



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEMODİYALİZ HASTALARINDA C-REAKTİF PROTEİN VE PROKALSİTONİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma ÇÖLKESEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR

KONYA-2017

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HEMODİYALİZ HASTALARINDA C-REAKTİF PROTEİN VE PROKALSİTONİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma ÇÖLKESEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR

KONYA-2017

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Fatma ÇÖLKESEN

Uzmanlık Dalı : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR

Tezin Adı : “Hemodiyaliz Hastalarında C- Reaktif Protein ve
Prokalsitonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi”

Dr. Fatma ÇÖLKESEN’in hazırlamış olduğu tezini 09/06/2017 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:

TEZ BAŞARILI (X)

TEZ BAŞARISIZ ()

Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR

Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji

Jüri

Prof. Dr. Onur URAL

Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji

Jüri

Yrd. Doç. Dr. İbrahim ERAYMAN

Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji

Jüri

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

**Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi
birikimi ve katkılarıyla bana destek olan değerli tez hocam
Doç. Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR’e,**

**Eğitimime büyük katkı sağlayan ve üzerimde emeği olan değerli Prof. Dr. Onur URAL ve
Doç. Dr. Şua SÜMER hocalarıma,**

**Uzmanlık eğitimim boyunca uyum içerisinde çalıştığım ve kendileri ile çalışmış
olmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,**

**Kliniğimizin yükünü bizlerle paylaşan hemşire ve
yardımcı sağlık personeli arkadaşlara,**

**Destegini her zaman hissettiğim sevgili eşim Dr. Fatih ÇÖLKESEN’e ,
beni yetiştiren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, güçlü
olmayı kendilerinden öğrendiğim aileme**

TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
1.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımı	1
1.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Kreatininin Klirensi	2
1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Evreleme	3
1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Patofizyolojisi	5
1.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Epidemiyolojisi	5
1.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etiyolojisi	6
1.7. Tanı ve Tarama Yöntemleri.....	8
1.8. Kronik Böbrek Yetmezliği'nin Kliniği	9
1.9. Üremik hastaların laboratuvar bulguları	9
1.9.1. Artmış insülin direnci	10
1.9.2. Dislipidemi	10
1.9.3. Anemi.....	10
1.9.4. Kanamaya eğilim	11
1.9.5. Su metabolizmasına bağlı bozukluklar	11
1.9.6. Volüm yüklenmesi	11
1.9.7. Elektrolit ve asit-baz metabolizması bozukluğuna bağlı bulgular	12
1.9.8. Asit-baz dengesi	12
1.9.9. Sodyum metabolizması	13
1.9.10. Potasyum metabolizması	14
1.9.11. Fosfat metabolizması.....	15
1.10. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Tedavi.....	16
1.10.1. Hemodiyaliz.....	16
1.11. Kronik Böbrek Yetmezliği Ve Enfeksiyonlar.....	17
1.11.1. Vasküler Girişim Yolu Enfeksiyonları	18
1.11.2. Bakteriyemi	18
1.11.3. Pnömoni	19
1.11.4. İdrar Yolu Enfeksiyonu.....	19
1.12. Akut Faz Yanıtı Ve Akut Faz Reaktanları	20
1.12.1. C-Reaktif Protein.....	24
1.12.2. Prokalsitonin	26
1.13. Kronik Böbrek Yetmezliği Ve Akut Faz Yanıtı	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
2.1. Olgular.....	31
2.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	31
2.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	31
2.2. Laboratuvar Analizleri	32
2.3. İstatiksel Analiz.....	32

3. BULGULAR.....	34
4. TARTIŞMA	37
6. KAYNAKLAR	48
7. ÖZET.....	61
8. SUMMARY	63
9. ÖZGEÇMİŞ	64
10. EKLER	65
10.1. EK-1 Etik Kurul Onayı	65



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFR	: Akut faz reaktanları
AFY	: Akut faz yanıtı
BAP	: Bilimsel Araştırma ve Proje birimi
BMI	: Vücut kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CREDIT	: Chronic Renal Disease In Turkey
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diyabetes mellitus
DTPA	: Diethylenetriamine pentaacetate
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GFHC&G	: Cockcroft ve Gault formülü
HD	: Hemodiyaliz
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KDOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MDRD	: The Modification of Diet in Renal Disease
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MRSA	: Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>
NHANES III	: 3. National Healthand Nutrition Examination Survey
NK	: Natural killer
PAF	: Platelet aktive eden faktör
PCT	: Prokalsitonin
PG	: Prostaglandin

PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
SAA	: Serum amiloid A
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliđ
TND	: Türk Nefroloji Derneği
TNF	: Tümör nekroz faktör
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz kan sayımı



1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Tanımı

Kronik böbrek yetmezliği nefronlarda geri dönüşümsüz kayıp ile karakterize bir hastalıktır. Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) ölçülmesi böbrek yetmezliğinin derecesinin tespitinde kullanılan en değerli parametredir. GFH genellikle yaşın ilerlemesiyle azalır; azalma oranı da zeminde yatan sebebe bağlı olarak değişebilir (Pisoni 2001).

GFH’ deki azalma böbreğin metabolik, endokrin fonksiyonlarında bozukluğa ve vücutta sıvı-solüt dengesizliğine neden olmaktadır. Bunlar kliniğe üremik belirtiler olarak yansımaktadır (Greenberg 2004).

KBY hastalarının büyük bir kısmında böbrek boyutları küçülmüştür. Böbrek biyopsisinde primer nedene bağlı olmaksızın glomerüloskleroz mevcuttur. GFH bir kez normalin yaklaşık yarısına düştüğünde, başlangıçta böbreğe zarar veren olay ortadan kaldırılrsa bile, böbrek işlevi azalmaya eğilim göstermektedir (Greenberg 2004).

1.2. Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Kreatininin Klirensi

GFH’nin normal aralığı 70-145 ml/dk dır. GFH, kırk yaş üzerindeki kişilerde her sene ortalama 1 ml/dk azalır. Kreatininin klirensi GFH ölçümünde en sık kullanılan yöntemdir. Kreatinin klirensi ölçümü dışında üre, inülin, Tc99m ile işaretlenmiş diethylenetriamine pentaacetate (DTPA) de kullanılabilir. Kreatininin kas hücrelerinin yıkımı sonrası açığa çıkan bir maddedir. Kreatininin klirensiyle hesaplanan GFH normalinden % 15 daha yüksektir. Bunun sebebi kreatininin tubüler sekresyona uğramasıdır. İleri evre KBY ve massif proteinüri durumlarında kreatininin tubüler sekresyonu artar. Kreatinin klirensinin GFH’yi yansıtmaya potansiyeli azalır. (Akpola ve Utaş 2001).

Serum kreatininin düzeyinin ölçümüne ve kreatininin tubüler sekresyonuna etki eden faktörler kreatinin klirensini değiştirebilir. Metanol ve isopropil alkol intoksikasyonunda, diyabetik ketoasidozda vücutta biriken ketonlar ve sefalosporin kullanımı serum kreatinin düzeyinde yüksekliklere yol açar. Simetidine,

trimetoprim, spironolakton, triamterene, amilorid, probenesid gibi ilaçlar kreatininin tubüler sekresyonunu azaltırlar. Sonuç olarak serum kreatininini yükseltirler ve kreatininin klirensinde yalancı düşüklüklere yol açarlar (Akpolat ve Utaş 2001).

Kreatinin klirensi farklı formüllerle hesaplanabilir. Bu formüller;

1. Kreatininin Klirensi=
$$\frac{\text{idrar kreatininin (mg/dL)} \times 24 \text{ saatlik idrar hacmi(ml)}}{(\text{ml/dk}) \text{ Serum kreatininin (mg/dL)} \times 1440}$$

Yukardaki formülün hesaplanması için 24 saatlik idrar toplanması gerekmektedir.

2. Cockcroft-Gault formülü

Kreatininin Klirensi=
$$\frac{(140-\text{yaş}) \times (\text{hasta kilosu})}{(\text{ml/dk}) \text{ Serum kreatininin (mg/dL)} \times 72}$$

Cockcroft - Gault formülü ile hastanın yaşı, cinsiyeti, kilosu ve serum kreatininin değeri kullanılarak kreatininin klirensi hesaplanır. Bu formül ile hesaplanan değer yatalak hastalarda % 20-40, kadın cinsiyette % 15 azaltılmalıdır. Bu formül; obezitesi olanlarda, ödemi olanlarda, kas kitlesi azalmış olanlarda, karaciğer yetmezliği olanlarda yanıltıcı sonuçlar verebilir (National Kidney Foundation 2002). Bu formül böbrek yetmezliği düzeyinin değişkenlik göstermediği hastalarda daha doğru sonuçlar vermektedir. Akut renal yetmezlikte olduğu gibi renal fonksiyonların hızlı değişkenlik gösterebildiği durumlarda bu formül ile hesaplamamanın yapılması yanlış sonuçlara neden olabilir. Bu gibi durumlarda 24 saatlik idrar toplanarak hesaplanan formül daha doğru sonuçlar verecektir (Akpolat ve Utaş 2001). Bu nedenle günümüzde daha çok kullanılan MDRD formülüdür. MDRD çalışmasının verileri ile serum kreatininin konsantrasyonu kullanarak GFH tahmini için daha doğru bir formül geliştirilmiştir. Boy, kilo ve böbrek yetmezliğinin etiyolojisinden bağımsızdır. (Matz 2002).

Etnik kökenin formülde yer alması, kronik böbrek yetmezliği sıklığının siyah ırkta yüksek olduğu göz önüne alındığında oldukça önemlidir. 24 saatlik idrar toplamaya da gerek yoktur. Gebe ve çocuklarda, yaşlılarda, kas kitlesi kaybında, hepatik yetmezlik veya malnutrisyonu olanlarda doğru sonuç vermeyebilir. (Matz 2002).

1.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Evreleme

Klinik olarak KBY, asemptomatik GFR azalmasından son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişen bir spektrum gösterir. Böbrek yetmezliğinin evrelerinin keskin sınırlarla ayrılması genelde mümkün değildir. Fonksiyonel kayıp derecesine göre evreleme, klinik ve tedavi planı bakımından yararlıdır (Akoğlu ve Süleymanlar 1996).

KBY'nin erken dönemlerinde sadece böbreğin işlevsel rezervinde azalma mevcuttur. Böbreğin ekskresyon, biyosentetik ve regülatuar işlevleri çoğunlukla iyi olduğu için klinik belirti veya bulgu yoktur (Akoğlu ve Süleymanlar 1996).

Orta evre böbrek yetmezliğinde azotemi oluşur ve bazı klinik belirtiler görülse de hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Fakat hipovolemi, enfeksiyon ,nefrotoksik ilaç kullanımı, obstrüksiyon gibi araya giren akut durumlar hastayı üremik tabloya sokabilir. Bu faktörlerin ortadan kaldırılması ile hasta genellikle eski kliniğine döner. (Akoğlu ve Süleymanlar 1996).

İleri evre böbrek yetmezliğinde GFR 20-25 ml/dakikanın altına düşer. Böbreğin biyosentez, ekskresyon ve regülatuar işlevlerinin büyük oranda bozulması klinik belirti ve bulguların (kemik ağrıları, noktüri, persistan halsizlik vb) ortaya çıkmasına yol açar (Akoğlu ve Süleymanlar 1996).

Son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY), böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı neticesinde neredeyse bütün organ sistemleri ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar (Akoğlu ve Süleymanlar 1996). Terminal dönemde gelişen bu klinik hastalık tablosu, üremi olarak adlandırılır (Akoğlu ve Süleymanlar 1996).

Amerika Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation), (KDOQI) tarafından hazırlanan ve yaygın olarak kabul edilen kılavuza dayanarak oluşturulan sınıflama Tablo 1'de gösterilmiştir. Kılavuzda KBY evreleri, hesaplanmış GFH'ye göre tanımlanmıştır (Levey ve Coresh 2002).

Tablo 1.1. KBY sınıflandırması (Levey ve Coresh 2002)

Evre	GFH, mL/dakika, 1.73 m ²
0	>90¹
1	≥90²
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

¹KBY risk faktörleri ile

²Böbrek hasarı gösterilmiş (inatçı proteinüri, anormal üriner sediment analizi, anormal kan ve idrar biyokimyası, anormal görüntüleme yöntemleri)

1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Patofizyolojisi

KBY'nin patofizyolojisinde iki önemli temel mekanizma vardır. Birincisi; altta yatan nedene spesifik başlangıç mekanizmadır (immün kompleksler ve inflamasyonun mediatörleri veya bir kısım renal tubulus ve interstisyumun hastalıklarında toksin maruziyeti). İkincisi ilerlemeye yol açan mekanizma ki çoğu zaman altta yatan etiyolojik nedene bağlı olmaksızın uzun süreli renal kitle azalmasına sekonder gelişen ve kalan nefronlarda hiperfiltrasyon ve hipertrofiyi kapsayan durumdur. Kısa dönemde adaptasyon olarak gelişen hiperfiltrasyon ve hipertrofi daha sonra maladaptasyona neden olarak artmış basınca ve akıma sebebiyet vermekte, bu durum kalan nefronları skleroz ve yok olmaya götürmektedir (Bargman ve Skorecki 2013).

1.5. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Epidemiyolojisi

KBY; görülme sıklığının artması, neden olduğu yüksek morbidite ve mortalite yüzdeleri, tedavisi için gereken renal replasman tedavilerinin maliyetinin yüksek olması ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemesi sebebiyle toplumsal riski giderek artan bir hastalıktır (Levey ve ark 2005, Meguid ve Bello 2005). KBY hastaların çoğunun erken dönemlerde asemptomatik olması nedeniyle KBY'nin

toplum içindeki gerçek insidansı ve prevalansını belirlemek zordur. Bu nedenle böyle bireylerin taranması için klinik muayeneye (sistemik hipertansiyonun tespiti), biyokimyasal ölçümlere (serum kreatininini) veya idrar analizine (proteinüri) başvurmak gerekir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 3. National Healthand Nutrition Examination Survey verilerine göre (NHANES III 1988-1994) nüfusun %3'ünün (5.6 milyon birey) yükselmiş serum kreatinininleri ($> 1.4-1.6$ mg/dL) mevcuttur.(Coresh ve ark 2001). Türkiye'de 2015 yılı verilerine göre, renal replasman tedavisi gerekli son dönem KBY prevalansı 935/1.000.000 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada renal replasman tedavisi insidansı 147.3/1.000.000 olarak hesaplanmıştır. Prevalansın yıllar içinde kararlı bir yükseliş gösterdiği görülmektedir (Süleymanlar ve ark 2016).

SDBY kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik komplikasyonlar nedeniyle morbidite ve mortalitesi artar. Kardiyovasküler hastalıklar, bu hasta popülasyonundaki en sık görülen ölüm nedenidir. Son kılavuzlara göre azalmış böbrek fonksiyonunu (GFH'nin 60 ml/dakikanın altına inmesi durumu) bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ülkemizdeki Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre diyaliz hastalarının yaklaşık olarak %50'si kardiyovasküler nedenlerden kaybedilmektedir. SDBY sıklığı, 60-75 yaş grubunda renal hastalık insidansının artması ve beklenen yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak son 10 yılda yaklaşık %8 artmıştır (Erek ve ark 2007).

1.6. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etiyolojisi

Böbreklerin geri dönüşümsüz işlev kaybına neden olan hastalıkların sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Türkiye'de ve tüm dünyada altta yatan hastalıkların benzer olduğu ve oranlarının birbirine yakın olduğu rapor edilmektedir (Süleymanlar ve ark 2012). Dünyanın hemen her yerinde etiyolojik nedenler arasında ilk sırada diyabetes mellitus (DM), ikinci sırada hipertansiyon (HT) ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklar yer almakta ve bu ilk üç neden tüm vakaların % 60-80'ini meydana getirmektedir (Akpola ve Utaş 2001). ABD'de KBY nedenlerinin % 40,3'ünü DM, % 27,1'ini HT ve % 12'sini glomerülonefrit oluşturmaktadır (U.S. Renal Data System 2007).

Türkiye’de KBY gelişiminde; hipertansiyon ve diyabet varlığı , ileri yaş, kadın cinsiyet, kırsal yerleşimde yaşama en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde KBY prevalans araştırması olan Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT) çalışmasında renal hasar açısından risk oluşturan komorbid durumların sıklığı da yüksek bulunmuştur. Bunlar aktif sigara kullanımı (%35.2) , Hipertansiyon (%32.7), abdominal obezite (%32.1) , metabolik sendrom (%31.3), obezite (%20.1), ve Diyabet (%12.7) olarak tespit edilmiştir (Süleymanlar ve ark 2011).

Türk Nefroloji Derneği raporuna göre 2015 yılı itibariyle KBY saptanan olguların etiyolojik dağılımı değişmemiştir. Etiyolojik nedenler arasında ilk sırada diyabetik nefropati, ikinci sırada hipertansif nefroskleroz, üçüncü sırada ise kronik glomerülonefrit yer almaktadır (Süleymanlar ve ark 2016).

Tablo 1.2. Türkiye’de 2015 yılı içinde ilk kez hemodiyalize başlanıp kronik hemodiyaliz programına alınmış 1368 hastanın altta yatan etyolojik sebeplere göre dağılımı

Tanı	%
Diyabetes Mellitus	41,01
Tip 1 DM	12,94
Tip 2 DM	28,07
Hipertansiyon	25,22
Glomerulonefritler	5,56
Polikistik Böbrek Hastalığı	3,80
Tübülointerstisiyel Nefrit	2,41
Amiloidoz	1,90
Renal Vasküler Hastalıklar	1,24
Obstrüktif nefropati	1,02
Diğer Sebepler	6,80
Etiyolojisi Bilinmeyenler	11,04

(<http://www.tsn.org.tr/registry> web sitesinden alınmıştır)

1.7. Tanı ve Tarama Yöntemleri

Böbrek hasarını gösteren bulgular kan testleri, idrar, renal biyopsi ve görüntüleme yöntemleri aracılığı ile elde edilebilir. Glomeruler disfonksiyonla giden renal hasarın en çok görülen ve en spesifik bulgusu proteinüri varlığıdır. Proteinüri hipertansiyon, diyabet ve glomeruler hastalıklarda renal hasarın en erken bulgusudur. İdrar mikroskopisinde anormal sedimentin bulunması veya böbrek görüntüleme çalışmasında anormal yapıların gösterilmesi böbrek hasarının kanıtlarıdır (Levey ve ark 2005).

Kronik böbrek hastalığının tanı kriterleri KDOQI kılavuzunda şu şekilde özetlenmiştir (National Kidney Foundation 2002).

1. >3 ay süren renal hasar, böbreklerin fonksiyonel veya yapısal bozukluğu ile tanımlanan, GFH'de azalma olsun veya olmasın

- Renal hasarı gösteren biyomarkerlar
- Patolojik bozukluklar
- İdrarda anormallikler (proteinüri vb..)
- Kanda anormallikler (renal tübüler sendromlar vb..)
- Görüntüleme yöntemleri ile saptanmış anormallikler
- Renal nakil
- Renal nakil alıcıları

2. >3 ay süren GFH azalması (böbrek hasarı olsun veya olmasın)

KBY'de erken evrelerde tanı konulduğunda progresyona etki eden iyileştirilebilir faktörlerin tespiti ve tedavisiyle SDBY önlenabilir veya bu süreç yavaşlatılabilir. KBY vücudun bütün sistemlerini etkiler. Bu nedenle KBY'de erken evrede tanı konulmasını sağlayan tarama yöntemleri önem kazanmaktadır. KBY'nin birinci basamak dahil bütün sağlık kuruluşları tarafından taranması ve tanınması hastalığın önlenmesi ve tedavisi açısından çok önemlidir. Böylece hastaların renal replasman tedavisi gereksinimi gelişmeden gerekli önlemler alınabilir (Uyanık ve Odabaş 2008).

KBY tarama yöntemleri;

1. Serum üre, kreatinin ölçümü ve GFH saptanması
2. Rutin idrar analizi
3. İdrarda mikroalbumin ve protein araştırılması

4. Ultrasonografi (USG) ve diğer görüntüleme yöntemleri

5. Serum sistatin-C ölçümüdür.

1.8. Kronik Böbrek Yetmezliği'nin Kliniği

Hastalarda böbrek yetmezliğinin gelişme hızı ve evresine göre klinik bulgularda değişkenlik gözlenir. Böbrek yetmezliği geliştiğinde çok sayıda ve değişik yapıda azotlu madde kanda birikir. Bu maddelerin başlıcaları üre, kreatinin, ürik asit, guanidinler, aromatik aminler, fenoller, miyoinozitol, indoller, poliaminler ve değişik yapıdaki peptidlerdir (Buckalev ve ark 1996). Bu maddeler üreminin farklı klinik ve laboratuvar bulgularından sorumludur. Belirtilen maddelerden en zararsız olanı üre, en toksik olanı ise poliaminlerdir. Ölçümünün kolay olması ve düzeyinin diğer toksik maddelerle paralellik göstermesi nedeni ile bütün dünyada böbrek fonksiyonlarını belirlemek açısından öncelikle üre düzeylerine bakılmaktadır (Sever ve Bozfakıoğlu 2007).

Son dönem böbrek yetmezliğindeki başvuru semptomları; yorgunluk, uykuya eğilim, beslenme yetersizliği gibi nonspesifik semptomlar olabileceği gibi; bulantı, kusma, anoreksi, diyare gibi gastrointestinal semptomlar; kuru deri, kaşıntı, ekimoz gibi deri manifestasyonları; erektil disfonksiyon, libido azalması, amenore gibi genitoüriner sistem semptomları da olabilir. Trombosit disfonksiyonuna bağlı kanamalar görülebileceği gibi, üremiye bağlı periferik nöropati, kardiyak tamponad ile komplike olmuş ya da olmamış perikardit, koma ve ölüme varabilecek ensefalopati de görülebilir (Yasavur 2004).

1.9. Üremik hastaların laboratuvar bulguları

Bu hastalarda büyüme hormonu, prolaktin, lüteizan hormon, fosfor, paratiroid hormon, histamin düzeyleri ve mast hücre sayısı artarken, demir, T3,T4, folikül sitümülant hormon, testosteron, vitamin A, serum kalsiyum düzeyleri düşer (Guyton ve Hall 1996, Saliba ve El-Haddad 2009).

1.9.1. Artmış insülin direnci

Artmış insülin direnci nedeni ile bu hastalarda karbonhidrat intoleransı bulunmaktadır. Bu direnç artışının nedeni ise insülin karşıtı hormonların artmış kan düzeyleri ve metabolik asidoz olarak açıklanmaktadır. Etiyolojisinde diyabet olan böbrek yetmezlikli hastalarda, insülinin böbreklerdeki yıkımının azalmasına ve bu kişilerin iştahsızlığına bağlı az yeme nedeni ile kolayca hipoglisemi ortaya çıkabilir. Böbrek yetmezliği ilerledikçe kullanılan insülin dozlarının azaltılması gerekebilir (Soinio ve ark 2006).

1.9.2. Dislipidemi

KBY'nin 3. evresinde lipoprotein metabolizması bozukluğu ortaya çıkar. Total kolesterol düzeyleri genellikle normal olmakla birlikte eşlik eden inflamasyon ve malnütrisyona bağlı olarak düşük de olabilir. Bunun yanında bu hastalarda en çok rastlanan lipid metabolizma bozukluğu hipertrigliseridemi (Buckalev ve ark 1996).

1.9.3. Anemi

Üreminin en sık rastlanan hematolojik bulgusu normokrom normositer anemidir (Yasavur 2004). Bu durumun en önemli nedeni eritropoetin eksikliğidir. Ayrıca, kemik iliğini inhibe eden toksinlerin birikmesi, hiperparatiroidizme sekonder kemik iliğinde fibrozis gelişmesi, hematinik eksiklik (demir, vitamin B12, folik asit), artmış eritrosit yıkımı, eritrosit membran anormallikleri, artmış kan kaybı (hemodiyaliz sırasında veya trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı) KBY'de gelişen aneminin nedenleridir (Akpola ve Utaş 2001).

1.9.4. Kanamaya eğilim

Guanidosüksinik asit birikimine bağlı trombosit agregasyon bozukluğu ve pıhtılaşma faktörlerindeki anormallikler sonucu artan kanamaya eğilim, bu hastalarda

ekimoz, purpura, epistaksis ve müköz membranlara kanamalar görülmesine neden olur (Sever ve Bozfakıoğlu 2007).

1.9.5. Su metabolizmasına bağlı bozukluklar

KBY’de vücutta suyun korunması ve vücuttan serbest su atabilme yeteneği azalmıştır. KBY’de idrarın yoğunlaştırılması ilk yitirilen işlevlerden birisidir. Vücuttaki suyu koruma yeteneği sınırlı olmasına rağmen, susuzluk merkezi bozulmadığından, yeterli su içilebilir ve sistemik aşırı bir hipertonisite (hiperosmolarite) oluşmaz. İdrarın yoğunlaştırılması ilk yitirilen işlevlerden biri olmasına karşın, seyreltik idrar oluşturabilme yeteneği, daha geç dönemde yitirilir. GFH düştüğü oranda serbest su klirensi azalır. Son döneme ulaşan böbrek hastalarında, serbest su klirensi sıfır olur ve idrar izoosmolar ya da izostenürik olur ki bu ileri aşama KBY’nin özgün bulgularından birisidir. Bu aşamadaki bir KBY hastası 1 L idrarla en fazla 300 mOsm solüt yük atabilir. Normal metabolizma sırasında bir günde üretilen ve idrarla atılması gereken metabolik atık, 600 mOsm’dür. İdrarını 1200 mOsm/Kg su yoğunluğa ulaştırabilen sağlıklı birey, günlük metabolit atığını 0,5 lt idrar ile atabilirken KBY’de izostenürik idrar çıkışı olan bir hasta 600 mOsm solütü 2 L idrar ile ancak atabilir (Yasavur 2004).

1.9.6. Volüm yüklenmesi

Sağlıklı kişilerde böbrekten su ekskresyonu hidrojen iyon düzeyine göre dakikada 20-1500 ml iken, KBY olanlarda hidrojen iyonunun yeterince atılamamasından dolayı su ekskresyonu azalmıştır (National Kidney Foundation 2002). GFH 10-15 ml/dakikaya düşene kadar sodyum ve intravasküler volüm dengesi yeterli bir şekilde korunur (Arık 2011). Böbrek fonksiyonu azalan hastaların çoğunda sodyum retansiyonu ve ekstrasellüler volüm genişlemesi olur (Serdengeçti 2007). Volüm yüklenmesine bağlı sağ ve sol kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı bulguları sıktır (Zandi-Nejad ve Brenner 2005). Bu hastalarda pretibial ödem ve nefes darlığı ile birlikte akciğer ödemi tablosu gelişebilir (Serdengeçti 2007). Ödem sık görülen bir bulgudur. Hipertansiyon çoğu hastada saptanır, hipervolemi ve renin-

anjiyotensin sistemi aktivasyonu bu durumdan sorumlu tutulan iki faktördür (Sever ve Bozfakıoğlu 2007).

1.9.7. Elektrolit ve asit-baz metabolizması bozukluğuna bağlı bulgular

Aşırı miktarda su ve tuz alınması durumunda sağlıklı kişilerde hiçbir semptom görülmezken, KBY olanlarda hipervolemiye bağlı belirti ve bulgular ortaya çıkar. Hastalarda hiperkalemi, hipermagnezemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi de görülebilir. Bazen hipernatremi de eşlik edebilir (Sever ve Bozfakıoğlu 2007).

1.9.8. Asit-baz dengesi

GFH % 50 oranında azalınca kadar, asit-baz dengesini belirleyen öğeler normal ya da normale yakındır. GFH daha düşük değerlere inince, bikarbonat miktarı azalır, bunu telafi etmek için karbondioksit basıncı azalır. Hafif bir metabolik asidoz ortaya çıkar. Eğer dışardan bu dengeyi bozacak herhangi bir şey olmazsa GFH 5-10 ml/dakika oluncaya kadar bu denge normale yakın olarak sürdürülür. KBY’de metabolik asidoz oluşumunda rol oynayan iki mekanizma mevcuttur. Bunlardan biri renal tübüler fonksiyon anormalliklerinin olduğu bazı böbrek hastalıklarında metabolik asidozun nedeni bikarbonatın geri emilimindeki yetersizlik ve idrarla bikarbonat kaybıdır. İkincisi diğer nedenle oluşmuş böbrek hastalıklarının tümünde metabolik asidoz nedeni hidrojen iyonunun atılmasındaki yetersizliktir (Yasavur 2004).

Sağlam nefronlarda amonyak yapımı artmış olsa da, sağlam nefron sayısının yetersizliği, amonyak ile atılan toplam hidrojen iyon miktarını azaltır. Titre edilebilen asit şeklinde atılan hidrojen iyonlarının miktarında da azalma vardır. Ancak bunun metabolik asidoz oluşumuna katkısı ileri boyutta değildir. Fosfat, sülfat, laktik asit ve diğer organik anyonlar KBY’de biriktiği için artmış anyon açıklı metabolik asidoz görülür. Anyon açıklığındaki artma, kreatinin artışı ile doğru, bikarbonattaki azalma ise kreatinin artışı ile ters orantılıdır. Hastalığın erken döneminde, özellikle pyelonefrit ve tübülointerstisyel hastalıklarda hiperkloremik metabolik asidoz görülebilir. Hiperkloremik asidozu, artmış anyon açıklı metabolik

asidoz izleyebilir. Hiporeninematik hipoaldosteronizmde amonyum atılımı, böbrek yetmezliği ile orantısız olarak daha erken dönemde ortaya çıkar. Tip IV renal tübüler asidozu olan bu hastalarda hiperkloremik hiperkalemik metabolik asidoz görülür. Bu hastalarda anyon açığı normaldir ve asidoz bikarbonat kaybına bağlıdır. İdrar pH'sı <5,4 olabilir. KBY'de tampon yokluğu dışında distal nefronlardaki asidifikasyon işlevinde sıklıkla sorun yoktur. Özgün tübüler lezyonu olmayan KBY hastası idrarının pH'sını 4,5-5'e kadar düşürebilir. Proksimal ya da distal renal tübüler asidoz gibi özgün idrar asidifikasyon sorunu olan hastalarda metabolik asidoz, KBY süreci ile ilintisiz olarak erken dönemde ortaya çıkar (National Kidney Foundation 2002, Yasavur 2004, Sever ve Bozfakıoğlu 2007).

1.9.9. Sodyum metabolizması

KBY'de oluşan böbrek fonksiyonunun tamamı hasarlanmamış nefron bölgeler tarafından yapıldığı için bu bölgelerde hipertrofi gelişir bu nedenle nefronun tüm kesimlerinde homojen değildir. Glomerül ve proksimal tübüllerdeki hipertrofi birbirine eşdeğerdir. Fakat distal nefronlardaki hipertrofi proksimaldekilere göre daha azdır. Sağlam nefronda anjiyotensin-II'nin afferent ve efferent arterioldeki etkisine bağlı olarak glomerüle gelen kanın filtre olan kısmı yani filtrasyon fraksiyonu artmış ve glomerülotübüler denge de korunmuştur. Filtrasyon fraksiyonundaki artış, tübül çevresindeki kapiller dolaşımda hidrostatik basıncın azalması ile birlikte. Hipertrofik sağlam nefronda, filtrasyon membran yüzeyi genişlemiş glomerülden süzülen sodyum artmıştır. Proksimal tübüldeki hipertrofi ve peritübüler dolaşımdaki değişiklikler, proksimal tübülde sodyum geri emiliminin, glomerülden filtrasyonu artan sodyum ile orantılı olarak artmasına olanak sağlar. Distal nefrona geçen sodyum, bu şekilde azaltılmış olur. Distal nefrondaki hipertrofinin daha az olması, distal nefrona ulaşan sodyumun yeterli geri emilmesine engel olur ve proksimal nefrondan gelen sodyumun önemli bir kısmı idrarla atılır. Bir başka deyişle glomerülden filtre olan sodyumun idrarla atılan kısmı artar. KBY'de idrarla atılan sodyumun artışı distal nefrondaki yetersiz sodyum emilimine bağlıdır. Sağlıklı bireylerde idrarla atılan sodyum glomerülden filtre olan sodyumun % 0,5'idir. KBY'de bu değer % 50'ye kadar yükselebilir. Özellikle tuzlu gıdalar alındığında, intravasküler hacmin arttığı durumlarda, plazma düzeyi yükselen atrial

natriüretik peptid, sodyum geri emilimini daha da azaltır. Distal nefronda sodyum taşınmasında rolü olan aldosteron KBY’de artmıştır. Tuzsuz diyet aldosteronu daha da artırır (National Kidney Foundation 2002, Yasavur 2004, Sever ve Bozfakıoğlu 2007, Arık 2011).

1.9.10. Potasyum metabolizması

Tübüler potasyum salgılanmasında veya aldosteron metabolizmasında özgün bir bozukluğu olmayan, günde 400-500 mL’den fazla idrar çıkarabilen KBY’de, GFH normalin % 10-15’ine düşünceye kadar potasyumun vücut sıvılarındaki dengesi korunur. Potasyum dengesinin korunması ve salgılanmasının artırılması sağlanır. Ancak dışardan ek potasyum alınması ya da potasyum dengesini bozacak uygulamalar kolaylıkla hiperpotasemi oluşturur (National Kidney Foundation 2002, Yasavur 2004, Sever ve Bozfakıoğlu 2007, Arık 2011).

Normalde glomerülden geçen potasyumun % 90’ı proksimal tübül ve henle kıvrımında geri emilir. Distal tübülde özellikle toplayıcı kanallardan pasif olarak salgılanır. İdrarla atılan potasyumu, distal tübülde salgılanan potasyum belirler. Potasyumun pasif olarak salgılanmasında, tübül lümeni ile tübül epitelinin hücre içi elektrik yükü ve potasyum yoğunluğu farkı önemli rol oynar. İdrar akım hızının artması, tübül lümenindeki potasyum yoğunluğunu azaltarak bu iyonun salgılanmasını artırır. İdrar akım hızının azalması ise ters yönde etki gösterir. Hücre dışı sıvı arttığında, daha fazla idrar oluşacağından, tübülde idrar akım hızı artar ve idrarla potasyum atılımı da artar. Hücre dışı sıvı arttığında sodyumun tübülde emilmesinden sonra tübül lümeninde kalan, emilmeyen anyonlar da negatif elektrik yükü oluşturarak potasyum salgılanmasını artırıcı ek bir etki oluşturur. Uzun süreçte potasyum düzenleyicilerinden biri olan aldosteron, toplayıcı kanallardan sodyum geri emilimini artırır. Potasyumun da salgılanmak üzere tübül epitelinin lümen yüzeyine doğru hareketini sağlar (National Kidney Foundation 2002, Yasavur 2004, Sever ve Bozfakıoğlu 2007, Arık 2011).

KBY’de idrarla potasyum atılması diyetle alınan potasyum ile uyum gösterir. Bu uyum distal tübülün esas hücrelerindeki hipertrofi ve sodyum-potasyum adenozin trifosfataz artışına bağlıdır. Gastrointestinal sistemden fekal yolla potasyum atılımı bir miktar artsa da önemli boyutta değildir. KBY’de diyetle alınan sodyum düzeyi ve

hiporeninemi ile ilintili olarak plazma aldosteron düzeyi değişken bulunur. Böbrek fonksiyonları ile aldosteron düzeyi arasında ters ilişki vardır. Plazma renin düzeyi normal, GFH 50-60 ml/dakika olan KBY’de aldosteron normaldir. GFH 50 ml/dakikanın altına düşmeye başladığında, aldosteron ilerleyici olarak yükselmeye başlar (Yasavur 2004, Serdengeçti 2007). Ancak hastaları bu yönden iki gruba ayırarak değerlendirmek olasıdır. Birinci gruptaki hastalarda böbrek yetmezliğinin erken döneminde aldosteronun salgılanmasının baskılanmış olması sonucu hiperpotasemi ortaya çıkar. Bu hastaların çoğunda düşük aldosteron, düşük renin ile birlikte. Hiporeninematik hipoaldosteronizm, jukstaglomerüler aparat hasarına ve sürekli hücre dışı sıvı hacminin fazla olmasına bağlı olabilir. Bu gruptaki hastaların % 60-65’i yeni başlamış DM’li hastalardır. Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar ve β -blokerler geçici olarak bu tabloyu oluşturabilir (Akpolat ve Utaş 2001). Bu hastalarda aldosteronun yetersiz salgılanması ya da aldosteronun etkisizliği söz konusu olabilir. İkinci grup erken dönemde hiperpotasemi ile giden KBY’li hastalardır. Potasyum salgılanmasında kusur vardır ve sıklıkla hidrojen iyon dengesinin korunmasındaki kusurla birlikte. Distal tübülde voltaj farkı oluşturulamaması, potasyum salgısındaki kusurun nedenidir. Obstrüktif üropati, bu tür distal renal tübüler asidozun görüldüğü hastalıklara örnektir. Ayrıca tübülointerstisyel hastalıklarda da benzer tablo oluşabilir (Yasavur 2004).

GFH 20 ml/dakikanın üzerinde olduğu KBY hastalarında hipoaldosteronizm veya tübüler kusur olmaksızın hiperpotaseminin saptanması; aşırı potasyum alınması, oligüri, hiperpotasemi yapabilecek ilaçların kullanımı, mineralokortikoid metabolizma bozukluğu yönünden araştırmayı gerektirir. Özellikle oligürisi olan hastaların yiyecek içecek veya çeşitli ilaçlarla aşırı potasyum alması ölümcül düzeyde hiperpotasemiye neden olur. GFH 15-20 ml/dakikanın altında olmayan hastalarda diyetle potasyum kısıtlanması gereksizdir (Yasavur 2004).

1.9.11. Fosfat metabolizması

Son dönem böbrek yetmezliğinde anyon açığının artmasına bağlı olarak fosfat, sülfat ve diğer organik anyonlar birikir (Massry ve ark 1986). Glomerüllerden filtre edilen fosfat yükünün, fonksiyonel renal kitle kaybına paralel bir şekilde azalması sonucu kan fosfat düzeyinin artması beklenirken, hiperfosfatemi nispeten

geç evrelerde ortaya çıkar. Kalsiyum ve fosfor homeostazı farklı hormonlar ve onlarla sinerjistik etki gösteren faktörlerin etkileşimi ile sağlanır (Saliba ve El-Haddad 2009). Serum fosfor değeri ile kalsiyum değerinin çarpımının neticesinin 70 ve üzerinde olması halinde metastatik kalsifikasyonlar görülebilir (National Kidney Foundation 2002).

1.10. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Hastalarında Tedavi

Renal replasman tedavileri; Hemodiyaliz (HD), Periton diyalizi (PD) ve Renal Transplantasyondur (RT). SDBY’de halen en fazla kullanılmakta olan renal replasman tedavisi HD’dir (Akpolat 2002).

KBY’de diyalize alma endikasyonları; kontrol altına alınamayan hiperkalemi ve metabolik asidoz, akciğer ödemi, kontrol edilemeyen HT, üremik perikardit ve ensefalopati, anoreksi, bulantı, kusma ve malnütrisyonudur (Ambalavanan ve ark 1999).

1.10.1. Hemodiyaliz

HD; basit bir tanımla hastanın kanındaki sıvı ve solüt içeriğinin bir makine aracılığı ile düzenlenip hastaya tekrardan verilmesi işlemidir. Bir tarafından kanın diğer tarafından diyaliz sıvısının aktığı yarı geçirgen bir membran hemodiyalizin temel mekanizmasını oluşturur. Diyaliz sıvısı glukoz ve suda osmotik olarak dengeli elektrolitler içerir. Yarı geçirgen membrandan su molekülleri ve küçük molekül ağırlıklı solütler geçebilirken, proteinler ve kan hücreleri gibi daha büyük solütler diyalizata geçemez. Membran boyunca solüt geçişi diffüzyon veya ultrafiltrasyonla gerçekleşir. Membran boyunca solütlerin net geçiş oranları kan ve diyalizat arasındaki konsantrasyon gradiyentinin büyüklük ve yönüne bağlıdır. HD sırasında maksimum konsantrasyon gradiyentini sağlamak için kan ve diyaliz sıvısı zıt yönlerde akarlar. HD sisteminin major komponentleri kan dolaşımı ve diyalizat dolaşımıdır. Kan hastadan vasküler yol kanülü ile arteryel segmentten diyalizöre pompalanır ve sonra diyalizörden hastaya venöz segmente geri döner. Heparin ile antikoagülasyon ekstrakorporal kan dolaşımında pıhtılaşmayı önlemek için temeldir (Levy ve ark 2004).

Kullanılan diyalizörün UF etkinliğine göre üç çeşit hemodiyaliz tanımlanmıştır (Ambalavanan ve ark 1999);

Konvansiyonel hemodiyaliz: Düşük akımlı, küçük porlu membran kullanılarak yapılan diyaliz işlemidir. Solüt uzaklaştırılması difüzyon ile olur.

Yüksek etkinlikli hemodiyaliz: Küçük solütlerin uzaklaştırılmasında küçük porlu, geniş yüzey alanlı membran kullanılarak yapılan diyaliz tipidir.

Yüksek akımlı hemodiyaliz: Geniş porlu membranlar kullanılarak yapılan hemodiyalizdir. Büyük molekül ağırlıklı solütlerin uzaklaştırılmasında oldukça etkilidir.

1.11. Kronik Böbrek Yetmezliği Ve Enfeksiyonlar

Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon hastalıkları normal popülasyondan daha sık görülmektedir ve hastaneye yatışın en önemli nedenlerindendir (Dalrymple ve ark 2010). Bu hastalarada sık görülen enfeksiyonların başlıcaları; vasküler girişim yolu enfeksiyonları, bakteriyemi, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonudur (Braunwald ve ark 2013).

Bu hasta grubunda bakteriyel enfeksiyonlar sık görülmekle birlikte enfeksiyonların gidişatı da kötüdür. KBY' li hastalarda bazal vücut sıcaklığı normalden düşüktür ve enfeksiyonlarda görülen ateş yanıtı bazen hiç olmayabilir. Bahsedilen durumlar nedeni ile bu hasta grubunda enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisi güçtür. Bu hasta grubunda enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılması planlanan ilaçlar yan etkileri dikkate alınarak kullanılmalıdır. (Braunwald ve ark 2013).

1.11.1. Vasküler Girişim Yolu Enfeksiyonları

HD hastalarında bakteriyeminin önde gelen nedenlerinden biri vasküler girişim yolu enfeksiyonlarıdır. Bu enfeksiyonlar, arteriovenöz fistül ve grefte veya geçici kateterlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Femoral venin kateterlerinde 3 gün, internal juguler ven ve subklaviyan ven kateterlerinde ise 3 haftadan sonra enfeksiyon riski artar. Arteriovenöz greftlerde enfeksiyon riski arteriovenöz fistüldekinden daha yüksektir. Etkenler çoğunlukla stafilokok ve streptokoklardır

ancak Gram (-) bakteriler de etken olabilir. Klinikte bulgular çok silik olabileceği gibi üşüme, titreme, yüksek ateş ile giden toksik bir tablo da görülebilir. Vasküler giriş yerinde hassasiyet, kızarıklık ve eksüda tanı koymada yardımcıdır fakat pek çok hastada bu belirtiler olmayabilir. Hastanın katateri çıkarılırsa katater ucu kültürü alınmalı ve mutlaka kan kültürü de alınmalıdır. Arteriovenöz fistül veya greft enfekte ise hemodiyaliz için kullanılmamalıdır. Subklavyen ven, internal juguler ven veya femoral vende katater olan bir hastada ateş etyolojisi tespit edilemezse katater derhal çıkarılmalıdır. Kültürlerin neticeleri çıkana kadarki sürede aminoglikozidler ve antistafilokoksik bir ilaç kombinasyonu ile tedaviye başlanabilir. Tedavi mutlaka parenteral yoldan verilmeli, minimum 2 hafta verilmeli, stafilokokların bakteriyemilerinde ise 4 hafta süreyle devam etmelidir (Rinehart ve ark 1996).

1.11.2. Bakteriyemi

Hemodiyaliz hastalarında bakteriyemi insidansı, genel popülasyona kıyasla çok yüksektir (Nielsen ve ark 2015). Hemodiyaliz hastalarında bakteriyemi etkenlerinin büyük bir kısmı Gram pozitif bakterilerdir. Etken mikroorganizmalar arasında metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) dahil olmak üzere *S. aureus* en sık etkindir. *E. coli*, *Enterobacter* türleri ve *Klebsiella* türleri, kan örneklerinden izole edilen yaygın Gram negatif mikroorganizmalardır. Etken mikroorganizma türleri, damar bağlantılı ve kateterle ilişkili bakteriyemilerde benzerdir (Aslam ve ark 2014).

Hemodiyaliz hastalarında bakteriyemi için en önemli risk faktörü santral venöz kateterlerin kullanılmasıdır. Hemodiyaliz kateter kullanımı; arteriovenöz fistül veya greft kullanımına kıyasla bakteriyemi açısından daha yüksek risk içermektedir (Zhang ve ark 2016). İkinci büyük risk faktörü daha önce hastaneye yatış öyküsüdür (Fram ve ark 2015). 65 yaş üzeri olmak, DM varlığı ve albumin düzeyinin <3.5 olması diğer risk faktörleridir (Powe ve ark 1999).

Bakteriyemi düşünülen hastalarda mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Antibiyotik tercihinde kültür ile antibiyogram sonuçlarının dikkate alınması gerekir, fakat bakteriyemiden şüphelenilen hastalarda tedavideki gecikme morbidite ve mortaliteyi arttırması nedeni ile kültür neticeleri beklenilmeden ampirik tedaviye başlanılmalıdır. Başlangıç tedavisinde Gram (+) ve Gram (-) bakterileri kapsayan

kombine antibiyoterapi kullanılır. Kültür antibiyogram sonucuna göre tedavi düzenlenmelidir (Lentino ve Leehey 1994)

1.11.3. Pnömoni

Hemodiyaliz hastalarında pnömoni sıklığı artmıştır ve bu popülasyonda pnömoni ataklarının morbidite ve mortalite riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (Guo ve ark 2008). Pnömoni atakları sıklıkla hastaneye yatış gerektirir (Kaplan ve ark 2002).

Hemodiyaliz hastalarında, toplum kaynaklı pnömoninin en sık nedeni *S. pneumoniae*'dir. Hastane kaynaklı pnömonilere Gram (-) bakteriler neden olabilir. Balgam incelemesi, özellikle de gram boyama, pnömoni etkeninin belirlenmesinde oldukça faydalıdır. HD hastalarının akciğer grafisinde pek çok sebeple (hipervolemi, plevral sıvı, metastatik kalsifikasyon) anormallikler olabilir. HD hastalarında pnömoni teğhisinin şüpheli olduğu durumlarda, hastanın akciğer grafisi varsa eski bir akciğer grafisi ile karşılaştırılmalı veya hipervolemi düzeldikten sonra yeniden çekilmelidir. Teėhis koymada geç kalınacak olursa kısa bir süre içinde ampiyem geleişme riski vardır. Tedavi etkene yönelik olmalıdır ve parenteral yoldan verilmelidir. Etkenin belirlenemediği ve hastanın genel durumunun kötü olduğu durumlarda Gram (-) ve Gram (+) bakterilere etkili antibiyotik ampirik olarak bir an önce başlanılmalıdır (Lentino ve Leehey 1994).

1.11.4. İdrar Yolu Enfeksiyonu

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), hemodiyaliz hastalarında mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Normal idrar çıkışının olmadığı hastalarda dizüri, sık idrara gitme ve ani idrar sıkışması gibi İYE'nin yaygın semptomları hafif olabilir veya hiç olmayabilir. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarında idrar yolu enfeksiyonları gözden kaçabilir. İYE'nin erken teğhis edilemesine bağlı olarak sepsis, nefrektomi ve ölüm gibi komplikasyonlar görülebilir (Chavers ve ark 2007). Üriner sistem enfeksiyonu; perinefritik apse, sistit, prostat apsesi, üst üriner sistem enfeksiyonu ve rekurren üriner sistem enfeksiyonu olabilir. Etken sıklıkla *Escherichia coli* 'dir. Tanı idrar mikroskopisi ve/veya idrar kültürü ile konulur. Ancak hemodiyaliz hastalarının

idrar mikroskopisinde enfeksiyon olmadan da lökosit ve lökosit silendirleri görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Komplike üriner sistem enfeksiyonu veya abseden şüpheleniliyorsa batın USG, gerekirse BT yapılmalıdır. İdrarda yeterli düzeylere ulaşabilen antibiyotikler tercih edilmelidir (Kisielius ve Schaeffer 1994).

Bakteriyel enfeksiyonlar, HD hastalarında önemli bir ölüm nedeni olup bu hastalar sık sık klinik açıdan tehlikeye girmektedir. Bu nedenle, prognozu iyileştirmek için enfeksiyonun erken bir zamanda teşhisi önemlidir (Mori ve ark 2012).

1.12. Akut Faz Yanıtı Ve Akut Faz Reaktanları

Akut faz yanıtı; doku hasarı, enfeksiyon, cerrahi, travma, tümör ya da immünolojik bozukluklar gibi lokal veya sistemik olaylar sonucunda organizmanın gösterdiği, spesifik olmayan sistemik inflamatuvar bir yanıtıdır (Gruys ve ark 2005). Fonksiyonu patojenleri tanımak ve etkisiz hale getirmek, doku hasarını azaltarak başka patojen girişini önlemek, rejenerasyonu başlatmak ve bu şekilde konakçı homeostatik mekanizmalarının hızlı bir şekilde normal fizyolojik işlevini kazanmasını sağlamaktır (Baumann ve Gauilidie 1994). Akut faz yanıtı immünolojik, metabolik, nörolojik ve endokrinolojik durumları kapsamaktadır (Saez-Lorens ve Lagrutta 1993). Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, malign tümörler, travma, doku infarktları, yanıklar, immünolojik ve inflamatuvar olaylar, yoğun fiziksel aktivite ve doğum akut faz yanıtını uyaran faktörlerdir (Kushner ve Rzewnicki 1997).

Akut faz yanıtında makrofajlar ve lenfositler başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerden salgılanan özellikle interlökin (IL)-6, tümör nekroz faktör (TNF)- α/β , IL-1 α/β , interferon (IFN)- α/γ ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler önemli rol oynarlar (Gabay ve Kushner 1999).

Mononükleer fagositik hücreler tarafından TNF- α üretilir. Monositler, Kupffer hücreleri, periton makrofajları, akciğer makrofajları, endotel hücreleri, beyindeki astrosit ve mikrogliyal hücreler, düz kas hücreleri, natural killer (NK) hücreleri ve mast hücreleri, polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve T lenfositler de TNF- α sentezleyebilir (Fong ve Lowry 1990, Cassatella 1995). TNF- α ; inflamasyon sırasında görülen çoğu fizyolojik değişikliğin önemli mediyatörüdür ancak dolaşımda her zaman saptanamaz (Fong ve Lowry 1990). Yarılanma süresi ortalama

10 dakikadır. Hızla ölçülemeyecek düzeylere indiğinden TNF- α 'nın saptanması zordur. Gönüllülere yapılan endotoksin enjeksiyonundan 90 dakika sonra TNF- α seviyelerinin pik düzeye ulaştığı ve 4 saat sonra saptanamayacak seviyelere düştüğü gösterilmiştir (Michie ve ark 1988). TNF- α lenfositleri ve diğer sitokinlerin üretilmesini indükler, diğer immün hücrelerin antijenik uyarı bölgesine migrasyonuna yol açar. IL-2, IL-2 reseptörü gibi yüzey antijenlerinin sentezini uyarır, fosfolipaz A2'yi indükleyerek vasküler endotel hücrelerinden prostaglandin (PG) E2, PGI2 ve platelet aktive eden faktör (PAF) gibi araşidonik asit ürünlerinin sentezine neden olur (Old 1985). TNF- α seviyesinin bakteriyel sepsiste yüksek olması kötü prognozla ilişkilidir (Calandra ve ark 1990).

Çeşitli dokulardaki mononükleer hücrelerden IL-1 sentezlenir (Marshall ve ark 1995, Hartl ve ark 2007). İki formu vardır ve bunlar IL-1 α ve IL-1 β 'dir. Lipopolisakkarit in vitro olarak IL-1 sentezini indükleyen en değerli faktördür. Ancak IL-1 sentezini indükleyen başka antijenler de vardır (Dinarello 1984). Sağlıklı kişilerde her hangi bir stimulan olmadan plazma, idrar ve amniyotik sıvıda IL-1 bulunmaktadır. İdrar ve serum gibi vücut sıvılarında IL-1'in doğal inhibitörleri de vardır. Bu inhibitörlerin fonksiyonu IL-1'in rol aldığı inflamatuvar durumlarda inflamasyonun çoğalmasını engellemektir (Dinarello 1998, Yokoyama ve ark 1998). Kemik iliğinde hemopoetik kök hücreleri üzerinde IL-1 proliferatif etki gösterir. IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın sentezini de indükler. TNF- α salgılanmasından hemen sonra IL-1 sentezlenir ve kanda TNF- α 'ya göre daha uzun süre bulunur (Saez-Lorens ve Lagrutta 1993).

Enfeksiyonlar, immünolojik reaksiyonlar ve inflamatuvar durumlar mononükleer hücrelerden IL-1 sentezlenmesine yol açar. IL-1 periferik kan hücreleri dışında pankreas, karaciğer, kaslar, kemikler, fibroblastlar ve beyin dokusunu da etkilemektedir. Bu etkileşim neticesinde konakta akut faz yanıtı denen immünolojik, metabolik, nörolojik ve endokrinolojik değişiklikler oluşur (Dinarello 1984). Ateş; akut faz yanıtının ilk oluşan cevabıdır. IL-1, IL-6 ve TNF- α hipotalamusta PGE2 üretimini arttırarak ateşin yükselmesine neden olur. IL-1 sepsis sırasında PGI2 sentezini artırarak şok benzeri bir tablodan sorumludur (Dinarello 1991).

IL-6 makrofajlar, monositler, endotel hücreleri, lenfositler, hepatositler, fibroblastlar ve diğer çeşitli hücreler tarafından üretilir. İnterferon beta-2 veya B

lenfosit stimulan faktör olarak da adlandırılır. Karaciğerde akut faz reaktanlarının üretimini uyaran en önemli faktör IL-6'dır. T lenfositlerin uyarılması ve sitotoksik T lenfositlerin farklılaşmasının başlatılması, B lenfositlerin farklılaşması ve immünglobülin üretiminin indüksiyonu, hemopoetik kök hücrelerinin stimülasyonu da IL-6'nın görevlerindendir (Kishimoto 1989). IL-6, TNF- α ve IL-1'den sonra sentezlenir ve inflamasyon başladıktan bir kaç saat sonra dolaşımda saptanmaya başlayarak uzun bir süre serumda kalabilir (Saez-Lorens ve Lagrutta 1993).

AFP'nin üretimi TNF- α , IL-1 ve IL-6 tarafından regüle edilir. Akut faz yanıtı; ateş, vasküler permeabilitede değişiklik ve pek çok dokuda metabolik ve katabolik değişikliklere neden olan bir süreçtir (Steel ve Whitehead 1994). Bu süreçte serum veya plazma düzeyi artan ya da azalan proteinler akut faz reaktanları (AFR) ya da akut faz proteinleri diye bilinmektedir (Batirel ve ark 2003). Akut faz yanıtı, bazı AFR'nin sentezinde artışa, bazı AFR'nin sentezinde ise azalışa neden olur (Tablo 3). Sentezi artanlara "Pozitif AFR", azalanlara ise "Negatif AFR" denir (Dinarello 1996). Akut faz yanıtı sırasında pozitif AFR'den seruloplazmin, normal serum miktarının %50'si, CRP ve serum amiloid A (SAA) ise 1000 katı kadar yükselebilir. Pozitif AFR'den diğer önemlileri fibrinojen, PCT, α -1antitripsin, haptogloblin, IL-1 reseptör antagonisti, hepsidin ve ferritindir. Negatif AFR' den en önemlileri ise albumin, transferrin ve transtretin'dir (Baumann ve Gaudie 1994, Gabay ve Kushner 1999, Castro ve Gourley 2010,).

Tablo 1.3. Pozitif ve negatif akut faz reaktanları (Batirel ve ark 2003)

Pozitif akut faz proteinleri

C-reaktif protein	α_2 -Makroglobulin
Haptogloblin	Ferritin
Serum amiloid A proteini	Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
α_1 -proteaz inhibitörü	Fosfolipaz A ₂
α_1 -asit glikoprotein	Fibronektin
Fibrinojen	Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü
Seruloplazmin	Mannoz bağlayan protein
C1-esteraz inhibitörü	Lipopolisakkarit bağlayan protein
C _{4b} -bağlayan protein	Hemopeksin

Negatif akut faz proteinleri

Albumin

Transtretin

Transferrin

a₂ HS glikoprotein

AFR sadece akut olayların yanı sıra kronik olaylarda da salınır. AFR'nin çoğu inflamasyon ve doku onarımını düzenler. Doku hasarı ve inflamasyon devam ettiği sürece AFR üretilirken, doku hasarı ve inflamasyon durunca bazısı yavaş ve bazısı daha hızlı olmak üzere normal seviyelere gelir (Gabay ve Kushner 1999).

Akut faz yanıtı spesifik değildir ancak tanısal tetkiklerin bir komponenti olarak işe yarayabilir. İnflamatuvar olan ve olmayan durumları ya da yüksek ve düşük akut faz yanıtı ile seyreden klinik olayları ayırmada AFR'nin ölçümünden yararlanılabilir. İnflamasyonun düzeyi hastalığın gidişatının ve tedaviye cevabın gözlenmesinde değerlidir. Hastalığın seyrini izlemede seri ölçümler yararlıdır. Ayrıca prognozu belirlemede kullanılabilir (Leeuwen ve Rijswijk 1994).

1.12.1. C-Reaktif Protein

C- reaktif protein (CRP); enfeksiyon, travma, inflamatuvar romatizmal hastalıklar veya malign hastalıkların neden olduğu inflamasyonun en iyi göstergesi olan AFP'dir. *S. pneumoniae*' nın C-polisakkaridi ile çöktüğü için bu ad verilmiştir (Volanakis 2001). CRP yalnızca bakteri, fungus ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlere bağlanmaz. Kalsiyum iyonları varlığında nükleik asitler gibi polianyonlar ve lesitin, fosforilkolin gibi fosfatidil kolinlere de bağlanır (Jaye ve Waites 1997). CRP 5 alt birimden oluşur ve bunların her biri 187 aminoasit içerir. Pentraxin ailesinin bir üyesi olup, molekül ağırlığı 106 kilodaltondur (Volanakis 2001). İlgili gen, kromozom 1 üzerinde bulunmakta olup; farklı CRP düzeylerine sahip üç adet polimorfizm tanımlanmıştır (Szalai ve ark 2002, Zee ve Ridker 2002, Brull ve ark 2003).

Sitokinler, makrofaj ve nötröfil gibi inflamatuvar hücrelerce strese yanıt olarak üretilir. Özellikle IL-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) karaciğerden CRP salınımını aktive eder (Volanakis 2001). CRP hem inflamatuvar hem de

antinflamatuvar etkiye sahiptir. Proinflamatuvar etkilerinden bazıları kompleman komponentlerinin aktifleşmesi, doku faktörü ve inflamatuvar sitokinlerin monositlerden indüksiyonudur (Vanderschueren ve ark 2006, Pecavar ve ark 2011). Fosfokolin subünitlerine kalsiyum varlığında bağlanabilir. Fosfokolin mikroorganizma yapısında bulunduğu için konak defansına, apoptotik ve nekrotik hücrelerin klirensine yol açar (Kono ve Otsuka 1999).

Sağlıklı kişilerin serumunda minimal düzeyde bulunur ve gün içerisinde düzeyi değişmez (Volanakis 2001). Akut enfeksiyonlar, tümörler, romatolojik hastalıklar ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan durumlarda diğer pozitif AFR gibi CRP'nin düzeyinde de artış olmaktadır (Steel ve Whitehead 1994). İnflamasyonun başlangıcından 3-6 saat sonra serum seviyesi artmaya başlar ve en yüksek düzeyine 36-60 saat sonra çıkar. Normal değerinin 1000 katına kadar artabilir. Yarılanma süresi ortalama 18-19 saattir ve inflamasyon bittikten sonra 3-5 gün içinde normal düzeyine iner (Wener ve ark 2000). CRP seviyesindeki bu hızlı değişiklik doku hasarı ve onarımı ile doğru orantılıdır (Jaye ve Waites 1997). Serum CRP düzeyi laboratuvarlarda nefelometrik metotla hızlı, güvenilir ve kolayca ölçülebilir (Husain ve Kim 2002). Serum CRP düzeyi çalışılan metoda ve testin yapıldığı cihaza göre değişiklik gösterir. CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Karaciğer yetmezliğinde akut faz yanıtı söz konusu olsa da, karaciğerde sentezlendiğinden düşük saptanabilir (Wener ve ark 2000).

Önemli özellikleri; dondurulmuş serumdan çalışılabilmesi, hastanın yaşı ve cinsiyeti, eritrosit sayısı ve serum protein seviyesinden etkilenmemesidir (Vermeire ve ark 2005). CRP ölçümü, eritrositlerin şekli ve sayısından, immünglobulin düzeylerinden de etkilenmez (Baumann ve Gauildie 1994, Kushner ve Rzewnicki 1997). CRP'de mevsime göre değişim, diüurnal değişim görülmez, açlık veya tokluktan seviyesi etkilenmez (Fram ve ark 2002).

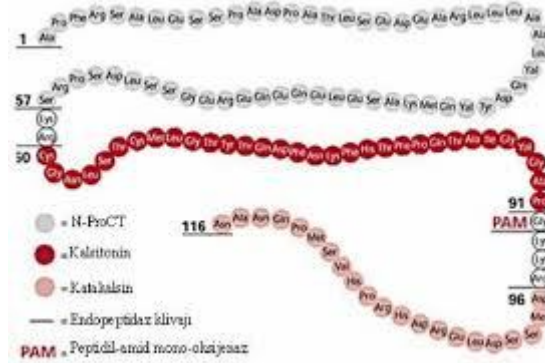
CRP bakteri, fungus ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla bağlandığında kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktifleştirir ve kendisi bir opsonin görevi görür. Geçtiğimiz yıllarda yapılan araştırmalarda, kompleman sisteminde bulunan faktör H'nin CRP'ye bağlandığı ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları aktive ettiği gösterilmiştir. Antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar cevabın bir sonucu olarak invaze olan

hücrelerin parçalanması CRP tarafından başlatılabilmektedir. CRP ve kompleman sistemi, patojenin yok edilmesinde direkt görev alan akut faz proteinleridir (Old 1985, Fong ve Lowry 1990, Cassatella 1995). Deneysel çalışmalarda CRP'nin nötrofilleri uyardığı, trombositlerin agregasyonunu engellediği, trombositlerin degranülasyonunu aktive ettiği, NK hücrelerini aktive ettiği, monosit ve makrofajların tümörosidal fonksiyonunu uyardığı ve enfekte hücelere karşı oluşan hücre bağımlı sitotoksik cevabı ciddi şekilde artırdığı gösterilmektedir (Old 1985).

Akut faz cevabı dışında CRP yüksekliği; obezite, insülin direnci ve metabolik sendrom durumlarında da görülebilir (Chambers ve ark 2001). Bakteriyel enfeksiyonların akut evresinde CRP düzeyleri daha fazla artarken, viral enfeksiyonlarda normal ya da az miktarda arttığı saptanır (Sasaki ve ark 2002). Pratikte bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayrımının yapılmasında, enfeksiyonların tedaviye cevabının değerlendirilmesinde ve meydana gelen komplikasyonların tespitinde kullanılır (Mahmoud ve Rivera 2002).

1.12.2. Prokalsitonin

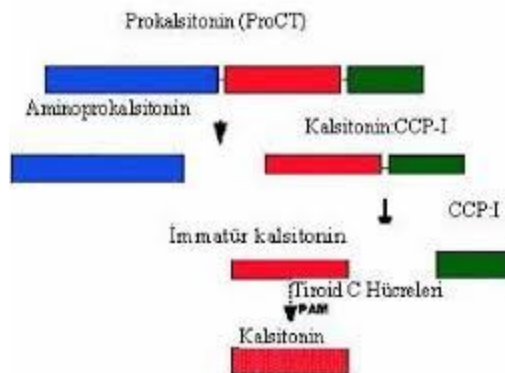
PCT, kalsitonin hormonunun bir öncülü olarak ilk defa Ghillani ve arkadaşları tarafından 1986 yılında tanımlanmıştır. Kalsitonin, tiroid parafoliküler C hücrelerinden sentezlenerek kalsiyum metabolizmasında düzenleyici olarak rol oynar. PCT'de tiroid C hücrelerinden salgılanan, 13 kilodalton molekül ağırlığında, 116 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir (Assicot ve ark 1993).



Şekil 1.1. PCT molekül yapısı (Meisner 2000)

İnsan PCT'si, 11p15.4 kromozomunda lokalize Calc-I geni tarafından kodlanır. Prokalsitonin sentezi, Calc-I geninin transkripsiyonu sonrası 141 amino asitlik öncül protein olan preprokalsitonin translasyonu ile başlar. Moleküler ağırlığı yaklaşık 16 kilodalton olan preprokalsitoninde; PCT'nin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur (Şekil 1). Spesifik proteoliz ile bu proteinden başlangıçta 116 amino asitlik PCT ve daha sonra 32 amino asitlik kalsitonin hormonu oluşur (Gendrel ve Bohuon 2000, Meisner 2000). Bu protein bir sinyal dizisi (1-25.aminoasitler), PCT'nin N-terminal bölgesi (N-PCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesini içermektedir. Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasını sağlar. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein PCT'dir. PCT enzimatik reaksiyon ile serbest amino PCT (N-PCT) ve birbirine bağlı kalsitonin (Kalsitonin-karboksipeptid-I=CT: CCP-I) molekülüne dönüşür. Daha sonra serbest CCP-I ve immatür CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisinamid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla proteolize edilerek matür kalsitonin hormonuna dönüşür. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi ile bu son proteolitik basamak inhibe olur, PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-PCT) salınır. Normalde tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına katılmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0,1 ng/mL'nin altındadır (Meisner, 2014). Kalsitoninin 10 dakika olan yarılanma süresine rağmen, PCT'nin serumda 20-24 saat gibi uzun bir yarılanma süresi vardır. Bakteriyel endotoksin enjeksiyonundan 2-3 saat sonra PCT plazma seviyesi tespit edilebilir düzeye ulaşır ve daha sonra hızla artarak pik düzeye 6-12 saat içinde yükselir. 48 saat boyunca yüksek kalır ve 2 gün içinde normal düzeylere iner (Günel ve Barut 2009).

Şekil 1.2. Kalsitonin hormon öncüllerinin görünümü (Meisner ve ark 1997)



Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında artan düzeyde üretilen PCT'nin tiroid bezinin C hücreleri dışında başka hücrelerden de salındığı düşünülmektedir. Tiroidektomi yapılan kişilerde artmış PCT düzeylerinin bulunması da bu düşüncüyü desteklemektedir (Gendrel 2000, Maisner 2000, Maruna ve ark 2000). İnflamatuvar nedenli PCT'nin tiroid C hücrelerinden başka karaciğer, akciğer, pankreas ve bağırsaklarda ve bulunan nöroendokrin hücrelerden de sentezlendiği bilinmektedir (Ortatatlı ve ark 1999, Maisner 2000, Maruna ve ark 2000). PCT üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilmektedir (Meisner 2000, Maruna ve ark 2000).

PCT'nin; oda ısısında stabilitesini koruması, sıcak, donma ve erimeden etkilenmemesi ve tespitinde basit laboratuvar yöntemlerinin kullanılması ölçümünü kolay hale getirmektedir (Meisner ve ark 1997, Gendrel ve Bohuon 2000). Sağlıklı kişilerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük seviyelerdedir ve mevcut PCT ölçüm tekniklerinin saptayabileceği seviyelerden düşüktür ($<0.1 \text{ ng/mL}$). PCT nin 0.5 ng/mL 'nin üzerindeki tüm değerler anormal kabul edilmektedir. Plazma PCT konsantrasyonu $0.5-2 \text{ ng/mL}$ arasında ise hafif artmış, $2-10 \text{ ng/mL}$ arasında ise orta düzeyde artmış, 10 ng/mL 'nin üzerindeki değerler yüksek, 1000 'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Bu kadar artmış PCT düzeyleri yalnız ciddi akut bakteriyel enfeksiyonlarda, bazen de çoklu organ yetmezlik sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome-MODS) ve sepsisin hiper inflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel olmayan hastalıklarda PCT düzeyleri sıklıkla $<2 \text{ ng/mL}$ olarak tespit edilir. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ve sepsiste PCT plazma konsantrasyonları 1 ng/mL 'den 1000 ng/mL 'ye kadar değişen değerlerde bulunmuştur. Prokalsitoninin atılım yolu tam olarak bilinmemektedir. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalandığı düşünülmektedir. (Meisner 2000).

PCT, bakteriyel enfeksiyonların teşhis ve takibinde kullanılması önerilen bir belirteçtir. Lokal bakteriyel kolonizasyon, kapsüllü apseler ve sınırlı lokal enfeksiyonlarda plazma düzeylerinde yükselme izlenmez. Bir avantajı da, immünitesi baskılanmış kişilerde yeterli uyarı mevcut ise indüklenebilmesidir (Gendrel ve Bohuon 2000, Meisner 2000, Carrol ve ark 2002). Ayrıca viral enfeksiyonlar sırasında artan interferon gamma ($\text{INF-}\gamma$) PCT sentezini inhibe eder.

Bunun sonucunda bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayrımında yararlıdır (Schuetz ve ark 2011). Otoimmün hastalığı olan kişilerin ateş ataklarının enfeksiyon hastalıklarından ayrılmasında kullanılabilir. Enfeksiyon hastalıklarında PCT yüksek görülmesine rağmen otoimmün hastalık alevlenmesinde bu yükselme görülmemektedir (Joo ve ark 2011).

1.13. Kronik Böbrek Yetmezliği Ve Akut Faz Yanıtı

KBY hastalarında enfeksiyonlar ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalar, bağışıklık sisteminin birçok bileşeninin fonksiyonel bozukluğu nedeniyle enfeksiyona duyarlıdırlar (Park ve ark 2014). Diyaliz hastalarında, lenfosit ve granülosit fonksiyonlarında üremiye bağlı pek çok anormallik görülür; bunun sonucunda bu hastaların enfeksiyonlara duyarlılığı artar. Bunun dışında HD ya da PD pek çok bağlantı, kateter ve girişim gerektirir. Diyaliz hastalarında tedavi ile ilgili problemler ve komorbid hastalıklar sebebiyle de enfeksiyonlara artmış bir duyarlılık vardır. HD hastalarında bakterilerle tetiklenen akut faz yanıtı (AFY), HD prosedürüne bağlı immünolojik fenomen, üreminin neden olduğu metabolik ve immünolojik bozukluklar inflamasyonu uyarır. Bu nedenle bazen inflamasyon ve enfeksiyonun biyolojik belirteçleri çakışmaya eğilimlidir. Bu nedenle enfeksiyonların tanısında kullanılan inflamasyon parametreleri bu hastalarda yanıltıcı olabilmektedir (Trimarchi ve ark 2013).

HD hastalarının normal kişilere oranla 10 kat daha yüksek proinflamatuvar sitokin seviyelerine sahip olduğu bilinmektedir (Kalantar-Zadeh ve Kopple 2001). Hemodiyaliz hastalarının %35-60'ında inflamasyon bulguları görülmektedir (Heimbürger ve ark 2000). Kronik inflamasyonun patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte proinflamatuvar sitokinlerin azalmış klirensi, endotoksinemi ile hacim artışı, oksidatif stres, azalan antioksidan seviyeleri ve komorbid durumların artması gibi faktörler rol oynayabileceği bildirilmiştir (Rashid ve ark 2015).

Bu parametrelerden beyaz kan sayımı (WBC) azalabilirken; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP veya diğer akut faz proteinleri artabilir (Trimarchi ve ark 2013)

CRP düzeyi, KBY hastalarında kronik inflamatuvar süreç nedeniyle nonspesifik olarak yüksek bulunmaktadır (Park ve ark 2014). Hemodiyaliz hastalarının %35-65'inde CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur (Chawla 2009).

HD hastalarında PCT'nin inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarda, enfeksiyon belirteci olarak yükseldiği; bunun yanında enfekte olmayan hastalarda da yüksek olduğu bildirilmiştir (Level ve ark 2001, Sitter ve ark 2002, Mori ve ark 2012). Genel popülasyonda PCT ile bakteri enfeksiyonları arasında sıkı bir ilişki olmasına rağmen, diyaliz hastalarında bu parametre yanıltıcı olabilir ve bu nedenle önerilen PCT cut-off değerleri yanlış olabilir (Trimarchi ve ark 2013).

Bazı sitokinler gibi PCT sentezi HD sırasında indüklenebilir. Bu durum PCT konsantrasyonunu enfeksiyonun varlığı, niteliği veya aktivitesinden bağımsız olarak değiştirir (Rosenthal ve ark 2001).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Olgular

Bu çalışma prospektif olarak Ağustos-Kasım 2015 tarihleri arasında 4 diyaliz merkezinde haftada 3 kez rutin diyalize giren enfeksiyon bulgusu olmayan 394 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 114'ü Konya Renal Therapy Services Beyhekim Diyaliz Merkezi'nde, 110'u Kocaeli Özel İzmit Zirve Diyaliz Merkezi'nde, 91'i Isparta Özel Sidre Gülbahçesi Diyaliz Merkezi'nde ve 79'u Adana Özel Kozan Diyaliz Merkezi'nde hemodiyalize girmektedir. Çalışmaya alınma gününde hastaların ateşleri ölçülmüş, ayrıntılı fizik muayeneleri yapılmıştır. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

2.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1- 18 yaş üzeri olmak
- 2- KBY nedeni ile hemodiyalize girmek
- 3- 38°C' nin üzerinde ateş tespit edilmemesi
- 4- Fizik muayenede enfeksiyon odağı saptanmaması
- 5- Pozitif kültür sonucu (kanıtlanmış enfeksiyon) olmaması
- 6- Son 3 hafta içerisinde antibiyotik kullanımının olmaması
- 7- Malignite ve otoimmün hastalığı olmaması
- 8- Gebe olmaması

2.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1- 18 yaş altı olmak
- 2- 38°C' nin üzerinde ateş tespit edilmesi
- 3- Fizik muayenede enfeksiyon odağı saptanması
- 4- Pozitif kültür sonucu (kanıtlanmış enfeksiyon) olması
- 5- Son 3 hafta içerisinde antibiyotik kullanımının olması

6- Malignite ve otoimmün hastalığı olması

7- Gebelik

Çalışmaya katılmayı kabul eden bütün hemodiyaliz hastalarından aydınlatılmış onam formu ile onay alınmıştır. Hastaların kan örnekleri hemodiyalize girdikleri merkezlerde hemodiyalizin hemen öncesinde alınmıştır. Alınan 10 cc kan örneklerinin 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Alınan serum örnekleri soğuk zincire uyularak tarafımıza gönderilmiştir. Hasta serumları çalışılana kadar -80°C’de saklanmıştır.

Kontrol grubu 152 sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır. Sağlıklı gönüllülerin ateşleri ölçülmüş, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra kan örnekleri alınmıştır. Alınan 10 cc kan örneklerinin 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serumlar çalışılana kadar -80°C’de saklanmıştır. Gönüllülerden de aydınlatılmış onam formu ile onay alınmıştır.

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurulu’nun 17.03.2015 tarihli 2015/99 numaralı onayı alınmıştır. Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Proje Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir.

2.2. Laboratuvar Analizleri

Alınan serum örneklerinin çözülmesi için çalışmadan 24 saat önce 2-8°C’deki buzdolabına konulmuştur. Çözünen serum örneklerinden Selçuk Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında PCT ve CRP çalışılmıştır. CRP nefelometrik yöntemle, PCT ise ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Ölçümler Cobas e601 otoanalizöründe gerçekleştirilmiş ve (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) Roche Diagnostic kitleri kullanılmıştır. Bu kitler ile çalışılan CRP ve PCT cut off değerleri sırasıyla 5 mg/dL ve 0.5 ng/mL’dir.

2.3. İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 15.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin analizinde ortalama +/- standart sapma ve yüzde dağılım tanımlayıcı istatistikleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi, sürekli verilerin analizinde Bağımsız

gruPlarda T testi kullanılmıştır. İstatistiki olarak anlamlılık için $p<0.05$ kabul edilmiştir.



3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 394 KBY hastasının yaş ortalaması 53.2 ± 15.8 , 152 kontrol grubunun yaş ortalaması 49.3 ± 15.7 olarak tespit edildi. Yaş açısından değerlendirildiğinde iki grupta arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.315$).

Hasta grubunun %51.5 'i erkek, % 48.5'ü kadındı. Kontrol grubunun %49.3'ü erkek, %50.7'si kadındı. Cinsiyetler açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.254$).

Hastaların vücut kitle indeksi (BMI) değeri 26.9 ± 6.2 , kontrol grubunun ise 26.7 ± 4.6 saptandı. İki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.099$) (Tablo 1).

Tablo 3.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

		Hasta(n=394)	Kontrol (n=152)	p değeri
Yaş		53.2 ± 15.8	49.3 ± 15.7	0.315
Cinsiyet	Erkek	%51.5	% 48.5	0.254
	Kadın	%49.5	%50.5	
BMI		26.9 ± 6.2	26.7 ± 4.6	0.099

Hasta grubunun %48.9'unda, kontrol grubunun % 32.9 'unda kronik hastalık varlığı tespit edildi. Bu fark istatistiki olarak anlamlı idi. ($p=0.001$) (Tablo 2).

Tablo 3.2. Hasta ve kontrol grubundaki kronik hastalıklar

	Hasta (n=394)	Kontrol (n=152)
Yok	%51.1	%67.1
DM	%26.1	%13.1
HT	%12.2	%10.7
KOAH	%1.5	%3.8
Hepatit B	(%4.9)	(%3.0)
Hepatit C	(%3.2)	(%1.2)
Diğer	(%1.0)	(%1.1)

Hastaların ortalama CRP değeri 15.6 ± 9.7 mg/dL iken, kontrol grubunda bu değer 3.5 ± 0.6 mg/dL olarak saptandı. CRP değerleri açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p=0.001$).

Hastaların ortalama PCT değeri 0.63 ± 2.6 ng/mL tespit edilirken, kontrol grubunun PCT değeri 0.043 ± 0.02 ng/mL saptandı. Bu fark istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0.001$) (Tablo 3).

Tablo 3.3. Hasta ve kontrol grubun CRP ve PCT değerleri

	Hasta (n=394)	Kontrol (n=152)	p değeri
CRP	15.6 ± 9.7 mg/dL	3.5 ± 0.6 mg/dL	0.001
PCT	0.63 ± 2.6 ng/mL	0.043 ± 0.02 ng/mL	0.001

KBY hastalarında cinsiyetlere göre CRP değerlerine bakıldığında iki cinsiyet arasında anlamlı fark tespit edilmedi. ($p>0.05$). CRP kadınlarda 14.5 ± 19.9 mg/dL, erkeklerde 15.8 ± 19.9 mg/dL olarak tespit edildi.

KBY hastalarında cinsiyetlere göre PCT değerlerine bakıldığında PCT düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptandı ($p=0.035$). PCT düzeyi kadın hastalarda 0.43 ± 0.27 ng/mL, erkek hastalarda 0.64 ± 0.2 ng/mL olarak tespit edildi. (Tablo 4).

Kontrol grubunda cinsiyetlere göre CRP değerlerine bakıldığında iki cinsiyet arasında anlamlı fark tespit edilmedi. CRP değeri kadınlarda 3.5 ± 0.77 mg/dL, erkeklerde 3.4 ± 0.57 mg/dL saptandı.

Kontrol grubunda cinsiyetlere göre PCT değerlerine bakıldığında PCT düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek tespit edildi ($p=0.002$). PCT değeri kadınlarda 0.23 ± 0.02 ng/mL, erkeklerde 0.04 ± 0.02 ng/mL olarak bulundu (Tablo 5).

Tablo 3.4. KBY hastalarında cinsiyetlere göre CRP ve PCT düzeyleri

	Kadın(n=191)	Erkek(n=203)	p değeri
CRP	14.5 ± 19.9 mg/dL	15.8 ± 19.9 mg/dL	>0.05
PCT	0.43 ± 0.27 ng/mL	0.64 ± 0.2 ng/mL	0.035

Tablo 3.5. Kontrol grubunda cinsiyetlere göre CRP ve PCT düzeyler

	Kadın(n=77)	Erkek(n=75)	p değeri
CRP	3.5±0.77 mg/dL	3.4±0.57 mg/dL	>0.05
PCT	0.23±0.02 ng/mL	0.04±0.02 ng/mL	p=0.002

Hastaların ortalama diyalize girme süresi 68.7±54.6 ay olarak saptandı.

Diyaliz süresi ile CRP ve PCT arasında korelasyon tespit edilmedi (p=0.350, p=0.132).

Kronik hastalık varlığı ile CRP ve PCT arasında korelasyon tespit edilmedi (p=0.830, p=0.288).

4. TARTIŞMA

Toplumda yaygın olarak görülen KBY, önemli bir halk sağlığı problemidir. Erken dönemde tanı konularak, tedavisi başladığında istenmeyen klinik sonuçları önlenebilen bu hastalığın, insidans ve prevalansı giderek artmaktadır. Bu hastaların büyük bir kısmında SDBY gelişir. SDBY ise böbrek fonksiyonunun geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize, hayatı tehdit eden üremiden korumak için hastaya sürekli diyaliz (HD, PD) veya nakil gibi renal replasman tedavilerinin yapıldığı klinik bir tablodur. SDBY’de halen en fazla kullanılmakta olan renal replasman tedavisi HD’dir (Akpolat 2002).

Klinik ve teknolojik tedavide ilerlemeye rağmen, renal replasman tedavisi alan SDBY hastalarında kronik inflamatuvar hastalıklar gibi komplikasyonlar sık görülür. Uzun süreli diyaliz hastalarının kronik inflamatuvar durumu iki faktöre bağlıdır: Bunlardan biri defektif immün sistem fonksiyonu, diğeri ise diyaliz uygulamasıyla devam eden nonspesifik immün hücre uyarımıdır. Genel olarak, üremik hastalar paradoksik bir bağışıklık sistemine sahiptirler ve otoimmün hastalığı olan hastalara benzerlik gösterirler. Bu inflamatuvar yanıt bir takım AFR tarafından gösterilir (Visvardis ve ark 2005).

HD hastaları kronik inflamatuvar bir süreçtedir. HD hastalarının normal kişilere oranla 10 kat daha yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri izlenmektedir (Kalantar-Zadeh ve Kopple 2001). HD hastalarının %35-60’ında inflamasyon bulguları görülmektedir (Heimbürger ve ark 2000). Bu hastalarda inflamasyonu tetikleyici birçok faktör bulunmaktadır. Tetikleyici etkenlerin arasında altta yatan hastalık, üremi, oksidatif stres, artmış enfeksiyon insidansı ve diyaliz tedavisinden kaynaklanan problemler yer almaktadır (Heimbürger ve ark 2000).

Enfeksiyonlar, KBY hastalarında ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalar, bağışıklık sisteminin birçok bileşeninin fonksiyonel bozukluğu nedeniyle enfeksiyona duyarlıdır (Park ve ark 2014). Aynı zamanda HD hastalarında bakterilerle tetiklenen akut faz yanıtı, HD uygulamasına bağlı immünolojik fenomen, üreminin neden olduğu metabolik ve immünolojik bozukluklar inflamasyonu uyarır. Bu nedenle enfeksiyonların tanısında kullanılan inflamasyon parametreleri bu hastalarda yanıltıcı olabilmektedir (Trimarchi ve ark 2013).

CRP düzeyi, KBY hastalarında kronik inflamatuvar süreç nedeniyle nonspesifik olarak yüksek bulunmaktadır (Park ve ark 2014). Hemodiyaliz hastalarının %35-65'inde CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur (Chawla 2009).

Haubitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya yaş ortalaması 52 olan, 8'i kadın, 13'ü erkek olmak üzere toplam 21 HD hastası ve yaş ortalaması 37 olan, 6'sı kadın, 27'si erkek olmak üzere toplam 33 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Sistemik enfeksiyon bulgusu, konjestif kalp yetmezliği ve otoimmün hastalığı olanlar ile immüsupresif ilaç kullananlar çalışmadan çıkarılmıştır. CRP düzeyi ELISA ile çalışılmıştır ve saptama sınırı 200 pg/mL kabul edilmiştir. HD grubunun CRP düzeyi (1315 ng/mL) kontrol grubundan (140 ng/mL) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. HD grubundaki CRP yüksekliğinin diyaliz işlemi sırasında akut faz yanıtının aralıklı olarak aktive edilmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir (Haubitz ve ark 2007).

Tbahriti ve arkadaşlarını yaptığı çalışmaya toplam 154 KBY hastası dahil edilmiştir. Hastalar böbrek yetmezliğinin derecesine göre 4 grup, ve ayrıca HD ve PD alan 2 grup olmak üzere toplam 6 gruba ayrılmıştır. HD grubuna 40 hasta alınmıştır. Enfeksiyon, malignite, aktif immünolojik hastalığı olanlar, immüsupresif, immünmodülatör veya antiinflamatuvar ilaç kullananlar çalışmadan çıkarılmıştır. İnflamatuvar yanıtı uyurabileceği için DM ve nefrotik sendromu olanlar da çalışmaya alınmamıştır. CRP düzeyi ELISA ile çalışılmış ve saptama sınırı 50 pg/mL kabul edilmiştir. HD grubunun CRP düzeyi 18.17 ± 6.38 mg/L ile tüm diğer evredeki böbrek yetmezliği gruplarından ve PD grubundan yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre HD hastalarındaki sitokin artışının endotoksin akımından veya reseptörleri aktive eden endotoksemik olmayan sitokinlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür (Tbahriti ve ark 2005).

Kaur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya yaşları 20-70 arasında olan 20'si kadın ve 20'si erkek olmak üzere toplam 40 HD hastası dahil edilmiştir. Akut enfeksiyonu, akut böbrek yetmezliği, endokrinolojik bozukluğu olanlar ve glukokortikoid kullananlar çalışmaya alınmamıştır. Kontrol grubu hastane personelinden oluşan 20'si kadın ve 20'si erkek olmak üzere toplam 40 sağlıklı kişiden oluşturulmuştur. Yaş ve BMI açısından iki grup benzerdir. CRP düzeyi turbidimetrik immunoassay ile çalışılmıştır. CRP düzeyi; çalışma grubunda $(3.93 \pm$

1.20 mg/mL) kontrol grubuna göre (0.28 ± 0.24 mg/mL) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada HD hastalarındaki CRP yüksekliği bu hastalardaki inflamasyona bağlanmıştır (Kaur ve ark 2012).

Dashti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 41.5 ± 14.3 olan, 157'si erkek ve 143'ü kadın toplam 300 HD hastasının CRP düzeyleri incelenmiştir. 70 yaş üzeri olanlar, tümör, DM, inflamatuvar hastalığı olanlar ve immünespresif ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma süresince hastaların hiçbirinde enfeksiyon ve inflamasyon bulgusu görülmemiştir. CRP düzeyi yüksek duyarlıklı ELISA kiti ile çalışılmıştır ancak saptama sınırı belirtilmemiştir. CRP düzeyi 7.96 mg/dL (± 1.52) ile yüksek bulunmuştur. SDBY hastalarındaki yüksek CRP düzeyinin kronik olarak aktive olan AFY'yi gösterdiği belirtilmiştir (Dashti ve ark 2011).

Samouilidou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya yaş ortalaması 61 ± 3 olan, 14'ü kadın, 16'sı erkek olmak üzere toplam 30 HD hastası ve yaş ortalaması 56 ± 6 olan, 10'u kadın, 11'i erkek olmak üzere toplam 21 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Sigara içenler, kanser, kronik hepatit, hematolojik ve inflamatuvar bozukluğu olanlar çalışmadan çıkarılmıştır. CRP düzeyi nefelometrik yöntemle çalışılmıştır. HD grubunun CRP düzeyi (4.76 ± 0.40 mg/L) kontrol grubundan (2.00 ± 0.70 mg/L) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum lökositlerin diyaliz membranları ile karşılaşması ile inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinlerin inflamatuvar süreci ve CRP yüksekliğini tetiklemesi ile ilişkilendirilmiştir (Samouilidou ve Grapsa 2008).

Zimmermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya yaşları 20-88 arasında değişen, 130'u kadın, 150'si erkek olmak üzere toplam 280 HD hastasından oluşan çalışma grubu ve yaşları 40-67 arasında, 71'i kadın, 89'u erkek olan toplam 160 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu alınmıştır. Enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. CRP düzeyi nefelometrik yöntemle çalışılmıştır ve normal üst sınır 8 mg/L olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubunun CRP düzeyi (16.26 ± 24.5) kontrol grubundan (2.2 ± 2.4) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda hastaların önemli bir bölümünün CRP artışı ile karakterize aktif bir akut faz cevabı sergilediği söylenmiştir. CRP düzeylerinde belirgin yükselme gösteren HD hastalarında klinik olarak açık olmayan akut enfeksiyon görülme olasılığının tamamen dışlanamayacağı sonucuna varılmıştır (Zimmermann ve ark 1999).

Bizim çalışmamızda HD hastalarının CRP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durum HD prosedürünün sürekli olarak immün sistemi aktive etmesi ve kronik inflamatuvar süreç ile ilişkilendirilmiştir.

HD hastalarında PCT'nin enfeksiyöz durumlarda, enfeksiyon belirteci olarak yükseldiği gibi, enfeksiyöz olmayan durumlarda da yüksek olabildiği bildirilmiştir (Level ve ark 2001, Sitter ve ark 2002, Mori ve ark 2012). Yapılan çalışmalarda genel popülasyonda PCT ile bakteriyel enfeksiyonlar ile arasında sıkı bir ilişki olmasına rağmen, HD hastalarında bu düşüncenin yanıltıcı olabileceği ve bu nedenle önerilen PCT cut-off değerlerinin yanlış değerlendirilebileceği bildirilmiştir. (Trimarchi ve ark 2013). Bazı sitokinler gibi PCT sentezi HD sırasında indüklenebilir. Bu durum PCT konsantrasyonunu enfeksiyonun varlığı, niteliği veya aktivitesinden bağımsız olarak değiştirir (Rosenthal ve ark 2001).

Enfekte olmayan KBY hastaları genel popülasyona kıyasla daha yüksek PCT düzeylerine (çoğunlukla 0.1-1 ng/mL aralığındadır) sahiptir. Bu durum muhtemelen PCT'nin inflamatuvar durumu göstermesindendir. Ayrıca PCT seviyesi, kısmen glomerüler filtrasyon hızındaki azalmaya bağlı renal fonksiyon bozukluğunda da artmaktadır (Herget-Rosenthal ve ark 2005). Üremik inflamasyon PCT düzeylerinin artmasına neden olur ve bu durum böbrek replasman tedavileri ile daha da tetiklenmektedir. PCT üretimi bakteriyel endotoksinler ve hem enfeksiyon sırasındaki hem de HD'deki aseptik inflamasyondaki sitokinlere bağlıdır. Ayrıca, periferik makrofajlar, ciddi derecede azalmış böbrek fonksiyonlarında ve renal replasman tedavilerinde daha çok PCT salgılar, muhtemelen üreminin aterosklerotik yüküne katkıda bulunan HD hastalarında PCT'nin artmış sentezi mevcuttur. Bu da üreminin aterosklerotik yüküne katkıda bulunur (Trimarchi ve ark 2013).

Schmidt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya yaş ortalaması 58±36 olan, 28'i erkek, 18'i kadın toplam 46 SDBY hastası alınmıştır. Bu hastaların 36'sı HD almakta ve 10'u PD yapmaktadır. Son 3 hafta içinde geçirilmiş veya aktif enfeksiyonu olmayan, malignite, aktif immünolojik durum, akut tromboemboli ve büyük cerrahi girişimi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan PCT düzeyleri çalışılmıştır. PCT değeri HD hastalarının %44'ünde çalışılan kitin cut off değeri olan 0.5 ng/mL'nin üzerinde bulunmuştur. HD hastalarının ortalama PCT

değeri 0.58 ± 0.35 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda bulunan yükselmiş PCT düzeylerinin; HD hastalarında kronik sistemik inflamatuvar bir durumun varlığını doğruladığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca 1.5 ng/mL'nin altındaki PCT düzeylerinin; kronik HD hastalarındaki inflamatuvar durum ile başlangıç düzeyde sistemik bakteriyel enfeksiyonun ayırt edilmesine izin vermediği bildirilmiştir (Schmidt ve ark 2000).

Trimarchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya en az 3 aydır diyalize giren 48 rutin HD hastası alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 60.2 ± 15.2 'dir ve %67'si erkektir. Kanseri ve aktif enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kontrol grubu olarak ise kanser, aktif enfeksiyon ve böbrek hastalığı olmayan 36 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 54.3 ± 13.7 'dir ve %53'ü erkektir. PCT çalışılan kitin saptama sınırı 0.06 ng/mL kabul edilmiştir. Kontrol grubunun PCT medyan değeri 0.034 ng/mL (r: 0.02-0.08), HD hastalarının PCT medyan değeri ise 0.26 ng/mL (r: 0.071-1.14) bulunmuştur. İki grubun PCT değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0001$). Bu çalışmanın sonucuna göre HD hastalarında, enfeksiyon ve inflamasyon ayırımını yapmak için PCT üst limitinin 0.8 ng/mL kabul edilmesi önerilmiştir. Bu durumdaki PCT'nin, kardiyovasküler hastalık, mikroi inflamasyon ve düşük enfeksiyon olasılığının bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (Trimarchi ve ark 2013).

Lavin-Gomez ve arkadaşlarının 69 sağlıklı ve 23 HD hastasında yaptığı ve PCT düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada HD hastalarında PCT düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Sırasıyla sağlıklı grubun ve HD grubunun PCT düzeyleri 0.03 (0.02-0.03) ng/mL ve 0.79 (0.45-0.99) ng/mL bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda bulunan HD hastalarındaki bu yüksekliğin diyaliz tedavisinin mikrovasküler etkileşimlerine bağlı olabileceği düşünülmüştür (Lavin-Gomez ve ark 2011).

Aslam ve arkadaşlarının sepsisi olan 40 HD hastasından oluşan vaka grubu ve sepsisi olmayan 40 HD hastasından oluşan kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada PCT düzeylerine bakılmıştır. Sepsis grubunun ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla 51.98 ± 14.84 ve 54.48 ± 12.23 'tür. Hastaların %72.5'i erkektir. Sepsisi olan grupta tüm hastaların PCT düzeyi 5 ng/mL'nin üzerinde bulunmuştur. Kontrol grubunda ise hastaların PCT düzeyi 0.5 ng/mL'nin üzerinde bulunmuştur ve bunların %80'i 0.5-2 ng/mL aralığında, %20'si ise 2-5 ng/mL aralığındadır.

Çalışmanın sonuçlarına göre KBY hastalarında sepsis tanısında kullanılacak PCT cut off değerinin 5 ng/mL olması gerektiği görüşüne ulaşılmıştır (Aslam ve ark 2015).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SDBY olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon tanısında biyobelirteç olarak PCT kullanımı incelenmiştir. Çalışmaya yaş ortalaması 59.0 ve %63.4'ü (26) erkek olan 41 SDBY (HD ve PD) dahil edilmiştir. İki grup oluşturulmuştur. Birinci grup bakteriyel enfeksiyonu olup 24 saat içinde antibiyotik tedavisi başlanan 21 SDBY (HD, PD) hastasından oluşmaktadır. İkinci grup ise enfeksiyonu olmayan 20 HD hastasından oluşmaktadır. Enfeksiyon grubundaki hastaların (n=21); 12'sinde pnömoni, 5'inde PD ilişkili peritonit, 3'ünde yumuşak doku enfeksiyonu, 1'inde enfeksiyöz gastroenterit mevcuttur. Sekiz hastada SIRS kriterleri tespit edilmiştir. Enfeksiyon grubunda PCT düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla 2.95 ± 3.67 ng/mL ve 0.50 ± 0.49 ng/mL, $p=0.006$). Çalışmanın sonuçlarına göre serum PCT düzeylerinin bakteriyel enfeksiyonu olan diyaliz hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu ve serum PCT'nin enfeksiyon indeksi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Ayrıca SDBY hastalarında enfeksiyon tanısı için PCT cut off değerinin 0.75 ng/mL alınması önerilmiştir (Lee ve ark 2015).

Mori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya toplam 76 HD hastası dahil edilmiştir. Hastalar enfeksiyonu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmıştır. Enfeksiyon grubuna sistemik ve lokalize enfeksiyonu olan ve yaş ortalaması 65.1 ± 14.9 olan 15 HD hastası (10 erkek ve 5 kadın), kontrol grubuna ise enfeksiyonu olmayan ve yaş ortalaması 65.7 ± 12.6 olan 61 rutin HD hastası (32 erkek ve 29 kadın) alınmıştır. PCT saptama sınırı 0.02 ng/mL kabul edilmiştir. Enfeksiyon grubunun PCT düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). HD hastalarında bakteriyel enfeksiyon tanısında kullanılan PCT cut off düzeyinin diğer hastalara göre (KBY'si olmayan) daha yüksek olması gerektiği savunulmuştur. HD hastalarında PCT cut off değeri için 0.5 ng/mL değeri önerilmiştir (Mori ve ark 2012).

Montagnana ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 65 ± 17 olan, 22'si erkek ve 22'si kadın toplam 44 HD hastasında PCT düzeyleri çalışılmıştır. Hastalarda enfeksiyon, son 2 ay içinde geçirilmiş inflamatuvar hastalık, kanser, karaciğer anormalliği ve hiotiroidizm dışlanmıştır. PCT için en düşük saptama değeri

0.05 ng/mL kabul edilmiştir. Tüm hastalarda PCT düzeyi normal üst limitin üzerinde bulunmuştur. Sonuç olarak PCT'nin sistemik bakteriyel enfeksiyonun duyarlı ve özgül tanısı ve prognostik belirteci olduğu düşünülmekle birlikte böbrek fonksiyonlarında bozulma olan hastalara özgül belirli referans aralıklarının geliştirilebileceği önerilmiştir (Montagnana ve ark 2009).

Bizim çalışmamızda HD hastalarının PCT düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum PCT'nin inflamatuvar durumlardan etkilenebileceğini ve HD gibi kronik inflamatuvar süreçlerde normalden yüksek bulunabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak Dahaba ve arkadaşlarının yaş ortalaması 67.1 ± 13.3 olan, 37'si erkek ve 18'i kadın olan, enfeksiyonu olmayan 55 HD hastası ile yaptıkları prospektif çalışmada PCT düzeyleri incelenmiştir. İlk kez HD alan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve kan örnekleri ilk 3 HD seansından önce ve sonra alınmıştır. PCT minimum saptama sınırı 0.3 ng/mL kabul edilmiştir. İlk HD seansında PCT düzeyi 1.82 ± 0.39 ng/mL ile yüksek bulunmuş ancak daha sonraki seanslarda normale geldiği saptanmıştır. Bu başlangıçtaki yükseklik ilk kez HD alan hastanın kanı ile HD devresindeki yapay materyallerin karşılaşması ve inflamatuvar cevap oluşmasına bağlanmıştır. Bu çalışma ile HD prosedürünün PCT salınımını tetiklemediği görüşüne varılmıştır (Dahaba ve ark 2003).

Sitter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada böbrek hastalığının değişik evrelerindeki 197 hastada PCT düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastalar 5 gruba ayrılmış. Gruplardan birine klinik olarak stabil 76 HD hastası alınmıştır. Bir diğerine ise sistemik bakteriyel enfeksiyonu olan 35 KBY hastası alınmıştır. PCT cut off değeri 1.5 ng/mL olarak kabul edilmiştir. 76 stabil HD hastasının 22'sinde PCT düzeyi normal üst sınırın üzerinde tespit edilmiştir. Sistemik bakteriyel enfeksiyonu olan KBY hastalarının tümünde PCT düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre PCT seviyesinin renal fonksiyon kaybından etkilenmediği sonucuna ulaşılmıştır (Sitter ve ark 2002).

Level ve arkadaşlarının yaş ortalaması 61.8 ± 17.1 olan, 30'u erkek ve 32'si kadın olmak üzere toplam 62 HD hastası ile yaptıkları çalışmada PCT düzeyleri değerlendirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyon olup olmamasına göre hastalar 2 gruba ayrılmıştır. PCT için normal üst sınır 0.5 ng/mL olarak kabul edilmiştir. Enfeksiyonu olan ve olmayan grubun PCT düzeyleri de normalden yüksek bulunmuştur. Bu

çalışmada CRP düzeyleri de incelenmiştir ve inflamatuvar bir süreç geçiren hastalarda PCT'nin yükseldiği, PCT ve CRP konsantrasyonlarının iyi korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır (Level ve ark 2001).

Visvardis ve arkadaşlarının enfeksiyonu olan hastaların dahil edilmediği, yaş ortalaması 63 ± 11.72 ve 71'i erkek olan 120 HD hastası ile yaptıkları çalışmada PCT düzeyi çalışılmıştır. Ayrıca diyabetik ve yaşlı hastalardan oluşan iki alt grup oluşturulmuştur. PCT için cut off değeri 0.5 ng/mL kabul edilmiştir. PCT konsantrasyonu, hastaların %38'inde normal üst değer olan 0.5 ng/mL'nin üzerinde bulunmuştur. Bu çalışmada PCT ile birlikte CRP düzeyleri de çalışılmıştır ve sonuç olarak yüksek PCT ve CRP düzeylerinin kombinasyonunun hemodiyaliz hastalarında kronik inflamasyonun güvenilir bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (Visvardis ve ark 2005).

Çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak HD hastalarında CRP ve PCT düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Bu durumun HD hastalarında kronik bir inflamasyon olduğunun göstergesi olarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda hem KBY grubunda hem de kontrol grubunda cinsiyetlere göre CRP değerlerine bakıldığında iki cinsiyet arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Haubitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızla benzer şekilde CRP ile cinsiyet arasında ilişki gösterilmemiştir (Haubitz ve ark 2007).

Çalışmamızda hem KBY grubunda hem de kontrol grubunda cinsiyetlere göre PCT değerlerine bakıldığında PCT düzeyi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır. Lee ve arkadaşlarının (Lee ve ark 2015), Cotoi ve arkadaşlarının (Cotoi ve ark 2013), Schiopu A ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda (Schiopu ve ark 2012) bizim bulgularımıza benzer şekilde enfeksiyonu olmayan HD hastalarından oluşan kontrol grubunda PCT düzeyi erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.033$). Çalışmalarda bu durum herhangi bir durumla ilişkilendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da erkeklerde PCT düzeyinin yüksek olması herhangi bir durumla ilişkilendirilememiştir.

Çalışmamızda kronik hastalık varlığı ile CRP ve PCT arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Level ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP düzeyi ile altta yatan kardiyovasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi, nefropatinin türü, HT ve DM arasında ilişki kurulamamıştır (Level ve ark 2001). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Zimmermann ve arkadaşlarının yaptığı

Çalışmada diyabetik HD hastalarında CRP düzeyi nondiyabetik olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Zimmermann ve ark 1999). Level ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PCT düzeyi ile altta yatan vasküler hastalık, sol ventrikül hipertrofisi ve nefropatinin türü arasında ilişki kurulamamıştır (Level ve ark 2001). Haubitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP ile primer böbrek hastalığı arasında ilişki gösterilememiştir (Haubitz ve ark 2007). Bizim alışmamızda da altta yatan hastalık ile CRP ve PCT arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda diyaliz süresi ile CRP ve PCT arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamıza benzer olarak Haubitz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP ile HD tedavisinin süresi arasında ilişki kurulamamıştır (Haubitz ve ark 2007). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Sethi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CRP ile HD yılı arasında korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada hemodiyaliz süresi uzadıkça CRP düzeyini yükseldiğini gösterilmiştir. Bu durum hemodiyaliz sürecindeki inflamatuvar olaylar ile ilişkilendirilmiştir (Sethi ve ark 1988).

Mori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HD hastalarında PCT cut off değeri için 0.5 ng/mL değeri önerilmiştir (Mori ve ark 2012). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SDBY hastalarında enfeksiyon tanısı için PCT cut off değerinin 0.75 ng/mL alınması önerilmiştir (Lee ve ark 2015).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında C- reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri enfeksiyondan bağımsız olarak yüksek seyretmektedir. Bu durum HD uygulamasının sürekli olarak immün sistemi aktive etmesi ve kronik inflamatuvar süreç ile ilişkilidir. Bu parametrelerin yüksekliği HD hastalarında gereksiz antibiyotik kullanımına ve antibiyotik direncine neden olmaktadır. Bu nedenle HD hastalarında enfeksiyon tanısında kullanılan yeni CRP ve PCT cut-off değerlerinin belirlenmesi önemlidir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre bu hasta popülasyonunda CRP'nin cut-off değeri 15.6 ± 9.7 mg/dL, PCT'nin cut-off değeri için 0.63 ± 2.6 ng/mL olarak bulunmuştur. Bu sonuçların daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları,1996: 769-776, Güneş Kitapevi

Akpolat T, Utaş C. Kronik böbrek yetmezliği. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı. Akpolat T. (edi), Anadolu Yayıncılık, Kayseri, 2001.

Akpolat, T. Nefroloji El Kitabı İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi;2002

Ambalavanan S.,Rabetoy G., Cheung A. High efficiency and high flux hemodialysis. In: Schrier R.W. (ed) Atlas of Diseases of the Kidney, Vol.5, pp. 3.1-3.10. Current Medicine, Philadelphia, 1999.

Arık N. Kronik böbrek yetmezliği. Nefroloji, Arık N.(editör) Güneş Tıp Kitapevi, Samsun, 2011.

Aslam S, Vaida F, Ritter M, Mehta RL. Systematic review and meta-analysis on management of hemodialysis catheter-related bacteremia. J Am Soc Nephrol. 2014 Dec; 25(12):2927-41.

Aslam SM, Garre S. Serum Procalcitonin as a marker of infection in chronic kidney disease patients on hemodialysis in sepsis. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS). 2279-0861. Volume 14, Issue 12 Ver. I (Dec. 2015), PP 45-49.

Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 341: 515-8.

Bargman JM, Skorecki K. Kronik Böbrek Hastalığı (Keven K, Çev.). In: Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Kasper DL. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine (Biberoğlu K, Çev.). 18.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2013; 1761-2.

Batirel A, Gencer S, Ozer S. Enfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA). Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2003; 14(3):220-4.

Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today 1994;15(2):74-80.

Branwauld E, Fauci SA, Kasper LD, Hauser LS, Longo LD, Jameson LJ. Harrison iç Hastalıkları Prensipleri. Çeviri Editörü: istanbul: Nobel Tıp; 2004; 1551-1559.

Brull DJ, Serrano N , Zito F , Jones L , Montgomery HE , Rumley A , Sharma P , Lowe GD , World MJ , Humphries SE and Hingorani AD, Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. 23(11): p. 2063-9.

Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1.795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28: 811-21.

Calandra T, Baumgartner JD, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon in serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990 May; 161 (5): 982-7.

Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:1-9.

Cassatella MA. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol Today* 1995; 16: 21-6.

Castro C, Gourley M. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S238- 47.

Chambers JC, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 2001;104(2):145- 50.

Chavers BM, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. Infection-related hospitalization rates in pediatric versus adult patients with end-stage renal disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:952-9.

Chawla LS. Hemodialysis International 2009; 13:222–234 Keysen GA Clin J Am Soc Nephrol 4: S56–S63, 2009.

Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2001;161(9):1207-16.

Cotoi OS, Manjer J, Hedblad B, Engstrom G, Melander O, Schiopu A. Plasma procalcitonin is associated with all-cause and cancer mortality in apparently healthy men: a prospective population-based study. *BMC Medicine* 2013, 11:180.

- Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* (2003) 29:579–583.
- Dalrymple LS, Johansen KL, Chertow GM, Cheng SC, Grimes B, Gold EB, Kaysen GA. Infection-related hospitalizations in older patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2010 Sep; 56(3):522-30.
- Dashti N, Einollahi N, Nabatchian F, Sarabi M, Zarebavani M. Significance of Albumin and C-Reactive Protein Variations in 300 End Stage Renal Disease Patients in Tehran University of Medical Sciences Hospitals During Year 2010. *Acta Medica Iranica*, 2012; 50(3): 197-202.
- Dinarello CA. Interleukin 1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984; 311: 1413-8.
- Dinarello CA. Interleukin-1, Interleukin-1 receptors and Interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* 1998; 16 (5-6): 457-99.
- Dinarello CA. Interleukin-1. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 51-95.
- Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin 1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. *J Infect Dis* 1991 Jun; 163 (6): 1177-84.
- Dinarello CA. The acute phase response. In: Bennett JC, Plum F (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. 20th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1996: 1535-7.
- Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 1992-2007. *The Turkish Nephrology Nephrol Dial Transplant*. 2007 Oct;16:1-170.
- Fong Y, Lowry S. Tumor necrosis factor in pathophysiology of infection and sepsis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990 May; 55(2): 157-70.
- Fram D, Okuno MF, Taminato M, Ponzio V, Manfredi SR, Grothe C, Belasco A, Sesso R, Barbosa D, Frohlich M, Sund M, Thorand B, et al. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin Chem* 2002; 48: 575-7.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448-54.
- Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-88.

- Greenberg A. Primer on Kidney Diseases Forth Edition; Section X: Chronic Kidney Disease and its Therapy, Chapter 52: Pathophysiology of Chronic Kidney Disease, 2004.
- Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. J Zhejiang Univ Sci B 2005;6(11):1045-56.
- Guo H, Liu J, Collins AJ, Foley RN. Pneumonia in incident dialysis patients—the United States Renal Data System. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:680–686.
- Guyton AC, Hall JE. Renal Disfonksiyon. Tıbbi Fizyoloji. 9. baskı, Palme Yayınevi, Ankara, 1996.
- Günel Ö, Barut H. Sepsis and procalcitonin Cumhuriyet Med J 2009; 31: 502-512.
- Hartl WH, Wolf H, Schneider CP, Küchenhoff H, Jauch KW. Acute and long-term survival in chronically critically ill surgical patients: a retrospective observational study. Crit Care. 2007;11(3):R55.
- Haubitz M, Brunkhorst R, Wrenger E, Froese P, Schulze M, Koch KM. Chronic Induction Of C - Reactive Protein By Hemodial Ysis, But Not By Peritoneal Dial Ysis Therapy. Peritoneal Dialysis International, Vol 16 pp (2007). 158-162.
- Heimbürger O, Qureshi AR, Blaner WS, Berglund L, Stenvinkel P. Handgrip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start of dialysis therapy. Am J KidneyDis. 2000;36(6):1213-25.
- Herget-Rosenthal S, Klein T, Marggraf G, et al. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy. Scand J Immunol 2005; 61: 180-6.
- Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. The University of Pennsylvania Orth J 2002; 15: 13-6.
- Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 735-47.
- Joo K, Park W, Lim MJ, Kwon SR, Yoon J. Serum procalcitonin for differentiating bacterial infection from disease flares in patients with autoimmune diseases. J Korean Med Sci. 2011 ;26(9):1147-51.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Relative contributions of nutrition and inflammation to clinical outcome in dialysis patients. Am J KidneyDis. 2001;38(6):1343-50.

- Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:766–772.
- Kaur S, Singh NP, Jain AK, Thakur A. Serum C-reactive protein and leptin for assessment of nutritional status in patients on maintenance hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2012 Nov-Dec; 22(6): 419–423.
- Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74: 1-14.
- Kisielius PV, Schaeffer AJ. Genitourinary tract and male reproductive organs. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston 1994: 635-648.
- Kono T, Otsuka M. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999; 41: 496-9.
- Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response. In: Mackowiak PA (ed). *Fever, Basic Mechanisms and Management*. 2nd ed, Philadelphia, Lipincott-Raven, 1997: 165-76.
- Lavin–Gomez BA, Palomar–Fontanet R, Gago–Fraile M, Quintanar–Lartundo JA, Gomez–Palomo E, Gonzalez–Lamuno D, García–Unzueta MT, Arias–Rodríguez MA, Gomez–Gerique JA. Inflammation Markers, Chronic Kidney Disease, and Renal Replacement Therapy. *Advances in Peritoneal Dialysis*, Vol. 27, 2011.
- Lee WS, Kang DW, Back JH, Kim HL, Chung JH, Shin BC. Cutoff value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end-stage renal disease patients. *Korean J Intern Med*. 2015 Mar;30(2):198-204.
- Leeuwen MA, Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Bailliere's Clinical Rheumatology*. 1994; 8-3: 531-41.
- Lentino JR, Leehey DJ. Infections. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Little, Brown and Company, Boston 1994: 469-490.
- Level C, Chauveau P, Delmas Y, et al. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 980-6.
- Levey AS, Coresh J. K/DOQI clinical practice guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39suppl 1,2002.

- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-100.
- Levy J. Morgan J. Brown E. Oxford Diyaliz El Kitabı (Türkçesi) Uslan İ. Ed Nobel Kitabevi, İstanbul 2004.
- Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep.* 2002;4(3):250–255.
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995 Oct;23(10):1638-52.
- Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57-61.
- Massry SG, Iseki K, Campese VM. Serum calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. *Am J Nephrol* 1986; 6: 19-28.
- Matz R. Cockcroft-Gault equation and estimation of creatinine clearance. *Am J Med.* 2002;112(8):684.
- Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet.* 2005;365(9456):331-40.
- Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin-influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.
- Meisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. Thieme, Stuttgart, New York, 2000.
- Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med*, 2014 Jul, 34(4):263-373.
- Michie HR, Manogue KR, et all. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988 Jun 9; 318(23): 1481-6.
- Montagnana M, Lippi G, Tessitore N, Salvagno GL, Danese E, Targher G, Lupo A, Guidi GC. Procalcitonin values after dialysis is closely related to type of dialysis membrane. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(6):703-7.

- Mori KI, Noguchi M, Sumino Y, Sato F, Mimata H. Use of procalcitonin in patients on chronic hemodialysis: procalcitonin is not related with increased serum calcitonin. International Scholarly Research Network Urology 2012; 2012: 1-6.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. NKF. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Nielsen LH, Jensen-Fangel S, Benfield T, Skov R, Jespersen B, Larsen AR, Østergaard L, Støvring H, Schønheyder HC, Søgaard OS. Risk and prognosis of Staphylococcus aureus bacteremia among individuals with and without end-stage renal disease: a Danish, population-based cohort study; 2015.
- Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF). Science 1985 Nov 8; 230 (4726): 630-2.
- Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. Flora 1999; 4: 151-55.
- Park JH, Kim DH, Jang HR, Kim MJ, Jung SH, Lee JE, Huh W, Kim YG, Kim DJ, Oh HY. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study. Critical Care 2014; 18:640.
- Pecavar B, Nadrah K, Papst L, Cec V, Kotar T, Maticic M, Meglic-Volkar J, Vidmar L, Beovic B. Clinical characteristics of adult patients with influenza-like illness hospitalized in general ward during Influenza A H1N1 pandemic 2009/2010. Wien Klin Wochenschr. 2011 Sep 22.
- Pisoni GR, Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. Primer on Kidney Diseases. 3 ed: NKF; 2001. p. 38596.
- Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. Kidney Int. 1999 Mar; 55(3):1081-90.
- Rashid H, Haq R, Rehman A. Comparison of C-reactive protein levels with delivered dose of Kt/V in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. Saudi Journal Of Kidney Diseases And Transplantation. 2015;26(4):692-6.
- Rinehart A, Collins AJ, Keane WF. Host defences and infectious complications in maintenance hemodialysis patients. Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF (eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996: 1103-1122.

- Rosenthal SH, Marggraf G, Pietruck F, Hüsing J, Strupat M, Philipp T, Kribben A. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2001)16 (5): 975-9.
- Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993 Jan; 12(1): 83-7.
- Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med.* 2009 Sep-Oct;22(5):574-81.
- Samouilidou EC, Grapsa E. Relationship of Serum Cystatin C with C-Reactive Protein and Apolipoprotein A1 in Patients on Hemodialysis. *Renal Failure*, 30:711–715, 2008.
- Sasaki K, Fujita I, Hamasaki Y, Miyazaki S. Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both Creactive protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers. *J Infect Chemother* 2002; 8: 76-80.
- Schmidt M, Burchardi C, Sitter T, Held E, Schiff H. Procalcitonin in patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron.* 2000 Feb;84(2):187-8.
- Schuetz et al. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine* 2011, 9:107.
- Serdengeçti K. Kronik Böbrek Yetersizliği, Cerrahpaşa İç Hastalıkları 1. Baskı, Nobel Tıp Yayınları, İstanbul, 2007.
- Sethi D, Muller BR, Brown EA, Maini RN, Gower PE. C reactive protein in haemodialysis patients with dialysis arthropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3:269-71.
- Sever MŞ, Bozfakioğlu S. Kronik böbrek yetmezliği. Çapa İç Hastalıkları, cilt 2, nefroloji bölümü, Nobel Tıp Yayınları, İstanbul 2007.
- Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiff H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol* 2002; 15: 297-301.
- Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Ronnema T. High-sensitivity Creactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care*,2006; 29: 329-333.
- Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology Today* 1994 Feb; 15(2): 81-8.

- Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1862-71.
- Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon, Registry 2011. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, İstanbul 2012.
- Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon, Registry 2015. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara 2016.
- Szalai AJ, McCrory MA , Cooper GS , Wu J and Kimberly RP, Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. *Genes Immun*, 2002. 3(1): p. 14-9.
- Tbahriti HF, Meknassi D, Moussaoui R, Messaoudi A, Zemour L, Kaddous A, Bouchenak M, Mekki K. Inflammatory status in chronic renal failure: The role of homocysteinemia and pro-inflammatory cytokines. *World J Nephrol* 2013 May 6; 2(2): 31-37.
- Trimarchi H, Dicugno M, Murryan A, Lombi F, Iturbe L, Rana MS, Young P, Nau K, Iriarte R, Pomeranz V, Forrester M, Karl A, Alonso M. Pro-Calcitonin And Inflammation In Chronic Hemodialysis. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 411-416.
- U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report (<http://www.usrds.org/>)(2007)
- Uyanık A, Odabas AR. *Turkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2008; 1(2): 6-10.
- Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, et al. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med* 2006; 17:430.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of Creactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(12):580–586.
- Visvardis G, Griveas I, Fleva A, Giannakou A, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manou E, Ginikopoulou E, Meimaridou D, Pavlitou K, Sakellariou G. Relevance of Procalcitonin Levels in Comparison to Other Markers of Inflammation in Hemodialysis Patients. *Ren Fail* 2005; 27: 429-34.
- Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38(2-3):189-97.

- Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol* 2000;27(10): 2351-9.
- Yasavur Ü. Kronik böbrek yetmezliği. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları. Nefroloji Bölümü. Ünal Yasavur (editör), Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2004.
- Yokoyama T, Oda M, Seino Y. Interleukin-1 beta and Interleukin-1 receptor antagonist levels in cerebrospinal fluid of aseptic meningitis patients. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9: 91-6.
- Zandi-Nejad K, Brenner BM. Strategies to Retard the Progression of Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am*. 2005; 89(3): 489–509.
- Zee RY and Ridker PM, Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis. *Atherosclerosis*, 2002. 162(1): p. 217-9.
- Zhang J, Burr RA, Sheth HS, Piraino B. Organism-specific bacteremia by hemodialysis access. Clin Nephrol. 2016 Sep;86(9):141-6.
- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*, Vol. 55 (1999), pp. 648–658.

7. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Hemodiyaliz Hastalarında C- Reaktif Protein Ve Prokalsitonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Hazırlayan: Fatma ÇÖLKESEN

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ /KONYA-2017**

Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında C- reaktif protein ve prokalsitonin düzeyleri enfeksiyondan bağımsız olarak yüksek seyretmektedir. Bu durum hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon tanısını koymayı zorlaştırmaktadır. Bu hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımına ve antibiyotik direncine neden olmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarına göre hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon tanısını koymadaki karışıklığın giderilmesi ve bu hastalarda enfeksiyon tanısı için yeni bir C- reaktif protein ve prokalsitonin cut off değeri belirlenmesi amaçlandı. Bu çalışma prospektif olarak Ağustos-Kasım 2015 tarihleri arasında 4 diyaliz merkezinde haftada 3 kez rutin diyalize giren enfeksiyonu olmayan 394 hemodiyaliz hastası 152 sağlıklı gönüllü üzerinde yapıldı. Serum örneklerinden Selçuk Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında PCT ve CRP çalışıldı. CRP nefelometrik yöntemle, PCT ise ELISA yöntemi ile çalışıldı. Hastaların ortalama CRP değeri 15.6 ± 9.7 mg/dL iken, kontrol grubunda bu değer 3.5 ± 0.6 mg/dL olarak saptandı. CRP değerleri açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark saptandı ($p=0.001$). Hastaların ortalama PCT değeri 0.63 ± 2.6 ng/mL tespit edilirken, kontrol grubunun PCT değeri 0.043 ± 0.02 ng/mL saptandı. Bu fark istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Çalışma grubunun CRP yüksekliği HD prosedürünün sürekli olarak immün sistemi aktive etmesi ve kronik inflamatuvar süreç ile ilişkilendirildi. Çalışma grubunun PCT yüksekliği, PCT'nin inflamatuvar

durumlardan etkilenebileceğini ve HD gibi kronik inflamatuvar süreçlerde normalden yüksek bulunabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler :

hemodiyaliz; inflamasyon; C- reaktif protein; prokalsitonin



8. SUMMARY

Evaluation Of C-Reactive Protein And Procalcitonin Levels In Hemodialysis Patients

C-reactive protein and procalcitonin levels in hemodialysis patients with chronic renal failure are high independently of infection. This makes it difficult to diagnose infection in hemodialysis patients. It causes unnecessary antibiotic using and antibiotic resistance in these patients. In our study, it was aimed to eliminate the confusion in the diagnosis of infection in hemodialysis patients and to determine the cut-off value of a new C-reactive protein and procalcitonin for the diagnosis of infection in these patients. This study was prospectively performed on 152 healthy volunteers and without infection 394 hemodialysis patients routine dialysis three times a week at 4 dialysis centers between August and November 2015. Serum samples were studied in Selçuk University Medical Microbiology laboratory with PCT and CRP. CRP is studied by nephelometric method and PCT by ELISA method. The mean CRP value of the patients was 15.6 ± 9.7 mg / dL, whereas in the control group this value was found to be 3.5 ± 0.6 mg / dL. There was a statistically significant difference between the two groups in terms of CRP values ($p = 0.001$). The mean PCT value of the patients was 0.63 ± 2.6 ng / mL, while the PCT value of the control group was 0.043 ± 0.02 ng / mL. This difference was statistically significant ($p = 0.001$). CRP elevation of the study group associated with HD procedure was consistently activation of the immune system and chronic inflammatory process. The PCT elevation of the study group indicates that PCT may be affected by inflammatory conditions and may be found to be abnormally high in chronic inflammatory processes such as HD.

Key words:

hemodialysis; inflammation; C-reactive protein; procalcitonin

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Fatma

Soyadı: ÇÖLKESEN

Doğum Tarihi: 20.01.1985

Doğum Yeri: AKSARAY

İlkokul: 19 Mayıs İlkokulu, KONYA (1991-1993)

Kökeç İlkokulu, AKSARAY (1993-1996)

Ortaokul: M.S.R. Anadolu İmam Hatip Lisesi (1996-2000)

Lise: Özel Lale Lisesi (2000-2003)

Üniversite: S.Ü. Meram Tıp Fakültesi (2003-2009)

Meslek Hayatı: İlgin-Çavuşçugöl Sağlık Ocağı (2009-2010), Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. (2011-2017)

Yabancı Dil: İngilizce

Medeni Hali: Evli ve iki çocuk annesi

10. EKLER

10.1. EK-1 Etik Kurul Onayı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2015/6

Toplantı Tarihi : 17.03.2015

Karar Sayısı 2015/99 S.Ü. Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR'in, "Hemodiyaliz Hastalarında C-Reaktif Protein ve Prokalsitonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 27.02.2015 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Yrd.Doç.Dr. Nazlım AKTUĞ DEMİR'in, "Hemodiyaliz Hastalarında C-Reaktif Protein ve Prokalsitonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi" adlı araştırmanın kabulüne, BAP desteği alındıktan sonra protokolün dosyaya ilave edilmek üzere Etik Kurul sekreteryasına teslim edilmesine oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

17/03/2015

Mahmut KESİK
Sekreteryas