



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GÜNLÜK UYGULAMADA ANTİDİYABETİK,
ANTİHİPERLİPİDEMİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ
DOZLARININ BÖBREK FONKSİYONLARINA
UYGUNLUĞU: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**

Dr. Memduha DEMİRCİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Eylül, 2018

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GÜNLÜK UYGULAMADA ANTİDİYABETİK,
ANTİHİPERLİPİDEMİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ
DOZLARININ BÖBREK FONKSİYONLARINA
UYGUNLUĞU: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ**

Dr. Memduha DEMİRCİOĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ

İSTANBUL
Eylül, 2018

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Memduha BOYRAZ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "GÜNLÜK UYGULAMADA ANTİDİYABETİK, ANTİHİPERLİPİDEMİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ DOZLARININ BÖBREK FONKSİYONLARINA UYGUNLUĞU: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD ve SOYAD

KURUMU

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi

Temizle Gönder Yazdır

Yazar Bildirimi

“GÜNLÜK UYGULAMADA ANTİDİYABETİK, ANTİHİPERLİPİDEMİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ DOZLARININ BÖBREK FONKSİYONLARINA UYGUNLUĞU: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Memduha DEMİRCİOĞLU,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Eylül, 2018

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Memduha DEMİRCİOĞLU



Asistanlık süreci boyunca değerli bilgilerini bizlerle paylaşan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemi asla unutmayacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a,

Tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve yazımında ilgi ve desteğini esirgemeyen, hep güleryüzüyle hatırlayacağım Uzm. Dr. Miraç Vural KESKİNLER'e,

Asistanlık sürem boyunca deneyimlerinden ve bilgilerinden faydalandığım, güleryüzleri ile bizlerden her anlamda desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehmet UZUNLULU, Prof. Dr. Esen KASAPOĞLU ve Prof. Dr. Mahmut GÜMÜŞ'e ve Doç. Dr. Banu ALPARSLAN MESCİ'ye ,

Akademik anlamda bizleri her zaman destekleyen, yüreklendiren, yol gösteren, bilgi birikimlerine hayranlık duyduğum kıymetli büyüklerim Dr. Abdullah ÖZKÖK, Uzm. Dr. Kübra AYDIN BAHAT, Uzm. Dr. Ali ÖZKESKİN'e,

Gastroenteroloji rotasyonum boyunca tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım, hasta yaklaşımlarını kendime örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. İlyas TUNCER'e,

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tecrübelerinden oldukça faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN'a ve Prof. Dr. Erkan CEYLAN'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve güzel hatıralarla ayrıldığımız eşkıdemlilerime,

Birlikte çalıştığım bütün doktor, hemşire ve görevli arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, varlıklarıyla güç bulduğum annem, babam ve kardeşlerime,

Tanıdığım günden beri hayatımı güzelleştiren, desteğini ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime...

Dr. Memduha DEMİRCİOĞLU
memdyboyraz85@hotmail.com

Özet

GÜNLÜK UYGULAMADA ANTİDİYABETİK, ANTİHİPERLİPİDEMİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇ DOZLARININ BÖBREK FONKSİYONLARINA UYGUNLUĞU: GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

AMAÇ. İç hastalıklarında takip edilen hastalarda değişik evrelerde böbrek yetersizliği seyrek olmayan bir durumdur. Özellikle diyabet ve hipertansiyon gibi böbrek yetmezliğinin en sık sebeplerinin başında yer alan hastalıkları bulunanlarda bilinen veya henüz farkedilmemiş böbrek yetersizliği oldukça yüksek oranda mevcuttur. Bu hasta grubunun kullandığı ilaçlar olan antidiyabetikler, antihiperlipidemikler ve giderek kullanımı artan antikoagülan ilaçların birçoğunun pozolojisi böbrek fonksiyonlarına göre değişiklik gösterir. Böbrek fonksiyonlarına uygun doz kullanılması ilacın etkinliği ve güvenliği için önemlidir. Bu çalışmada iç hastalıkları ve diyabet polikliniklerine başvuran hastaların, renal doz ayarlaması gerektirdiği bilinen antidiyabetik, antihiperlipidemik ve antikoagülan ilaçları böbrek fonksiyonları ile uyumsuz dozda kullanım oranlarının tespiti amaçlandı.

YÖNTEM. Çalışmaya Ocak 2017 ile Ocak 2018 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Diyabet Polikliniklerine başvuran 1000 hasta alındı. Hastaların retrospektif verileri hastane veri tabanı ve hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların yaşı; cinsiyeti; başvuru anında kullandıkları renal doz ayarı gerektiren antidiyabetik, antihiperlipidemik ve antikoagülan ilaçları; eşlik eden hastalıkları ve biyokimyasal verileri kaydedildi. Renal fonksiyon düzeyi CKD-EPI formülüne göre araştırıcı tarafından hesaplanan veya biyokimya laboratuvarı tarafından rapor edilmiş olan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile belirlendi. İlaçların GFR düzeyine göre doz uygunluğu değerlendirildi.

BULGULAR. Çalışmaya alınan 1000 hastanın ilaçları incelendiğinde antidiyabetik, antikoagülan ve antihiperlipidemik ilaç gruplarından, böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarı gerektiren, 18 farklı ilaç kullandıkları tespit edildi. Antidiyabetik ilaç kullanan 810 hastanın 139'u (%17) ilacını uygunsuz dozda kullanmakta idi. Antihiperlipidemik ilaç kullanan 77 hastanın 3'ünün (%4) ilacını böbrek fonksiyonlarına göre yüksek dozda kullandığı saptandı. Varfarin dışı oral antikoagülan kullanan hastaların

12'si (%5) önerilenden yüksek doz kullanırken; 73'ünün (%30) düşük doz kullandığı saptandı. GFR 50 ml/dk altında olan hastaların %69'unda üç gruptaki ilaçlardan en az birinde uyumsuz renal dozda kullanım vardı. Laboratuvar sonuçlarına kreatinin değeri yanında GFR'nin otomatik olarak hesaplanarak sunulmasının yüksek doz ilaç kullanımında %48'lik bir azalma sağladığı görüldü ($p = 0,02$).

SONUÇ. Gerçek hayat verileri böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastaların yarısından fazlasının, GFR düzeyine göre doz ayarlaması yapılması gereken ilaçları, uygun olmayan dozlarda kullandığını gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Antidiyabetik, Yeni nesil oral antikoagülan, Kronik böbrek yetmezliği

Abstract

ACCURACY OF ANTIDIABETIC, ANTIHYPERLIPIDEMIC AND ANTICOAGULANT DRUG DOSINGS ACCORDING TO RENAL FUNCTION IN DAILY MEDICAL PRACTICE: REAL LIFE DATA

Aim: Encountering patients in various stages of renal failure is not a rare occasion in internal medicine practice. Diagnosed or undiagnosed renal failure is very common in patients especially with diabetes or hypertension, which are the leading causes of renal impairment. Most of the antidiabetic, antihyperlipidemic and anticoagulant drugs require renal dose adjustments. This adjustment is crucial for the efficiency and safety of the drug usage. In this study, it is aimed to evaluate the rate of inappropriate dosing of antidiabetic, antihyperlipidemic and anticoagulant drugs according to their renal function in patients applying to internal medicine and diabetes outpatient clinics.

Method: 1000 patients who applied to Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital Internal Medicine and Diabetes Outpatient Clinic from January 1st, 2017 to January 1st, 2018 were included in the study. Retrospective data was acquired from the hospital data base and patient files. The age, sex, the use of antidiabetic, antihyperlipidemic and anticoagulant drugs that requires renal dose adjustment, concomitant disease and biochemical test results were recorded. Renal function was determined by calculation of GFR using CKD-EPI by researcher or estimated eGFR calculated and reported by biochemistry laboratory. The propriety of drug dosing according to the GFR was investigated.

Findings: 1000 patients included in the study used 18 different antidiabetic, antihyperlipidemic and anticoagulant drugs that required dose adjustment according to their renal function. 139 of 810 (17%) patients using at least one antidiabetic drug used it in an

inappropriate dose. 3 of 77 (4%) patients were using overdose of their antihyperlipidemic drugs according to their renal function. 12 (5%) of patients using non-warfarin oral anticoagulants were overdosing while 73 (30%) of them were underdosing on their anticoagulants. 69% of patients with a GFR below 50 ml/min were misdosing on at least of one the drugs from these 3 drug groups. Reporting of the estimated eGFR along with creatinine values in laboratory results led to 48% decrease in overdosing of these drugs ($p=0,02$).

Conclusion: Real life data demonstrates that more than half of the patients with renal impairment used the drugs which require renal dose adjustment according to their GFR in appropriate doses.

Key Words: Antidiabetic, New oral anticoagulant, Chronic renal failure

İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI	3
2.2. KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU VE TEDAVİ	4
2.3. KRONİK BÖBREK HASTALARINDA DM TEDAVİSİ	4
2.3.1. Biguanidler	5
2.3.2. Sekretogoglar	6
2.3.2.1. Sülfonilüreler	6
2.3.2.2. Meglinitidler	7
2.3.3. Alfa Glikozidaz İnhibitörleri	7
2.3.4. İncretin Bazlı İlaçlar	8
2.3.4.1. GLP – 1 analogları	8
2.3.4.2. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP4-İ)	8
2.3.5. SGLT-2 İnhibitörleri	10
2.4. ATRİAL FİBRİLASYON	10
2.4.1. Kronik Böbrek Hastalarında Antikoagülasyon	11
2.5. YAŞLILARDA İLAÇ KULLANIMI	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	15
3.2. ÇALIŞMA PLANI	15
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	26
5.1. TARTIŞMA	26
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI	30
5.3. SONUÇ	30
Kaynaklar	31
Etik Kurul Onay Formu	39

Şekil Listesi

4.1: Yüksek doz kullanan ilaç sayısının kreatinine göre dağılımı 22



Tablo Listesi

2.1:	Diyabet tanısında kullanılan kriterler* (2)	3
2.2:	İnkretin bazlı ilaçlar.....	9
4.1:	Çalışma hastalarının klinik ve demografik özellikleri	18
4.2:	Hastaların kullandığı ilaçların doz uygunluğu	19
4.3:	GFR'ye göre ilaçların doz uygunluğu.....	20
4.4:	Kreatinine göre ilaçların doz uygunluğu.....	21
4.5:	İlaç doz uygunluğunun yaşa göre dağılımı	22
4.6:	YOAK kullanan hastaların doz uygunluğunun yaşa göre dağılımı	23
4.7:	Kronik hastalık sayısına göre ilaç doz uygunluğunun dağılımı.....	23
4.8:	GFR'ye göre metformin kullanan hastaların doz uygunluğu.....	24
4.9:	GFR'ye göre DPP4-İ kullanan hastaların doz uygunluğu.....	25

ADA	Amerikan Diyabet Derneği
AF	Atriyal fibrilasyon
APG	Açlık plazma glukozu
BAG	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	Bozulmuş glukoz toleransı
DM	Diabetes Mellitus
DPP4 -İ	Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri
EMA.....	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)
GFR	Glomeruler filtrasyon hızı (Glomerular filtration rate)
HbA1c.....	Hemoglobin A1c
HL.....	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
OGTT.....	Oral glukoz tolerans testi
PG	Plazma glukozu
SGLT-2	Sodyum glukoz ko-transporter-2
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
YOAK.....	Yeni nesil oral antikoagülan

GİRİŞ ve AMAÇ

Gelişen tedavi yöntemleri ile birlikte beklenen yaşam süresi uzamıştır. Bu duruma bağlı olarak tedavi edilen hastalık oranı ve komorbiditeler artmıştır. Diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık prevalansında artış ile birlikte bilinen veya henüz farkedilmemiş böbrek yetersizliği de oldukça yüksek oranda gözlenmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği uzun dönemde mortaliteyi artıran bir hastalık olmasının yanında diğer komorbidit hastalıklar için kullanılan ilaçları kısıtlayan bir hastalıktır.

Birçok ilacın metabolizasyonu ve atılımı böbrekler tarafından gerçekleştirilmesi nedeniyle glomeruler filtrasyon hızına (Glomerular filtration rate=GFR) göre doz ayarlaması yapılmaktadır. Doz ayarlaması yapılmayan ya da yanlış reçete edilen ilaçlar hastalarda yan etki riskini artırmakta ve tedavi - maliyet dengesini bozmaktadır.

Bu hasta grubunun kullandığı ilaçlar olan antidiyabetikler, antihiperlipidemikler ve giderek kullanımı artan antikoagülan ilaçların bir çoğunun pozolojisi böbrek fonksiyonlarına göre değişiklik gösterir.

Atrial fibrilasyon; prevalansı ve iskemik serebrovasküler olay geçirme riski yaşla birlikte artan kronik bir ritim bozukluğudur. Tedavide kullanılan antikoagülan tedavilerin en önemli problemi kanama riskidir. Warfarin tedavisi hem takibi zor olması hem de kanama riskini artırması nedeniyle yerini yavaş yavaş yeni nesil oral antikoagülanlara (YOAK) bırakmaktadır.

Atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında diğer hastalıklardan bağımsız olarak yaşla birlikte KBY prevalansı yüksektir. Eliminasyonun büyük kısmı vücuttan renal yollarla gerçekleşen, YOAK'ların KBY hastalarında doz ayarlanması gerekmektedir.

Bu çalışmada iç hastalıkları ve diyabet polikliniklerine başvuran hastaların; renal doz ayarlaması gerektirdiği bilinen antidiyabetik, antihiperlipidemik ve antikoagülan ilaçları böbrek fonksiyonları ile uyumsuz dozda kullanım oranlarının ve bu konuda etkili olan faktörlerin tespiti amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS TANIMI

Bir metabolizma hastalığı olan diyabet, insülin salgılanmasındaki eksiklik ya da etki mekanizmasındaki defekte bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve proteinden faydalanmada eksiklik olarak tanımlanır (1). Tanı kriterleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2.1: Diyabet tanısında kullanılan kriterler* (2)

	Aşkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM riski yüksek
APG (8 saat açlık)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT (2. St)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG		-	-	-	-
A1C***	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

* TEMD 2018 kılavuzundan alınmıştır.

** Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşkar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

*** Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Gli-kozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş, açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş, glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Dünyada diyabet prevalansı günden güne artmaktadır. Özellikle Tip 2 Diabetes mellitus (DM) hasta sayısında ciddi bir artış mevcuttur (3). Bu artışta beklenen yaşam süresinde uzama, egzersiz aktivitelerinin azalması ve obezite önemli rol oynamaktadır.

1980 yılında yaklaşık 100 milyon diyabet hastası varken 2014 yılında bu sayı 400 milyona ulaşmıştır (4). Bu artış özellikle orta düzeyde gelişmişlik gösteren ülkelerde daha belirgindir (4). 2014 yılında tahmini 1,5 milyon insan diyabet nedeniyle ölmüştür (5).

TURDEP çalışmasına göre ülkemizde 3 milyona yakın diyabet, 2 milyona yakın prediyabet hastası vardır. 60 yaş üzerinde diyabet oranı %20'lere kadar ulaşmaktadır (6).

2.2. KAN ŞEKERİ REGÜLASYONU VE TEDAVİ

Diyabet hastalarında etkin kan şekeri kontrolü ile uzun dönemde daha az komplikasyon gelişmektedir. Özellikle yaşam stili değişiklikleri ve antidiyabetik ilaçların doğru dozda kullanılması mortaliteyi azaltmaktadır (7).

Yaşam stili değişikliğine ek olarak kullanılan ilaçlar insülin salgılatıcı (sekretagoglar), insülin duyarlaştırıcı (sensitizer), insülinomimetik (inkretin benzeri ilaçlar), alfa glikozidaz inhibitörleri, sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri olmak üzere beş gruptur.

2.3. KRONİK BÖBREK HASTALARINDA DM TEDAVİSİ

Kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) en önemli iki sebebi hipertansiyon ve diyabettir. Diyabet ve KBY birbirini etkileyen hastalıklardır. DM hastalarında KBY gelişme riski yüksek olmakla birlikte, KBY gelişen DM hastalarında insülin direnci artmaktadır (1). Bunun sebebinin artan üremik toksinler ve parathormon olduğu düşünülmektedir (8). Özellikle bu direnç iskelet kas hücrelerinde daha belirgindir. KBY'li hastalarda insülin sekresyonunun artması ve klirensinin azalmasına rağmen insülin direncinin ortaya çıkması nedeniyle diyabetik olmasa da hastalarda hiperglisemiye eğilim artmaktadır (9). Her ne kadar insülin direnci gelişse

de eliminasyon azalmasına bağlı olarak insulin kullanan DM hastalarında hipoglisemi riski de gelişmektedir.

KBY hastalarında daha sık hipoglisemi atakları izlendiğinden kan glikoz düzeylerinin sıkı kontrolü mortalite için fayda sağlamamıştır (10). Aynı zamanda KBY'li DM hastalarında kan şekeri seviyesi yüksek seyrettiğinde organ hasarı daha fazla izlenmektedir. Bu sebeple bu hasta grubunda kan şekeri regülasyonu tedavinin en önemli hedefidir (11).

2.3.1. Biguanidler

Metformin biguanid grubundan kullanılan tek formdur. Etki mekanizması

- Glikoz üretiminin azaltılması
- Karaciğerden glikoz salınımı
- Periferik dokularda glikoz alımının insulin üzerinden artırılması olarak tanımlanabilir (12).

Metformin özellikle açlık plazma glikoz seviyesini %20 civarında azaltır. Ayrıca HbA1c seviyesinde de %1.5 civarında düşüş sağlamaktadır (13).

Metformin eliminasyonu renal yolla olmaktadır. Bu sebeple böbrek yetmezliği olan hastalarda birikime bağlı olarak toksik durum oluşabilir.

Yan etkileri içerisinde en sık gastrointestinal şikayetler (bulantı, kusma, ishal) olmakla birlikte laktik asidozda sebep olabilmektedir.

Metformin 1994 yılında FDA tarafından onaylandıktan sonra Tip 2 DM tedavisinde kullanılmaya başlanılmıştır (14). 1977 yılında fenforminin biguanidle ilişkili laktik asidoz nedeniyle piyasadan toplatılması nedeniyle FDA KBY hastalarında metformin kullanımı için dikkatli kullanımını önermiştir.

Her ne kadar KBY hastalarında metformin kullanımına yönelik uyarılar yapılmış olsa da gerçek yaşam verilerinde yaklaşık %20 civarında hasta kontrendike olan dozları kullanmaktadır (4). Ayrıca KBY hastalarında güvenlik açısından serum kreatinin değeri yerine GFR kullanılması daha uygundur (15).

2016 yılına kadar EMA ve FDA metformin kullanımını Evre 3A, 3B ve üzeri KBY hastalarında kontrendike olarak kabul etmiştir. 2016 yılında her iki kurum metformine yönelik kontrendike önerilerini kaldırmışlardır (16,17). Ayrıca kullanım dozuna yönelik olarak GFR değeri 45 ml/dk altında olan hasta grubunda 500 mg günde iki kez verilmesi ve GFR değeri 30 ml/dk altında olanlarda kesilmesi yönünde önerilerde bulunmuşlardır (5,6).

Bu önerilerden sonar Lalau ve arkadaşları KBY hastalarında metformin dozuna yönelik prospektif birbirini tamamlayan üç çalışma planlamışlardır (7).

Bu çalışmadan elde edilen verilere göre serum kreatinin değeri ile laktat arasında ilişki saptanmamıştır. Doz bulma çalışmasında ise evre 3A KBY hastalarında günde 1500 mg (sabah 1000 mg, akşam 500 mg), evre 3B hastalarında günde 1000 mg (sabah 500 mg, akşam 500 mg) ve evre 4 hasta grubunda 500 mg metforminin güvenli olabileceğini göstermişlerdir (18).

Her ne kadar bu çalışmalar yayınlanmış olsa da kılavuzların önerisinde değişiklik olmamıştır.

2.3.2. Sekretogoglar

Bu grupta, pankreas b-hücrelerinden insülin salınımını artıran sulfonilüre (SU) ve etki mekanizması benzer ancak etki süresi daha kısa olan glinid (GLN; meglitinid) alt grupları yer alır.

2.3.2.1. Sülfonilüreler

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan sülfonilüreler iki ayrı jenerasyon olarak ayrılmıştır. Metformin tedavisi ile hedef HbA1c değerine ulaşamamış kişilerde ek olarak verilmektedir (19).

Birinci jenerasyonda klorpropamid, tolazamid, tolbutamid; ikinci jenerasyonda glimepirid, glibürid, glibenklamid ve glizlazid vardır. Glimepirid üçüncü jenerasyon olarak da anılmaktadır.

Sülfonilüreler pankreasın beta hücrelerinde ATP bağımlı potasyum kanallarına bağlanarak insülin salınımını artırmaktadır (20). Bu sebeple Tip

2 DM hastalarında erken evrelerde beta hücreleri hiperfonksiyone olduğu dönemde daha etkin glisemik kontrol sağlamaktadır.

En önemli yan etkileri rezistan ve rekürren hipoglisemi yapabilmeleridir.

Glimepirid ve glibenklamid karaciğer tarafından aktif metabolitlerine çevrilirler ve aktif metabolitler renal yollarla elimine edilir. Glipizid farklı olarak karaciğer tarafından inaktif metabolitine çevrilir ve bu renal yolla uzaklaştırılır (21). Bu farklılıktan dolayı glipizid KBY hastalarında bu grupta seçilmesi düşünülebilir. GFR değeri 50 ml/dk altında olan hastalarda glipizid dozu %50 azaltılır (22).

Gliklazid kullanan hastalara GFR düzeyi 30 – 50 ml/dk arasında ise %50 doz azaltılması önerilirken; GFR 30 ml/dk altında olanlara reçete edilmesi önerilmez (1).

2.3.2.2. Meglinitidler

Nateglinid ve repaglinid bu grubun üyeleridir. Pankreasın beta hücrelerinden insulin salınımını artırarak etki gösteren meglinitidler sülfonilürelerden farklı reseptörlere bağlanmaktadır (23). Açlık kan glukozu üzerindeki etkileri zayıf olmakla birlikte tokluk kan glukozunu düşürmekte etkindir.

Nateglinid aktif metabolitine karaciğer tarafından çevrilir ve eliminasyonu renal yollarla olur. Bu sebeple nateglinid GFR düzeyi 30 ml/dk olan hastalarında önerilmez (24).

Aksine repaglinid karaciğerden metabolize edilir ve çok küçük bir miktarı renal yollarla elimine edilir. Bu özelliğinden dolayı repaglinid KBY hastalarında kullanılabilir (25).

2.3.3. Alfa Glikozidaz İnhibitörleri

Polisakkaretlerin parçalanmasını intestinal alfa glikozidaz inhibisyonu ile engelleyerek sindirimi yavaşlatır ve emilimi azaltır. Tokluk kan glukozunu düşürürken hipoglisemi riski yoktur. Sistemik etkisinin olmaması avantajının yanında günde 3 kez aç alınması ve gastrointestinal şikayetlerin sık olması dezavantajıdır. Akarboz ve miglitol 150-300 mg günde 3 kez

kullanılır. Glomerler filtrasyon hızı 30 ml/dk altında olan hastalara önerilmez (1).

2.3.4. İnkretin Bazlı İlaçlar

2.3.4.1. GLP – 1 analogları

Bu ilaç grubu pankreasta beta hücrelerinde glikoz duyarlılığını artırarak insulin sekresyonunu artırır, alfa hücrelerinden glukagon salınımını baskılar, mide boşalma zamanını uzatır ve tokluk hissi oluşmasını sağlar (26). Bunlara ek olarak sistolik kan basıncında minimal düşme ve bir miktar kilo kaybı sağlar (1). Subkutan enjeksiyon yöntemiyle kullanılmasına rağmen bu faydalı etkileri nedeniyle sık tercih edilmektedirler. Bu grup ilaçlar genelde erişkin yaşta Tip 2 DM hastalarında VKİ>30 üzerinde olan ve pankreatit öyküsü olmayan kişilerde tercih edilir.

Ayrıca liraglutid LEADER çalışmasında kardiyovasküler olay geçirme sıklığını azaltmıştır (27).

Bulantı en sık görülen yan etkisidir. Özellikle gastroparezisi olan hastalarda mide boşalmasının uzaması nedeniyle şikayetler olabilir.

Eksenatid glomerler filtrasyon hızı 30 ml/dk altında olan hastalara önerilmez (1). Kullanım şekli ve dozları Tablo da gösterilmiştir.

2.3.4.2. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP4-İ)

Yemek sonrası vücuttan üretilen inkretinlerin yıkımını inhibe ederek GLP-1 ve GİP düzeylerini artırır. Metformin ile kan şekeri regulasyonu sağlanamayan hastalarda ikinci ya da üçüncü basamak tedavi olarak kullanılırlar. Önemli bir yan etkileri olmamakla birlikte pankreatit hikayesi olan hastalarda bu grup ilaçlar verilmez.

Vildagliptin GFR 50 ml/dk üzerinde ise 100 mg/gün, GFR 30-50 arası veya sulfonilüreler ile birlikte kullanılıyor ise 50 mg/gün önerilir. Bu düzeyler arası 50 mg kullanımının 100 mg'dan etkin olduğu gösterilememiştir. GFR düzeyi 15 ml/dk'nın altına olan hastalara önerilmez (2). Sitagliptin GFR>50 ise 100 mg/gün, GFR 30-50 arası ise 50 mg/gün, GFR < 30 ise 25 mg/gün önerilir. Saksagliptin GFR>50 ise 5 mg/gün, GFR<50 ise 2,5 mg/gün önerilir (1). Linagliptin eGFR 15-60 ml/dk arasında olan vakalarda

kullanılabilir. Çalışmalara göre diyaliz uygulanan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (2). İnkretin bazlı ilaçlar Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: İnkretin bazlı ilaçlar

İlaç Grubu	Jenerik Ad	Günlük Doz	Alınma Şekli
İnkretin Mimetik (GLP-1A)	Eksenatid	Başlangıç dozu: 10 mg İdame: 20 µg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. enjeksiyon
	Eksenatid XR	2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. enjeksiyon
	Liraglutid	Başlangıç dozu: 0.6 mg İdame: 1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. enjeksiyon
	Liksisenatid	10-20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce s.c. enjeksiyon
	Albiglutid	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. enjeksiyon
	Dulaglutid	0.75-1.5 mg	Haftada 1 kez s.c. enjeksiyon
	Semaglutid	Başlangıç dozu: 0.25 mg İdame: 0.5-1 mg	Haftada 1 kez s.c. enjeksiyon
Amilin Mimetik	Pramlintid	Tip 1 diyabette: 45-180 µg Tip 2 diyabette: 180-360 µg	Günde 3 kez, ana yemeklerden önce, s.c. enjeksiyon
DPP-4 İnhibitörleri	Sitagliptin	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Vildagliptin	100 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Saksagliptin	5 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız
	Linagliptin	5 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız
	Alogliptin	25 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız

2.3.5. SGLT-2 İnhibitörleri

Glikozürik etkilerini proksimal tubuluslardan glikoz Emilimini inhibe ederek gerçekleştirirler. Etki mekanizmaları insülininden bağımsız olarak çalışır. Genel olarak metformin ile kan şekeri regülasyonu sağlanamayan hastalarda ikinci ya da üçüncü basamak tedavi olarak kullanılmaktadırlar.

Kilo kaybı sağlaması, albuminüriyi azaltması, serum ürik asit düzeyini düşürmesi başlıca faydalı özellikleridir. Ayrıca yapılan çalışmalarda kardiyovasküler olay sıklığını azalttığı saptanmıştır. Bu sebeple kardiyovasküler hastalık hikayesi olan ya da yüksek riskli hasta grubunda bu ajanlar tercih edilebilir.

Kanaglifozin, dapaglifozin ve empaglifozin bu grubun üyeleridir.

Bu ilaçlar genitoüriner sistem infeksiyon riskini artırmaktadır. Poliüri, hipotansiyon ve LDL değerinde hafif yükselme başlıca yan etkileridir.

Etki mekanizması nedeniyle empaglifozin ve kanaglifozinin GFR değeri <45 ml/dk ve dapaglifozinin <60 ml/dk olan hasta grubunda kullanılmaması önerilir.

2.4. ATRIAL FİBRİLASYON

Atrial fibrilasyon (AF) klinik pratikte en sık karşılaşılan ritm bozukluğudur. RR mesafelerinin ve R amplitüdlerinin düzensiz olduğu, P dalgasının olmadığı ve hızının genelde 120-180 atım/dk olduğu supraventriküler aritmidir (28). İlk olarak mortalite ve morbidite farkındalığı Framingham çalışması ile ortaya çıkmıştır (29,30). AF inme riskini 5 kata kadar artırmaktadır. Ayrıca tüm inmelerin yaklaşık %20'sinin AF'ye bağlı olduğu düşünülmektedir (31).

Atrial fibrilasyon prevalansı genel toplumda %0,4 civarında olup en sık aritmidir (30). Genç erişkinlerde <%0.5 olan prevalans yaşla birlikte %10'a kadar artmaktadır.

Genellikle yaşlı hastalarda görülmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda atrial fibrilasyona diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği sıklıkla eşlik etmektedir (32). Küçük gözlemsel çalışmalarda ağır inme olmasa da asemptomatik

küçük tromboembolilerin bilişsel işlev bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (33).

Atrial fibrilasyon tedavisinde amaç ritim ve hız kontrolü sağlamak ayrıca sekonder komplikasyonları (iskemik inme, tromboembolizm) önlemektir. Tromboembolizmin önlenmesinde warfarin tedavisinin aspirine göre daha faydalı olduğu kesin olarak ispatlanmıştır (34).

AF hastalarında inme riskini belirleyen en güçlü prediktör romatizmal mitral darlığı ve geçirilmiş iskemik serebrovasküler olay hikayesidir. Nonvalvüler AF' si olan hastalarda inme riskini belirlemede CHA₂DS₂-VASc (konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, ≥75 (iki kat), diyabet, inme (iki kat), damar hastalığı, 65-74 arası yaş ve cinsiyet kategorisi (kadın) skoru önerilmektedir (35). Hastalarda romatizmal mitral kapak darlığı ya da yapay mekanik kapak mevcutsa antikoagülasyon olarak warfarin önerilmektedir. Nonvalvüler AF hastalarında ilk tercih olarak yeni oral antikoagülanlar önerilmektedir (36). Bu ilaçlar rivaroksaban, apiksaban, dabigatran, edoksabandır.

Yeni oral antikoagülen kullanımında en önemli kısıtlayıcı basamak böbrek fonksiyon bozukluğudur. Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastalarda doz azaltılması önerilmiştir (36).

Oral antikoagülen tedavinin en önemli yan etkisi kanama olarak değerlendirilmektedir (37). AF hastalarında kanama riskini değerlendirmek için 4000'e yakın hasta kayıtları incelenerek HAS-BLED (hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer işlevi, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş, (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar/alkol) risk sınıflaması elde edilmiştir (35).

2.4.1. Kronik Böbrek Hastalarında Antikoagülasyon

Yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) nonvalvüler atrial fibrilasyon tedavisinde kullanılan, rutin monitörizasyon gerektirmeyen, iskemik inme, kanama ve mortalitede warfarinden daha faydalı olduğu saptanan ilaçlardır.

Bu gruptaki ilaçların hepsinin ortak özelliği eliminasyonunun böbrekler aracılığıyla yapılmasıdır (38). Bu sebeple kronik böbrek yetmezliği hastalarında biriken ilaç miktarı nedeniyle kanama riski artmaktadır.

Ayrıca bu hasta grubunda ortaya çıkan trombosit fonksiyon bozukluğu da bu riski daha da artırmaktadır (39).

Tüm YOAK çalışmalarında son dönem böbrek yetmezliği hastaları (glomerular filtrasyon hızı 15 ml/dk altında olan hastalar) faz 3 çalışmalarında dahil edilmemiştir. Bu sebeple son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kılavuzlar varfarin tedavisini önermektedir (40).

İlaçların renal yollarla eliminasyonunda en önemli mekanizma glomerular filtrasyonla ve sıklıkla tübüler sekresyonla olmaktadır. Bu sebeple glomerular filtrasyon hızında azalma ya da tübüler sekresyonda bozulma durumunda ilaçların yarılanma ömrü uzamaktadır ve plazma seviyeleri artmaktadır. İlaçlar normal dozlarda verilse bile eliminasyon olmaması nedeniyle birikerek toksik seviyelere ulaşabilmektedir (41).

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirirken kreatinin değeri üzerinden değerlendirilen Kreatinin Klirensi (CrCl) kullanılmaktadır. Bu değeri hesaplamada Cockcroft –Gault formülü sıklıkla kullanılır. Çünkü tüm YOAK'ların Faz 3 çalışmalarında bu formül kullanılmıştır (42). Bu formülde dikkat edilmesi gereken husus akut böbrek yetmezliğinde yanlış sonuçlar verebilmesidir.

Varfarin vitamin K antagonisti özelliğiyle antikoagülan olarak kullanımı ilk defa 1954 yılında onaylanmıştır (43). Yüzde 99 oranında plazma proteinlerine bağlanması nedeni ile karaciğer inaktif metabolitine dönüştürülerek elimine edilmektedir (44). Her ne kadar eliminasyonun çoğunluğu karaciğerde olsa da böbrek yetmezliğinde varfarine bağlı kanama riski anlamlı olarak artmaktadır. Kanamaya trombosit disfonksiyonunda katkısı olduğu düşünülmektedir.

Apiksaban direkt faktör Xa inhibisyonu ile antikoagülan etki oluşturmaktadır. ARISTOTLE çalışmasında (n:18.201) varfarine göre iskemik inmeden korunmada, hemorajik serebrovasküler olay sıklığında ve tüm olaylara bağlı mortalitede anlamlı derecede üstün saptanmıştır (45). Kullanılan apiksaban dozu günde iki defa 5 mg ya da kreatinin değeri 1.5 ve 2.5 mg/dl arasında olması, 80 yaş üzerinde olması, vücut kütle ağırlığının 60 kg altında olması durumlarından en az ikisini barındıran hastalarda günde iki defa 2.5 mg olarak belirlenmiştir.

Rivaroksabanda faktör Xa inhibisyonu üzerinden antikoagülan etkinliğini sağlamaktadır. Eliminasyon çoğunlukla karaciğer üzerinden gerçekleşir. Yaklaşık üçte birlik bölümü renal yollarla elimine edilir (46). 14.264 hastanın değerlendirildiği ROCKET-AF çalışmasında rivaroksabanın iskemik inmeden korunmada varfarin kadar etkin olduğu saptanmıştır (47). Rivaroksaban dozu günde bir kez 20 mg olarak belirlenmiştir. GFR değeri 30 ile 50 ml/dk arasında olan hasta grubunda günde bir kez 15 mg olarak önerilmekteyken GFR değeri 15 ml/dk altında olan ya da dialize giren hasta grubunda önerilmez.

Dabigatran antikoagülan etkisini direkt trombin inhibisyonu ile sağlamaktadır. RE-LY çalışmasında dabigatranın iskemik inmeden korunmada varfarine göre üstün olduğu saptanmıştır. YOAK olarak onaylanan ilk ilaç olan dabigatran GFR değeri 50 ml/dk üzerinde olan hastalarda günde iki kez 150 mg olacak şekilde kullanımı önerilir (48). 80 yaş üzerinde olan, GFR değeri 30 ile 50 ml/dk arasında seyreden veya verapamil kullanan hastalarda günde iki kez 110 mg kullanılması önerilir. YOAK'lar içerisinde renal eliminasyonu %80 ile en yüksek ilaç dabigatrandır. GFR değeri 15 ile 30 ml/dk arasında olan hastalarda günde iki kez 75 mg onaylanmıştır.

Edoksaban en son onaylanan faktör Xa inhibitörüdür. 21.105 hastanın olduğu ENGAGE-AF-TIMI çalışmasında edoksabanın iskemik inmeden korunmada varfarin kadar etkin olduğu saptanmıştır. Edoksaban dozu GFR değeri 50 ml/dk üzerinde olan hastalarda günde bir kez 60 mg olarak önerilirken; GFR 30 ile 50 ml/dk arasında olanlarda, vücut ağırlığı 60 kg altında olan olanlar ve güçlü p-glikoprotein inhibitörü alanlarda günde bir kez 30 mg önerilmektedir (49).

Son dönem böbrek yetmezliği ve dializ hastalarında AF tedavisine yönelik prospektif randomize kontrollü çalışma yoktur. Bu sebeple YOAK'larla varfarini iskemik inmeden koruma, hemorajik iskemik serebrovasküler olay riski açısından değerlendirmek sadece çalışmaların altveri analizleriyle yapılabilmektedir. Dializ hastalarında hemorajik sebeplerden ölme oranı iskemik inmeden daha yüksek olması nedeni ile antikoagülan tedavide fayda zarar oranı açık değildir (50). Tüm bu bilgiler ışığında son dönem

böbrek yetmezliği ve dializ hastalarında ESC ve AHA kılavuzları varfarin tedavisini önermektedir.

2.5. YAŞLILARDA İLAÇ KULLANIMI

Sağlık alanındaki gelişmelerle birlikte etkin tedavi yöntemleriyle yaşam süresinin uzamasının bir sonucu olarak toplumda yaşlı nüfus oranı artmaktadır.

Yaşla birlikte vücutta işlevsel kapasiteler azalmakta, kronik hastalıklar artmaktadır (51). Yaşlılık dönemi için yaş sınırını Dünya Sağlık Örgütü 65 olarak belirlemiştir (51). Yaşlanma ile birlikte vücut yağ oranında artış, vücut sıvısında azalma, gastrointestinal sistemde yavaşlama, kardiyak debide azalma meydana gelmektedir (52). Karaciğere gelen kan akımında azalma olması nedeniyle karaciğerde yüksek düzeyde elimine olan ilaçlarda bu durum önemlidir (53).

Yaşlılıkta meydana gelen diğer bir değişim ise böbrek kan akımı ve glomerular filtrasyon hızında azalmadır. Buna bağlı olarak böbrekten elimine edilen ilaçlar dehidratasyon ya da hipotansiyon durumunda toksik hale gelebilir (53).

Yaşlılarda tüm bu değişimlere ek olarak daha fazla kronik hastalık görülmesi nedeniyle çoklu ilaç kullanım sıklığı fazla olup ilaç yan etkileri daha fazla görülmektedir.

Bu sebeple en son 2012 yılında Amerikan Geriatri Derneği tarafından güncellenmiş Beers Kriterleri yaşlılarda uygunsuz ilaçları değerlendirmek amacı ile oluşturulmuştur. Beers Kriterleri'nin eksik görülen yönlerini tamamlamak açısından da STOPP Kriterleri kullanılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

2017 yılında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet, Hipertansiyon ve Kolesterol polikliniğine başvuran 1000 hasta alındı. Bu amaç doğrultusunda merkezimizdeki mevcut hasta dosyaları ve hastane veri tabanındaki bilgilerden faydalanıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru anında kullandıkları ilaç dozları, eşlik eden hastalıkları, başvurusunda bakılan biyokimyasal verileri kaydedildi. Renal fonksiyon düzeyi CKD-EPI formülüne göre araştırmacı tarafından hesaplanan veya biyokimya laboratuvarı tarafından rapor edilmiş olan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile belirlendi. İlaçların GFR düzeyine göre doz uygunluğu değerlendirildi. Bu bilgilere ulaşılmayan veya GFR ye göre doz ayarı yapılması gereken ilaç kullanımı olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Etik kurul onayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Komisyonu tarafından verildi (Tarih: 15.08.2017, Karar No: 2017/0272). Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyuldu.

3.2. ÇALIŞMA PLANI

Çalışmaya dahil edilen hastaların kullandıkları ilaçların doz uygunluğu glomerüler filtrasyon hızına göre ADA, ESC ve ilaç prospektüsleri esas alınarak değerlendirildi. İlaçlar etkin doz, önerilenden düşük doz ve yüksek doz olarak üç gruba ayrıldı. Metformin kullanan hastaların GFR>45 ise günlük dozu 1600-2550 mg arası, GFR 30-45 arası ise 1000 mg /gün

önerilen doz olarak kabul edildi. Sitagliptin kullanan hastaların GFR>50 ise 100 mg/gün, GFR 30-50 arası ise 50 mg/gün, GFR < 30 ise 25 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Saksagliptin kullanan hastaların GFR>50 ise 5 mg/gün, GFR 30-50 arası ise 2,5 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Vildagliptin kullanan hastaların GFR>50 ise 100 mg/gün, GFR 30-50 arası veya sulfonüreler ile birlikte kullanıyor ise 50 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Eksenatid kullanan hastaların GFR>30 ise 10-20 mcg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Akarboz kullanan hastaların GFR>30 ise 3 pozolojiye bölünmüş şekilde 150-300 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Repaglinid kullanan hastaların GFR>30 ise 3 pozolojiye bölünmüş şekilde 1,5-12 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Nateglinid kullanan hastaların GFR>30 ise 3 pozolojiye bölünmüş şekilde 180-360 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Glimepirid kullanan hastaların GFR>30 ise 3 pozolojiye bölünmüş şekilde 1-4 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Dapagliflozin kullanan hastaların GFR>60 ise 10 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Empagliflozin GFR>45 ise 10-25 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Rosuvastatin GFR<30 ise maksimum 5-10 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Pitavastatin GFR>60 ise 2-4 mg/gün, GFR 15-60 ise 1-2 mg/gün ise önerilen doz olarak kabul edildi. Fenofibrat GFR<50 ise 48 mg/gün ise önerilen doz olarak kabul edildi. Apiksaban dozu günde iki defa 5 mg ya da kreatinin değeri 1.5 ve 2.5 mg/dl arasında olması, 80 yaş üzerinde olması, vücut ağırlığının 60 kg altında olması durumlarından en az ikisini barındıran hastalarda günde iki defa 2.5 mg önerilen doz olarak kabul edildi. Rivaroksaban GFR >50 ise 20 mg/gün, GFR 30-50 ml/dk arasında olan hasta grubunda ise 15 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Dabigatran GFR >50 ml /dk ise günde iki defa 150 mg olacak şekilde 300 mg/gün, GFR 30-50 arası, 80 yaş üzerinde ya da verapamil kullanan hastalarda 110 mg günde çift doz şeklinde 220 mg/gün önerilen doz olarak kabul edildi. Edoksaban GFR değeri 50 ml/dk üzerinde olan hastalarda günde bir kez 60 mg, GFR 30 ile 50 ml/dk arasında olanlarda, vücut ağırlığı 60 kg altında olan olanlar ve güçlü p-glikoprotein inhibitörü alanlarda günde bir kez 30 mg önerilen doz olarak kabul edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Araştırma neticesinde elde edilen veriler, SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc; Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk testi 'Kolmogorov-Smirnov Testi' ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (min-max), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdelikler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student-t testi, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler de Ki-kare analizi ile belirlendi. Tüm karşılaştırmalarda, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 2017 yılında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları polikliniğine başvuran 1000 (585/415, K/E) hasta alındı. Bu hasta grubunun ortalama yaşı 63 ± 12 yıldır.

Çalışmaya katılan 827 (%83) hastada DM, 263 (%26) hastada HL, 247 (%25) hastada AF ve 145 (%15) hastada KAH mevcuttu. DM hastalarının %57'sine HT, %29'una HL, %14'üne KAH eşlik ediyordu. Ortalama diyabet süresi 10 ± 7 yıldır. Çalışma hastalarının klinik ve demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışma hastalarının klinik ve demografik özellikleri

Toplam hasta sayısı	1000
Cinsiyet, Erkek/Kadın, %	415/585(41/59)
Yaş, ortalama, yıl	63 ± 12 (min 21-max 98)

Çalışmaya dahil edilen 1000 hasta ayrıntılı incelendiğinde GFR'ye göre doz ayarlaması gerektiren 18 farklı gruptan toplam 1579 ilaç kullanımı tespit edildi. Bu ilaçların 773'ünü biguanidler, 334'ünü inkretin bazlı ilaçlar, 247'sini yeni nesil oral antikoagülanlar, 55'ini insülin salgılatıcı ilaçlar, 50'sini alfa glukozidaz inhibitörleri, 40'ını sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri ve 74'ünü antihiperlipidemik ilaçlar oluşturmaktaydı. 1579 ilacın 1330'u (%84) önerilen dozda kullanılmaktaydı. İlaçlarını doğru dozda kullanan kadın hastaların tüm kadın hastalara oranı %77 iken; erkeklerde bu oran %79'dur.

Tablo 4.2: Hastaların kullandığı ilaçların doz uygunluğu

İlaç	Önerilen Doz Kullanan Hasta Sayısı (n)	Yüksek Doz Kullanan Hasta Sayısı (n)	Düşük Doz Kullanan Hasta Sayısı (n)	Toplam Hasta Sayısı (n)
Metformin	686(%89)	26(%3)	61(%8)	773
Vildagliptin	109(%77)	28(%20)	5(%4)	142
Sitagliptin	147(%92)	11(%7)	1(%1)	159
Saksagliptin	23(%88)	3(%12)	0	26
Eksenatid	6(%86)	0	1(%14)	7
Dapagliflozin	33(%87)	4(%11)	1(%3)	38
Empagliflozin	2(%100)	0	0	2
Akarboz	48(%86)	0	8(%14)	56
Repaglinid	10(%63)	1(%6)	5(%6)	16
Nateglinid	16(%73)	0	6(%27)	22
Glimepirid	17(%100)	0	0	17
Dabigatran	25(%68)	1(%3)	11(%30)	37
Rivaroksaban	92(%63)	11(%7)	44(%30)	147
Apiksaban	38(%68)	0	18(%32)	56
Edoksaban	7(%100)	0	0	7
Fenofibrat	32(%91)	3(%9)	0	35
Rosuvastatin	37(%100)	0	0	37
Pitavastatin	2(%100)	0	0	2

Metformin kullanan 773 hastanın 686'sı (%89) önerilen dozda kullanırken; 26'sı (%3) önerilen dozdan yüksek, 61'i (%8) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Vildagliptin kullanan 142 hastanın 109'u (%77) önerilen dozda kullanırken, 28'i (%20) önerilen dozdan yüksek, 5'i (%4) ise önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Sitagliptin kullanan 159 hastanın 147'si (%92) önerilen dozda kullanırken, 11'i (%7) önerilen dozdan yüksek, 1'i (%1) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Saksagliptin kullanan 26 hastanın 23'ü (%88) önerilen dozda kullanırken, 3'ü (%12) önerilen dozdan yüksek kullanmakta idi. Önerilen dozdan düşük kullanan hasta yoktu. Eksenatid kullanan 6 hastanın 6'sı (%86) önerilen dozda kullanırken, 1'i (%14) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Önerilen dozdan yüksek kullanan hasta gözlenmedi. Dapagliflozin kullanan 38 hastanın 33'ü (%87) önerilen dozda kullanırken, 4'ü (%11) önerilen dozdan yüksek, 1'i (%3) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Empagliflozin kullanan 2 hastanın tamamı önerilen dozda kullanırken, önerilen dozdan yüksek veya düşük kullanan

hasta yoktu. Akarboz kullanan 56 hastanın 48'i (%86) önerilen dozda kullanırken, 8'i (%14) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Önerilen dozdan yüksek kullanan hasta saptanmadı. Repaglinid kullanan 16 hastanın 10'u (%63) önerilen dozda kullanırken, 1 tanesi (%6) önerilen dozdan yüksek, 5 tanesi (%6) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Nateglinid kullanan 22 hastalardan 16 tanesi (%73) önerilen dozda kullanırken, 6 hasta (%27) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Önerilen dozdan yüksek kullanan hasta yoktu. Glimepid kullanan 17 hastanın tamamı önerilen dozda kullanırken, önerilen dozdan yüksek veya düşük kullanan hasta gözlenmedi. Dabigatran kullanan 37 hastanın 25'i (%68) önerilen dozda kullanırken, 1'i (%3) önerilen dozdan yüksek, 11'i (%30) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Rivaroksaban kullanan 147 hastanın 92'si (%63) önerilen dozda kullanırken, 11'i (%7) önerilen dozdan yüksek, 44'ü (%30) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Apiksaban kullanan 56 hastalardan 38 hasta (%68) önerilen dozda kullanırken, 18 hasta (%32) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Önerilen dozdan yüksek kullanan hasta yoktu. Edoksaban kullanan 17 hastanın tamamı önerilen dozda kullanırken, önerilen dozdan yüksek veya düşük kullanan hasta yoktu. Fenofibrat kullanan 35 hastanın 32'si (%91) önerilen dozda kullanırken, 3'ü (%9) önerilen dozdan yüksek kullanmakta idi. Önerilen dozdan düşük kullanan hasta yoktu. Rosuvastatin kullanan 37 hastanın ve Pitavastatin kullanan tamamı önerilen dozda kullanmakta idi. GFR düzeyine göre yüksek dozda kullanan hasta yoktu. Hastalarının kullandıkları ilaçların doz uygunluğu Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: GFR'ye göre ilaçların doz uygunluğu

GFR ml/dk/1. 73 m²	Önerilen Doz Kullanılan İlaç sayısı (n)	Yüksek Doz Kullanılan İlaç sayısı (n)	Düşük Doz Kullanılan İlaç sayısı (n)	Toplam İlaç Sayısı
<30	1(%17)	4(%66)	1(%17)	6
30-50	53(%42)	62(%50)	10(%8)	125
>50	1276(%88)	22(%2)	150(%10)	1448
Toplam	1330(%84)	88(%6)	161(%10)	1579

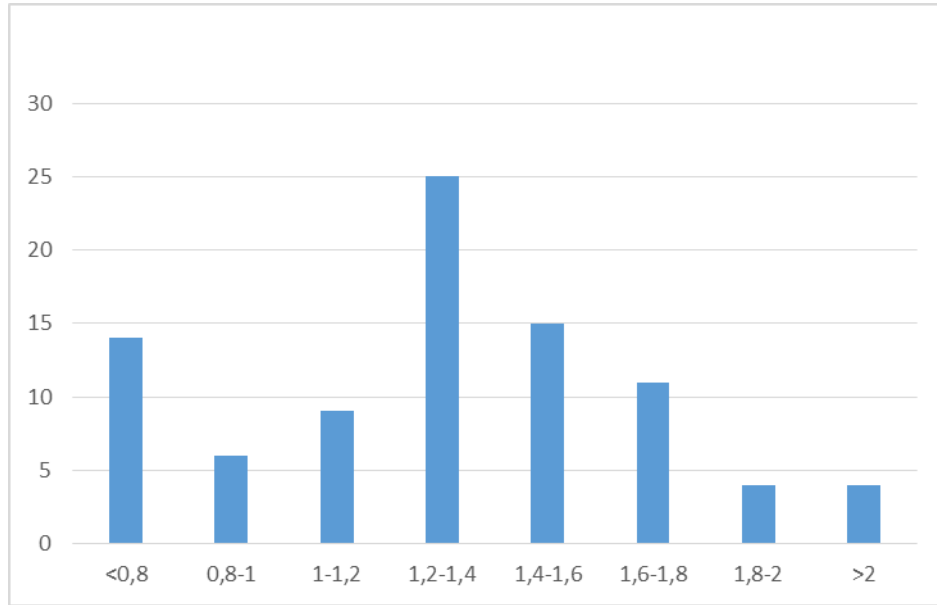
GFR <30 ml/dk olan 5 hasta tespit edildi. Bu hastaların mevcut kullandığı renal doz ayarı gereken 6 ilaçtan 1'i (%17) önerilen dozda kullanılırken; 4'ü

(%66) önerilen dozdan yüksek, 1'i (%17) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. GFR değeri 30 ile 50 ml/dk arasında olan 75 hastanın kullandığı renal doz ayarı gereken 125 ilaçtan 53'ü (%42) önerilen dozda kullanılır iken; 62'si (%50) önerilenden dozdan yüksek, 10'u (%8) önerilen dozdan düşük dozda kullanıldığı tespit edildi. GFR>50 ml/dk olan 920 hasta incelendiğinde kullandıkları renal doz ayarı gereken 1448 ilaçtan 1276'sı (%88) önerilen dozda kullanılır iken; 22'si (%2) önerilenden dozdan yüksek, 150'si (%10) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. İlaçların GFR'ye göre doz uygunluğu Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Kreatinine göre ilaçların doz uygunluğu

Kreatinin mg/dl	Önerilen Doz Kullanılan İlaç Sayısı (n)	Yüksek Doz Kullanılan İlaç Sayısı (n)	Düşük Doz Kullanılan İlaç Sayısı (n)	Toplam İlaç Sayısı
<0,6	19	0	7	26
0,6-0,8	545	14	62	621
0,8-1	484	6	52	542
1-1,2	195	9	24	228
1,2-1,4	56	25	10	91
1,4-1,6	18	15	5	38
1,6-1,8	9	11	0	20
1,8-2	3	4	0	7
>2	1	4	1	6
Toplam	1330	88	161	1579

Çalışmaya alınan 1000 hastanın kullandığı renal doz ayarı gerektiren 1579 ilaçtan 1330'u (%84) önerilen dozda kullanılmakta iken; 88'i (%6) önerilenden yüksek, 161'i (%10) önerilenden düşük dozda kullanılmakta idi (Tablo 4.4).



Şekil 4.1: Yüksek doz kullanan ilaç sayısının kreatinine göre dağılımı

Önerilenden yüksek doz kullanılan 88 ilacın 25'i (%28) kreatinin değerleri 1,2 mg/dl ile 1,4 mg/dl arasında olan hastalara reçete edilmiş olduğu saptanmıştır. Yüksek doz kullanan ilaç sayısının kreatinine göre dağılımı şekil.4.1'de gösterildi.

Tablo 4.5: İlaç doz uygunluğunun yaşa göre dağılımı

Yaş	Önerilen Doz Kullanan Hasta Sayısı (n)	Yüksek Doz Kullanan Hasta Sayısı (n)	Düşük Doz Kullanan Hasta Sayısı (n)	Toplam Hasta Sayısı(n)
<40	19(%83)	1(%4)	3(%13)	23
40-49	101(%86)	4(%3)	13(%11)	118
50-59	243(%86)	13(%5)	28(%10)	284
60-69	245(%82)	18(%6)	34(%11)	297
70-79	135(%70)	23(%12)	36(%19)	194
>80	35(%42)	10(%12)	39(%46)	84
Toplam	778	69	153	1000

Hastalar yaşlarına göre 10 yıllık periyotlarla 6 gruba ayrılmıştır. 40 yaş altı önerilen dozda ilaç kullanan hasta sayısını 19 (%83), 40-49 yaş arası 101(%86), 50-59 yaş arası 243 (%86), 60-69 yıl arası 245 (%82), 70-79 yaş arası 135 (%70), 80 yaş ve üzeri 35 (%42) olarak saptadık. İlaç doz uygunluğunun yaşa göre dağılımı tablo 4.5'te gösterildi.

Tablo 4.6: YOAK kullanan hastaların doz uygunluğunun yaşa göre dağılımı

Yaş	Önerilen Doz YOAK Kullanan Hasta Sayısı (n)	Yüksek Doz YOAK Kullanan Hasta Sayısı (n)	Düşük Doz YOAK Kullanan Hasta Sayısı (n)	Toplam Hasta Sayısı (n)
<60	13(%87)	0	2(%13)	15
60-69	45(%85)	1(%2)	7(%13)	53
70-80	76(%70)	4(%4)	28(%26)	108
>80	28(%39)	7(%10)	36(%51)	71
Toplam	162(%65)	12(%5)	73(%30)	247

YOAK kullanan 247 hasta yaşa göre doz uygunluğu incelendiğinde 162'si (%65) önerilen dozda kullanır iken; 12'si (%5) önerilen dozdan yüksek, 73'ü (%30) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. 60 yaş altı 15 hastanın 13'ü (%87) önerilen dozda kullanırken, 2'si (%13) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. Önerilen dozdan yüksek kullanan hasta yoktu. Her bir dekat artışında önerilen dozda ilaç kullanım oranı azalırken, yüksek ve düşük doz YOAK kullanım oranı artmaktadır. 80 yaş üstü 71 hastadan 28'i (%39) önerilen dozda kullanırken, 7'si (%10) önerilen dozdan yüksek, 36'sı (%51) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. YOAK kullanan hastaların doz uygunluğunun yaşa göre dağılımı Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Laboratuvar sonuçlarında kreatinin değerine ek olarak, otomatik hesaplanan GFR eklenmesi sonrası yüksek doz ilaç kullanımında %48'lik bir azalma sağladığı görülmüştür. Yaptığımız t-testinde, bu değişikliği %95 güven aralığında doğruladık. ($p = 0,022695$; 0,05'ten küçük çıkmıştır.)

Tablo 4.7: Kronik hastalık sayısına göre ilaç doz uygunluğunun dağılımı

Kronik Hastalık Sayısı	Önerilen Dozda ilaç Kullanan Hasta Sayısı (n)	Yüksek Doz İlaç Kullanan Hasta Sayısı (n)	Düşük Doz İlaç Kullanan Hasta Sayısı (n)	Toplam Hasta Sayısı (n)
1	200(%87)	10(%4)	21(%9)	231
2	274(%80)	20(%6)	47(%14)	341
3	203(%74)	29(%11)	43(%16)	275
4	82(%69)	7(%6)	30(%25)	119
≥5	19(%56)	3(%9)	12(%35)	34
Toplam	778	69	153	1000

Hastalar tanı almış kronik hastalık sayısına göre 5 farklı gruba (1,2, 3,4,≥5) ayrıldı. Tek tanısı olan hasta grubunda hastalardan 200'ü (%87), 2 tanısı

olan hasta grubunda 274'ü (%80), 3 tanısı olan hasta grubunda 203'ü (%74), 4 tanısı olan hasta grubunda 82'si (%69), 5 ve üzeri tanısı olan hasta grubunda 19'u (%56) renal doz ayarı gerektiren ilaçlarını önerilen dozda kullanmakta idi. Tek tanısı olan hasta grubunda hastalardan 21'i (%9), 2 tanısı olan hasta grubunda 47'si (%14), 3 tanısı olan hasta grubunda 43'ü (%16), 4 tanısı olan hasta grubunda 30'u (%25), 5 ve üzeri tanısı olan hasta grubunda 12'si (%35) renal doz ayarı gerektiren ilaçlarını düşük dozda kullanmakta idi. Tanı almış kronik hastalık sayısına göre renal doz ayarı gerektiren ilaç doz uygunluğunun dağılımı tablo 4.7'e gösterilmiştir.

Tablo 4.8: GFR'ye göre metformin kullanan hastaların doz uygunluğu

GFR ml/dk/ 1.73 m²	Önerilen Dozda Metformin Kullanan Hasta Sayısı (n)	Yüksek Doz Metformin Kullanan Hasta Sayısı (n)	Düşük Doz Metformin Kullanan Hasta Sayısı (n)	Toplam Metformin Kullanan Hasta Sayısı (n)
<30	0	2	0	2
30-45	7(%25)	21(%75)	0	28
>45	679(%91)	3(%0,4)	61(%8)	743
Toplam	686(%89)	26(%3)	61(%8)	773

827 DM tanısı olan hastanın 773'ü metformin kullanmakta idi. Bu hastaların 686'sı (%89) önerilen dozda metformin kullanırken; 26'sı (%3) önerilenden dozdan yüksek, 61'i (%8) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. GFR<30 ml/dk olan metformin kullanan 2 hasta tespit edildi. Bu hastaların tamamı önerilen dozdan yüksek kullanmakta idi. GFR değeri 30 ile 45 ml/dk arasında olan metformin kullanan 28 hastanın 7'si (%25) önerilen dozda kullanılırken; 21'i (%75) ise yüksek doz kullanmakta idi. Önerilen dozdan düşük kullanan hasta saptanmadı. GFR>45 ml/dk olup metformin kullanan 743 hastanın 679'u (%91) önerilen dozda kullanırken; 3'ü (%0,4) önerilen dozdan yüksek, 61'i (%8) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. 54 (%7) hasta DM tanısı olmasına rağmen metformin kullanmadığı saptandı. GFR'ye göre metformin kullanan hastaların doz uygunluğu Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.9: GFR'ye göre DPP4-İ kullanan hastaların doz uygunluğu

GFR ml/dk/ 1.73 m²	Önerilen Dozda DPP4-İ Kullanan Hasta Sayısı (n)	Yüksek Doz DPP4-İ Kullanan Hasta Sayısı (n)	Düşük Doz DPP4-İ Kullanan Hasta Sayısı (n)	Toplam DPP4-İ Kullana Hasta Sayısı (n)
<30	0	1(%100)	0	1
30-50	5(%17)	23(%79)	1(%3)	29
>50	274(%92)	18(%6)	5(%2)	297
Toplam	279(%85)	42(%13)	6(%2)	327

Çalışmaya alınan 1000 hastadan 327'si DPP4-İ kullanmakta idi. Bu hastaların 279'u (%85) önerilen dozda DPP4-İ kullanırken; 42'si (%13) önerilen dozdan yüksek, 6'sı (%2) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. GFR <30 ml/dk olan DPP4-İ kullanan 1 hasta tespit edildi. Bu hasta önerilen dozdan yüksek kullanmakta idi. GFR değeri 30 ile 50 ml/dk arasında olan DPP4-İ kullanan 29 hastanın 5'i (%17) önerilen dozda kullanılırken; 23'ü (%79) önerilenden yüksek, 1'i (%3) önerilenden düşük kullandığı gözlemlendi. GFR>50 ml/dk olup DPP4-İ kullanan 297 hastanın 274'ü (%92) önerilen dozda kullanırken; 18'i (%6) önerilen dozdan yüksek, 6'sı (%2) önerilen dozdan düşük kullanmakta idi. GFR'ye göre DPP4-İ kullanan hastaların doz uygunluğu Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Çalışmada renal doz ayarlaması gereken ilaçların pozolojisinin altında bir oranında uygunsuz olarak ayarlandığını, böbrek yetmezliği olan hastaların yaklaşık yarıdan fazlasının yüksek doz kullandığını bulduk. YOAK kullanan hastalarda yüksek doz kullanım oranı çok düşük seviyelerde iken, özellikle ileri yaş hastalarda uygunsuz doz azaltılmasının hastaların yarısından fazlasında olduğunu saptadık. Antidiyabetik ilaçlarda kreatinin düzeylerine göre doz azaltımına gidilmesi daha düşük oranda iken, YOAK kullanan hastalarda önerilenden düşük doz kullanımı daha yaygındır.

Çalışmamızın altgrup analizinde GFR'ye bakılması durumunda yüksek doz kullanımının sadece kreatinine göre değerlendirilen hastalara göre ciddi oranda düştüğü saptandı.

Çalışmaya alınan diyabet hastalarının %93'ü metformin kullanırken, onda biri uygunsuz dozda kullanmaktadır.

Metformin kullanan ve GFR değeri 45 ml/dk altında olan hastaların yaklaşık dörtte üçü uygun pozolojide kullanmamaktadır.

Pankti ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada KBY hastalarında uygunsuz dozda ilaç reçeteleme oranlarını %16 olarak bildirmiştir (54).

Doody ve arkadaşları ise Avustralya'da yaptıkları çalışmada GFR değeri düşük olan hastalarda metformin kullanımının %40 oranında uyumsuz dozda reçete edildiğini bildirmiştir (55).

Markota ve arkadaşlarının 700 hastayı retrospektif olarak taradıkları araştırmalarında yaklaşık 170 hastanın renal doz ayarlanması gerektiren ilaçları kullandığını bildirdiler. Bunların yaklaşık yarısında doz ayarlaması yapılmadığını ortaya koydular. Bu ilaçların büyük kısmını metformin oluşturmaktadır (56).

Hannah ve arkadaşları DM ve HL tanısı olup hastaneye yatış verilen hastaların taburculuk reçetelerinde ilaçların GFR düzeylerine göre uygun dozda verilip verilmediğini test ettikleri retrospektif analizlerinde GFR değeri düşük olan hastaların yaklaşık üçte birinde uygunsuz dozda ilaç kullandığını bildirdiler (57).

Lamine ve arkadaşları 1359 hastanın retrospektif verilerini değerlendirdikleri bir çalışmada metformin kullanan ve renal doz ayarlaması gereken yaklaşık 600 hastanın subgrup analizini yaptıklarında doz ayarlaması gereken bu hastaların %40'ında uygun olmayan dozda metformin kullandığını belirtmişlerdir (58).

Çalışmamızda GFR düzeyi 30-50 ml dk olan hastaların %70'inin ve 30'un altında olan hastaların ise %80'inin ilaçlarından en az birisinin uygunsuz dozda reçete edildiğini saptadık.

Chang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaları (n=83.850) uygunsuz doz açısından değerlendirmişlerdir. Hastaların yaklaşık beşte birine renal doz ayarlaması gereken ilaçlardan birisi uygunsuz pozolojide reçete edildiğini saptamışlardır. En fazla yanlış dozda reçete GFR değeri 15-29 ml/dk aralığında olan hastalarda olduğunu belirtmişlerdir (59).

Çalışmamızda değerlendirilen DPP-4 inhibitörü kullanan (n=327) 7 hastadan birinin ilacı yüksek dozda kullandığı saptanırken; %2'si önerilenden daha düşük dozda kullandığı görüldü. GFR değeri 50 ml/dk altında olan hastalar incelendiğinde ise DPP-4 inhibitörlerinin yaklaşık 10 hastadan 8'i doz ayarlaması yapılmadan önerilenden yüksek doz kullandığı gözlemlendi.

Tebboth ve arkadaşları İngiltere'de yaptıkları çalışmada 3500 hastanın bilgilerini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. KBY hastalarında doz ayarlaması yapılmaması nedeniyle yüksek dozda ilaç kullanma oranı saksagliptinde %48, alogliptinde %43, sitagliptinde %41 ve vildagliptinde %27 olarak belirtmişlerdir (60).

Spanopoulos ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada ise DPP-4 inhibitörü kullanan diyabet hastalarında GFR değeri 50 ml/dk altında olması durumunda hastaların üçte ikisinin pozolojisinin yanlış ayarlandığını bildirdiler. Yine aynı çalışmada DPP4-İ başlarken GFR değeri 50 ml /dk altında olan hastaların yaklaşık yarısında renal doz ayarlanması gerekmeyen linagliptin tercih edildiğini saptadılar (61).

Çalışmamızda YOAK kullanan hastaların (n=247) yaklaşık onda birinin ilacı yüksek doz kullandığı, üçte birinin ise düşük doz kullandığı gözlemlendi. Düşük doz kullanımının en fazla 80 yaş üzerindeki hastalarda olduğu saptandı. Bu veri bize YOAK reçete edilirken kanama riskine yönelik endişelerin etkinliğin önüne geçtiğini düşündürmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Belen ve arkadaşları YOAK kullanan hastaların yaklaşık %30'unda düşük doz, %10 kadar hastada ise yüksek doz kullandığını belirttiler (62).

RELY çalışmasının analizinde dabigatran gerçek yaşam verilerinde düşük doz kullanım sıklığının %35'lere kadar çıktığı bildirilmiştir (63).

Benjamin ve arkadaşları YOAK dozu azaltılmış hastaları (n=1270) prospektif olarak 1 yıl takip etmişlerdir. Bu hastalarının yaklaşık yarısı uygun olarak doz azaltılması yapılmış olup, diğer yarısı ise uygunsuz pozolojide kullanılmaktadır. Bir yıl sonraki kontrolde tromboembolik olay insidansı uygunsuz doz azaltılan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (64).

Çalışmamızdaki YOAK verileri diğer çalışmalardaki gerçek yaşam verileri ile uyumludur. AF tedavisinde kanama riskinden dolayı azaltılan doz nedeniyle hastalarda tromboembolik riski artırmaktadır.

Çalışmada elde edilen diğer bir veri ise laboratuarda bakılan kreatinin değerleri yanında GFR'nin otomatik olarak hesaplanarak sunulması durumunda yüksek pozolojilerde ilaç yazılımında %50'ye varan azalmalar gözlemlendi. Bizim çalışmamız bu yönüyle klinik pratikte sık gözlemlenen uygunsuz dozda ilaçların reçetelenmesi ve buna bağlı olarak istenmeyen yan etkilerin azaltılmasında GFR'ye bakmanın önemli bir katkısının olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle çalışmamız her ne kadar

retrospektif verileri içersede kliniğe yansımalarının oldukça önemli olacağını düşünmekteyiz.

Ayrıca hastalar kreatinin değerlerine göre gruplandığında önerilenden yüksek dozda kullanılan ilaç sayısının, en fazla 1.2-1.4 mg /dl arasında olduğunu saptadık.

Çalışmamızda hastaları tanı almış kronik hastalık sayılarına göre beş farklı gruba ayırdığımızda tanı sayısı arttıkça önerilen dozda kullanım oranı lineer olarak azalırken düşük doz kullanım oranı artmaktadır.

Bizim çalışmamızda olduğu gibi Hannah ve arkadaşları çalışmalarında da uygunsuz doz kullanımının kullanılan ilaç sayısı, kronik hastalık sayısı ve bazal GFR değeri ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (57).

İleri yaş hastalarda komorbiditelerin artması ve çoklu ilaç kullanımı nedeniyle ilaç yan etkilerine daha sık rastlanmaktadır. Özellikle KBY'si olan yaşlı hastalarda ilaçların toksik seviyelere gelmesi daha hızlı gelişmektedir (22).

Bizim çalışmamızda 80 yaş ve üzeri hastaların altgrup analizinde muhtemel bu kaygılar nedeniyle uygunsuz doz azaltımına gidilen hasta oranları oldukça fazlaydı.

Bu bilgiler ışığında yaşlı ve KBY hastalarında antidiyabetik tedavi verirken renal doz ayarlaması etkinlik ve güvenlik açısından önemlidir. Yine bu hasta grubunda AF'ye yönelik antikoagülan tedavi dozunu uygunsuz olarak azaltmak tedavinin etkinliğini azaltması nedeniyle kötü sonuçlara yol açabilir.

Antidiyabetik seçiminde KBY hastalarında özellikle renal doz ayarlaması yapılmayan ilaç seçimi bu problemin çözümünde yardımcı olacaktır.

Çalışmamızın bir önerisi olarak laboratuvarda bakılan kreatinin değerlerinin yanında otomatik olarak rutin GFR'nin de hesaplanıp sunulması hastalarda uygun dozda ilaç kullanımını kolaylaştıracak, maliyeti ve yan etki risklerini azaltacaktır.

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

- Retrospektif olması
- GFR değerinin hesaplanmasında CKD-EPI formülünün kullanılması

5.3. SONUÇ

Bizim çalışmamız;

- Böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastaların yarısından fazlasının, GFR düzeyine göre doz ayarlaması yapılması gereken ilaçları, uygun olmayan dozlarda kullandığını,
- GFR düzeyi azaldıkça uygunsuz pozolojide ilaç verilme sıklığının arttığını,
- Özellikle YOAK kullanan yaşlı hastalarda uygunsuz pozolojide ilaç kullanımının diğer yaş gruplarına göre daha sık olduğunu,
- Yüksek pozolojide ilaç kullanan hasta sayısının en fazla kreatinin değerleri 1,2-1,4 mg/dl arasında olan hastalarda olduğunu,

Rutin kreatinin düzeylerinin yanında otomatik olarak hesaplanan GFR değerlerinin de verilmesi uygun pozoljide ilaç kullanma oranlarını ciddi şekilde artırdığını gösterdi.

Kaynaklar

1. ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2018; 34(Suppl.1): 62-S69.
2. Temel Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2018.
3. American Diabetes Association. Standards of Medicalcare in Diabetes-2006. Position Statement. Diabetes Care, 2006, 26:1.
4. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010:a systematic analysis Lancet Global Health 2013; 1:e339-e349.
5. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H et al. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 Lancet Global Health 2013; 1:e339-e349.
6. Satman I, Yılmaz MT, Sengül A, Salman S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care. Alexandria: Sep 2002; 25, 9;551, 6.
7. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. J Intern Med.2001 Mar; 249: 225-35.
8. Rahimi Z, Mansouri Zaveleh O, Rahimi Z, Abbasi A. AT2R -1332 G: A polymorphism and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients. J Renal Inj Prev. 2013; 2:97-101.
9. Sechi LA, Catena C, Zingaro L, Melis A, De Marchi S. Abnormalities of glucose metabolism in patients with early renal failure. Diabetes. 2002; 51:1226-32.

10. Shurraw S, Majumdar SR, Thadhani R, Wiebe N, Tonelli M. Alberta Kidney Disease Network. Glycemic control and the risk of death in 1,484 patients receiving maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55:875–84.
11. Behradmanesh S, Nasri H. Association of serum calcium with level of blood pressure in type 2 diabetic patients. *J Nephropathol.* 2013; 2:254–7.
12. Fryer LG, Parbu-Patel A, Carling D. The Anti-diabetic drugs rosiglitazone and metformin stimulate AMP-activated protein kinase through distinct signaling pathways. *J Biol Chem.* 2002; 277:25226–32.
13. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2005; 65:385–411.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* 2016; 39:4–5.
15. Tuot DS, Lin F, Shlipak MG, Grubbs V, Hsu CY, Yee J, et al. Potential impact of prescribing metformin according to eGFR rather than serum creatinine. *Diabetes Care.* 2015; 38:2059–67.
16. The European Medicines Agency (EMA). Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function: recommendations for patients with kidney impairment updated in product information [Internet], 2016. Available from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/10/WC500214248.pdf.
17. The U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet], 2016. Available from <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM494140.pdf>.

18. Lalau, J.-D., Kajbaf, F., Bennis, Y., Hurtel-Lemaire, A.-S., Belpaire, F., & De Broe, M. E. (2018). Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*, 41(3), 547–553.
19. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2017 Jan; 40(Suppl 1):64-74.
20. Eliasson L, Renström E, Ammälä C, Berggren PO, Bertorello AM, Bokvist K, Chibalin A, Deeney JT, Flatt PR, Gäbel J, Gromada J, Larsson O, Lindström P, Rhodes CJ, Rorsman P. PKC-dependent stimulation of exocytosis by sulfonylureas in pancreatic beta cells. *Science*. 1996 Feb 09;271(5250):813-5.
21. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50:865–79.
22. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int*. 2011; 80:1122–37.
23. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2004; 17:365–70.
24. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, Itahana R, Izumi M, Nakanishi T, et al. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol*. 2003; 60:90–5.
25. Hasslacher C. Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care*. 2003; 26:886–91.
26. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; 29:e3070.

27. Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes N Engl J Med 2016; 375:311-322.
28. Morady F, Zipes DP. Atrial Fibrillation: Clinical Features, Mechanisms and Management. In: Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company, 2012; 825- 84.
29. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Arch Intern Med.. Atrial fibrillation: a major contributor to inme in the elderly. The Framingham Study. 1987; 147(9):1561-4.
30. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Circulation. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. 1998; 8;98(10):946-52.
31. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and inme prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285:2370-75.
32. Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). Am J Cardiol. 1988 Apr 1; 61(10):714-7.
33. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in inme-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J 2008; 29:2125-2132.
34. Lip GY, Edwards SJ: Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2006; 118:321.

35. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–72.
36. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, 2893–2962.
37. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115:3050–3056.
38. Pichette V, Leblond FA. Drug metabolism in chronic renal failure. *Curr Drug Metab* 2003; 4: 91–103.
39. Sreedhara R, Itagaki I, Lynn B, et al. Defective platelet aggregation in uremia is transiently worsened by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 555–63.
40. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2246–80.
41. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al., editors. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*. 5th edition. Philadelphia, PA: American College of Physicians, 2007.
42. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31–41.
43. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1095–106.
44. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11:483–504.

45. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821–30.
46. Kubitza D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70:703–12.
47. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., for the ROCKET AF Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–91.
48. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., for the ROCKET AF Steering Committee. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–91.
49. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. The impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI Trial. *Circulation* 2015; 132:A17169.
50. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2223–33.
51. World Health Organisation, The world health report 2003: shaping the future. 2003.
52. Oktay, S. ve A. Akıcı, Yaşlılarda ilaç kullanımı ve rasyonel farmakoterapi kararı verme süreci. *Geriatrici*, 2001; 4(3):127-33.
53. Erenmemişoğlu, A., Yaşlılarda ilaç kullanımını etkileyen farmakokinetik değişiklikler. *Turkish Journal of Geriatrics*, 2006; 29-32.

54. Pankti A, Gheewala Gregory M, Peterson Colin M, Curtain Prasad S. Impact of the Pharmacist Medication Review Services on Drug- Related Problems and Potentially Inappropriate Prescribing of Renally Cleared Medications in Residents of Aged Care Facilities. *Drugs Aging*. 2014 Nov;31(11):825-35.
55. Doody HK, Peterson GM, Watson D, Castelino RL. Retrospective evaluation of potentially inappropriate prescribing in hospitalized patients with renal impairment. *Curr Med Res Opin*, 2015; 31:525-535.
56. Markota NP, Markota I, Tomic M, Zelenika A. Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment. *J Nephrol* 2009; 22:497-501.
57. Hannah K Doody, Gregory M Peterson, Danielle Watson, Ronald L Castelino. Retrospective Evaluation of Potentially Inappropriate Prescribing in Hospitalised Patients with Renal Impairment. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(3):525-35.
58. Lamine F1, Lalubin F2, Pitteloud N3, Burnier M4, Zanchi A5.. Chronic kidney disease in type 2 diabetic patients followed-up by primary care physicians in Switzerland: prevalence and prescription of antidiabetic drugs. *Swiss Med Wkly*. 2016 Feb 28;146:w14282.
59. Flora Chang, BA, Ann M. O'Hare, MD, Yinghui Miao, MPH, and Michael A. Steinman, MD. Use of Renally Inappropriate Medications in Older Veterans: A National Study *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2290-7.
60. Tebbboth A, Lee S, Scowcroft A, et al. Demographic and Clinical Characteristics of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Initiating Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Retrospective Study of UK General Practice. *Clin Ther*. 2016; 38:1825-1832.
61. Spanopoulos, D., Barrett, B., Busse, M., Roman, T., & Poole, C. (2018). Prescription of DPP-4 Inhibitors to Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Renal Impairment: A UK Primary Care Experience. *Clinical Therapeutics*, 40(1), 152-154.

62. Belen, E., Canbolat, I. P., Bayyigit, A., Helvaci, A., Pusuroglu, H., & Kilickesmez, K. (2015). A new gap in the novel anticoagulants' era. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 26(7), 793–797.
63. Lip GY, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly SJ, Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost* 2014.
64. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Association of inappropriate dosing of non-vitamin K oral anticoagulants and risk of adverse events: results from the ORBIT-AF II registry [pre- sentation]. Rome, Italy: ESC Congress; 2016.



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.08.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabet Hipertansiyon, Kolesterol Polikliniğine Başvuran Hastaların Gloerüler Filtrasyon Hızı (GFR) Düzeylerine Göre Kullandıkları İlaçların Doz Uygunluğunun Araştırılması	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Aytekin Oğuz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☐				
Retrospektif	☒				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLE N DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017/0272	Tarih: 15.08.2017			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.08.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabet Hipertansiyon, Kolesterol Polikliniğine Başvuran Hastaların Gloerüler Filtrasyon Hızı (GFR) Düzeylerine Göre Kullandıkları İlaçların Doz Uygunluğunun Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Asıf Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza: