

177554

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

YAŞLILARDA FARKLI GLOMERÜLER FİLTASYON HIZI ÖLÇÜM  
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI



UZM.DR. SEVGİ ARAS

GERİATRİ BİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
PROF.DR. MURAT TURGAY

ANKARA  
2006

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**GERİATRİ Bilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

**YAŞLILARDA FARKLI GLOMERÜLER FİLTRASYON ÖLÇÜM YÖNTEMLERİNİN**

**KARŞILAŞTIRILMASI** başlıklı, Dr. Sevgi ARAS'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri

tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 05.06.2006

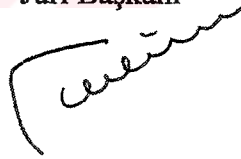
Ünvanı, Adı, Soyadı

DOÇ.DR.TESLİME ATLI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Geriatridilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı



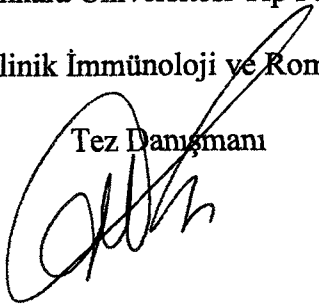
Ünvanı, adı, soyadı

PROF.DR. MURAT TURDAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı

Tez Danışmanı



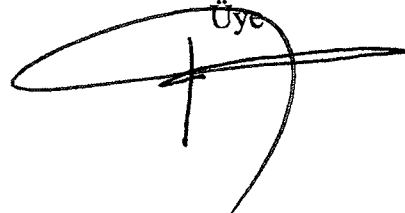
Ünvanı, adı, soyadı

DOÇ.DR. KENAN KEVEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nefroloji Bilim Dalı

Üye



## ÖNSÖZ

Teknoloji ve tıp alanındaki gelişmelere paralel olarak, son 50 yılda özellikle gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresi ve yaşlı nüfus oranı önemli ölçüde artmıştır. Ülkemizde de eski yıllara nazaran yaşlı nüfus oranı artmış ve artmaya devam etmektedir. Yaşlı nüfusun gençlerden farklı problemlere sahip olması, bu yaş grubundakilerin ayrı değerlendirme ihtiyacını doğurmuştur.

Geriatrici bilim dalı, diğer ülkelerde olduğu gibi fakültemiz bünyesinde bu ihtiyaç üzerine kurulmuştur. Ben şahsım adına, böyle bir yapılanmanın içerisinde olduğumdan dolayı mutluluk duymaktayım.

Bu vesile ile yetişmemde büyük emekleri geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Bülent ERBAY olmak üzere, tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Tez konumun seçimi, çalışmalarımın yürütülmesi ve hemen her aşamada yardım ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Murat TURGAY ve Doç. Dr. Teslime ATLI'ya; Nükleer Tıp tetkiklerinin yapılmasında yardımcı olan Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Özlem KÜÇÜK, Uzman Dr. Burcu GÜLEV ve Uzman Dr. Hülya KULAK'a; bana her konuda yardımcı olan arkadaşım Uzman Dr. Murat VARLI'ya; ayrıca bana Geriatrici Bilim Dalı'nın geniş ufkunu gösterip, bu bilim dalına yönelmeme vesile olan saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN'a en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım .

Saygılarımla  
Dr. Sevgi ARAS

## İÇİNDEKİLER

|                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------|-----|
| Kabul ve onay                                                | i   |
| Önsöz                                                        | ii  |
| İçindekiler                                                  | iii |
| Simgeler ve kısaltmalar                                      | iv  |
| Tablolar dizini                                              | v   |
| 1.GİRİŞ                                                      | 1   |
| 2.GENEL BİLGİLER                                             | 6   |
| 2.1. Epidemiyoloji                                           | 6   |
| 2.2. Yaşlanma böbrekte meydana gelen değişiklikler           | 6   |
| 2.2.1. Anatomik değişiklikler                                | 7   |
| 2.2.2. Fizyolojik değişiklikler                              | 8   |
| 2.2.3. Yaşlıda sıvı ve elektrolit dengesi                    | 8   |
| 2.3. Glomerüler fonksiyon testleri                           | 10  |
| 2.3.1. Glomerüler filtrasyon ve glomerül filtratı            | 10  |
| 2.3.2. Glomerüler filtrasyon hızı                            | 11  |
| 2.3.3. GFR'nin kullanıldığı yerler                           | 13  |
| 2.3.4. GFR ölçümünde kullanılacak ideal maddenin özellikleri | 14  |
| 2.4. GFR ölçüm yöntemleri                                    | 14  |
| 2.4.1. Kreatinine dayalı yöntemler                           | 16  |
| 2.4.1.1. Serum kreatinini                                    | 16  |
| 2.4.1.2. Kreatinin klirensi                                  | 17  |
| 2.4.1.3. Kreatinin klirens formülleri                        | 20  |
| 2.4.2. Radyoizotopik ajanların klirensinin ölçümü            | 22  |
| 2.4.3. Tc- DTPA ile GFR ölçümü                               | 23  |
| 2.4.3.1. Kamera yöntemi                                      | 23  |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM                                           | 25  |
| 3.1. Verilerin toplanması                                    | 25  |
| 3.2. Tc-DTPA hazırlanması                                    | 26  |
| 3.3. Kamera çekim prosedürü                                  | 27  |
| 3.4. İstatistiksel değerlendirme                             | 27  |
| 4.B UYGULAR                                                  | 28  |
| 5. TARTIŞMA                                                  | 34  |
| 6.SONUÇLAR                                                   | 42  |
| ÖZET                                                         | 44  |
| SUMMARY                                                      | 46  |
| KAYNAKLAR                                                    | 48  |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**KBY:** Kronik böbrek yetmezliği

**ABY:** Akut böbrek yetmezliği

**GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı

**Skr:** Serum kreatinini

**ADH:** Antidiüretik hormon

**<sup>99m</sup>Tc- DTPA:** <sup>99m</sup>Teknesyum - Dietilentriaminpentaasetikası

**KrKl:** 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi

**CG:** Cockcroft-Gault formülü

**CGa:** Aktüel ağırlığa göre CG formülü

**CGi:** İdeal ağırlığa göre CG formülü

**MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease formülü

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**NKF/KDOQI :** National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Initiative

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 2.1:** Yaşlıda GFR'yi değiştiren sebepler

**Tablo 2.2:** GFR ölçümünde kullanılan metotlar

**Tablo 2.3:** Yaş ve cinsiyete göre KrKl değerleri

**Tablo 4.1:**Hastaların demografik özellikleri

**Tablo 4.2:** Sonuçlar

**Tablo 4.3:**GFR metotlarının korelasyon analizi

**Tablo 4.3:** <sup>99m</sup>Tc- DTPA ile diğer metotların regresyon analizi



## 1.GİRİŞ

Yaşlanma her canlıda görülen, intrauterin yaşamda başlayıp ölüme kadar devam eden, tüm sistemleri etkileyen bir süreçtir. Bu süreç içerisinde organizmada molekül, doku, organ ve sistem düzeyinde, zamanın ilerlemesi ile ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gerçekleşmektedir (1). Yaşlılık biyolojik, sosyal, ekonomik ve kronolojik ölçütleri olan bir kavramdır. Kronolojik olarak yaşlılığın başlangıcı 65 yaş olarak kabul edilmekle birlikte yaşlanma sürecinde bireysel farklılıkların önemi vurgulanmaktadır (2).

Sağlığa ve sağlık hizmetlerine verilen önemin artması ile yaşlı lehine de geniş demografik veriler, özellikle gelişmiş ülkelerde çarpıcı bir şekilde gözlenmektedir. Gelişmiş ülkelerde 65 yaş ve üzerindeki nüfus, toplam nüfusun %12-22'sini oluştururken, bu oran gelişmekte olan ülkelere %4-8'dir (3).

Gelişme sürecinde olan ülkemizde, toplam nüfus içinde 65 yaş üzeri grupla birlikte, doğumda beklenen yaşam süresi de artmıştır. Altmışbeş yaş ve üzeri nüfus 2005 yılında, toplam nüfusun %6.3'ünü oluştururken, 2010 yılında bu oranın %7.1 olması beklenmektedir. Doğumda beklenen yaşam süresi kadında 72.7, erkekte 68 yıl iken; 2010 yılında bu sürenin kadında 73.8, erkekte 69 yıl olacağı tahmin edilmektedir (4).

Ortalama yaşam süresinin ve yaşlı nüfusun artışı, bu popülasyona özgü sağlık problemlerinin görülme sıklığında da artışı beraberinde getirmektedir. Bireysel farklılıklar göstermekle birlikte, yaşlanma sürecinde hemen hemen tüm sistemlerin anatomisinde değişme, fonksiyonlarında azalma olur. Uzun yaşamının bedeli olarak kişi çevresel stres faktörleri ve hastalıklara daha fazla maruz kalır. Bu yüzden yaşlıda diabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek ve kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklar daha sık görülmektedir.

Yaşlanma ile birlikte diğer organlarda olduğu gibi, böbreklerin de anatomi ve fonksiyonlarında değişiklikler olmaktadır. Sağlıklı bir insan 90 yaşına geldiğinde böbrek kitlesinin yaklaşık %30'nu kaybeder (5). Aynı zamanda yapılan çalışmalarla glomerüler filtrasyon hızının bireysel farklılıklar

göstermekle birlikte 30 yaşından itibaren her yıl ortalama olarak 0.8 ml/dak azaldığı bildirilmiştir (6). Diabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği gibi kronik hastalıkların kontrolsüzlükleri ve uzun dönem sonrası etkileri yaşlılarda böbrek hasarına yol açan en önemli sebeplerdendir. Yaşlanma ile rezervleri azalmış böbrekte meydana gelen bu hasar yaşlıyı daha kolay dekompanse hale getirmektedir. Bu yüzden yaşlılarda Akut Böbrek Yetmezliği (ABY) insidansı yüksektir.

Geriatric popülasyonda sağlık problemlerinin fazla oluşu çoklu ilaç kullanımını beraberinde getirmektedir. ABD'de 2590 hastayı içeren bir çalışmada, ilaç kullanımının en çok 65 yaş üstü kadınlarda olduğu saptanmıştır. Bunların %12'sinin en az on, %23' ünün ise en az beş ilaç kullandığı saptanmıştır (7).

İlaçların klirensinde böbreklerin önemi büyüktür. Böbrekten atılımı olan herhangi bir ilacın toksik olmayan dozları bile, böbrek hasarı oluşmuş yaşlıda kolayca toksisiteye neden olabilmektedir. Ayrıca böbreklere toksik olan ilaçlar, böbrek kapasitesinin sınırda olduğu yaşlı hastalarda stabil tablonun bozulup, kötüleşmesine yol açabilmektedir.

Pulmoner emboli, malignite ve koroner arter hastalığı gibi hastalıkların yaşlılardaki artmış insidansı, bu yaş grubuna radyokontrast gerektiren tetkiklerin sıkça yapılmasına yol açmaktadır. Geriatric hasta grubunda yapılan bir çalışmada, klinik olarak saptanabilen radyokontrasta bağlı nefrotoksisite %7 olarak saptanmıştır (1).

Yaşlılarda, yukarıda anlatılan özelliklerinden dolayı Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) görülme riski fazladır. US Renal Data System 2000 yılı raporunda diyaliz tedavisindeki geriatric hasta popülasyonunun arttığı bildirilmektedir (8).

Türkiye'deki durum gelişmiş ülkelerden farklı değildir. Sağlık harcamalarının KBY'li yaşlılara renal replasman tedavisi için artacağı kesindir. Bu amaçla böbrek hastalığına yakalanma riski yüksek olan yaşlı popülasyonda böbrek fonksiyonlarını ölçmek, takip etmek önem arz etmektedir.

Böbrek fonksiyonlarını yansıtan en ideal test "Glomerüler Filtrasyon Hızı"dır (GFR). Her iki böbrekte bir dakikada oluşan glomerül filtrat miktarına "GFR" adı verilir (9). NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Initiative) 2002 kılavuzu kronik böbrek hastalığını GFR'ye göre 5 evreye ayırmıştır . Bu kılavuzda GFR'nin üç aydan daha fazla süre ile 60 ml/dak/1.73m<sup>2</sup> 'nin altında olması "Kronik Böbrek Hastalığı" olarak tanımlanmıştır (10).

GFR'nin azalması, özellikle yaşlılarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite için bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Çalışmalarda, GFR değerinin 60 ml/dak ve altındaki değerlerde kardiyovasküler risk artışının belirgin olduğu gösterilmiştir (11). Maaravi ve arkadaşlarının 70 yaş ve üstü 445 hastada yaptığı bir çalışmada GFR değeri 60ml/dak'nın altında olan hastaların 12 yıllık mortaliteleri %38.7 iken, üstünde olanların %27 olarak bulunmuştur. Yüksek GFR'si olan grubun diğer gruptan ortalama 3 yıl daha fazla yaşadığı saptanmıştır (12).

Serum kreatinini (Skr) rutinde böbrek fonksiyonlarının tahmininde kullanılsa da, yaşlılarda güvenilir bir belirteç değildir. Yaşlının GFR değeri kabul edilebilir sınırların altında olduğunda bile Skr normal sınırlar içerisinde olabilir. Yaşlanma ile birlikte azalan kas kitlesi ve özellikle protein kısıtlı beslenme şekli Skr'nin düşük ölçülmesine yol açar. Bu durum yaşlılarda böbrek yetmezliğinin saptanmasının ve nefroloji kliniğine yönlendirilmesinin gecikmesine neden olmaktadır. Bu yüzden yaşlılarda KBY'e bağlı erken mortalite gençlerden daha fazladır (13).

Skr'nin kullanılmasının getirdiği dezavantajlardan dolayı GFR hesaplamada farklı tekniklerin kullanma zorunluluğu doğmuştur. GFR hesaplamada altın standart "inülin klirensidir" (14). Fakat bu tekniğin uygulanması zor ve pahalıdır. Radyoizotopik maddeler ile GFR ölçümü diğer alternatif yöntemdir. GFR ölçümünde <sup>99m</sup>Tc-DTPA, <sup>125</sup>I-iyotalamat, <sup>51</sup>Cr-EDTA gibi radyoaktif maddeler kullanılmaktadır. Bu maddeler, inülinin birçok özelliğine sahiptir ve yapılan çalışmalarda inülin klirensi ile yüksek korelasyon gösterdikleri saptanmıştır. Bu yöntemlerin pahalı olması, her merkezde yapılabilirliğinin olmaması gibi dezavantajları vardır (15).

Bu dezavantajlar klinisyenleri pratik, ucuz ve ideale yakın sonuç veren formüller üretmeye yöneltmiştir. Cockcroft – Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (KrKl) gibi formüller bu ihtiyaç üzerine doğmuştur. Bu formüllerin referans kabul edilen yöntemlerle karşılaştırmalı çalışmalarında GFR değerini doğruya yakın oranda tahmin ettikleri saptanmıştır.

Levey arkadaşları 1999 yılında, ortalama yaşları 51, ortalama Skr değerleri 2.3 mg/dl olan 1628 hastada MDRD çalışmasını yapmışlardır. Bu çalışmada MDRD ve KrKl formülü referans metot olarak  $^{125}\text{I}$ -iyotalamat ile karşılaştırmıştır. Her iki formül ile referans metot arasında korelasyon saptanırken, MDRD ile bu korelasyon daha yüksek olarak saptanmıştır (16). Bertolotus ve arkadaşlarının 2001 yılında ortalama yaşları 40 olan sağlıklı erişkinlerde yaptıkları çalışmada,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA, MDRD ile yüksek korelasyon gösterirken, CG formülü ile anlamlı korelasyon saptanamamıştır (17). İngiltere’de böbrek nakli için uygun donör seçiminde ideal GFR yöntemini belirlemek amacı ile 117 sağlıklı yetişkinde,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA,  $^{125}\text{I}$ -iyotalamat metotları ile MDRD ve CG formülleri karşılaştırılmıştır.  $^{125}\text{I}$ -iyotalamat ile CG ve MDRD arasında zayıf korelasyon saptanırken;  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA ile daha yüksek korelasyon saptanmıştır (18).

Maalesef genç erişkinlerde bile en sık kullanılan formüllerin hiçbirisi kesin ve optimal bir sonuca ulaşmamıştır. Dahası en sık kullanılan CG ve MDRD formülleri arasında 65 yaş üstü hastalarda önemli farklılıklar olduğu dikkati çekmiştir. Ortalama yaşları 77.8 olan, 7747 kişide yapılmış GIFA (Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell’Anziano) adlı çalışmada CG ve MDRD formülleri karşılaştırılmıştır. İki formül ile hesaplanan GFR değerleri arasında tutarlılık saptanmakla birlikte, özellikle zayıf yaşlılarda bu tutarlılığın azaldığı gösterilmiştir (19).

Normal böbrek fonksiyonuna sahip, malnütrisyonu olmayan 81 ve 96 yaş arasındaki kişilerde yapılan bir çalışmada, CG formülünün radyoizotopik yöntem olan  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA’ya göre daha düşük GFR tahmini yaptığı saptanmıştır(20). Yine radyoizotop olan  $^{51}\text{Cr}$ - EDTA ile CG, MDRD ve KrKl formüllerinin lineer regresyon analizi ile karşılaştırıldığı 69-92 arası yaş

grubundaki sağlıklı 52 hastanın olduğu bir çalışmada, her üç formln radyoizotopik yöntem ile yüksek korelasyonu gösterilmiştir (21).

Bir çok çalışma için dışlanma kriteri olan hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı, geriatric populasasyonda sıktır. Bu yüzden bu yaş grubunda olgu sayısının çok, karşılaştırılacak grupların homojen olduğu, güvenilir çalışmaların yapılması oldukça zordur. Geriatric populasasyonda takip ve tedavide yönlendirici olacak çalışmalara ihtiyacın olduğu tartışılmazdır.

Biz de bu amaçla, böbrek yetmezliği açısından yüksek riske sahip olan yaşlılarda, GFR tayininde kullanılan metotları karşılaştırmayı planladık. Inlin klirensi ile yapılan çalışmalarda yüksek korelasyona sahip, diğer radyoizotopik yöntemlere göre hazırlanması daha pratik ve ucuz olan, hastanemizde kolaylıkla yapılabilen <sup>99m</sup>Tc-DTPA ile llen GFR yöntemini referans metot olarak seçtik ve rutinde sık kullandığımız 24 saatlik idrarda KrKI, MDRD, CG formllerini bu referans metot ile karşılaştırıp hasta populasyonumuz için en ideal olan GFR yöntemini belirlemeye çalıştık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Epidemiyoloji**

Geriatric populusyonda, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, diabetes mellitus, aterosklerotik damar hastalıkları gibi hastalıklara çok sık rastlanması nedeni ile böbrek hastalıklarının prevalansı artmıştır. Bu yaş grubunda böbrek hastalıklarının görülme sıklığı açısından kadın ve erkek arasında fark yoktur.

Amerika Birleşik Devletlerinin verilerine göre, 65 yaş ve üstü kişilerin %20'sinde değişik derecelerde böbrek yetmezliği mevcuttur. Bu oran diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalar çıkarıldığında bile %10.8 olarak bulunmuştur ve 60 yaşın üstündeki 6.6 milyon kişinin GFR'lerinin 60ml/dak'nın altında olduğu bildirilmektedir (22,10).

Yapılan çalışmalarda, 50 yaşın altındakilerde ABY insidansı milyon nüfus başına 17 iken, bu oran 80-89 yaş grubunda milyon nüfus başına 949 olarak bulunmuştur (23). Koroner cerrahi geçiren tüm hastalarda operasyon sonrası ABY oranı %1.2 iken; 80 yaş üstünde bu oran %52 olarak saptanmıştır(24). KBY nedeni ile kronik diyaliz programında olan hastaların %60'ı, 65 yaş üzerindedir (25). US Renal Data System 2000 yılı raporuna göre diyaliz tedavisindeki geriatric hasta populusyon oranı artmaktadır. 1990-1998 yılları arasında 20-44 yaş grubunda artış hızı %37.5 olarak gerçekleşirken, 65 yaşın üstünde artış hızı %80.9 olmuştur. Yıllık mortalite 20-24 yaş grubunda 1000 hasta yılına 38 ölüm ile ifade edilirken, 80-84 yaş grubunda oran 466'dır (8).

### **2.2. Yaşlanma ile böbrekte meydana gelen değişiklikler**

Normal yaşlanma ile birlikte böbreklerde hem yapısal hem de fonksiyonel değişiklikler olur. Bu değişiklerin meydana gelmesinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceği öne sürülmüştür (22).

Böbrek fonksiyonlarında azalma, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere tüm ölüm nedenleri için bir risk faktörüdür (26). Son dönem böbrek hastalığı sıklığı ileri yaş grubunda, ge hastalarla karşılaştırıldığında

5 kat daha fazla artmıştır. Aynı zamanda yaşlılar kronik hastalıklar ve bunların akut komplikasyonları nedeni ile çok sayıda ve bazen birbiri ile etkileşen ilaçlar kullanmak zorundadırlar. Bu ilaçların çoğunun klirensi böbrekler tarafından olmaktadır. Terapotik indeksi dar olan ilaçlar yaşlıda daha fazla toksisiteye neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde bile, polikliniğe başvuran yaşlı hastaların 1/3' ünde en az bir yan etki gözlenir ve bu yaş grubunda hastaneye yatış nedenleri arasında ilaçlara bağlı yan etkiler yaklaşık 1/5 oranında yer tutmaktadır (27). Bu nedenlerden dolayı anatomik, fizyolojik ve patolojik değişikliklerin klinisyen tarafından bilinmesi, hastalık ve stres anında yaşlılarda böbrek fonksiyonlarında veya sıvı elektrolit dengelerinde ortaya çıkabilecek bozuklukların tedavisi açısından önem taşır.

### **2.2.1. Anatomik değişiklikler**

İlerleyen yaşla birlikte böbrek kitlesi azalır. Otuz yaşında 200-270 gr olan böbrek kitlesi, 90 yaşında %20-30 oranında azalarak 180-200 gr'a düşer (2). Bu kitle kaybı sırasında medulla dokusu korunmakta ve kayıp esas olarak korteks dokusundan olmaktadır (28).

Böbrek kitlesinde değişikliklerle beraber, glomerül sayısı da yaşlanma ile azalmaktadır. Glomerüllerde skleroz ve hiyalinizasyon 30 yaşından itibaren başlamaktadır. Işık mikroskopisinde tamamen skleroze olmuş glomerül oranı 30 yaşında %1-2 iken, 70 yaşında bu oran ortalama %10-12'ye ulaşmaktadır. Yaşla artan glomerülosklerozisin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Glomerülosklerozisten sorumlu bir gen henüz bilinmemektedir. Ancak diyetteki protein ve lipid içeriğine, toksik maddelere, immunolojik ve hemodinamik mekanizmalara dayandırılan teoriler öne sürülmüştür. Glomerül yapısı mikroskopik olarak incelendiğinde yaşlanma ile bazal membranın kalınlaştığı ve glomerül yüzey kesit alanının küçüldüğü görülmektedir.

Tübül hücre membranında da kalınlaşma ile beraber tübüler atrofi ve intertisyel fibrozis yaşlanma ile ortaya çıkan diğer anatomik değişikliklerdir.

Hipertansiyon veya böbreği etkileyen diğer sistemik hastalıklar olmaksızın, yaşlanma ile arteriyol ve büyük damar duvarlarında intimal kalınlaşma ve buna eşlik eden sklerotik değişiklikler oluşur (25).

### 2.2.2. Fizyolojik değişiklikler

Yaşlanma ile birlikte böbrek fizyolojisinde önemli değişiklikler meydana gelir. Renal plazma akımı 30 yaşında 600 ml/dak iken, her on yılda %10 azalarak 80 yaşında 300 ml/dak'ya iner. Böbrek vericilerinde yapılan çalışmalarda kan akımının kortekste daha belirgin olarak azaldığı ve medüller kan akımının korunduğu görölmüştür. Bu azalmaya hem afferent hem de efferent arteriyol rezistanslarındaki artış eşlik eder. Muhtemelen artmış efferent arteriyol rezistansının ve filtrasyon fraksiyonu yüksek olan jukstaglomerüler nefronların kan akımının rölatif olarak korunduğu ve bunun sonucunda da yaşlanma ile filtrasyon fraksiyonunun arttığı bildirilmiştir (5). Bunun yanı sıra GFR'nin 30 yaşından itibaren her yıl 0.8 ml/dak azaldığı gösterilmiştir(6).

Başlangıçta, yaşlanma ile azalan nefronlarda oluşabilecek glomerüler hiperfiltrasyonun ilerleyici tarzda böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olduğu düşünölmüştür. Ancak yapılan hayvan çalışmaları tek nefrondaki GFR'nin yaşlanma ile değişmediğini göstermiştir. Bu nedenle GFR'daki azalma sadece oluşan anatomik değişikliklere ikincil azalan nefron sayısı ile ilintili görölmektedir (5).

Yaşlanma ile azalan glomerüler filtrasyon ve kan akımı prerenal akut böbrek yetmezliğinin geriatric popülasyonda daha sık görölmesine neden olur.

### 2.2.3. Yaşlılarda sıvı elektrolit dengesi

Yaşlılarda sıvı ve elektrolit denge bozuklukları oldukça sık görölmektedir. Bunun temel nedeni sıvı ve elektrolit dengesini kontrol eden fizyolojik süreçlerde yaşla birlikte ortaya çıkan değişikliklerdir.

Yaşla birlikte vücutta var olan toplam su miktarı azalmaktadır. İdeal kilodaki genç bir insanda vücut kitlesinin yaklaşık %60'ı su iken, yaşla birlikte bu değer azalmakta ve %50'ye, hatta daha altına inmektedir (6). Yaşlılarda opioid kontrollü susama merkezindeki değişikliklere bağlı olarak susama hissi azalmıştır. Bu yüzden bu yaş grubunda dehidratasyon riski fazladır. Aynı zamanda maksimum su diüresi varlığında serbest su klirensi ileri derecede

azalmıştır. Bu durum yaşlıda volüm yüklenmesinin ve hiponatreminin sık görülmesine neden olur (29).

Böbreklerin idrarı konsantre ve dilüe etme yeteneği yaşla birlikte azalır. Genç bir insanda maksimum idrar ozmolalitesi 1200 mOsm/kg iken, sağlıklı bir yaşlıda bu değer 700-800 mOsm/kg'dır. Maksimum idrar ozmolalitesindeki bu azalma, yaşlılarda görülen noktürinin nedenlerinden birisidir. İdrar konsantrasyonunun azalmasının antidiüretik hormona (ADH) böbreğin verdiği cevabın azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu yetersizliğin medüller solit birkimindeki azalmaya mı yoksa ADH'a reseptör düzeyinde tübüler cevap azalmasına mı bağlı olduğu açık değildir. Yaşlılarda ADH kan düzeyi gençlerden yüksektir (30).

Böbreğin dilüsyon kapasitesindeki azalmanın altında yatan en önemli etkenin yaşlanmaya bağlı olarak GFR' da azalma olduğu düşünülmektedir.

Yaşlılarda aldosteron salınımı da bozulmuştur. Tuz ve ekstraselüler hacim azalmasına adaptasyon yaşlılarda çok kısıtlıdır. Düşük sodyumlu diyet verilen yaşlılarda sodyum atılımının dengeye gelmesi gençlere kıyasla 2-3 kat daha uzun zamanda olmaktadır (30).

Yaşlanma ile meydana gelen bu fizyolojik değişiklikler normal koşullarda yaşlıda sıvı ve elektrolit dengesini olumsuz etkilememektedir. Aynı değişiklikler hastalık, stres, ilaçlar gibi faktörlerin varlığında sıvı ve elektrolit dengesinin, yaşlılarda gençlere kıyasla daha sık ve bazen daha ağır düzeyde bozulmasına yol açmaktadır. Yaşlılarda akut böbrek fonksiyon bozukluğunun yarısından prerenal azotemi sorumludur. Tablo zamanında tanı konması ve uygun replasman tedavisi ile düzeltilebilir. Bu şekilde yaşlılarda böbrek fonksiyonunun %60 olguda normale döndüğü bildirilmektedir. Bu tabloya erken müdahale edilmez ise akut tübüler nekroz sıklıkla gelişebilir (31).

Konjestif kalp yetmezliği, kusma, ishal, gastrointestinal sistem kanmaları, majör cerrahiler, bilinçsiz diüretik kullanımı yaşlı bireylerde prerenal ABY'nin en sık nedenleridir. İskemik akut tübüler nekrozun yanısıra yaşlılarda aminoglikozit ve radyokontrast maddeye bağlı ABY riskinin arttığı da bildirilmiştir. Yaşlılarda efektif plazma volümünün azaldığı koşullarda veya ateromatöz iskemik böbrek varlığında bu yaş grubunda sık kullanılan non-

steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri böbrek fonksiyon bozukluğuna ve ABY'e neden olmaktadır (32).

Sonuç olarak böbrek yetmezliği yaşlıda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Aynı zamanda özellikle son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara yapılan sağlık harcamaları büyük rakamlara ulaşmıştır. Bu nedenle böbrek hastalarında morbidite ve mortaliteyi engelleyen tedavinin böbrek hasarı minimal düzeydeyken başlanması gereklidir. Bu amaçla atılması gereken ilk adım, böbrek hastalığı gelişme riski yüksek hastaları takibe alarak erken dönemde tedaviye başlamak olmalıdır. Geriatri popülasyonu böbrek hastalığı gelişme riski en fazla olan yaş grubunu oluşturmaktadır. Böbrek yapı ve fonksiyonundaki değişiklikleri erken dönemde gösteren laboratuvar testleri tedavinin başlama zamanını gösteren önemli bir uyarıcıdır. Böbrek fonksiyonundaki anormallikleri erken belirlemede kullanılan en iyi testlerden birisi GFR'yi belirleyen test grubudur.

## **2.3. Glomerüler fonksiyon testleri**

### **2.3.1 Glomerüler filtrasyon ve glomerül filtratı**

Glomerülden Bowman kapsülüne filtre olan sıvıya glomerül filtratı, glomerül kapillerinin membranına da glomerül membranı adı verilir. Glomerül membranı üç tabakadan oluşur; kapillerin endotel tabakası, bazal membran ve glomerül kapillerin dış yüzeylerindeki epitelyum tabakası.

Çok tabakalı bir yapıya sahip olmasına rağmen glomerül membranının geçirgenliği diğer kapillerden 100-500 kat daha yüksektir. Bununla birlikte geçirdiği moleküllerin büyüklüğü yönünden yüksek seçicilik gösterir. Plazma proteinlerinin tümüne geçirgen değildir. Örneğin molekül ağırlığı 69.000 dalton olan en küçük plazma proteini albuminin ancak %0.005' i glomerülden filtre olur. Fakat molekül ağırlığı 5200 dalton olan inülin gibi plazmada erimiş halde bulunan diğer maddeler su kadar kolay filtre olur.

Glomerül filtratının bileşimi kapillerin arteriyal uçlarından interstisyel aralığa filtre olan sıvının hemen tamamen aynıdır. Pratik olarak glomerül

filtratı plazmanın aynısıdır, ancak içindeki protein miktarı eser miktarda olup önemsizdir(9).

### 2.3.2. Glomerüler filtrasyon hızı

Her iki böbrekte bir dakikada oluşan glomerül filtrat miktarına “Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)” adı verilir. Normal bir şahısta 125 ml/dak/1.73m<sup>2</sup> kadardır. Filtratın %99'u tübüllerden geri emilirken, geri kalanı 1-2 litrelik kısmı günlük idrar olarak atılır.

GFR, böbrek fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve en spesifik ölçüsüdür. GFR, fonksiyonel nefron sayısının göstergesi olarak düşünülebilir. Bireyin sahip olduğu nefron sayısı, böbrek hastalığına yakalanabilirliğini gösterebilir. Yaşlanma ile birlikte özellikle böbrek korteks kitlesinin azalması GFR'nin gençlere göre daha düşük olmasını açıklamaktadır.

GFR; glomerüler kapiller duvar geçirgenliği, filtrasyon yüzey alanı ve net filtrasyon basıncı ile orantılıdır.

GFR aşağıdaki şekilde formüle edilebilir:

$$\text{GFR} = L_p \times S \times (\Delta \text{Hidrostatik basınç} - \Delta \text{Onkotik basınç})$$

$\Delta$  : Fark,  $L_p$  :Kapiller duvar geçirgenliği,  $S$  : Filtrasyon alanı

Glomerüler filtratın oluşum hızı, hidrostatik ve onkotik kuvvetler arasındaki dengeye bağlıdır. Glomerüldeki net filtrasyon basıncı; net hidrostatik basınç ve net onkotik basınç arasındaki farktır. İdrar oluşundaki ilk basamak dışı doğru olan net basıncın (filtrasyon basıncı) etkisiyle kanın yarı geçirgen glomerüler kapiller duvardan filtre olmasıdır (9).

Glomerüler kan akımı, kapiller duvar geçirgenliği ve basınç değerlerini değiştiren faktörler GFR'yi etkileyebilir. Yaşlıda normal yaşlanma süreci içerisinde azalan renal plazma akımı ve glomerüler yüzey alanı, artan afferent arter rezistansı GFR'nin azalmasına neden olan faktörlerdendir (9,25).

NKF/KDOQI 2002 kılavuzu kronik böbrek hastalığını GFR'ye göre evrelendirmiştir. Bu kılavuzda GFR'nin 60- 89 ml/dak/1.73m<sup>2</sup> arasındaki

değerleri “hafif derecede böbrek yetmezliği”, 30-59ml/dak/1.73m<sup>2</sup> “orta derecede böbrek yetmezliği”, 15-29 ml/dak/1.73m<sup>2</sup> arası değerleri ise “ileri derecede böbrek yetmezliği” olarak sınıflandırılmıştır (10).

**Tablo 2.1 Yaşlıda GFR’yi değiştiren sebepler**

| <b>GFR’nin arttığı durumlar</b>                                                                                                                                       | <b>GFR’nin azaldığı durumlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Artmış kardiyak output:</b><br>Yanık<br>Karbondioksit toksisitesi<br>Yüksek proteinli diyet<br>Hiperkatabolik durum<br>Anemi<br>Bazı ilaçlar (klonidin, diltiazem) | <b>Azalmış renal kan akımı:</b><br><b>Prerenal nedenler:</b><br>Şok, hemoraji, dehidratasyon, konjestif kalp yetmezliği, siroz, adrenal yetmezlik vs.<br><b>İntrensek renal hastalıklar:</b><br>Glomerülonefrit, nefrotik sendrom, akut tübüler nekroz, piyelonefrit, interstisyel nefrit, amiloidozis, papiller nekroz, multipl myelom vs.<br><b>Üriner akımda postrenal obstrüksiyon</b><br><b>Bazı ilaçlar</b> (kortizon, diüretikler, antibiyotikler vs.) |

### 2.3.3 GFR’nin kullanıldığı yerler

GFR’nin belirlenmesi, böbrek fizyopatolojisinin ve fonksiyone böbrek kitlesinin bir göstergesi olarak kullanılan önemli parametrelerden biridir. Nefron sayısının yarısının kaybına rağmen GFR’de %20-30 oranında düşme olur. Bu kalan nefronların kompanzatuvar hiperfiltrasyonuna bağlıdır. GFR’deki düşme azalan nefron sayısı ile paralel olmamasına rağmen, böbrek fonksiyonlarındaki düşme en erken dönemlerde sadece GFR’de düşmeye neden olur ve böbrek hastalığının erken göstergesi olarak kullanılır. Tablo 2.1’de yaşlılarda GFR’nin arttığı ve azaldığı klinik durumlar özetlenmiştir.

Sonuç olarak GFR:

- 1- Nefro rolojik rahatsızlığı olan hastalarda böbrek fonksiyon durumunu incelemeye,
- 2- Hastalığın bulunması durumunda böbrek kitle fonksiyon değişikliklerini gözlemde,
- 3- Unilateral nefrektomi planlandığı zaman postoperatif fonksiyonun tahmininde,
- 4- Böbreklerden atılan potansiyel toksik ilaçların dozunu hesaplamada kullanılmaktadır.

#### **2.3.4. GFR  l  m nde kullanılacak ideal maddenin temel  zellikleri**

Sadece glomerüller tarafından filtre edilen maddenin klirensi, GFR  l  m nde kullanılabilir. GFR  l  m nde kullanılacak ideal madde:

1. Fizyolojik olarak inert olmalı,
2. Böbrek fonksiyonlarını etkilememeli,
3. Glomerüllerden serbestçe filtre olmalı,
4. T b llerden geri emilmemeli veya sekrete edilmemeli,
5. Böbrekte metabolize olmamalı, depo veya sentez edilmemeli,
6. Plazma proteinlerine bağlanmamalı,
7. Plazma konsantrasyonu sabit olmalıdır (33).

5000 Dalton ağırlığında, D- fruktoz ünitelerinden oluşan bir polisakkarit olan inülin yukarıdaki özelliklerin çoğuna sahiptir. GFR  l  m  için ideal bir ajan olarak kabul edilir. Çok yüksek dozlarda kullanılmadıkça hiçbir yan etkisi yoktur. In lin kullanılarak yapılan  alışmalar GFR  l  m  için "Altın Standart" olarak kabul edilir. Fakat klinikte uygulanabilirliği açısından pratik değildir. Bu yüzden klinisyenler inülin klirensi ölçümü ile uyumlu sonuçlar verebilecek pratik GFR  l  m teknikleri üzerine yoğunlaşmıştır. Tablo2.2'de GFR  l  m nde kullanılan maddelerin genel özellikleri özetlenmiştir (14).

## **2.4. GFR ölçüm yöntemleri**

GFR, fonksiyonel böbrek kitlesinin göstergesidir. Dolayısıyla GFR'de saptanan düşüş böbrek hastalığının en erken laboratuvar bulgusudur. GFR ölçümünde endojen veya eksojen bazı maddelerin böbrekler tarafından temizlenme kabiliyetlerinden yani klirensinden faydalanılabileceği gibi değişik formüller de kullanılabilir. GFR ölçüm yöntemlerini bazı başlıklar altında toplayacak olursak:

### **1-Kreatinine dayalı yöntemler:**

- Skr değeri
- 24 saatlik idrarda KrKl ölçülmesi
- Kreatinin klirens formülleri
  - Cockcroft -Gault formülü
  - MDRD formülü

### **2-Kreatinin dışı diğer endojen maddelerin klirensi**

### **3-Inülin klirensi**

### **4-Radyonüklid yöntemler**

**Tablo2.2 GFR ölçümünde kullanılan maddeler**

| <b>1. ENDOJEN MADDELER</b>             |  | <b>AVANTAJLARI-DEZAVANTAJLARI</b>                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kreatinin                              |  | Ucuz, düşük sensitivite ve spesifite                                                                                                                                                 |
| Üre                                    |  | Ucuz, düşük sensitivite ve spesifite                                                                                                                                                 |
| $\beta_2$ -mikroglobulin               |  | Sekresyonu ve reabsorbsiyonu yoktur, üretimi renal etkilerden bağımsızdır.                                                                                                           |
| Retinol-binding protein                |  | Sekresyonu ve reabsorbsiyonu yoktur, üretimi renal etkilerden bağımsızdır.<br>$\beta_2$ mikroglobulinden daha zor filtre edilir.                                                     |
| $\alpha_1$ -mikroglobulin              |  | Sekresyonu ve reabsorbsiyonu yoktur, üretimi renal etkilerden bağımsızdır.                                                                                                           |
| Sistatin –C                            |  | Sekresyonu ve reabsorbsiyonu yoktur, kreatinden daha sensitif ve spesifiktir. Ölçümü immunoassay ile yapılır.                                                                        |
| <b>2. EKSOJEN MADDELER</b>             |  |                                                                                                                                                                                      |
| <b>A. Radyoaktif İşaretli maddeler</b> |  |                                                                                                                                                                                      |
| $^{51}\text{Cr}$ - EDTA                |  | Zaman alıcıdır ve $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA'dan daha zor elde edilir.                                                                                                                  |
| $^{131}\text{I}$ -iyodoasetat          |  | Zaman alıcıdır.                                                                                                                                                                      |
| $^{131}\text{I}$ -hippuran             |  | %30'u proteine bağlanır.                                                                                                                                                             |
| $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA               |  | <b>Kolay elde edilir, zaman uzarsa proteinlere bağlanabilir.</b>                                                                                                                     |
| $^{125}\text{I}$ -iyotalamate          |  | Zaman alıcıdır, sürekli infüzyon gerektirir.                                                                                                                                         |
| <b>B.Nonradyoaktif maddeler</b>        |  |                                                                                                                                                                                      |
| Iohexol                                |  | Pahalı bir yöntemdir.                                                                                                                                                                |
| Inulin                                 |  | Altın standarttır, zaman alıcı ve zor bir testtir, analizin spesifitesi düşüktür. Dengede bir plazma düzeyi için sabit bir infüzyon ve mesane kateteri gerektirmesi pratik değildir. |

## **2.4.1. Kreatinine dayalı yöntemler**

### **2.4.1.1. Serum kreatinini (Skr)**

GFR'nin belirlenmesinde kullanılan indirekt testlerden birisi de Skr düzeyidir. Kreatinin, kreatin ve fosfokreatinin bir metabolik ürünü olup kasta yoğun olarak bulunur.

Hergün kastaki bir miktar serbest kreatin (yaklaşık %1-2'si) spontan ve geri dönüşümsüz olarak kreatinine dönüşür.

Kreatinin, glomerüllerden serbestçe filtre olur, renal tübüllerden ihmal edilebilir düzeyde geri emilir. Renal proksimal tübüllerden sekresyonu %7-10 civarındadır. Ancak Skr düzeylerinin artmasıyla küçük olan kreatinin sekresyonu belirgin şekilde artar. Günlük üretilen kreatinin miktarı kas kitlesiyle ilişkilidir ve günden güne önemli değişiklik göstermez. Hiçbir böbrek problemi olmayan bireylerde, kreatinin atılımı ile kreatinin üretimi birbirine eşittir. Erkeklerde günlük kreatinin atılımı genel olarak 14-26 mg/kg, kadınlarda 11-20 mg/kg'dır. Normal Skr değerleri yetişkin erkekte 0.8-1.3 mg/dl, kadında 0.6-1mg/dl arasında değişir. Böbrek patolojisi söz konusu olduğunda ise atılan miktarda azalma olur ve Skr konsantrasyonu yükselir (9).

GFR'de olması muhtemel değişiklikler KrKl'ye nazaran daha basit bir test olan Skr ölçümü ile kontrol edilebilir. GFR ile Skr düzeyleri arasında sıkı bir ilişki bulunmasına rağmen Skr düzeyleri, ani GFR değişimlerine uyum sağlayamaz. Akut renal yetmezlikte GFR 120 ml/dak'dan 12 ml/dak'ya varan ani düşüşe rağmen kreatinin tübüler atılımının artması nedeni ile Skr düzeylerinde beklenen değişiklik izlenmeyebilir. Skr düzeyleri zamanla yavaş bir artış gösterir. GFR ancak normalin yarısı düzeyine indiğinde Skr düzeyi referans aralığının üzerine çıkabilmektedir (34).

Skr düzeyi yaşla azalan GFR'nin sağlıklı göstergesi olmamaktadır. Çünkü kas kitlesi de GFR hızına benzer şekilde yaşlanma ile azalmaktadır. Kas kitlesi 25 yaşında vücut ağırlığının%19 iken, 70 yaşında bu oran %12'sine inmektedir(5).

Bu nedenle GFR'nin belirlenmesinde tek başına Skr düzeyi doğru bir test değildir. Böbrek hasarını erken gösteren bir belirteç değildir

#### 2.4.1.2. Kreatinin klirensi

GFR hesaplanmasında 24 saatlik idrar toplanarak saptanan KrKI böbrek fonksiyonunun saptanması için halen en yaygın kullanılan yöntemdir. KrKI'nin normal değerleri, kadında  $95 \pm 20$  ml dakika, erkekte  $120 \pm 25$  ml/dakika'dır 30 yaşından sonra her dekatta GFR yaklaşık 10 ml/dakika azalır. Yaşlanmaya bağlı azalan KrKI nefron kaybına bağlıdır. KrKI yaşa bağlı azalsa dahi Skr konsantrasyonu normal kalabilir. Tablo2.3'de yaş ve cinsiyete göre KrKI değerleri verilmiştir.

Kreatinin glomerülden serbestçe filtre olur, böbrekte emilmez veya metabolize edilmez. Kreatinin filtrasyon markırı olarak en önemli dezavantajı, tübüler sekresyona uğramasıdır. Eğer tübüler sekresyon ihmal edilirse aşağıdaki denklem ortaya çıkar(9,35):

$$\begin{aligned} \text{Filtre olan kreatinin} &= \text{Atılan kreatinin} \\ \text{GFR} \times \text{Plazma(kr)} &= \text{İdrar miktarı(ml/dak)} \times \text{İdrar (kr)} \\ \text{GFR} \times \text{Pkr} &= \text{V} \times \text{İkr} \\ \text{GFR} &= \text{İkr} \times \text{V} / \text{Pkr} \end{aligned}$$

kr=kreatinin, Pkr = Plazma kreatinini, İkr = İdrar kreatinini, V= İdrar volümü /dk

NKF/KDOQI 24 saatlik idrar toplanarak yapılan KrKI'nin şu durumlarda tercih edilmesini önermektedir:

- Diyet ile ilgili özel durumlar var ise (vejetaryan diyet, kreatinin alımı gibi),
- Kas kütlesinde (ampütasyon, malnütrisyon gibi) değişikliğin olduğu durumlarda,
- Obezitesi olan hastalarda,
- Parapleji ve iskelet kası hastalıklarında,
- Böbrek fonksiyonlarının hızlı değiştiği durumlarda.

KrKI ölçümünde idrar akımı çok önemli faktördür; 1-2 ml/dak üzerinde bir idrar akım hızı sağlamak için toplama periyodu süresince hastanın

hidrasyonu iyi olmalıdır. Bu dönemde hastanın en az 600 ml ekstra su alması sağlanmalıdır.

- Test günü çay, kahve alımı kısıtlanmalı,
- Aşırı etli yiyecekler yenmemeli,
- Testten önce ve test sırasında egzersiz yapılmamalı,
- 24 saatlik idrar toplama süresine uyulmalı: (Sabah ilk idrar dışarı yapıldıktan sonra, saat 08.00'da idrar toplanmaya başlanır, gün boyunca tüm idrarlar toplanır ve ertesi gün sabah idrarı da biriktirilerek hızlı bir şekilde laboratuvara numune gönderilir).
- İdrar biriktirilirken serin ve karanlık yerde saklanmasına dikkat edilmeli,
- Skr rölatif olarak sabit olduğundan, idrar toplama periyodu süresince herhangi bir anda kan örneği alınır. Ancak, idrar toplama periyodunun ortasında kan alınması ideal olanıdır,
- İdrarın toplam hacmi ölçülür,
- Toplanan tüm idrarın içinden bir miktar, tüpe alınarak idrar kreatinin konsantrasyonu ölçülür (10,34).

Standart vücut yüzey alanına göre dakikada temizlenmiş plazmanın mililitresi KrKl olarak aşağıdaki formüle göre hesaplanır

$$\text{KrKl} = \frac{\text{İkr} \times \text{V}}{\text{Skr} \times 1440}$$

KrKl=Kreatinin klirensi

İkr = İdrar kreatinini

V= 24 saatlik idrar volümü

**Tablo 2.3 Yaş ve cinsiyete göre kreatinin klirens değerleri**

| <b>Yaş (Yıl)</b> | <b>Erkek normal değerleri<br/>(ml/dk /1.73 m<sup>2</sup> )</b> | <b>Kadın normal değerleri<br/>(ml/dk /1.73m<sup>2</sup> )</b> |
|------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 20-30            | 88-146                                                         | 81-134                                                        |
| 30-40            | 82-140                                                         | 75-128                                                        |
| 40-50            | 75-133                                                         | 69-122                                                        |
| 50-60            | 68-126                                                         | 64-116                                                        |
| 60-70            | 61-120                                                         | 58-110                                                        |
| 70-80            | 55-113                                                         | 52-105                                                        |

**24 saatlik idrar toplatılarak ölçülen kreatinin klirensinin bazı dezavantajları vardır:**

- Uygun olmayan şartlarda toplanan idrar, idrar kreatinin düzeyinin %20'ye varan oranlarda yanlış ölçülmesine yol açar. Yüksek ısı ve düşük pH idrardaki kreatinin kreatinine dönüşümünü artırır. Bu problem toplanan idrar numunelerinin soğutucuda saklanması ve toplama işlemi biter bitmez laboratuvara ulaştırılması ile giderilebilir.
- Skr ölçümünde kullanılan klasik alkalın pikrat metodu, kreatinin yanı sıra non-kreatinin kromojenler (yaklaşık 0.2 mg/dl ) ile de reaksiyon verir. Kronik böbrek hastalarında non-kreatinin kromojenlerin retansiyonu nedeni ile idrar bu maddeleri içermez ve hesaplanan klirens GFR'nin beklenin altında çıkmasına yol açar. Yeni gelişen sistemler ve kitler kreatinin kinetik alkalinpikrat ve enzimatik yöntemlerle ölçerek non- kreatinin kromojenler ile olan interferansı ortadan kalkmıştır. Laboratuvarlar ve sistemler arasındaki farkı ortadan kaldırmak için standardizasyonu yapılmış uluslar arası kabul gören bir kalibratör kullanılmalıdır
- Kreatinin üretimi kas kitlesine bağlı olduğundan, erkeklerde kreatinin konsantrasyonları kadınlardan yüksektir.
- GFR'nin ileri düzeyde azaldığı durumlarda idrarda ölçülen kreatinin miktarının %35 kadarı tübüler sekresyonla atılan kreatinden

oluşabilir. Bu durum GFR'ın tahmin edilenden daha yüksek çıkmasına yol açar.

- Özellikle yaşlılarda sık görülen, azalmış kognitif fonksiyonlarının getirdiği unutkanlık, apraksi, visuospasiyal algı bozuklukları, ajitasyon, depresyon ve nöromüsküler, romatizmal hastalıklara bağlı hareket kısıtlılığı, inkontinans gibi problemler 24 saat idrar biriktirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu durum testin hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde azaltmaktadır (10,34).

#### 2.4.3.1 Kreatinin klirens formülleri

24 saatlik idrarda KrKl yönteminde idrar toplamının zorluğu, hatalı toplamının yol açtığı yanlışlıklar, GFR'nin en yakın tahmini için Skr düzeyini kullanarak elde edilen çeşitli matematik formüllerin bulunmasına yol açmıştır. Yaş, cinsiyet, ve kas kütlesinin Skr ve GFR'a etkisi göz önüne alındığında, Cockcroft ve Gault yaptıkları çalışmalar ile bu değişkenlerin yerine geçebilecek bir formül geliştirmişlerdir (20).

$$CGa = \frac{(140 - \text{yaş}) \times VA \times (0,85 \text{ kadınsa})}{72 \times Skr}$$

CGa= Aktüel ağırlığa göre hesaplanan CG formülü, VA:Vücut ağırlığı

Bu formülde idrar toplanması gerekmediği için, özellikle yaşlılarda, kognitif fonksiyon bozukluğu olanlarda, yatalak hastalarda faydalıdır.

- Bu formül, farklı yaşlardaki kadın ve erkeklerdeki GFR'yi belirlerken kişinin gün içindeki ve aynı yaş ve cinsiyete sahip kişiler arasındaki kreatinin sentezi farklılıklarını göz önüne almamaktadır.
- Formül obez ve ödemli hastalarda beklenenin üzerinde çıktığından bu hasta grubunda kullanımı uygun değildir.

Yaşlı popülasyonda da CG formülü rutin klinik uygulamada sık kullanılan bir formüldür(10,35). Örneğin nefrotoksik özelliğinden dolayı özellikle yaşlılarda kullanımı sınırlı olan aminoglikozidlerin dozunun

ayarlanması için GFR'ın CG formülü ile hesaplanması önerilmektedir (18). NKF/KDOQI kılavuzu da geriatric popülasyonda GFR hesaplanmasında bu formülün kullanılmasını önermektedir.

Çok merkezli gerçekleşen Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) çalışması sonucunda ortaya çıkan formülde serum albumin, üre ve kreatinin değerleri ile beraber yaş faktörü de yer almaktadır. MDRD formülünde CG formülünden farklı olarak ırk faktörünün GFR'a etkisi göz önüne alınarak, siyah ırk için belirlenmiş katsayı mevcuttur(16). Bu formül "NKF" tarafından güvenilir kabul edilirken "European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis" tarafından ileri böbrek yetmezliğinde CG formülünden önce tercih edilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (36). Kronik allogreft disfonksiyonlu transplant hastalarının böbrek fonksiyonlarının takibinde de GFR hesaplanmasında MDRD formülü önerilmektedir (16).

$$\text{MDRD1} = 170 \times S_{kr}^{-0,999} \times \text{yaş}^{-0,176} \times (0,762 \text{ kadınsa}) \times (1,180 \text{ siyahsa}) \times S_u^{-0,170} \times \text{Alb}^{+0,318}$$
$$\text{MDRD2} = 186 \times S_{kr}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times (0,742 \text{ kadınsa}) \times (1,212 \text{ siyahsa})$$

Su:Serum üre      Alb:Albumin

65 yaşın üstünde yapılan çalışmalarda erkeklerin%17'sinde kadınların %14,4'ünde Skr düzeylerinin normal değerlerin üstünde olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada MDRD formülüne göre değerlendirme yapıldığında bu yaş grubundakilerin %40'ında GFR'ın 60ml/dak ve altında olduğu saptanmıştır. CG formülüne göre ise bu oran %80'ler düzeyine çıkmaktadır(37)

Yapılan çalışmalarda GFR'nin belirlenmesinde Skr kullanarak elde edilen formüllerin idrara göre bulunan kreatinin değerlerinden daha aza hataya sahip sebep olduğu göstermiştir. Fakat her üç formül Skr düzeyini baz alarak hesaplanmaktadır. Bu yüzden kreatinin kinetiği ve ölçümündeki özellikler sonuçların gerçek GFR'dan uzaklaşmasına neden olmaktadır:

- Böbrek fonksiyonunun azaldığı durumlarda tübüllerden sekrete edilen kreatinin miktarı ve ekstrarenal kreatinin yıkımı arttığından hesaplanan GFR gerçek değeri yansıtmaz.
- Kreatinin proksimal tübülünden atılması, kreatin klirens ölçümünde %10-20 hatalı sonuçlar elde edilmesine neden olabilir (35)

#### **2.4.2. Radyoizotopik ajanlarının klirensinin ölçümü**

GFR ölçümünde günümüze kadar radyonüklid işaretli birçok ajanın kullanılması düşünülmüştür. Bunlardan inülin türevleri, B12 vitamini, diatrizoate, iyotalamat gibi ajanlar uygulamadaki birçok sorun nedeni ile günümüzde efektif olarak kullanılmamaktadır.

Şelat yapan ajanlar toksik ağır metal zehirlenmeleri için kullanılan ve üriner sistemden hiçbir metabolik değişime uğramadan atılan maddelerdir. Yüksek oranda glomerüler filtrasyona uğrarken minimal olarak tübüler sekresyonları olur. Bu grupta en bilinen ajan etilendiamintetraasetikasit (EDTA).  $^{51}\text{Cr}$  işaretli EDTA, GFR ölçümü için uygun bir radyoizotoptur. Eş zamanlı olarak yapılan inülin karşılaştırmalı çalışmalarda  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA ile GFR ölçümlerinin çok yüksek oranda korelasyon gösterdiği ispatlanmıştır. Fakat  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA'nın elde edilmesindeki güçlükler ve pahalı oluşu rutin kullanımını kısıtlamaktadır(38).

Dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) toksik ağır metal zehirlenmelerinde kullanılan şelat yapıcı bir ajandır. 1970'li yıllarından itibaren Nükleer Tıp alanında özellikle böbrek incelemelerinde efektif olarak kullanıma girmiştir. Beyaz renkte, kokusuzdur; suda çözünür ve erime derecesi  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'dir.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ile işaretlenen DTPA intravenöz enjeksiyonu takiben hızla ekstrasellüler kompartmanlara dağılır. Hücre sitoplazmasını geçmez çünkü yağda çözünmez ve net elektrik yükü negatiftir. Tamamına yakın kısmı glomerüler filtrasyon ile hızla elimine edilir, tübüler sekresyona ya da reabsorbsiyona uğramaz. Plazma örneklerinde  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA aktivitesinin %80-90'ı işaretli şelat formda, %5-10' u plazma proteinlerine bağlı, %1-4' ü tanımlanmayan bileşikler şeklinde %1'i bileşik yapmamış  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -perteknatat

şeklinde bulunur.  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA'nın bu özellikleri onu GFR ölçümünde ideal ajan olarak kullanılmasını sağlamıştır (39).

#### **2.4.3. $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile GFR ölçümü**

$^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile inülin yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda yüksek oranda korelasyon ve uyumluluk saptanması, inüline göre elde edilmesindeki kolaylıklar ve ucuz oluşu, pratik ve ekonomik olmasının yanında hasas ölçüm sonuçları ile GFR ölçümünde ideal bir radyonüklid ajan olarak kullanımını sağlamıştır.  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA kullanılarak GFR hesabına yönelik teknikler intravenöz enjeksiyonundan sonra gama kamera ile eksternal böbrek sayım metodu ve plazmadan kaybolma hızının hesaplanmasına dayanır. Ciddi ödemi, asiti veya başka bir sıvı birikimi olan hastalarda bu yöntem uygulanmamalıdır (40).

##### **2.4.3.1. Kamera yöntemi**

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA'nın intravenöz enjeksiyonunu takiben gama kamera ile dinamik böbrek görüntülerinin analizine dayanır. Burada temel prensip radyofarmasötiğin plazmadan azalımının böbrekte akümülyasyonuna eşit olduğu görüşüdür. Böbreklerin eksternal sayımı ile elde edilen zaman aktivite eğrisinin erken fazı klirensin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir.

GFR ölçümü için en sık kullanılan ve kabul gören eksternal böbrek sayım metodu Gates tarafından geliştirilmiştir. Gates yönteminde enjeksiyon öncesi, kullanılan enjektör kamera altında sabit bir süre saydırıldıktan sonra hastaya enjekte edilir ve dinamik olarak alınan görüntülerden zemin aktivite değerleri çıkarılır. Bu değerler formülde yerine konarak böbreklerin radyofarmasötiği alma oranları saptanır. Elde edilen GFR değerleri böbreklerin derinliğine bağlı olarak ortaya çıkan atenüasyon göz önüne alınarak düzeltilir. Böbrek atenüasyonuna bağlı düzeltme formülleri içinde en kabul göreni Tonnesen formülüdür. Gates tarafından geliştirilmiş olan formüle dayalı bu kamera yönteminde GFR sonuçları diğer yöntemlerle oldukça yüksek oranda korelasyon göstermektedir (41).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Verilerin toplanması

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Kliniği'nde Temmuz 2004 - Mart 2005 tarihleri arasında yatarak takip edilen 63 hasta ile yapılmıştır.

Çalışmaya 65 ve üzerindeki yaşlarda olan hastalar cinsiyet farkı gözetilmeksizin alındı. Hastaların sahip oldukları kognitif ve fiziksel yetersizliklerinden dolayı 24 saatlik idrar biriktirememesi dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, mevcut kronik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, yatarken veya yakın zamanda radyokontrast madde maruziyeti ile ilgili özellikleri kaydedildi.

KrKl ölçümü amacı ile ilk idrar sonrası saat 8:00'dan ertesi gün saat 8:00'a kadar 24 saatlik idrar toplandı. Biriktirilen idrarların özellikle serin yerde saklanmasına dikkat edildi. Işık maruziyetini önlemek için idrar biriktirilen kaplar siyah poşetler içersinde muhafaza edildi. Numuneler biriktirme işlemi bittikten sonra miktarları kaydedilip, hızlı bir şekilde laboratuvara gönderildi. Biriktirme işleminin bittiği sabah hastalardan plazmalarındaki üre, kreatinin, albumin değerlerini saptamak için kan alındı. 24 saatlik idrardaki kreatinin, idrar volümü ve Skr ile 24 saatlik idrardaki KrKl formüle göre hesaplandı:

$$KrKl = \frac{I_{kr} \times V}{Skr \times 1440}$$

Ayrıca her hastanın MDRD1, MDRD2, aktüel ağırlığa göre CG (CGa), ideal ağırlığa göre CG (CGi) (CGa'daki VA yerine hesaplanan ideal kilo yazılarak yeniden formül hesaplanır) formüllerine göre GFR değerleri hesaplandı.

$$\text{MDRD1} = 170 \times S_{kr}^{-0,999} \times \text{yaş}^{-0,176} \times (0,762 \text{ kadınsa}) \times (1,180 \text{ siyahsa}) \times S_{u}^{-0,170} \times \text{Alb}^{+0,31}$$

$$\text{MDRD2} = 186 \times S_{kr}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times (0,742 \text{ kadınsa}) \times (1,212 \text{ siyahsa})$$

$$\text{CGa} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{VA}}{72 \times \text{Skr}} \times (0,85 \text{ kadınsa})$$

$$\text{CGi} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times (\text{ideal kilo})}{72 \times \text{Skr}} \times (0,85 \text{ kadınsa})$$

$$\text{İdeal ağırlık (♂)} = 50 \text{ kg} + 2.3 \times \frac{[\text{boy (cm)} - 152.4]}{2.54}$$

$$\text{İdeal ağırlık (♀)} = 45.5 \text{ kg} + 2.3 \times \frac{[\text{boy (cm)} - 152.4]}{2.54}$$

İdrar toplama işlemi bittikten sonra hastalara Nükleer Tıp'ta  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile GFR tayini prosedürü uygulandı. Bu prosedürden en az 3 gün öncesine kadar hastaların herhangi bir sintigrafik işlem için radyoizotopik bir madde almamasına dikkat edildi. Tüm hastaların çekimden 30 dakika öncesinde 500 ml su ile hidrasyonu sağlandı. Mevcut hastalıkları, boy ve kiloları Nükleer Tıp'taki prosedürü uygulayacak hekime bildirildi.

### 3.2. $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA'nın hazırlanması

Nükleer Tıp incelemesinde Turkish Society of Nuclear Medicine tarafından hazırlanan kılavuzdan yararlanılmıştır. Bu kılavuz Kuzey Amerika ve Avrupada benzerleri esas alınarak hazırlanmış ve uyarlanmıştır.

DTPA kiti olarak Mallinckrodt firması tarafından üretilen hazır TechneScan® kitleri kullanıldı. Kullanılacak radyofarmosötik her test günü ayrı olmak üzere taze  $^{99m}\text{Tc}$  ile kit prospektüsüne uygun olarak DTPA ile

bağlanarak hazırlandı. Bağlanan kitler oda sıcaklığında 15 dakikalık inkubasyon sonrası hazır hale geldi. Tüm olgulara doz kalibratöründe ölçülerek hazırlanan 0,5 ml hacminde, 5 mCi (185 MBq) dozunda <sup>99m</sup>Tc-DTPA hazırlandı.

### **3.3. Gama kamera ile çekim prosedürü**

Sintigrafik çekim için General Elektrik Starcam 4000I marka gama kamerada, düşük enerjili paralel delikli kolimatör ile bilgisayar sisteminde paket yazılım olarak yüklü Gates protokolü uygulandı. Olgu sırt üstü yatırılarak dedektör posterior pozisyonda iken her iki böbrek görüntü alanına girecek şekilde ayarlandıktan sonra radyofarmasötik venöz yolla bolus tarzda enjekte edildi. Toplam 24 görüntü 64×64 matrikste, 6 dakika boyunca dinamik olarak alındı. Görüntüler sisteme kaydedildikten sonra bilgisayar programı aracılığı ile her bir böbrek için ayrı ayrı ve toplam GFR değerleri hesaplandı.

### **3.4.İstatistiksel analiz**

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. GFR değerinin tespiti için kullanılan <sup>99m</sup>Tc- DTPA ile yapılan kamera yöntemi, 24 saatlik idrarda KrKI, MDRD1, MDRD2, CGa, CGi formülleri lineer regresyon ve korelasyon analizi ile karşılaştırıldı. Regresyon analizinde Pearson korelasyon katsayısı (r) kullanarak yöntemlerin birbiri ile korelasyonu değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için (p< 0.05 ) değeri kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $73.02 \pm 5.47$  (Yaş aralığı; 65-90) olan, 47'si kadın (%74.6), 16'sı erkek (%25.4) toplam 63 olgu alındı. Hastaların bazal demografik özellikleri Tablo4.1'de gösterilmiştir.

Hastaların hiçbirinde böbrek fonksiyonunu etkileyecek, herhangi bir sisteme ait malignite, kollajen doku hastalığı ve yakın zamanda radyokontrast madde kullanma öyküsü yoktu.

Olguların 56'sının (%88.9) KrKl değeri  $90 \text{ ml/dk/1.73m}^2$  altında, geri kalanların normal sınırlar içersinde saptandı (Normal sınır :  $90\text{-}139 \text{ ml/dak/1.73m}^2$ ). Fakat yaş ve cinsiyete göre KrKl (Tablo2.3) değerlendirildiğinde 30 hastanın KrKl'si normalin altında, 32 hastanın KrKl'si normal sınırdaki, sadece 1 hastanın CrCl değeri normal aralığın üstünde saptandı.

Çalışmada VKİ (Vücut Kitle İndeksi) 20-25 aralığında olan 17 hasta (%27); 25,1-30 aralığında olan 20 hasta (%31,7); 30,1'in üstünde olan 26 hasta (%41,3) mevcuttu. Aynı zamanda çalışmada kaşeksisi olan hasta bulunmamaktaydı.

Çalışma grubumuzdaki hastaların  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile hesaplanan GFR değerlerinin ortalaması  $56.39 \pm 18.33 \text{ ml/dak}$  olarak bulundu. KrKl, MDRD1, MDRD2, CGa, CGi formüllerin GFR değerlerinin ortalaması ise sırası ile  $56.66 \pm 25.98$ ,  $62.48 \pm 18.31$ ,  $54.77 \pm 16.86$ ,  $59.46 \pm 20.74$ ,  $56.39 \pm 10.39 \text{ ml/dak}$  olarak bulundu (Tablo 4.2).

**Tablo.4.1 Hastaların demografik özellikleri**

| Hasta özellikleri                  | n  | %    |
|------------------------------------|----|------|
| <b>Cinsiyet</b>                    |    |      |
| Kadın                              | 47 | 74.6 |
| Erkek                              | 16 | 25.4 |
| <b>Diabetes Mellitus</b>           |    |      |
| Var                                | 25 | 39.7 |
| Yok                                | 38 | 60.3 |
| <b>Hipertansiyon</b>               |    |      |
| Var                                | 49 | 77.8 |
| Yok                                | 14 | 22.2 |
| <b>Konjestif Kalp Yetmezliği</b>   |    |      |
| Var                                | 9  | 14.3 |
| Yok                                | 54 | 85.7 |
| <b>Hikayede KBY tanısı</b>         |    |      |
| Var                                | 10 | 15.9 |
| Yok                                | 53 | 84.1 |
| <b>Benign Prostat Hipertrofisi</b> |    |      |
| Var                                | 4  | 25   |
| Yok                                | 12 | 75   |
| <b>Beta blokör kullanımı</b>       |    |      |
| Var                                | 12 | 19   |
| Yok                                | 51 | 81   |
| <b>Ace inhibitörü kullanımı</b>    |    |      |
| Var                                | 36 | 57.1 |
| Yok                                | 27 | 42.9 |
| <b>Non- steroid kullanımı</b>      |    |      |
| Var                                | 23 | 36.5 |
| Yok                                | 40 | 63.5 |
| <b>Diüretik kullanımı</b>          |    |      |
| Var                                | 17 | 27   |
| Yok                                | 46 | 73   |

**Tablo.4. 2 Sonuçlar**

|                | n  | Ortalama | SS     | Median | Minumum | Maksimum |
|----------------|----|----------|--------|--------|---------|----------|
| <b>Yaş</b>     | 63 | 73,02    | 5,47   | 73,00  | 65      | 90       |
| <b>Boy</b>     | 63 | 157,58   | 8,76   | 158,00 | 139,00  | 175,00   |
| <b>Kilo</b>    | 63 | 72,13    | 13,82  | 70,00  | 36,00   | 111,00   |
| <b>Skr</b>     | 63 | 1,11     | 0,52   | 1,00   | 0,60    | 3,60     |
| <b>BUN</b>     | 63 | 44,79    | 26,19  | 38,00  | 12,00   | 172,00   |
| <b>Albumin</b> | 63 | 3,95     | 0,39   | 4,00   | 2,90    | 4,60     |
| <b>VKI</b>     | 63 | 29,18    | 5,82   | 28,65  | 14,42   | 42,67    |
| <b>İkr</b>     | 63 | 791,94   | 275,35 | 772,90 | 259,20  | 1464,50  |
| <b>KrKl</b>    | 63 | 56,66    | 25,98  | 55,17  | 7,09    | 127,10   |
| <b>MDRD1</b>   | 63 | 62,48    | 18,31  | 64,77  | 13,34   | 116,70   |
| <b>MDRD2</b>   | 63 | 54,77    | 16,86  | 57,53  | 11,21   | 111,80   |
| <b>DTPA</b>    | 63 | 56,39    | 18,33  | 55,45  | 22,16   | 99,09    |
| <b>CGa</b>     | 63 | 59,46    | 20,74  | 57,97  | 15,81   | 121,62   |
| <b>CGi</b>     | 63 | 56,39    | 10,39  | 54,98  | 29,65   | 84,34    |

Altı ayrı yöntemle hesaplanan GFR değerlerinin regresyon analizleri (Pearson "r" değerleri) Tablo.4.3'te gösterilmiştir.

- Tüm formüller arasında yüksek korelasyon olmakla birlikte, en yüksek korelasyon MDRD formülleri (MDRD1, MDRD2) ile CGi formülü arasında saptanmıştır (her iki MDRD formülü için  $r=+0.93$ ,  $p<0.001$ ) (Tablo 4.3.).
- $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile yapılan kamera ve 24 saatlik idrarda KrKl ile hesaplanan GFR değerleri arasında anlamlı korelasyon vardı ( $r=+0.51$ ,  $p=0.005$ ).
- $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile yapılan kamera ve MDRD1 ile hesaplanan GFR değerleri arasında anlamlı korelasyon vardı ( $r=+0.53$ ,  $p=0.001$ ).

- $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile yapılan kamera ve MDRD2 ile hesaplanan GFR değerleri arasında anlamlı korelasyon vardı ( $r=+0.52$ ,  $p=0.001$ ).
- $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile yapılan kamera ve CGa ile hesaplanan GFR değerleri arasında anlamlı korelasyon vardı ( $r=+0.56$ ,  $p=0.001$ ).
- $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile yapılan kamera ve CGi ile hesaplanan GFR değerleri arasındaki korelasyon en anlamlı olarak saptandı ( **$r=+0.60$ ,  $p<0.001$** ).
- $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile ölçülen GFR sonuçları diğer metodların sonuçları ile karşılaştırıldığında 75 yaş ve altındaki ( $n=43$ ) hastalarda en anlamlı korelasyon CGa ( $r=+0.52$ ,  $p=0.001$ ) ile saptanırken, 75 yaş üstündeki ( $n=20$ ) hastalarda MDRD1 ile saptanmıştır ( $r=+0.64$ ,  $p=0.02$ ).
- Skr'in normal kabul edilen üst sınırı 1.2 mg/dl referans kabul edilip sınıflandırma yapıldığında; 1.2mg/dl ve üstündeki ( $n=17$ ) Skr değerlerinde  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile en anlamlı korelasyon CGi ( $r=+0.82$ ,  $p<0.001$ ) ile saptandı. MDRD1 ve MDRD2'nin de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile korelasyonu yüksek olarak saptandı (sırası ile  $r=+0.74$ ,  $r=+0.77$ ,  $p=0.01$ ). Skr'nin 1.2 mg/dl'nin altında olduğu ( $n=46$ ) GFR değerlerinde ise referans metod ile en anlamlı korelasyonu CGa formülü gösterdi. ( $r=+0.34$ ,  $p=0.02$ ).
- $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile bulunan GFR değerleri 60ml/dak referans kabul edilerek sınıflandırıldığında, GFR değeri 60ml/dak ve altında ( $n=36$ ) olduğunda en anlamlı korelasyon CGi ile saptandı ( $r=+0.60$ ,  $p<0.001$ ). 60ml/dak 'nın üstündeki GFR'de ( $n=27$ ) referans metod ile en anlamlı korelasyon MDRD2 ile saptandı ( $r=+0.43$ ,  $p=0.02$ ). Bununla birlikte CGi ile de anlamlı korelasyon mevcuttu ( $r=+0.41$ ,  $p=0.03$ ).
- BUN normal değerlerinde (10- 50 mg/dl)  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, CGi arasında anlamlı korelasyon saptanırken( $r=+0.61$ ,  $p=0.01$ ), BUN değeri normalin üst sınırındaki düzeylerde ( $\geq 50\text{mg/dl}$ ) ise MDRD1 ile anlamlı korelasyon göstermiştir ( $r=+0.79$ ,  $p=0.01$ ).
- Çalışmamızdaki hastaları, albumin değeri 3.5 gr /dl ve altı, 3.5 gr/dl'nün üstü olarak iki gruba ayırdık. Albumin değerleri 3.5 gr/dl üstünde olanlarda  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA metodu ile en anlamlı korelasyon CGi

ile saptanırken ( $r=+0.61$ ), altında olanlarda ise MDRD1 ile saptanmıştır ( $r=+0.65$ ).

- VKİ obezite sınırı kabul edilen “30” referans olarak alınıp sınıflandırılıp  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile diğer metodların (CGi hariç) GFR değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında; VKİ<30 (n=37) olanlarda CGa ile ilave zayıf korelasyon ( $r=+0.465$ ) saptandı. Fakat VKİ’nin 30 ve üzeri değerlerinde(n=26) MDRD1 ve MDRD2 formülleri ile  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA metodu arasında anlamlı korelasyon saptandı (Sırası ile; $r=+0.72, r=+0.71, p<0,001$ ).

**Tablo4.3 GFR metodlarının regresyon analizleri (Pearson “r” değerleri)**

|       | DTPA        | KrKI | MDRD1 | MDRD2 | CG a | CGi         |
|-------|-------------|------|-------|-------|------|-------------|
| DTPA  | 1           | 0,51 | 0,53  | 0,52  | 0,56 | <b>0,60</b> |
| KrKI  | 0,51        | 1    | 0,72  | 0,67  | 0,65 | 0,71        |
| MDRD1 | 0,53        | 0,72 | 1     | 0,98  | 0,76 | 0,93        |
| MDRD2 | 0,52        | 0,67 | 0,98  | 1     | 0,76 | 0,93        |
| CGa   | 0,56        | 0,65 | 0,76  | 0,76  | 1    | 0,81        |
| CGi   | <b>0,60</b> | 0,71 | 0,93  | 0,93  | 0,81 | 1           |

Model kabul edilen yöntem olan  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA metodu ile diğer yöntemlerin regresyon analizi yapılarak her yöntem için  $R^2$  katsayısı bulundu. Regresyon analizinde elde edilen bu katsayı ile formülleri etkileyen faktörlerden  $^{99m}\text{Tc}$  – DTPA’nın ne kadar etkilendiği açıklanmaya çalışıldı.  $R^2$ ’nin “1”e yaklaşması bu etkilene derecesinin artacağını ifade eder. Tablo 4.4’ te  $R^2$  değerleri ve GFR ölçüm yöntemlerinin referans metot olan  $^{99m}\text{TC}$ -DTPA ile saptanan GFR’den standart sapma yüzdeleri verilmiştir .En büyük  $R^2$  değeri ve en küçük standart sapma yüzdesi CGi formülüne aittir.

**Tablo 4.4  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile diğer metotların regresyon analizi**

|              | <b>R<sup>2</sup></b> | <b>Standart sapma(%)</b> |
|--------------|----------------------|--------------------------|
| <b>KrKI</b>  | 0.26                 | 15.81                    |
| <b>MDRD1</b> | 0.26                 | 15.76                    |
| <b>MDRD2</b> | 0.27                 | 15.77                    |
| <b>CGa</b>   | 0.32                 | 15.22                    |
| <b>CGI</b>   | <b>0.35</b>          | <b>14.99</b>             |



## 5.TARTIŞMA

Yaşlanma ile böbreklerin yapısında ve fizyolojisinde meydana gelen değişiklikler ve böbrekleri olumsuz yönde etkileyen faktörlerin artması, geriatri popülasyonunu böbrek hastalıkları için büyük bir risk grubu haline getirmektedir. Böbrek yetmezliği gençlerde olduğu gibi yaşlılarda da kardiyovasküler morbidite ve mortalite için önemli bir risk faktörüdür(12). Bu yüzden bu yaş grubunun takibinde böbrek fonksiyonlarını doğru şekilde belirleyip, tedavilerinin buna göre planlanması önem arz etmektedir. Yaşlılarda böbrek hastalığı riskini belirlemek için yapılan GFR çalışmaları ile kesin, optimal bir sonuca henüz ulaşamamıştır.

Biz bu çalışmada  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile ölçülen GFR metodunu, referans metot olarak belirledik ve rutinde sık kullandığımız 24 saatlik idrarda  $\text{KrCl}$ ,  $\text{MDRD1}$ ,  $\text{MDRD2}$ ,  $\text{CGa}$ , ve  $\text{CGi}$  formülleri ile karşılaştırdık.

GFR ölçümlerinde en doğru sonuçları verdiği bilinen ve "altın standart" olarak kabul gören inülin,  $^{51}\text{Cr}$ - EDTA ve  $^{125}\text{I}$ - iyotalamat klirensleri ile elde edilen GFR değerleri ile  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA kullanılarak sintigrafik veya plazma örnekleme yapılarak belirlenen GFR değerleri arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda oldukça yüksek oranda korele sonuçlar elde edilmiş ve bu tekniklerin GFR tahmininde geçerli ve güvenilir oldukları kabul edilmiştir (38).

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile GFR ölçümünde kullanılan kamera yöntemlerinin arasında en kabul göreni Gates tarafından geliştirilenidir (41). Biz de çalışmamızda bu yöntemi tercih ettik. Ayrıca fakültemiz Nükleer Tıp Anabilim Dalında yapılan çalışmalar, gama kamera ile elde edilen GFR değerlerinin diğer geçerliliği kabul edilmiş yöntemlerle elde edilen sonuçlarla yüksek korelasyon gösterdiğini ispatlamıştır (42).

Kamera yönteminin bir diğer avantajı da, toplam GFR değerinin yanı sıra her bir böbrek için GFR değerlerinin ayrı ayrı hesaplanabilmesidir. Bu, bir böbreğe bağlı patolojilerde total GFR'nin sağlam böbrekten gelen normal ya da yüksek değerleri nedeni ile yaş grubuna göre normal sınırlarda çıkması sonucu ortaya çıkabilecek hatayı engelleme şansını doğuracaktır. Yine

kamera yöntemi ile kabaca anatomik değerlendirme de yapılabildiğinden gros anatomik patolojiler de dikkati çekebilir (ektopik yerleşim, atnalı böbrek agenez gibi) (41,42). Bizim çalışmamızda nöropatisi için Gabapentin başlanması planlanan, normal Skr düzeyine sahip diyabetik bir hastanın sağ böbreğinin agenezise bağlı olmadığı saptandı.

GFR hesaplanmasında 24 saatlik idrarda KrKl, halen en yaygın kullanılan yöntemdir(10). Çalışmamızda benzer çalışmalarla uyumlu olarak KrKl ile referans yöntem arasında CGi formülü kadar yüksek olmasa da anlamlı korelasyon bulunmuştur. ( $r=+0.51$ ,  $p=0.005$ ) (Tablo 4.3.). Bu formülde cinsiyetten ve yaştan kaynaklanan farklılık için belirlenmiş bir katsayı yoktur. Fakat bu formülde 24 saatlik idrardaki kreatinin değerinin olması, Skr değerinin gün içi değişimlerinden kaynaklanan hata payını azalttığını düşünebiliriz. Bu özellik, diğer formüllerde göz ardı edilmiştir. İdrarın uygun biriktirilememesi, biriktirilen idrarın uygun şartlarda saklanmaması bu formülle GFR hesaplanmasında hatalara neden olmaktadır. Bu yüzden biz, yöntemine uygun idrar biriktiremeyecek hastaları çalışmaya dahil etmedik.

CG'den sonra geliştirilen MDRD1 formülünde, Skr yanında, BUN ve albumin değerleri ve cinsiyet, ırka bağlı değişiklikler için katsayı mevcuttur. Fakat genel durum bozukluğuna bağlı kilo ölçümünün zorluğu göz önüne alındığından, ağırlık bu formülde göz ardı edilmiştir. Albumin ve BUN değeri olmayan hastalar için ise Skr, cinsiyet ve yaş yanında ırka bağlı değişkenlikler için belirlenen katsayıdan oluşan MDRD2 formülü geliştirilmiştir(16).

Çalışmamızın sonucunda tüm formüller arasında yüksek korelasyon saptanmıştır (Tablo 4.3). Skr düzeyinin tüm GFR formüllerinde ortak parametre olması, formül sonuçları arasında yüksek korelasyonun en önemli sebebidir (Tablo 4.3.). Formüllerin diğer parametrelerindeki benzerlik arttıkça korelasyonun artacağı kesindir.

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile yapılan kamera ölçümü ile en anlamlı korelasyon CGi formülü arasında bulunmuştur ( $r=+0.60$ ,  $p<0,001$ )(Tablo 4.3). Aynı zamanda,

CGi formülünün referans metottan sapmasının ortalaması diğer formüllerden küçük olarak saptanmıştır (Tablo 4.4).

Normal böbrek fonksiyonuna sahip, malnütrisyonu olmayan 81 ve 96 yaş arasındaki kişilerde yapılan bir çalışmada, CG formülü radyoizotopik yöntem olan  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile anlamlı korelasyon gösterirken (  $r = +0.65$ ),  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA'ya göre daha düşük GFR tahmini yaptığı saptanmıştır (20).

Ortalama yaşları 80 olan, 46 yaşlıda yapılan bir çalışmada, CG ve MDRD formülleri  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA ile karşılaştırılmıştır. CG formülü referans metoda göre GFR değerini daha düşük, MDRD formülü daha yüksek olarak tahmin etmiştir(43).

Ittoh'un yaptığı bir çalışmada, CG formülünün  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile yapılan kamera yöntemi ile hesaplan GFR değeri ile korelasyon gösterdiği fakat daha düşük GFR tahmini yaptığı saptanmıştır(44).

Bizim çalışmamızda buna benzer bir sonuç elde edilmiştir. MDRD1 ve CGa ile hesaplanan GFR'ların ortalama ve median değeri,  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile belirlenen GFR'a göre daha yüksek iken, CGi'de daha düşük saptanmıştır. (Tablo 4.2)

Radyoizotop olan  $^{51}\text{Cr}$ - EDTA ile CG, MDRD ve KrKI formüllerinin karşılaştırıldığı 69-92 arası yaş grubundaki 52 hastanın olduğu bir çalışmada, her üç formülün radyoizotopik yöntem ile yüksek korelasyonu gösterilmiştir (sırası ile  $r=+0.84$ ,  $r=+0.84$ ,  $r=+0.73$ )(21). Son çalışmadaki korelasyon değerleri bizim çalışmamızdan daha yüksek olarak saptanmıştır. Fakat burada farklı radyoizotopik madde kullanılmıştır.

Çalışmamızdaki en genç hasta 65, en yaşlı hasta 90 yaşındaydı. (Tablo 4.2. ). Bu yaş aralığındaki daha genç olan hastalarda, kronik hastalıkların komplikasyonlarına daha sık rastlanırken; yaşlılığa bağlı değişiklikler en iyi daha genç yaşlarda sistemik hastalıklardan ve komplikasyonlardan uzak kalan 80 yaş üstündeki kişilerde gözlemlenmektedir. Grubumuzdaki yaş aralığı genç- orta yaş olguların olduğu diğer çalışmalarla kıyaslandığında daha dar olsa da, yaşlılığa bağlı değişiklikler, sistemik hastalıkların etkisi sonuçlar arasında daha fazla farklılığa neden olmaktadır.

Bizim çalışmamızda 75 yaşın altında 43, üstünde 20 hasta mevcuttu. 75 yaş altındaki hastalarda  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile en anlamlı korelasyon CGa ile saptanırken ( $r=+0.52$ ,  $p=0.001$ ), 75 yaş üstündekilerde MDRD1 ile saptandı( $r=+0.64$ ,  $p=0.02$ ). Yaşlılarda GFR metodlarından CG ile MDRD'nin karşılaştırıldığı GIFA adlı çalışmada, yaş arttıkça iki formülün sonuçları arasındaki farklılığın arttığı, korelasyonun zayıfladığı saptanmıştır (19). Bu çalışmada bizim çalışmamızdaki gibi referans metod olmadığı için yaşla artan farklılığın yaşlılığa bağlı fizyolojik değişikliklerin yansımından mı, yoksa formüle bağlı özelliklerden mi olduğu tartışmalıdır.

CG ve MDRD formüllerinin inülin klirensi ile karşılaştırıldığı, 18 -88 yaşları arasındaki sağlıklı insanlarda yapılan çalışmada, artan yaşlarda inülin klirensi ile CG arasındaki korelasyonun zayıfladığı saptanmıştır. Aynı çalışmada ise artan yaşın MDRD ile inülin klirensi arasındaki korelasyonu etkilemediği gösterilmiştir(45).

Yaşlanma ile böbrekte meydana gelen değişikliklerde ve böbrek hastalıklarının görülme sıklığında cinsiyet farkı görülmemektedir. Yaşlılardaki GFR çalışmalarında da metotlar arasında cinsiyet açısından önemli fark saptanmamıştır (45). Bizim çalışmamızda da bu sonuç verifiye edilmiştir. Hem kadın hem erkekte  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile CGi en anlamlı korelasyonu göstermiştir (Sırası ile  $r=+0.62$ ,  $r=+0.59$ ).

Çalışmamızda  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA yönteminin diğer formüller ile, Skr'nin 1,2 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde, altındaki değerlere göre daha yüksek korelasyon gösterdiği saptandı. Skr'nin 1.2mg/dl ve üstünde olduğu kişilerde ( $n=17$ )  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile en anlamlı korelasyon CGi ( $r=+0.82$ ,  $p<0.001$ ) ile saptandı. MDRD1 ve MDRD2'nin de korelasyonu yüksek olarak saptandı (sırası ile  $r=+0.77$ ,  $r=+0.74$ ,  $p=0.01$ ). Skr'nin 1.2 mg/dl'nin altında olduğu kişilerde ise ( $n=46$ ) referans metod ile en anlamlı korelasyonu ise CGa formülü gösterdi ( $r=+0.34$ ,  $p=0.02$ ).

GIFA çalışmasında MDRD formül arasındaki korelasyonun normal Skr düzeylerinde daha zayıf olduğu saptanmıştır (19). Çünkü GFR'daki anlamlı azalmalar hemen Skr düzeylerine yansımamakta, bu yüzden bazı hastalarda belirgin böbrek bozukluğu olduğu halde Skr değerleri normal olarak

saptanmaktadır. Bu durumda formüllerle hesaplanan GFR değeri hastanın gerçek GFR değerinden yüksek olmaktadır. Bu özellikler Skr'nin böbrek yetmezliğindeki prediktivitesini zayıflatmaktadır.

Böbrek hasarı ispatlanmış, fakat Skr değeri normal olan ( $\leq 1.5$  mg/dl) 109 genç erişkinde yapılan bir çalışmada referans metot olarak lohexol klirensi tercih edilmiş ve formül metotlarla korelasyonuna bakılmıştır. lohexol klirensi ile ölçülen GFR değerine en yakın sonuç CG formülü ile saptanmıştır (46). Bu çalışma yaş grubu nedeni ile bizim çalışmamızdan farklıdır (Ortalama yaş  $43 \pm 13$ ). Fakat yaşlıların da çeşitli nedenlere bağlı olarak GFR'leri azaldığı halde normal Skr değerleri olmaktadır. Bu açıdan bu çalışmadaki hastalar ile bizim hasta grubumuza benzemektedir.

Çalışmamızda BUN normal değerlerinde  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, CGI arasında anlamlı korelasyon saptanırken ( $r=+0.61$ ,  $p=0.01$ ), BUN değeri normalin üst sınırındaki düzeylerde ise MDRD1 ile anlamlı korelasyon göstermiştir ( $r=+0.79$ ,  $p=0.01$ ).

Üre'nin (BUN) karaciğer metabolizması ve yüksek oranda tübüler sekresyonu olduğu için GFR belirlenmesinde tek başına ideal bir markır olmadığı bilinmektedir. MDRD formülü genel popülasyonda özellikle böbrek yetmezliği olan kişilerde takip için geliştirilmiş bir formüldür. Bu yüzden bu formülde, böbrek yetmezliğinde artan BUN'da Skr ile birlikte kullanılmaktadır.

Fehrman ve arkadaşları yaşları 70-110 arasında değişen 52 sağlıklı yaşlıda loheksol radyoizotopik yöntemi ile CG formülünü karşılaştırmıştır. Bu çalışma da radyoizotop yöntemi 1 yıl sonra tekrarlanmış ve ortalama GFR azalması yıllık 1.05 olarak bulunmuştur. CG formülü GFR'ı referans metot olan lohexole göre daha düşük tahmin ettiği belirlenmiştir. Çalışmada BUN değerinin yaşlıda Skr'ye göre daha sensitif olduğu, bu yüzden yaşlılarda BUN'a göre hesaplanan formüllerin daha geçerli olabileceği savunulmuştur (47).

CG ile MDRD'nin karşılaştırıldığı 29'u kadın, 32'si erkek, 65 yaş üstündeki 60 hastanın incelendiği bir çalışmada GFR değeri 60ml/dak'nın altında olan kişilerde, MDRD formülünün referans metod olan inülin klirensi ile yüksek korelasyonu gösterilmiştir (48). Bizde  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile saptanan

GFR değerlerini artmış morbidite ve mortalite olarak sınır kabul edilen 60 ml/dak 'nın altı ve üstü olarak sınıflandırdık. GFR değeri 60ml/dak 'nın altında 36 hasta, üstünde 27 hasta mevcuttu. 60 ml/dak'nın altındaki GFR değerlerinde en anlamlı korelasyon CGi ile görölürken ( $r=+0.60$ ,  $p<0.001$ ), MDRD1 formölü de CGi'ye yakın korelasyon göstermiştir. ( $r=+0.54$ ,  $p=0.001$ ). GFR'nin 60ml/dak'nın üstündeki değerlerinde ise referans metot ile en anlamlı korelasyon MDRD2 formölü ile bulundu ( $r=+0.43$ ,  $p=0.02$ ). CGi formölü ile de anlamlı korelasyon saptandı ( $r=+0.41$ ,  $p=0.03$ ). Bu sonucun diğer çalışma sonuçlarına göre fazla aykırı olmamakla birlikte farklılık gösterdiği kesindir.

Yaş, cins, VKİ değişkenlerinin GFR'a etkilerinin incelendiği bir çalışmada referans metod olarak inölün klirensi, hasta grubu olarak GFR' 60 ml/dak'nın altında değerleri olan 65 yaş ve üzerindeki hastalar alınmıştır. Bu alışmada MDRD formölünün CG formölüne göre daha tutarlı tahmin değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. CG ile referans metot arasındaki korelasyon yaş ve VKİ'nin artan değerlerinde azalırken, cinsiyetten etkilenmemektedir. Çalışmada MDRD kadınlarda referans değerin altında GFR sonuçları verirken, yaş ve VKİ'nin korelasyona etkisinin olmadığı saptanmıştır (45).

Bizim alışmamızda VKİ 30'un altında olanlarda ( $n=37$ ) sadece CGa ile zayıf korelasyon ( $r=+0.465$ ) saptanırken, VKİ'nin 30 ve üzeri değerlerinde ( $n=26$ ) MDRD1 ve MDRD2 formöllerini ile  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA metodu arasında anlamlı korelasyon saptandı(Sırası ile; $r=+0.72$ ,  $r=+0.71$ ,  $p<0,001$ ).

Artan yaşla vücut kompozisyonun yağlı vücut kitlesi lehine değişmesi, su oranının ve kas kitlesinin azalması bu yaşlarda CG değerinin, ideal ağırlığa göre hesaplanmasının daha uygun olduğunu göstermektedir. Ayrıca yaşlılarda obezite, kaşeksi, konjestif kalp yetmezliği, KBY, siroz gibi morbiditelere bağlı ödem tablosunun sık görölmesi bu formölün ideal ağırlığa göre hesaplanması zorunluluğunu doğurmuştur.

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile GFR hesaplanmasında da obez ve ödemi olan hastalarda hata payı mevcuttur. Bu teknikte kilo ile ilgili düzeltme kat sayıları mevcuttur. Fakat yoğun ödemi olan hastalarda böyle bir imkan yoktur. Bu

yüzden bu tür hastalarda ödem tedavisi yapıldıktan sonra <sup>99m</sup>Tc-DTPA ölçümü yapılması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda ödemli hasta olmadığı için radyoizotopik tekniğin güvenilirliği olumsuz olarak etkilenmemiştir.

BUN ve albuminin bağımsız prediktivitesini ispatlayarak MDRD formülünü ortaya koyan çalışmadaki 1628 KBY hastasının çoğunluğu orta yaş grubunda idi. Bu yüzden MDRD formülü KBY'si olan orta yaş grubundakilerin GFR'nı tahmin etmekte ideal bir yöntem kabul edilirken, ileri yaşlarda ideal bir formül olması tartışmalıdır. Aynı zamanda KBY kas kitlesinde kayıp ile karakterizedir. Aynı boy, yaş ve kiloya sahip hastalar farklı vücut kompozisyonuna sahip olabilir. Vücut kompozisyonu özellikle kas kitlesi, böbrek yetmezliğinin derecesine göre farklılık gösterir. Sonuç olarak KBY'li hastalar için geliştirilmiş MDRD formülü özellikle bu gruba uygulanmalıdır.

Biz hastaları albumin değeri 3.5 gr/dl ve altı, 3.5 gr/dl'nün üstü olarak iki gruba ayırdık. Albumin değerleri 3.5 gr/dl üstünde olanlarda <sup>99m</sup>Tc- DTPA metodu ile en anlamlı korelasyon CGi ile saptanırken ( $r=+0.61$ ,  $p<0.001$ ), altında olanlarda ise MDRD1 ile saptanmıştır ( $r=+0.65$ ,  $p=0.04$ ).

Fehrman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada azalan serum albumin değerlerinde CG formülünün lohexol klirensi ile korelasyonunun zayıfladığı saptanmıştır (47). Bizim elde ettiğimiz sonuç ile Fehrman ve MDRD çalışmasının sonuçları verifiye edilmiştir.

Hipertansiyon ve diabetes mellitusun sık rastlandığı geriatrik hasta grubunda albuminüri-mikroalbuminüri insidansının, proteinüri ile giden diabetik ve hipertansif nefropatinin gençlerden yüksek olması kaçınılmazdır. Serum albumin değeri yalnızca böbrek ile ilgili değişikliklerden etkilenmez. Albumin negatif akut faz reaktanıdır. İnflamatuvar hastalıkların seyri sırasında serum düzeyi düşmektedir. Sirozda üretimin azalmasına, malnütrisyonunda alım azlığına, protein kaybettiren gastropatilerde atılım artışına, hipervolemide dilüsyona bağlı bir çok sebepten serum düzeyi düşmektedir. Bu hastalıklar diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi yaşlılarda sık görülmektedir. Bu yüzden yukarıdaki verilere dayanarak MDRD1 formülünün böbrek yetmezliği ve hipoalbuminemisi olanlarda kullanımı uygun olarak

görünse de, albuminin diğer faktörlerden etkilenilebilirliğini göz ardı etmemek gerekir.

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile GFR ölçümünde kabul gören diğer yöntem plazma örneklemeleridir. Balachandran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 saatlik KrKI ile  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA çoklu plazma örnekli yöntemlerle ölçülen GFR değerleri arasında şüpheli korelasyon saptanmış ancak inülin klirensi ile  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA çoklu plazma örnekli yöntemlerle ölçülen GFR değerlerini kıyasladıklarında anlamlı korelasyon saptanmıştır(50).

Itoh'un yaşları 24 ile 84 arasında değişen 133 hasta ile yaptığı bir çalışmada  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile yapılan kamera ile GFR ölçümü ile CG arasında anlamlı korelasyon saptanırken ( $r=+0.79$ ,  $p<0.001$ ), bu korelasyon değeri  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile yapılan çoklu plazma örnekli GFR ölçümünde artmıştır ( $r=+0.82$ ,  $p<0.001$ ) (44).

Bizde çoklu plazma örnekli radyoizotopik klirens yöntemlerini kullanarak GFR ölçümünü yapabildik, fakat bu testin zaman alıcı olmasının ve en az iki defa kan alınması gibi özelliklerinin bizim çalışma grubumuza uygun olmadığını düşündük. Sonuçta amacımız yaşlılarda pratik, ideal kadar olmasa da ideale yakın GFR tayini yapacak yöntemi bulmaktı, fakat karşılaştırılacak referans tekniğin de yaşlılar için en az invaziv, kısa zamanda sonuçlanacak özellikte olması gerekliliği sonucuna vardık.

Lojistik imkanlar GFR'nin direkt ölçümünü imkansız hale getiriyorsa yaşlılarda CGi formülü, bilinen böbrek yetmezliği olan, proteinürisi olan yaşlılarda ise MDRD1 formülü kullanılmalıdır. CG ve MDRD formülleri ile referans metotlar arasındaki korelasyon sonuçları KrKI'den daha iyi olarak saptanmıştır. Bu yüzden yaşlı popülasyonda GFR hesaplanmasında, 24 saatlik idrar biriktirme gibi zahmetli özelliği olan KrKI metotunun kullanılmasına gerek yoktur.

## 6. SONUÇLAR

Yaşlanma ile böbrekte meydana gelen değişiklikler ve böbrek için zararlı faktörlerin çokluğu nedeni ile geriatric popülasyon böbrek yetmezliği için büyük bir risk grubunu oluşturmaktadır. Böbrek fonksiyonlarındaki azalma, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere tüm ölüm nedenleri için risk faktörüdür. Bu yüzden bu yaş grubunda böbrek fonksiyonlarını doğru şekilde saptayan yöntemler takip ve tedaviyi yönlendirme açısından büyük bir öneme sahiptir.

Bu çalışmamızda tüm GFR yöntemlerinin sonuçları arasında tutarlılık gösterilmiştir. Referans metot olan  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile en yüksek korelasyon CGI formülü ile gösterilmiştir. Yaşlanmaya bağlı olarak vücut yağ, su ve kas kitlesinin oranlarında önemli değişimler olmaktadır. Bu yüzden CGi'de ideal kiloya göre GFR hesaplanması, onu özellikle yaşlı popülasyon için ideal kılmaktadır. Ayrıca ucuz, kolay ve noninvaziv olması bu formülü daha avantajlı hale getirmektedir. Bilinen böbrek hastalığı, hipoalbuminemi, obezitesi olan yaşlılarda MDRD1 formülü  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu formül özellikle sayılan özelliklere sahip, aynı zamanda kilosu ölçülemeyen hastalarda CGi'ye alternatif bir formül olarak görülmektedir. MDRD ve CGi arasında oldukça yüksek korelasyon saptanmıştır. Bu yüzden bu formüller şartlara göre birbirinin yerine kullanılabilir.  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ve KrKI arasındaki korelasyon CGi ve MDRD1 formülüne göre daha zayıftır. Ayrıca CGi ve MDRD1 arasındaki yüksek korelasyon KrKI ile saptanmamıştır. Bu yüzden fiziksel ve kognitif fonksiyonları yetersiz olan yaşlılarda idrar biriktirme gibi zahmete sahip bu yöntemin kullanılmasına gerek yoktur.

Sınırdaki böbrek yetmezliği olan yaşlıların hastalıkları, ve yapılan medikasyonlar sonucunda replasman tedavisine ihtiyaçlarının olacağı ihtimali ve bu tedavinin maliyeti göz önüne alındığında, riskli ve şüphe götüren durumlarda radyoizotopik metodların kullanılmasının maliyet açısından fazla problem olmayacağını söyleyebiliriz. GFR'nin direkt ölçümü şüphe götüren hasta grubunda zararlanmayı azaltır.

Sonuçta, alışmamızdaki hasta sayısı kesin saptamalar yapmak için yeterli olmasa da NKF/DOQI 2002 kılavuzundaki önerilere benzer sonuçlar elde ettik.



## ÖZET

### **“Yaşlılarda farklı glomerüler filtrasyon hızı ölçüm yöntemlerinin karşılaştırılması”**

Yaşlılarda Glomerüler filtrasyon hızının (GFR) bilinmesi önemlidir. Çünkü böbrek yetmezliğine bağlı özellikle kardiyovasküler mortalite ve morbidite artmaktadır. Yaşlılarda serum kreatinini (Skr) azalmış GFR de bile normal olabilmektedir. Bu yüzden GFR tahmini için değişik formüller üretilmiştir.

Yaşlı ve malnütrisyonu olan hastalar normal Skr, azalmış GFR'ye sahip oldukları için özel risk grubunu oluşturmaktadırlar. Akut bakım için hospitalize edilmiş yaşlı hastalarda, akut hastalığın etkisinin kronik tabloya eklenmesi ile birlikte böbrek yetmezliği için yüksek risk taşırlar. Bu tür hastaların bilinmesi önemlidir, çünkü azalmış GFR, böbrek yolu ile atılan ilaçların dozlarının ayarlanmasını ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınmayı gerektirir.

İnülin klirensi ile GFR ölçümü “altın standart” olarak kabul edilmektedir. Fakat elde edilmesinin zor olması, enjektele formlarının olması, serum ve idrarda örnekleme yapılmasının zor olması bu yöntemin rutinde kullanılmasını kısıtlamaktadır. Bu yüzden endojen kreatinin klirensi (KrKI) ile GFR hesaplanması hala en popüler metottur. Fakat özellikle yaşlılarda 24 saat idrar biriktirilmesinin yarattığı zorluklar bu yöntemin sensitivitesini azaltmaktadır. Yapılan çalışmalar ile en sık kullanılan Cockcroft- Gault (CG) ve Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) formülleri arasında 65 yaş ve üstü kişilerde önemli farklılıklar olduğu dikkati çekmiştir.

Radyoizotopik tekniklerinin uygulanması kolay ve sensitivitesi yüksek olduğu için GFR ölçümünde kullanılması önerilmektedir.

Biz çalışmamızda Geriatri Servisinde yatarak tedavi edilen hastalarda 24 saatlik idrarda KrKI, CG ve MDRD formüllerinin <sup>99m</sup>Tc- DTPA metodu ile korelasyonunu değerlendirdik.

Çalışmamıza yaşları 65 ve 90 arasında değişen toplam 63 hasta (46'sı kadın, 17'si erkek ) alınmıştır. Birinci metot olan KrKI metodu 24 saatlik idrar volümü (V), 24 saatlik idrarda kreatinin (İkr), Skr değerleri ile hesaplanmaktadır( $KrKI = \frac{İkr \times V}{Skr \times 1440}$ ).

İkinci metot olan CG formülü [  $CG = (140 - \text{yaş}) \times VA / \text{Skr} \times 72 \times (0,85 \text{ kadınsa})$  ] aktüel ağırlık (CGa) ve ideal ağırlığa (CGi) göre ayrı hesaplanabilir. İdeal kilo erkeklerde  $50 \text{ kg} + 2.3 \times [\text{boy(cm)} - 152.4 / 2.54]$ , kadınlarda  $45.5 \text{ kg} + 2.3 \times [\text{boy(cm)} - 152.4 / 2.54]$  olarak hesaplanır.

Üçüncü formül olan MDRD, Skr, serum üre(Su), serum albumin (Alb) değerlerini kullanılarak hesaplanır [ $MDRD1 = 170 \times S_{kr}^{-0,999} \times \text{yaş}^{-0,176} \times (0,762 \text{ kadınsa}) \times (1,180 \text{ siyahsa}) \times S_u^{-0,170} \times \text{Alb}^{+0,31}$ ]; [ $MDRD2 = 186 \times S_{kr}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203} \times (0,742 \text{ kadınsa}) \times (1,212 \text{ siyahsa})$ ].

$^{99m}\text{Tc}$ - DTPA prosedürü ile GFR hesaplandı.

Hastaların ortalama yaşları  $73.02 \pm 5.47$  (65-90 yaş arası) idi. Ortalama Skr değeri  $1.1 \pm 0.52$  mg/dl. KrKl ile hesaplanan ortalama GFR değeri  $56.6 \pm 25.98$  ml/dak olarak bulunmuştur. CGa, CGi, MDRD1 ve MDRD2 için bulunan GFR değerleri sırası ile  $59.46 \pm 20.74$  ml/dak,  $56.39 \pm 10.39$  ml/dak,  $62.48 \pm 18.3$  ml/dak ve  $54 \pm 16.86$  ml/dak'dır.  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA yöntemi ile GFR değeri  $56.39 \pm 18.33$  ml/dak olarak bulunmuştur.  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile en anlamlı korelasyon CGi ile saptanmıştır ( $r = +0.60$ ,  $p < 0.001$ ). Ayrıca  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA ile MDRD1, MDRD2, KrKl ile saptanan GFR değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (Sırası ile  $r = +0.53$ ,  $r = +0.52$ ,  $r = +0.51$  ve sırası ile  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.005$ ).

Sonuç olarak yaşlıları ilaçların toksik etkilerinden korumak, ilaç dozlarını ayarlamak için GFR'yi bilmek önemlidir.  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA GFR tahmini için standart, referans bir metottur, fakat pahalı olduğu ve her merkezde yapılamadığı için yaşlılarda GFR tahmininde ucuz, kolay bir yöntem olan CGi formülü önerilir.  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA ile CGi'ye göre daha zayıf korelasyona sahip, 24 saat idrar biriktirme gibi zorluğu olan KrKl'nin yaşlıda kullanılması uygun görünmemektedir. Yaşlılarda, güvenilir sonuçlar için daha büyük hasta gruplarına sahip çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Glomerüler filtrasyon hızı, izotopik klirens metotları, Cockcroft- Gault, Modification of Diet in Renal Disease, kreatinin klirensi

## SUMMARY

### **“The comparison of different glomerular filtration rate measurement methods in elderly.”**

Estimation of glomerular filtration rate (GFR) is important because renal insufficiency is related to increased mortality, risk of cardiovascular events and morbidity in elderly. Several formulas have been developed to estimate the GFR, because serum creatinine (Scr) alone is frequently normal also in people with reduced GFR.

Older and malnourished patients are at special risk of having depressed GFR but normal Scr and older patients in the acute care hospital are a population at special risk of having concealed renal failure, because the effects of an acute illness are added to those chronic conditions. Recognising these patients is important because depressed GFR requires that the doses of drugs cleared by the kidney be proportionally reduced to prevent adverse drug reactions and nephrotoxic drugs be avoided.

The measurement made by inulin is considered as the “gold standart” for the measurement of GFR. The routine clinical use of inulin is limited because it is not easy to obtain and use the injectable form, it is time consuming and also it is hard to measure the amount of inulin in blood and urine samples. For this reason endogenous creatinine clearance is the most popular method used for the calculation of GFR. The sensitivity and reproducibility of creatinine clearance test is markedly reduced because of the difficulties in complete collection of urine (especially old patients).

Furthermore, a noticeable discrepancy between the Cockcroft- Gault (CG) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formulas, the most widely used, has been observed in large population over 65 living in long- term facilities.

Thus nuclear medicine techniques are preferred due to easier and more sensitive measurement of GFR.

We aimed to compare 24 hour urine method, CG and MDRD formulas with  $^{99m}\text{Tc}$ - DTPA clearance method in hospitalized geriatric patients

In the study, 63 inpatient geriatric patients (46 female, 17 male) ages varying between 65 and 90 years were evaluated. As the first method CrCl calculated by using 24hour urine volume (V), urine creatinine concentration (U) and serum creatinine (Scr) values ( $CrCl = U \times V / Scr \times 1440$ ).

Second method was CG formula  $[(140 - \text{age}) \times \text{weight} / Scr \times 72]$ . The calculated value was multiplied by 0.85 for women. CG formula calculated for actual body weight (CGa) and ideal body weight (CGi) separately. For ideal body weight  $50 \text{ kg} + 2.3 \times [\text{height (cm)} - 152.4 / 2.54]$  (for men) and  $45.5 \text{ kg} + 2.3 \times [\text{height (cm)} - 152.4 / 2.54]$  (for women) formulas were used.

Third formula MDRD calculated by using Scr, serum urea ( $S_u$ ), serum albumine (Alb) values  $[MDRD1 = 170 \times S_{cr}^{-0.999} \times \text{age}^{-0.176} \times (0, 762 \text{ if female}) \times (1,180 \text{ if black}) \times S_u^{-0.170} \times Alb^{+0.318}]$ ,  $[MDRD2 = 186 \times S_{cr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times (0, 742 \text{ if female}) \times (1,212 \text{ if black})]$ .

GFR also measured by the clearance of plasma  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA.

The mean age of the patients was  $73.02 \pm 5.47$  years (between 65-90 years). Mean value of serum creatinine was  $1.1 \pm 0.52$  mg/dl, mean CrCl value for 24 hour urine collection method was  $56.6 \pm 25.98$  ml/min, for CG formula calculated with actual body weight was  $59.46 \pm 20.74$  ml/min and with ideal body weight was  $56.39 \pm 10.39$  ml/min and mean GFR value for MDRD1 and MDRD2 formulas was respectively  $62.48 \pm 18.31$ ,  $54.77 \pm 16.86$ . GFR value with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance method was  $56.39 \pm 18.33$  ml/min. There was a significant positive correlation between  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance and CGi formula ( $p < 0.001$ ,  $r = +0.60$ ). Also, there was a positive correlation between  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance and MDRD1, MDRD2, CrCl formulas (Respectively  $r = +0.53$ ,  $r = +0.52$ ,  $r = +0.51$  and respectively  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.005$ ). The formulas showed a moderate agreement in diagnosing moderate renal insufficiency.

In conclusion; to prevent drug toxicities in older patients, it's important to know GFR and calculate the drug dosage according to these values.  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA clearance method is the reference standard method for GFR measurement also for elderly patients. But because of high cost and less availability in medical centers, it is advised to calculate Cockcroft- Gault

formula with ideal weight, as more easy and practical method. It may give false results when we use 24 hours urine collection method in old patients because it may be difficult to collect 24 hours urine. It will be better to increase the number of cases to have more accurate.

**Key words:** Glomerular filtration rate, elderly, isotopic clearance methods, Cockcroft- Gault, Modification of Diet in Renal Disease, creatinine clearance.



## KAYNAKLAR

- 1- Arıoğul S. Geriatri ve Gerontoloji. Akdemir N: Evde Bakım Sistemleri ve Ülkemizde Yaşlı Sağlığı Hizmetleri MN Medikal ve Nobel. 2006; 25 -35.
- 2- Turuman C. Yaşlı Sağlığı Hizmetlerinin Birinci Basamakta Planlanması. Geriatri 2001; 4(1): 22 -7.
- 3- World Population Data Sheet of the Population Reference Bureau. 2004.
- 4- Karahan A, Güven S. Yaşlılıkta Evde Bakım. Geriatri. 2002; 5(4): 155 -9.
- 5- Arıoğul S. Geriatri ve Gerontoloji. Yılmaz R, Altun B: Böbrek ve Yaşlanma MN Medikal ve Nobel. 2006; 783 -6.
- 6- Luft F, Fineberg N, Miller J. The effects of age, race and heredity glomerüler filtration rate following volume expansion and contraction in normal man. Am J Med Sci. 1980; 279: 15 -24.
- 7- Lesage J. Polypharmacy in geriatric patients. Nurs Clin North Am. 1991; 26: 273 -90.
- 8- US Renal DATA System: URDS 2000 Anual Data Report. Bethesda. NIH, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2000.
- 9- Guyton AC. Textbook of Medical Phsiology,8<sup>th</sup> edition, Saunders, Philadelphia;1995.
- 10-NKF/DOQI Clinical practice guidlines for chronic kidney disease. Am J Kid Dis. 2002; 39(2):1 -246.
- 11-Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2004;11 -5.
- 12-Maaravi Y, Bursztyn M, Hammerman RR. Moderate renal insufficiency at 70 years predicts mortality Oxf J Med. 2006; 99(2):97 -102
- 13-Malberti F, Conte F, Limido A. Ten years experience of renal replacement treatment in elderly. Geriatr Nephrol Urol. 1997; 7(1): 1-10.

- 14-Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990; 38: 167 -184.
- 15-Lundqvist S, Hietala SO, Groth S. Evaluation of single sample clearance calculations in 902 patients. A comparison of multiple and single sample techniques. *Acta Radiol.* 1997 Jan; 38(1): 68 -72.
- 16-LeveyAS, Bosch JP, Levis J : 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;130: 461 -70.
- 17-Bortelatus JA, Goddard L: Evaluation of renal function in potential living kidney donors. *Transplantation.* 2001; 71: 256 -60.
- 18-Lin J, Knight EL, Hogan ML: A comprasion of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2573 -80.
- 19-Pedone C, Corsonello A, Incalzi R: Estimating renal function in older people: a comprasion of three formulas. *Age and Aging.*2006; 35: 121 -6.
- 20-Hazzard WR, Blass JP, Halter JB. Principles of Geriatric Medicine & Gerontology. In: Capling RK, End Stage Renal Disease. The McGraw-Hill Companies. 2003, 569 -80.
- 21-Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE: Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: Is the modification of diet in renal disease formula an improvement? *J Am Ger Soc.* 2003; 51: 1012 -7.
- 22-Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Principles of Geriatric Medicine & Gerontology. In: Bailey JL, Sands JM, eds. Renal Disease. The McGraw-Hill Companies, 2003; 551 -68.
- 23-Groeneveld AB, Tran DD, Van der MJ. Acute renal failure in the medical intensive care unit: predisposing, complicating factors and outcome. *Nephron.* 1991; 59: 602 -10.

- 24-Fortescue EB, Bates DW, Chertow GM. Predicting acute renal failure after coronary bypass surgery. Cross- validation of two risk stratification algorithms. *Kidney Int.* 2000; 57: 2594 -2602.
- 25-Hazzard WR, Blass JP, Halter JB. Principles of Geriatric Medicine & Gerontology. In: Wiggins J, eds. *Changes in Renal Function.* The McGraw-Hill Companies. 2003: 543 -9.
- 26-Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 ; 351: 1296-305.
- 27-Ahronheim JC, Cecil Textbook of Medicine In: Goldman L, Bennet JC eds. *Special problems in geriatric patients.* WB Saunders 21th edit: 22-25.
- 28-McLachlan M, Guthrie J, Anderson C, Vascular and glomerular changes in the aging kidney. *J Pathol.* 1977; 121: 65 -78.
- 29-Phillips P, Phil D, Rolls B. Reduced thirst after deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med.* 1984; 311: 753 -9.
- 30-Luckey AE, Parsa CJ. Fluid and electrolytes in aged. *Archives of Surgery.* 2003;138: 1055 -60.
- 31-Macias- Nunez JF, Lopez-Novoa JM, Martinez-Maldonado M. Acute renal failure in aged. *Semin Nephrol.* 1996; 1: 330 -8.
- 32-Rodgers H, Stainland JR, Lipkin GW. Acute renal failure: A study of elderly patients. *Age and Aging.* 1990;19: 36 -42
- 33-Watson WS. A simple method of estimating glomerular filtration rate .*Eur J Nucl Med.* 1992; 19(9):827.
- 34-Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP. Limitation of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985; 28:830 -8.
- 35-Taylor GO, Bamgbote EA, Oyediran ABOO: Serum creatinine and prediction formulae for creatinine clearance. *Afr J Med Sci.* 1982; 11:175 -82.
- 36-Section1: Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 7 -15.

- 37-Garg AX, Papaianau A, Ferko N. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long term care. *Kidney Int.* 2004; 65: 649 -53.
- 38-Martensson J, Groth S, Rehling M. Chromium- 51-EDTA clearance in adults with a single plasma sample. *J Nucl Med.* 1998; 39(12): 2131 -7.
- 39-Fleming JS, Wilkinson J, Oliver RM. Comparison of radionuclide estimation of glomerular filtration rate using  $^{99m}$  - diethylenetriaminepentaacetic acid and chromium 51- ethylenediaminetetraacetic acid. *Eur J Nucl Med.* 1991; 18(6): 391 -5.
- 40-Russel CD. Optimum sample times for single-injection, multisample renal clearance methods. *J Nucl Med.* 1993; 34(10): 1761 -5.
- 41-Gates GF. A dose-attenuation shield for use in glomerular filtration rate computations. A method for combined renal scintiangiography and quantification. *Clin Nucl Med.* 1991; 16(2): 73 -8.
- 42-Koparal H, Nükleer Tıpta Glomerular filtrasyon hız ölçümünde kullanılan üç alternatif yöntemin birbiriyle kıyaslanması. Uzmanlık tezi. 2003; 36.
- 43-Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem.* 2005; 42(Pt1): 11 -8.
- 44-Itoh K. Comparison of methods for determination of glomerular filtration rate.  $^{99m}$  Tc- DTPA renography, predicted creatinine clearance method and plasma sample method. *Ann Nucl Med.* 2003; 17(7): 561 -5.
- 45-Cirillo M, Anastasia P, De Santago NG. Relationship of gender, age and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant Sep.* 2005; 20(9): 1791 -8.
- 46-Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performans of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2140 -4.
- 47-Fehrman EI, Skeppholm L. Renal functions in the elderly (>70 years old) measured by means of Iohexol clearance, serum creatinine,

- serum urea and estimated clearance. Scand J Urol Nephrol. 2004; 38(1): 73 -7.
- 48-Burkhard H, Hahn T, Gretz N. Bedside estimation of the glomerular filtration rate in hospitalized elderly. Nephron Clin Pract. 2005;101(1): 1 -8.
- 49-Verhave JC, Fesler P, Ribstein J. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: Influence of age and body mass index. Am J Kidney Dis. 2005; 46(2): 233 -41.
- 50-Balachandran S, Toguri AG, Petrusick TW. Comparative evaluation of quantitative glomerular filtration rate measured by isotopic and nonisotopic methods. Clin Nucl Med. 1981;6(4):150 -3.

