $\pm$ 0,72	0,080
Gastroenteroloji	0,22 $\pm$ 0,42	0,25 $\pm$ 0,44	0,662

Paired samples t-test

**Şekil 18.** Yandal kliniklerinde yatış ve çıkışta en az bir ilacın uygunsuz dozda/aralıkta verildiği hasta oranları (%)





Her bir yan dal kliniğinde hastalara verilen toplam ilaç ve dolayısıyla ilaç dozu ayarlaması gerektiren (TEM) ilaç sayıları farklılık göstermekteydi. Bu durum hastalara verilen TEM-uygunsuz ilaç oranlarını etkileyebilir. Bu faktörün etkisini ortadan kaldırmak amacıyla her bir yan dal kliniği için TEM-uygunsuz/TEM ilaç oranları hesaplanarak bölümler arasında karşılaştırıldı. İç hastalıkları yan dal kliniklerinde yatışta ve çıkışta kreatinin klirensine uygun şekilde verilmeyen ilaçların (TEM-uygunsuz) böbrek dozu ayarlaması gerektiren ilaçlara oranı tablo 19'da gösterilmiştir.

Yatış ve çıkıştaki TEM-Uygunsuz/TEM oranı o klinikte yatışta yada çıkışta verilen TEM ilaçlar içinde ne kadarının eGFR değerine uygun olmayan dozlarda verildiğini göstermektedir. Bu değer yatış ve çıkışta fark olup olmadığı açısından ayrı kliniklerde bakıldığında istatistiksel anlamlı olan tek değişimin hematoloji kliniğinde olduğunu görmekteyiz. Hematoloji kliniğinde çıkışta yatışa göre bu oranda azalma olmuş yani uygunsuz verilen ilaçların toplam TEM ilaç sayısına oranında azalma olmuştur. Diğer kliniklerde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

**Tablo 19.** İç hastalıkları yan dal kliniklerinde yatışta ve çıkışta kreatinin klirensine uygun şekilde verilmeyen ilaçların (TEM-uygunsuz) böbrek dozu ayarlaması gerektiren ilaçlara oranı

Klinik	Yatış TEM- Uygunsuz/TEM Oranı (ortalama ± SS)	Çıkış TEM- Uygunsuz/TEM Oranı (ortalama ± SS)	P değeri
Hematoloji (n=16)	0,58 ± 0,38	0,31 ± 0,44	<b>0,031</b>
Onkoloji (n=6)	0,33 ± 0,51	0,20 ± 0,40	0,707
Endokrinoloji (n=32)	0,40 ± 0,36	0,42 ± 0,38	0,630
Nefroloji (n=59)	0,43 ± 0,40	0,47 ± 0,40	0,473
Gastroenteroloji (n=15)	0,28 ± 0,41	0,35 ± 0,47	0,581

Paired sample t-test

Yandal kliniklerinde böbrek doz ayarlaması gerektiren (TEM) ilaçlar açısından klinikler arasında yatışta istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmazken çıkışta endokrinoloji kliniğinde hematoloji, nefroloji ve onkoloji kliniklerine göre anlamlı sayıda daha fazla TEM ilacı mevcuttu (tablo 20). Yandal klinikleri TEM-uygunsuz ilaç açısından yatışta incelendiğinde hematoloji bölümünde daha fazla sayıda ilacın eGFR ye göre uygunsuz verildiği görüldü, ancak fark sadece hematoloji ve endokrin klinikleri karşılaştırıldığında anlamlılık düzeyine ulaşıyordu. Yandal klinikleri TEM-uygunsuz ilaç açısından taburculukta mukayese edildiğinde en düşük değer onkoloji kliniğinde en yüksek değer ise endokrinoloji kliniğindedi. Nefroloji ve endokrinolojide onkolojiye göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla sayıda ilaç verilmişti. Yine endokrinoloji ile gastroenteroloji klinikleri arasındaki fark da istatistiksel anlamlılığa ulaşıyordu (tablo 20).

**Tablo 20.** Yatışta ve çıkışta TEM-toplam, TEM-Uygun ve TEM-Uygunsuz ilaçlar açısından tüm yandal klinikleri arasında fark olup olmadığını gösteren tablo

Parametre	Hematoloji	Onkoloji	Endokrinoloji	Nefroloji	Gastroenteroloji	# P value
Yatış TEM-Toplam	1,25± 1,12	1,00±0,67	1,31 ± 1,24	1,01 ± 0,97	1,00 ± 1,15	0,362
Yatış TEM-Uygun	0,57 ± 0,77	0,69±0,63	0,79 ± 1,05	0,60 ± 0,72	0,73 ± 0,86	0,581
Yatış TEM-Uygunsuz	0,68 ± 0,86 <sup>a</sup>	0,30±0,47	0,50 ± 0,59	0,41 ± 0,60	0,23 ± 0,43 <sup>a</sup>	<b>0,026</b>
Çıkış TEM-Toplam	0,68 ± 0,79 <sup>b</sup>	0,60±1,00 <sup>c</sup>	1,65± 1,45 <sup>b,c,d</sup>	1,11 ± 1,09 <sup>d</sup>	1,10 ± 1,31	<b>&lt;0,001</b>
Çıkış TEM-Uygun	0,40 ± 0,55 <sup>b</sup>	0,52±0,87	0,96± 1,16 <sup>b</sup>	0,57 ± 0,79	0,85 ± 1,33	<b>0,018</b>
Çıkış TEM-Uygunsuz	0,28 ± 0,62	0,08±0,27 <sup>c,e</sup>	0,68 ± 0,82 <sup>c,f</sup>	0,53 ± 0,72 <sup>e</sup>	0,45 ± 0,69 <sup>f</sup>	<b>&lt;0,001</b>

a: hemato ile gastro arasında, b: hemato ile endokrin arasında, c: onko ile endokrin arası, d: endokrin ile nefro arası, e: onko ile nefro arasında, f: endokrin ile gastro arasında p<0,05, One-way ANOVA, Bonferroni düzeltmesi ile,

Klirensi 50 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>'nin altında olan hastalarda toplamda yatışta ve çıkışta order edilen ilaçlar, bunların böbrek klirens dozu ayarlaması gerektirenleri ve uygun olmayan şekilde verilenleri tablo 21 ve 22'de gösterilmiştir. Yatışta tüm kohortta (269 hasta) toplam 1439 ilaç order edilmişti. Bu ilaçların 298 adedi (%20,7) renal klirens göre doz ayarlaması gerektiriyordu. Bu 298 ilacın da 118 tanesi (%39,5) klirens uygun olmayan dozlarda verilmişti. Çıkışta tüm kohortta (285 hasta) 1558 ilaç reçete edilmişti. Bu ilaçlardan 326 adedi (%20,9) klirens göre doz ayarlaması gerektirmekteydi (TEM). Bu 326 ilacın ise 130 (%39,8)'u klirens göre uygun olmayan dozlarda verilmişti.

**Tablo 21.** Yatışta kliniklerde toplam ilaç preskripsiyonu, TEM ve TEM-uygunsuz ilaç sayıları

KLİNİK	Toplam ilaç sayısı	TEM ilaç sayısı	TEM uygunsuz sayısı (TEM içindeki oranı, %)
Hematoloji	137	44	24 (%54,5)
Onkoloji	103	23	7 (%30,4)
Endokrinoloji	339	75	29 (%38,6)
Nefroloji	718	122	50 (%40,9)
Gastroenteroloji	142	34	8 (%23,5)
<b>TOPLAM</b>	<b>1439</b>	<b>298</b>	<b>118 (%39,5)</b>

**Tablo 22.** Taburculukta kliniklerde toplam ilaç preskripsiyonu, TEM ve TEM-uygunsuz ilaç sayıları

KLİNİK	Toplam ilaç sayısı	TEM ilaç sayısı	TEM uygunsuz sayısı (TEM içindeki oranı, %)
Hematoloji	78	24	10 (%41,6)
Onkoloji	68	15	2 (%13,3)
Endokrinoloji	469	109	45 (%41,2)
Nefroloji	760	134	64 (%47,7)
Gastroenteroloji	183	44	9 (%20,4)
<b>TOPLAM</b>	<b>1558</b>	<b>326</b>	<b>130 (%39,8)</b>

İç Hastalıkları yandal kliniklerinde eGFR değerine göre uygunsuz dozlarda order edilen ilaçlar ilaç türü olarak incelendi, her klinikte en fazla sayıda uygunsuz olarak verilen ilaç tablo 24'de gösterilmiştir. Tüm hasta popülasyonuna genel olarak bakıldığında en sık uygunsuz doz ve/veya aralıkta verilen ilaçlar arasında ramipril, allopurinol, fenofibrat, metformin ve spironolakton olduğu görülmektedir.

**Tablo 23.** İç Hastalıkları yan dal kliniklerinde eGFR değerine göre en sık olarak uygunsuz doz yada aralıkta verilen ilaçlar

İç Hastalıkları Yan Dal Kliniği		İlaç
Hematoloji		Allopurinol Trimethoprim Hidroksiüre
Onkoloji		Allopurinol Piperasilin-Tazobactam
Endokrinoloji		Akarboz Metformin Fenofibrat
Nefroloji	Prediyalitik KBH	Allopurinol Fenofibrat Spironolakton
	Hemodiyaliz	Ramipril Sefiksim Gabapentin
	Periton Diyalizi	Ramipril Sefiksim
Gastroenteroloji		Ciprofloksacin Amoksisilin Allopurinol

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma kreatinin klirensi değerine göre ilaç doz ayarlama pratiklerinin farklı iç hastalıkları yan dal klinikleri arasında bakıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızın ana sonuçları arasında iç hastalıkları yan dal kliniklerinde hospitalize edilen hastalar arasında önemli derecede kronik böbrek hastalığı ve akut böbrek yetmezliği vakalarının bulunması, özellikle nefroloji, endokrinoloji ve gastroenterolojide hastaların önemli sayılarda komorbid hastalıklara sahip olmaları ve dolayısı ile önemli derecede polifarmasi olması sayılabilir. Tüm iç hastalıkları kliniklerinde hastanın eGFR değerine uygun olarak reçete/order edilmeyen ilaç alan hasta sayılarının yüksek oranlarda olduğunu ve bu durumun yatış ile çıkış arasında pek anlamlı bir farklılık göstermediğini saptadık.

Literatürde kreatinin klirensine uygun olarak ilaç verilip verilmediğini sınavan çalışmalar büyük çoğunlukla ya dahiliye yoğun bakımlarında yada genel dahiliye kliniklerinde yapılmıştır (3-7). Günümüzde iç hastalıklarında yandallaşma giderek artan bir ivme ile devam etmektedir. Bunun sonucu olarak yan dal hekimleri daha çok kendi yan dal uzmanlıklarını ilgilendiren hasta spektrumuna maruz kalmaktadırlar (9). Spesifik yandal hasta paterni o yandalın kliniğine yatan hastaların özelliklerini de belirlemektedir. Örneğin bizim çalışmamızın sonuçlarından da görüldüğü üzere, hematoloji ve onkoloji kliniklerine sırası ile en sık hematolojik ve solid malignitesi olan hastalar kabul edilmektedir. Buna karşın nefroloji ve endokrinoloji kliniklerinde daha çok, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi metabolik hastalıklar başı çekmektedir. Hasta spektrumunun özelleşmesi hekimlerin dikkatini o yan dalın spesifik hastalıklarına daha fazla yoğunlaştırıyor olabilir. O nedenle bir genel dahiliye kliniğinde hastaların böbrek fonksiyonları daha fazla dikkat çekerken bir diğer yan

dal kliniğinde böbrek fonksiyonları özellikle ileri derecede bozuk olmadığında yeterli ilgiyi çekmiyor olabilir.

Bildiği gibi serum kreatinin değeri böbrek klirensini yansıtmada ideal bir belirteç değildir. Serum kreatinin değeri, yaş, vücut ağırlığı aşırı değerleri, malnutrisyon, proteinli diyet gibi pekçok durumdan etkilenir. Bu nedenle tahmini yada ölçülmüş kreatinin klirensi değerleri genel böbrek fonksiyonu derecesini yansıtmada serum kreatinine göre çok daha duyarlı yöntemlerdir. Son yıllarda formülle hesaplanan eGFR değerlerinin hastane laboratuvar sistemlerince otomatik olarak bildirilmesi hekimlerin farkındalık düzeylerinde olumlu etkiler yaratmıştır (86).

Bildiğimiz kadarı ile farklı iç hastalıkları yan dal kliniklerinde şimdiye dek kreatinin klirensine uygun ilaç verilmesini araştıran bir çalışma mevcut değildir. Biz çalışmamızın hipotezini kurarken, farklı yandal kliniklerine presente olan hastaların farklı özelliklerinin olması ve buralarda hasta bakan hekimlerin farklı önceliklerinin olması nedeniyle yan dal klinikleri arasında kreatinin klirensine uygun ilaç verme paternleri açısından fark olabileceğini düşündük. Çalışma sonuçları gerçekten bu kliniklerde hospitalize edilen hastaların böbrek fonksiyonları açısından farklı özelliklerde olduğunu teyid etti. Örneğin hastaneye yatışta eGFR-MDRD değerleri mukayese edildiğinde beklendiği üzere en düşük klirens nefroloji kliniğinde hospitalize edilen hastalara aitti. Ancak hematoloji kliniğinde yatırılan hastaların eGFR değerleri nefrolojiden sonra en düşük düzeyde idi. Yine AKI ve KBH açısından bakıldığında çalışma için taranan hastalar arasında hematoloji, gastroenteroloji ve onkoloji kliniklerinde AKI vakalarının oranı KBH hastalarının oranından daha fazlaydı. Biz çalışmamızda AKI vakalarını “yatışta AKI”, “hastanede kazanılan AKI” ve “acute on chronic” böbrek yetmezliği olarak alt

gruplarda sınıflamadık. Ancak yine de çalışmamızın sonuçları AKI vakalarının bahsedilen kliniklerde sık karşılaşıldığını ortaya koydu. Bu durum gastroenteroloji kliniği için ishal-kusma ve sıvı kaybına bağlı prerenal AKI vakalarına, hematoloji ve onkoloji kliniklerinde ise yatışta verilen kemoterapiye bağlı olarak toksik AKI gelişimi ile ilişkili olabilir.

İç hastalıkları klinikleri çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında bazı diğer ilginç sonuçlara ulaşıldı. Hastanede ortalama yatış süresi  $11,3 \pm 6,6$  gün ile en uzun endokrinoloji kliniğindedi. Endokrinoloji kliniğinde yatış ortalaması hematoloji ve onkoloji kliniklerinde istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu. Bu durum sanırım kısmen hematoloji ve onkoloji kliniklerinde hastaların önceden planlanmış kemoterapi protokollerini alıp taburcu olmaları ile açıklanabilir. Yaş ortalaması hemen hemen bütün yandal kliniklerinde ileriydi. Tüm kohortun yaş ortalaması 63,6 (21-98) iken en yaşlı hastalar gastroenterolojide en genç hastalar ise nefroloji kliniğinde hospitalize edilmişlerdi.

Hastaların yatışta ve çıkışta reçete/order edilen toplam ilaç sayıları değerlendirildi. Ancak bu değerlendirme çalışmaya alınan tüm hastalarda değil, sadece eGFR-MDRD değeri  $<50$  ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalarda hesaplandı. Çünkü esas aldığımız ilaç dozu ayarlama kılavuzunda klirens  $>50$  ml/dk/1,73 m<sup>2</sup> için ilaçların çok büyük bir çoğunluğunda doz ayarlama önerisi bulunmamaktaydı. Bu duruma göre yatış ve çıkışta hastalara verilen toplam ilaç sayılarına bakıldığında; en fazla sayıda ilacın nefroloji ve endokrinoloji kliniklerinde verildiği en az oranların ise hematoloji ve onkoloji kliniklerinde olduğu saptandı. Ek olarak yatış ve taburculuktaki toplam ilaç sayıları değerlendirildiğinde onkoloji ve hematoloji kliniklerinde çıkışta yatışa göre toplam ilaç ortalamasında düşme

olurken endokrinoloji ve nefrolojide ise bunun tersi olarak artış görüldü. Bu durumun hematoloji ve onkoloji kliniklerinde yatışta verilen kemoterapi destek ilaçlarının hasta taburcu edilirken order edilmemesi şeklinde olduğunu, endokrinoloji ve nefrolojide ise kan basıncı ve kan şekerini kontrol etmek için ek ilaçlara gereksinim duyulması şeklinde açıklanabileceğini düşünüyoruz.

Polifarmasi'nin pekçok tanımı olmasına karşın, sık kullanılan tanımlamalardan birisi de bir hastanın aynı anda 6 yada daha fazla ilaç kullanmasıdır (87). Bu tanımlama esas alındığında hem yatışta hemde taburculukta polifarmasi olan hasta oranı nefroloji ve endokrinoloji kliniklerinde %50'nin üzerindeydi. Düşük kreatinin klirensleri de hesaba katıldığında bu kliniklerde potansiyel olarak daha fazla sayıda TEM ilacının verilmesi olasıdır. Bu durumda sonuç olarak TEM-uygunsuz ilaç yüzdesinde artışlara neden olabilecektir. Bu durumun klinikler arası TEM-uygunsuz ilaçların karşılaştırmasına etki edebileceğini düşünerek bu durumu kontrol etmek için her bir klinikte TEM-uygunsuz/TEM toplam oranını hesapladık. Bu oran her bir klinikte toplam böbrek dozu ayarlaması gerektiren ilaçların hangi oranda uygunsuz olarak reçete edildiğini gösteriyordu. Kliniklerin yatış ve çıkışı bu oran açısından mukayese edildiğinde yine sadece hematoloji bölümünde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma mevcuttu. Diğer kliniklerin hiçbirisinde anlamlı bir değişiklik saptanamadı.

Bildiğimiz kadarı ile daha önce yapılan ve hospitalize hastalarda kreatinin klirensine uygun ilaç verilip verilmediğini araştıran çalışmaların neredeyse tamamında hastalar taburcu olurken hesaplanan klirens değerleri ve hastalara reçete edilen ilaçlar dikkate alınmış, hastaneye yatıştaki order edilen ilaçlar ve yatış klirens değerleri hesaba katılmamıştır. Biz çalışmamızda literatürde bir ilk olarak yatışta verilen ilaçları ve yatış eGFR değerlerini de hesaba kattık. Böylece



hastanın yatışı ile çıkışı arasında hastanın bakımı ile uğraşan hekimlerde bu konuda farkındalıkta bir değişim olup olmadığını da test etmeyi planladık.

TEM-uygunsuz olarak adlandırdığımız, yani hastanın hesaplanan eGFR değerine uygun olmayan doz ve/veya aralıkta ilaç verilmesi açısından yan dal kliniklerini karşılaştırdık. En az bir hastaya TEM-uygunsuz verilen ilaçlar baz alındığında gastroenteroloji kliniği haricinde tüm kliniklerde yatışta en az hastaların üçte birine en az bir TEM-uygunsuz ilaç verilmişti. Çıkıştaki durum esas alındığında endokrinoloji kliniğinde hastaların yarısından fazlasına en az 1 TEM-uygunsuz ilaç verildiğini gördük. Yatış ve çıkışta hekim farkındalığı açısından TEM-uygunsuz ilaç verilmesini karşılaştırdık. Hematoloji ve onkoloji kliniklerinde en az bir adet TEM-uygunsuz ilaç verilen hasta oranı azalırken, tersine bu oran nefroloji ve endokrinoloji kliniklerinde artış göstermişti. Buna karşın gastroenteroloji kliniğinde stabil olarak seyretmekteydi. Hemato-onko kliniklerinde azalma olup nefro-endokrinde artma olması birkaç şekilde açıklanabilir; hematoloji ve onkoloji kliniklerinde çalışan hekimlerin kreatinin klirensinin düşüklüğünün farkına varıp hasta taburcu olurken ilaçları klirensine uygun şekilde düzenlemeleri. İkinci olasılık ise hemato-onko kliniklerinde çıkışta verilen toplam ilaç sayısının dolayısı ile böbrek doz ayarlaması gerektiren ilaç sayısının ve TEM-uygunsuz verilen ilaç sayısının azalması. Nefroloji ve endokrinoloji kliniklerinde toplam ilaç kullanımının taburculukta yatış dönemine göre artış göstermesi de yine TEM-uygunsuz ilaç verilme olasılığını arttırmış olabilir. Nefroloji kliniğinde yatırılan hastaların önemli bir kısmının hemodiyaliz hastası olup düşük klirenslere sahip olmaları da TEM-uygunsuz verilen ilaç oranlarını arttırıyor olabilir.

Ortalama TEM-uygunsuz ilaç sayıları açısından klinikler mukayese edildiğinde hematoloji kliniği yatışta klinikler arasında en yüksek değere sahipti

(0,68 ± 0,86). Bu değer sadece gastroenteroloji kliniğinden (0,23 ± 0,43) anlamlı olarak farklıydı. Diğer kliniklerle arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Taburculukta TEM-uygunsuz ortalama ilaç sayısına bakıldığında en yüksek değer endokrinoloji kliniğinde idi (0,68 ± 0,82). Kliniklere kendi içlerinde yatış ile çıkış arasında TEM-uygunsuz ortalama ilaç sayısı açısından bakıldığında sadece hematoloji kliniğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu diğer kliniklerde istatistiksel anlama ulaşan bir fark olmadığını saptadık. Daha önce bahsettiğimiz gibi toplam ilaç ve TEM ilaç sayısındaki azalmaların etkisini ortadan kaldırmak için TEM-uygunsuz ilaç /TEM toplam ilaç oranının klinikler arasında farklılık gösterip göstermediğine baktık. Bu oranın yatış-çıkış arasındaki değişimi sadece yine hematoloji kliniğinde anlamlı farklılık göstermekteydi. Diğer kliniklerde istatistiksel anlamlı farklılık mevcut değildi.

Biz çalışmamızda stabil KBH hastalarını dahil ettik. Böylece hastaların klirensleri stabil seyrettiği için MDRD formülünden eGFR değerini hesaplayabildik. KBH'ya sahip olan hastalarda klinik farkı olmaksızın yüksek oranlarda TEM-uygunsuz ilaç verildiğini gördük. Çalışmamızda ilaç analizleri için AKI hastalarını dışladık. AKI hastalarında serum kreatinin değeri saatler günler içinde katlanarak yükseldiği için bu hastaların klirensleri pratik olarak "sıfır" kabul edilmektedir. Dolayısı ile bu hastalarda klirens göre ilaç verilmesinde daha yüksek uygunsuz dozda ilaç verilmesi oranlarına rastlanabileceğini öngörebiliriz.

Kreatinin klirensine göre uygun olmayan doz ve/veya aralıkta verilen ilaçların türlerine baktığımızda başta Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri, oral antidiyabetikler, allopurinol, ve fenofibratin genellikle uygun olmayan dozlarda verildiğini saptadık. İlaçlar bir miktar çakışma olmasına rağmen genellikle klinikler arasında farklılık gösteriyordu.

Sonuç olarak,

1. Bu çalışma farklı iç hastalıkları yan dal kliniklerinde kreatinin klirensine göre ilaç doz ayarlamasını karşılaştıran literatürdeki ilk çalışmadır
2. Yine çalışmamızda daha önce sadece bir çalışmada yapılan hem yatışta hemde çıkışta klirens göre ilaç reçeteleme paternlerini değerlendirdik.
3. Çalışmamızda 5 farklı yan dal kliniğinde 4000 civarında yatan hasta (daha fazla sayıda hospitalizasyon) böbrek fonksiyon bozukluğu açısından tarandı
4. Yatış ve/veya çıkışta serum kreatinin değeri 1,3 mg/dl olan hastalar çalışmaya alındığında toplam 603 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 333 tanesi KBH olarak kabul edilip analizlere alındı.
5. Farklı yan dal klinikleri baz alındığında AKI/KBH oranının gastroenteroloji, hematoloji ve onkolojide 1'den büyük, nefroloji ve endokrinoloji de ise 1'den küçük olduğunu saptadık.
6. Nefroloji ve endokrinolojide hem yatış hemde çıkışta hastaların yarısından fazlasında polifarmasi (aynı anda 6 ve daha fazla sayıda ilaç kullanımı) olduğunu saptadık.
7. Yatış ve çıkışta toplam verilen ilaç sayılarına bakıldığında gastroenterolojide önemli bir değişim olmaz iken nefroloji ve endokrinolojide artış, hematoloji ve onkolojide ise azalma olduğunu saptadık.
8. En az bir hastaya TEM-uygunsuz ilaç verilen hasta ortalamalarının hematoloji, onkoloji, endokrinoloji, nefroloji ve gastroenteroloji kliniklerinde yatışta %48,5, 30,4, 44,8, 36,6, ve 23,5 olduğunu saptadık.

9. En az bir hastaya TEM-uygunsuz ilaç verilen hasta ortalamalarının hematoloji, onkoloji, endokrinoloji, nefroloji ve gastroenteroloji kliniklerinde çıkışta %21, %8, %51,5, %42,8 ve %22,5 olduğunu saptadık.
10. Klinikler kendi içinde karşılaştırıldığında sadece hematoloji kliniğinde yatışa göre çıkışta uygunsuz ilaç verilmesinde istatistiksel anlamlı bir azalma vardı, diğer kliniklerde anlamlı değişiklik mevcut değildi.
11. Tüm hasta kohortu dikkate alındığında en sık olarak uygunsuz dozlarda verilen ilaçların ACEI, allopurinol, metformin, akarboz ve fenofibrat olduğu saptandı.

## 6. ÖZET

**Amaç:** Farklı yan dal kliniklerinde hospitalize edilen hastaların yatış ve çıkışta kreatini klirensine göre ilaçların uygun dozda verilip verilmediğinin karşılaştırılması

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma retrospektif dosya tarama yöntemi ile gerçekleştirildi. Beş farklı iç hastalıkları yan dal kliniği (hematoloji, onkoloji, endokrinoloji, nefroloji ve gastroenteroloji)'nde yatırılan hastalar yatış yada çıkışta serum kreatinin değerleri 1,3 mg/dl olanlar çalışmaya dahil edildi. 4 değişkenli MDRD formülü ile eGFR hesaplandı. Hastalara yatış ve çıkışta verilen ilaç ve dozları kaydedildi. Böbrek dozu ayarlaması gerektiren ilaçlar (TEM) belirlendi. TEM ilaçlardan da klirensine uygun olarak verilmeyenler saptandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 333 kronik böbrek hastası dahil edildi. Hemato, onko ve gastroenterolojide AKI hasta oranı kronik böbrek hastalığından fazlayken endokrin ve nefrolojide durum tam tersiydi. Tüm kohortun yaş ortalaması 63,6 yıld. Yaş ortalaması en yüksek gastroenterolojide idi. En uzun yatış süresi endokrinoloji kliniğindeydi (11,3 ± 6,6 gün). En kısa yatış süreleri ise sırasıyla hematoloji ve onkoloji kliniklerindeydi. Yatış ve çıkışta nefroloji kliniğinin eGFR değeri diğer tüm kliniklerden anlamlı olarak daha düşüktü. TEM-uygunsuz ilaç ortalamasına bakıldığında yatışta hematoloji kliniği onkolojiye göre daha fazla, çıkışta ise endokrin gastroenteroloji ve nefrolojiye göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Yatış ve çıkış arası TEM-uygunsuz açısından bakıldığında sadece hematoloji bölümünde anlamlı bir azalma mevcuttu.

**Tartışma ve Sonuç:** iç hastalıkları yan dal kliniklerinde yatış ve çıkışta önemli miktarda ilaç klirensine uygun olarak verilmemektedir. Bu konuda farkındalık artırılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** İç hastalıkları, yan dal, yatış, taburculuk, renal klirens, ilaç dozu

## 7. ABSTRACT

**Aim:** Comparison of appropriate drug prescription according to creatinine clearance in different internal medicine subspecialty clinics

**Materials and methods:** This was a retrospective crat review study. Patients whose admission and/or discharge serum creatinine values  $>1.3$  mg/dL in five IM subspecialty clinics (hematology, oncology, endocrinology, nephrology and gastroenterology) were included in the study. eGFR was calculated via 4 variable MDRD. Prescribed drugs at admission and discharge were recorded. Drugs requiring renal dose adjustment (TEM) were determined. Inappropriately prescribed TEM drugs were also determined.

**Results:** 333 patints with CKD were included. Mean age of the entire cohort was 63,6 years. The highest mean age was in gastroenterology. The longest mean hospital stay was in endocrinology ( $11.3 \pm 6.6$  days). The shortest stay in hospital was in oncology and hematology. Bota at admission and discharge, eGFR values were significantly lower in nephrology compared with other clinics. Mean TEM-inappropriate drug number was higher in hematology than oncology at admission and, higher in endocrinology compared with gastro and nephrology at discharge. There was only a significant decrease in hematology in TEM-inappropriate prescriptions in terms of significant decrease at discharge.

**Discussion and conclusion:** Significant portion of drugs are not prescribed adjusted to renal clearance at admission and discharge in internal medicine subspecialties. Awareness should be increased on this issue.

**Keywords:** Internal medicine, subspecialty, admission, discharge, renal clearance, drug dosage

## 8. KAYNAKLAR

1. de Francisco AL, Fernandez E, Cruz JJ, Casas MT, Gomez-Gerique J, Leon A, et al. Under-recognized renal insufficiency in hospitalized patients: implications for care. *Eur J Intern Med.* 2010 Aug;21(4):327-32.
2. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 May;67(5):507-19.
3. Markota NP, Markota I, Tomic M, Zelenika A. Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment. *J Nephrol.* 2009 Jul-Aug;22(4):497-501.
4. van Dijk EA, Drabbe NR, Kruijtbosch M, De Smet PA. Drug dosage adjustments according to renal function at hospital discharge. *Ann Pharmacother.* 2006 Jul-Aug;40(7-8):1254-60.
5. Pillans PI, Landsberg PG, Fleming AM, Fanning M, Sturtevant JM. Evaluation of dosage adjustment in patients with renal impairment. *Intern Med J.* 2003 Jan-Feb;33(1-2):10-3.
6. Wong NA, Jones HW. An analysis of discharge drug prescribing amongst elderly patients with renal impairment. *Postgrad Med J.* 1998 Jul;74(873):420-2.
7. Baum S, Harder S. Appropriate dosing in patients with impaired renal function on medical wards before and after an educational intervention. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010 Jan;48(1):29-35.
8. Cassel CK, Reuben DB. Specialization, subspecialization, and subspecialization in internal medicine. *N Engl J Med.* 2011 Mar 24;364(12):1169-73.
9. Weingarten SR, Lloyd L, Chiou CF, Braunstein GD. Do subspecialists working outside of their specialty provide less efficient and lower-quality care to hospitalized patients than do primary care physicians? *Arch Intern Med.* 2002 Mar 11;162(5):527-32.
10. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007 Aug;72(3):247-59.
11. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct;18(10):2644-8.
12. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007 Nov 7;298(17):2038-47.
13. Zhang L, Zhang P, Wang F, Zuo L, Zhou Y, Shi Y, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis.* 2008 Mar;51(3):373-84.
14. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S131-8.
15. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1862-71.

16. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.
17. Glasscock RJ, Winearls C. Diagnosing chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010 Mar;19(2):123-8.
18. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011 Jul;80(1):17-28.
19. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100.
20. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am.* 2005 May;89(3):457-73.
21. Thomas C, Thomas L. Renal failure--measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Dec;106(51-52):849-54.
22. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov;20(11):2305-13.
23. Miller WG. Reporting estimated GFR: a laboratory perspective. *Am J Kidney Dis.* 2008 Oct;52(4):645-8.
24. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):247-54.
25. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
26. Diamandopoulos A, Goudas P, Arvanitis A. Comparison of estimated creatinine clearance among five formulae (Cockcroft-Gault, Jelliffe, Sanaka, simplified 4-variable MDRD and DAF) and the 24hours-urine-collection creatinine clearance. *Hippokratia.* 2010 Apr;14(2):98-104.
27. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct;18(10):2749-57.
28. Kooman JP. Estimation of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Magn Reson Imaging.* 2009 Dec;30(6):1341-6.
29. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):459-66.
30. Poggio ED, Nef PC, Wang X, Greene T, Van Lente F, Dennis VW, et al. Performance of the Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equations in estimating GFR in ill hospitalized patients. *Am J Kidney Dis.* 2005 Aug;46(2):242-52.
31. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR--serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem.* 2007 Feb;40(3-4):153-61.
32. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.



33. Rolin HA, 3rd, Hall PM, Wei R. Inaccuracy of estimated creatinine clearance for prediction of iothalamate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 1984 Jul;4(1):48-54.
34. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12.
35. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010 Apr;55(4):660-70.
36. Lopez-Suarez A, Beltran-Robles M, Elvira-Gonzalez J, Fernandez-Palacin F, Bascunana-Quirell A, Benitez-Del-Castillo J, et al. Comparison of the MDRD and the CKD-EPI equations to estimate the glomerular filtration rate in the general population. *Med Clin (Barc).* 2010 May 15;134(14):617-23.
37. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jun;5(6):1003-9.
38. Cianciolo G, Donati G, La Manna G, Ferri A, Cuna V, Ubaldi G, et al. The cardiovascular burden of end-stage renal disease patients. *Minerva Urol Nefrol.* 2010 Mar;62(1):51-66.
39. Michael RC, Ciara N. Magee, Brenner BM. Pocket companion to Brenner & Rector's the kidney, eighth edition: Elsevier Inc; 2010.
40. Hassan Y, Al-Ramahi R, Abd Aziz N, Ghazali R. Drug use and dosing in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore.* 2009 Dec;38(12):1095-103.
41. Lam YW, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet.* 1997 Jan;32(1):30-57.
42. Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ.* 2002 Feb 19;166(4):473-7.
43. Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2005 May;89(3):649-87.
44. Alpern R, Hebert SC. Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology & Pathophysiology. 4 ed. London: Academic Press; 2007.
45. Brenner BM LS. The Kidney. Philadelphia: SAUNDERS ELSEVIER; 2008.
46. Perazella MA, Parikh C. Pharmacology. *Am J Kidney Dis.* 2005 Dec;46(6):1129-39.
47. Elston AC, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. *Br J Anaesth.* 1993 Aug;71(2):282-90.
48. Leblond FA, Giroux L, Villeneuve JP, Pichette V. Decreased in vivo metabolism of drugs in chronic renal failure. *Drug Metab Dispos.* 2000 Nov;28(11):1317-20.
49. Simard E, Naud J, Michaud J, Leblond FA, Bonnardeaux A, Guillemette C, et al. Downregulation of hepatic acetylation of drugs in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;19(7):1352-9.
50. Yuan R, Venitz J. Effect of chronic renal failure on the disposition of highly hepatically metabolized drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000 May;38(5):245-53.
51. Raouf AA, van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J, Verbeeck RK. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50(1-2):91-6.

52. Szeto HH, Inturrisi CE, Houde R, Saal S, Cheigh J, Reidenberg MM. Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure of cancer. *Ann Intern Med.* 1977 Jun;86(6):738-41.
53. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Aug;65(8):757-73.
54. Sica DA. Considerations in drug handling in renal disease. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(8):677-9.
55. Swan SK, Bennett WM. Drug dosing guidelines in patients with renal failure. *West J Med.* 1992 Jun;156(6):633-8.
56. Lee W, Kim RB. Transporters and renal drug elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:137-66.
57. Ernest S, Bello-Reuss E. P-glycoprotein functions and substrates: possible roles of MDR1 gene in the kidney. *Kidney Int Suppl.* 1998 Apr;65:S11-7.
58. Brater DC. Drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Nov;86(5):483-9.
59. Grubb NG, Rudy DW, Brater DC, Hall SD. Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen and ketoprofen glucuronide in end-stage renal disease: evidence for a 'futile cycle' of elimination. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Oct;48(4):494-500.
60. Gibaldi M, Levy G. Pharmacokinetics in clinical practice. 2. Applications. *JAMA.* 1976 May 3;235(18):1987-92.
61. Anderson ET, Young LS, Hewitt WL. Simultaneous antibiotic levels in "breakthrough" gram-negative rod bacteremia. *Am J Med.* 1976 Oct;61(4):493-7.
62. Robert JA, Steven CH. Seldin and Giebisch's *The Kidney*, Fourth Edition: Physiology & Pathophysiology 1-2: Academic Press; October, 2007.
63. McEvoy GK MJ, Snow EK, Welsh OH, Litvak K. *American Hospital (AHFS) drug information.* Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2004.
64. Sweetman S. *Martindale: the complete drug reference.* London: Pharmaceutical Press; 2004.
65. Caroline A, Aileen C, editors. *The Renal Drug Handbook*, Third Edition. Oxford • New York: Radcliffe Publishing Ltd; 2009.
66. George RA, Thomas AG, Gail M. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults.* 4 Sub edition ed: American College of Physicians; January 1999.
67. Joint Formulary Committee. *British National Formulary.* 48 ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2004.
68. Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ.* 2005 Jul 30;331(7511):263.
69. Sheen SS, Choi JE, Park RW, Kim EY, Lee YH, Kang UG. Overdose rate of drugs requiring renal dose adjustment: data analysis of 4 years prescriptions at a tertiary teaching hospital. *J Gen Intern Med.* 2008 Apr;23(4):423-8.
70. Salomon L, Deray G, Jaudon MC, Chebassier C, Bossi P, Launay-Vacher V, et al. Medication misuse in hospitalized patients with renal impairment. *Int J Qual Health Care.* 2003 Aug;15(4):331-5.
71. Rosborough TK, Shepherd MF, Couch PL. Selecting an equation to estimate glomerular filtration rate for use in renal dosage adjustment of drugs in electronic patient record systems. *Pharmacotherapy.* 2005 Jun;25(6):823-30.

72. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group--a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Oct;22(10):2894-9.
73. Hermsen ED, Maiefski M, Florescu MC, Qiu F, Rupp ME. Comparison of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for dosing antimicrobials. *Pharmacotherapy*. 2009 Jun;29(6):649-55.
74. Wargo KA, Eiland EH, 3rd, Hamm W, English TM, Phillippe HM. Comparison of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for antimicrobial dosage adjustments. *Ann Pharmacother*. 2006 Jul-Aug;40(7-8):1248-53.
75. Moranville MP, Jennings HR. Implications of using modification of diet in renal disease versus Cockcroft-Gault equations for renal dosing adjustments. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Jan 15;66(2):154-61.
76. Wargo KA, English TM. Evaluation of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation for dosing antimicrobials. *Ann Pharmacother*. 2010 Mar;44(3):439-46.
77. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis*. 2009 Jul;54(1):33-42.
78. Spruill WJ, Wade WE, Cobb HH, 3rd. Comparison of estimated glomerular filtration rate with estimated creatinine clearance in the dosing of drugs requiring adjustments in elderly patients with declining renal function. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008 Aug;6(3):153-60.
79. Arlicot N, Pourrat X, Bourgoin-Herard H, Grassin J, Antier D. Are antibiotic drugs well prescribed in case of renal insufficiency? A retrospective study. *Ren Fail*. 2007;29(8):1055-8.
80. Sweileh WM, Janem SA, Sawalha AF, Abu-Taha AS, Zyoud SH, Sabri IA, et al. Medication dosing errors in hospitalized patients with renal impairment: a study in Palestine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Aug;16(8):908-12.
81. van Dijk EA, Drabbe NR, Kruijtbosch M, De Smet PA. Dosage adjustments according to renal function at discharge: a comparison of 3 hospitals. *Ann Pharmacother*. 2006 Dec;40(12):2276-7.
82. Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, Ghazali R. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother*. 2009 Oct;43(10):1598-605.
83. Kurtal H, Schwenger V, Azzaro M, Abdollahnia N, Steinhagen-Thiessen E, Nieczaj R, et al. Clinical value of automatic reporting of estimated glomerular filtration rate in geriatrics. *Gerontology*. 2009;55(3):288-95.
84. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2839-44.
85. Sellier E, Colombet I, Sabatier B, Breton G, Nies J, Zapletal E, et al. Effect of alerts for drug dosage adjustment in inpatients with renal insufficiency. *J Am Med Inform Assoc*. 2009 Mar-Apr;16(2):203-10.
86. Vickers JA, Sturdivant RL. Automated reporting of estimated glomerular filtration rate alters referral patterns to a nephrology clinic. *Am J Med Sci*. 2011 Sep;342(3):218-20.
87. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):383-9.

## TEŐEKKÜR

Nefroloji yan dal eğitimim boyunca teorik ve pratik olarak eğitimime bŸyŸk katkı sađlamıő olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehdi Yeksan, Prof. Dr. SŸleyman TŸrk, Prof. Dr. Yılmaz Selçuk ve prof. Dr. Zeki Tonbul'a teőekkŸrŸ borç bilirim. Tezin vaka taramalarında emekleri bulunan Dr. Sinan Değirmencioğlu ve Hajrudin Alibasic'e, Uzm. Dr. Zeynep bıyık'a, istatistik hesaplamalarda emekleri bulunan Prof. Dr. Said Bodur ve Doç. Dr. Mehmet kayrak'a ayrıca teőekkŸr etmek istiyorum.

Oyun çocukluğu dŸneminde yeteri kadar yanında olup zaman ayıramadığım sevgili oğlum Bahadır Emre Solak'tan hem ŸzŸr diliyor hem de ona bizimle olduğu için teőekkŸr ediyorum. Eőim Hilal GŸlőeker Solak'a bana katlandığı ve her halde destek verdiği için çok çok teőekkŸr ediyorum.