



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRİTİK HASTA ÇOCUKLARDA SÜREKLİ RENAL DESTEK TEDAVİ
YÖNTEMLERİ VE DOZLARININ PROKALSİTONİN DÜZEYİNE ETKİLERİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Arife Ufacık Yöndem

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Demet Demirkol

İSTANBUL

(2024)



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRİTİK HASTA ÇOCUKLARDA SÜREKLİ RENAL DESTEK TEDAVİ
YÖNTEMLERİ VE DOZLARININ PROKALSİTONİN DÜZEYİNE ETKİLERİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Arife Ufacık Yöndem

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Demet Demirkol

İSTANBUL

(2024)

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zeynep İnce olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine tecrübesi, bilgi ve deneyimiyle hekimliğime yaptığı katkılarından dolayı saygıdeğer tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Demet Demirkol'a, Tezimi tamamlarken bana yardımcı olan ve desteklerini hiç esirgemeyen çok değerli ağabeylerim Genco Gencay ve Emrullah Aygüler'e, Asistanlığım boyunca tezimi tamamlamamda en büyük katkıyı sağlayan ve her zaman çok anlayışlı olan başta eş kıdemlerim olmak üzere İTF Pediatri'nin tüm asistan hekimlerine, Her ihtiyacım olduğunda çağırmama bile gerek kalmadan yanımda canım dostlarım Hem. Esra Beyazkaya ve KTÜ'den İTF'ye hep yanımda olan Dr. Ümran Çakıroğlu'na Yalnızca hekimliğini değil gönüllerini de çok sevdiğim uzmanlarım Edibe Yıldız, Meryem Karaca, Öykü Özbörü, Gonca Keskindemirci, İbrahim Kamer, Zeynep Günal, Lale Alibeyli, Şifa Şahin, Okan Dolu ve hocam Prof. Dr.Serap Karaman'a, Yanımda yokken bile varlıklarını ve desteklerini her zaman hissettiğim canım annem Ümmügülsün, canım babam Salih Ufacık'a canımın yarısı güzel kız kardeşim Hatice'ye, Yol arkadaşı olmak ne demek her fırsatta gösteren sevgisini ve ilgisini hiç esirgemeyen biricik eşim Fatih'e, Ve hayatımı anlamlandıran, varlığı bana en büyük armağan olan canım Umay'ıma.

Dr Arife Ufacık Yöndem

İstanbul 2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
ÖZET	1
1. GENEL BİLGİLER	4
1.1 Prokalsitonin nedir?.....	4
1.2 Kritik hastalarda akut böbrek yetersizliği ve renal replasman tedavileri	5
1.2.1 Renal replasman tedavi yöntemleri	5
1.2.2 Terminoloji	6
1.2.3 Renal replasman tedavilerinin kritik hastalarda önemi:	8
1.3 Renal replasman tedavilerinde önemli bir biyobelirteç: Prokalsitonin	9
1.4 Çalışmamızın amacı:	10
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	11
2.1 Çalışma Grubunun Tanımlanması.....	11
2.2 Dosyaların İncelenmesi ve Verilerin Toplanması	11
2.2.1 Öykü, Fizik Muayene ve Vital Bulgular.....	12
2.2.2 Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi	12
2.2.3 Tedavi ile İlgili Bilgilerin Değerlendirilmesi	12

2.2.4 Mortalite ve Morbidite Skorlamaları	14
2.3 Verilerin Değerlendirilmesi.....	14
2.4 Etik Kurul Onayı	15
3. BULGULAR.....	16
3.1 Demografik Özelliklerinin Tanımlanması.....	16
3.2 Hastaların tanıları	17
3.3 CRRT ile ilgili veriler	18
3.4 Komplikasyonlar	25
4. TARTIŞMA.....	27
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
KAYNAKÇA	33

KISALTMALAR

A.B.D	Ana Bilim Dalı
AKI	Akut Böbrek Hasarı
ALT	Alanin Aminotransferaz
AN	Poliakril Nitril Nitrat
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BUN	Kan Üre Azotu
CALC-1	Calcitonin Gene-Related Peptide 1 (Kalsitonin Gen İlişkili Peptid)
CAVH	Sürekli Arteriyovenöz Hemofiltrasyon
CRRT	Sürekli Renal Destek Tedavileri
CTA	Selüloz Triasetat
CVV	Continuous Venous Venous (Sürekli Venovenöz)
CVVH	Continuous Venous Venous Hemodiafiltration (Sürekli Venovenöz Hemodiafiltrasyon)
CVVHD	Continuous Venous Venous Hemodialysis (Sürekli Venovenöz Hemodiyaliz)
CVVHDF	Continuous Venous Venous Hemodiafiltration (Sürekli Venovenöz Hemodiafiltrasyon)
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
Da	Dalton
FDA	Federal İlaç Kurumu
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GKS	Glaskow Koma Skoru
Hb	Hemoglobin
HCO	High Cut Membrane (Yüksek Kesim Membran)
HD	Hemodiyaliz
IHD	Aralıklı Hemodiyaliz
İ.T.F	İstanbul Tıp Fakültesi
KBY	Kronik Böbrek Yetersizliği
Kda	Kilodalton

MOF	Çoklu organ disfonksiyonu
PAES	Poliariletersülfon
PAN	Poliakrilonitril
pCO₂	Karbondioksit Basıncı
PCT	Prokalsitonin
PELOD-2	Pediyatrik Mantıksal Organ Disfonksiyon Skoru
PES	Polietersülfon
PLT	Trombosit (Plt)
pO₂	Oksijen Basıncı
PRISM-III	Pediyatrik Hastalık Ciddiyet Skoru-III
PS	Polisülfon
pSOFA	Pediyatrik Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirme Skoru
Pt	Protrombin Zamanı
RRT	Renal Replasman Tedavileri
SCUF	Slow Continuous Ultrafiltration (Yavaş Devamlı Ultrafiltrasyon)
SpO₂	Oksijen Satürasyonu
VIS	Vazoaktif-İnotropik Skor İndeksi
WBC	Total Lökosit Sayısı
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri	11
Tablo 2. Endikasyonlara göre CRRT yöntemi seçimi	13
Tablo 3. Tercih edilen hemofiltre ve membran tipleri	14
Tablo 4. Hastaların demografik verileri	16
Tablo 5. Hastaların vital bulgu ve hastalık ciddiyet skorlamaları	17
Tablo 6. Hastaların laboratuvar bulguları	17
Tablo 7. CRRT sırasındaki dozlar ile ilgili veriler	20
Tablo 8. Prokalsitonin değerleri	21
Tablo 9. CRRT yöntemlerinin prokalsitonin düzeyine etkisi	21
Tablo 10. Membran tercihlerinin prokalsitonin düzeyine etkisi	22
Tablo 11. Effluent hızlarının PCT üzerine etkisi	23
Tablo 12. Heparin veya sitrat kullanımının prokalsitonin üzerine etkisi	24
Tablo 13. Kreatin klirensi ile prokalsitonin ilişkisi	25
Tablo 14. CRRT yöntem ve dozları ile membran seçimi PCT düzeyini etkisi	26

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Prokalsitonin ile eflfluent ilişkisi	23
Şekil 2. Heparin ve sitrat antikoagülasyonu ile prokalsitonin düzeyi ilişkisi	24



ÖZET

Kritik Hasta Çocuklarda Sürekli Renal Destek Tedavi Yöntemleri ve Dozlarının Prokalsitonin Düzeyine Etkileri

Giriş: Çocuk yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik hasta çocuklarda, sepsis, metabolik bozukluklar, sıvı-elektrolit dengesizliği gibi farklı nedenlerle renal replasman tedavileri (RRT) yapılmaktadır [1, 2]. Renal replasman tedavisi yapılan hastaların bir kısmında eşlik eden inflamatuvar veya enfeksiyon hastalıkları vardır ve bu grupta prokalsitonin (PCT) izlemi yapılması önemlidir. Prokalsitonin enfeksiyon tedavisinde yol gösterici bir biyobelirteç olduğu için RRT ile PCT arasındaki ilişki mortaliteyi etkileyebilir [2-7]. Literatürde RRT yöntemleri ve dozlarının PCT düzeylerine etkisi üzerine yeterli çalışma yoktur. Nadir erişkin çalışmalarında değerlendirilen hasta sayıları azdır. Çocuk hasta gruplarını inceleyen nadir çalışma vardır. Renal replasman tedavi yöntemlerinin PCT düzeyleri üzerine etkisiyle ilgili veriler çelişkilidir. Renal replasman tedavisi alan hastalarda PCT düzeyleri değişmemiş veya azalmıştır [8, 9].

Amaç: Çalışmanın amacı kritik hasta çocuklarda RRT yöntemlerinin, membran özelliklerinin ve dozlarının PCT düzeyine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Mayıs 2021- Kasım 2023 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Çocuk Yoğun Bakım ünitesinde izlenen, santral venöz veya arteriyel kateteri olan ve dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya en az 24 saat RRT alan hastalar dâhil edildi. Bu konuda yapılmış olan çalışmalarda RRT'nin PCT düzeyine net etkisi bilinmediği için hedef hasta sayısı belirlenemedi.

Hasta verileri ileriye yönelik hasta izlem dosyasından toplandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı, vital bulguları, RRT gereksinim nedeni, altta yatan hastalığı, uygulanan dolaşım ve solunum desteği, RRT yöntemi ve dozu kaydedildi. Prokalsitonin düzeyleri, RRT başlangıcında (T0), on ikinci (T12) ve yirmi dördüncü (T24) saatlerinde kaydedildi.

Pediyatrik hastalık ciddiyet skoru-III (PRISM-III) skoru, pediyatrik mantıksal organ disfonksiyon skoru (PELOD-2) skoru, pediyatrik ardışık organ yetersizliği değerlendirme skoru (pSOFA), vazoaktif-inotropik skor indeksi (VİS), yoğun bakımda kalış süresi ve sağkalım

kaydedildi. Hastaların PCT düzeyleri; RRT yöntemleri, dozları ve membran tiplerine göre analiz edildi.

Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değer, frekans ve yüzde kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Tekrarlı ölçüm analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyon Spearman Korelasyonu ile test edildi. İstatistiksel analizlerde SPSS 28.0 kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastalarımızın %50'si kızdı ($n=20$). Hastaların yaş ortalaması $71,1 \pm 64,1$ (1-204) ay, kilo ortalaması $24,01 \pm 20,3$ (3,3-70) kg idi. Hastalık şiddeti skorları PRISM-III ortalama $20,4 \pm 8,4$ (3-40), PELOD ortalama $28,8 \pm 18,0$ (1-64), pSOFA ortalama $14 \pm 5,2$ (1-24) idi. Hastaların %48,7'si vazopressör tedavi aldı ve VIS medyanı 55 (5 – 2037) idi. Hastalar CRRT nedenlerine göre şu dört gruba ayrıldı: Sepsis-inflamasyon %22,5 ($n:9$), metabolik bozukluklar %22,5 ($n:9$), akut böbrek hasarı %27,5 ($n:11$) sıvı yüklenmesi %27,5 ($n:11$). Hastalarımızın %35'i ($n:14$) takip sırasında kaybedildi. Çalışmamızda RRT T0 PCT ortanca değeri 3.62 (0,6-25,25), T12 PCT ortanca değeri 7,42 (0,6-28,32), T24 PCT ortanca değeri 7,7 (0,59-29,95) idi. Prokalsitoninin zirve düzeyine T12'de ulaşması sebebiyle, T0 PCT düzeyi analizlere dahil edilmedi. Yirmi dördüncü saat PCT değeri ise T12'ye göre değişim göstermedi ($p > 0.05$). Prokalsitonin düzeyleri RRT yöntemi, hızı ve kullanılan membranlardan etkilenmedi ($p < 0,05$).

Sonuçlar: Çalışmamızın sonuçlarına göre T12. ve T24 PCT değerleri kullanılan membran tipi, CRRT yöntemi ve dozlardan etkilenmedi ($p < 0,05$).

Anahtar kelimeler: Prokalsitonin, CRRT, kritik hasta çocuk

ABSTRACT

Effects of Continuous Kidney Replacement Therapy Methods and Doses on Procalcitonin Levels in Critically Ill Children

Introduction: Sepsis is present in most patients undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT) or develops during follow-up, making it important to monitor procalcitonin (PCT) in this group. In the literature, there is not enough data on the impact of CRRT methods and doses on PCT levels in adult or pediatric patient groups, and the results of existing studies are contradictory.

Aim: Our study aims to investigate the effect of CRRT methods and doses on PCT.

Materials and Method: The study included 40 patients who were followed in the Pediatric Intensive Care Unit of Istanbul Faculty of Medicine and underwent CRRT for at least 24 hours between May 2021 and October 2023. The study is prospective in design. PCT levels of patients were studied before starting CRRT (T0), at the 12th hour (T12), and the 24th hour (T24) of treatment. The results were analyzed using SPSS 28.0.

Results: Fifty percent of our patients were female (n=20). The mean age of the patients was 71.1 ± 64.1 (1-204) years, and a mean weight of 24.01 ± 20.3 (3.3-70) kg. The disease severity scores were as follows: PRISM-III mean 20.4 ± 8.4 (3-40), PELOD mean 28.8 ± 18.0 (1-64), pSOFA mean 14 ± 5.2 (1-24). Forty-eight-point-seven percent of the patients received vasopressor therapy, with a VIS median of 55 (5 – 2037). According to the reasons for CRRT, patients were divided into four groups: sepsis-inflammation 22.5% (n:9), metabolic disorders 22.5% (n:9), acute kidney injury 27.5% (n:11), fluid overload 27.5% (n:11). Thirty-five percent of our patients (n:14) died during follow-up. In our study, the PCT median value at T0 was 3.62 (0.6-25.25), T12 PCT median value was 7.42 (0.6-28.32), T24 PCT median value was 7.7 (0.59-25.25). 29.95). Since PCT reaches its peak at the T24, T0 PCT level was not included in the analysis. The twenty-fourth hour PCT value did not change compared to the twelfth hour ($p > 0.05$). Procalcitonin levels were not affected by the RRT method, speed and membranes used ($p < 0.05$).

Conclusion: According to the results of our study, PCT values at the 12th and 24th hours were not affected by the type of membrane used, CRRT methods, and doses ($p < 0.05$)

Keywords: Procalcitonin, CRRT, Critically ill child

1. GENEL BİLGİLER

1.1 Prokalsitonin nedir?

Prokalsitonin, 116 aminoasit ve 13600 Da ağırlığı ile düşük molekül ağırlığına sahip bir moleküldür [5]. Kalsiyum metabolizmasında rol olan kalsitoninin öncüsü olan prokalsitonin (PCT) başlıca tiroid bezinin C hücrelerinden üretilir [10]; çok az miktarda nöroendokrin bezlerden de salgılandığı düşünülmektedir. Prokalsitonin, kalsitonine dönüşür ve fizyolojik koşullarda serum düzeyi saptanamayacak kadar düşüktür (0.1-0.5 ng/mL) [11, 12].

İnflamasyon dışı süreçlerde, yüksek kan kalsiyum düzeyi, glukagon, glukokortikoidler veya kalsitonin geni ilişkili peptit (calcitonin gene-related peptide 1; CALC-1) gibi faktörler tiroid bezi C hücrelerinde kalsitonin üretimini uyarır. Bu uyarı CALC-1 gen ekspresyonu üzerinden PCT üretimini artırır. Enfeksiyon ve inflamasyon durumunda ise kalsitonin üretimi inflamatuvar sitokinlerce (interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör- α) başlatılır. Son çalışmalar periferik kanda bulunan mononükleer hücrelerden de PCT salınabileceğini göstermiştir [10, 13, 14]. İnflamasyonda PCT düzeylerinin mononükleer hücrelerden salınım sonucu arttığı düşünülmektedir [10]. Bakteriyel enfeksiyonlarda proinflamatuvar sitokinler CALC-1 geni ekspresyonu üzerinden dokulardan PCT salınımını uyarır. Şiddetli mantar enfeksiyonları, sıtma, cerrahi müdahaleler, yanık, bağırsak duvarı iskemisi, bazı paraneoplastik sendromlar ve kanserler de PCT düzeyini artırabilir [15]. Bazı çalışmalarda enfeksiyon bulgusu olmayan, aralıklı hemodiyaliz (IHD) alan hastalarda da PCT düzeyinin orta derecede yüksek olabileceği gösterilmiştir. Enfeksiyondan bağımsız IHD'nin proinflamatuvar sitokinler gibi PCT üretimini indükleyebileceğini göstermektedir [16, 17]. Bu durumun, inflamasyona ikincil salınan proinflamatuvar sitokinlerin mononükleer hücrelerden PCT salınımını uyararak geliştiği düşünülmektedir [7, 10].

Prokalsitonin infektif veya inflamatuvar hadiselerde olayın başlangıcından itibaren ilk 3-4 saat içinde yükselmeye başlar, 6-12 saatte zirve düzeyine ulaşır ve 24-48. saatte azalmaya başlar [11, 18]. Yarı ömrü yaklaşık 24 saattir [19]. Tetikleyici olayın kontrolünden sonra yaklaşık 5 günde normal düzeylerine döner [11, 18]. Maksimum kan düzeyi 100 ng/mL'dir [20]. Prokalsitonin düşük moleküler ağırlığı nedeniyle renal yoldan elimine edilebilir [21]. Literatürde atılım yollarıyla ilgili net ve detaylı bilgi bulunmamaktadır ve PCT'nin kandan nasıl temizlendiği halen tartışmalıdır.

Yazarların çoğu, son dönem renal yetersizliği olan hastaların bazal serum PCT düzeylerindeki artışı azalmış renal klirens ile açıklamaktadır [22]. PCT'nin molekül ağırlığının

distal tübülde elimine edilip kısmi reabsorbsiyona uğrayan beta2 mikroglobuline benzer olması ve anürik hastalarda serum konsantrasyonunun yüksek olması PCT'nin renal yolla atıldığı hipotezini güçlendirmiştir [22].

Meisner ve arkadaşları, ise PCT'nin başlıca eliminasyon yolunun renal atılım olmadığını göstermişlerdir [23]. Level ve arkadaşları da PCT eliminasyonunda renal atılımının önemsiz olduğunu ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT birikimi olmadığını düşünmektedirler [18].

Klinik uygulamada enfeksiyon göstergesi olarak sık kullanılan C-reaktif protein (CRP) ve PCT karşılaştırıldığında;

- C reaktif proteinin aksine PCT'nin tek üretim kaynağı karaciğer değildir.
- Prokalsitonin düzeyinin, enfeksiyon sonrası yükselme süresi daha kısadır (CRP için 4-6 saat, PCT için 3-4 saat).
- Steroid, nötrojeni, immünupresyon gibi durumlar CRP düzeyini etkilemez ancak PCT yanlış negatif sonuçlanabilmektedir.
- Sepsis tanılı hastaların takibinde kullanılan diğer inflamatuvar parametreler (CRP veya çeşitli sitokinler) prognoz ile korelasyonu PCT'den düşüktür [2].
- CRP düzeyi renal yetersizlik ve RRT'den etkilenmez. PCT düzeyinin renal yetersizlikten ve RRT'den nasıl etkilendiği bilinmemektedir.
- Akut veya kronik karaciğer yetersizliği kan PCT düzeyini etkilemezken, CRP her iki klinikten de etkilenmektedir [20].

1.2 Kritik hastalarda akut böbrek yetersizliği ve renal replasman tedavileri

Kritik hastalığı olan sepsis vakalarının %19' unda, şiddetli sepsis vakalarının %23' ünde ve septik şok vakalarının %51' inde böbrek yetersizliği gelişir. Böbrek yetersizliği olan kritik hastaların %63-75' inde RRT gerekir [7, 18].

1.2.1 Renal replasman tedavi yöntemleri:

Sürekli renal destek tedavileri (CRRT) diyaliz (difüzyon temelli solüt uzaklaştırılması) ve/veya filtrasyon (konveksiyon temelli su ve solüt uzaklaştırılması) yöntemleri kullanılarak istenilen sürede solüt ve/veya su klirensinin sağlandığı vücut dışı destek sistemleridir [24].

Tarihi gelişimine bakıldığında, 1977'de Kramer, diyaliz yapmak için kullandığı kateteri yanlışlıkla femoral artere yerleştirmiş ve bu durum arteriyel sistemi bir pompa olarak

kullanmayı düşünmesini sağlamış. Bu işleme sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon (CAVH) ismi verilmiş ve 1982'de Federal İlaç Kurumu (FDA) tarafından tedavi yöntemi olarak onaylanmış [25]. Bu uygulamada bir kateter artere diğeri femoral vene yerleştirilir ve arteriyovenöz basınç gradyanı nedeniyle, kan filtre boyunca dolaşabilir ve pompalara gereksinim duymadan ultrafiltrat oluşturulabilir. Sistemin işleyişi hastanın kan basıncına dayalıdır ve uygulama kritik hastalarda hemodinamik dengesizliğe sıklıkla yol açmaz. Ayrıca, CAVH basit bir düzendir ve özel donanım gerektirmez ve IHD için tam donanımlı veya eğitilmiş olmayan YBÜ'lerde dahi RRT uygulanmasına olanak sağlamıştır. Sürekli arteriyovenöz hemofiltrasyon, sepsis hastalarında, yanık hastalarında, transplantasyon veya kardiyak cerrahi hastalarında kullanılmıştır [26]. Arteriyel girişe bağlı komplikasyonların sık olması, CAVH' in IHD' ye göre etkinliğinin az ve sıvı dengesi hatalarına açık, toksik maddelerin kandan uzaklaştırılmasında etkinliğinin az olması nedenleriyle sistemik dolaşım ve arteriyel erişimden bağımsız donanıma gereksinim olmuş ve pompalı sistemler geliştirilerek Ronco ve arkadaşları 1980' lerde ilk venövenöz uygulamayı yapmış. İlk uygulamadan günümüze CRRT sistemlerinde ciddi gelişmeler kaydedildi.

Günümüzde teknolojinin gelişmesi ile CRRT makaralı pompalar ve çift lümenli diyaliz kateteri kullanılarak tek venöz erişim (continuous venous venous = CVV) ile yapılmaktadır. Pompayla çalışan venovenöz devrenin avantajı yüksek ve tutarlı kan akışı sağlamasıdır. Bu yöntemle uzun süreli arteriyel kanülasyona bağlı gelişen komplikasyonlar (hava embolilerini, venöz hattaki pıhtılaşma veya tıkanmalarını) ortadan kaldırılır [26]. Daha sonraları devreye ultrafiltrat, yedek pompalar ve ısıtıcı eklenerek ekstrakorporeal tedavilerin performansı ve güvenliği artırılmıştır. Karşı akımlı diyalizat akışının kullanılması, sürekli venovenöz hemodiyaliz (CVVHD), ile sürekli venovenöz hemodiafiltrasyonunun (CVVHDF) yöntemlerinin geliştirilmesini sağladı.

Renal replasman tedavisinde klirens gerçekleştiren makinelerden bağımsız benzer şekilde sağlanır. Bu yöntemler difüzyon ve/veya konveksiyondur. Farklı klirensleri kullanan CRRT yöntemleri sürekli venövenöz hemofiltrasyon (CVVH), CVVHD, ve CVVHDF'dir [27].

1.2.2 Terminoloji

Difüzyon: Solütler yarı geçirgen membrandan konsantrasyon farkı aracılığıyla hareket eder. Solütler, konsantrasyonun yüksek olduğu alandan düşük olduğu alana doğru hareket eder ve

atılım bu şekilde gerçekleşir. Bu yöntemle molekül ağırlığı küçük (<14000 Dalton) olan solütler membrandan atılır.

Konveksiyon: Yarı geçirgen membrandan hidrostatik basınç farkı oluşturularak çözücü akışıyla solütlerin uzaklaştırıldığı sistemdir. Bu yöntemle plazmadaki suyun taşıyıcılığı aracılığıyla küçük ve orta molekül ağırlıklı solütler membrandan atılır.

Hemodiyaliz: Küçük molekül ağırlıklı solütlerin difüzyon temelli klirensinin sağlandığı renal destek yöntemidir.

Hemofiltrasyon: Küçük ve orta molekül ağırlıklı solütlerin su ile aynı yönde konvektif hareketi ile taşıma sağlanır. Difüzyon temelli renal destek yöntemlerinin solüt uzaklaştırma kapasitesinden düşük uzaklaştırma kapasitesine sahiptir.

Hemodiyofiltrasyon: Difüzyon ve konveksiyon birlikte kullanılır.

Ultrafiltrasyon: Suyun yarı geçirgen membrandan hidrostatik, osmotik veya onkotik basınç gradyenti oluşturularak uzaklaştırılmasıdır.

Yavaş devamlı ultrafiltrasyon: Sıvı yükü endikasyonu, suyun hastanın kanından filtre aracılığıyla uzun sürede ve yavaşça uzaklaştırıldığı tedavi yöntemidir.

Devamlı venövenöz hemofiltrasyon: Yüksek miktarda suyun transmembran basıncı yaratılarak filtre aracılığıyla küçük-orta molekül ağırlıklı solütlerle beraber uzaklaştırıldığı tedavi yöntemidir. Hemofiltrasyon sırasında hastada hipovolemi gelişmesini engellemek için filtre öncesi (predilüsyon) ve/veya filtre sonrası (postdilüsyon) replasman sıvısı eklenir. Sıvının filtre öncesi veya sonrası eklenmesinin avantaj ve dezavantajları vardır. Predilüsyonda membranla temas eden kan dilüe olduğu için filtrenin pıhtılaşma olasılığı azalır. Postdilüsyonda ise filtre ile temas eden kan miktarı fazladır ve bu sayede klirens artar; ancak yeterli kan akım hızları sağlanamazsa yüksek filtre fraksiyonuna ulaşılır ve filtre tıkanma olasılığı artar.

Devamlı venövenöz hemodiyaliz: Küçük molekül ağırlığa sahip solütlerin difüzyon (konsantrasyon gradienti) ile kandan uzaklaştırıldığı tedavi yöntemidir. Konsantrasyon gradyenti membran etrafında kan akımına ters yönlü harekete eden diyaliz solüsyonu ile sağlanır.

Devamlı venovenöz hemodiafiltrasyon: Bu yöntemde difüzyon için diyaliz, konveksiyon için replasman sıvıları birlikte kullanılır.

Effluent diyaliz hızı+ ultrafiltrasyon hızı

Afferent plazma/ efferent plazma: Filtre öncesi/ filtre sonrası plazma

Filtrasyon fraksiyonu: Ultrafiltrasyon hızının kan akım hızına oranıdır [1].

1.2.3 Renal replasman tedavilerinin kritik hastalarda önemi:

Kritik hasta çocukların yaklaşık %20'sinde çeşitli derecelerde çoklu organ disfonksiyonu (MOF) gelişebilir. Çoklu organ disfonksiyonu organ sistemlerinin solunum, dolaşım, nörolojik, hepatik, kardiyovasküler veya renal yetersizliğini ifade eder. Kritik hasta çocuklarda renal disfonksiyon mortalitenin yaygın ve önemli nedenlerindendir. Kritik hasta çocukların ve hastaların %30'nda renal disfonksiyon, renal disfonksiyon olanların %15'inde mortalite gelişmektedir [28, 29]. Bu çocuklar CRRT gibi bir ekstrakorporeal tedaviye gereksinim duymaktadırlar [30]. Renal replasman tedavisi gereksinimi olan çocuklarda mortalite %30-50 gibi yüksek oranlardadır. Çoklu organ disfonksiyonlu hastalar için RRT'nin en uygun başlama zamanlaması bilinmemektedir. Genel olarak, RRT her yaşta hasta için güvenlidir ancak; alerjik reaksiyonlar, hipotansiyon, ölümcül aritmiler, antikoagülasyon kullanımına ve vasküler erişime bağlı komplikasyon risklerini taşır. Tüm bu olası komplikasyonlara rağmen RRT'nin faydaları risklerinden ağır basar. Renal replasman tedavilerinin başlıca endikasyonları, MOF, hayatı tehdit eden hiperkalemi, asidoz, zehirlenmeler, hiperamonyemi/metabolik hastalıklar, şiddetli semptomatik üremi, oligüri/anüri ve akut böbrek hasarı (AKI) ve bununla ilişkili hacim yüklenmesi, tümör yıkım sendromudur [26, 31, 32]. Renal replasman tedavisi günümüzde akut karaciğer yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve kardiyojenik şok gibi çok sayıda klinik durumda da destek tedavi olarak kullanılmaktadır [33].

Pediyatrik kritik hasta grubunda artmış morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri AKI'dir. Akut böbrek hasarı, hastanede yatan her üç çocuktan birinde meydana gelen ve giderek sıklığı artan bir komplikasyondur. Ağır AKI' si olan çocuklarda RRT hayat kurtarıcı destekleyici tedavi yöntemidir [32]. Yakın zamanda pediatrik yoğun bakım ünitelerinde izlenen 4000' den fazla çocuğun dahil edildiği prospektif bir çalışmada, çocukların %26,7' sinde AKI gelişmiş ve bunların %5,8' ine periton diyalizi, IHD veya CRRT gerekmiştir [29, 32]. Pediyatrik ve yetişkin hasta grubunda RRT için uygun zamanlama ve yöntem tartışma konusu olmaya devam etmektedir [32].

Kritik hasta çocuklarda bir diğer yüksek morbidite ve mortalite nedeni aşırı sıvı yüklenmesidir. Diüretik tedavilerine yanıt vermeyen aşırı sıvı yüklemesi durumunda RRT düşünülmelidir [32]. Güncel 'Kritik Hasta Çocuklarda Sürekli Böbrek Destek Tedavisi Protokolü'ne göre sıvı yükü %5 olduğunda diyaliz hazırlıklarına başlanmalı, %10 olduğunda diyaliz başlanmalıdır [24]. Sürekli renal replasman tedavileri kritik derecede hasta, hemodinamik dengeli olmayan hastaların yönetimi için sıklıkla tercih edilen tedavi modalitesidir. Yoğun bakım ünitesindeki hastalar genellikle hastalık ciddiyetleri yüksek

hastalardır ve intravasküler hacimdeki hızlı değişimleri tolere edemezler. Aralıklı hemodiyaliz ile karşılaştırıldığında her iki tedavi yöntemi de solüt klirensi ve ultrafiltrasyon ilkesini paylaşır; ancak CRRT çok daha düşük akış hızlarında tedavi sağlar. Bu sebeple hipotansiyon riski düşüktür ve artmış intrakraniyal basıncı azaltır. Sıvı alımının ve beslenmenin daha fazla serbestleştirilmesine izin verir. Ek olarak CRRT'nin bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesi, endotel hücre koruması, inflamatuvar mediatörlerin ve endotoksinlerin uzaklaştırılması, vücut ısısının düzenlenmesine katkısı olduğu görüşleri vardır [19, 34].

Yenidoğanlar ve 10 kg'ın altındaki bebeklerde hastanın toplam kan hacminin azdır ve genelde CRRT filtre hacmi hastanın toplam kan hacminin %10'dan fazladır. Ek olarak kan akım hızının düşük olması dikkatli antikoagülasyon yönetimi gerektirir [32, 34, 35].

1.3 Renal replasman tedavilerinde önemli bir biyobelirteç: Prokalsitonin

Sürekli renal replasman yöntemleri ile tedavi edilen kritik hastalarda ideal enfeksiyon biyobelirteci minimal invaziv teknikle elde edilmeli, inflamatuvar durumu yansıtmalı, enfeksiyöz hastalıkları enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıklardan ayırt etmelidir, tanısal ve terapötik kararlar etkilenmemelidir [18].

Prokalsitonin, düşük moleküler ağırlıklı bir protein olduğundan, filtre membranından diyalizle atılıp, plazma düzeylerinin ve eliminasyon kinetiğinin değişebileceği, bunun sonucu olarak terapötik ve tanısal kararların tehlikeye girebileceği düşünülebilir. Literatürde bu düşünceyi destekleyecek yeterli veri yoktur. Almanya'da Meisner ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada bu hipoteze dayanarak CVVHDF uygulanan hastalarda PCT düzeyi analiz edilmiş. Çalışmada sepsis, ağır sepsis ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle CVVHDF uygulanan 19 kritik hastada CVVHDF ile PCT ilişkisi araştırılmış. CVVHDF'nin PCT salınımını indükleyebileceği endişesi ile, başlangıç PCT düşük olan bir kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş. Tedavi 24 saat uygulanmış ve PCT seviyesinde önemli ölçüde azalma saptanmamış [2]. Bu hastaların yaklaşık üçte birinde tedaviden bir gün önce ve bir gün sonraki PCT düzeyleri eşit, bazı hastalarda artmış, bazı hastalarda azalmış saptanmış. Sürekli renal replasman tedavileri sırasında, ölçülebilir miktarlarda PCT'nin elimine edildiği, ancak CVVHDF'nin plazma PCT konsantrasyonlarını veya kinetiğini önemli şekilde etkilemediği sonucuna varılmış. Yazarlar, insan vücudunda plazmada bulunan büyük PCT havuzu olduğu ve CVVHDF esnasında PCT düzeyinin değişken ve net hesaplanamaz olduğu çıkarımını yapmışlar [2]. Almanya'da 69 erişkin hastada yapılan çalışmada PCT eliminasyonu renal

fonksiyonlardan (renal fonksiyonları normal olan ve bozulmuş/şiddetli renal disfonksiyonu olup renal replasman tedavisi almayan), yaştan ve cinsiyetten bağımsız bulunmuş [21].

1.4 Çalışmamızın amacı:

Çalışmamızın amacı yoğun bakımda izlenen kritik hastaların izleminde, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltan RRT yöntemlerinin, hızlarının ve kullanılan membran tiplerinin PCT düzeyine etkisinin ve bu hastaların izleminde PCT'nin güvenilirliğini araştırmaktır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi (İ.T.F), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (ÇYBÜ)'nde Mayıs 2021 ve Kasım 2023 tarihleri arasında izlenen ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 40 hasta ileriye yönelik incelendi.

2.1 Çalışma Grubunun Tanımlanması

Çalışmaya ÇYBÜ'nde RRT uygulanan bir aydan büyük 18 yaştan küçük hastalar dâhil edildi. Renal replasman tedavisi endikasyonları çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS), hayatı tehdit eden ve medikal tedavilere yanıtız hiperkalemi, asidoz, zehirlenmeler, hiperamonyemi/metabolik hastalıklar, şiddetli semptomatik üremi, oligüri/anüri, AKI ve bununla ilgili sıvı yükü, tümör yıkım sendromu, akut karaciğer yetersizliği, ARDS vb olarak kabul edildi [26, 31-33].

Bir aydan küçük ve 18 yaşından büyük, izleminde yetersiz örnekleme yapılmış veya dosyasından gerekli bilgilere ulaşılabilen hastalar (sevk, ilk 24 saat ölüm, 24 saatten kısa süreli CRRT alanlar, vb.) çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmaya dâhil olma ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri
1) 1 ay -18 yaş arası olmak	1) 1 aydan küçük 18 aydan büyük olmak
2) Renal replasman tedavisini en az 24 saat almak	2) Hasta dosyasından yeterli bilgiye ulaşılabilen olması (ilk 24 saatte ölüm, 24 saatten kısa süreli CRRT almak, sevk vb.)
	3) Aile onamının olmaması

2.2 Dosyaların İncelenmesi ve Verilerin Toplanması

Kriterlere uyan 40 olgu çalışmaya dâhil edildi. Çalışma formu yardımı ile bilgileri kaydedildi (Ek-1). Hastalara çalışma nedeniyle ek girişim, tetkik ve tedavi değişikliği yapılmadı. Hastaların verilerine servis dosyalarından, diyaliz takip formlarından, yoğun bakım hasta izlem

çizelgesinden ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı. Kaydedilen veriler aşağıda özetlendi:

2.2.1 Öykü, Fizik Muayene ve Vital Bulgular

Hastaların ÇYBÜ'ye yatırılma nedeni ve varsa altta yatan hastalığı, cinsiyeti, yaşı (ay), ağırlık ve yüzey alanı, volüm durumu, vital bulguları (vücut ısıları, tansiyon, SpO₂, KTA, dakika solunum sayısı vb.) mekanik ventilasyon desteği alıp almadıkları, kullanılan antikoagülasyon yöntemi, filtre yapısı ve markası, CRRT nedeni hastaların servis dosyaları ve yoğun bakım hasta izlem çizelgelerinden kaydedildi.

2.2.2 Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi

Hastaların CRRT tedavisi başlamadan önce alınan serum kreatinin ve kan üre azotu düzeyine hastane bilgi sistemi üzerinden erişildi ve bu bilgilere dayanarak kreatin klirensi hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların PCT düzeyleri ileriye yönelik 24 saatlik sürede kaydedildi. Prokalsitonin düzeyi (ng/mL), CRRT başlarken (T0), 12.saatte (T12) ve 24.saatte (T24) ölçüldü. Numuneler Roch E411 markalı cihazda çalışıldı.

Yirmi dört saatlik izlem sırasında toplam lökosit (WBC) (/mm³) ve trombosit (PLT) (/mm³) sayıları, kan glukozu (mg/dL), kan üre azotu (BUN) (mg/dL), serum kreatinin (mg/dL), alanin aminotransferaz (ALT) (U/L), bilirubin (mg/dL) ve potasyum (mmol/L) değerleri, protrombin (PT) (sn) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanları (aPTT) (sn) ve kan gazında pH, pCO₂ (mmHg), pO₂ (mmHg) ve SpO₂ (%) düzeyleri, mortalite risk skorlamalarında kullanılmak üzere kaydedildi.

2.2.3 Tedavi ile İlgili Bilgilerin Değerlendirilmesi

Hastaların izlem çizelgelerinden kaydedilen bilgiler incelendi. Vazoaktif tedavi alan hastaların yoğun bakım ünitesine yatışının ilk 24 saati içinde en yüksek dozda inotrop gereksinimi olduğu an baz alınarak Vazoaktif İnotrop Skoru (VIS) hesaplandı.

$$VIS = \text{Dopamin dozu (mcg/kg/dk)} + \text{Dobutamin dozu (mcg/kg/dk)} + (100 \times \text{epinefrin dozu (mcg/kg/dk)}) + (100 \times \text{norepinefrin dozu (mcg/kg/dk)}) + (10 \times \text{milrinon dozu (mcg/kg/dk)}) + (10,000 \times \text{vazopressin dozu (U/kg/dk)})$$

Sürekli renal replasman tedavi yöntemleri hastaların klinik durumlarına göre belirlendi. Endikasyonlar belirlenirken Tablo 2 referans alındı [36]. Hastalara kullanılan hemofiltre ve membranlar Tablo 3’te belirtilmiştir [1]

Hastaların CRRT tedavisi esnasında antikoagülasyon yöntemi olarak aldıkları heparin (U/kg/saat) ve sitrat (mmol/L) tedavilerinin dozları hasta takip dosyaları ve diyaliz takip formlarından kaydedildi.

Tablo 2. Endikasyonları göre CRRT yöntemi seçimi

ALTTA YATAN HASTALIK	CRRT YÖNTEMİ
Akut veya kronik böbrek yetersizliği	CVVHD
Sepsis	CVVH
Sıvı yükü	CVVH
Çoklu organ yetersizliği	CVVH
Kemik iliği nakli sonrası çoklu organ yetersizliği	CVVH
Karaciğer yetersizliği	CVVHD/CVVHDF
Doğumsal metabolik hastalıklar	CVVHD/CVVHDF
Tümör yıkım sendromu	CVVHD
MIS-C, HLH, ARDS	CVVH/CVVHDF

CVVH; Devamlı venövenöz hemofiltrasyon (Continuous venous venous hemofiltration), CVVHD; Devamlı venövenöz hemodiyaliz (Continuous venous venous hemodialysis), CVVHDF; Devamlı venövenöz hemodiafiltrasyon (Continuous venous venous hemodiafiltration) MIS-C; Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom, HLH; Hemaşitosik lenfositosis, ARDS; Akut solunum sıkıntısı sendromu,

Tablo 3. Tercih edilen hemofiltre ve membran tipleri

Firma	Ağırlık (kg)	Hemofiltre Adı	Membran Tipi	Membran Yüzey Alanı
Fresenius	3-10	AV Paed	PS/MT	0,2
	10-30	AV 400S	PS/MT	0,75
	>30	AV 600S	PS/MT	1,4
	>30	AV 1000S	PS/MT	1,8
Baxter	8-15	Prismaflex HF20	PAES/MT	0,2
	>30	Prismaflex HF	PAES/MT	1,15
	>30	1000 Prismaflex HF	PAES/MT	1,4
	15-30	1400 Prismaflex M60	AN69/MT	0,6
	>30	Prismaflex M100	AN69/MT	0,9
	>30	Prismaflex M150	AN69/MT	1,5

PS; Polisülfon, AN; Poliakril nitril nitrat, PAES; Poliarietersülfon, T; zaman (saat)

2.2.4 Mortalite ve Morbidite Skorlamaları

Skorlamalar yoğun bakıma yatışın ilk 24 saati ve CRRT tedavisinin başlangıcı için ayrı ayrı hesaplandı. Pediatrik Hastalık Ciddiyet III, PELO) ve (pSOFA skorları yoğun bakım ünitesine yatışın ilk 24 saati için hesaplanırken, CRRT başlangıcı için PRISM III ve PELOD skoru hesaplandı. Üniteye yatıştaki ilk 24 saatlik süre içerisinde WBC ve PLT değerlerinin en düşük; PT, aPTT, ALT, BUN, glukoz, kreatinin ve bilirubin değerlerinin en yüksek değerleri temel alındı.

Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri ve mortalite durumlarına hasta servis dosyalarındaki notlar ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşıldı.

2.3 Verilerin Değerlendirilmesi

Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değer, frekans ve yüzde kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testi

kullanıldı. Tekrarlı ölçüm analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman korelasyonu ile test edildi. İstatistiksel analizlerde SPSS 28.0 kullanıldı.

2.4 Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı (2021/811 numaralı dosya numarası). (Ek 2)



3. BULGULAR

3.1 Demografik Özelliklerinin Tanımlanması

Çalışma grubumuzu Mayıs 2021- Kasım 2023 tarihleri arasında ÇYBÜ’nde CRRT uygulanan ve çalışma kriterlerini karşılayan 40 hasta oluşturdu.

Hastalarımızın %50’si kız (n:20), ortalama yaş $71,1 \pm 64,1$ (1-204) ay, ortalama tartı $24,01 \pm 20,3$ (3,3-70) kg, vücut yüzey alanı ortanca değeri 0,62 (0,45-1,18) idi. Hastaların demografik verileri Tablo 4’te özetlendi.

Hastalık ciddiyet skorları: PRISM-III ortalama $20,4 \pm 8,4$ (3-40), PELOD ortalama $28,82 \pm 18,04$ (1-64), pSOFA ortalama $14 \pm 5,2$ (1-24) idi. Hastaların %47,5’i (n=19) vazoaktif tedavi aldı, VIS en düşük 5 en yüksek 2037 puandı.

Renal replasman tedavisi başlarken PRISM III ortalama değeri $19 \pm 7,1$ (5-44), CRRT başlarken PELOD ortalama değeri $27,33 \pm 12,23$ (1-54) idi. Hastaların vital bulgu ve hastalık ciddiyet skorlamaları Tablo 5’te özetlendi. Hastaların ortalama sıvı yükü $\%4,68 \pm 3,29$ (0-12,5), CRRT başlarken BUN ortanca değeri 30,1 (8,80-44,83) mg/dL, kreatinin ortanca değeri 1,34 (0,53-2,80) mg/dL, kreatin klirensi ortanca değeri 41,3 (20,75-100,25) idi. Laboratuvar bulguları Tablo 6’da özetlendi. Hastaların %17,5’inde (n:7) CRRT ilişkili komplikasyon gelişti. Kırk hastanın %35’i (n=14) ÇYBÜ izlemi sırasında öldü.

Tablo 4. Hastaların demografik verileri

	Ort. $\pm$ STD/ n (%)	Min. / Maks.	Ortanca	25p-75p
Cinsiyet K/E	20 (%50) / 20 (%50)			
Yaş (ay)	$20,4 \pm 8,4$	3-40		
Tartı (kg)	$24,01 \pm 20,3$	3,3-70		
VYA (m ²)			0,62	0,45-1,18
ÇYBÜ izlem süresi (gün)			15,5	6,75-28

VYA; vücut yüzey alanı,

Tablo 5. Hastaların vital bulgu ve hastalık ciddiyet skorlamaları

	Ort. $\pm$ STD/ n (%)	Min. / Maks.
PRISM-III 24	20,4 $\pm$ 8,4	3-40
PELOD	28,82 $\pm$ 18,04	1-64
pSOFA	14 $\pm$ 5,2	1-24
VIS	19	5-2037
CRRT başlarken PRISM-III	19 $\pm$ 7,1	5-44
CRRT başlarken PELOD	27,33 $\pm$ 12,23	1-54

PRISM III; pediatrik hastalık ciddiyet skoru, PELOD; pediatrik mantıksal organ disfonksiyon skoru, pSOFA; pediatrik ardışık organ yetersizliği değerlendirme, VIS; vazoaktif inotrop skoru, CRRT; sürekli renal replasman tedavisi

Tablo 6. Hastaların AKI fonksiyonel ve laboratuvar bulguları

	Ort. $\pm$ STD/ n (%)	Min. / Maks.	Ortanca	25p-75p
Sıvı yükü (%)	4,68 $\pm$ 3,29	0-12,5		
BUN (mg/dL)			30,1	8,80-44,83
Kreatinin (mg/dL)			1,34	0,53-2,80
Kreatinin klirensi(mL/dk)			41,3	20,75-100,25

BUN; Kan üre azotu

3.2 Hastaların tanıları

Hastalarımızın %20'sinin (n=8) ünitemize yatışında bilinen hastalıkları yoktu. Bir hasta çoklu travma nedeniyle kabul edildi.

Hastaların altta yatan hastalıkları sırasıyla;

- Metabolik hastalık (organik asidemi, yağ asidi oksidasyon defekti, akçaağacı şurubuhastalığı, Pearson sendromu, galaktosialidoz) %27,5 (n=11),
- Malignite (akut lösemi, kranial tümörler) %17,5 (n=7),

- Kronik böbrek yetersizliği (KBY) (Metil malonik asidemi, posterior üretral valv, fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), konjenital nefrotik sendrom, multikistik displastik böbrek) %15 (n=6),
- Kronik karaciğer hastalıkları (Alagille sendromu, bilier atrezi, bilier siroz ve progresif familial intrahepatik kolestaz) %10'nun (n=4) tanısı vardı.
- İki hastamızın mikrosefali ve Dandy-Walker sendromu gibi kranial anomalileri vardı. Bir hasta genetik hemofagositik sendrom nedeniyle yoğun bakıma kabul edildi.

Birincil tanıları sırasıyla:

- Sepsis-inflamasyon %42,5 (n=17) (Bu süreçler sıklıklarına göre sepsis, MIS-C, makrofaj aktivasyon sendromu, ARDS, MODS), toksik şok sendromu şeklinde özetlenebilir.)
- Akut renal yetersizlik %35 (n=14),
- Ensefalopati (hepatik veya metabolik), %12,5 (n=5),
- Tümör yıkım sendromu %10 (n=4) idi.

Hastalar CRRT uygulanma nedenleri sırasıyla:

- İzole sıvı yükü/ sıvı yükü olan akut böbrek hasarı %27,5 (n:11),
- Sıvı yükü olmayan akut böbrek hasarı %27,5 (n:11),
- Sepsis-inflamasyon %22,5 (n:9),
- Metabolik bozukluklar %22,5 (n:9) idi.

Sepsis-inflamasyon grubuna makrofaj aktivasyon sendromu, MIS-C, ARDS, MODS dahildi. Metabolik asidoz, hiperamonyemi, elektrolit bozuklukları, hepatik ensefalopati, tümör yıkım sendromu, metabolik dekompanseasyon gibi sebepler metabolik bozukluklar grubuna dahil edildi.

3.3 CRRT ile ilgili veriler

- Hastaların %40 (n=16)'na CVVHDF, %40 (n=16)'ına CVVHD, %20 (n=8)'sine CVVH uygulandı.
- Kullanılan membranlar %67,5 (n:27) PS, %20 (n:8) PAES, %12,5 (n:5) AN69 yapıda idi.
- Kan akım hızı ortanca değerleri T0 5,5 (3-7,62) T12 5 (3-7,62) T24 5 (3-7,27) mL/kg/dk idi

- Effluent ortalanca değerleri T0 2820 (1800-3910), T12 2200 (1825-3865), T24 2200 (1820-3750) m²/1,73/saat idi. Ultrafiltrasyon hızı ortalanca değerleri T0 1,68 (0,5-2), T12 1,85 (1-2,35), T24 1 (0,5-2,05) cc/kg/saat idi.
- Hastaların %27,5'i (n:11) heparin, %47,5'i (n:19) sitrat ile antikoagüle edildi. Hastaların %15'ine (n:6) antikoagölasyonsuz CRRT yapıldı, %10'unun (n:4) antikoagölasyon yöntemi değiştirildi. Bir hastaya heparin ile antikoagölasyon başlanıp aPTT değerine göre heparin kesilerek antikoagölasyonsuz devam edildi, iki hasta antikoagölasyonsuz izlenirken takiplerine göre heparin eklendi. Bir hasta ise sitrat kilit sendromu ile komplike olduğundan heparin tedavisine geçildi.
- Sitrat dozu T0 ortalama 3,54 ±1,19 (2-5,5), T12 ortalanca değeri 3,68 (2-5,5), T24 ortalanca değeri 3,78 (2-5,5) mmol/L idi. Heparin dozları T0 10 (10-15), ortalanca değeri T12 ortalanca değeri 11,5 (10-17,25) T24 ortalanca değeri 14,07 ± 7,31 (0-30) U/kg/saat idi

Tedavi dozları ile ilgili bilgiler Tablo 7'de özetlendi.

Tablo 7. CRRT sırasındaki dozlar ile ilgili veriler

	Ortanca	25p-75p	Ort. $\pm$ STD/ n (%)	Min. / Maks.
Kan akım hızı (mL/kg/dk)				
T 0	5,5	3-7,62	5.35 $\pm$ 2,41	1,6-10
T12	5	3-7,62	5,26 $\pm$ 2,47	2,4-10
T24	5	3-7,27	5,14 $\pm$ 2,38	1,6-10
Effluent (m²/1,73/saat)				
T0	2820	1800-3910	2877,13 $\pm$ 1625	500-8238
T12	2200	1825-3865	2766,63 $\pm$ 1334	350-6590
T24	2200	1820-3750	2654,5 $\pm$ 1254	260-5710
Ultrafiltrasyon hızı (cc/kg/saat)				
T0	1,68	0,5-2	1,64 $\pm$ 1,61	0-8
T12	1,85	1-2,35	1,98 $\pm$ 1,78	0-12
T24	1	0,5-2,05	1,52 $\pm$ 1,66	0-3,1
Heparin (U/kg/saat)				
T0	10	10-15	14,23 $\pm$ 6,45	10-30
T12	11,5	10-17,25	14,41 $\pm$ 5,25	10-25
T24	12	10-19,5	14,07 $\pm$ 7,31	0-30
Sitrat (mmol/L)				
T0	4	2,5-4	3,54 $\pm$ 1,19	2-5,5
T12	3,68	2-5,5	3,68 $\pm$ 1,05	2-5,5
T24	3,78	2-5,5	3,78 $\pm$ 1,97	2-5,5

T0; tedavi öncesi, T12; on ikinci saat, T24; yirmi dördüncü saat

Hastalarımızın T0 PCT ortanca değeri 3.62 (0,6-25,25), T12 PCT ortanca değeri 7,42 (0,6-28,32), T24 PCT ortanca değeri 7,7 (0,59-29,95) idi. (Tablo 8)

Çalışmamız CRRT yöntem ve dozlarının PCT düzeyine etkisini incelemeyi amaçlamış olup PCT'nin zirve düzeye 12.saatte ulaşması sebebiyle, T0 PCT düzeyi analizlere dahil edilmedi. T24 ise T12' ye göre ($p > 0.05$) değişim göstermedi.

Tablo 8. Prokalsitonin değerleri

PCT, ng/mL	Min-Maks.	Ortanca	Ort. ± STD	p
T12	0.04 - 100.00	7.4	19.8 ± 27.8	0.236 ^w
T24	0.18 - 100.00	7.7	21.2 ± 31.0	

^w Wilcoxon test, PCT; Prokalsitonin, T; zaman (saat)

Sürekli renal replasman yönteminin PCT düzeylerine etkisi incelendi. Tedavi yöntemi (CVVHD, CVVH, CVVHDF) PCT'nin T24 düzeyini T12 düzeyine göre değiştirmede ($p > 0.05$) ($p > 0.05$). Tedavi yöntemleri T24 PCT düzeyinde farklılık oluşturmadi ($p > 0.05$). Tablo 9

Tablo 9. CRRT yöntemlerinin prokalsitonin düzeyine etkisi

PCT, ng/mL		CVVHD	CVVH	CVVHDF	p
T12	Ort. ± STD	16.33 ± 20.66	20.56 ± 31.64	23.45 ± 33.78	0.685 ^K
	Ortanca	3.29	4.77	10.76	
T24	Ort. ± STD	20.91 ± 29.76	20.70 ± 32.03	21.98 ± 33.98	0.705 ^K
	Ortanca	2.41	4.85	9.14	
T12 / T24 Farkı	Ort. ± STD	4.57 ± 18.66	0.13 ± 4.86	-1.47 ± 3.41	0.581 ^K
	Ortanca	-0.02	-0.28	-0.16	
Grup İçi Farklılık		0.897 ^w	0.263 ^w	0.182 ^w	

^K Kruskal-Wallis (Mann-whitney u test) / ^w Wilcoxon test, T; zaman (saat)PCT; Prokalsitonin, CVVH; Devamlı venövenöz hemofiltrasyon (Continuous venous venous hemofiltration), CVVHD; Devamlı venövenöz hemodiyaliz (Continuous venous venous hemodialysis), CVVHDF; Devamlı venövenöz hemodiafiltrasyon (Continuous venous venous hemodiafiltration)

Kullanılan membranların PCT düzeyi üzerine etkisi incelendi. Poliakril nitril nitrat, PAES, PS olarak membranlar üç gruba ayrıldı. Kullanılan membran tipleri PCT'nin T24

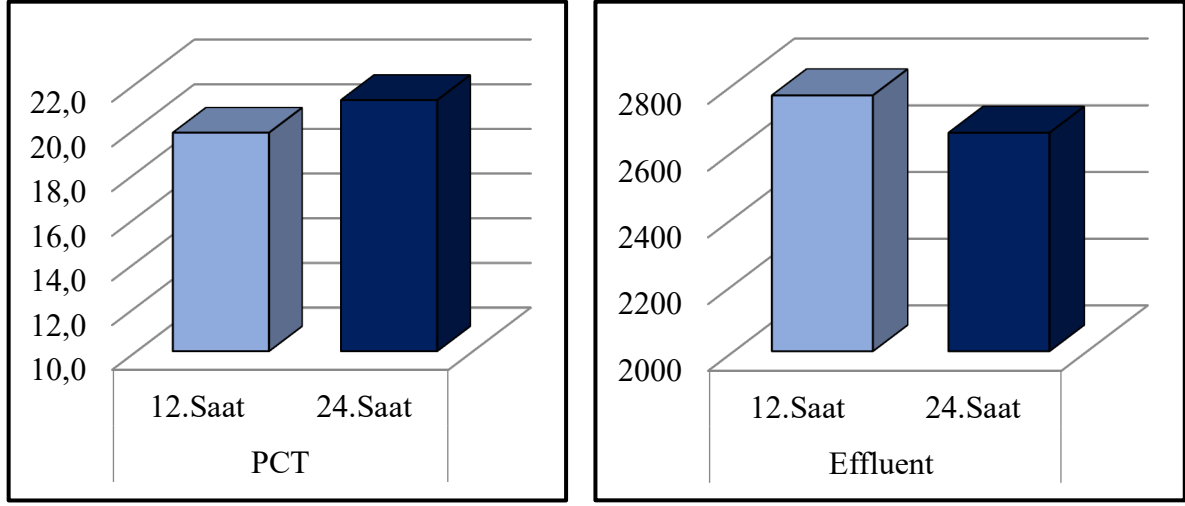
düzeyini T12 düzeyine göre değiştirmede ($p > 0.05$). Kullanılan membran tipi T24 PCT düzeyinde farklılık oluşturmada ($p > 0.05$). (Tablo 10)

Tablo 10. Membran tercihlerinin prokalsitonin düzeyine etkisi

PCT, ng/mL		AN69-ST	PAES	PS	p
T12	Ort. $\pm$ STD	17.05 $\pm$ 16.69	8.78 $\pm$ 8.09	23.54 $\pm$ 32.29	0.765 ^K
	Ortanca	9.82	6.72	5.58	
T24	Ort. $\pm$ STD	16.94 $\pm$ 15.27	9.34 $\pm$ 10.64	25.56 $\pm$ 36.14	0.737 ^K
	Ortanca	9.67	5.92	3.62	
T12/T24 Farkı	Ort. $\pm$ STD	-0.11 $\pm$ 1.83	0.56 $\pm$ 4.58	2.02 $\pm$ 15.22	0.944 ^K
	Ortanca	-0.15	-0.20	-0.06	
Grup İçi Farklılık		0.686 ^w	0.327 ^w	0.362 ^w	

^w Wilcoxon test, PCT; Prokalsitonin, AN; Poliakril nitril nitrat, PAES; Poliariletersülfon, PS; Polisülfon T; zaman (saat) T; zaman (saat)

Çalışmamızda PCT ile effluent arasındaki ilişki incelendi. PCT'nin T12 değeri ile effluent T12 değeri arasında veya PCT'nin T24 değeri ile effluent T24 değeri arasında korelasyon gözlenmedi ($p > 0.05$). Değişim miktarları analiz edildiğinde T24 PCT değişim miktarı ile T24 effluent değişim miktarı arasında korelasyon gözlenmedi ($p > 0.05$). Effluent hızlarının PCT düzeyine etkisi olmayıp, T24 effluent değeri T12 göre değişim göstermedi ($p > 0.05$). (Tablo 11) (Şekil1)



Şekil 1. Prokalsitonin ile effluent ilişkisi. Şekil 1A Prokalsitonin düzeyleri. Şekil 1B. Effluent düzeyleri PCT ilişkisi; Prokalsitonin

Tablo 11. Effluent hızlarının PCT üzerine etkisi

PCT, ng/mL	Effluent (mL/1.73m ² /saat)			
	T12	T24	T12/T24 Farkı	
T12	-0.181	-0.093	-0.109	r
	0.263	0.570	0.504	p
T24	-0.198	-0.085	-0.061	r
	0.222	0.603	0.709	p
T12/ T24 Farkı	0.144	0.055	-0.078	r
	0.376	0.736	0.631	p

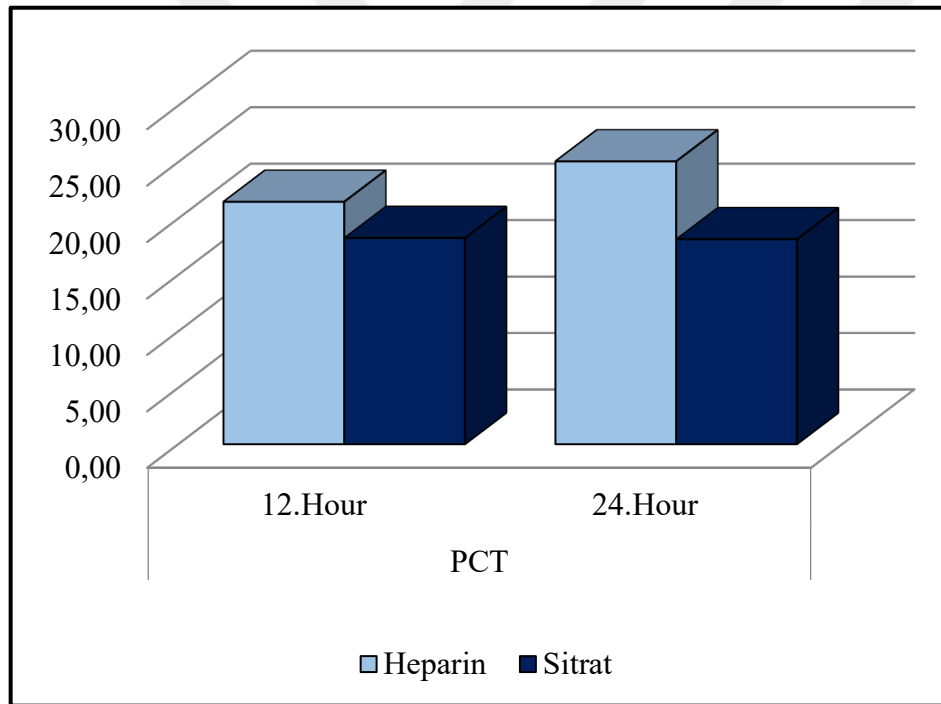
Spearman Correlation, PCT; Prokalsitonin, T; zaman (saat)

Antikoagülasyon yöntemi PCT düzeyiyle ilişkili değildi. Heparin veya sitrat ile antikoagülasyon uygulanması 12. ve 24.saat PCT değerinde veya 24.saat PCT değişim miktarında değişiklik yapmadı. Bu veriler Tablo 12’de özetlendi.

Tablo 12.Heparin veya sitrat kullanımının prokalsitonin üzerine etkisi

	Heparin		Sitrat		p
	Ort. $\pm$ STD	Ortanca	Ort. $\pm$ STD	Ortanca	
PCT, ng/mL					
T12	21.5 $\pm$ 33.5	5.6	18.3 $\pm$ 26.7	8.7	0.806 ^m
T24	25.1 $\pm$ 39.5	4.9	18.2 $\pm$ 26.5	7.0	0.734 ^m
T12/ T24 Farkı	3.6 $\pm$ 19.3	0.0	-0.1 $\pm$ 6.1	-0.1	0.910 ^m
Grup İçi Farklılık	0.480	w	0.485	w	

PCT; Prokalsitonin, T; zaman (saat)



Şekil 2.Heparin ve sitrat antikoagülasyonu ile prokalsitonin düzeyi ilişkisi. PCT; Prokalsitonin

Kreatin klirensi ile T12-T24 PCT değişimi arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon saptanmadı (Tablo 13)

Tablo 13. Kreatin klirensi ile prokalsitonin ilişkisi

		PCT, ng/mL		
Kreatin klirensi		T12	T24	T12/ T24 farkı
	r	-0.386	-0.393	0.080
	p	0.014	0.012	0.623

Spearman Correlation,, PCT; Prokalsitonin, T; zaman (saat)

Sonuç olarak; çalışmamız gösterdi ki CRRT yöntem ve dozları ile membran seçimi PCT düzeyini etkilememektedir. Tablo 14’te veriler özetlenmiştir.

3.4 Komplikasyonlar

Hastalarımızın %17,5’inde (n:7) diyalizle ilişkili komplikasyon gelişti. En fazla görülen komplikasyon %42 (n=3) ile sitrat kilit sendromu oldu. İkinci sıklıkta %29 (n=2) ile hipotansiyon görüldü. Bir hastada filtre tıkanması, bir hastada ise vena cava süperior sendromu gelişti.

Tablo 14. CRRT yöntem ve dozları ile membran seçimi PCT düzeyini etkisi

PCT, ng/mL		CVVHD	CVVH	CVVHDF	P
T12 / T24 Farkı	Ort. ±	4.57 ± 18.66	0.13 ± 4.86	-1.47 ± 3.41	0.581 K
	STD				
	Ortanca	-0.02	-0.28	-0.16	
Grup İçi Farklılık		0.897 ^w	0.263 ^w	0.182 ^w	
		AN69-ST	PAES	PS	p
T12/T24 Farkı	Ort. ±	-0.11 ± 1.83	0.56 ± 4.58	2.02 ± 15.22	0.944 K
	STD				
	Ortanca	-0.15	-0.20	-0.06	
Grup İçi Farklılık		0.686 ^w	0.327 ^w	0.362 ^w	
Effluent (mL/1.73m ² /saat)					
		12. Saat	T24	T12/T24 Farkı	
T12		-0.181	-0.093	-0.109	r
		0.263	0.570	0.504	p
T24		-0.198	-0.085	-0.061	r
		0.222	0.603	0.709	p
T12/ T24 Farkı		0.144	0.055	-0.078	r
		0.376	0.736	0.631	p

^KKruskal-Wallis (Mann-whitney u test) / ^w Wilcoxon test, Spearman Correlation, PCT; Prokalsitonin, AN; Poliakril nitril nitrat, PAES; Poliariletersülfon, PS; Polisülfon, CVVH; Devamlı venövenöz hemofiltrasyon (Continuous venous venous hemofiltration), CVVHD; Devamlı venövenöz hemodiyaliz (Continuous venous venous hemodialysis), CVVHDF; Devamlı venövenöz hemodiafiltrasyon (Continuous venous venous hemodiafiltration T; zaman (saat)

4. TARTIŞMA

Çalışmamız ÇYBÜ’de izlenen CRRT uygulanan hastalarda yöntem, doz ve kullanılan membran tiplerinin PCT düzeyine etkisini incelemek amacıyla planlandı. Mevcut literatüre bakıldığında PCT düzeyinin CRRT’den nasıl etkilendiğine yönelik çalışmalar kısıtlıdır [37]. Bazı yazarlar PCT’nin molekül ağırlığının ~13 kDa olması nedeniyle diyalizabl olduğu ve serum PCT düzeylerinin RRT’den etkilenebileceğini düşünmektedirler [8, 38]. Bu düşünce doğrultusunda PCT’ nin kritik hasta izlemindeki yol göstericiliğine temkinli yaklaşmaktadırlar.

Dahaba ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakımda sepsis ve MODS’a bağlı CVVH uygulanan 13 hastada PCT klirensi incelenmiş. AN69 membran ile yapılan CVVH tedavisinin başlangıcında, altıncı ve on ikinci saatte PCT düzeyleri çalışılmış. Örnekler afferent, efferent plazmalardan ve ultrafiltrattan alınmış. Efferent plazma konsantrasyonu önemli ölçüde düşük saptanmış ve bu düşüşün membran adsorbsiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüş [39]. Herget Rosenthal ve arkadaşlarının çalışmasında IHD, periton diyalizi uygulanan ve uygulanmayan çeşitli evrelerdeki KBY tanılı toplam 377 hasta ile renal fonksiyon bozukluğu olmayan 37 kontrol hastası dahil edilmiş. Bu çalışmada PCT’nin renal fonksiyon ile ilişkisi incelenmiş. Çalışmanın sonunda PCT seviyelerinde %83’lük azalma saptanmış, PCT atılımı renal fonksiyonlarla korele bulunmuş. Bu düşüncelerini çalışmalarında gözledikleri PCT ve GFR korelasyonu ile desteklemişler [10]. Lorson ve arkadaşlarının son dönem böbrek yetersizliği olan 8 pediatrik hastada yaptıkları prospektif çalışmada dört saatlik IHD seansı öncesi ve seanstan 5, 15, ve 60 dakika sonrası ile 48 saat sonraki PCT düzeyleri incelenmiş ve IHD seansı sonrası serum PCT düzeyinin %40 azaldığı görülmüş [40]. İtalya’da Caldini ve arkadaşları sepsise bağlı AKI gelişmiş 7 hastaya ilk 12 saatleri içinde PAES tipinde membran ile ‘high cut-off’ (yüksek kesim membran) CRRT uygulamış. Tedavi öncesi, tedavinin 12, 24, ve 48. saatlerinde serum ve ultrafiltrattaki PCT düzeyleri ölçülmüş. Bütün hastaların serum PCT düzeyleri %51-89 oranında azalmış. Araştırmacılar, HCO-CVVHDF sırasındaki serum PCT değişimini sitokinlerin uzaklaştırılmasına bağlı inflamatuvar yanıtın azalması, uygun antibiyotik tedavileri gibi farklı sebeplerden etkilendiğini düşünmüşler. Bu etkenlerin serum PCT düzeyini hangi oranda etkilediğini bilememekle beraber çalışmalarının sonucunda serum PCT azalmasının bir kısmının hemofiltrenin doğrudan etkisiyle açıklanabileceği sonucuna varmışlar ve CRRT yapılan hastalarda serum PCT düzeylerinin dikkatli yorumlanmasını önermişler [3]. Akut böbrek yetersizliği gelişmiş 86 akut pankreatitli erişkin hastalarda 12 saatlik yüksek volümlü CRRT (HV-CVVH) uygulanmış. Tedavi öncesi ile tedavinin 2, 6, 12. saatlerinde ve tedavi bitiminden 12 saat sonrasında PCT düzeyleri ölçülmüş. Tedavi öncesine

göre PCT düzeyi 2. saatte azalmaya başlamış ve en düşük değerine 6.saatte ulaşmış sonrasında ise artmaya başlamış. Buna rağmen tedavi sonrasında yine de tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulunmuş. Araştırmacılar bu durumu membran adsorpsiyonun altıncı saat itibariyle doyumluğa ulaşmasıyla açıklamışlar [19]. Gao ve arkadaşlarının 96 akut pankreatitli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların yarısına 24 saat CRRT yapılmış ve hastalardan tedavi öncesi tedavinin 6, 12, ve 24.saatinde PCT düzeyleri incelenmiş. PCT düzeyinde azalma saptanmış. Bunu daha çok CRRT'nin inflamatuvar sitokinleri uzaklaştırmasıyla açıklamışlar [8]. Japonya'da 2014-2015 yılları arasında çok merkezli prospektif bir çalışmada IHD (4 saatlik) tedavisi alan 123 erişkin hastanın PCT düzeyi incelenmiş. Hastaların herhangi bir infektif bulgusu olup olmadığına bakılmaksızın tek IHD seansı öncesi ve sonrası PCT düzeyleri ölçülmüş. İlk ölçümden 2, 4, 8, 12, 16, 20 ve 24 hafta sonra işlem tekrarlanmış ve hepsinde yüksek akışlı membran selüloz triasetat (CTA), poliakrilonitril (PAN), polietersülfon (PES) ve polisülfon (PS) kullanılmış. Prokalsitoninin IHD ile %46 oranında anlamlı azaldığı tespit edilmiş ve bu sonuç önceki çalışmalarla benzer bulunmuş. Yazarlar bu durumun sebebine yönelik kesin bir açıklamama yapmamakla beraber; membran tipinden etkilenebileceğini söylemişlerdir ve bu hasta grubunda PCT'nin rutin IHD seansından önceki değerinin göz önünde bulundurulmasını önermişler [41]. Kade ve arkadaşlarının 2018 yılında yayımladıkları çalışmasında septik şok ve AKI nedeniyle izlenen 36 hastaya yapılan CVVHD'nin PCT üzerine etkisi incelenmiş. Hastalara PAES membranla CVVHD yapılmış. Örnekler tedavi öncesi ve 24 saatlik tedavi sonrasında alınmış. PCT düzeyinde anlamlı azalma saptanmış. Tedavi sonrası düzeyler tedavi öncesinden %50 düşük bulunmuş. Sonuçlar tedavinin antiinflamatuvar etkisi ve transmembran klirensi ile ilişkilendirilmiş [5]. Zhang ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımladıkları ve septik şoka bağlı AKI olan 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada RRT ile PCT düzeyi ilişkisi incelenmiş. Hastalar iki gruba ayrılmış ve yarısı aralıklı yarısı devamlı RRT almış. Hastalardan tedavi öncesi ve tedaviden 1,3 ve 7 gün sonra PCT düzeyi çalışılmış. Çalışmanın sonunda PCT düzeyinde önemli ölçüde azalma tespit etmişler [9]. Bir erişkin acil tıp dergisinde yayımlanan 2021 tarihli bir derlemede IHD tedavisi alan hastalarda PCT'nin bir biyobelirteç olarak nasıl değerlendirilmesi gerektiği irdelenmiş. Aralıklı hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda PCT'nin proinflamatuvar bir sitokin olarak enfeksiyöz tablo olmadan yükseksebileceği ve tek IHD seansı sonrası PCT'nin membran adsorpsiyonu nedeniyle %46 oranında azalabileceğini gösteren yayınlar olması sebebiyle PCT'nin bu hastaların tedavi ve izlemlerinde güvenilir olmayacağı sonucuna varılmış [42]. Mori ve arkadaşlarının 2012 yılında yayımladıkları çalışmaya 76 IHD tedavisi alan hasta dahil edilmiş. Bu hastalara yüksek akışlı membranlar ile 4 saat IHD yapılmış. Aralıklı hemodiyaliz öncesi ve sonrası PCT düzeyleri

alışılmış ve %19'luk azalma saptanmış. Yazarlar IHD tedavisi alan hastalarda enfeksiyon geliştiğinde PCT yüksek akışlı membranlardan etkilenebileceğinden IHD öncesi PCT değerine göre tedavi ve izlem planı yapılmasını önermişler [43].

Yukarıdaki çalışmalara aksi yönde sonuca ulaşmış araştırmalar da güçlü kanıtlar sunmaktadır. Steinbach ve arkadaşlarının 2004'te hemodiyaliz, hemofiltrasyon ve periton diyalizi tedavisi alan 85 erişkin hastada yaptıkları çalışmada IHD ve HF'nin PCT'yi kandan elimine ettiği görölmüş. Farklı evrelerde renal disfonksiyonu olan hastaları karşılaştırdıklarında ise böbrek fonksiyon kaybının dolaşımdaki PCT seviyesini etkilediğine dair kanıt bulamamışlar. Aynı alışmada IHD tedavisi alan son dönem böbrek hastalığı olan hastaların çoğunda PCT seviyeleri normal saptanmış ve çalışmaya dahil olan hastalardaki hafif PCT artışının, PCT'nin renal atılımındaki azalmaya bağlanamayacağı sonucuna varılmış. Yine aynı çalışmada renal yetersizliği olan veya olmayan sepsisli hastalar karşılaştırıldığında IHD tedavisinin tek başına PCT'nin enfeksiyonu göstermedeki doğruluğunu etkilemediği görölmüş. [7]. Prokalsitoninin CRRT ile eliminasyonunu incelemek için Kore'de prospektif tek kör randomize kontrollü çalışma yapılmış. CVVH uygulanan 24 hastada PCT düzeyi incelenmiş. Hastalara PAES membran ile CVVH uygulanmış. Tedavi başlangıcından hemen sonra PCT düzeyinde düşme görölmüş ve bu durum membran adsorbsiyonu ile ilişkilendirilmiş. Çalışmanın sonunda PCT'nin tedaviden önemli miktarda etkilenmediği sonucuna varılmış [44]. Meisner ve arkadaşların sepsise bağlı böbrek yetersizliği olan 26 erişkin hastada yaptığı prospektif çalışmada CVVHF sırasında PCT'nin eliminasyon özellikleri ve PCT plazma konsantrasyonuna etkisi incelenmiş. Sürekli venövenöz hemodiyofiltrasyon sırasında PCT'nin plazmadan uzaklaştırıldığı ancak; bunun plazma PCT seviyelerine etki etmediği gösterilmiş. Prokalsitonin eliminasyonun filtrasyon süresine, dolayısıyla membran adsorbsiyonuna bağlı olduğu, tüm bunların sonucu olarak CVVHF uygulanan akut renal hasarlı hastalarda bile güvenli bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişler [45]. Level ve arkadaşlarının 2023 tarihli çalışmasında 13 erişkin kritik hastaya CVVH yapılmış. CVVH başlarken, CVVH'in on beşinci, altmışıncı dakikası ve altıncı saatinde prefiltre-postfiltre ve ultrafiltratta ve de dört gün boyunca her 24 saatte bir prefiltreden PCT düzeyi gönderilmiş. Sekiz hasta AN69 membranla, beş hasta ise poliamid membranla tedavi edilmiş. Prokalsitoninin %20'lik bir kısmı zar boyunca uzaklaştırılmış. Bu uzaklaştırmayı konvektif akış ve CVVH'nin ilk saatlerindeki adsorbsiyon ile açıklamışlar. alışmalarının sonucuna göre PCT'nin bir kısmının filtre edilmesi serum PCT düzeylerini etkilememiş [18].

Çalışmamızda PCT'nin zirve düzeye 6-12 saatte ulaşması sebebiyle tedavi başlangıç ve T12 PCT düzeylerini karşılaştırmadık. Tedavinin T12 v3 T24 PCT düzeyleri arasında %6,65

oranında fark olmasına rağmen tedavi sonu PCT düzeyimizde başlangıca göre değişiklik olmadı. Literatürde bazı çalışmalarda tedavi sonrası PCT düzeylerinin tedavi öncesine göre çok farklı oranlarda değiştiğini görmekteyiz. Bu oranlar %19 ile %89 arasında oldukça değişken bir aralıktadır [3, 5, 10, 18, 22, 40, 43]. Bu çalışmaların aksine CRRT ile PCT düzeylerinin değişmediğini gösteren yayınlar da mevcuttur [7, 18, 45]. Bizim tedavimiz literatürdeki diğer çoğu çalışmadan farklı olarak en az 24 saat sürdü. PCT seviyesinde büyük oranda membran adsorbsiyonuna bağlı olduğunu düşündüğümüz büyük düşüşleri bu sebeple gözlemlemedik. Nitekim literatürde PCT düzeyinin tedavi sonrasında azaldığı çalışmaların çoğu membran adsorbsiyonunun en fazla etkili dönem olan dört saatlik IHD tedavisi ile yapılmıştır. Bu sebeple CRRT yapılan kritik hastaların izleminde ve tanısında PCT'nin güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Prokalsitoninin CRRT yöntemlerinden nasıl etkilendiğine yönelik literatür verisi az olmakla beraber Fransa'da 2021 yılında yayımlanan makalede HD ve HDF'nin PCT üzerindeki etkisi incelenmiş. Mouche ve arkadaşları üç farklı pediatrik merkezden 40 hastanın dahil olduğu prospektif gözlemsel çalışmalarında son dönem renal yetersizliği olan hastalarda HD/HDF ile PCT düzeyinin ilişkisini incelemiştir. Enfektif bulgusu olmayan bu hastalarda PCT düzeyi, HDF ve HD uygulananlarda sırasıyla %75 ve %35 oranla düşmüştür. Hastalar bir haftalık üç diyaliz seansı sonucunda değerlendirildiğinde ise PCT düzeyinde başlangıca oranla anlamlı azalma saptanmamıştır [22]. Çalışmamızın sonuçlarına göre kullanılan CRRT yönteminin PCT düzeylerine etkisi yoktu. Bu durum PCT'nin kullanılan yöntemden bağımsız kinetiği ile açıklanabilir.

Renal replasman tedavisinde kullanılan membran tiplerinin PCT düzeyine etkisi ile ilgili sınırlı ve tutarsız bilgiler vardır. Genelde tek tipte (yüksek veya düşük akışlı) membran kullanılmış olup karşılaştırma yapan çok az çalışma vardır. Dahaba ve arkadaşlarının çalışmasında hastalara AN69 membran kullanılarak CVVH yapılmış ve PCT seviyelerinde düşme saptanmıştır [39]. Montagnana ve arkadaşlarının 2009 yılında yayımladığı çalışmada kullanılan membran tiplerinin PCT düzeyine etkisi incelenmiştir. Kırk dört hasta üzerinde yapılan bu çalışmada hastaların yarısına düşük akışlı, yarısına yüksek akışlı (polisülfon, AN69) membranlar kullanılarak haftada üç gün 4 saatlik IHD yapılmıştır. Örnekler IHD başlamadan 5 dakika önce ve bitiminden 5 dakika sonra alınmıştır. Yüksek akışlı membranlarla serum PCT konsantrasyonunda önemli azalma belirlemiş ve literatürdeki önceki çalışmalar ile uyumlu olarak bu durumu membran adsorbsiyonu ile açıklanmıştır [46]. Kubo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların hepsine selüloz triasetat (CTA), poliakrilonitril (PAN), polietersülfon (PES) ve PS gibi yüksek akışlı membran kullanılmış ve PCT düzeyinde %46 oranında azalma

gösterilmiş [41]. Ceccarelli ve arkadaşlarının çalışmasında hastalarda PAES membran kullanılmış olup PCT düzeyinde farklılık saptanmamış [44]. Level ve arkadaşlarının çalışmasında AN69 ile poliamid membran kullanılmış ve membran tipinin PCT düzeyine bir etkisi bulunmuş [18]. Çalışmamızda kullandığımız membran tiplerinin PCT düzeyine herhangi bir etkisi olmadı. Bu durum tedavimizin en az 24 saat sürmesi nedeniyle membran adsorbsiyonunun etkisinin dışlanmış olması olabilir.

Herget ve Rosenthal çalışmalarının sonunda PCT atılımının renal fonksiyonlar ile korele olduğunu düşünmüş ve bu düşüncelerini çalışmalarında gözledikleri PCT ve GFR korelasyonu ile desteklemişler [10]. Kore’de yapılan retrospektif çalışmada PCT, GFR ile korelasyon göstermemiş. Bu çalışmada bozulmuş renal fonksiyonların serum PCT düzeylerine etkisi kanıtlanamamış ve renal fonksiyon bozukluğuna rağmen PCT, CRRT yapılan hastalarda sepsis tanısı koymada anlamlı bir belirteç olarak kabul edilmiş [37]. Meisner ve arkadaşlarının PCT'nin plazma yarı ömrü ve kreatinin klirensi aralarında bir korelasyon saptamamışlar [21]. Çalışmamızda da benzer olarak PCT seviyesi kreatin klirensinden etkilenmedi. Hasta grubumuzda hem kronik renal yetersizliği olan hastaların olması hem de renal fonksiyonları normal olup başka etiyolojilerle CRRT yapılan hastaların olması bu sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezde yapıldı ve vaka sayısı azdır. CRRT yaptığımız hastaların bir kısmı 24 saatten daha kısa süre tedavi aldığı için çalışmaya dahil edilemedi.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza Mayıs 2021- Kasım 2023 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Çocuk Yoğun Bakım ünitesinde izlenen, en az 24 saat RRT alan 40 hasta dâhil edildi. Bu hastalar ileriye dönük incelendi.

1. T12 PCT düzeyi, T24 PCT düzeyinden %6,65 oranında yüksekti ancak; 24 saat süren CRRT sonrası PCT düzeyleri tedavi öncesine göre değişim göstermedi.
2. Prokalsitonin düzeyi CRRT yöntem, hız ve membran tiplerinden etkilenmedi.
3. Prokalsitonin düzeyi kreatin klirensi ve antikoagülasyon yönteminden etkilenmedi.
4. Çalışmaya alınan kırk hastanın %35'i (n=14) ÇYBÜ izlemi sırasında öldü.

Sonuç olarak sepsis çocuk yoğun bakım ünitelerinde sık görülen morbidite ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Sıklıkla beraberinde AKI mevcuttur. Bu hastaların tedavisinde CRRT oldukça sık kullanılmakta olup mortaliteyi ciddi oranda azaltmaktadır. Literatürde CRRT yöntemleri ile PCT'nin ilişkisine yönelik çelişkili sonuçlar vardır ve bu durum klinisyenlerin hastaların tanı ve izleminde net kararlar almasını zorlaştırmaktadır. Çalışmamız gösterdi ki; PCT CRRT yöntemlerinden hızından ve membran tiplerinden etkilenmemektedir. Dolayısıyla PCT, çocuk yoğun bakım ünitelerinde izlenen ve CRRT uygulanan kritik hastaların tanısal süreçlerinde ve izlemlerinde güvenle kullanılabilecek bir biyobelirteçtir.

6. KAYNAKÇA

1. Demirkol, D., *Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Children*. Turkish Archives of Pediatrics, 2022. **57**(5): p. 489.
2. Meisner, M., et al., *Elimination of procalcitonin and plasma concentrations during continuous veno-venous haemodiafiltration in septic patients*. European journal of anaesthesiology, 2000. **17**(11): p. 665-671.
3. Caldini, A., et al., *Is procalcitonin a reliable marker of sepsis in critically ill septic patients undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration with "high cut-off" membranes (HCO-CVVHDF)?* Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2013. **51**(11): p. e261-e263.
4. Demirkol, D., et al., *The role of supportive treatment in the management of hyperammonemia in neonates and infants*. Blood Purification, 2019. **48**(2): p. 150-157.
5. Kade, G., et al., *Removal of procalcitonin and selected cytokines during continuous veno-venous hemodialysis using high cutoff hemofilters in patients with sepsis and acute kidney injury*. Blood Purification, 2018. **46**(2): p. 153-159.
6. Sheng, X., et al., *Procalcitonin and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for prognosis in septic acute kidney injury Patients receiving renal replacement therapy*. Blood Purification, 2019. **48**(3): p. 262-271.
7. Steinbach, G., et al., *Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency*. Wiener klinische Wochenschrift, 2004. **116**: p. 849-853.
8. Gao, N., C. Yan, and G. Zhang, *Changes of serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-17 (IL-17), interleukin-6 (IL-6), high mobility group protein-B1 (HMGB1) and D-dimer in patients with severe acute pancreatitis treated with continuous renal replacement therapy (CRRT) and its clinical significance*. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2018. **24**: p. 5881.
9. Zhang, Y., et al., *Efficacy of continuous renal replacement on acute renal injury developed in severe sepsis*. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 2019. **33**(2): p. 525-530.
10. Herget-Rosenthal, S., et al., *Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy*. Scandinavian journal of immunology, 2005. **61**(2): p. 180-186.
11. Kan, W.-C., et al., *Predictive ability of procalcitonin for acute kidney injury: a narrative review focusing on the interference of infection*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(13): p. 6903.
12. Ruiz-Rodríguez, J., et al., *Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study*. Medicina Intensiva (English Edition), 2012. **36**(7): p. 475-480.
13. Oberhoffer, M., et al., *Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro*. Journal of laboratory and Clinical Medicine, 1999. **134**(1): p. 49-55.
14. Balog, A., I. Ocsovszki, and Y. Mándi, *Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes*. Immunology letters, 2002. **84**(3): p. 199-203.
15. Downes, K.J., J.C. Fitzgerald, and S.L. Weiss, *Utility of procalcitonin as a biomarker for sepsis in children*. Journal of clinical microbiology, 2020. **58**(7): p. 10.1128/jcm. 01851-19.
16. Herbelin, A., et al., *Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor α* . Kidney international, 1990. **37**(1): p. 116-125.
17. Herbelin, A., et al., *Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure*. Kidney international, 1991. **39**(5): p. 954-960.
18. Level, C., et al., *Mass transfer, clearance and plasma concentration of procalcitonin during continuous venovenous hemofiltration in patients with septic shock and acute oliguric renal failure*. Critical Care, 2003. **7**: p. 1-7.

19. Liu, C., et al., *Effects of HV-CRRT on PCT, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10 in patients with pancreatitis complicated by acute renal failure*. *Experimental and therapeutic medicine*, 2017. **14**(4): p. 3093-3097.
20. Póvoa, P., et al., *How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians*. *Intensive care medicine*, 2023. **49**(2): p. 142-153.
21. Meisner, M., et al., *The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function*. *Intensive care medicine*, 2000. **26**: p. S212-S216.
22. Mouche, A., et al., *Procalcitonin serum levels in stage 5 chronic kidney disease children on hemodialysis*. *Pediatric Nephrology*, 2021. **36**: p. 2405-2409.
23. Meisner, M., et al., *The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function*. *European journal of anaesthesiology*, 2001. **18**(2): p. 79-87.
24. Demirkol, D., Karapınar, B., Dursun, O., *Türkiye’de sürekli renal destek sistemleri uygulanan kritik hasta çocuk hastalara yönelik protokol*. 2018.
25. Jenks, C., L. Raman, and A. Dhar, *Review of acute kidney injury and continuous renal replacement therapy in pediatric extracorporeal membrane oxygenation*. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2021. **37**: p. 254-260.
26. Tandukar, S. and P.M. Palevsky, *Continuous renal replacement therapy: who, when, why, and how*. *Chest*, 2019. **155**(3): p. 626-638.
27. John, J.C., S. Taha, and T.E. Bunchman, *Basics of continuous renal replacement therapy in pediatrics*. *Kidney research and clinical practice*, 2019. **38**(4): p. 455.
28. Typpo, K.V., et al., *Day one MODS is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit*. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 2009. **10**(5): p. 562.
29. Kaddourah, A., et al., *Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **376**(1): p. 11-20.
30. Dubinsky, S., et al., *Pharmacokinetics of commonly used medications in children receiving continuous renal replacement therapy: a systematic review of current literature*. *Clinical Pharmacokinetics*, 2022: p. 1-41.
31. Garzotto, F., M. Zanella, and C. Ronco, *The evolution of pediatric continuous renal replacement therapy*. *Nephron Clinical Practice*, 2014. **127**(1-4): p. 172-175.
32. Sanderson, K.R. and L.A. Harshman, *Renal replacement therapies for infants and children in the ICU*. *Current opinion in pediatrics*, 2020. **32**(3): p. 360.
33. Goldstein, S., et al., *The prospective pediatric continuous renal replacement therapy (ppCRRT) registry: design, development and data assessed*. *The International journal of artificial organs*, 2004. **27**(1): p. 9-14.
34. Wang, S., *Renal Replacement Therapy in the Pediatric Critical Care Unit*. *Journal of Pediatric Intensive Care*, 2015: p. 059-063.
35. Karkar, A., *Continuous renal replacement therapy: Principles, modalities, and prescription*. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2019. **30**(6): p. 1201-1209.
36. Deep, A., STUART L. , GOLDSTEIN, , *Critical care nephrology and renal replacement therapy in children*. 2018: SPRINGER.
37. Han, S., et al., *Diagnostic and Prognostic Roles of C-Reactive Protein, Procalcitonin, and Presepsin in Acute Kidney Injury Patients Initiating Continuous Renal Replacement Therapy*. *Diagnostics*, 2023. **13**(4): p. 777.
38. Honore, P.M. and H.D. Spapen, *What a clinician should know about a renal replacement membrane?* *Journal of translational internal medicine*, 2018. **6**(2): p. 62-65.
39. Dahaba, A., et al., *Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients*. *Anaesthesia and intensive care*, 2002. **30**(3): p. 269-274.

40. Lorton, F., et al., *Procalcitonin serum levels in children undergoing chronic haemodialysis*. Pediatric Nephrology, 2007. **22**: p. 430-435.
41. Kubo, S., et al., *Biological variation of procalcitonin levels in hemodialysis patients*. Clinical and Experimental Nephrology, 2019. **23**: p. 402-408.
42. Falcone, M., G. Tiseo, and F. Menichetti, *Interpreting procalcitonin in patients undergoing hemodialysis: a reliable or a misleading marker?* Internal and Emergency Medicine, 2021. **16**(1): p. 11-13.
43. Mori, K.-I., et al., *Use of procalcitonin in patients on chronic hemodialysis: procalcitonin is not related with increased serum calcitonin*. International Scholarly Research Notices, 2012. **2012**.
44. Ceccarelli, G., et al., *Impact of continuous renal replacement therapy (CRRT) and other extracorporeal support techniques on procalcitonin guided antibiotic therapy in critically ill patients with septic shock*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2019. **57**(5): p. e86-e87.
45. Meisner, M., et al., *Plasma concentrations and clearance of procalcitonin during continuous veno-venous hemofiltration in septic patients*. Shock (Augusta, Ga.), 2001. **15**(3): p. 171-175.
46. Montagnana, M., et al., *Procalcitonin values after dialysis is closely related to type of dialysis membrane*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2009. **69**(6): p. 703-707.