



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA İNFLAMASYON PARAMETRELERİ ENFEKSİYON İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sultan Naza SİPAHİ

Samsun
Şubat 2016



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA İNFLAMASYON PARAMETRELERİ ENFEKSİYON İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sultan Naza SİPAHİ

Danışman
Prof. Dr. Melda DİLEK

Samsun
Şubat 2016

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlığım boyunca gece gündüz denemeden yanımda olduğu gibi tez çalışmamda da her konuda desteğini esirgemeyen **Prof. Dr. Melda DİLEK'e**,

Uzmanlık eğitimimde bilgi birikimlerini ve tecrübelerini benimle paylaşan başta **Prof. Dr. Levent ALTUNTOP** olmak üzere tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım değerli **asistan arkadaşlarıma**,

En yorgun ve umutsuz anlarımda bile yüzümü güldürmeyi başaran can dostlarım **Gülşen ve Meltem'e**,

Benim bugünlere gelmemde şüphesiz ki en çok emeği olan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, çocukları olmakla gurur duyduğum, hayatta kimseyi ezmeden onurlu mücadeleyi, eğilmeden bükülmeden dik durmayı öğreten canlarım **annem ve babama**,

Mesleğimi seçmemde bana yol gösteren, tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgisine danıştığım, uzakta olsa da yanımda hissettiğim canım **abime**,

Her zaman yanımda olan, en zor anlarımda desteğini hep hissettiğim, benimle üzüldüğü benimle sevinen, beni hep cesaretlendiren, bu zorlu yolda benimle bıkmadan usanmadan yürüyen can yoldaşım, sevgilim, eşim **Erdinç'e**

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı	3
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sıklığı ve Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığında Etyoloji	4
2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme	5
2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Kliniği	6
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi	7
2.1.7. Kronik Böbrek Hastalığında Enfeksiyon.....	8
2.2. İnflamasyon Parametreleri	9
2.2.1. Crp	9
2.2.2. Prokalsitonin	11
3.GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1. Laboratuar	14
3.2. Verilerin Değerlendirilmesi	14
4.BULGULAR.....	15
5.TARTIŞMA	25
KAYNAKLAR	30
ÖZGEÇMİŞ	38

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. KDIGO 2012 Kılavuzu Kronik Böbrek Hastalığında GFH kategorileri.....	5
Tablo 2. KDIGO 2012 Kılavuzu Kronik Böbrek Hastalığında Albuminüri Kategoriler..	6
Tablo 3. Diyaliz Endikasyonları.....	8
Tablo 4. İncelenen Hastaların Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri.....	15
Tablo 5. İncelenen Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerleri Dağılımı.....	16
Tablo 6. Diyaliz Alan Hastaların Hastanedeki Vasküler Yolları.....	17
Tablo 7. Hastaların Enfeksiyon Kaynakları ve Bazı Klinik Özellikleri.....	17
Tablo 8. Tedavi Öncesi ve Sonrası CRP ile Prokalsitonin Değerlerinin Dağılımı.....	18
Tablo 9. Diyaliz Türleri Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası CRP ile Prokalsitonin Farklarının Dağılımı.....	19
Tablo 10. Diyabetes Mellitusu Olan ve Olmayan Hastalar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası CRP ile Prokalsitonin Farklarının Dağılımı.....	19
Tablo 11. Kültürde Üreme Durumları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası CRP ile Prokalsitonin Farklarının Dağılımı.....	20
Tablo 12. Belirlenen Kesme Değerlerine Göre CRP Değişim Miktarının Kültürde Üreme Durumu İçin Sensitivite, Spesifisite, Pozitif ve Negatif Prediktif Değerleri.....	23

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Diyaliz Türlerinin Dağılımı.....	16
Şekil 2. Tedavi Öncesiyle Sonrası Arasındaki Prokalsitonin Farkı ile Yaş ve Diyaliz Süresi Arasındaki İlişki.....	21
İlişŞekil 3. Hastaların Tedavi Öncesi CRP ve Prokalsitonin Değerlerinin Kültürde Üreme Durumuna Karar Verdirici Özelliği.....	22
Şekil 4. Tedavi Öncesiyle Tedavi Sonrası CRP ve Prokalsitonin Değişim Miktarının Kültürde Üreme Durumuna Karar Verdirici Özelliği.....	23

KISALTMALAR

ACR	: Albumin to creatinine ratio (İdrar albumin:kreatinin oranı)
AVF	: Arteriyovenöz fistül
AVG	: Arteriyovenöz graft
CRP	: C-reaktive protein
EDTA	: European dialysis transplantation association
ERA	: The European renal association
DM	: Diyabetes mellitus
GFH	: Glomeruler filtrasyon hızı
HD	: Hemodiyaliz
HT	: Hipertansiyon
ICD	: International statistical classification of diseases and related health problem
ISPD	: International society for peritoneal dialysis
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: Kidney disease improving global outcomes
MI	: Myokard infarktusu
MRSA	: Methisillin-resistant staphylococcus aureus
NPD	: Negatif prediktif değer
OMÜ	: Ondokuz Mayıs Üniversitesi

PCT	: Prokalsitonin
PPD	: Pozitif prediktif değer
SDBY	: Son d6nem b6brek yetmezliği
SPSS	: Statistical package for social sciences
TND	: T6rk nefroloji derneği
USRDS	: United states renal data system

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı önemli bir mortalite ve morbitide nedenidir. Kronik böbrek hastalarında enfeksiyon en önemli ikinci ölüm nedenidir. Kronik böbrek hastalarında inflamatuvar belirteçlerin enfeksiyon hastalıklarının tanısındaki yeri hakkındaki bilimsel literatür sınırlıdır. Çalışmamızda kronik böbrek hastalarında gelişen enfeksiyon hastalıklarının izleminde, kliniğimizde sıklıkla kullanılan prokalsitonin (PCT) ve C reaktif proteinin (CRP) önemini retrospektif olarak araştırdık.

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji servisinde Mart 2012-Haziran 2014 tarihleri arasında yatan, enfeksiyon tanısı almış, 18 yaş ve üstü, kronik böbrek hastalığı olan 72 olgu dahil edilmiştir. Elde edilen verilerden hastaların kültürde üreme olması ve kültür üreme olamaması durumuna göre CRP ve PCT değerlerinin tanı koymada etkinliği değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın 38'i erkek olup tüm hastaların yaş ortalaması 63 ± 15 'ti (20- 90). Hastalarda enfeksiyon parametresi olarak PCT ve CRP değerlerine bakıldı, aynı zamanda kültürde üreme durumları değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası CRP ile PCT farkının kültürde üreme durumunu öngörmeye tanısız karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analiziyle incelendi. Belirlenen kesme değerlerine göre sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplandı.

Çalışmamızda elde edilen veriler ile tedavi sonrasında CRP değerindeki düşüşün kültürde üremeyi öngörmeye etkin olduğu sonucuna ulaşıldı. Ancak PCT değerindeki düşüş kültürde üremeyi öngörmeye etkin değildi. Kronik böbrek hastalarında PCT enfeksiyon hastalıklarındaki tanısız ve prognostik değeri hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır. Çalışmamız CRP'in kronik böbrek hastalarındaki enfeksiyondaki belirteç olarak PCT'ye göre daha değerli olduğunu desteklemekle beraber hasta sayısının sınırlı olması çalışma sonuçlarını yorumlamayı güçleştirmektedir. Kronik böbrek hastalarında inflamatuvar belirteçlerin tanı ve prognozdeki yerini belirlemeye yönelik daha fazla sayıda hastayı içeren, prospektif çalışmalar bu hasta grubunda antibiyotik kullanımına dair kılavuzların geliştirilmesine de katkıda bulunacaktır.

ABSTRACT

Chronic kidney disease is an important cause of mortality and morbidity. In chronic kidney disease patients, infection is the second most important cause of death. Scientific literature is limited about the role of inflammatory markers in chronic kidney disease patients in the diagnosis of infectious diseases. In our study, we researched retrospectively the significance of procalcitonin (PCT) and c-reactive protein (CRP), which are frequently used in our clinic, in monitoring infectious diseases of chronic kidney disease patients.

72 cases at and over the age of 18 with chronic kidney disease who were diagnosed with infection and who were inpatients at Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Internal Diseases, Nephrology Service between March 2012 and January 2014 were included in the study. The records of the patients were taken from the database of the hospital. Form the data obtained, the efficiency of CRP and PCT values in diagnosis were assessed according to the presence or absence of proliferation in patients' cultures.

38 of the 72 patients included in the study were men and the average age of the patients was 63 ± 15 (20- 90). As the infection parameter, the patients' PCT and CRP values were checked and the presence of proliferation was assessed in the culture. The diagnostic decision making characteristics of the difference between pre treatment and post treatment CRP and PCT in predicting the proliferation in culture were assessed with ROC curve analysis. Sensitivity, specificity, positive and negative predicative values were calculated according to the cut-off values determined.

According to the data obtained as a result of our study, it was concluded that the decrease in CRP values was effective in predicting culture proliferation. However, the decrease in PCT values was not effective in predicting culture proliferation. Although our study supports that CRP is more valuable than PCT as a marker of infections in chronic kidney disease patients. Prospective patients with larger number of patients which are conducted to determine the place of inflammatory markers in the diagnosis of prognosis of chronic kidney patients will contribute o guides of using antibiotics in this patient group.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı dünyada ve ülkemizde önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Kronik böbrek hastalığında en sık rastlanan ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Türkiye’de yapılan çalışmada bu oran %53 olarak tespit edilmiştir (Serdengeçti ve ark. 2011). Bunu enfeksiyonlar izlemektedir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar sistemik bakteriyel enfeksiyonlara sağlıklı bireylere göre çok daha duyarlıdır (Davenport 2009). Bunun sebepleri arasında fagositoz, B ve T hücre yanıtında azalma gibi önemli immün bozukluklar bulunmaktadır. Akciğer, barsak, periton, üriner sistem ve cilt enfeksiyonlarının sıklığı da bu nedenle artmıştır (Filiopoulos , Vlassopoulos 2009). Periton diyalizi olan hastalarda peritonit riski ve hemodiyalize giren hastalarda damar yolu giriş kaynaklı enfeksiyon riski artmıştır (James ve ark. 2009; Hildebrand ve ark 2010). Kronik böbrek hastalığında enfeksiyon bulguları özgün değildir ve inflamasyon parametreleri de genellikle üremiden etkilenir (Hilbedrand ve ark. 2010). Bakteriyel enfeksiyon tanısında altın standart olan kültür alma yöntemi ise sonucu en erken 24 saatte elde edilebildiği için tedavi başlanmasını geciktirebilmektedir. Özellikle kronik hemodiyaliz ve periton diyaliz programında olan hastaların kronik inflamatuvar süreç nedenli beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C- reaktif protein (CRP) değerleri akut enfeksiyondan bağımsız olarak yüksek tespit edilebilir (Panichi ve ark. 2001; Lai ve ark. 2010). Bu nedenle tanıyı daha erken netleştirebilen, üremiden daha az etkilenen, bakteriyel enfeksiyona spesifik laboratuvar değeri arayışı mevcuttur.

Prokalsitonin (PCT) 116 aminoasitten oluşan kalsitonin öncülü bir moleküldür; bakteriyel ve bakteriyel olmayan enfeksiyonları birbirinden ayırmada başarılı olduğu görülmüştür (Simon ve ark. 2004; Jones ve ark. 2007). PCT endotoksin ve proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak tiroid C hücrelerinden salgılanır. PCT salgılanması viral enfeksiyonlarda artan sitokin interferon gamma (IFN γ) tarafından baskılanır. Bu durum PCT’nin bakteriyel ve viral enfeksiyon ayırımında önemli olduğunu göstermektedir (Guz ve ark. 2006; Jones ve ark. 2007; Tang ve ark. 2009).

CRP ise insan karaciğer hücrelerinden inflamasyon, enfeksiyon, doku hasarında salgılanan nonglikozile proteindir. CRP normal popülasyonda oldukça düşük seviyededir (Riffai ve ark. 1999). Kronik böbrek hastalığındaki sürekli inflamatuvar

süreç nedenli CRP değerleri farklılık gösterebilir. CRP'nin non spesifik bir inflamatuvar belirteç olması kronik böbrek hastalığındaki enfeksiyonların tanısında kullanımını kısıtlamaktadır (Kaysen ve ark. 1999).

Bu çalışmada amacımız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Servisi'nde yatışları sırasında enfeksiyon tanısı olarak tedavi edilen kronik böbrek hastalıklı hastalarda PCT ve CRP'nin tanı koymadaki rolü ve tedavi yanıtları açısından farklarını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı dünyada ve ülkemizde sık gözlenen önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Özellikle kontrol altına alınmamış diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkar.

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı

Kronik böbrek hastalığı glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solut dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Üremi kronik böbrek yetmezliğinin neden olduğu tüm klinik ve biyokimyasal anormallikleri içeren bir deyimdir ve birçok kaynakta kronik böbrek yetmezliği ile eş anlamda kullanılmaktadır.

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon değerinin azalmasına bağlı olarak, böbreğin temel fonksiyonlarının bozulmasıyla kendini gösteren, kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Kronik böbrek yetmezliği 3 ay veya daha uzun süre glomerül filtrasyon hızının $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ altında seyrettiği klinik durum olarak tanımlanır (Akpolat ve ark. 1999). Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızının $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'den düşük olması "azalmış GFH" olarak, $15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'den az olması ise "son dönem böbrek yetmezliği" olarak adlandırılmaktadır (Levin, Stevens ve ark. 2013).

Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes), Çalışma Grubunun 2012 yılında yayınlanan kronik böbrek hastalığı kılavuzunda kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri şu şekilde belirtilmiştir (Levin, Stevens ve ark. 2013).

1. Üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı, böbreklerin yapısal veya fonksiyonel anormalliği ile tanımlanan, GFH de azalma olsun veya olmasın şu durumların varlığı;

- Patolojik anormallikler
- Böbrek hasarı belirteçleri

- İdrar anormallikleri (proteinüri)
 - Kan anormallikleri (renal tübüler sendromlar)
 - Görüntüleme testlerindeki anormallikler
 - Böbrek transplantasyonu
 - Böbrek transplant alıcıları
2. Üç ay veya daha uzun süren GFH azalması (<60 ml/dk/1,73 m²),
(böbrek hasarı olsun veya olmasın)

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Sıklığı ve Epidemiyolojisi

Kronik böbrek hastalığı adete salgın halini almış bir halk sağlığı sorunudur. Basit ve ucuz testlerle erken saptandığında önlenabilir, ilerlemesi geciktirilebilir olmasına karşın, farkındalığının ve erken tanı oranının düşük olması çoğu olguda buna olanak vermemektedir. KBH erken ve orta evreleri genellikle belirtiyeye neden olmadığından, toplum temelli çalışmalar yapılmaksızın hastalığın insidans ve prevalansını belirlemek zordur. Toplum temelli çalışmalarda KBH taramasında kullanılan testlerin (mikroalbuminüri, tahmini GFH hesaplama formülleri) bazı kısıtlılıkları ve GFH düşük olan yaşlıların toplumdaki oranının yüksekliği nedeniyle KBH sıklığının olduğundan yüksek bulunduğu yorumları yapılmaktadır. Ülkemizde genel yetişkin popülasyondaki KBH oranı %15,7 dir. Diğer deyişle yaklaşık yetişkin altı kişiden birinde KBH vardır. Düşük GFH (<60 ml/dk/1.73 m²) olan hasta oranı ise %5,1 olup her 20 yetişkinin birinde kritik düzeyde KBH olduğu saptanmıştır (Süleymanlar ve ark. 2010).

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığında Etyoloji

KBH birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre değişmektedir. Ülkemizde nedenlerin sıklığına ait en güvenilir veriler TND (Türk Nefroloji Derneği) tarafından elde edilmiştir. 2014 yılında TND tarafından 95 merkez verileri göz önüne alınarak yapılan çalışmada KBH hastalarında etyoloji % 33.5

diyabetes mellitus, % 27.1 hipertansiyon, % 6.1 glomerulonefrit, % 14.9 etyolojisi bilinmeyen sebeplerdir (Süleymanlar ve ark. 2015).

2.1.4. Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) rehberleri kronik böbrek hastalıklarını, GFH'ye göre beş evrede sınıflandırmaktaydı. Ancak en son 2012 de yapılan evrelemede KBH glomeruler filtrasyon hızına göre altı evreye ayrılmıştır. Bunlar G1'den G5'e kadardır ve G3 evresi ise 3a ve 3b olmak üzere ikiye ayrılmıştır (Tablo 1). Albuminüri durumuna göre de üç evreye (A1,A2 ve A3) sınıflanmıştır ve her grup idrar albümin kreatinin oranına göre değerlendirilir (Tablo 2). Bu son sınıflamaya mikroalbuminüri dahil edilmiştir. Yine kılavuzda KBH nedeninin de belirtilmesi önerilmektedir (Levin ve ark. 2013).

Tablo 1. KDIGO 2012 Kılavuzu Kronik Böbrek Hastalığında GFH Kategorileri

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73m ²)	Tanımlar
G1	>90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	31-45	Ağır-orta derecede azalmış
G4	15-30	Ciddi azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 2. KDIGO 2012 Kılavuzu Kronik Böbrek Hastalığında Albuminuri Kategorileri

Albuminüri Evreleri	ACR (mg/g)	Tanımlar
A1	<30	Normal
A2	30-300	Yüksek
A3	>300	Çok Yüksek

2.1.5. Kronik Böbrek Hastalığı Kliniği

Hastaların klinik semptom ve bulguları altta yatan patoloji, böbrek yetersizliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dk/1,73 m² olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon 15 ml/dk/1,73 m²'nin altına inince son dönem böbrek yetersizliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal ransplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (Ismail ve Becker 1994) .

Hastalık pek çok organ ve sistemin fonksiyonlarını etkiler ve değişik klinik ve laboratuvar bulgularına neden olur. Bunlar:

1- Nörolojik sistem: Depresif ve irritatif bulgular, şahsiyet değişiklikleri, fotofobi, kaşıntı, yanma, ayaklarda parestezi, baş ağrısı

2- Gastrointestinal: İştahsızlık, bulantı, kusma, multiple ülserler, glossit, stomatit

3- Kardiyovasküler ve pulmoner: Perikardit, kardiyomegali, plörit, hipertansiyon, aritmiler, damar kalsifikasyonları, ateroskleroz, üremik akciğer

4- Hematolojik: Anemi, kanama zamanında uzama, anormal trombosit agregasyonu, lenfopeni ve hafif trombositopeni

5- Dermatolojik: Solukluk, kaşıntı, deride kuruluk, döküntü, kutanöz ve subkutanöz kalsifikasyonlar

6- Kas-iskelet sistemi: Kas-iskelet ağrıları ve kuvvetsizlik, proksimal miyopati, kemik ağrıları ve kırıkları, aseptik femur başı nekrozu

7- İmmünolojik bozukluklar: Azalmış T hücre fonksiyonu, fagositoz ve kemotaksiste bozulma, lenfoid sistemde atrofi

8- Diğer: Hipotermi ve pirojenik reaksiyonlarda azalma (Süleymanlar ve Akoğlu 1996).

2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi

Kronik böbrek hastaları, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) (GFH<15 ml/dk/1.73 m²) durumuna geldiklerinde semptomatik olurlar. Bu durumda hastada renal replasman tedavisi düşünülmelidir. Teknolojik gelişme ve bilimsel ilerlemelere rağmen ne zaman diyalize başlanacağı konusunda fikir birliği yoktur. Ancak Bruce ve ark. yaptığı IDEAL çalışmasında erken diyalize başlamanın kardiyovasküler ya da herhangi bir nedenden ölüm, infeksiyöz olayları ve diyaliz komplikasyonlarının sıklığını değiştirmedigi görülmüştür. Bu çalışmaya göre diyaliz dikkatli klinik takiple GFH 7 ml/dk/1.73 m² altına düşene kadar veya önemli klinik endikasyonlar olana kadar ertelenebilir. Bu sonuç klinik bulguların renal replasman tedavisine başlamada önemli olduğunu da destekler (Bruce ve ark. 2010). Renal replasman tedavileri hemodiyaliz, periton diyalizi, renal transplantasyondur. Ülkemizde en çok kullanılan yöntem hemodiyalizdir (Süleymanlar 2014). Diyaliz tedavi endikasyonları Tablo 3 te belirtilmiştir (National Kidney Foundation 2006, Daugirdas, Blake ve ark. 2014).

Tablo 3. Diyaliz Endikasyonları

Perikardit veya plörit (acil endikasyon)
Konfüzyon, asteriksis, myoklonus, düşük ayak ve nöbet gibi bulguların eşlik ettiği progressif üremik ensefalopati veya nöropati (acil endikasyon)
Üremiyle ilişkili kanama diyatezi
Diüretik tedaviye cevapsız sıvı yüklenmesi
Antihipertansif tedaviye cevapsız hipertansiyon
İnatçı metabolik bozukluklar. Bunlar; hiperkalemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperkalsemi, hipokalsemi ve hiperfosfatemi olabilir.
İnatçı bulantı ve kusma
Malnutrisyon bulgularının olması

2.1.7. Kronik Böbrek Hastalığında Enfeksiyon

Kronik böbrek hastalığında enfeksiyonlar genel topluma göre daha sık görülür ve mortalite sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (Collins ve ark. 2010). Enfeksiyona yatkınlık sebepleri arasında konak savunma sistem problemleri, artan yaş, diyabet gibi eşlik eden hastalıklar, girişimsel diyaliz işlemleri nedeniyle cilt ve mukoza bariyerinin etkilenmesi, beslenme bozukluğu gösterilebilir. Nötrofil, monosit, lenfositlerde üremi kaynaklı fonksiyonel anormallikler gözlenir. Kronik böbrek hastalarında demir seviyeleri anemi nedeniyle sık transfüzyon ve demir tedavisi nedeniyle yüksektir. Bu durum mikroorganizmalar için çoğalma ortamı sağlar (Hor ve ark. 2000; Bray ve ark. 2014). The European Renal Association (ERA) ve European Dialysis Transplantation Association (EDTA) verilerinden yararlanılarak yapılan çalışmada; kronik böbrek hastalarında demir seviyeleri anemi nedeniyle sık transfüzyon ve demir tedavisi nedeniyle yüksektir. Özellikle sağlıklı insanlarla yapılan karşılaştırmada kronik böbrek hastalığı olanların enfeksiyondan ölüm oranlarının 82 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu ölümlerin en önemli sebebi bakteriyel enfeksiyon olmakla birlikte asıl ölüm sebebi sepsistir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda sepsise bağlı ölüm oranları %12 ile %22 ile arasında değişmektedir (Rojas ve ark. 2013). Özellikle uzun

süre diyaliz tedavisi alan hastalarda en sık hastaneye yatış nedenlerinden biri enfeksiyonlardır. U.S. Renal Data System (USRDS) verilerine göre hemodiyaliz hastaları sepsis açısından daha yüksek riskli olmakla birlikte periton diyaliz hastaları hastane kaynaklı enfeksiyonlar açısından daha risklidir. Periton diyalizine giren hastalarda enfeksiyon kaynağı periton olmakla birlikte hemodiyalize giren hastalarda vasküler yol enfeksiyon kaynağı olabilir. Tek merkezli bir çalışmada periton diyalizine giren hastalarda peritonit riski artmakla birlikte hastalarda hemodiyalize giren hastalara göre pnömoni, bakteriyemi ve selülit riski daha az saptanmıştır (Aslam ve ark. 2006). USRDS ye göre 1993-2011 yılları arasında son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda enfeksiyon nedenli hastaneye yatış %43 oranında artmıştır. Enfeksiyon nedenli hastaneye yatış bazı çalışmalarda periton diyalizine giren hastalarda daha fazla iken Kanada kaynaklı bir çalışmada ise diyaliz tipinin enfeksiyon kaynaklı hastaneye yatışta etkisi olmadığı belirtilmiştir (Williams ve ark. 2011). Kuzey Amerika verilerine göre hemodiyaliz hastalarında kan dolaşım enfeksiyon oranı % 0.5-27.1 arasında vasküler yol tipine göre değişkenlik göstermektedir (Klevens ve ark. 2006). Hemodiyaliz hastalarında santral venöz kateter, hipalbuminemi, diyabetes mellitus, anemi, kadın cinsiyet, metisilin-dirençli Stafilokokus aureus (MRSA) kolonizasyonu kan dolaşım enfeksiyonu risk faktörleridir (Patel ve ark. 2010; Nguyen ve ark. 2013). Kan dolaşım enfeksiyonları santral venöz kateteri olan hastalarda arteriovenöz fistülü olanlara göre daha fazla görülür (Xue ve ark. 2013; Fysaraki ve ark. 2013).

2.2 İnflamasyon Parametreleri

2.2.1 Crp

CRP, kalsiyum iyonlarının varlığında S.pneumoniae'nin somatik C polisakkaridi ile presipitasyon veren bir akut faz serum proteinidir. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında S. Pneumoniae'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuş ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir (Larsson ve ark.1992). CRP karaciğerde sentezlenen, her biri 187 aminoasit içeren beş alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraksin ailesine üye bir proteindir. Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşmasıdır. Birbirine nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan, diskoid

yapıda, oldukça stabil bir proteindir. Proteolize oldukça dirençlidirler(Povia 2002). CRP sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez. Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner (Jaye , Waites 1997).

CRP düzeyleri akut MI (myokard infarktüsü), stres, travma, enfeksiyon, inflamasyon, cerrahi sonrası ya da neoplastik proliferasyonda dramatik bir artış gösterebilmektedir. Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda septisemi ve menenjitini takip etmek amacı ile kullanılmaktadır (Kaylan 2005). CRP klinikte genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, ağır bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır. Tek bir değer değil, klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın gidişi hakkında daha çok bilgi verir. Genel olarak invaziv akut bakteriyel enfeksiyonlarda CRP değeri yüksek saptanırken, viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır. Fakat bu kesin bir kural değildir. Adenovirus, sitomegalovirus, influenza, kabakulak, kızamık ve diğer virüslere bağlı enfeksiyonlarda da yüksek olarak saptanabilir (Steel 1994). Ayrıca CRP düzeyinin düşük olması bakteriyel enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri negatif bulunabilir. Bu yüzden klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır. Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyindeki yükselme doku hasarı ile paralellik gösterir, fakat enfeksiyonun etiyolojisini göstermez (Jaye, Waites 1997; Kono ve ark. 1999).

2.2.2 Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir (Meissber 2000). Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasid içeren kalsitoninin öncülü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Aouifi ve ark. 1999). Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde özgü proteolitik enzimler aracılığı ile prokalsitoninden üretilir. PCT ve kalsitonin sentezi preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasid içeren peptidin transkripsiyonu ile başlamaktadır. Bu protein bir sinyal dizisi (1-25. aminoasidler), prokalsitoninin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesini içermektedir (Meissner 2000). Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein, kalsitoninin 60- 91. pozisyonlardaki aminoasid dizisini içeren PCT'dir. Daha ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrılır. Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak baskılanır ve PCT ve parçaları (katakalsin ve N-ProCT) dolaşıma salınır (Oczenski ve ark. 1998). Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına salınmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. Kalsitoninin kısa yarı ömrüne karşılık (10 dakika), PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 20-24 saattir (Meissner 2000). Endotoksin enjeksiyonu sonrası prokalsitonin konsantrasyonu (< 10 pg/ml) 4 saatte saptanabilir düzeye gelir, 6. saatte pik yapar, 8 ve 24. saatte (4 ng/mL) ise plato fazını sürdürür (Dandona P ve ark. 1994). PCT düzeyinde, viral enfeksiyonlar ve sistemik immunolojik hastalıklarda belirgin bir artış saptanmaz. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir (Simon ve ark. 2004). Serum PCT düzeyleri invaziv bakteriyel hastalığı olan hastalarda hızla artar. PCT düzeyleri CRP düzeylerinden daha hızlı artış gösterir (Gilber 2011). Sağlıklı kişilerde PCT'nin normal değeri <0.1 ng/ml'dir. Enfeksiyon sırasında bu değer 0.5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Sistemik bulguları olan ciddi bakteriyel, paraziter veya fungal enfeksiyonlarda 1000 ng/ml'nin üzerinde serum PCT düzeyleri ölçülebilmektedir. Bakteriyel uyarıya verdiği yanıt, PCT'yi ağır bakteriyel enfeksiyonun erken ve sensitif bir göstergesi haline getirmiştir (Oczenski ve ark. 1998). PCT'nin

eliminasyonu için özgül bir yol tanımlanmamıştır. Ancak renal eliminasyonun en önemli yol olduğu düşünülmektedir (Meissner ve ark. 2000; Meissner ve ark. 2001). CRP düzeyleri septik odağın ortadan kaldırılmasından, sistemik inflamasyonun gerilemesinden ve hastanın klinik olarak iyileşmeye başlamasından birkaç gün sonrasına kadar yüksek kalmaya devam eder. CRP'nin aksine, serum PCT düzeyleri sadece ciddi ve yaşamı tehdit eden sistemik inflamatuvar durumlarda artar ve septik odağın ortadan kaldırılmasından hemen sonra CRP'den daha hızlı bir şekilde normale döner (Oczenski ve ark. 1998). Tam kan sayımı ve vücut sıcaklığı inflamasyonun saptanmasında ve takibinde kullanılan basit, güvenilir ölçümlerdir. Ancak spesifik olmayışları yoğun bakımdaki tanısal yararlılıklarını sınırlanmaktadır (Viallon ve ark. 1999).Yapılan tüm çalışmalar göstermiştir ki prokalsitonin ağır bakteriyel enfeksiyonların ve sepsisin erken dönemde tanımlanmasında önemlidir

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Nefroloji servisinde kronik böbrek hastalığı nedeniyle takip edilen ve hastanede yattıkları süre içinde bakteriyel enfeksiyon nedeniyle tedavi gören 72 hastayı dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif olarak yapıldı ve Mart 2012-Haziran 2014 tarihleri arasında hastanemizde yatan ve ICD (International statistical classification of diseases and related health problems) kodlarına göre enfeksiyon tanısı alan hastalar taranarak seçildi. Hasta verileri üniversitemiz veri sisteminden ve hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Hastalar enfeksiyon kaynaklarına göre sınıflandırıldı ve enfeksiyon tedavisi öncesinde ve sonrasında PCT ve CRP düzeyleri kaydedildi.

Seçilen hastalarda pnömoni kriteri olarak yeni gelişen öksürük, balgam, ateş yüksekliği (38 derece ve üzeri), taşipne veya dispne olması kriterlerinden en az ikisi ve beraberinde radyolojik görüntüleme de akciğerde parankimal infiltrasyon olması kabul edildi (Woodhead ve ark. 2011).

İdrar yolu enfeksiyonu kriteri olarak ateş yüksekliği ve idrar yaparken yanma, suprapubik hassasiyet, sık idrara çıkma isteği, idrar kültüründe üreme olması kabul edildi (Gupta ve ark. 2011).

Peritonit kriteri olarak hastada karın ağrısı, rebaund ve periton mayi hücre sayımında beyaz küre değerinin $100/\text{mm}^3$ üzerinde veya periton mayi hücre sayımında %50'nin üzerinde nötrofil oranının olması kriterlerinin en az ikisinin pozitif olması olarak kabul edildi (ISPD klavuzu 2010).

Kateter enfeksiyonu kriteri olarak hemodiyaliz sırasında üşüme, titreme, ateş ve beraberinde kateterden ve eş zamanlı periferik kandan alınan kültürde aynı etkenin üremesi kabul edildi (Ulusoy ve ark. 2005).

Enfeksiyon kliniği ile gelen (ateş, laboratuvar da inflamasyon parametrelerinde yükseklik) enfeksiyon kaynağı net belirlenemeyen hastalar ise diğer grubunda değerlendirildi.

3.1. Laboratuvar

Çalışmaya dahil edilen hastalarda CRP nefolometrik yöntemle Beckmann Corlter İmage 800 cihazıyla ve PCT immünolüminometrik yöntemle Roche Cobas cihazıyla ölçülmüştür.

3.2. Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırma verisi “SPSS (Statistical package for social sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda iki bağımlı grup arasında Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi (Wilcoxon Signed Ranks Test), iki bağımsız grup arasında Mann Whitney U Testi, üç ve daha fazla bağımsız grup arasında ise Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analiziyle değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası CRP ile prokalsitonin farkının kültürde üreme durumunu öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri ROC eğrisi analiziyle incelendi. Belirlenen kesme değerlerine göre sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2014/685 sayılı ve 26.06.2014 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma süresince İnsan Hakları Helsinki Deklarasyonu'na sadık kalınmıştır.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 72 hasta incelendi. İncelenen hastaların yaş ortalaması 63,18±15,46 (20-90 yaş) yıl olup %52,8'i (n=38) erkek, %47,2'si (n=34) kadındı ve erkek/kadın oranı 1,1'di.

Tablo 4. İncelenen Hastaların Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri

(n=72)	Sayı (%)	$\bar{X}\pm S$	Medyan (min;maks)
Yaş (yıl)		63,18±15,46	66 (20;90)
Cinsiyet			
Erkek	38 (52,8)		
Kadın	34 (47,2)		
DM			
Yok	42 (58,3)		
Var	30 (41,7)		
HT			
Yok	52 (69,4)		
Var	20 (30,6)		
Diyaliz Türü			
Hemodiyaliz	46 (63,9)		
Periton diyalizi	7 (9,7)		
Prediyaliz	19 (26,4)		

\bar{X} : Ortalama S: Standart sapma DM: Diyabetes mellitus HT: Hipertansiyon

Araştırma kapsamında toplam 72 hasta incelendi. İncelenen hastaların yaş ortalaması 63,18±15,46, ortancası 66 (min:20-maks:90) yıl olup %52,8'i (n=38) erkek, %47,2'si (n=34) kadındı ve erkek/kadın oranı 1,1'di. Hastaların %41,7'sinde (n=30) DM, %30,6'sında (n=20) HT varken %63,9'u (n=46) hemodiyaliz, %9,7'si (n=7) periton diyalizi alıyordu ve %26,4'ü (n=19) renal replasman tedavisi başlanmayan hastaydı (Tablo 4).

Araştırmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi WBC ortalaması 10311,9±5628,7 (bin/ μ L), ortancası 8410 (3300-29080) (bin/ μ L), eozinofil ortalaması 202,36±324,65 (eozinofil/ μ L), ortancası 110 (10-1950) (eozinofil/ μ L) iken CRP

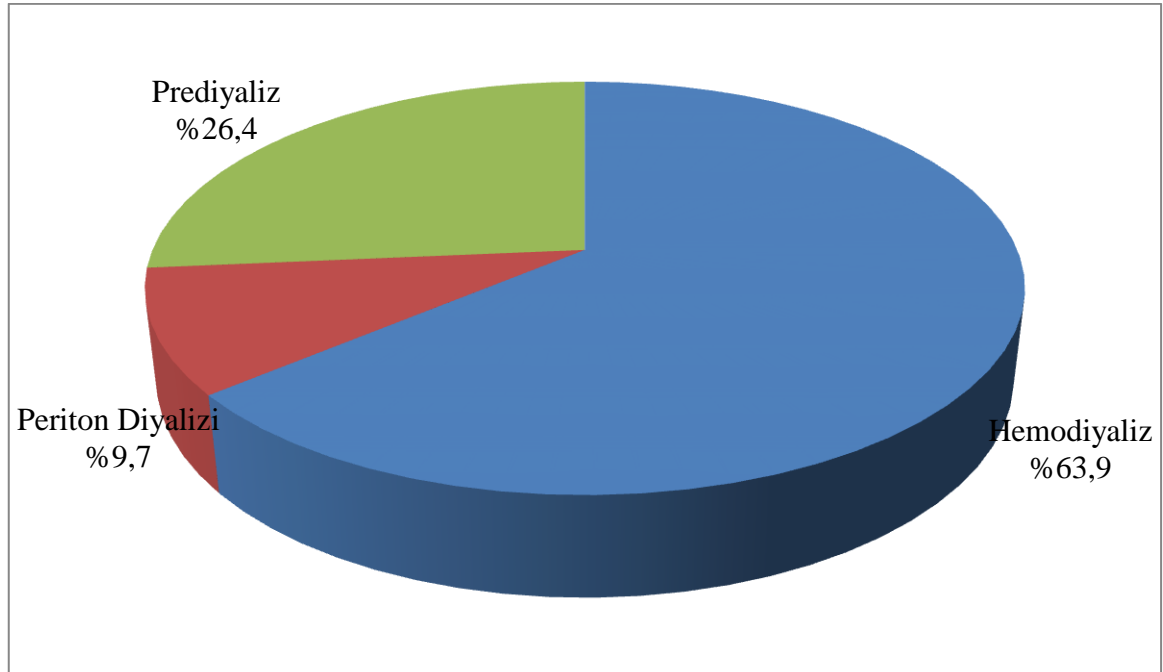
ortalaması 105,05±84,72 (mg/L), ortancası 81 (3-305) (mg/L), prokalsitonin ortalaması 11,68±32,22 (pg/ml), ortancası 0,75 (0,10-218,90) (pg/ml) ve ESH ortalaması 80,44±29,82 (mm/saat), ortancası 84,5 (10-145) (mm/saat)'ti (Tablo 5).

Tablo 5. İncelenen Hastaların Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerleri Dağılımı

(n=72)	Tedavi Öncesi	
	$\bar{X}\pm S$	Medyan (min-maks)
WBC	10311,9±5628,7	8410 (3300-29080)
CRP	105,05±84,72	81 (3-305)
Prokalsitonin	11,68±32,22	0,75 (0,10-218,90)
Eozinofil	202,36±324,65	110 (10-1950)
ESH	80,44±29,82	84,5 (10-145)

\bar{X} : Ortalama; S: Standart sapma; WBC: Beyaz kan hücresi; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif

Hastaların %63,9'u (n=46) hemodiyaliz, %9,7'si (n=7) periton diyalizi almaktayken %26,4'ü (n=19) henüz renal replasman tedavisi başlanmayan hastalardı (Şekil 1).



Şekil 1. Diyaliz Türlerinin Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen hastaların ortalama $56,39 \pm 53,61$, ortanca 36 (6-276) aydır kronik böbrek yetmezliği mevcutken periton veya hemodiyaliz alan 53 hasta ortalama $35,21 \pm 51,51$, ortanca 3 (1-180) aydır diyaliz almaktaydı. Hemodiyaliz uygulanan hastaların hastaneye yatışları sırasında kullanılan damar ulaşım yolları Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Diyaliz Alan Hastaların Hastanedeki Vasküler Yolları

(n=53)	Sayı	%
Vasküler Yol-Hastane		
Geçici Juguler Kateter	22	41,5
Kalıcı Juguler Kateter	11	20,8
Geçici Femoral Kateter	7	13,2
Nativ Arterio-Venöz Fistül	5	9,4
Kalıcı Femoral Kateter	2	3,8
Damar Yolu Yok	6	11,3
%: Yüzde		

Hastaların %41,7'sinde (n=30) Diabetes mellitus ve %27,8'inde (n=20) hipertansiyon mevcutken %6,9'unda (n=5) ürolojik bir hastalık, %4,2'sinde (n=3) nefrit, %2,8'inde (n=2) polikistik böbrek hastalığı ve %16,6'sında (n=12) diğer primer böbrek hastalıklarından birisi mevcuttu. Hastaların eşlik eden hastalıkları sorgulandığında %72,2'sinde (n=52) başka hastalık olmadığı anlaşılırken %22,2'sinde (n=16) koroner arter hastalığı, %2,8'inde (n=2) multipl myelom ve yine %2,8'inde (n=2) kronik obstruktif akciğer hastalığı olduğu görüldü.

Tablo 7. Hastaların Enfeksiyon Kaynakları ve Bazı Klinik Özellikleri

(n=72)	Sayı	%
Enfeksiyon Kaynağı		
Akciğer	15	20,8
İdrar yolları	13	18,1
Kateter	11	15,3
Periton	5	6,9
Diğer	28	38,9
Primer Yatış Nedeni		
Enfeksiyon	38	52,8

Üremik semptomlar	25	34,7
Volüm yüklenmesi	9	12,5
Enfeksiyonun Gelişim Zamanı		
Yatış öncesi	38	52,8
Yatış sonrası	34	47,2
Son Zamanlarda İmmünsüpresif Kullanımı		
Yok	65	90,3
Var	7	9,7
Tedavi Sonucu		
Şifa İle Taburcu	66	91,7
Vefat	6	8,3
%Yüzde		

Hastaların %20,8'inde (n=15) akciğer, %18,1'inde (n=13) idrar yolları, %15,3'ünde (n=11) kateter ve %6,9'unda (n=5) periton enfeksiyonu mevcutken %38,9'unun (n=28) enfeksiyonu vücudun diğer bölgelerinden kaynaklanıyordu. İncelenenlerin %52,8'inin (n=38) primer yatış nedeni enfeksiyondur ve %47,2'inde (n=34) nazokomiyal enfeksiyon gelişti. İncelenenlerin %9,7'si (n=7) son zamanlarda immünsüpresif kullanmıştı. Tedavi sonucu hastaların %91,7'si (n=66) şifa ile taburcu olurken %8,3'ü (n=6) yaşamını kaybetti (Tablo 7).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası CRP ile prokalsitonin değerlerinin dağılımı Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8. Tedavi Öncesi ve Sonrası CRP ile Prokalsitonin Değerlerinin Dağılımı

(n=72)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)	
CRP (mg/L)	81 (3-305)	40 (3-214)	<0,001
Prokalsitonin (pg/ml)	0,75 (0,10-218,90)	0,40 (0,05-150,00)	<0,001

Araştırma kapsamında incelenen hastaların tedavi öncesiyle tedavi sonrası arasında CRP ve prokalsitonin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). Tedavi sonrası CRP ve prokalsitonin değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı (Tablo 8).

Araştırma kapsamında incelenen hastaların tedavi öncesindeki CRP ve prokalsitonin değerlerinden tedavi sonrasındaki değerleri çıkarılarak değişimleri

hesaplandı. Cinsiyetler arasında tedavi öncesi ve sonrası CRP ile prokalsitonin farklarının dağılımında erkek ve kadın hastalar arasında tedavi öncesiyle sonrası CRP ile prokalsitonin farkı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Diyaliz türleri arasında tedavi öncesi ve sonrası CRP ile prokalsitonin farklarının dağılımı Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 9. Diyaliz Türleri Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası CRP ile Prokalsitonin Farklarının Dağılımı

	Hemodiyaliz (n=46)	Periton Diyalizi (n=7)	Prediyaliz (n=19)	p
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
CRP Farkı (mg/L)	44 (-204,32;255)	53 (-133;140)	16 (-138;195)	0,357
Prokalsitonin Farkı (pg/ml)	0,50 (-35,51;68,90)	2,22 (-0,01;35,00)	0,28 (-0,48;115,50)	0,274

Hemodiyaliz ve periton diyalizi alan hastalar ile prediyaliz aşamasındakilerin tedavi öncesiyle sonrası CRP ile prokalsitonin farkları benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Diyaliz alan hastaların hastanedeki vasküler yolları arasında tedavi öncesi ve sonrası CRP ile prokalsitonin farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Diyabetes mellitusu olan ve olmayan hastalar arasında tedavi öncesi ve sonrası CRP ile prokalsitonin farklarının dağılımı tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Diyabetes Mellitusu Olan ve Olmayan Hastalar Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası CRP ile Prokalsitonin Farklarının Dağılımı

	DM		p
	Yok (n=42)	Var (n=30)	
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
CRP Farkı (mg/L)	40,2 (-204,32;255)	54 (-95;254)	0,224
Prokalsitonin Farkı (pg/ml)	0,48 (-35,51;68,90)	0,47 (-0,35;115,5)	0,828

Diyabetes mellitusu olanlarla olmayan hastaların tedavi öncesiyle sonrası CRP ile prokalsitonin farkı benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Kültürde üreme durumları arasında tedavi öncesi ve sonrası CRP ile prokalsitonin farklarının dağılımı tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Kültürde Üreme Durumları Arasında Tedavi Öncesi ve Sonrası CRP ile Prokalsitonin Farklarının Dağılımı

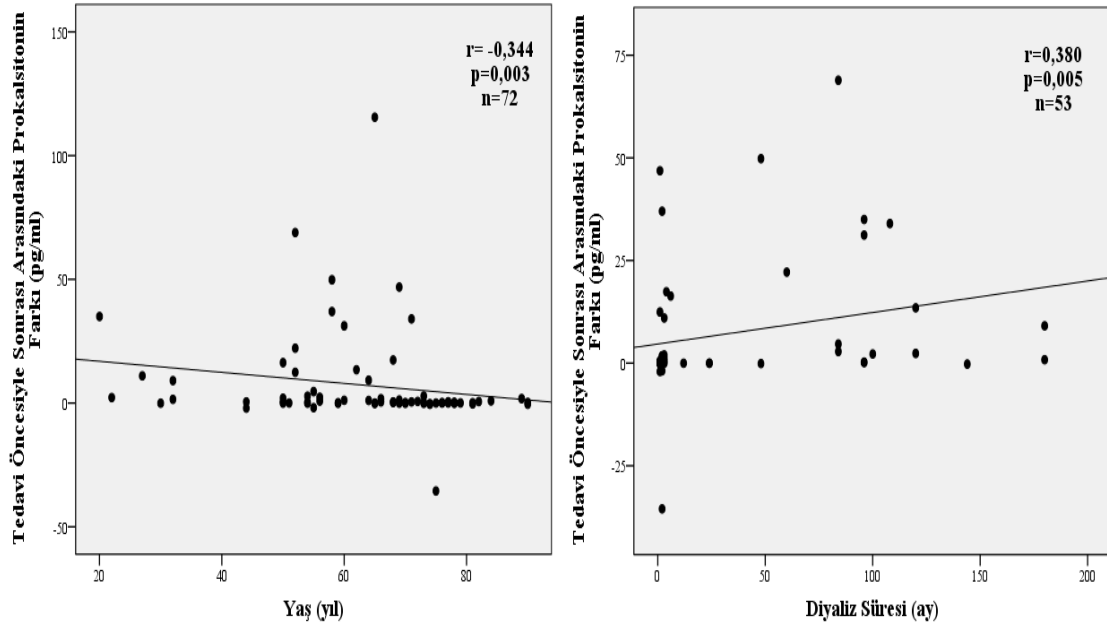
	Kültürde Üreme		p
	Yok (n=21)	Var (n=51)	
	Medyan (min;maks)	Medyan (min;maks)	
CRP Farkı (mg/L)	17,7 (-204;214)	53 (-133;255)	0,028
Prokalsitonin Farkı (pg/ml)	0,20 (-35,51;49,82)	0,59 (-2,05;115,50)	0,061

İncelenen hastalardan alınan örneklerden elde edilen kültürlerde üreme olanlarla olmayanlar arasında tedavi öncesiyle sonrası arasındaki CRP farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Kültürde üremesi olan hastaların CRP değeri olmayanlardan anlamlı olarak daha fazla azalmıştı. Diğer taraftan hastalardan kültürde üremesi olanlarla olmayanlar arasında prokalsitonindeki değişim açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11).

Kültürde üremesi olmayan hastaların yaş ortancası 70 (44-89) yıl iken %71,4’ü (n=15) erkekti. Bu hastaların kronik böbrek yetersizliği süresi ortanca 24 (6-144) ay, diyaliz alan 14 hastanın diyaliz süresi ise; ortanca 2 (1-144) aydı. Hastaların diyaliz türlerine bakıldığında kültürde üremesi olmayanların %66,7’si (n=14) hemodiyaliz alırken %33,3’ü (n=7) renal replasman tedavisi almayan hastaydı ve periton diyalizi alan hasta yoktu. Bu hastaların %28,6’sında (n=6) DM mevcuttu. Kültürde üremesi olan 51 hastanın ise yaş ortancası 65 (20-90) yıl olup %45,1’i (n=23) erkekti. Kronik böbrek yetmezliği süresi ortanca 48 (6-276) ay, diyaliz alan 39 hastanın diyaliz süresi ise; ortanca 3 (1-180) aydı. Kültürde üremesi olan hastaların %62,7’si (n=32) hemodiyaliz, %13,8’i (n=7) periton diyalizi alırken %23,5’i (n=12) prediyaliz hastasıydı. İncelenen hastalardan kültürde üremesi olanlarla olmayanların yaşları, cinsiyetleri, kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz alanların diyaliz süreleri, diyaliz türleri ve DM durumları benzerdi ($p>0,05$).

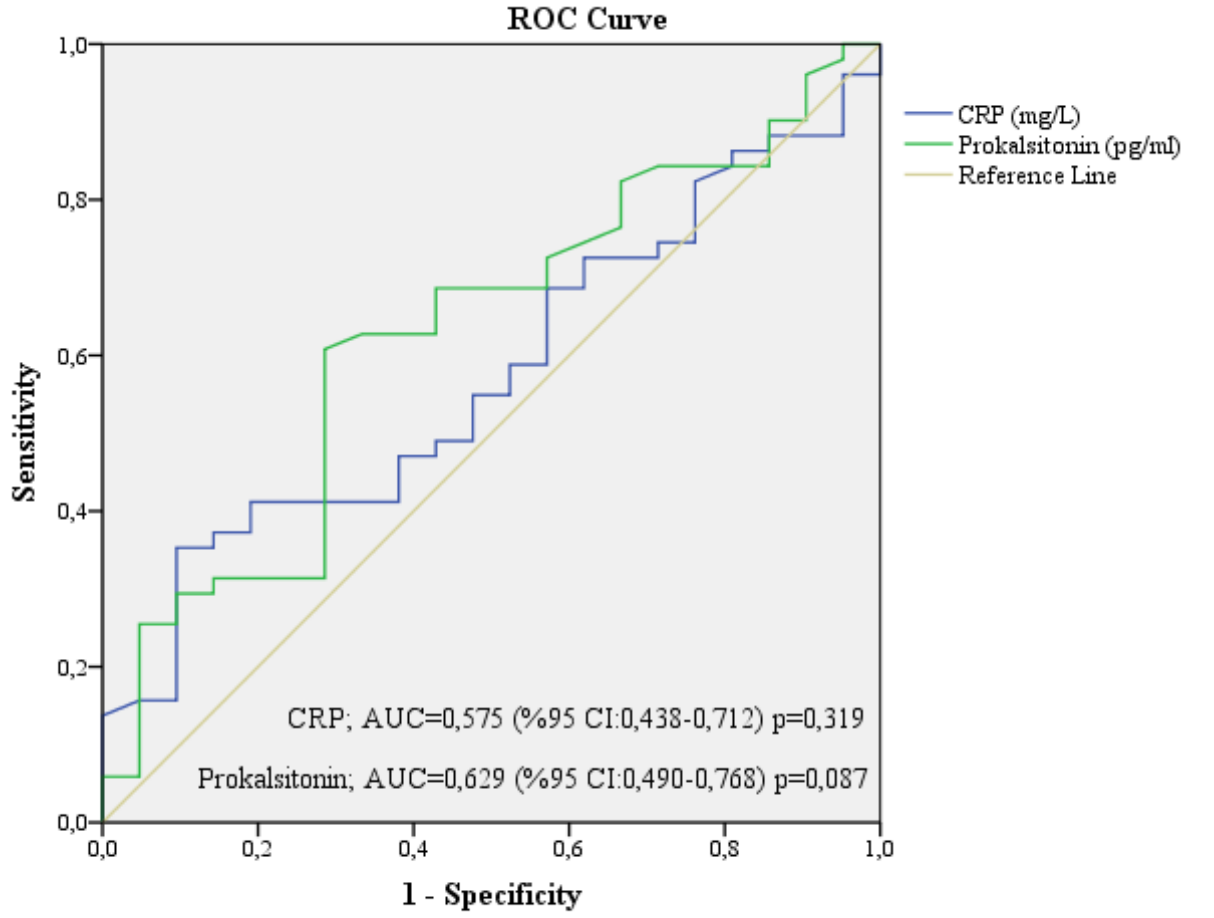
Araştırma kapsamında incelenen hastaların yaşları, kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz alanların diyaliz süreleri ile tedavi CRP ve prokalsitonin farkları arasındaki ilişki

değerlendirildi. Buna göre; prokalsitonin farkı ile yaş arasında negatif yönde, orta düzeyde ($r = -0,344$), yine prokalsitonin farkı ile diyaliz süresi ve CRP farkı arasında pozitif yönde, orta düzeyde (sırasıyla $r = 0,380$, $r = 0,502$), KBY süresi ile diyaliz süresi arasında pozitif yönde, güçlü düzeyde ($r = 0,748$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0,05$) (Şekil 2).



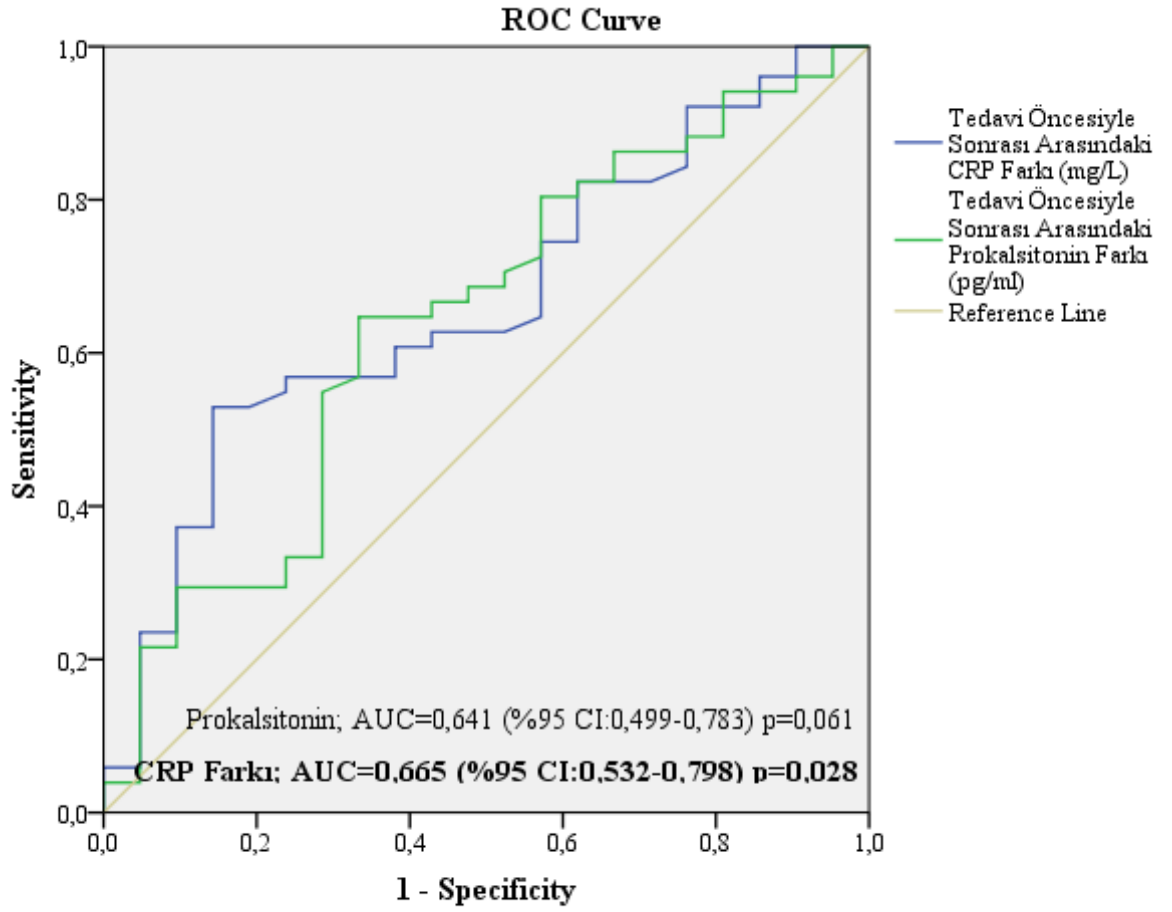
Şekil 2. Tedavi Öncesiyle Sonrası Arasındaki Prokalsitonin Farkı ile Yaş ve Diyaliz Süresi Arasındaki İlişki

Araştırma kapsamında incelenen hastaların tedavi öncesi CRP ve prokalsitonin değerlerinin kültürde üreme durumuna karar verdirici özellikleri ROC analizi ile değerlendirildi. Buna göre hem CRP değerinin hem de prokalsitonin değerinin kültürde üreme durumuna karar verdirici özelliğinin olmadığı saptandı (CRP; Eğri altında kalan alan (AUC)=0,575 (%95 Güven Aralığı (CI): 0,438-0,712), $p = 0,319$, Prokalsitonin; AUC=0,629 (%95 CI:0,490-0,768), $p = 0,087$) (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların Tedavi Öncesi CRP ve Prokalsitonin Değerlerinin Kültürde Üreme Durumuna Karar Verdirici Özelliği

Ayrıca hastaların tedavi öncesiyle sonrası CRP ve prokalsitonin değerlerindeki değişim miktarının kültürde üreme durumuna karar verdirici özellikleri ROC analizi ile değerlendirildi. Buna göre CRP'deki değişim miktarının kültürde üreme durumuna karar verdirici özelliğinin olduğu, prokalsitonindeki değişim miktarının ise olmadığı saptandı (CRP değişim miktarı; Eğri altında kalan alan (AUC)=0,665 (%95 Güven Aralığı (CI): 0,532-0,798), p=0,028, Prokalsitonin; AUC=0,641 (%95 CI:0,499-0,783), p=0,061) (Şekil 4).



Şekil 4. Tedavi Öncesiyle Tedavi Sonrası CRP ve Prokalsitonin Değişim Miktarının Kültürde Üreme Durumuna Karar Verdirici Özelliği

CRP değişim miktarı için belirlenen kesme değerleri ve bu değerlere göre hesaplanan sensitivite, spesifisite, pozitif (PPD) ve negatif prediktif (NPD) değerleri tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Belirlenen Kesme Değerlerine Göre CRP Değişim Miktarının Kültürde Üreme Durumu İçin Sensitivite, Spesifisite, Pozitif ve Negatif Prediktif Değerleri

CRP Kesme Değeri	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)
12,00	72,5	42,9	75,5	39,1
19,35	62,7	52,4	76,2	36,7
44,00	56,9	76,7	80,6	38,9

%; Yüzde; PPD: Pozitif prediktif değer; NPD: Negatif prediktif değer

Tedavi öncesiyle sonrası arasındaki CRP değişim miktarı 12'nin üzerinde olduğunda kültürde üreme durumuyla ilgili sensitivite değeri %72,5, spesifisite değeri %42,9, PPD %75,5 ve NPD %39,1'di. Bu değerler 19,35 kesme değerine göre sırasıyla %62,7, %52,4, %76,2 ve %36,7 iken 44,00 kesme değerine göre sırasıyla %56,9, %76,7, %80,6 ve %38,9'du (Tablo 12).

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon değerinin azalmasına bağlı olarak, böbreğin temel fonksiyonlarının bozulmasıyla kendini gösteren, kronik, ilerleyici bir hastalıktır. Kronik böbrek hastalığı üç ay veya daha uzun süre glomerül filtrasyon hızının $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altında seyrettiği klinik durum olarak tanımlanır (Akpolat ve ark. 1999). Kronik böbrek hastalığında en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler olaylar olmakla birlikte enfeksiyon da mortalite nedenleri arasında ikinci sırada yerini almaktadır.

KBH hastalarında enfeksiyona bağlı mortalitenin bu kadar yüksek olması kısa sürede ve etkin tanı koymada yararlı olabilecek laboratuvar değerlerine ihtiyacı ortaya çıkarmıştır. Bakteriyel enfeksiyonlarda tanı koymada altın standart yöntem hala kültürdür. Ancak kültür yönteminin de çeşitli kısıtlayıcı özellikleri vardır. Bunlardan birincisi kültür sonucu için yaklaşık 48 saate ihtiyaç olmasıdır. Kültür sonuçlarının beklenmesi antibiyoterapinin gecikmesine sebep olabileceğinden klinik sepsis tanısı alan hastalarda tercihen ilk bir saat içinde ampirik antibiyotik tedavisine başlanması önerilmektedir (Dellinger ve ark. 2013). Diğer bir kısıtlayıcı özelliği ise kültür sonucu ile mutlaka mikrobiyoloji laboratuvarına ihtiyaç olmasıdır ki özellikle diyaliz merkezlerinin hastanelerden bağımsız olarak hizmet vermesi nedeniyle kültürün mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılması sorun oluşturabilir. Başka kısıtlayıcı özellik ise yanlış negatif sonuçlarının çıkmasıdır. Özellikle antimikrobiyal tedavi başlanması sonrasında alınan kültürlerde ya da yeterli miktarda örnek alınmayan kültürlerde yanlış negatif sonuçlar çıkabilmektedir. Ayrıca yanlış pozitifliklerde de gereksiz antimikrobiyal tedavi verilmiş olur (Li ve ark. 1995; Paolucci ve ark. 2010). Tüm bu sebeplerden dolayı özellikle KBH hastalarının enfeksiyon tanısının hızla konmasına da ihtiyaç duyulmaktadır. Kültür sonucunun beklenmeden enfeksiyon hastalıklarının tanısı ve izleminde en yaygın iki gösterge olan CRP ve PCT'in kronik böbrek hastalarındaki tanısal değeri çalışmamızda araştırılmıştır.

Akut faz reaktanlarından CRP konsantrasyonu inflamasyon için çok yararlı, özgül olmayan bir biyokimyasal belirteçtir. CRP ölçümü organik hastalık taramasında,

inflamasyon ve enfeksiyon tedavisine cevabın takibinde, immün sistemi baskılanmış kişilerde eşlik eden enfeksiyon takibinde önemli katkılar sağlar (Pepys MB, Hirschfield GM. 2003).

PCT bakteriyel enfeksiyon göstergesi olarak tanımlanmıştır ve bakteriyel enfeksiyona özgün olduğu kabul edilmektedir (Simon L. ve ark. 2004). Sistemik bakteriyel enfeksiyonda 3-6 saatte serumda yükselir ve lokal enfeksiyon, otoimmün hastalık veya viral enfeksiyonlarda yükselmez (Mitaka C. 2005).

Araştırmamız kapsamında incelenen hastaların tedavi öncesiyle tedavi sonrası arasında CRP ve PCT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Tedavi sonrası CRP ve PCT değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı. Bu sonuçlarla CRP ve PCT değerlerinin düşmesi tedaviye yanıt olarak değerlendirildi.

Kronik böbrek hastalarında tekrarlayan ve kronik inflamatuvar durum mevcuttur. Renal fonksiyonlarda bozulma ile inflamatuvar yanıt artar. Bunun altında yatan çokça sebep olabilir. Bunlardan bazıları: proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımında artması, oksidatif stres, protein enerji malnutrisyonu, özellikle vasküler girişim yolu kaynaklı enfeksiyonların sık görülmesi nedeni ile enfeksiyon sebeplerinin değişmesi, proinflamatuvar sitokinlerin böbrekten atılımının azalması, antioksidan seviyelerinin azalması, eşlik eden hastalıkların olmasıdır. Hemodiyalize giren hastalarda ise; geçirgenlik seviyesi az olan membranların kullanımı, düşük kalitede diyaliz sıvılarının kullanımı ve geri difüzyon veya geri filtrasyon yoluyla kontaminasyon olması, damar yollarının kronik ve tekrarlayıcı enfeksiyonların kaynağı olması kronik inflamatuvar durumu tetikleyen faktörler olarak sıralanabilir. Periton diyalizine giren hastalarda ise tekrarlayan aşikar veya latent peritonit ataklarının veya periton diyaliz kateteri ile ilişkili enfeksiyonların olması, biyoyumlu ya da endotoksin içeren diyaliz solüsyonlarına maruz kalma, rezidüel böbrek fonksiyonunun kaybı ve vücutta sıvı artışı kronik inflamatuvar durumu tetikleyici faktörlerdir. Kronik böbrek hastalarında kronik inflamasyonun zeminde olması nedeni inflamatuvar durum ile inflamatuvar olmayan durum ayırımında kullanılacak belirteçlerin seviyesi hakkında ortak görüş

bulunmamakla birlikte çeşitli çalışmalar mevcuttur (Kovesdy ve ark 2106 Up To Date). 91 hemodiyaliz hastasını içeren çalışmada enfeksiyon işareti olarak CRP değerinin 5 mg/l ve üzeri olması uygun bulunmuştur (Yehun ve ark. 2000). Başka bir çalışmada ise 240 periton diyalizi hastası ileriye dönük incelenmiş ve ortalama CRP değeri 7 mg/l olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma boyunca kardiyovasküler hastalık geçirenlerde ortalama anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Ducloux ve ark. 2002). Diğer bir çalışmada ise periton diyalizi ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda ortalama interlökin 6 (IL-6) değerinin 7.2-5.6 pg/ml tespit edilmiş ve yüksek IL-6 değeri olan hastalarda mortalite oranının arttığı görülmüştür (Pecoits-Filho ve ark. 2002). 230 hemodiyaliz hastası ile diyalize girmeyen 28 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada ise hemodiyaliz hastalarında IL 1, 2, 4, 5, 6, 12 ve 13 ile tümör nekroz faktör (TNF) alfanın anlamlı derece yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kimmel ve ark. 1998).

Herget-Rosenthal ve arkadaşlarının (2001) ve de Lavin-Gomez ve arkadaşlarının (2011) yaptığı çalışmalarda PCT seviyesinin kronik böbrek hastalıklı hastalarda yüksek olduğu ve diyaliz sonrası PCT seviyesinin düştüğü gözlemlenmiştir. Bu durum her hastada aynı PCT kesme değerinin kullanılmasının uygun olmadığını göstermektedir (Herget-Rosenthal ve ark. 2001; Lavin-Gomez ve ark. 2011). Lee ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı çalışmada kronik böbrek hastalığı olan hastalarda enfeksiyon tanısı konmasında PCT kesme değerinin 0.5 ng/ml yerine 0.75 ng/ml olarak kullanılmasının daha uygun olacağı tespitine varılmıştır (Lee ve ark. 2014). Ancak Dumea ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PCT kesme değerinin en uygun pozitif ve negatif prediktif değerinin 0.5 ng/ml olduğu sonucuna varılmıştır (Dumea ve ark. 2014).

Çalışmamızda son dönem böbrek hastalıklı hastaların vasküler diyaliz yollarının enfeksiyon yanıt değerlendirilmesinde etkili olup olmadığını inceledik. Daha önceUSRDS'nin 2008 ve 2009 yıllarında yayınladığı raporlarda hemodiyaliz hastaları periton diyaliz hastalarına göre daha fazla kan dolaşım enfeksiyonu riskine sahiptirler. Hemodiyalize giren hastalardan santral venöz kateteri olan hastalarda kan dolaşım enfeksiyon riski AVF olan hastalara göre daha yüksek tespit edilmiştir (Taylor ve ark.

1998). Çalışmamızda vasküler yol ile enfeksiyon yanıtının anlamlı ilişkisi olmadığı sonucuna ulaştık. Bu anlamda yapılan ilk çalışmadır. Ancak PCT değerinin diyaliz tedavisinde kullanılan membranlardan da etkilenebileceği başka çalışmalarda ortaya konulmuştur. Örneğin yüksek akım membran ile yapılan hemodiyaliz sonrasında kan PCT seviyesinin düşük akım membrana göre daha fazla azaldığı ortaya konulmuştur (Eberhard ve ark 1997; Montagnana ve ark. 2009).

Ayrıca çalışmamızda tedaviye yanıt olarak değerlendirdiğimiz PCT ve CRP farkının kronik böbrek hastalığı süresi, yaş, diyalize girenlerin diyaliz süresi ile ilişkisini değerlendirdik. Sonuç olarak hastalarımızda PCT farkının yaş ile negatif yönde orta düzeyde ilişki saptandı. Yani yaş arttıkça hastalarda enfeksiyona yanıt olarak değerlendirdiğimiz PCT değerindeki düşüş azalmıştı. PCT farkı ile diyaliz süresi ve CRP farkı arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Yani diyaliz süresi arttıkça enfeksiyon yanıtı artmaktaydı. Literatürde buna yönelik çalışma olmadığından objektif karşılaştırma yapamadık.

Daha önce Öksüz ve arkadaşlarının yaptığı 809 ateş yüksekliği olan hasta içeren CRP ve PCT'nin; kültürde üremeyi ve kontaminasyon ile gerçek bakteriyemiyi öngörmeye etkin olup olmadığını değerlendiren prospektif çalışmada; CRP ve PCT değerinin kültürde üreme olan ve olmayan grubu karşılaştırıldığında üremeyi öngörmeye etkin olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada PCT'nin CRP'ye göre kültürde üremeyi öngörmeye daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Bahsedilen çalışmada özellikle PCT kontaminasyonun gerçek bakteriyemiden ayrılmasında da önemli olduğu tespit edilmiştir. Ancak çalışmaya alınan hastaların sadece % 6 sı böbrek hastalığına sahip olup böbrek hastalığı ayrıntısından bahsedilmemiştir (Öksüz ve ark. 2014).

Kronik böbrek hastalıklı hastalarda enfeksiyon tanısı sistemik bulgular özgül olmadığından oldukça zordur. Çoğu kez inflamatuvar belirteçler üremiden etkilenebilir (Lu X-L ve ark. 2012). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kronik böbrek hastalığı olan hastalarda PCT ve CRP yanıtının kültürde üremeyi öngörmedeki etkisine bakılmamıştır. Bizim çalışmamızda PCT yanıtının kültürde üremeyi öngörmediği tespit edilmekle

birlikte CRP yanıtının kültürde üremeyi öngördüğü ROC analizi ile tespit edilmiş ve CRP kesme değeri 12'nin pozitif prediktif değeri %75.5; negatif prediktif değeri %39.1, CRP kesme değeri 19.35'in pozitif prediktif değeri %76.2; negatif prediktif değeri %36.7 ve CRP kesme değeri 44'ün pozitif prediktif değeri %80.6; negatif prediktif değeri %38.9 bulunmuştur. Çalışmamız bu inflamatuvar belirteçlerin kronik böbrek hastalarında kültürde üreme durumuna göre değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamızda kronik böbrek hastalarında enfeksiyon nedeniyle tedavi verildikten sonra CRP ve PCT düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşme olduğunu, CRP değerindeki değişimin kültürde üreme olmasıyla ilişkili olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda hasta sayısının sınırlı olması, prospektif olarak klinik ve laboratuvar yanıtlarının daha ayrıntılı değerlendirilememesi en önemli kısıtlılıklardır. Ancak literatürde kronik böbrek hastalarında enfeksiyon tanı ve tedavisinde inflamatuvar belirteçlerin kullanımına ait çalışma sayısı ve çalışmalara dahil edilen hasta sayısı son derece sınırlıdır. Kronik böbrek hastalarında enfeksiyonların ikinci önemli ölüm nedeni olmasına rağmen yeterli araştırma olmaması; özellikle sepsis tanı ve tedavisinde PCT'nin tedavi algoritmalarında kullanım eğilimi göz önünde bulundurulduğunda önemli bir handikaptır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda da inflamatuvar belirteçlerin tanı ve tedavi algoritmalarında kullanım değerini değerlendirecek çok sayıda hastayı içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Hohn ve ark. 2013; Prkno ve ark. 2013; Schuetz ve ark. 2013).

KAYNAKLAR

Akpolat T ve Utaş C (2001). "Diyaliz hakkında genel bilgiler, hemodiyaliz." Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 2: 306-320.

Akpolat T, Yalçın A.U. (1999) Kronik böbrek yetmezliği. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G(editörler). Nefroloji El Kitabı. 2.baskı, İstanbul: Nobel Kitapevi, 1999; 273-305.

Allon M. et al. (2003) HEMO Study Group: Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: Results of the HEMOStudy. J Am Soc Nephrol 14: 1863–1870,

Aouifi A. et al. (1999) Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. Br J Anaesth; 83:602-607

Aslam N. et al. (2006) Comparison of infectious complications between incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 1: 1226–1233

Bray Benjamin D. et al. (2014) How safe is renal replacement therapy? A national study of mortality and adverse events contributing to the death of renal replacement therapy recipients Nephrol Dial Transplant 29: 687–697

Bruce A. et al. (2010) A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis N Engl J Med Volume 363(7):609-619

Collins AJ. et al. (2010) Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. Am J Kidney Dis. ;55:S1–S420A6–A7.

Dalrymple LS. et al. (2010) Infection-related hospitalizations in older patients with ESRD. Am J Kidney Dis 56: 522–530

Dandona P. et al. (1994) Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* ; 79: 1605-1608

Davenport A (2009) Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis. The London, UK, peritonitis audit 2002–2003. *Perit Dial Int* 29:297–302

Dellinger RP. et al. (2013) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*; 39(2): 165-228 and *Crit Care Med* 2013; 41(2): 580- 637.

Ducloux D et al. (2002) C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*; 62:1417.

Dumea et al. (2014) Procalcitonin: diagnostic value in systemic infections in chronic kidney disease or renal transplant patients *Int Urol Nephrol* 46:461–468

Eberhard OK. et al. (1997) Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum*; 40:1250–6.

Eddie G. and R. (2014) Mackenzie T. Use of Procalcitonin in Patients With Various Degrees of Chronic Kidney Disease Including Renal Replacement Therapy *Clin Infect Dis.* 59 (12):1761-1767.

Erek ve ark. Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 2008. http://www.tsn.org.tr/folders/file/registry_kitap.pdf

Filiopoulos V, Vlassopoulos D. (2009) Inflammatory Syndrome in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Influence on Outcomes, *Inflammation & Allergy - Drug Targets*; 8, 369-382

Kovesdy et al. (2016) Inflammation in renal insufficiency Up To Date 2016

Friedrich KP, Ronald LP (2011) C-Reactive Protein and Mortality in Hemodialysis Patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) *Nephron Clin Pract*;117:c167–c178

Fysaraki M.et al. (2013) Incidence, clinical, microbiological features and outcome of bloodstream infections in patients undergoing hemodialysis. *Int J Med Sci.*;10 Suppl 12:1632–8.

Gupta K. et al (2011) International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicatedmcystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 52(5):e103–e120

Guz G. et al (2006) Procalcitonin and conventional markers of inflammation in peritoneal dialysis patients and peritonitis. *Perit Dial Int* 26:240–243

Herget-Rosental et al. (2001) Procalsitonin for accurate of infection in haemodialysis *Nephrol Dial Transplant* 2001 16;975-979

Hildebrand A. et al. (2010) Peritonitis and exit site infections in first nations patients on peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1988–1995

Hohn A. ve ark. (2013) Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infectious Diseases*, 13:158

Hor LI. et al. (2000) Mechanism of high susceptibility of iron-overloaded mouse to *Vibrio vulnificus* infection. *Microbiol Immunol.*;44(11):871–8.

Ismail N, Becker BN. (1994) Treatment options and strategies in uremia: current trends and future directions. *Semin Nephrol*; 14:292-299.

İliçin G. (1996) Kronik böbrek yetmezliği. Akoglu E, Süleymanlar G (editörler). *Temel İç Hastalıkları*. 2. baskı, İstanbul: Güneş Kitapevi; 1298-1308.

James MT. et al (2009) CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *Am J Kidney Dis* 54:24–32

Jaye DL, Waites KB. (1997) Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*;

Jones AE. et al (2007) Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 50:34–41

Kaylan N. (2005) Kardiyovasküler bir risk faktörü olarak CRP. *AII Konseyi Bülten*.;9(1):1-4.

Kimmel et al. (1998) Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*; 54:236.

Klevens RM. et al. (2008) Dialysis Surveillance Report: National Healthcare Safety Network (NHSN)-data summary for 2006. *Semin Dial*.;21 Suppl 1:24–8.

Kono T. et al. (1999) Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int*.;41(5):496-499.

ISPD Guidelines/Recommendations (2010) Peritoneal dialysis related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 30:393

Larsson S. et al (1992) C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*.(275):237-42.

Lavin Gomez et al. (2011) Inflammation Markers, Chronic Kidney Disease, and Renal Replacement Therapy Advances in Peritoneal Dialysis, Vol. 27

Lu X-L. et al (2012) Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 28:122–129

Meisner M. (2000) Procalcitonin: a new innovative infection parameter. In: Meisner M, ed. *Biochemistry*. Stuttgart: Brahms Diagnostica;: 15

Mitaka C. (2005) C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*;17-29.

Montagnana M. et al. (2009) Procalcitonin values after dialysis in closely related type of dialysis membrane. *Scand J Clin Lab Invest* ; 69:703–7.

Oczenski W. et al (1998) Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* ; 15: 202-209

Paolucci M. et al (2010) Conventional and molecular techniques for the early diagnosis of bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 36S:S6–S16,

Pepys MB, Hirschfield G(2003) C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*; 111(12): 1805-12.

Pisoni RL. et al.(2002) Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int*; 61: 305-316.

Povoa P.(2006) C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive care med.* 2002;28(3):235-43.

Prkno A. ve ark. (2013) Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* , 17:291

Raluca D. et al. (2014) Procalcitonin: diagnostic value in systemic infections in chronic kidney disease or renal transplant patients *Int Urol Nephrol* 46:461–468

Rifai N et al. (1999) :Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem*; 45: 2136–2141.

Rojas L et al. (2013) Bloodstream infections in patients with kidney disease: risk factors for poor outcome and mortality. *J Hosp Infect.*;85:196–205.

Schuetz P. et al. (2013) Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis. *Curr Opin Crit Care*. Oct;19(5):453-60

Serdengeçti K. et al. (2011) Türkiye’de Nefroloji- Diyaliz ve Transplantasyon Raporu, İstanbul, Türk Nefroloji Derneği Yayınları: 61–70

Simon L. et al (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*; 39: 206-217

Steel DM, Whitehead AS. (1994) The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today*. Feb;15(2):81-88.

Stone WJ, Hakim RM. (1995) Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. *The Principles and Practice of Nephrology*, Jacobson RH, Striker EG, Klahr S (eds). St. Louis: Mosby Year Book; 653.

Süleymanlar G ve ark. (2010). "A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey - the CREDIT study." *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Süleymanlar G. ve ark. (2014). "Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2013." *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*: 7-8.

Tang H et al (2009) Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 37:497–507

Ulusoy S. ve ark. (2005) Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği, Damar İçi Kateter Enfeksiyonlarının Önlenmesi Çalışma Grubu. Damar içi kateter enfeksiyonlarının önlenmesi kullanım kılavuzu. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2005; 9(Ek 1):E3-32.

U.S. Renal Data System: USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2011

Viallon A. et al. (1999) High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*; 28: 1313-1316

Williams VR. et al. (2011) The impact of treatment modality on infection-related hospitalization rates in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 31: 440–449,

Woodhead M. et al. (2011) Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 17(Suppl 6):E1–E59

Xue H, et al. (2013) Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications. *Am J Kidney Dis*;61 Suppl 1:123–30.

Yeun JY et al. (2000) C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*; 35:469.

Zawada ET. (1994) Indications for dialysis. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Boston: Little Brown and Company; 3-30

ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Sultan Naza
Soyad:	SİPAHİ
Doğum Yeri:	SAMSUN
Doğum Tarihi:	11/07/1986
Görev Yeri:	OMÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	sultanaza@hotmail.com

Tarih	Akademik Eğitim
2004-2010	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
2011-2015	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.	
Akademik Ünvanları	
İş Tecrübesi	
2010-2011	Edirne 112 Komuta Kontrol Merkezi- 3 No lu Acil Sağlık İstasyonu
2011-	Ondokuz Mayıs Üniveritesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Varsa, Araştırmacı Olarak Katıldığı Klinik Araştırmalar	