

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYALİZ HASTALARINDA PRESEPSİN DÜZEYLERİNİN
ENFEKSİYONLARLA İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Asiye UZUN

Trabzon-2024

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYALİZ HASTALARINDA PRESEPSİN DÜZEYLERİNİN
ENFEKSİYONLARLA İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Asiye UZUN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. R. Kübra KAYNAR**

Trabzon-2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında değerli tavsiyeleri, katkıları, yönlendirmeleri ile destek olan ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Kübra KAYNAR'a

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma;

Tez süresince hasta takibime yardımcı olan, desteklerini esirgemeyen Hemodiyaliz Ünitesi Sorumlusu Songül ARSLAN başta olmak üzere tüm diyaliz hemşirelerine;

Asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve pek çok anıyı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde çok büyük role sahip olan başta annem olmak üzere sevgili aileme;

En içten duygularla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Asiye UZUN

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda HD'ye giren hastaların enfeksiyon olmadıkları dönemde ve takiplerinde enfeksiyon oldukları dönemde de presepsin ölçümü yapılarak HD hastalarının enfeksiyon olmayan ve enfeksiyon olan dönemdeki presepsin düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Aynı zamanda sağlıklı kontrol grubunda da presepsin ölçümü yapılarak sağlıklı kontrol grubu ile HD hastaları arasında presepsin düzeylerinin karşılaştırması yapılarak HD hastalarının enfeksiyon dönemlerindeki presepsinin eşik değerinin bulunması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Eylül 2021-Haziran 2023 tarihleri arasında KTÜ Farabi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde rutin HD'ye giren 26 hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubu alındı. HD hastalarının enfeksiyon olmadıkları dönemde tam kan sayımı, geniş biyokimya (kreatinin, albümin, CRP, vs. gibi), prokalsitonin ve presepsin için kan alındı. Presepsin ve prokalsitonin için alınan numuneler santrifüjlenerek -80 ° C'de saklandı. Hastaların takibinde enfeksiyon gelişen dönemde aynı işlemler tekrarlandı. Sağlıklı kontrol grubundan aynı parametreler çalışıldı. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri (lökosit, nötrofil sayısı, albümin değeri, CRP, vs. gibi) hasta takip formuna kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki toplam 51 kişinin %23,5'i (n=12) kadın %76,5'i (n=39) erkek idi. Sağlıklı kontrol grubunun lökosit sayısı 5930 (4290-9500) / μ l, nötrofil sayısı 3206 $\pm$ 751/ μ l, albümin düzeyi 44,6 $\pm$ 1,94 g/L, CRP düzeyi 1,000 (0,50-8,00) mg/L, presepsin düzeyi 6,762 $\pm$ 1,81 ng/mL, HD hastalarının lökosit sayısı 5845 (3490-9780) / μ l, nötrofil sayısı 3667 $\pm$ 1247/ μ l, albümin düzeyi 40,0 $\pm$ 5,42 g/L, CRP düzeyi 6,8 (0,3-34,1) mg/L, presepsin düzeyi 4,22 $\pm$ 2,14 ng/mL, prokalsitonin düzeyi 0,294 $\pm$ 0,166 μ g/L olarak tespit edildi. Takibinde enfeksiyon geçiren 13 HD hastasının herhangi bir enfeksiyon olmayan dönemde bakılan CRP düzeyi 10,63 $\pm$ 9,60 mg/L, presepsin düzeyi 3,86 $\pm$ 2,02 ng/mL, prokalsitonin düzeyi 0,33(0,12-0,6) μ g/L saptanmış olup enfeksiyon gelişen dönemde bakılan CRP düzeyi 105,08 $\pm$ 75,59 mg/L, presepsin düzeyi 4,81 $\pm$ 2,00 ng/mL, prokalsitonin düzeyi 0,75(0,13-27,9) μ g/L olarak saptandı.

Sonuç: Sağlıklı kontrol grubu ile hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemde bakılan albümin, CRP ve presepsin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p= 0,000$, $p= 0,000$, $p= 0,000$). Takibinde enfeksiyon

geçiren 13 HD hastasının herhangi bir enfeksiyon olmayan dönemde bakılan enfeksiyon belirteçleriyle enfeksiyon döneminde bakılan lökosit, nötrofil, CRP ve prokalsitonin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,001$, $p=0,000$, $p=0,002$).

Anahtar Kelimeler: Diyaliz, Enfeksiyon, Presepsin



SUMMARY

Objective: We planned to compare the presepsin levels of HD patients in the periods with and without infection. At the same time, presepsin was measured in the healthy control group, and presepsin levels were compared between the healthy control group and HD patients, aiming to find the threshold value of presepsin during the infection period of HD patients.

Materials and Methods: Our study included 26 patients who underwent routine HD at the KTU Farabi Hospital Hemodialysis Unit between September 2021 and June 2023, as well as 25 healthy controls. When HD patients did not have an infection, we took blood samples for complete blood count, comprehensive biochemistry (such as creatinine, albumin, CRP, etc.), procalcitonin, and presepsin. Samples taken for presepsin and procalcitonin were centrifuged and stored at -80°C . The same procedures were repeated during the period when the patients developed infection during follow-up. The same parameters were studied in the healthy control group. The patient's sociodemographic characteristics and laboratory parameters (such as leukocyte, neutrophil count, albumin value, CRP, etc.) were recorded in the patient follow-up form.

Findings: Of the 51 people in our study, 23.5% (n=12) were female and 76.5% (n=39) were male. The healthy control group had a leukocyte count of 5930 (4290-9500) / μL , a neutrophil count of 3206 ± 751 / μL , an albumin level of 44.6 ± 1.94 g/L, a CRP level of 1.000 (0.50-8.00) mg/L, and a presepsin level of 6.762 ± 1.81 ng/mL. The HD patients had a leukocyte count of 5845 (3490-9780) / μL , a neutrophil count of 3667 ± 1247 / μL , an albumin level of 40.0 ± 5.42 g/L, a CRP level of 6.8 (0.3-34.1) mg/L, a presepsin level of 4.22 ± 2.14 ng/mL, and a procalcitonin level of 0.294 ± 0.166 $\mu\text{g/L}$. In the 13 HD patients who had an infection during the follow-up, the CRP level measured during the period with no infection was 10.63 ± 9.60 mg/L, the presepsin level was 3.86 ± 2.02 ng/mL, and the procalcitonin level was 0.33(0.12-0.6) $\mu\text{g/L}$, while the CRP level measured during the period when the infection developed was 105.08 ± 75.59 mg/L, the presepsin level was 4.81 ± 2.00 ng/mL, and the procalcitonin level was 0.75(0.13-27.9) $\mu\text{g/L}$.

Conclusion: The difference between the albumin, CRP and presepsin levels of the healthy control group and hemodialysis patients measured during the infection-free period was statistically significant ($p= 0.000$, $p= 0.000$, $p= 0.000$, respectively). The difference between the infection markers measured during the infection period and the leukocyte, neutrophil, CRP and procalcitonin levels measured during the infection period in 13 HD patients who had an infection during the follow-up was statistically significant ($p= 0.007$, $p= 0.001$, $p= 0.000$, $p= 0.002$, respectively).

Keywords: Dialysis, infection, presepsin



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1. Tanım ve Evreleri	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Risk Faktörleri ve Etiyoloji	4
2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Böbreği Yerine Koyma Tedavileri	6
2.1.5. Hemodiyalizde Mortalite Nedenleri ve Oranları	10
2.2. Hemodiyaliz Hastalarında Sık Görülen Enfeksiyonlar	11
2.2.1. Enfeksiyonların Tanısı, Kliniği	12
2.3. Enfeksiyon Biyobelirteçleri	22
2.3.1. C-Reaktif Protein	22
2.3.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	24
2.3.3. Prokalsitonin	26
2.3.4. Lökosit Sayısı ve Nötrofil Sayısı	29
2.3.5. Presepsin	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi	38
3.2. Enfeksiyon Tanısı	39

3.3. Plazma Presepsin Düzeylerinin Belirlenmesi	41
3.4. Serum Prokalsitonin Düzeyinin Belirlenmesi	42
3.5. İstatistiksel Analiz	42
4.BULGULAR	44
5.TARTIŞMA	61
5.SONUÇ	71
7.KAYNAKÇA	76



KISALTMALAR LİSTESİ

AAO	: Albümin Atılım Oranı
AKO	: Albümin- Kreatinin Oranı
Anti-HBs	: Hepatit B yüzey antijenine karşı gelişmiş antikor
Anti-HCV	: Hepatit C virüsü antikor
Anti-HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü antikor
AV	: Arteriyovenöz
AVF	: Arteriovenöz fistülü
BKI	: Beden Kitle İndeksi
CAE	: Cerrahi Alan Enfeksiyonu
CLEIA	: Kemilüminesan Enzim İmmunoassay
COVID-19	: Yeni Koronavirüs Hastalığı
CREDIT	: Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevelansı Araştırması (Chronic Renal Disease In Turkey)
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EKG	: Elektrokardiografi
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GFH	: Glomerül Filtrasyon Hızı
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni

HD	: Hemodiyaliz
HPS	: Hemofagositik Sendrom
HT	: Hipertansiyon
IFN- γ	: İnterferon-gama
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IV	: Intravenöz
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
kDa	: Kilodalton
KDIGO	: Böbrek Hastalığı- Küresel Sonuçlarının İyileştirilmesi (Kidney Disease- Improving Global Outcomes)
Kİ-KDE	: Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonunu
mg	: Miligram
NAAT	: Nükleik asit amplifikasyon testi
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (National Health and Nutritional Examination Survey)
PD	: Periton Diyalizi
PMN	: Polimorfonükleer lökosit
RRT	: Böbreği Yerine Koyma Tedavisi (Renal Replasman Tedavisi)
sCD14-ST	: Çözünebilir CD14 alt tipi (soluble CD14 subtype)
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SIYS	: Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
TKP	: Toplum Kökenli Pnömoni
TLR	: Toll benzeri reseptörler
TND	: Türk Nefroloji Derneği

TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
ÜS YE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
WBC	: Beyaz kan hücresi
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. 2012 yılı Kidney Disease Improving Global Outcomes klinik uygulama kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri (3).....	2
Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında glomerül filtrasyon hızı ve albüminüri sınıflandırması (4)	3
Tablo 3. 2022 yılı sonu itibarıyla prevalan merkez hemodiyaliz hastalarının son dönem böbrek hastalığı etiyojisine göre dağılımı (170 merkezden elde edilen verilere göre) (24)	6
Tablo 4. 2022 yılı sonu itibarıyla renal replasman tedavisi uygulanan hastaların (çocuk hastalar dahil) renal replasman tedavi tipine göre dağılımı (24).....	8
Tablo 5. 2022 yılında ölen prevalan merkez HD hastalarının ölüm nedenlerine göre dağılımı (168 merkezden elde edilen verilere göre) (24)	11
Tablo 6. Çalışmaya alınan kişilerin demografik özelliklerinin dağılımı	45
Tablo 7. Hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ve Beden Kitle İndeksine göre karşılaştırması.....	46
Tablo 8. Hemodiyaliz ve sağlıklı kontrol grubunun aşılama, ek (komorbid) hastalık, viral seroloji durumları	47
Tablo 9. Hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırması.....	48
Tablo 10. Hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki ve enfeksiyon varlığındaki biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 11. Enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki bazal presepsin düzeylerinin karşılaştırılması	51
Tablo 12. Hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon dönemindeki hemoglobin ve presepsin düzeyi arasındaki korelasyon	52
Tablo 13. Hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan herhangi bir dönemdeki hemoglobin ve bazal presepsin düzeyleri arasındaki korelasyon	52
Tablo 14. Sağlıklı kontrol grubunun hemoglobin ve presepsin düzeyleri arasındaki korelasyon	53
Tablo 15. Normal dağılmayan değişkenler arasındaki korelasyon	54
Tablo 16. Normal dağılan değişkenler arasındaki korelasyon.....	56

Tablo 17. HD hastalarının ilk enfeksiyon varlığındaki enfektif parametreleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon.....59

Tablo 18. Presepsin, CRP, prokalsitonin farkı korelasyon tablosu.....60



ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Türkiye’de erişkin popölasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması) (12) 4
- Şekil 2.** Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığının insidansı ve prevalansı (27) 7
- Şekil 3.** Presepsin düzeyi belirlemede kullanılan standart grafik.....41



1. GİRİŞ

Sepsis, hemodiyaliz (HD) hastalarında önde gelen ölüm nedenidir; erken teşhis ve tedaviye başlama, sepsisli hastaların prognozunu iyileştirmek için gereklidir. Bu nedenle tanıda oldukça hassas biyolojik belirteçler gereklidir (1). Serum prokalsitonin (PCT) düzeyinde artış, sıklıkla enfeksiyonun varlığına işaret etse de ciddi travma, yanık veya cerrahi gibi sistemik inflamasyon yanıtı sendromunu uyaran çeşitli durumlarda da bu artış saptanmaktadır (2). Lökosit sayısı (WBC) ve C Reaktif Protein (CRP) seviyesi, enfeksiyon olmaksızın vücudun travmatik uyarılara tepkisinin bir yansıması olarak artabileceğinden bakteriyel enfeksiyon için spesifik bir biyobelirteç istenmektedir. Bu nedenle daha hassas tanı belirteçlerine ihtiyaç olup diyalize giren hastalarda serum presepsin düzeyi araştırılmaktadır (3). Kronik böbrek hastalığı (KBH) nedeniyle diyalize giren hastalardaki bazal presepsin seviyeleri, normal böbrek fonksiyonu olan kişilerin enfeksiyon durumlarındaki kadar yüksek bulunmuştur. Ancak enfeksiyonu olan diyaliz hastalarında eşik değeri bilinmemektedir.

Bu tez çalışması ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi HD ünitesinde HD'ye giren hastaların enfeksiyon olmadıkları dönemde ve takiplerinde enfeksiyon oldukları dönemde de presepsin ölçümü yapılarak HD hastalarının enfeksiyon olmayan ve enfeksiyon olan dönemdeki presepsin düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Aynı zamanda sağlıklı kontrol grubunda da presepsin ölçümü yapılarak sağlıklı kontrol grubu ile HD hastaları arasında presepsin düzeylerinin karşılaştırması yapılarak HD hastalarının enfeksiyon dönemlerindeki presepsinin eşik değerinin bulunması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Evreleri

Kronik Böbrek Hastalığı, glomerül filtrasyon değerinde azalmaya bağlı olarak böbreğin sıvı-solüt, asit-baz dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz hastalık durumudur (4).

Kronik böbrek hastalığı, üç ay veya daha uzun süre glomerül filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m²'den daha düşük olması ve/veya GFH 60 ml/dk/1,73 m²'den yüksek olsa bile böbreklerde üç aydan uzun süre fonksiyonel ya da yapısal işlev bozukluğu olmasıdır (5).

Böbreğin yapısal veya fonksiyonel bozukluğu için albüminüri (Albümin Atılım Oranı (AAO) ≥ 30 mg/24 saat; Üriner Albümin-Kreatinin Oranı (AKO) ≥ 30 mg/g), idrar sediment anormallikleri, tübüler bozukluklara bağlı anormallikler, histolojik olarak saptanmış anormallikler, görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler, böbrek nakli öyküsü belirteçlerinden bir ya da daha fazla olmasıdır (6).

Tablo 1. 2012 yılı Kidney Disease Improving Global Outcomes klinik uygulama kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri (3)

Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (AAO ≥ 30 mg/24 saat; AKO ≥ 30 mg/g) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFH azalması	GFH <60 ml/dk/1.73 m ²

AAO: Albümin Atılım Oranı, AKO: Albümin-Kreatinin Oranı, GFH: Glomerül Filtrasyon Hızı
*KBH Kriterleri (en az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı)

2012 yılında KDIGO, kronik böbrek hastalığını glomerül filtrasyon hızı ve albüminüriye göre sınıflandırmıştır (7). Sınıflandırmalar, KBH hastası takibinde ve evresine göre olası gelişmesi beklenen komplikasyonların yönetimi açısından kolaylık sağlamaktadır.

Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığında glomerül filtrasyon hızı ve albüminüri sınıflandırması (4)

GFH Evreleri	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Tanım
E1	≥90	Normal veya yüksek
E2	60-89	Hafif azalmış
E3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
E3b	30-44	Orta-ileri derecede azalmış
E4	15-29	İleri derecede azalmış
E5	<15	Böbrek yetmezliği
Albüminüri Evreleri	Albümin Atılımı (mg/gün)	Tanım
A1	<30	Normal/hafif artmış
A2	30-300	Orta derece artmış
A3	>300	İleri derecede artmış

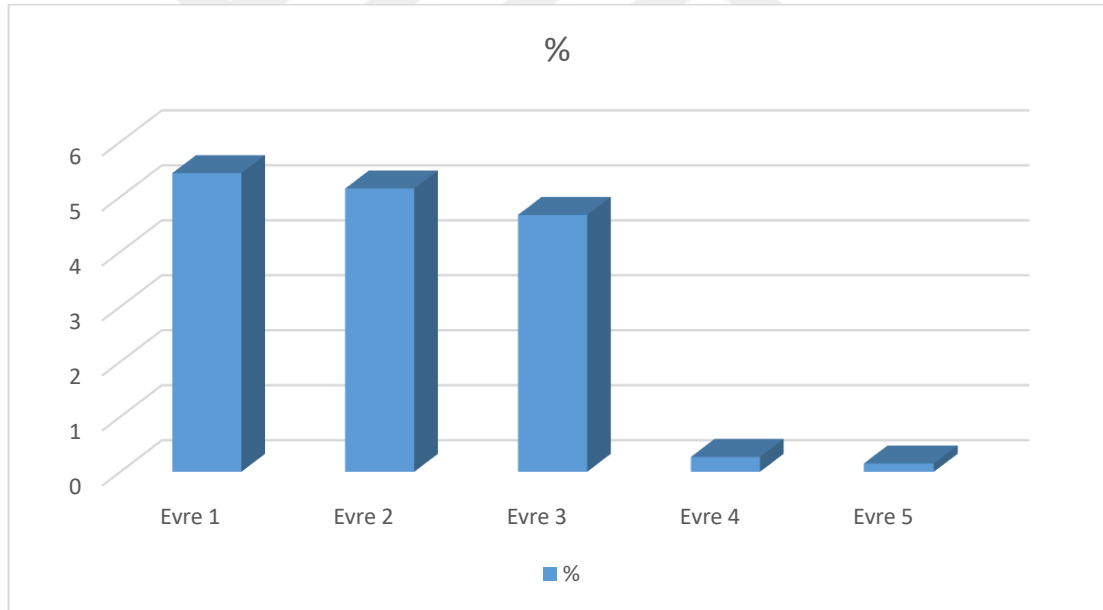
GFH: Glomerül Filtrasyon Hızı, E: Evre, A: Albüminüri

2.1.2. Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığı, dünya çapında önde gelen bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmiştir (8). Dünya çapında KBH prevalansına ilişkin tahminler değişiklik göstermekle birlikte %8 ile %16 arasında değişmektedir (9). 2011–2012 Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırmasına (NHANES) göre Amerika Birleşik Devletleri’nde ölçülen serum kreatinin ve idrar albümin kreatinin oranına bağlı tahmini glomerüler filtrasyon hızına dayalı KBH prevalansı %14,2 saptanmıştır. Evre 1 ve 2 KBH prevalansı %7,3, Evre 3 ve 4 KBH prevalansı ise %6,9 olarak saptanmıştır. Evre 5 KBH (GFH<15ml/dk/ m² olanlar ve/veya renal replasman tedavisi uygulanan) olan hastalar prevalans tahminine dahil edilmemiştir (10). Diyabet, hipertansiyon ve obezite gibi hastalıklara bağlı KBH oranlarında ülkeler arasında büyük bir değişkenlik mevcuttur; İtalya’da Evre 3-5 KBH oranları daha düşük (%1) iken Almanya’nın kuzeydoğusunda bu oran daha yüksek bulunmuştur (%5,9). Benzer şekilde, Norveç’te Evre 1-5 KBH’nın prevalansı %3,3 iken Almanya’nın kuzeydoğusunda %17,3 olarak oranlar farklılıklar göstermektedir (11).

Türkiye’de genel yetişkin popülasyonundaki KBH oranı %15,7’dir (yetişkin 6 kişiden birisinde KBH vardır). GFH<60 ml/dk olan hasta oranı ise %5,1 olup her 20 yetişkinden birinde ileri düzeyde KBH olduğu saptanmıştır. Türk Nefroloji Derneğinin 23 ilde 18 yaş üstündeki 10.748 kişiyle yapılan Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması (CREDIT) çalışmasında Evre 1 KBH prevalansının %5,43, Evre 2 KBH %5,15, Evre 3 KBH %4,67, Evre 4 KBH %0,27, Evre 5 KBH %0,15 olarak saptanmış olup KBH’nın bayanlarda (%18,4) erkeklere (%12,8) oranla daha fazla görüldüğü, yaşla birlikte riskin belirgin bir şekilde arttığı, kırsal kesimde yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda, diyabet, hipertansiyon, obezite, kalp hastalığı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olanlarda KBH riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (12).

Şekil 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması) (12)



2.1.3. Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Kronik böbrek hastalığı, farklı popülasyonlar içerisinde etiyolojisi değişen küresel bir halk sağlığı sorunudur (13). Gelişmiş ülkelerde diyabet, hipertansiyon, artmış beden kitle indeksi (BKİ) ve sigara kullanımı iyi bilinen risk faktörleri iken gelişmekte olan ülkelerde böbrek hastalığına enfeksiyöz glomerülonefrit ve interstisyel nefrit de neden olmaktadır (14).

Artan insidansı ve prevalansı nedeniyle, dünya çapında son dönem böbrek hastalığı (SDBH) 'nın ana nedeninin diyabet olduğu düşünülmektedir (15). Ayrıca diyabet hem KBH insidansındaki artış hem de hastalığın ilerlemesi açısından bir risk faktörüdür. Diyabete sekonder gelişen KBH'ya sıklıkla albüminüri eşlik eder, bu aynı zamanda KBH'nın SDBH'ya ilerlemesi için de bir risk faktörüdür (16). Diyabetik nefropatinin patogenezinde birçok faktör rol oynamakla birlikte glomerüldeki hemodinamik faktörler, glikasyon ve son ürün oluşumu, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve profibrotik büyüme faktörleri ve sitokinler dahil olmak üzere birçok mekanizmayı içerir (17). Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolün sağlanması durumunda diyabetik nefropati gelişim riskinin azaldığını kanıtlayan randomize çalışmalar bulunmaktadır (18). Gelişmekte olan ülkelerde SDBH vakalarının %9,1 ile 29,9'una diyabet, %13 ile 21'ine hipertansiyon neden olmaktadır.

Hipertansiyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde KBH'nın en yaygın ikinci nedenidir ve böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı hızlandırır (19). KBH hastalarının yaklaşık %80-85'inde hipertansiyon bulunmakla birlikte hipertansiyonu olan hastaların ise yaklaşık %15,8'inde KBH vardır (20). KBH'nın SDBH'ya ilerlemesinde önemli risk faktörlerinden biridir (21). Glomerüle iletilen yüksek sistemik kan basıncının glomerül içi hipertansiyona neden olduğu ve dolayısıyla glomerül hasarını hızlandırdığı düşünülmektedir (22).

Obezite KBH'nın diğer önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Obeziteye bağlı böbrek hastalığının mekanizması hala net olarak anlaşılamamış olup inflamasyon, böbrekte lipit birikimi ve mitokondriyal hasarın, böbrek hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (23). Ayrıca adipositler tarafından üretilen hormonlar ve proinflamatuvar moleküller, artan mineralokortikoid seviyeleri ve/veya kortizol tarafından uyarılan mineralokortikoid reseptör aktivasyonu ve azalan adiponektin seviyeleri gibi obezite ve metabolik sendromla ilişkili diğer birçok faktörün böbrek hasarına katkıda bulunduğu öngörülmektedir (24). Obezitenin, fokal segmental glomerüloskleroza ve proteinüriyle karakterize glomerülopatilere neden olduğuna dair kanıtlar vardır (25).

KBH'ya neden olan diğer önemli nedenler arasında ürolitiazise bağlı tıkanma ve enfeksiyon gelişmesi, uzun süreli ilaç kullanımı ve kurşun, cıva gibi metallerin neden olduğu çevre kirliliği yer almaktadır (26).

Ülkemizde 2022 yılı Türk Nefroloji Derneği (TND) yıllık raporuna göre hemodiyaliz hastalarının son dönem böbrek hastalığı etiyolojisine göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir (27).

Tablo 3. 2022 yılı sonu itibarıyla prevalan merkez hemodiyaliz hastalarının son dönem böbrek hastalığı etiyolojisine göre dağılımı (170 merkezden elde edilen verilere göre) (27)

	n	%
Diabetes mellitus	5.739	36,29
Hipertansiyon*	5.006	31,65
Glomerulonefrit	729	4,61
Polikistik böbrek hastalığı	655	4,14
Amiloidoz	228	1,44
Obstrüktif nefropati	172	1,09
Tübülointerstisyel nefrit	107	0,68
Renal vasküler hastalık	130	0,82
Diğer nedenler	1.170	7,40
Etiyolojisi bilinmeyen	1.879	11,88
Toplam	15.815	100.00

*Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Böbreği Yerine Koyma Tedavileri

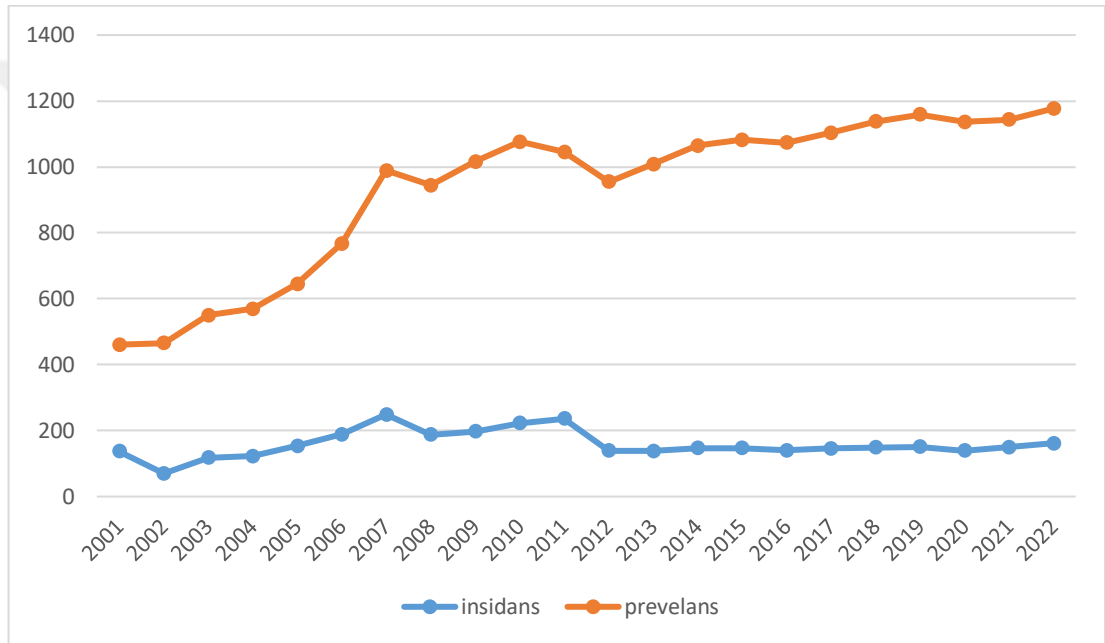
Diyabet, hipertansiyon prevalansındaki artış ve toplumun yaşlanmasına bağlı olarak yakın gelecekte son dönem böbrek yetmezliğinin prevalansında da artış olması beklenmektedir (28). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların hayatlarını devam ettirebilmeleri için böbreği yerine koyma tedavisi- renal replasman tedavisi (RRT) olarak adlandırılan hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakli gibi tedavilere ihtiyaçları vardır. Bunlar hayat kurtarıcı ancak maliyeti yüksek olan tedavi yöntemleridir (9).

Başarılı yapılan böbrek nakli, SDBH olan kişilerde morbidite ve mortalite bakımından en tercih edilen tedavi yöntemidir. Başarılı bir böbrek nakli, idame diyalizle karşılaştırıldığında çoğu hasta için yaşam kalitesini artırır ve ölüm riskini azaltır (29).

İlk COVID-19 vakasının ülkemizde tespit edildiği 2020 yılı ile pandemi etkisinin devam ettiği 2021 yıllarında RRT gerektiren SDBH prevalansında azalma olmakla birlikte 2022 yılında bu prevalansın arttığı tespit edilmiştir. 2022 yılında Türkiye’de RRT gerektiren SDBH insidansı milyon nüfus başına 160,9 olarak hesaplanmıştır (bu sayıya çocuk hastalar dahildir) (27).

Ülkemizde 2022 yılı TND yıllık raporuna göre Türkiye’de RRT gerektiren son dönem böbrek hastalığının insidansı ve prevalansı şekil 3’te gösterilmiştir (27).

Şekil 2. Türkiye’de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem böbrek hastalığının insidansı ve prevalansı (27)



Ülkemizde donör bulma kısıtlılığı nedeniyle hastaların büyük kısmı diyaliz ile hayatını idame ettirmektedir. Yapılan çalışmalar hemodiyaliz ve periton diyalizinin sağkalım açısından eşdeğer olduğunu ileri sürmektedir (30). Hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulamasındaki farklılıklar hastaların yaşamlarını etkilemektedir. Hemodiyaliz, ev hemodiyalizi ve merkezi hemodiyaliz olarak ikiye ayrılır.

Ev hemodiyalizi, doz, süre, sıklık açısından ve gece uykusu sırasında gerçekleştirildiği için merkezi diyalize göre daha üstündür. Evde gece hemodiyalizi, arzu edilen uyku uzunluğuna bağlı olarak (genellikle toplamda 6 ile 8 saat) değişken bir süre boyunca haftada üç ile yedi gece uygulanarak gerçekleştirilir (31). Merkezi hemodiyaliz, haftada üç gün dört-beş saat süren yöntemle ünitelerde yapılmaktadır

(32). Periton diyalizi, elle yapılan sürekli ayaktan periton diyalizi ve cihaz yardımıyla yapılan aletli periton diyalizi olmak üzere 2'ye ayrılır. Sürekli ayaktan periton diyalizinde hastalar gün içerisinde ortalama 5 saat süren 3 değişim ya da gece 8-9 saat süren bir değişim yaparlar. Aletli periton diyalizi ise aralıklı periton diyalizi, sürekli siklik periton diyalizi, tidal periton diyalizi ve gece aralıklı periton diyalizi yöntemlerini içermektedir. Aralıklı periton diyalizi haftada 2 gün yaklaşık 20 saat süren arada diyalizsiz günlerin de olduğu bir yöntemdir. Sürekli siklik periton diyalizinde gece 7-12 saat süresince 3 ya da 4 değişim yapıp gündüz ek bir seans daha yapılmaktayken gece aralıklı periton diyalizinde, gündüz diyaliz yapılmamaktadır. Gündüz karında hiç diyaliz sıvısı olmayıp gün içerisinde diyaliz yapılmadığı için gece yapılan değişim sıklığı artırılarak 8-12 saatlik sürede toplam 15-20 litrelik diyalizatla değişim sağlanır (33). Bir bireyin hangi RRT'yi kullanacağına ilişkin kararı, hastanın tıbbi mevcut durumu, tercihleri, yaşam biçimi yanı sıra hastaya bilgi veren hekimin yönlendirmesi gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (34).

TND'nin araştırmasına göre 2022 yılı sonu itibarıyla RRT ile izlenmekte olan hastaların (çocuk hastalar dahil) %69,77'si merkez hemodiyalizi, %4,10'u periton diyalizi yapmakta olup %24,68'i ise böbrek nakli ile takiplidir. Merkez hemodiyalizi oransal olarak en fazla uygulanan RRT yöntemidir. RRT tipine göre dağılım tablo 4'te verilmiştir (27).

Tablo 4. 2022 yılı sonu itibarıyla renal replasman tedavisi uygulanan hastaların (çocuk hastalar dahil) renal replasman tedavi tipine göre dağılımı (27)

	n	%
Merkez hemodiyalizi	60.466	69,77
Ev hemodiyalizi	1.257	1,45
Periton diyalizi	3.552	4,10
Böbrek transplantasyonu*	21.390	24,68
Toplam	86.665	100,00

* Yaklaşık sayı

Böbrek Nakli (Renal Transplantasyon)

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalığı için tercih edilen tedavi yöntemlerinden biridir (35). Başarılı bir böbrek nakli, çoğu hasta için hayat kurtarıcıdır (36). Bununla birlikte, nakil olmuş hastalar immünsüpresif tedavi rejimleri kullanmakta olup enfeksiyona ve maligniteye daha duyarlı hale geldikleri için hastaların nakil sonrasında yakın takip edilmesi gerekir.

Diyaliz

Son dönem böbrek hastalığı olan hastalar için böbreği yerine koyma tedavisi diyaliz (hemodiyaliz veya periton diyalizi) veya böbrek nakli yoluyla gerçekleştirilir. Diyaliz, böbrek fonksiyonlarının tamamını yerine getiremese de metabolik atıkların ve vücuttaki fazla suyun uzaklaştırılmasında, sıvı elektrolit ve asit-baz dengesininin sağlanmasında işlev görür (37).

Periton Diyalizi

Periton diyalizi yapabilmek için hastanın sahip olması gereken başlıca özellikler bulunmaktadır. Rezidü böbrek fonksiyon klerensinin iyi olması, kişinin hiç karın cerrahisi geçirmemiş olması veya minimal cerrahi öyküsü olması, söylenileni anlaması ve yapabilmesi, yeterli görme, el gücü, el becerisi yeteneğine sahip olması ve steril şekilde diyaliz yapabileceği bir ortam varlığı gereklidir.

Geçirilmiş batın cerrahileri sonrası peritonda oluşan yapışıklıklar nedeniyle peritonun membran yüzey alanı azalır, bu durum periton diyalizinin etkinliğini azaltabilir. Kişinin diyalizi yapabilecek ve komplikasyonlar ortaya çıktığında bu durumu yönetebilecek bilişsel yeterliliğe sahip olması gerekir. Yaşlı hastalar ve eşlik eden hastalıkları (diyabetik retinopati veya romatoid artrit gibi) olan hastalar, fiziksel olarak diyaliz işlemini gerçekleştirmede zorluk çekebilirler. Ancak, bu özelliklerin hepsine veya herhangi birine sahip olmamak, bir hastanın periton diyalizi için uygun bir aday olmadığı anlamına gelmez. Hasta periton diyalizi işlemini yapamadığında (veya kendisi yapmak istemediğinde) bir yardımcı desteğiyle "yardımlı" periton diyalizi yapabilir. Periton diyaliziyle tedaviye yönelik tek mutlak kontrendikasyon, işlevsel bir periton zarının olmamasıdır (38).

Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, çözünen maddeleri esas olarak difüzyon yoluyla ve daha az olarak da yarı geçirgen bir membran boyunca konveksiyon yoluyla uzaklaştırır. Moleküllerin seçici olarak uzaklaştırılması, membrandaki gözenek boyutunun küçük moleküllerin geçişine izin verip büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek şekilde olmasıyla sağlanır. Hemodiyaliz, istenilen solütlerin (bikarbonat) diyalizata dahil edilip istenmeyenlerin (üre, kreatinin, fosfor) ise uzaklaştırılmasını sağlar (39).

2.1.5. Hemodiyalizde Mortalite Nedenleri ve Oranları

Amerika Birleşik Devletleri'nde diyalize giren hastaların artan komorbiditelere rağmen hayatta kalma oranı, son 20 yılda giderek artmıştır. Hemodiyaliz hastalarında ölüm oranı, 1996'dan 2003'e %4, 2004'ten 2014'e %24, 1996'dan 2014'e kadar %29 oranında düşüş göstermiştir. 5 yıllık hayatta kalma oranları 1998'de %30 iken 2010 yılında bu oran %42'ye yükselmiş olsa da hemodiyaliz hastalarının mortalitesi hala çok yüksektir (40).

TND'nin araştırmasına göre 2022 yılı sonu itibarıyla HD hastalarının %46,28'i 1. sırada kardiyovasküler hastalık nedeniyle hayatını kaybetmekte olup bunu %11 oranında 2. sırada COVID dışı enfeksiyonlar izlemektedir. HD hastalarında ölüm nedenleri ve oranları tablo 5'te gösterilmiştir (27).

Tablo 5. 2022 yılında ölen prevelan merkez HD hastalarının ölüm nedenlerine göre dağılımı (168 merkezden elde edilen verilere göre) (27)

	n	%
Kardiyovasküler hastalık	1.001	46,28
COVID-19 dışı enfeksiyon	238	11,0
Serebrovasküler olay	209	9,66
Malignite	207	9,57
COVID-19 enfeksiyonu	146	6,75
Akciğer yetmezliği	66	3,05
Gastrointestinal kanama	24	1,11
Diyaliz tedavisini reddetme	16	0,74
Karaciğer yetmezliği	14	0,65
Diğer nedenler	242	11,19
Toplam	2.163	100

2.2. Hemodiyaliz Hastalarında Sık Görülen Enfeksiyonlar

Enfeksiyon, HD hastalarında kardiyovasküler hastalıktan sonra görülen ikinci en sık ölüm sebebi ve hastaneye yatış nedenidir. Ölümlerin yaklaşık %25'inden ve hastaneye yatışların üçte birinden sorumludur (40). Sepsisten ölüm oranı genel popülasyonun 300 katı kadar yüksek olduğu düşünülmektedir (41,42). Bu

enfeksiyonların %20'sini kateterler başta olmak üzere vasküler erişim yolu enfeksiyonları geri kalanını akciğer, yumuşak doku (selülit, osteomyelit), gastrointestinal ve genitoüriner sistem enfeksiyonları oluşturur (43,44).

İleri yaş, kadın cinsiyeti, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, akciğer hastalığı varlığı ve düşük serum albümin düzeyinin diyaliz hastalarında enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon olarak bakteriyemi (en sık kateter enfeksiyonu ilişki oranları daha yüksekken periton diyalizi yapan hastalarda peritonit oranı daha yüksek saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarındaki kan dolaşımı enfeksiyonlarının büyük kısmı kateter enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Enfeksiyonların çoğu, kateterin yerleştirildiği yerin etrafındaki deri florasının kolonize olmasından kaynaklanmaktadır (45). Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyona bağlı spesifik hastaneye yatış oranları (100 kişi-yıl başına) sepsis için 17,6, akciğer enfeksiyonları için 15,3, gastrointestinal enfeksiyonlar için 3,7, genitoüriner sistem enfeksiyonları için 12,3 ve yumuşak doku enfeksiyonu için 10,2 olarak tespit edilmiştir (44).

2.2.1. Enfeksiyonların Tanısı, Kliniği

HD hastalarında sıklıkla görülen enfeksiyonların tanısı ve kliniğinden aşağıda bahsedilmiştir.

• Hemodiyaliz Kateteri İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu:

Tünelli kateteri olan hastalar, arteriyovenöz (AV) fistül veya greft bulunan hastalarla karşılaştırıldığında bakteriyemi insidansı yaklaşık 10 kat daha yüksektir. Kateterle hemodiyalize giren diyaliz hastalarında, AV fistül veya greft yoluyla hemodiyalize giren hastalara göre enfeksiyona bağlı hastaneye yatış ve ölüm riski 2-3 kat daha yüksektir.

Spesifik olmasa da ateş ve/veya titreme, kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun (Kİ-KDE) varlığını gösteren en önemli klinik semptomlardır. Hemodinamide bozulma, zihinsel değişiklikler, kateter fonksiyon bozukluğu, hipotermi, asidoz ve hipotansiyon gibi diğer sepsis belirtileri klinik olarak daha az görülmektedir. Bazen de süpüratif tromboflebit, endokardit, septik artritis, osteomyelit veya apse gibi Kİ-KDE komplikasyonları, kateter enfeksiyonu ortaya çıkmadan önce enfeksiyonun ilk belirtisi olarak karşımıza çıkabilir (46).

Kateter ilişkili enfeksiyonların çoğunun etkeni gram pozitif bakterilerdir. Kateter enfeksiyonu olan vakaların %40-80'ine koagülaz negatif stafilokoklar (en sık *staf. epidermidis*) ve *staf. aureus* neden olmaktadır. %20-40 oranında gram-negatif mikroorganizmalar enfeksiyon etkeni olurken %10-20'sinde etken polimikrobiyaldir (47).

Hemodiyaliz kateteri olup sistemik enfeksiyon belirtileri olan herhangi bir hastada, hastanın klinik durumunu açıklayacak başka bir kaynak tespit edilemediğinde Kİ-KDE'den şüphelenilmelidir (48). Klinik olarak Kİ-KDE şüphesi olan hastalarda tanı, antimikrobiyal tedavinin uygulanmasından önce ve olası diğer enfeksiyon (pnömoni, selülit, diyabetik ayak, viral enfeksiyonlar, vb.) nedenlerinin dışlanmasından sonra alınan iki kan kültürüyle doğrulanır. Kan kültürleri hemodiyaliz kateteri, hemodiyaliz devresi veya periferik venden alınabilir. İdeal olarak, kültürlerden en az birinin periferik bir damardan alınması önerilir ancak hemodiyaliz hastalarında periferik damar bulmak zor olabileceği için bunun yerine genellikle hemodiyaliz devresi kültürleri alınır. Kİ-KDE'nin kesin tanısı, olası bir enfeksiyon kaynağının yokluğunda, iki farklı bölgeden eş zamanlı alınan kan kültürlerinde aynı mikroorganizmanın üremesiyle konulur (49).

Kİ-KDE'den şüphelenilen hemodiyaliz hastalarına, kan kültürleri alındıktan sonra intravenöz vankomisin ve seftazidim tedavisi başlanması önerilmektedir (50). Yüksek akımlı diyalizörle haftada 3 gün rutin diyalize giren hastalarda vankomisin başlangıçta 20 mg/kg Intravenöz (IV) yükleme dozu ardından idame olarak her HD seansının son saatinde 1 g IV olarak yapılır. Düşük akımlı diyalizörle diyalize giren hastalarda her diyaliz seansının son saatinde 500 mg IV olarak idame yapılır. Seftazidim ise her diyaliz sonrası 1 gr IV olarak uygulanır. Seftazidim için bazı merkezler bir sonraki diyaliz seansından 72 saat sonra 2 g IV uygulamaktadırlar (51).

Hemodiyalize girecek kadar stabil olan hastalara hemodiyaliz seansının son 60 dakikasında vankomisin , diyaliz seansının bitiminden hemen sonra ise seftazidim uygulanması tercih edilmektedir. Hemodiyaliz için hemodinamik açıdan çok stabil olmayan hastalarda antibiyotikler, diyaliz seansını beklemeden, kan kültürü alındıktan hemen sonra uygulanmalıdır (52).

Kültürde üreyen mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıkları sonucuna göre antibiyotik tedavisi yeniden düzenlenir. Antibiyotiklerin uygulanmasından önce alınan her iki kan kültürü setinde de üreme yoksa ve hasta farklı bir enfeksiyon nedeniyle antibiyotik almıyorsa Kİ-KDE nedeniyle ampirik başlanan tedavi stoplanabilir. Genellikle antibiyotiklerle (ampirik başlanan ve üreyen etkene yönelik başlanan antibiyotikler) toplam üç hafta süreyle tedavi önerilmektedir. Kİ-KDE metastatik bir enfeksiyonla komplike hale gelirse tedavi süresi genellikle daha uzun olur.

Kalıcı hemodinamik bozukluğu olan veya sıvı resüsitasyonu ve sistemik antimikrobiyal tedaviye rağmen şiddetli sepsisi olan hastalarda; metastatik enfeksiyon varlığında, kateter çıkış yeri enfeksiyonu varlığında enfekte kateterin kurtarılması ya da kılavuz tel üzerinden değişim yapılması yerine hemen çıkarılması önerilmektedir. Ancak, bu tür hastalarda, acil diyalize ihtiyaç duyanlar için veya başka vasküler erişim seçeneği olmayanlar için kateter çıkarılması ertelenebilir (51).

- **Hemodiyaliz Kateter Çıkış Yeri Enfeksiyonu**

Hipotansiyon, genel durum bozukluğu gibi sepsis belirtilerine sahip hemodiyaliz kateteri olan hastalarda kateter ve/veya kateter çıkış yeri enfeksiyonları kaynak olarak akılda tutulmalıdır. Ateş, üşüme- titreme gibi semptomlar her zaman eşlik etmeyebilir. Kİ-KDE olan hastaların çoğunda kateter çıkış yeri enfeksiyonu bulunmazken kateter çıkış yeri enfeksiyonu olan hastaların büyük çoğunluğuna kan dolaşımı enfeksiyonu da eşlik etmektedir. Klinik olarak şüphe edilen hastalarda kateter çevresi mutlaka kontrol edilmeli ve pürülan akıntı mevcut ise antibiyotik tedavisi öncesi mutlaka akıntıdan da kültür alınmalıdır.

Kateter çıkış yeri enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisi verilip aynı zamanda kaynağın da uzaklaştırılması gerekir. Bu nedenle diyaliz kateterinin hemen çıkarılıp başka bir kateterin farklı bir yerden takılması gerekir. Kalıcı kateterin takılması zorunluysa, tekrarlanan kan kültürlerinde üreme olmaması halinde yeni kateterin takılması önerilmektedir (51).

- **Bakteriyemi**

Kanda canlı bakterilerin bulunması olarak tanımlanır. Enfeksiyonu veya bakteremisi olan tüm hastalarda sepsis gelişme riski mevcuttur ve bakteriyemi, sepsisin erken evrelerini temsil eder (53). Bakteriyemi tanısı kan kültürü sonuçlarına dayanmaktadır. Ateş, lökositoz veya lökopeni olan hastalarda sıklıkla kan kültürleri alınır ancak normotermi ve/veya normal beyaz kan hücresi sayısı durumunda da bakteriyemi görülebilir.

Sepsis, endovasküler enfeksiyon, intravasküler kateter enfeksiyonu gibi bakteriyemi olasılığı yüksek enfeksiyon varlığına dair semptomları, radyolojik görüntüleme bulguları veya laboratuvar test sonuçları olan hastalar için rutin kan kültürleri gereklidir. Piyelonefrit, kolanjit, piyojenik karaciğer apsesi, şiddetli toplum kökenli pnömoni gibi bakteriyemi olasılığı açısından orta düzey enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotiklere başlanmadan önce primer enfeksiyon kaynağından kültürler mevcut değilse kan kültürü almak gereklidir. Bakteriyemi olasılığı düşük enfeksiyonu (şiddetli olmayan selülit, sistit, prostatit) olan hastalarda rutin kan kültürleri almak gerekli değildir (54).

- **Pnömoni:**

Diyaliz hastalarındaki solunum yolu enfeksiyonları, toplum veya hastane kökenli olabilir. Solunum yolu enfeksiyonları, enfeksiyona bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir. Diyaliz hastalarında bronşit ve zatürre sık görülmektedir. HD hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada, pnömoni nedeniyle hemodiyalizin 1. yılında hastaneye yatırılma oranı %9 iken 5. yılında bu oran %36 olarak saptanmıştır (55).

Toplum Kökenli Pnömoni (TKP), akut başlangıçlı ateş, öksürük (balgamlı veya balgam olmaksızın) ve nefes darlığı ile karakterizedir (56). Bazı durumlarda plöretik göğüs ağrısı da olabilir. Daha az görülen semptomları arasında sindirim sistemi şikayetleri (örneğin bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı), iştahsızlık ve zihinsel durum değişiklikleri yer alır. Yaşlı veya bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda semptomlar daha hafif olabilir. Örneğin; pnömonisi olan yaşlı hastalarda ateş olmayabilir ve mental durum değişiklikleri ortaya çıkan tek semptom olabilir (57). Fizik muayenede taşikardi, takipne veya hipoksemi olabilir. Akciğer

oskültasyonunda raller ve ronkusların yanı sıra diğer konsolidasyon belirtileri duyulabilir. Enfeksiyon ilerledikçe hastada solunum sıkıntısı ve/veya sepsis gelişebilir (58).

Pnömoni şüphesi olan hastaların çoğunda tanıyı doğrulamak, komplikasyonları (örneğin parapnömonik efüzyon, ampiyem, apse) değerlendirmek veya eş zamanlı olası tanıları (kalp yetmezliği, malignite) değerlendirmek için akciğer görüntülemesi yapılması gerekmektedir. Akciğer görüntülemesinde infiltrasyon varlığı, pnömoni ile uyumlu klinik semptomları ve destekleyici mikrobiyolojik özellikleri olan bir hastada tanı için altın standarttır. TKP'li hastaları, klinik durumları ve vital bulgularına (tansiyon, nabız, solunum sayısı, ateş, oksijen satürasyon) göre servis ya da yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirmek gerekir. Hastanın septik şok veya solunum yetmezliği varsa yoğun bakımda takibi önerilir. Hastanın oksijen satürasyonu oda havasında %92'nin altındaysa ve başlangıç değerine göre azalma gösteriyorsa serviste yatırılarak takibi önerilmektedir (59), (60). Hastanede yatan TKP'li çoğu hasta için genellikle balgam gram boyama ve kültür çalışması önerilmektedir. Çünkü kültür sonuçları, tedavinin düzenlenmesine ve gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılmasına yardımcı olur. Doğru tanı için örnekler, antibiyotik başlanmadan önce, derin bir öksürükten sonra alınmalı ve alındıktan sonraki iki saat içinde çalışılmalıdır (61). TKP nedeniyle hastaneye yatırılan hastalardan, ampirik antibiyotik başlanmadan önce genellikle iki set kan kültürü alınması önerilmektedir. Hastanede yatan pnömonisi olan tüm hastalardan kan kültürü alınıp alınmamasının önemi tartışılrsa da kültür sonuçlarının hem hasta tedavisinin düzenlenmesine yardımcı olduğu hem de gereksiz antibiyotik kullanımını azalttığı düşünülmektedir (60).

- **Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu**

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu (ÜSYE), genellikle ateş ve öksürük ile karakterizedir ancak pnömoninin aksine akciğer oskültasyonunda konsolidasyon belirtileri yoktur. Burun akıntısı ve farenjitin varlığı, ÜSYE tanısını düşündürürken ÜSYE'ler bazen TKP'den önce ortaya çıkar veya birlikte görülür (62). Tanı ve tedavisi genel popülasyondakilere benzer olmakla birlikte hemodiyaliz hastalarında ilaç dozuna dikkat edilmelidir.

- **Grip**

Kış mevsimi olmak üzere dünya çapında salgınlar ve epidemiler halinde ortaya çıkan influenza A veya B virüslerinin neden olduğu akut bir solunum yolu hastalığıdır (63). Grip karakteristik olarak ani ateş, öksürük ve miyalji gibi semptomlarla başlar. Diğer sık görülen semptomları arasında halsizlik, boğaz ağrısı, mide bulantısı, burun tıkanıklığı ve baş ağrısı yer alır. Ateş genellikle 37,8 ile 40,0°C arasında değişir ancak 41,1°C kadar da yüksek olabilir (64). Fizik muayenede, şiddetli boğaz ağrısı şikayetleri olanlarda bile hiperemi dışındaki orofaringeal patolojiler nadir görülür. Hafif servikal lenfadenopati mevcut olabilir ve genç hastalarda daha sık görülür. Akciğerlerin fizik muayenesinde genellikle patoloji yoktur. Komplike olmayan influenza hastalarında akciğer radyografisi normaldir. İnfluenza komplikasyonları açısından hemodiyaliz hastaları da yüksek risk altındaki gruplardan biridir (63).

Pnömoni, gribin en sık görülen komplikasyonudur (65). Hem viral hem de bakteriyel pnömonisi olan hastalarda semptomlar yavaş yavaş ilerleyebilir veya geçici bir iyilik hali ardından kötüleşme olabilir. İnfluenza hastalarında sekonder bakteriyel pnömoniye en sık neden olan organizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (hem metisiline duyarlı hem de metisiline dirençli) ve *grup A Streptococcus*'tur (66).

- **COVID-19**

Diyaliz hastalarında son bir yılda SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonu dahil tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %23 iken, "sadece SARS-CoV-2 enfeksiyonuna" bağlı ölüm oranı %13 olarak tespit edilmiştir (67). Semptomatik COVID-19 hastalarında hafif solunum yolu semptomları (örneğin burun tıkanıklığı, hapşıрма) en sık görülen semptomlardır (68). Diğer semptomlar arasında öksürük, miyalji, baş ağrısı, ishal, boğaz ağrısı, koku ve/veya tat kaybı anormallikleri yer alır. Pnömoni, öncelikle ateş, öksürük, dispne ve akciğer görüntülemesinde iki taraflı infiltrasyon ile karakterize edilen, enfeksiyonun en sık görülen önemli klinik belirtisidir (69). Hastalığın erken döneminde veya hafif semptom varlığında göğüs radyografileri normal olabilir. Akciğer grafilerinde olduğu gibi, akciğer tomografisi de semptomların

başlamasından hemen sonra normal olabilir ve hastalığın seyri sırasında görüntülemeindeki patolojilerin ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (70).

- **Gastroenterit**

Son Dönem Böbrek Hastalığı olan hastalar, genel popülasyonla aynı viral gastroenteritlere karşı hassastır ancak SDBH olan hastaların bu tür hastalıklarla mücadele etme yetenekleri baskılanmıştır. Kusma ve/veya ishale bağlı gastrointestinal sıvı kaybı olan diyaliz hastalarında diyaliz tedavisi sırasında fazla sıvı kaybını engellemek için intravasküler hacmin doğru değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle diyaliz sırasında kan basıncındaki değişikliklere ve kuru ağırlığın doğru belirlenmesine dikkat edilmelidir.

Akut viral gastroenterit tanısı, bir haftadan kısa süren ve bulantı, kusma, ateş veya karın ağrısıyla birlikte olabilen hızlı başlangıçlı ishal (günde üç veya daha fazla kez ya da günde en az 200 g dışkı) olan hastalarda karakteristik öyküsü ile tanısı koyulur. Viral gastroenterite neden olan diğer yaygın patojenler rotavirüs, enterik adenovirüs ve astrovirüstür. Staphylococcus aureus, Campylobacter jejuni, Shigella spp, Salmonella spp, Yersinia ve Escherichia Coli ve parazitler (örn. Giardia ve Cryptosporidium) diğer gastroenterit nedenleri arasındadır. Akut viral gastroenterit tanısı için rutin laboratuvar ve dışkı çalışmaları (örneğin dışkı lökositleri, laktoferrin) yapılması gerekmez. Belirli bir viral tanı belirlemek gerekli olmayıp genellikle dışkı lökositleri ve gizli kan negatiftir. Dışkı kültürü bakteriyel patojenler için de negatiftir (71).

- **Selülit**

Selülit, genellikle diyalize giren diyabeti olan hastalarda nörolojik ve periferik damar hastalığıyla birlikte ortaya çıkar ve diyaliz hastalarında önemli bir morbidite nedenidir. Diyabetik ayak enfeksiyonu, amputasyon için ciddi bir risk oluşturur ve hemen tespit edilip tedavi edilmelidir. Bu hastalarda tedavi süresi diyaliz hastası olmayan hastalara göre daha uzundur (72).

- **Septik artrit**

Septik artrit, çoğunlukla bakteriyel nedenlerden kaynaklanır. Hastada ileri yaş, önceden var olan eklem hastalığı, yakın zamanda eklem ameliyatı veya

enjeksiyonu olma öyküsü, cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu olması, enjeksiyonla uyuşturucu kullanımı, kalıcı kateterler, bağışıklık sistemini baskılayacak hastalıklara sahip olma gibi faktörlerinin olması septik artrit gelişim riskini arttırır.

Septik artrit, hematogen yayılım ile veya yumuşak doku veya kemik enfeksiyonundan bakterilerin komşuluk yoluyla yayılması sonucu gelişir. Genellikle monomikrobiyaldir ve *S. aureus* (metisiline dirençli *S. aureus* dahil) yetişkinlerde septik artritin en yaygın nedenidir. Gram negatif basillerden kaynaklanan septik artrit genellikle yaşlı yetişkinlerde, altta yatan bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda, enjeksiyon ile uyuşturucu kullananlarda veya travmanın bir komplikasyonu olarak da görülür.

Septik artritli hastalar genellikle akut olarak tek bir şiş ve ağrılı eklemle (yani monoartiküler artrit) başvururlar. Septik artritli hastaların yüzde 80'inde eklem ağrısı, eklemde şişme, sıcaklık ve hareket kısıtlılığı görülür ve hastaların çoğunda ateş olmakla birlikte yaşlı hastalarda ateş olmayabilir. Vakaların %50'sinden fazlasında diz etkilenir; bilekler, ayak bilekleri, omuzlar ve kalçalar da diğer sıklıkla etkilenen eklemlerdir. Fizik muayenede eritem, şişlik, sıcaklık ve hassasiyet açısından tüm eklemlerin kapsamlı bir değerlendirilmesi gerekir. Enfekte olan eklem sıcak, hassas, ağrılıdır ve genellikle efüzyon gösterir.

Septik artrit tanısı sinovyal sıvı analizi ve kültürüne dayanarak yapılır. Sinovyal sıvı ve kan kültürü örneklerinin antibiyotik tedavisinden önce alınması gerekir. Sinovyal sıvı kapalı iğne aspirasyonu ile elde edilemiyorsa, eklem radyografi rehberliğinde aspirasyon yapılmalıdır. Bazı eklemler (kalça, omuz veya sakroiliak eklem gibi) genellikle açık cerrahi ile aspirasyon ve drenaj gerektirir. Akut bakteriyel artritin tedavisi eklem drenajı ve antibiyotik tedavisinden oluşur (73).

- **Protez eklem enfeksiyonu**

Protez eklem enfeksiyonu, protez eklem implantasyonunun ciddi bir komplikasyonudur ve ameliyattan sonraki ilk iki yıl içinde görülme oranı en yüksektir. Protez eklem enfeksiyon riski, diz artroplastisinde kalça artroplastisine göre daha fazladır. Çoğu merkezde enfeksiyon oranı diz protezleri için %0,5 ile %2, kalça protezleri için %0,5 ile %1,0 arasında ve omuz protezleri için %1'den az

görülmektedir. Kalça protez eklem enfeksiyonları diz protez eklem enfeksiyonlarından daha erken ortaya çıkma eğilimindedir.

Romatoid artrit, diabetes mellitus, malignite, kronik böbrek hastalığı, obezite, lenfödem, immünsüpresyon gibi eşlik eden hastalıkların varlığı, prednizon, tümör nekroz faktörü inhibitörleri ve diğer biyolojik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçların kullanımı, ameliyat bölgesinde daha önce artroplasti veya enfeksiyon geçirme öyküsü, ameliyatın uzun sürmesi, ameliyat sonrası komplikasyonların olması, *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi gibi durumlar protez eklem enfeksiyonu için risk faktörleridir.

Protez eklem enfeksiyonu, genellikle erken başlangıçlı (ameliyattan <3 ay sonra), gecikmiş başlangıçlı (ameliyattan 3 ile 12 ay sonra) ve geç başlangıçlı (ameliyattan >12 ay sonra) olarak sınıflandırılabilir. Erken başlangıçlı enfeksiyonlar genellikle *Staphylococcus aureus*, gram-negatif basiller, anaeroblar veya polimikrobiyal etkenlerden kaynaklanır.

Eklem protezi olan ve enfeksiyona ilişkin belirti ve semptomları (ateş, eklem ağrısı, sıcaklık, kızarıklık, sertleşme veya kesi yerinde ödem, yara drenajı, yara ayrılması, eklem efüzyonu) olan hastalarda protez eklem enfeksiyonundan şüphelenilmelidir.

Şüpheli enfeksiyon durumunda, ilk tanı değerlendirmesi için düz radyografi (ağrı ve instabilitenin alternatif nedenlerini değerlendirmek için) ve serum inflamatuvar belirteçleri (ESH ve CRP) bakılabilir. Genel olarak, protez eklem enfeksiyonlarının yönetimi, cerrahi ve antimikrobiyal tedaviden oluşmakla birlikte enfeksiyonun zamanlaması ve mikrobiyolojisine, eklem ve implantının durumuna, yumuşak doku durumuna ve hastanın koşullarına göre değerlendirilmelidir (74).

• Cerrahi Alan Enfeksiyonu (CAE)

Cerrahi işlemle ilişkili olarak cerrahi bölgenin yakınında ameliyattan sonraki 30 gün içinde (veya implant söz konusuysa 90 güne kadar) oluşan bir enfeksiyondur. CAE'ler, insizyonel CAE'ler (yüzeysel, derin) ve organ/boşluk CAE'leri olarak tanımlanır. CAE için risk faktörleri, yara iyileşmesinin bozulmasıyla ilişkili olanlara benzerdir ve bu risk faktörleri; sigara içme, ileri yaş, damar hastalığı, obezite, yetersiz beslenme, diyabet ve bağışıklık sistemi baskılayıcı tedavi alma gibi tanımlanabilir.

CAE tanısı ağırlıklı olarak kliniklidir. Yaranın tam değerlendirmesi, cerrahi bölgeyi çevreleyen derinin muayenesini, eritem, ödem veya sertleşmenin varlığının ve kapsamının değerlendirilmesi ve herhangi bir drenajın olup olmadığını içerir.

Yüzeysel CAE'nin klinik belirtileri (lokalize şişlik, sıcaklık, drenaj) veya cerrahi yara ayrılması olan hastalarda ek görüntüleme genellikle gereksizdir. Yüzeysel CAE'nin tedavisi yara eksplorasyonu ve debridmanı içerir. Antibiyotikler yalnızca CAE ilişkili selülit varsa uygulanır.

Derin CAE, klinik belirtileri olan hastalarda, görüntüleme (ultrason, bilgisayarlı tomografi) enfeksiyonun derinliğini ve kapsamını tahmin etmek ve kaynak kontrolüne yaklaşımı yönlendirmek için yardımcı olabilir. Derin CAE'nin tedavisi antibiyotik uygulaması ve yara eksplorasyonu/debridmanı gerektirir.

Organ/boşluk enfeksiyonunun klinik belirtileri olan hastalarda (halsizlik, ateş ve ağrı/hassasiyet), ameliyat edilen bölgede herhangi bir sıvı birikimi veya apse olup olmadığını belirlemek için görüntüleme gereklidir. Tanı, antimikrobiyal tedaviyi yönlendiren bir drenaj prosedürü (perkütan, cerrahi) sırasında elde edilen sıvının pozitif kültürleriyle doğrulanır.

Ampirik antimikrobiyal tedavi, yara bölgesi, gram boyası, yara sınıfı, önceki kullanılan antibiyotikler ve antibiyotik direnç mekanizması göz önünde bulundurularak en olası organizmalara yöneliktir. Kesin antimikrobiyal tedavi, yara kültürü ve duyarlılık sonuçlarına göre yönlendirilir. Tedavi süresi, klinik yanıtla göre belirlenir (75).

• Peritonit

Peritonit, periton diyalizinin yaygın bir komplikasyonudur. Periton diyalizi hastalarında peritonit, doğrudan periton diyalizi ile ilişkili olabilir veya diyalizle ilişkili olmayan bir intra-abdominal veya sistemik sürece ikincil olabilir. Vakaların çoğu periton diyalizi ile ilişkilidir. Periton diyalizi ile ilişkili peritonit, değişimler sırasında patojenik deri bakterileriyle kontaminasyondan, bir çıkış yeri veya kateter tünel enfeksiyonundan kaynaklanır. Sekonder peritonit, gastrointestinal sistemin altta yatan patolojisinden ve bazen hematogen yayılımdan (diş prosedürlerinden sonra) kaynaklanır.

Sekonder peritonit nedenleri arasında kolesistit, apandisit, şiddetli kabızlığın tedavisi, bağırsak perforasyonu, bağırsak iskemisi ve nekrotize olmuş fitik bulunur. Endoskopik veya diğer invaziv prosedürlerden sonra sekonder peritonit meydana gelebilir.

Peritonitin en yaygın semptomları karın ağrısı ve bulanık periton sıvısının olmasıdır. Diğer semptomlar arasında ateş, mide bulantısı ve ishal bulunur. Olası peritoniti değerlendirmek için periton sıvısından hücre sayımı ve diferansiyeli, gram boyama ve kültür yapılmalıdır. Peritonit vakalarında uygun kültür alınması halinde periton sıvısı kültürü yaklaşık %80 ile %95'inde pozitifdir. Bakteriyel peritonitte en önemli laboratuvar bulgusu, genellikle 100 hücre/mm³'ün üzerine çıkan peritoneal sıvı lökosit sayısındaki artıştır.

Peritoneal sıvı lökosit sayısı yüksek ancak 100 hücre/mm³'ün üzerine çıkmayan hastalar arasında, lökositlerin %50'sinden fazlası nötrofil ise ve peritonitin diğer belirti ve semptomları varsa hastaları peritonit kabul ederek tedavi verilmesi önerilmektedir. Periton sıvısı bulanık olan hastaların, öykü ve fizik muayenesinde başka bulguları olmasa bile peritonit olduğu varsayılmalıdır. Bu tür hastalar, tanı doğrulanana veya dışlanana kadar ampirik olarak tedavi edilmelidir (76).

2.3. Enfeksiyon Biyobelirteçleri

Biyobelirteçler, biyolojik süreçleri veya tedaviye yönelik yapılan bir müdahaleye verilen farmakolojik yanıtı objektif olarak ölçmek ve değerlendirmek için kullanılan laboratuvar parametreleri olarak tanımlanır (77). Biyobelirteçler hastalıkların tanısı, takibi ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanıldığı için doğru ve tekrarlanabilir olmaları önemlidir.

2.3.1. C-Reaktif Protein

C-Reaktif Protein, doku hasarına, enfeksiyona ve enflamasyona karşı sitokin aracılı bir yanıtta dolaşımdaki konsantrasyonu hızlı ve yaygın biçimde yükselen klasik bir akut faz reaktanıdır (78). CRP'nin hem proinflatuar hem de antiinflatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir, ancak asıl etkisi antiinflatuvarıdır (79). Fosfolipini bağlama yeteneğine sahip olan CRP, böylece hem bu yapıyı taşıyan yabancı patojenlerin hem de hasarlı hücrelerin fosfolipid bileşenlerinin tanınmasını sağlar (80). Aynı zamanda Fc reseptörleri yoluyla fagositik

hücrelere bağlanarak kompleman sistemini aktive eder. Hem humoral hem de hücrel inflamasyonu tetikleyerek patojenlerin, nekrotik ve apoptotik hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlar (79).

Kalp hastalıklarında, enfeksiyonlarda, malign tümörlerde, romatolojik hastalıklarda seviyesi artmaktadır (81). CRP, inflamasyonun başlangıcından 4-6 saat sonra artmaya başlar, her 8 saatte bir ikiye katlanır ve 36-50. saatte zirveye ulaşır. Kısa bir yarı ömre sahiptir, bu nedenle inflamasyon düzeldikten sonra hızla azalır (82).

CRP, inflamasyonun genel bir belirteci olarak klinikte yaygın kullanılır ancak bakteriyel enfeksiyonlar için spesifik değildir. Bakteriyel enfeksiyonları belirlemedeki tanısal doğruluğu prokalsitoninden daha düşüktür. Sitter ve arkadaşları ile Steinbach ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda böbrek hastalığının farklı evrelerindeki hastalarda CRP seviyelerinin yükseldiğini ve CRP'nin bakteriyel enfeksiyonların teşhisinde düşük özgüllüğe (%49) sahip olduğunu gözlemlemiştir (83).

Bazı enfeksiyöz olmayan durumlarda (sigara kullanımı, kardiyak iskemi gibi) CRP düzeyleri 2–10 mg/L'ye yükselebilirken, hafif ile orta şiddette hastalıklar (komplikasyonu olmayan cilt enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu veya pnömoni gibi) CRP'yi 6 saat içinde 50–100 mg/L'ye çıkarabilir. 70 yaş ve üzeri hastanede yatan hastalar üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, CRP için 60 mg/L'lik eşik değeri alındığında bakteriyel enfeksiyonları tahmin etmede en iyi duyarlılığa (%81) ve özgüllüğe (%92) sahip olduğu gösterilmiştir. 668 hastayı içeren 8 çalışmanın meta-analizinde, CRP'nin özgüllüğü ve tanısal doğruluğu, sistemik romatizmal hastalığı olan hastalarda, bakteriyel enfeksiyonları hastalık alevlenmelerinden ayırmada da prokalsitoninden daha düşük bulunmuştur. CRP düzeylerinin yüksek olması enfeksiyon hakkında bilgi verirken enfeksiyon türü hakkında yorum yaptırmaz.

Diyaliz hastalarında diğer popülasyonlara kıyasla, üremik ortamda kronik inflamasyonun yüksek insidansı nedeniyle yüksek CRP düzeylerini yorumlamak daha karmaşıktır. Snaedal ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmaya İsveç'teki 6 diyaliz ünitesinden 254 rutin hemodiyaliz hastası alınmış ve %13'ünde CRP düzeyleri çoğunlukla düşük (5 mg/L'den az) bulunurken, %19'unun

CRP değerleri 10 mg/L'den yüksek tespit edilmiş ve hastaların %68'inin yaşa, cinsiyete, eşlik eden hastalığa ve vasküler erişim türüne bağlı olarak sürekli değişen CRP değerleri saptanmış. Hastaneye yatan 68 hemodiyaliz hastasında CRP 'nin eşik değeri 11,2 mg/L alındığında şiddetli enfeksiyonları ve sepsisi gösteren CRP'nin tanı için duyarlılığı %89 iken özgüllüğü yalnızca %48 idi. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda enfeksiyöz inflamasyonu enfeksiyöz olmayan inflamasyondan ayırmak için bakılan CRP eşik değerinin 50 mg/L olduğu düşünülmektedir.

Hemodiyaliz hastalarında, prokalsitoninin eşik değeri 1,5 ng/ml alındığında bakteriyel enfeksiyonların tanısı için yararlı bir belirteç olduğu bulunmuş. Yine de enfeksiyöz inflamasyonun erken teşhisi için prokalsitoninin CRP ile beraber bakılması önerilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında CRP düzeyinin 23 mg/L üzerinde saptanması, enfeksiyöz inflamasyonun varlığını dşndrebilir (84).

En az 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde sepsis grubuna 495 hasta ve sepsis olmayan gruba 873 hasta alınmış. Sepsis için C-reaktif proteinin tanısıl doğruluğu açısından duyarlılık ve özgüllük sırasıyla 0,80 ve 0,61 iken prokalsitoninin sepsis için tanısıl doğruluğu açısından duyarlılık ve özgüllük sırasıyla 0,80 ve 0,77 saptanmıştır (85).

2.3.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), plazmadaki eritrositlerin mm/saat cinsinden çökme hızı olarak tanımlanır. Akut faz yanıtını dolaylı olarak gösteren bir belirteçtir. İmmünglobulinler ve monoklonal proteinler gibi kanın diğer bileşenlerinden etkilenebildiği gibi eritrosit boyutu, şekli ve sayısındaki değişiklikler de dahil olmak üzere inflamasyonla ilgisi olmayan değişikliklerden de etkilenebilir. Sistemik, lokalize inflamatuvar hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar, malign neoplazmlar, doku hasarı/iskemi ve travma gibi durumlarda seviyesi artar (86). İleri yaş, kadın cinsiyet, gebelik, sigara, anemi, obezite, multipl miyelom gibi plazma hücre hastalıkları, böbrek hastalığı da ESH'yı arttırabilir (86,87). Yaş ve cinsiyete göre ESH referans aralığının üst sınırı erkekler için $(yıl \text{ cinsinden } yaş) / 2$ ve kadınlar için $(yıl \text{ cinsinden } yaş + 10) / 2$ formülü ile hesaplanabilir (88).

elik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hematokrite göze düzeltilmiş sedim oranları hesaplanmış ve CRP ile korelasyonuna bakılmış. Hematokrite göre

düzeltilmiş sedim oranı $[(15)/(55\text{-hematokrit})] \times \text{sedimentasyon}$ ve $(\text{hematokrit}/45) \times \text{sedimentasyon}$ olarak 2 farklı formül ile hesaplanmış. $(\text{hematokrit}/45) \times \text{sedimentasyon}$ formülü ile hesaplanan düzeltilmiş sedim oranının CRP ile daha iyi bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (89).

Eritrosit anormallikleri, hipofibrinojemi, kalp yetmezliği, yüksek doz glukokortikoidler, yüksek doz salisilat tedavisi, düşük oda sıcaklığı ESH'yı azaltabilir (86). ESH, birçok faktörden etkilendiği için CRP, inflamasyonu göstermede ESH'dan daha iyi bir göstergedir (87).

Yapılan retrospektif bir çalışmaya dahil edilen 1006 hastada saptanan 100 mm/saat üzerindeki sedimentasyon değerlerinin %33'ünün enfeksiyon, %17'sinin malign neoplazmlar ve böbrek hastalığı, %14'ünün çeşitli inflamatuvar bozukluklardan kaynaklandığı tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde, ESH değerleri 100 mm/saat üzerinde olan hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, hastaların %18'ine kesin tanı konulamamıştır. Son dönem böbrek hastalığı veya nefrotik sendromu olan hemen hemen tüm hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı yüksektir (Westergren yöntemine göre 25 mm/saat'ten fazla). Son dönem böbrek hastalığı olan hastaların yaklaşık %60'ının eritrosit sedimentasyon hızı 60 mm/saat'in üzerindeyken, %20'sinin 100 mm/saat'in üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, böbrek hastalığı olan bir hastada diğer sistemik belirti veya semptomlar olmaksızın izole bir sedimentasyon yüksekliği, mutlaka enfeksiyon, hastalık aktivitesi ya da altta yatan bir malignitenin varlığını göstermez. Periton diyalizi yapan hastalarda hemodiyalize giren hastalara göre eritrosit sedimentasyon hızı daha yüksek saptanmıştır (90).

KBH olan hastalarda genel bir ESH artışı olduğu, bunun muhtemelen proinflamatuvar sitokinlerin azalmış klirensi, oksidatif stres ve metabolik asidozdan kaynaklandığını ancak ayrıca diyalizde kullanılan ekstrakorporeal membranlar, hemodiyaliz sırasında oluşabilecek veya peritoneal diyaliz kateterlerinden gelebilecek yabancı maddeler gibi diyalizle ilişkili faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Böbrek hastalığı olan tüm hastalarda ESH ve hemoglobin seviyeleri arasında önemli bir negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (korelasyon katsayısı, -0,30; $P < 0,01$); önceki çalışma bulgularıyla tutarlı olarak, böbrek hastalığı olmayan

hastalarda bu sonuçlar tespit edilmemiştir. Eritrosit Sedimentasyon Hızı, plazma akışının artan hızından ve kırmızı kan hücrelerinin daha hızlı hareket etmesinden etkilendiği için KBH olan hastalardaki aneminin ESH'daki artışa katkıda bulunduğu düşünülmektedir (91).

Eritrosit sedimentasyon hızının bakteriyel endokardit tanısındaki duyarlılığı %93 olarak tespit edilmesine rağmen yine de bu konuda yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır (92).

Ekokardiyografi ile doğrulanmış infektif endokarditi olan hemodiyalize giren 39 hasta ve hemodiyalize girmeyen 51 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada iki gruptaki C-reaktif protein düzeyleri arasında anlamlı şekilde farklılık saptanmamış. Buna karşılık, eritrosit sedimentasyon hızı hemodiyalize giren hastalarda $87,2 \pm 33,32$, hemodiyalize girmeyen hastalarda $52,96 \pm 28,19$ saptanmış olup hemodiyalize giren hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir (93).

2.3.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin, kalsitoninin öncül hormonuna eşdeğer bir dizilim gösteren bir proteindir (94). Normal koşullarda hormonal olarak aktif olan kalsitonin formu, prokalsitonin prohormonunun tiroid dokusundaki nöroendokrin hücreleri tarafından işlenmesi sonrasında açığa çıkar ve bu hücrelerden dolaşıma salınır (95). Vücutta sistemik inflamasyon olmadığında prokalsitonin sentezi sadece tiroid nöroendokrin hücrelerinde gerçekleşir. Bakteriyel enfeksiyona bağlı sistemik inflamasyon olduğunda neredeyse tüm dokularda prokalsitonin sentezlenir ve kana salınır.

Endotoksin gibi bakteriyel toksinler, tümör nekroz faktörü- alfa, interlökin 1-beta ve interlökin-6 gibi sitokinler prokalsitonin sentezini tetikler. Ancak çoğu viral enfeksiyonda prokalsitonin sentezi gerçekleşmez. Bunun nedeni olarak, viral enfeksiyonlarda interferon-gamma gibi tümör nekroz faktörü-alfa üretimini inhibe eden sitokinlerin salınımının olduğu düşünülmektedir.

Tüm bakteriyel enfeksiyonlar prokalsitoninin ortmasına veya eşit derecede artmasına neden olmaz. *Streptococcus pneumoniae* veya *Haemophilus influenzae* gibi tipik bakteriler, atipik bakterilere göre prokalsitonin düzeyinde daha fazla artışa neden olmaktadır. Toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan 1735 hastayı değerlendiren çok merkezli bir çalışmada, tipik bakterilerin neden olduğu

pnömonili hastalarda medyan prokalsitonin düzeylerini 2,5 ng/mL, atipik bakterilerin etken olduğu pnömonide median prokalsitonin 0,20 ng/mL ve virüslerin etken olduğu pnömonide median prokalsitonin 0,09 ng/mL saptanmıştır.

Şiddetli travma, şok, kardiyak arrest, cerrahi, yanıklar, pankreatit ve intrakraniyal kanama, kronik böbrek hastalığı gibi sistemik inflamasyona neden olan majör stres faktörleri de prokalsitonin düzeylerini arttırabilir. Ancak bu artış bakteriyel enfeksiyonlardaki artışa göre daha azdır.

Prokalsitonin, immünomodülatör ajanların (alemtuzumab, interlökin 2 ve granülosit transfüzyonları gibi) alınmasından sonra, şiddetli karaciğer hastalığı, medüller tiroid kanseri ve diğer nöroendokrin tümörler dahil olmak üzere belirli neoplazmlarda veya doğumdan hemen sonraki dönemde de yükselebilir.

Prokalsitonini arttıran bakteriyel olmayan enfektif nedenler arasında sıtma ve invaziv *Candida* enfeksiyonları yer alır. Ancak bakteriyel enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında bu enfeksiyonlarda prokalsitonin düzeyleri daha düşüktür. Aspergilloz, mukormikoz ve koksidioidomikoz dahil olmak üzere diğer mantar enfeksiyonları da daha düşük seviyede yükselmelere neden olabilir.

Prokalsitonin, inflamasyondan sonraki 2-4 saat içinde yükselir, genellikle 24-48 saat içinde zirveye ulaşır. Zirve seviyesi çoğunlukla enfeksiyonun şiddeti ile ilgilidir; septik şok ve sepsis hastalarında, komplike olmayan pnömoni veya diğer lokalize enfeksiyonlara göre daha yüksek seviyelere ulaşır. İnflamasyonun geçmesinden sonra prokalsitonin seviyeleri hızlıca düşer. Zirveye ulaştıktan sonra seviyesi her 1-1,5 günde bir yaklaşık %50 oranında azalır.

Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar arasında ayırım yapmak için prokalsitonin iyi bir belirteçdir. Toplum kökenli pnömoni hastalarında prokalsitonin, bakteriyel patojenleri viral patojenlerden ayırmada yaklaşık %65- %70 oranında özgüllüğe sahiptir. Prokalsitoninin bazı çalışmalarda gereksiz antibiyotik kullanımını yaklaşık %25- %50 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bilinen veya şüphelenilen bakteriyel toplum kökenli pnömonisi olan en az beş gün süreyle uygun antibiyotik tedavisi alan hastalarda, klinik olarak iyileşme sağlanmış ve prokalsitonin seviyesi <0,25 ng/mL (veya zirve seviyesinden $\geq$ %80 düşüş) ise antibiyotiklerin kesilmesi önerilmektedir. Nefes darlığı ile acil servise başvuran pnömoni tanısı koyulmuş 453 hastayı kapsayan

çalışmada prokalsitonin değerleri ortalama 0,38 (0,12-1,40) iken pnömoni olmayanlarda 0,06 (0,04-0,09) daha düşük saptanmıştır (96).

1920 enfeksiyonu olan semptomatik yenidoğanın (kanıtlanmış sepsisi olan 721 hasta) dahil edildiği bir araştırmaya 19 çalışma dahil edilmiş. 6 çalışmada 0,5 ng/mL'lik bir prokalsitonin eşik değeri kullanılmış ve %87- %100 arasında duyarlılık ve %17-%89 arasında özgüllük tespit edilmiş. 9 çalışmada 0,99 ng/mL-2 ng/mL arasında daha yüksek prokalsitonin eşik değerleri kullanılmış ve %67- %98 arasında duyarlılık ve %41- %89 arasında özgüllük saptanmış (97).

Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde, dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlere bağlı olarak prokalsitonin seviyelerinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada KBH'lı kişilerde ortalama prokalsitonin seviyesi $1,82 \pm 0,39$ ng/mL iken renal replasman tedavisi uygulanan kişilerde prokalsitonin seviyesinin düştüğü görülmüştür. Hemodiyalize giren hastalarda ortalama prokalsitonin seviyeleri diyaliz seanslarından önce 0,26 ng/mL- 1,0 ng/mL iken diyalizden sonra bu seviyeler %20-%80 oranında azalır. Daha yüksek bazal seviyelere rağmen KBH'lı hastalarda enfeksiyon durumunda prokalsitonin yükselir. Ancak yükselme oranı sağlıklı kişilere göre daha yavaş olabilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyon uzar; sağlıklı hastalarda ortalama yarı ömür 28,9 saat iken, kreatin klerensi <30 mL/dakika olan hastalarda bu süre 33 saattir (96).

Sağlıklı bireylerde serum prokalsitonin düzeyleri genellikle 0,1 ng/ml'nin altında tespit edilir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda bakteriyel enfeksiyon ile enfeksiyon olmayan durumları ayırt etmek için $>0,25$ ng/ml'lik eşik değerleri kullanılmıştır. Ancak son zamanlarda, enfeksiyonu olmayan hemodiyaliz hastalarının ortalama prokalsitonin değerleri sağlıklı erişkinlere göre yüksek olmakla birlikte değerin 0,24- 0,26 ng/ml olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, sağlıklı erişkinlerdeki 0,25 ng/ml'lik prokalsitonin eşik değeri hemodiyaliz hastaları için kullanmak uygun değildir. Hemodiyaliz hastalarını içeren önceki çalışmalar, prokalsitonin seviyelerinin eşik değerinin 1,5 ng/ml olduğunu göstermiştir. Prokalsitonin için eşik değerin 0,5 ng/ml yerine eşik değerin $\geq 1,5$ ng/ml'nin alınması durumunda enfeksiyon tanılarının doğruluk oranının arttığı tespit edilmiştir. Dahası, 1,5-15,5 ng/ml arasındaki prokalsitonin düzeyleri yüksek özgüllüğe sahipken [0,89

(0,81-0,94)], 0,685 ile 0,85 ng/ml arasında alınan değerlerin yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir [0,95 (0,84-0,99)]. Düşük eşik değerleri kullanılarak özgüllüğün önemli ölçüde azalması nedeniyle (0,77, %95 CI: 0,68-0,83), prokalsitonin için en uygun eşik değerinin $\geq 1,5$ ng/ml olduğu düşünülmektedir.

Mei Tao ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analiz sonuçlarına göre enfeksiyon şüphesi olan ve HD'ye giren hastalarda prokalsitonin duyarlılığını %90 ve özgüllüğünü %83 olarak saptamışlardır. Başka bir meta-analizde normal böbrek fonksiyonlu hastalarda bakteriyel enfeksiyonları saptamada prokalsitonin duyarlılığı %76-88 ve özgüllüğü %69-81 olarak saptanmıştır (83).

2.3.4. Lökosit Sayısı ve Nötrofil Sayısı

Lökositler; nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil ve eozinofillerden oluşur. Esas görevleri, patojenlerin, ölü ya da yaşlanmış hücrelerin, yabancı maddelerin vücuttan temizlenmesini sağlamaktır (98). Lökositoz, özellikle bakteriyel etkenlere bağlı enfeksiyonlarda görülmektedir. Lökositler kemik iliğinde olgunlaştığında %80-90'ı burada depolanır ve uyarıldığında saatler içinde kanda hızla yükselir. Akut lökositozu neden olabilecek enfeksiyon dışı nedenler arasında ameliyat, egzersiz, travma ve duygusal stres yer alır. Lökositozun diğer nedenleri arasında ise bazı ilaçlar, aspleni, sigara kullanımı, obezite ve kronik inflamatuvar gibi durumlar yer alır (99).

Çoğu klinik laboratuvarında yetişkinlerde beyaz kan hücresi sayısının normal aralığı 4400 ila 11.000 hücre/mikroL'dir. Periferik kandaki lökositlerin yaklaşık %60 ila %70'i olgun polimorfonükleer nötrofillerdir (PMN). Bu nedenle, çoğu klinik laboratuvarında nötrofili eşiği yaklaşık 7700/mikroL'dir (11.000 WBC/mikroL x %70). Nötrofili, lökositozun en yaygın türüdür, ancak lökositoz, aynı zamanda artmış monosit, eozinofil, bazofil ve/veya lenfositlerden de kaynaklanabilir.

Periferik WBC sayısı, nötrofil üretiminin yalnızca kaba bir yansımasıdır, çünkü nötrofillerin büyük çoğunluğu kemik iliğinde bulunur. Nötrofil öncüllerinin çoğalması, miyeloid farklılaşma süreci ve bu hücrelerin dolaşıma girmesi, sitokinler tarafından düzenlenir ve transkripsiyon faktörleri tarafından düzenli bir şekilde kontrol edilir. Nötrofiller, enfeksiyon/iltihaplanmaya yanıt olarak periferik dokulara girmeden veya apoptoza uğramadan önce periferik kanda yalnızca yaklaşık 10 saat

kalırlar (100). Fagositoz ve degranülasyon ile inflamasyonda vücut bağışıklığında rol alırlar (101).

Nötrofillerin artan üretimi otonom (yani miyeloproliferatif neoplazmlar bağlı) veya reaktif (yani enfeksiyöz veya inflamatuvar süreçlere yanıt olarak) olabilir. Dolaşımdaki nötrofillerin yaklaşık yarısı endotele geri dönüşümlü olarak yapışık, bu nedenle nötrofil demarjinasyonunu artıran süreçler WBC sayısını hızla yükseltebilir.

Enfeksiyonlar hem yatan hem de ayakta tedavi olan yetişkinlerde ve çocuklarda nötrofilinin yaygın bir nedenidir. Beyaz kan hücresi sayısı > 25.000/mikroL olan hastalarda akut enfeksiyondan şüphelenilmelidir. Enfeksiyon veya inflamasyonlu hastalarda WBC sayısı 100.000/mikroL'ye kadar yükselir, ancak lökositoz genellikle tedaviye başladıktan sonraki günler içinde azalır.

Sol kaymalı nötrofili genellikle akut bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte görülür. Periferik kan yaymasında nötrofillerde toksik granülasyonlar, Döhle cisimcikleri ve sitoplazmik vakuoller görülebilir. Klinik değerlendirme, mikrobiyolojik özellikler ve ilişkili klinik bulgularla (örn. yaygın intravasküler koagülasyon) tanı konulabilir. CRP, ESH gibi inflamasyon belirteçleri genellikle anormaldir, ancak spesifik değildir.

Viral enfeksiyonlara bağlı nötrofili, "atipik" lenfositlerle birlikte olabilir. Bazı bakteriler (örneğin, *pnömokok*, *stafilokok*, *klostridial* türler) özellikle yüksek lökosit sayılarına neden olabilir. Hastanede yatan hastalarda, ishal olmasa bile açıklanamayan lökositoz, *Clostridioides difficile* enfeksiyonunun habercisi olabilir ve genellikle antibiyotik tedavisinden 5 ile 10 gün sonra ortaya çıkar. Nötrofili, COVID-19 enfeksiyonunda da görülmüştür, nötrofil sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı hastalığın ilerlemesi ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Çocuklarda nötrofili bazı viral enfeksiyonlar (örneğin; *herpes simpleks*, *suçiçeği*), çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, leptospiral enfeksiyonlar, ileri tüberküloz ve mononükleozla (özellikle beş yaşından küçük çocuklarda) ilişkili olabilir.

Acil serviste yapılan bir çalışmada, orta düzeyde lökositozu (WBC 12.000 ile 25.000/mikroL) olan hastalarla aynı yaştaki kontrol grubu alınarak karşılaştırılmış ve WBC sayısı > 25.000/mikroL olan hastaların bulaşıcı bir hastalığa yakalanma olasılığı

daha yüksek saptanarak (%74'e karşı %48) daha yüksek bir mortalite oranına sahip olduğu tespit edilmiştir.

Hem akut hem de kronik inflamatuvar süreçler nötrofiliye neden olabilir. Örnekler arasında juvenil başlangıçlı romatoid artrit, Kawasaki hastalığı, yetişkinlerde romatoid artrit ve yetişkin başlangıçlı Still hastalığı yer alır. Crohn hastalığı, ülseratif kolit, granümatöz enfeksiyonlar, bronşektazi veya kronik hepatit hastalarında, özellikle hastalık alevlenmeleri sırasında nötrofili gelişebilir. Sweet sendromu (akut ateşli nötrofilik dermatoz olarak da bilinir), nötrofili, ateş, eritemli, ağrılı, kutanöz plakların aniden ortaya çıkmasıyla karakterizedir.

Nötrofili nedeni olarak inflamasyon tanısının konulması için hastanın klinik olarak değerlendirilmesi ve diğer nedenlerin dışlanması gerekir. CRP ve ESH tipik olarak yüksektir, ancak bunlar inflamasyonun spesifik olmayan ölçümleridir; yinede, bu testler inflamasyon veya enfeksiyonu tespit etmede yardımcıdır. Periferik kan yaymasında tanısız bulgular yoktur. İnflamasyonu nötrofilinin nedeni olarak gösterebilmek için enfeksiyonları dışlayan mikrobiyolojik çalışmalar veya maligniteleri (örneğin; kronik miyeloid lösemi) dışlayan sitogenetik ve/veya moleküler testler gerekebilir (100).

2.3.5. Presepsin

Presepsin, son zamanlarda sepsis tanısında öne çıkan, üzerinde çalışmaları devam eden bir biyobelirteçtir. CD14, monosit/makrofajın yüzeyinde yapısal olarak eksprese edilen bir koreseptördür. Çözünebilir CD14 alt tipi (sCD14-ST) olarak bilinen presepsin, farklı enfeksiyonların saptanması için yeni ortaya çıkan, enfeksiyonun erken döneminde yükselen bir belirteçtir. CD14, bakteri hücre duvarında bulunan lipopolisakkariti Toll benzeri reseptörlere (TLR) sunar ve hücre içi sinyalleri aktifleştirerek sitokinlerin üretimini sağlar. Presepsin salgılanmasının monosit fagositozunun bir uyararı olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle presepsin, enfektif olmayan sağlıklı bireylerde bile ölçülebilir. Presepsin bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak yükselir ve iyileşme veya etkili tedavi sonrasında azalır (102). CD14 dolaşımdaki monosit zarında bulunduğundan, lökosit sayısının presepsin düzeylerini etkileyebileceği öne sürülmesine rağmen presepsin düzeylerinin lökosit sayımı ile ilişkisi tespit edilememiştir (103).

Presepsin yapısı ve oluşumu

Bağışıklık sistemi, invaziv patojenlere karşı anında koruyucu yanıt sağlayan benzersiz bir özelliğe sahiptir. CD14, monosit/makrofaj, nötrofil yüzeyinde bulunan bakteriyel enfeksiyonlarda görev alan bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Hem gram pozitif hem de gram negatif patojenlerin ligand gruplarını (lipidler, peptidoglikan ve diğer yüzey bileşenlerini) ve hasarla ilişkili moleküler kalıplarını tanımlama yeteneğine sahip olan TLR'lerin bir üyesidir. Membran bağlı CD14, TLR'lerin bir koreseptörü olarak işlev görür (104). Gram negatif ve gram pozitif bakteri hücre duvarında bulunan Lipopolisakkaritlerin (LPS) etkin bir şekilde tanınması için serum Lipoprotein Bağlayıcı Proteinle (LBP) birleşmesi gerekir. LBP, lipopolisakkariti monosit/makrofajların dış zarında eksprese edilen CD14'e sunar. CD14, LPS'lerin TLR'ye sunulmasında rol oynar. TLR'nin, multimoleküler kompleks olan membran bağlı CD14-LPS-LBP ile birleşmesi sonucu hücre içi sinyal yolları aktive olur ve sitokin üretimi başlar. Proinflamatuvar hücre içi sinyal iletim kaskadının ve nükleer faktörü kappa B (NF- κ B)'nin aktivasyonu ile sonuçlanır. Sonuçta, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 ve interleukin-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna yol açar. İnflamatuvar kaskadın aktivasyonu ile sistemik inflamatuvar yanıt tetiklenebilir. Böylece, pıhtılaşmayı ve fibrinolitik sistemleri aktive ederek Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIYS), sepsis, septik şok, yaygın intravasküler pıhtılaşma ve çoklu organ yetmezlik sendromuna neden olabilir (103),(104).

TLR4 aktivasyonundan sonra monosit-makrofaj, reseptöre bağlı mikrobiyal parçacıkların fagositozuna doğru ilerler. CD14-LPS-LBP moleküler kompleksi de bir fagolizozom içerisine alınır. Bu organelde CD14-LPS-LBP kompleksi, katepsin D gerektiren bir enzimatik işleme tabi tutulur. CD14-LPS birleşimi proteolize uğrar. CD14, membrana bağlı (mCD14) ve çözünür form (sCD14) olmak üzere iki formda bulunur. Çözünür form olan sCD14 plazma proteazları tarafından işlenir ve bu çözünür formun 13 kilodalton (kDa) N-terminal fragmanına presepsin adı verilir (105). Presepsin proteoliz ve ekzositoz yoluyla dolaşıma katılır (103).

Presepsin ölçümü

Enfekte klinik tablo kötüleşmeden, sepsisin başlangıç döneminde erken tanı koyup tedaviye başlamak mortaliteyi azaltır. Günümüzde sepsis tanısında prokalsitonin gibi belirteçler kullanılsa da prokalsitonin, sepsisi diğer enfektif nedenlerden dışlama konusunda yetersiz olduğu için sepsis ve septik şok tanısını hızlı koymamıza yardımcı olan biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu da sepsiste eşik değerinin yükseldiği tespit edilen presepsini, umut vaat eden önemli bir belirteç haline getirmiştir.

Presepsin ilk olarak 2005 yılında sepsisli hastaları, sağlıklı kontrollerden ve SIYS olan hastalardan ayırmak için çalışılmıştır (105). Presepsin düzey ölçümü, standart olarak rekombinant CD14 (S286C) ile iki aşamalı geleneksel sandviç enzim bağlantılı immünosorbent deneyi (ELİSA) kullanılarak yapılmış. Ancak iki aşamalı ölçüm yapan bu yöntemin Yoğun Bakım Ünitelerindeki (YBÜ) rutin presepsin değerlendirmeleri için yeterli hız ve hassasiyete sahip olmadığı tespit edilmiş. Çünkü iki aşamalı olan ELİSA testinin presepsini ölçme süresi 4 saat olarak saptanmış. Birkaç yıl sonra presepsin ölçümü için numune seyreltilme işlemlerinin kaldırılmasıyla, duyarlılığı arttırmak amacıyla yakalama antikoru olarak F1106-13-3 monoklonal antikoru ve saptama antikoru olarak S68 poliklonal antikoru gibi iki yeni antipresepsin antikorunun kullanılmasıyla, standart rekombinant CD14'ten (S286C) rekombinant presepsine geçme gibi işlemlerin uygulanmasıyla daha kısa sürede, tek aşamalı ELİSA ile presepsin ölçümü sağlanmış. Bu değişikliklerin bir sonucu olarak toplam presepsin tespit süresi 4 saatten 1,5 saate düşürülmüş ve tek adımlı testin eşik değeri 0,05–3,00 ng/mL olarak saptanmış (106).

Son olarak, tam kan numunelerini analiz etmek için kemilüminesan enzim immünolojik testi (CLEIA) prensibine dayalı, yeni, oldukça hassas 17 dakika içinde sonuç veren tam otomatik bir PATHFAST Presepsin test yöntemi geliştirilmiştir. PASTFAST Presepsin yöntemi ile tam kan numunelerini acil serviste, yoğun bakım ünitesinde ve cerrahi ameliyathanede hızlı tespit etme imkanı sağlamıştır (107).

Enfeksiyonlarda presepsinin rolü

Çok merkezli yapılan birçok çalışma, bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda, presepsin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Presepsinin

eşik değerleri 600 ile 864 ng/L arasında alındığında duyarlılığı %70 ile 87 arasında ve özgüllüğü %63 ile %81 arasında saptanmıştır. Presepsin için 600 ng/L'lik eşik değeri, gram pozitif ve gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar arasında ayırım yapmayı sağlayamamış olup 946 ng/L'nin üzerindeki presepsin seviyeleri daha çok gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesine girişte ölçülen presepsin seviyelerinin tek bir yüksek değeri, hastada akut böbrek hasarı ve/veya renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişmesi, yoğun bakım ünitesinde daha uzun kalış süresi, daha uzun mekanik ventilasyona bağlı kalma ve daha fazla vazopressör desteğine ihtiyaç duyma ile ilişkilendirilmiştir. Hasta takibinde presepsin düzeylerini seri olarak izlemenin, hastanın kliniğinin ve antibiyotik tedavisinin uygunluğunun değerlendirilmesinde fayda sağladığı gösterilmiştir. Çalışmalar, 7. günde presepsin seviyelerindeki azalmanın, antibiyotik tedavisinin etkinliği ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Literatürdeki farklı performans verimliliği değerleri, dahil edilen çalışmalarda heterojenlikten, sepsis kriterlerindeki değişikliklerden ve hatta presepsin ölçümü için kullanılan örnek türünden (plazma, serum veya tam kan) kaynaklandığı düşünülmektedir (105).

Presepsinin özellikle sepsis hastalarında sepsisin başlangıcından sonraki ilk 6 saatte arttığı gösterilmiştir. Presepsin, interlökin-6 (IL-6) ve PCT ile karşılaştırıldığında sepsis tanısı için daha spesifik ve daha duyarlı bir belirteç olduğu düşünülmektedir. Sepsis hastalarının kanındaki presepsin konsantrasyonları PCT ile karşılaştırıldığında presepsinin, sepsisin daha erken bir aşamasında indüklendiği, plazmada daha yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğu ve sepsisin daha duyarlı bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (108).

Bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarla enfektif olmayan hastalar karşılaştırıldığında enfektif olanlarda presepsin düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir. Gram negatif bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda gram pozitif enfeksiyonu olan hastalara göre; karın veya idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların, akciğer enfeksiyonu olan hastalara göre presepsin düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir (109).

Okamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 sağlıklı kişide ve sepsisten şüphelenilen veya kan kültürüyle sepsis tanısı doğrulanmış 20 hastada presepsin ve

prokalsitonin çalışılmış olup presepsin düzeyi sağlıklı grupta $123 \pm 67,6$ pg/ml, sepsis grubunda 2363 ± 2161 pg/ml olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada sepsisli grupta, sağlıklı gruba göre önemli ölçüde daha yüksek bir presepsin düzeyi tespit edilmiştir ($p < 0,0001$). Ayrıca PCT düzeyi sağlıklı grupta $0,024 \pm 0,019$ ng/ml, sepsisli grupta $0,98 \pm 28,93$ ng/ml olarak tespit edilmiş olup sepsisli grupta sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek PCT düzeyi saptanmıştır ($p < 0,0001$) (107).

Kan kültürü pozitif olan ve uygun antibiyotik tedavisi alan hastalarda presepsin düzeylerinin 7. günde düşme eğilimi gösterdiği saptanmış olup kan kültürü pozitif olan ancak uygunsuz antibiyotik tedavisi alanlarda ise presepsin seviyesinin 7. günden sonra da yükseldiği tespit edilmiştir. Bunun nedeninin uygunsuz ampirik antibiyotik tedavisi alan çoğu hastada çoklu ilaca direnç geliştiren bakteri kaynaklı enfeksiyonların olduğu düşünülmüştür (102).

Presepsin, hızlı farmakokinetiğe sahip bir moleküldür. Genel olarak presepsin seviyesinin enfeksiyondan 2 saat sonra yükseldiği, 3 saat sonra zirveye ulaştığı ve 7. günde azalmaya başladığı gösterilmiştir. Presepsinin bu spesifik özelliği, onu bakteriyel veya fungal enfeksiyonlarda daha uzun kinetiğe sahip olan prokalsitonin veya CRP'ye göre üstün bir biyobelirteç haline getirdiği düşünülmektedir. Presepsinin plazma yarılanma ömrü 4-5 saat, prokalsitonin 20-24 saat, CRP'nin ise 18-19 saat olduğu gösterilmiştir. Presepsinin hem enfeksiyonun spesifik bir belirteci hem de mevcut belirteçlere kıyasla daha erken yükselme gösteren bir belirteç olduğu düşünülmektedir (110,111).

Presepsin, küçük bir protein olduğundan (13 kDa) ve böbrekler tarafından filtrelendiğinden, seviyesi büyük ölçüde böbrek fonksiyonuna bağlıdır. Azalan glomerüler filtrasyon hızına bağlı olarak presepsin seviyeleri yüksek ölçülür. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda eşik değerinin üzerinde ölçülen presepsin seviyeleri, bu hastaları enfeksiyon varlığı açısından değerlendirirken dikkatli olmayı gerektirir (111).

Presepsini Etkileyen Faktörler

Presepsinin bilirubin, hemoglobin, lipidler, trigliserit veya romatoid faktör ile etkileşimi tespit edilmemiştir (107).

Yaş (yenidoğan ve yaşlı bireyler), böbrek fonksiyon bozukluğu, bakteriyemi ve hemofagositik sendrom (HPS) gibi bazı patofizyolojik koşulların presepsin konsantrasyonunu etkileyebildiği gösterilmiştir (102). HPS'li hastalarda hemofagositoz için monositlerin uyarılmasının presepsin üretimine yol açtığı bu nedenle plazma presepsin düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği tespit edilmiştir (112).

Enfekte olmayan romatoid artrit hastaları, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek bir presepsin konsantrasyonu saptanmıştır. Romatoid artritli olan hastalarda enfeksiyon geliştiğinde diğer biyobelirteçler daha faydalı olabilir. Başka bir çalışmada romatoid artrit hastalarında bakteriyel enfeksiyon için presepsin düzeylerinin eşik değeri 278 ng/L tespit edilmiş ve presepsinin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %79,2 ve %80,6 olarak rapor edilmiştir (113).

Kalp ameliyatlarından sonra majör enfeksiyon gelişen hastalarda presepsin seviyesinde beş kat artış olduğu saptanmıştır. Tüm hastalarda, ameliyat sonrası 0. günde, ameliyat sonrası 1. günde ve ameliyat sonrası 2. günde presepsin düzeyi ölçümü yapılmış. Bazal presepsin seviyesi 176 (123–275) ng/L ameliyatın 0. saati presepsin seviyesi 220 (166–445) ng/L, 1. saati presepsin seviyesi 328 (210–581) ng/L ve 2. saati presepsin seviyesi 310 (202–368) ng/L olarak saptanmış olup ameliyattan bir hafta sonra presepsin seviyesinin 300 ng/L olarak ölçülmesi cerrahi alan enfeksiyonu gelişimi için şüphe oluşturabileceği tespit edilmiştir (114).

Steroid kullanımının presepsin düzeylerine etkisini tanımlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu rapor edilmiştir. Presepsinin aynı zamanda bağırsak mikrobiyal florasının translokasyonundan da etkilenebileceği düşünülmekle beraber bunun nedeni olarak hayvan deneylerinde ortaya konulan bakteriyel kolonizasyon/enfeksiyona yanıt olarak artan fagositozun önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (102).

Hayashi M. ve arkadaşlarının yaptığı olgu sunumunda genç, böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan, geniş yanığı olan ancak enfeksiyon odağı olmayan kan, idrar ve yara örneklerinde herhangi bir üreme tespit edilmeyen hastanın presepsin değeri 1984 pg/mL olarak tespit edilmiştir. Nedeni kesin bilinmemekle birlikte yanığa bağlı SIYS'nin monositleri geçici olarak aktive ettiğini, dolayısıyla fagositik aktivitelerini

uyardığını düşünmüşlerdir. Yanık durumlarında enfeksiyon olmasa bile presepsin düzeylerinin yüksek tespit edilebileceği rapor edilmiştir (115).

Böbreğin presepsinin metabolizması ve/veya atılımında önemli bir işlevi olduğu düşünülmektedir. Hemodiyaliz gerektiren SDBH olan hastalarda presepsin konsantrasyonlarının sağlıklı yetişkinlere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. SDBH olan hastalarda yüksek presepsin konsantrasyonlarının altında yatan mekanizmalar belirsizdir; ancak bu durumun hemodiyalizle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nockher ve bir meslektaşı, monosit CD14 ekspresyonunun hemodiyalizden sonra arttığını göstermiş ve çözünabilir CD14'ün (53 kDa), az miktarda lipopolisakkarite kronik maruz kalma nedeniyle artmış olabileceğini öne sürmüşlerdir (116).

Diyalize girmeyen böbrek hastalarında da GFH azaldıkça presepsin düzeylerinde yükselmeler tespit edilmiştir. Bu nedenle kronik böbrek hastalığı olan hastalarda presepsin konsantrasyonlarının değerlendirilmesi için geleceğe yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (2). Kronik böbrek hastalığına bağlı diyalize giren hastalarda presepsin düzeyinin normal böbrek fonksiyonu olanlara göre presepsin düzeyinin değiştiği çalışmalarla gösterilmiş olmasına rağmen diyaliz hastalarında sepsis teşhisi için eşik değerin belirlenmesi gerekmektedir ve bunun için birçok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmamızda sağlıklı kişiler ile diyaliz hastalarında presepsin seviyeleri ölçümü, diyaliz hastalarında enfeksiyonların erken önlenmesi için presepsin düzeylerinin enfeksiyon durumunda eşik değerinin belirlenmesi ve diyaliz hastalarında enfeksiyon göstergesi olabilecek presepsin değerlerinin saptanması hedeflenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı ile yapılmıştır. Çalışma öncesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 24.02.2021 tarihinde onay alınmıştır (etik kurul onay numarası: 24237859-182). Aynı zamanda çalışmamızda presepsin kiti alımı için Lisansüstü Tez Projesi (BAP06) onayı 30.06.2021 tarihinde alınmış olup Proje numarası: 9358'dir. Çalışmaya katılan kişilerin her birine çalışma ile ilgili kapsamlı bilgi verilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirilmesi

Çalışmamıza KTÜ Farabi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde rutin hemodiyalize giren 26 hasta ve hiçbir hastalığı olmayan 25 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Hemodiyaliz hastalarında dışlama kriteri olarak; (1) onamı alınmayan hastalar, (2) 18 yaş altı olan hastalar, (3) kanser, karaciğer hastalığı, otoimmün hastalığı, steroid veya immünsupresif ilaç kullanımı olan hastalar olarak kabul edildi. Bu kriterlere sahip olan 4 HD hastası çalışmaya dahil edilmedi (2 hastanın renal hücreli karsinom olması, 1 hastanın lenfoma öyküsü olması, 1 hastanın adrenal yetmezliği olup steroid kullanımı mevcut olması sebebiyle). Sağlıklı kontrol grubunda dışlama kriteri olarak; (1) onamı alınmayan hastalar, (2) 18 yaş altı olan hastalar, (3) kronik herhangi bir hastalık, enfeksiyon veya ilaç kullanımı varlığı olarak kabul edildi.

Eylül 2021-Haziran 2023 tarihleri arasında çalışmaya katılan hemodiyaliz hastalarından onam alındıktan sonra, hastaların enfeksiyon olmadıkları dönemde rutin takipleri için %70 alkol ile deri dezenfeksiyonundan sonra kübital venden alınan kan örneğinden tam kan sayımı, geniş biyokimya (kreatinin, albümin, CRP, vs. gibi) çalışılırken hastalardan prokalsitonin için jelli biyokimya tüpüne, presepsin için sabah erken saatte aç karnına etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'lı mor bir tüpe kan alındı. Alınan numuneler, 30 dakika içinde 1000 x g'de 15 dakika süreyle santrifüjlenerek serum numuneleri -80 ° C'de saklandı. Aynı zamanda hastaların sosyodemografik özelliklerini ve laboratuvar parametrelerini (lökosit, nötrofil sayısı, albümin değeri, CRP, vs. gibi) içeren hasta takip formuna kayıt edildi. Hastaların klinik takibine devam edildi.

04.2022-03.2024 tarihleri arasında 13 hemodiyaliz hastasında enfeksiyon gelişti (1 tane bakteriyemi, 1 tane kalça protez enfeksiyonu, 2 tane kateter enfeksiyonu, 2 tane kateter çıkış yeri enfeksiyonu, 1 tane periton diyalizi ilişkili peritonit, 1 tane septik artrit, 1 tane cerrahi alan enfeksiyonu, 1 tane COVID-19, 2 tane pnömoni, 1 tane gastroenterit). Enfeksiyon gelişen hastalardan tanı anında antibiyotik öncesi veya enfeksiyonun maksimum 48. saatine kadar tam kan sayımı, geniş biyokimya (kreatinin, albümin, CRP, prokalsitonin) ve hastanın kliniğine göre tanı için yardımcı olacak kültürler (kan kültürü, kateter kültürü, eklem sıvısı kültürü, yara yeri kültürü, vs. gibi) alındı. Enfeksiyon halinde hastalardan presepsin çalışmak için alınan numuneler yukarda anlatılan tekniğe göre santrifüjlenerek saklandı. Hastaların takibine devam edildi. Enfeksiyon geçiren hastaların 3 tanesi yeniden enfekte oldu (1 tane pnömoni, 2 tane kateter enfeksiyonu). Presepsin için EDTA'lı tüpe kan alınarak önceki enfeksiyon durumlarındaki aynı işlemler uygulandı. 25.03.2024 tarihinde enfeksiyon geçiren hastalardan 1 tanesi yeniden kateter enfeksiyonu oldu ve önceki enfeksiyon durumlarındaki aynı işlemler uygulanarak hastadan presepsin için kan alınarak saklandı.

Çalışmaya dahil edilen 26 hemodiyaliz hastasının yaşına ve cinsiyetine eşdeğer 25 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastalardan onam alınarak tam kan sayımı, geniş biyokimya (albümin, kreatinin, CRP, tam idrar tetkiki, vs. gibi), serolojik testler (HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, Anti-HIV) çalışılarak akciğer röntgeni ve elektrokardiografi (EKG) çekildi. Yapılan tetkiklerde patoloji saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edilerek presepsin için alınan numuneler yukarda anlatılan tekniğe göre santrifüjlenerek saklandı. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri takip formuna kayıt edildi.

3.2. Enfeksiyon Tanısı

Hemodiyaliz hastalarının takibinde gelişen enfeksiyonlar aşağıdaki tanımlar doğrultusunda enfeksiyon olarak kabul edildi.

Ateş: Yetişkinlerde, ortalama normal vücut sıcaklığı 36,7°C'dir (97,9°F) ve sıcaklık günün saatine göre dalgalanır. En yüksek sıcaklıklar (38°C'ye [100,4°F] kadar) öğleden sonra geç saatlerde veya akşamın erken saatlerinde görülür. Sağlıklı bireylerde en yüksek normal sıcaklık 38,0°C olduğundan >38,0°C (100,4°F) ateş

olarak tanımlanmıştır (117). Bu tanımlama doğrultusunda $>38,0^{\circ}\text{C}$ 'deki vücut ısısı ateş olarak değerlendirildi.

Bakteriyemi: Ateşi olmayıp üşüme, titreme gibi semptomlar ile akut faz reaktanlarında yükselme olan, kan kültüründe üreme tespit edilen vital bulguları (tansiyon, nabız, satürasyon) normal olan hasta bakteriyemi olarak değerlendirildi (53).

Kalça Protez Enfeksiyonu: Yakın zamanda kalça eklem protez operasyon öyküsü olan $>38^{\circ}\text{C}$ ateş, üşüme, titreme, protez koyulan kalçada ağrı, hassasiyet, sıcaklık gibi şikayetleri olan akut faz reaktanlarında yükseklik saptanan diğer enfeksiyon odaklarına yönelik patoloji tespit edilmeyen hasta kalça protez eklem enfeksiyonu olarak kabul edildi (74).

Kateter Çıkış Yeri Enfeksiyonu: Kateterden diyalize giren $>38^{\circ}\text{C}$ ateş, üşüme, titreme gibi semptomlar olsun ya da olmasın hemodiyaliz kateter çıkış yeri etrafında kızarıklık, akıntı tespit edilen, akut faz reaktanlarında yükselme olan kateter çıkış yeri etrafındaki akıntıdan alınan sürüntü kültüründe üreme tespit edilen hastalar kateter çıkış yeri enfeksiyonu olarak tanımlandı (51).

Kateter Enfeksiyonu: Kateteri olan $>38^{\circ}\text{C}$ ateş ve/veya üşüme, titreme gibi şikayetleri olan diğer enfektif odakların dışlanması sonrasında alınan kan, kateter kültüründe üreme saptanan hastalar kateter enfeksiyonu olarak değerlendirildi (46,49).

Septik Artrit: Tek eklemde şişme, eklem ağrısı, sıcaklık, hareket kısıtlılığı, $>38^{\circ}\text{C}$ ateş, üşüme, titreme gibi şikayetleri olan akut faz reaktanlarında yükseklik saptanan, alınan sinovyal sıvı ve kan kültüründe üreme saptanan hasta septik artrit olarak kabul edildi (73).

Peritonit: Periton diyaliz kateteri çekilme işlemi yapılan takibinde ateş, üşüme, titreme, karın ağrısı, bulantı şikayetleri olan periton sıvısı örneklemeğinde lökosit sayısı: 8015, PMN sayısı: 7249, PMN %90,4 olarak saptanan periton sıvı kültüründe üreme saptanmayan hasta peritonit olarak kabul edildi (76).

COVID-19: Öksürük, boğaz ağrısı gibi semptomları olan fizik muayenesinde tonsillerde hiperemi saptanan SARS-CoV-2 PCR pozitif olan hasta COVID-19 olarak kabul edildi (118).

Cerrahi Alan Enfeksiyonu (CAE): Baypas operasyonu geçiren ameliyat yerinde kızarıklık, sertlik, ağrı, akıntı, ciltte ayrışma olan akut faz reaktanlarında yükseklik saptanan yara yerinden gönderilen sürüntü kültüründe üreme olan hasta cerrahi alan enfeksiyonu olarak değerlendirildi (75).

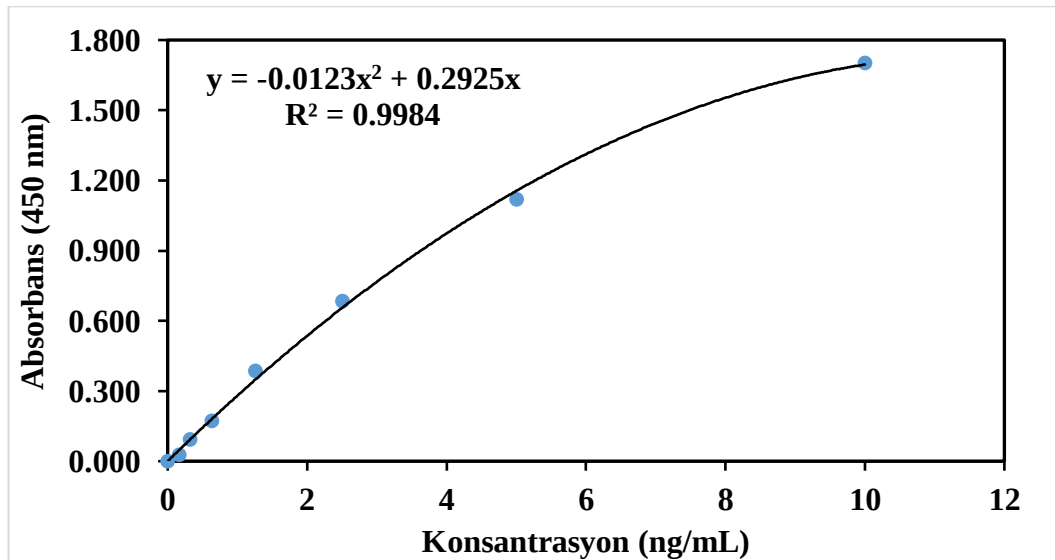
Gastroenterit: 5 gün boyunca günde 3-4 kez su gibi ishal, karın ağrısı, bulantı şikayeti olan akut faz reaktanlarında ılımlı yükseklik tespit edilen, gaita kültüründe üremesi olmayan hasta viral gastroenterit olarak kabul edildi (71).

Pnömoni: Ateş, öksürük (balgamlı veya balgam olmaksızın), burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi şikayetleri olan akut faz reaktanlarında yükselme tespit edilen, akciğer görüntülemesinde infiltrasyon, desatürasyon olan ya da olmayan hastalar semptom, fizik muayene, görüntüleme ve/veya balgam kültürü ile değerlendirilerek pnömoni olarak kabul edildi (60).

3.3. Plazma Presepsin Düzeylerinin Belirlenmesi

Plazma presepsin düzeyleri ticari ELISA kiti (Cat: ELK8562, Lot: 453422, ELK Biotechnology, Denver, USA) kullanılarak sandviç enzim immünassay yöntemi ile çalışıldı. 450 nm’de optik dansite okunarak Şekil 1’de gösterilen standart grafik yardımı ile numunelerdeki presepsin düzeyleri belirlendi. Sonuçlar ng/mL birimi ile verildi.

Şekil 3. Presepsin düzeyi belirlemede kullanılan standart grafik



3.4. Serum Prokalsitonin Düzeyinin Belirlenmesi

Prokalsitonin düzeyi, serum örneğinden Roche Cobas E411 (Mito, Japonya) cihazında, sandviç elektrokemilüminesans immunoassay 'ECLIA' yöntemi ile Elecsys BRAHMS PCT kiti (Cat: 09318712190, Lot: (10)73306703, Ref: (240) 09318712190, PCT Brahms Roche Elecsys cobas e100 V2.1, Mannheim, Almanya) kullanılarak belirlendi. Sonuçlar µg/L birimi ile verildi. Ölçüm aralığı: 0,02-100 µg/L, Referans aralık: <0.5 µg/L idi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS 24.0 programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için normal dağılımı durumunda (BKİ, tüm grupların herhangi bir enfeksiyon olmayan dönemdeki albümin, nötrofil, presepsin düzeyi) ortalama ve standart sapma, normal dağılmaması durumunda (yaş, tüm grupların herhangi bir enfeksiyon olmayan dönemdeki lökosit, CRP düzeyi) medyan ve minimum-maksimum olarak verilmiştir. Diyaliz hastası ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında sayısal verilerde normal dağılan değişkenler (BKİ, tüm grupların herhangi bir enfeksiyon olmayan dönemdeki albümin, nötrofil, presepsin düzeyi) için students t testi, normal dağılmayanlar (yaş, tüm grupların herhangi bir enfeksiyon olmayan dönemdeki lökosit, CRP düzeyi) için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise ki-kare ve fishers exact testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Diyaliz hastalarının enfeksiyon geçirmeden önceki ve enfeksiyon geçirdikten sonraki değerlerinin karşılaştırılmasında normal dağılan değişkenler (albümin, lökosit, nötrofil, CRP, presepsin) için bağımlı gruplarda t testi, normal dağılmayanlar (prokalsitonin) için ise wilcoxon signed rank testi kullanılmıştır. Ayrıca normal dağılan değişkenler (BKİ, DM süresi, herhangi bir enfeksiyon olmayan dönemdeki prokalsitonin, presepsin, hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon varlığında lökosit, albümin, CRP düzeyi, hemodiyaliz hastalarının 2. kez enfeksiyon geçirdiği dönemdeki albümin, lökosit, nötrofil, CRP, presepsin, prokalsitonin düzeyleri) arasındaki korelasyon pearson ve normal dağılmayan değişkenler (yaş, hipertansiyon süresi, HD süresi, herhangi bir enfeksiyon olmayan dönemdeki albümin, lökosit, CRP, hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon geçirdiği dönemdeki prokalsitonin, presepsin

düzeyi) için spearmen korelasyon testleri kullanılmıştır. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 26 diyaliz hastası ile 25 sağlıklı kontrol grubu alındı. Toplam 51 kişinin %23,5'i (n=12) kadın %76,5'i (n=39) erkek idi. Hemodiyaliz hastalarının %26,9'u (n=7) kadın, %73,1'i (n=19) erkek idi. Sağlıklı kontrol grubunun %20'si (n=5) kadın, %80'i (n=20) erkek idi ve gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,560$). Toplam 51 kişinin %76,5'i (n=39) evli, %23,5'i (n=12) bekar olup sağlıklı kontrol grubu ile hemodiyaliz hastaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,560$). Kırsal veya şehir merkezinde yaşama açısından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubu ile hemodiyaliz hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,610$). Çalışmamızda yer alan hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubu eğitim durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$). Yine çalışmamızda yer alan hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubu çalışıp çalışmama durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$). Hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubu sigara ve alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,117$, $p=0,610$). Ailede böbrek hastalığı öyküsü varlığı açısından sağlıklı kontrol grubu ile hemodiyaliz hastaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,011$) (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya alınan kişilerin demografik özelliklerinin dağılımı

Değişken		Toplam	Gruplar		p
		n (%)	Sağlıklı kontrol grubu	Hemodiyaliz hastaları	
			n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	12 (23,5)	5 (20,0)	7 (26,9)	0,560
	Erkek	39 (76,5)	20 (80,0)	19 (73,1)	
Medeni durum	Evli	39 (76,5)	20 (80,0)	19 (73,1)	0,560
	Bekar	12 (23,5)	5 (20,0)	7 (26,9)	
İkametgâh	Kırsal	3 (5,9)	2 (8,0)	1 (3,8)	0,610
	Şehir	48 (94,1)	23 (92,0)	25 (96,2)	
Eğitim durumu	Lise mezunu ve öncesi	27 (52,9)	5 (20,0)	22 (84,6)	0,000
	Üniversite mezunu	24 (47,1)	20 (80,0)	4 (15,4)	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	31 (60,8)	8 (32,0)	23 (88,5)	0,000
	Çalışıyor	20 (39,2)	17 (68,0)	3 (11,5)	
Sigara kullanımı	Hiç kullanmadı	18 (35,3)	7 (28,0)	11 (42,3)	0,117
	Kullanıyor	12 (23,5)	9 (36,0)	3 (11,5)	
	Bırakmış	21 (41,2)	9 (36,0)	12 (46,2)	
Alkol kullanımı	Hiç kullanmadı	35 (68,6)	19 (76,0)	16 (61,5)	0,610
	Kullanıyor	3 (5,9)	2 (8,0)	1 (3,8)	
	Bırakmış	13 (25,5)	4 (16,0)	9 (34,7)	
Ailede böbrek hastalığı	Var	10 (19,6)	1 (4,0)	9 (34,6)	0,011
	Yok	41 (80,4)	24 (96,0)	17 (65,4)	

Çalışmamızda yer alan hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubu yaş ve beden kitle indeksi (BKI) açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p= 0,227$, $p= 0,497$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ve Beden Kitle İndeksine göre karşılaştırması

Değişken	Gruplar		
	Sağlıklı kontrol grubu	Hemodiyaliz hastaları	<i>p</i>
Yaş (yıl)	56,0 (19-64)	57,5 (19-84)	0,227
Med (min-maks)			
BKI (kg/m ²)	26,84±4,31	27,7±5,35	0,497
Ort ±SS			

Çalışmamızda yer alan hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun aşılama durumları, ek (komorbid) hastalıkları ve viral seroloji durumları değerlendirilmiştir. Hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı kontrol grubu pnömokok, hepatit b ve grip aşısı olma durumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ancak covid aşısı olma durumu açısından karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilmedi (sırasıyla $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,235$). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu, ek hastalık öyküsü olmayan popülasyondan seçilmiş olup hemodiyaliz hastalarının %19,2'sinde (n=5) diyabetes mellitus, %53,8'inde (n=14) hipertansiyon, %3,8'inde (n=1) serebrovasküler olay, %34,6'sında (n=9) koroner arter hastalığı öyküsü saptandı. Her iki grubun viral serolojisi değerlendirildiğinde anti-HCV ve anti-HIV negatif bulundu. Anti-HBs sağlıklı kontrol grubunun %60'ında (n=15) hemodiyaliz hastalarının %92,3'ünde (n=24) pozitif olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,007$). HBsAg sağlıklı kontrol grubunun tamamında negatif iken hemodiyaliz hastalarının %3,8'inde (n=1) pozitif idi (Tablo 8).

Tablo 8. Hemodiyaliz ve sağlıklı kontrol grubunun aşılama, ek (komorbid) hastalık, viral seroloji durumları

Değişken			Toplam	Gruplar		
			n (%)	Sağlıklı kontrol grubu n (%)	Hemodiyaliz hastaları n (%)	p
Aşılama durumu	Pnömonokok aşısı	Var	27 (52,9)	1 (4,0)	26 (100)	0,000
		Yok	24 (47,1)	24 (96,0)	0 (0,00)	
	Hepatit aşısı	Var	37 (72,5)	11 (44,0)	26 (100)	0,000
		Yok	14 (27,5)	14 (56,0)	0 (0,00)	
	Grip aşısı	Var	25 (49)	3 (12,0)	22 (84,6)	0,000
		Yok	26 (51)	22 (88,0)	4 (15,4)	
	COVID aşısı	Var	48 (94,1)	25 (0,00)	23 (88,5)	0,235
		Yok	3 (5,9)	0 (0,00)	3 (11,5)	
Ek (komorbid) hastalık durumu	DM	Var	5 (9,8)	0 (0,00)	5 (19,2)	0,051
		Yok	46 (90,2)	25 (100)	21 (80,8)	
	HT	Var	14 (27,5)	0 (0,00)	14 (53,8)	0,000
		Yok	37 (72,5)	25 (100)	12 (46,2)	
	SVO	Var	1 (2)	0 (0,00)	1 (3,8)	1,000
		Yok	50 (98)	25 (100)	25 (96,2)	
	KAH	Var	9 (17,6)	0 (0,00)	9 (34,6)	0,002
		Yok	42 (82,4)	25 (100)	17 (65,4)	
Viral seroloji durumu	HBsAg	Pozitif	1 (2)	0 (0,00)	1 (3,8)	1,000
		Negatif	50 (98)	25 (100)	25 (96,2)	
	Anti-HBs	Pozitif	39 (76,5)	15 (60,0)	24 (92,3)	0,007
		Negatif	12 (23,5)	10 (40,0)	2 (7,7)	
	Anti-HCV	Pozitif	0 (0,0)	0 (0,00)	0 (0,00)	
		Negatif	51 (100)	25 (100)	26 (100)	
	Anti-HIV	Pozitif	0 (0,0)	0 (0,00)	0 (0,00)	
		Negatif	51 (100)	25 (100)	26 (100)	
Toplam			51 (100)	25 (100)	26 (100)	

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, SVO: Serebrovasküler olay, KAH: Koroner arter hastalığı, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, anti-HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı gelişmiş antikor, anti-HCV: Hepatit C virüsü antikor, anti-HIV: İnsan immun yetersizlik virüsü antikor

Her iki grubun enfeksiyon olmayan herhangi bir dönemde bakılan lökosit sayısı, nötrofil sayısı, CRP, prokalsitonin, presepsin, albümin düzeyleri, hemoglobinin değerleri ve bu parametrelerin karşılaştırması Tablo 9’da belirtilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemde bakılan albümin, CRP, presepsin düzeyleri ve hemoglobinin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p= 0,000$, $p= 0,000$, $p= 0,000$, $p= 0,000$).

Tablo 9. Hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırması

Değişken	Gruplar		
	Sağlıklı kontrol grubu (n=25)	Hemodiyaliz hastaları (n=26)	p
Lökosit sayısı (/ μ l) Med(min-maks)	5930 (4290-9500)	5845 (3490-9780)	0,565
Nötrofil sayısı (/ μ l) Ort $\pm$ SS	3206 $\pm$ 751	3667 $\pm$ 1247	0,116
Albümin düzeyi (g/L) Ort $\pm$ SS	44,6 $\pm$ 1,94	40,0 $\pm$ 5,42	0,000
Prokalsitonin (μ g/L)		0,294 $\pm$ 0,166	
CRP (mg/L) Med (min-maks)	1,000 (0,50-8,00)	6,8 (0,3-34,1)	0,000
Presepsin (ng/mL) Ort $\pm$ SS	6,762 $\pm$ 1,81	4,22 $\pm$ 2,14	0,000
Hemoglobin (g/dl) Med (min-maks)	14,90(12,40-16,20)	10,35(7,40-15,00)	0,000

Çalışmamızda bulunan toplam 51 kişinin 10’unda ailede böbrek hastalığı öyküsü saptandı. Bu hastalıkların %40’ı (n=4) nedeni bilinmeyen kronik böbrek hastalığı, %30’u (n=3) genetik nedenlere (Bardet- Biedl sendromu, polikistik böbrek hastalığı) sekonder kronik böbrek hastalığı, %30’u (n=3) metabolik nedenlere (DM, HT) sekonder kronik böbrek hastalığı idi.

Çalışmamızda yer alan 26 hemodiyaliz hastasının kronik böbrek hastalığı nedenlerine bakıldığında; genetik nedenler (Bardet- Biedl sendromu, polikistik böbrek hastalığı) %15,4 (n=4), metabolik nedenler (DM, HT) %42,3 (n=11), immünolojik nedenler (glomerülonefritler) %11,5 (n=3), postrenal nedenler (taş, vezikoüreteral

reflü hastalığı) %7,7 (n=2), nefrektomiye sekonder kronik böbrek hastalığı %11,5 (n=3), nedeni bilinmeyen kronik böbrek hastalığı %11,5 (n=3) idi.

26 hemodiyaliz hastasının %3,8'inin (n=1) arteriovenöz fistülü (AVF) olduğu halde fonksiyonel olmadığı için geçici kateterden hemodiyalize giriyordu. %80,8'i (n=21) fistülden girmekte olup %15,4'ü (n=4) kalıcı kateterden hemodiyalize giriyordu.

Çalışmamızda yer alan 26 hemodiyaliz hastasının takip ettiğimiz süre içerisinde (yaklaşık 2 yıl boyunca) 13'ünde enfeksiyon gelişmiş idi. Enfeksiyon geçiren hastaların enfeksiyon türlerine bakıldığında %7,7'sinde (n=1) COVID-19 enfeksiyonu, %15,4'ünde (n=2) pnömoni, %7,7'sinde (n=1) gastroenterit, %15,4'ünde (n=2) kateter enfeksiyonu, %7,7'sinde (n=1) kalça protez enfeksiyonu, %7,7'sinde (n=1) bakteriyemi, %15,4'ünde (n=2) kateter çıkış yeri enfeksiyonu, %7,7'sinde (n=1) peritonit, %7,7'sinde (n=1) septik artrit, %7,7'sinde (n=1) cerrahi alan enfeksiyonu (Baypas operasyonu sonrası greft alınan bacakta) idi.

COVID-19 enfeksiyonu, viral gastroenterit ve viral pnömoni olan hastalardan kan kültürü alınmadı. Diğer 10 hastanın %30'unun (n=3) kan kültüründe üreme mevcut olup bunların %10'unda (n=1) *stafilococcus aureus*, %10'unda (n=1) *enterococcus fecalis*, %10'unda (n=1) *escherichia coli* üredi.

Kateteri olan 5 hastanın 4'ünün kateterinden kan kültürü alınmış olup bunların %50'sinde (n=2) üreme saptandı. Üreyen patojenlerden biri *enterococcus fecalis* diğeri ise *stafilococcus sciuri* idi. Kateteri olan 5 hastanın %40'ında (n=2) kateter yerinde akıntı, kızarıklık tespit edildi. Akıntıdan gönderilen sürüntü kültürünün 1'inde *Staf. epidermidis (metisilin dirençli)*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pnömoni* üremesi saptanmış olup diğer sürüntü kültüründe üreme saptanmadı.

Septik artrit gelişen hastanın eklem sıvısından alınan kültür örneğinde *stafilococcus aureus* üredi. Cerrahi Alan Enfeksiyonu nedeniyle alınan doku sürüntü kültüründe *Morganella morgani*, *Serratia marcescens*, *Psödomonas aureginosa* üremesi saptandı. Doku biyopsi anaerob kültüründe *Bacteriodes fragilis*, aerob kültüründe ise *Serratia marcescens*, *Psödomonas aureginosa* üremesi saptandı. COVID PCR alınan 2 hastanın birinde COVID-19 enfeksiyonu tespit edilirken influenza testi gönderilen 3 hastanın birinde influenza pozitif (viral pnömoni) saptandı.

Pnömoni olan diğer hastadan alınan balgam kültüründe *rahnella aquatilis* üremesi tespit edildi.

Enfeksiyon geçiren 13 hemodiyaliz hastasının %46,2'sinde (n=6) ateş gelişmişken, %53,8'inde (n=7) de üşüme, titreme, %30,8'inde (n=4) öksürük, %15,4'ünde (n=2) balgam, %23,1'inde (n=3) boğaz ağrısı, %7,7'sinde (n=1) baş ağrısı, %15,4'ünde (n=2) karın ağrısı, %15,4'ünde (n=2) bulantı, %7,7'sinde (n=1) ishal şikâyeti mevcuttu. Hastaların %15,4'ünde (n=2) yumuşak doku enfeksiyonu bulgusu vardı.

Çalışmamızda yer alan 26 hemodiyaliz hastasının 13'ü enfeksiyon geçirmişti. Bu hastalarımızın enfeksiyon olmayan dönemdeki ve enfeksiyon varlığındaki albümin, lökosit, nötrofil, CRP, prokalsitonin ve presepsin düzeyleri karşılaştırıldı. Bu parametrelerden lökosit, nötrofil, CRP ve prokalsitonin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p= 0,007$, $p= 0,001$, $p= 0,000$, $p= 0,002$). Ayrıca hastaların enfeksiyon olan ve olmayan dönemdeki hemoglobin değerleri karşılaştırılmıştır. Aralarındaki fark anlamlı saptanmamıştır ($p= 0,068$). Sonuçlar tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki ve enfeksiyon varlığındaki biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	Gruplar		
	Hemodiyaliz hastaları (n=13)		p
	Enfeksiyon yok	Enfeksiyon var	
Lökosit sayısı (/µl) Ort ±SS	6343,8±1804,4	8939,2±3403,3	0,007
Nötrofil sayısı (/µl) Ort ±SS	3991,5±1370,7	6953,0±2819,4	0,001
Albümin düzeyi (g/L) Ort ±SS	40,57±6,18	37,36±6,68	0,105
Prokalsitonin (µg/L) Med (min-maks)	0,33(0,12-0,6)	0,75(0,13-27,9)	0,002
CRP (mg/L) Ort ±SS	10,63±9,60	105,08±75,59	0,000
Presepsin (ng/mL) Ort ±SS	3,86±2,02	4,81±2,00	0,132
Hemogloblin (g/dl) Ort ±SS	10,45±2,31	9,25±2,67	0,068

Enfeksiyon geçirmeyen ve takiplerinde enfeksiyon geçiren hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki bazal presepsin düzeyleri karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,398$) (Tablo 11).

Tablo 11. Enfeksiyon geçiren ve geçirmeyen hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki bazal presepsin düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Hemodiyaliz hastaları (n=26)		p
	Enfeksiyon geçiren (n=13)	Enfeksiyon geçirmeyen(n=13)	
Presepsin (ng/mL) Ort ±SS	3,86 ±2,02	4,58 ± 2,27	0,398

Tablo 12’de de görüldüğü üzere HD hastalarının enfeksiyon dönemindeki hemogloblin düzeyi ile presepsin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r=-0,055$, $p=0,858$).

Tablo 12. Hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon dönemindeki hemoglobin ve presepsin düzeyi arasındaki korelasyon

Enfeksiyon geçiren hastalar (n=13)			
Enfeksiyon geçiren hastalar (n=13)		Presepsin	Hemoglobin
Presepsin	<i>r</i>	1,000	
	<i>p</i>		
Hemoglobin	<i>r</i>	-0,055	1,000
	<i>p</i>	0,858	

Tablo 13’de HD hastalarının enfeksiyon olmayan dönemde bakılan hemoglobin ve bazal presepsin düzeyleri arasındaki korelasyona bakılmış olup anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r=0,084$, $p=0,684$).

Tablo 13. Hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan herhangi bir dönemdeki hemoglobin ve bazal presepsin düzeyleri arasındaki korelasyon

Diyaliz hastaları (n=26)			
Diyaliz hastaları (n=26)		Hemoglobin	Presepsin
Hemoglobin	<i>r</i>	1,000	
	<i>p</i>		
Presepsin	<i>r</i>	0,084	1,000
	<i>p</i>	0,684	

Tablo 14’te sağlıklı kontrol grubunun hemoglobin ve presepsin düzeyleri arasındaki korelasyona bakılmış olup hemoglobin ile presepsin arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir ($r=-0,050$, $p=0,813$).

Tablo 14. Sağlıklı kontrol grubunun hemoglobin ve presepsin düzeyleri arasındaki korelasyon

Sağlıklı kontrol grubu (n=25)			
Sağlıklı kontrol grubu (n=25)		Hemoglobin	Presepsin
Hemoglobin	<i>r</i>	1,000	
	<i>p</i>		
Presepsin	<i>r</i>	-0,050	1,000
	<i>p</i>	0,813	

Tablo 15’de normal dağılmayan değişkenler arasındaki korelasyon analizleri verilmiştir. Yaş değişkeninin; hipertansiyon süresi ($r=0,626$, $p<0,05$) ve enfeksiyon olmayan dönemdeki CRP düzeyi ($r=0,361$, $p<0,01$) ile pozitif korelasyonu bulunurken, albümin düzeyi ($r=-0,447$, $p<0,01$) ile negatif korelasyonu saptandı. Çalışmamızda yer alan hemodiyaliz hastalarının hipertansiyon süresi ile enfeksiyon olmayan dönemdeki albümin düzeyi ($r=-0,569$, $p<0,05$) arasında negatif korelasyon tespit edildi. Sağlıklı ve hemodiyaliz grubunun albümin düzeyi ile CRP düzeyi ($r=-0,305$, $p<0,05$) arasında negatif bir korelasyon saptandı. Çalışmamızda yer alan hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon varlığındaki presepsin düzeyi ile normal dağılmayan parametreler arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi.

Tablo 15. Normal dağılmayan değişkenler arasındaki korelasyon

		Yaş	HT süresi	HD süresi	Albümin 1	Lökosit 1	CRP 1	Prokalsitonin 2
Yaş	<i>r</i>	1,000						
	<i>p</i>							
HT süresi	<i>r</i>	0,626*	1,000					
	<i>p</i>	0,017						
HD süresi	<i>r</i>	0,215	0,139	1,000				
	<i>p</i>	0,293	0,637					
Albümin 1	<i>r</i>	-0,447**	-0,569*	0,117	1,000			
	<i>p</i>	0,001	0,034	0,570				
Lökosit 1	<i>r</i>	-0,072	-0,020	0,003	0,162	1,000		
	<i>p</i>	0,615	0,946	0,989	0,256			
CRP 1	<i>r</i>	0,361**	-0,100	0,312	-0,305*	0,255	1,000	
	<i>p</i>	0,009	0,735	0,121	0,029	0,071		
Prokalsitonin 2	<i>r</i>	-0,424	-0,455	0,061	0,269	-0,209	0,113	1,000
	<i>p</i>	0,149	0,305	0,844	0,374	0,494	0,714	
Presepsin 2	<i>r</i>	0,088	0,636	-0,347	-0,269	-0,088	-0,171	-0,511
	<i>p</i>	0,775	0,124	0,245	0,374	0,775	0,577	0,074

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$
HD: Hemodiyaliz, HT süresi: Hipertansiyon hastalık süresi
1: Tüm katılımcıların enfeksiyon olmayan dönemdeki parametreleri
2: HD hastalarının enfeksiyon varlığındaki parametreleri

Tablo 16’da normal dağılan değişkenler arasındaki korelasyon analizleri verilmiştir. Hemodiyaliz hastalarının DM süresi ile prokalsitonin ($r=0,902$, $p<0,05$) düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Çalışmamızda yer alan hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki nötrofil sayısı ile ikinci enfeksiyon sırasındaki lökosit sayısı ($r=0,999$, $p<0,05$) ve nötrofil sayısı ($r=1,000$, $p<0,01$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Tablo 16’da da görüldüğü üzere hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki presepsin düzeyinin enfeksiyon varlığındaki lökosit sayısı ile pozitif korelasyonu mevcut olup ($r=0,593$, $p<0,05$) diğer parametrelerle anlamlı korelasyonu saptanmadı. Hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon varlığındaki albümin düzeyleri ile CRP ($r=-0,593$, $p<0,05$) düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi. Hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon varlığındaki lökosit sayıları ile nötrofil ($r=0,966$, $p<0,01$) sayıları arasında pozitif korelasyon olup benzer şekilde ikinci enfeksiyon varlığında bakılan lökosit ve nötrofil ($r=0,999$, $p<0,05$) sayıları arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo 16. Normal dağılan değişkenler arasındaki korelasyon

		BKI	DM süresi	Nötrofil 1	Prokalsitonin 1	Presepsin 1	Albümin 2	Lökosit 2	Nötrofil 2	CRP 2	Albümin 3	Lökosit 3	Nötrofil 3	CRP 3	Prokalsitonin 3
BKI	<i>r</i>	1													
	<i>p</i>														
DM süresi	<i>r</i>	0,342	1												
	<i>p</i>	0,573													
Nötrofil 1	<i>r</i>	0,077	0,377	1											
	<i>p</i>	0,590	0,531												
Prokalsitonin 1	<i>r</i>	-0,062	0,902*	0,345	1										
	<i>p</i>	0,765	0,036	0,084											
Presepsin 1	<i>r</i>	0,076	0,302	0,002	0,127	1									
	<i>p</i>	0,595	0,621	0,988	0,535										
Albümin 2	<i>r</i>	0,312	-1,000**	0,061	0,179	0,274	1								
	<i>p</i>	0,300		0,843	0,559	0,366									
Lökosit 2	<i>r</i>	0,338	1,000**	0,497	-0,347	0,593*	0,193	1							
	<i>p</i>	0,258		0,084	0,245	0,033	0,528								
Nötrofil 2	<i>r</i>	0,236	1,000**	0,450	-0,183	0,548	0,088	0,966**	1						
	<i>p</i>	0,437		0,123	0,549	0,052	0,776	0,000							
CRP 2	<i>r</i>	-0,543	1,000**	-0,321	0,131	-0,310	-0,593*	-0,170	-0,024	1					
	<i>p</i>	0,055		0,285	0,669	0,303	0,033	0,578	0,938						
Albümin 3	<i>r</i>	0,833	. ^c	0,034	-0,543	0,369	0,979	0,908	-0,106	-0,992	1				
	<i>p</i>	0,373		0,978	0,634	0,760	0,131	0,275	0,933	0,083					
Lökosit 3	<i>r</i>	-0,566	. ^c	0,999*	-0,831	-0,935	-0,220	0,405	-0,993	0,145	-0,016	1			
	<i>p</i>	0,617		0,032	0,376	0,231	0,859	0,734	0,077	0,907	0,990				
Nötrofil 3	<i>r</i>	-0,533	. ^c	1,000**	-0,853	-0,920	-0,180	0,442	-0,997	0,105	0,025	0,999*	1		
	<i>p</i>	0,642		0,006	0,350	0,256	0,884	0,709	0,052	0,933	0,984	0,026			
CRP 3	<i>r</i>	0,726	. ^c	0,205	-0,679	0,204	0,929	0,966	-0,275	-0,955	0,985	0,156	0,196	1	
	<i>p</i>	0,483		0,868	0,525	0,869	0,241	0,166	0,823	0,192	0,110	0,900	0,874		
Prokalsitonin 3	<i>r</i>	0,189	. ^c	-0,935	0,984	0,715	-0,189	-0,737	0,958	0,263	-0,386	-0,916	-0,932	-0,538	1
	<i>p</i>	0,879		0,230	0,113	0,493	0,879	0,472	0,185	0,831	0,748	0,262	0,236	0,638	
Presepsin 3	<i>r</i>	0,270	. ^c	-0,961	0,966	0,771	-0,107	-0,679	0,979	0,182	-0,308	-0,946	-0,959	-0,467	0,997
	<i>p</i>	0,826		0,177	0,166	0,440	0,932	0,525	0,132	0,883	0,801	0,209	0,184	0,691	0,053

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

.^c: hesaplanamayan değişken

BKI: Beden Kitle İndeksi, DM süresi: Diyabetes mellitus hastalık süresi

1: Tüm katılımcıların enfeksiyon olmayan dönemdeki parametreleri

2: HD hastalarının ilk enfeksiyon varlığındaki parametreleri

3: HD hastalarının ikinci enfeksiyon varlığındaki parametreleri

Tablo 17’de HD hastalarının ilk enfeksiyon varlığındaki enfektif parametreleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon verilmiştir. Hastaların hemodiyaliz süresi ile enfeksiyon varlığındaki CRP ($r=0,760$, $p<0,01$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Hastaların enfeksiyon olmayan dönemdeki albümin düzeyi ile enfeksiyon varlığındaki albümin ($r=0,559$, $p<0,05$) düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Hastaların enfeksiyon olmayan dönemdeki presepsin düzeyi ile enfeksiyon varlığında lökosit ($r=0,659$, $p<0,05$) sayısı ve nötrofil ($r=0,643$, $p<0,05$) sayısı arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Tablomuzdan da anlaşıldığı üzere hastaların enfeksiyon varlığındaki albümin düzeyi ile CRP ($r=-0,719$, $p<0,01$) düzeyi arasında negatif korelasyon mevcut olup enfeksiyon varlığındaki lökosit sayısı ile nötrofil ($r=0,929$, $p<0,01$) sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı.



Tablo 17. HD hastalarının ilk enfeksiyon varlığındaki enfektif parametreleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyon

		Yaş	BKI	DM süresi	HT süresi	HD süresi	Albümi n 1	Lökosit 1	Nötrofi l 1	CRP 1	Prokalsitoni n 1	Presepsin 1	Albümi n 2	Lökosit 2	Nötrofi l 2	CRP 2	Prokalsiton in 2
Albümin 2	<i>r</i>	-0,541	0,437	-1,000**	-0,587	-0,536	0,559*	0,388	0,234	-0,280	0,287	0,466	1,000				
	<i>p</i>	0,056	0,135		0,166	0,059	0,047	0,190	0,441	0,354	0,342	0,109					
Lökosit 2	<i>r</i>	0,030	0,371	1,000**	0,200	-0,435	0,082	0,527	0,495	0,223	-0,322	0,659*	0,165	1,000			
	<i>p</i>	0,922	0,212		0,667	0,137	0,789	0,064	0,086	0,464	0,284	0,014	0,589				
Nötrofil 2	<i>r</i>	-0,019	0,322	1,000**	0,018	-0,427	0,132	0,484	0,456	0,327	-0,091	0,643*	0,129	0,929**	1,000		
	<i>p</i>	0,950	0,284		0,969	0,146	0,668	0,094	0,117	0,275	0,768	0,018	0,673	0,000			
CRP 2	<i>r</i>	0,330	-0,531	1,000**	0,073	0,760**	-0,385	-0,516	-0,429	0,410	0,011	-0,451	-0,719**	-0,220	-0,148	1,000	
	<i>p</i>	0,271	0,062		0,877	0,003	0,194	0,071	0,144	0,164	0,972	0,122	0,006	0,471	0,629		
Prokalsitonin 2	<i>r</i>	-0,424	-0,432	1,000**	-0,455	0,061	0,269	-0,209	-0,159	0,113	0,531	-0,302	-0,157	-0,088	0,165	0,451	1,000
	<i>p</i>	0,149	0,141		0,305	0,844	0,374	0,494	0,603	0,714	0,062	0,316	0,608	0,775	0,590	0,122	
Presepsin 2	<i>r</i>	0,088	0,300	-1,000**	0,636	-0,347	-0,269	-0,088	-0,104	-0,171	-0,374	0,522	0,140	0,220	0,137	-0,324	-0,511
	<i>p</i>	0,775	0,320		0,124	0,245	0,374	0,775	0,734	0,577	0,208	0,067	0,647	0,471	0,655	0,280	0,074

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

BKI: Beden Kitle İndeksi, DM süresi: Diyabetes mellitus hastalık süresi, HD: Hemodiyaliz, HT süresi: Hipertansiyon hastalık süresi

1: Tüm katılımcıların enfeksiyon olmayan dönemdeki parametreleri

2: HD hastalarının ilk enfeksiyon varlığındaki parametreleri

3: HD hastalarının ikinci enfeksiyon varlığındaki parametreleri

Tablo 18’de enfeksiyon geçiren 13 hemodiyaliz hastasının enfeksiyon varlığındaki presepsin, CRP, prokalsitonin düzeyleri ile enfeksiyon olmayan dönemdeki presepsin, CRP, prokalsitonin düzeyleri arasındaki farkın korelasyonuna bakıldığında presepsin farkı ile prokalsitonin farkı ($r=-0,582$, $p<0,05$) arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Tablo 18. Presepsin, CRP, prokalsitonin farkı korelasyon tablosu

		Presepsin fark	CRP fark	Prokalsitonin fark
Presepsin fark	<i>r</i>	1,000		
	<i>p</i>			
CRP fark	<i>r</i>	0,143	1,000	
	<i>p</i>	0,642		
Prokalsitonin fark	<i>r</i>	-0,582*	0,445	1,000
	<i>p</i>	0,037	0,128	
*: $p < 0,05$				

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza 26 hemodiyaliz hastası ile 25 sağlıklı kontrol grubu alınmış olup toplam 51 kişinin %23,5'i (n=12) kadın, %76,5'i (n=39) erkek idi. Hemodiyaliz hastalarının %26,9'u (n=7) kadın, %73,1'i (n=19) erkek idi. Sağlıklı kontrol grubunun %20'si (n=5) kadın, %80'i (n=20) erkek idi. Örneklemimizde erkek cinsiyet baskınlığı mevcuttu. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 56,0 (min:19, maks:64), hemodiyaliz hastalarının yaş ortalaması 57,5 (min: 19, maks:84) saptandı. Sağlıklı kontrol grubunun BKİ $26,84 \pm 4,31$ kg/m² olup hemodiyaliz hastalarının BKİ ise $27,7 \pm 5,35$ kg/m² tespit edildi. Sağlıklı kontrol grubu ve hemodiyaliz hastaları kırsal veya şehir merkezinde yaşama, sigara ve alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamış olup benzer özellikleri olan gruplar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda her iki grup COVID-19 aşısını olma yönünden benzer olup grip, pnömokok ve hepatit b aşılama düzeyi hemodiyaliz hastalarında daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Aşılama oranlarının yüksek olması sebebiyle hemodiyaliz hastalarının geçirilen enfeksiyon sıklığının daha az olduğu ya da hastalığı daha hafif semptomlarla geçirdikleri düşünülmektedir. Sağlıklı kontrol grubu ek hastalığı olmayan popülasyondan seçilmiş olup hemodiyaliz hastalarının eşlik eden komorbid hastalıkları arasında sıklıkla hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı yer almaktaydı.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon geçirmediikleri herhangi bir dönemde biyokimyasal parametreleri çalışılmış olup sağlıklı kontrol grubunda lökosit sayısı 5930/µl (min:4290, maks: 9500), nötrofil sayısı 3206 ± 751 /µl, albümin düzeyi $44,6 \pm 1,94$ g/L, CRP 1,0mg/L (min:0,50, maks:8,00), hemoglobin düzeyi 14,90 g/dl (min:12,40, maks:16,20), presepsin düzeyi $6,762 \pm 1,81$ ng/mL olarak saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında ise lökosit sayısı 5845/µl (min:3490, maks:9780), nötrofil sayısı 3667 ± 1247 /µl, albümin düzeyi $40,0 \pm 5,42$ g/L, prokalsitonin düzeyi $0,294 \pm 0,166$ µg/L, CRP 6,8mg/L (min:0,3, maks:34,1), hemoglobin düzeyi 10,35 g/dl (min:7,40, maks:15,00), presepsin düzeyi $4,22 \pm 2,14$ ng/mL olarak saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında nötrofil ve CRP düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilirken albümin, hemoglobin ve presepsin seviyeleri sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek tespit edilmiştir.

Miyoshi M. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya Mayıs 2017 ile Eylül 2017 arasında Tokushima Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran 85 KBH olan (diyaliz veya enfeksiyon öyküsü olmayan) ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan 47 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile KBH olan hasta grupları arasında yaş olarak istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Sağlıklı kontrol grubu yaş ortalaması $30,8 \pm 10,5$, KBH Evre 3, Evre 4 ve Evre 5 grubunda ise yaş ortalaması 61'in üzerinde tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada sağlıklı kontrol grubunun hemoglobin düzeyi $13,6 \pm 1,5$ g/dl iken Evre 5 KBH olan hastalarda hemoglobin düzeyi $10,8 \pm 1,4$ g/dl olarak ölçülmüş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış. Farklı çalışmalarda presepsinin yaş ve hemoglobin düzeyleriyle ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da Miyoshi M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada böbrek fonksiyonu dışında presepsini etkileyen farklı bir neden ortaya koyulamamıştır. Miyoshi M. ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada gruplardan kan alındıktan sonra 10 dk içerisinde presepsin düzeyi ölçümü yapılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda presepsin düzeyi $97,6 \pm 27,4$ pg/mL, Evre 1 KBH olan hastalarda presepsin: $100,2 \pm 27,6$ pg/mL, Evre 2 KBH olan hastalarda presepsin: $129,7 \pm 40,7$ pg/mL, Evre 3 KBH olan hastalarda presepsin: $208,1 \pm 70,2$ pg/mL, Evre 4 KBH olan hastalarda presepsin: $320,2 \pm 170,1$ pg/mL, Evre 5 KBH olan hastalarda presepsin: $712,8 \pm 336,3$ pg/mL olarak tespit edilmiştir (119).

Miyoshi M. ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada sağlıklı grupta presepsin seviyesi KBH olan hastalara göre daha düşük tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu sadece böbrek hastalığı açısından değerlendirilmiş olup ilaç kullanımı, malignite, karaciğer hastalığı, otoimmün diğer hastalıklara sahip olma açısından değerlendirilmemiştir. Aynı zamanda sağlıklı ve KBH grupları arasında yaş ve hemoglobin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olup böbrek fonksiyonu dışında presepsini etkileyen farklı nedenler ortaya koyulamamıştır. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı kontrol grubu ile HD hastaları arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmayıp birbirine mümkün olduğunca benzer homojen gruplar alınmıştır. Aynı zamanda sağlıklı kontrol grubu ilaç kullanımı, malignite, karaciğer hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp hastalıkları, otoimmün diğer hastalıklar açısından değerlendirilmiş olup presepsini etkileyebilecek olası nedenler çalışma dışı bırakılmıştır. Bizim çalışmamızda gruplar arasında yaş açısından

istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmayıp yaş ile presepsin arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun hemoglobin düzeyleri HD hastalarının hemoglobin düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış olmakla beraber sağlıklı kontrol grubunda presepsin seviyesi de HD hastalarına göre daha yüksek tespit edildi. Ancak sağlıklı kontrol grubunun hemoglobin ve presepsin düzeyleri arasındaki korelasyonuna bakıldığında ise anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir ($r=-0,050$, $p=0,813$).

Kan örneklerinin şiddetli çalkalanması nedeniyle ortaya çıkan presepsinin yanlış yüksek düzeyleri tespit edilmiştir ve bu da doğru klinik değerlendirmeyi engellemektedir. Çalkalama gibi mekanik uyarılar, reaktifteki anti-presepsin antikoruyla reaksiyona giren daha büyük makromoleküler komplekslerin oluşumuna yol açar. Yanlış yüksek değerin bu polimer kompleksiyle çapraz reaksiyondan kaynaklandığı düşünülse de kompleks oluşumunun mekanizması açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu etkileri önlemek için kan alma/verme sırasında örneğin çalkalanmasından kaçınmaktan başka etkili bir yöntem yoktur ve bu da aşırı dikkat gerektirir. Doktorlar ve hemşireler kanları yatak başında dikkatli bir şekilde toplasalar da ön ölçüm aşamasındaki çalkalanmalar fazla olabilir ve sonuçların güvenilirliğini etkileyebilir. Bu nedenle, klinik araştırmacıları örnek toplama konusunda eğitmek esastır (119). Miyoshi M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu tekniğe dikkat edildiği belirtilmekle birlikte benzer şekilde bizim çalışmamızda da örnekler alınırken çalkalanmadan ve bekletilmeden laboratuvara iletilmiş olup sağlıklı kontrol grubumuzda presepsin düzeyinin yüksek tespit edilmesinin nedeninin çalkalanma olduğu düşünülmemektedir.

Okamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 sağlıklı kişide ve sepsisten şüphe edilen veya kan kültürüyle sepsis tanısı doğrulanmış 20 hastada presepsin ve prokalsitonin çalışılmış olup presepsin düzeyi sağlıklı grupta $123 \pm 67,6$ pg/ml, sepsis grubunda 2363 ± 2161 pg/ml olarak rapor edilmiştir. Ayrıca PCT düzeyi sağlıklı grupta $0,024 \pm 0,019$ ng/ml, sepsisli grupta $0,98 \pm 28,93$ ng/ml olarak tespit edilmiş olup sepsisli grupta sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek PCT düzeyi saptanmıştır ($p<0,0001$) (107).

Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda presepsin düzeyi hemodiyaliz hastalarının presepsin düzeyine göre daha yüksek tespit edildi. Miyoshi M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın tersi yönünde sonuçlar elde edilmiş olup bu farklılık Miyoshi M. ve arkadaşlarının çalışmasına alınan gruplar arasında yaş farkının olmasından, sağlıklı kontrol grubuna alınan kişilerin ilaç kullanımı, otoimmün hastalık, malignite, karaciğer hastalığı gibi presepsini etkileyebilecek olası nedenler açısından değerlendirilmemesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde Okamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da çalışmaya alınan gruplar arasında yaş, cinsiyet açısından farklılık olup olmadığı bilinmemekle birlikte ilaç kullanımı, otoimmün hastalık, malignite, karaciğer hastalığı gibi presepsini etkileyebilecek olası nedenler açısından çalışmaya alınan kişilerin değerlendirilip değerlendirilmediğiyle ilgili bilgi yer almamaktadır. Presepsin düzeylerini etkileyebilecek olası nedenlerin çalışma dışı bırakılmamasından ötürü farklı sonuçlar elde edilmiş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda yer alan 26 hemodiyaliz hastasının takip ettiğimiz süre içerisinde (yaklaşık 2 yıl boyunca) 13'ünde enfeksiyon gelişmiş idi. Enfeksiyon geçiren hastaların enfeksiyon türlerine bakıldığında %7,7'sinde COVID-19 enfeksiyonu, %15,4'ünde pnömoni, %7,7'sinde gastroenterit, %15,4'ünde kateter enfeksiyonu, %7,7'sinde kalça protez enfeksiyonu, %7,7'sinde bakteriyemi, %15,4'ünde kateter çıkış yeri enfeksiyonu, %7,7'sinde peritonit, %7,7'sinde septik artrit, %7,7'sinde cerrahi alan enfeksiyonuydu. Enfeksiyon geçiren 13 hastanın 3'ü ikinci kez tekrar enfeksiyon geçirmiştir. 2 yıllık takip COVID-19 pandemisinin hemen sonrasındaki döneme denk gelmiş olup hastaların ve HD ünitesinde çalışan sağlık personellerinin kişisel koruyucu ekipman kullanım temel ilkelerine uyması, maske takması, el hijyenine uyması ve HD hastalarımızın koruyucu aşılarının uluslararası aşı rehberine göre yapılması nedeniyle hastalarımızda geçirilen enfeksiyon oranının oldukça az olduğu düşünülmektedir. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ise verilerin kısıtlı olarak elde edilmesine neden olmuştur.

Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon geçirmediikleri herhangi bir dönemde bakılan enfeksiyon parametreleri ile enfeksiyon geçirdikleri dönemdeki enfeksiyon parametreleri karşılaştırılmıştır. Enfeksiyon varlığında lökosit sayısı $8939,2 \pm 3403,3/\mu\text{L}$, nötrofil sayısı $8939,2 \pm 3403,3/\mu\text{L}$, prokalsitonin düzeyi $0,75\mu\text{g/L}$

(min:0,13, maks:27,9), CRP $105,08 \pm 75,59$ mg/L saptanmış olup enfeksiyon geçirilmeyen herhangi bir döneme göre enfeksiyon belirteçlerinde artış saptanmıştır. Presepsin, enfeksiyon geçirilmeyen herhangi bir dönemde $3,86 \pm 2,02$ ng/mL saptanmış olup enfeksiyon geçirilen dönemde $4,81 \pm 2,00$ ng/mL olarak tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemese de enfeksiyon varlığında presepsin seviyesinin daha çok arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızın power analizindeki gücü: %31 olarak tespit edilmiş olup anlamlı farklılığın tespit edilememesi kişi sayısının azlığından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda 2 yıllık takipte enfeksiyon geçirmeyen hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki bazal presepsin seviyesi $4,58 \pm 2,27$ ng/mL, enfeksiyon geçiren hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki bazal presepsin seviyesi $3,86 \pm 2,02$ ng/mL saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olmasa da takipte enfeksiyon geçirmeyen hastaların bazal presepsin seviyesi daha yüksek tespit edilmiştir.

Shiota J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik uzuv iskemisi olan 31 rutin HD hastası değerlendirilmiş olup kronik uzuv iskemisi yanında farklı bir enfeksiyon odağı olan 11 rutin HD hastası çalışma dışı bırakılmış ve sonuçta sadece kronik uzuv iskemisi olan 20 rutin HD (ortalama yaş $70,7 \pm 5,6$ yıl, %85'i erkek) hastası çalışmaya alınmış. Bu hastalara revaskülarizasyon tedavileri, plastik cerrahi tarafından tedaviler uygulanarak hastalar takip edilmiş. Tedavi sonrası bu hastalar, akıntı olmadan tam epitelizasyon ile iyileşen grup ($n=9$) ve enfeksiyon belirtileri olan iyileşmeyen grup ($n=11$) olarak ikiye ayrılmış. Bu iki grup arasında gözlem süresi (iyileşen grup: 146 ± 119 gün; iyileşmeyen grup: 204 ± 114 gün), yara sayısı, cinsiyet, yaş, diabetes mellitus varlığı, HD süresi ve kardiyovasküler hastalıkların varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamış. Aynı zamanda kronik uzuv iskemisi ve pnömoni, kolit gibi herhangi bir enfeksiyonu olmayan "sağlıklı" HD hastalarından oluşan kontrol grubu ($n=15$) olarak çalışmaya alınmış ve HD öncesi plazma presepsini ölçülmüş. Presepsin, kontrol grubunda 1.320 ($1.055-1.465$) pg/mL, iyileşen grupta 1.320 ($1.050-1.613$) pg/mL ve iyileşmeyen grupta 3.193 ($2.519-3.832$) pg/mL olarak saptanmış. Plazma presepsin konsantrasyonları iyileşmeyen grupta, kontrol grubu ($p < 0,001$) ve iyileşen grup ($p < 0,01$) ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek saptanmış. İyileşen ve iyileşmeyen iki grup arasında serum CRP düzeyi ve

lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da iyileşmeyen grupta CRP daha yüksek, lökosit sayısı daha düşük saptanmış. İyileşen grupta CRP düzeyi 0,96 (0,31–2,88) mg/dl, lökosit sayısı $7.152 \pm 2.517 /\mu\text{L}$, iyileşmeyen grupta CRP düzeyi 2.24 (1.23–2.50) mg/dl, lökosit sayısı $5.927 \pm 2.175/\mu\text{L}$ olarak saptanmış. Presepsinin 2.083 pg/mL'lik tanısal eşik değeri, iyileşmeyen grup ile iyileşen grubu %100 duyarlılık ve %88,9 özgüllükle ayırt edebildiği gösterilmiş. Plazma presepsinin HD hastalarında iyileşmeyen uzuv iskemisinde "kritik kolonizasyon" ve "enfeksiyonu" tahmin etmede yararlı olabileceği düşünülmektedir (3). Bizim çalışmamızda da HD hastalarında enfeksiyon olmayan herhangi bir dönem ile enfeksiyon geçirilen dönem karşılaştırıldığında presepsin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış tespit edilmiştir. Enfeksiyon döneminde ise CRP, prokalsitonin, lökosit ve nötrofil sayısında artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Juneja D. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya Şubat 2018 ile Ekim 2018 arasında yoğun bakım ünitesinde olası sepsis ile takip edilen 100 hasta alınmış ve sepsisi belirlemede enfeksiyon belirteçleri karşılaştırılmıştır. Daha yeni biyobelirteç olan presepsinin, CRP ve prokalsitonin gibi yaygın olarak kullanılan biyobelirteçlerden daha iyi performans göstermediği tespit edilmiştir (120). Sepsis tanısı için CRP'in duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %98,6, %3,3 iken prokalsitoninin (eşik değeri $>0,5$ ng/ml alındığında) %87,1, %53,3 ve prokalsitoninin (eşik değeri >1 ng/ml alındığında) %70, %70 idi. Sepsis tanısı için presepsinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %77,1, %66,7 idi. Bu üç biyobelirtecini yoğun bakım ünitesi mortalitesini tahmin etmede iyi bir etkinliğe sahip olmadığı bulunmuştur. Sepsis tanısı için diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanıldığında presepsinin yararlı olabileceği bildirilmiştir. Ancak, çalışmaların çoğunun küçük örneklem olduğunu, çoğunlukla 100'den az hasta olduğunu ve bu nedenle sepsis tanısı için rutin olarak kullanmaya başlamadan önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu da belirtmişlerdir. Enfeksiyöz nedenlerin dışında, CRP düzeylerinin romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus, malignite ve hatta şiddetli ilaç reaksiyonlarından sonra bile birçok inflamatuvar hastalıkta arttığı gösterilmiştir. CRP'de hafif yükselmeler ayrıca kadınlarda, yaşlı veya obez hastalarda, diyabeti olan, sigara içen ve uykusuzluk/

depresyonu olan hastalarda bildirilmiştir (120). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da yaş arttıkça CRP düzeyinin arttığı tespit edilmiştir.

Takahashi W. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya yoğun bakım ünitesinde organ disfonksiyonu veya enfeksiyon şüphesi olan 100 hasta alınmış, hastaların 85'i enfeksiyon olan ve 15'i enfeksiyon olmayan gruba ayrılmış. Enfeksiyonu olan hastaların serum IL-6, prokalsitonin, presepsin ve CRP düzeyleri enfeksiyonu olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bakteriyel enfeksiyonun teşhisi için tanısal doğruluk düzeyleri IL-6 için 0,813 (0,719–0,907); prokalsitonin 0,823 (0,723–0,920); CRP 0,748 (0,623–0,874); presepsin 0,677 (0,509–0,845) olarak ölçülmüş olup dört biyobelirteç arasında serum prokalsitonin düzeyleri en yüksek tespit edilmiştir (121). Presepsinin SOFA skoru ve kreatinin düzeyleriyle korelasyonuna bakılmış olup enfeksiyonsuz gruptaki hastalarda presepsin düzeylerinin serum kreatininle korelasyonu yüksek saptanmıştır (0,789). Önceki çalışmalarda, akut böbrek hasarının şiddetli formunda olan hastalarda presepsinin enfeksiyon için tanısal değerinin düşük olduğu bildirilmiştir çünkü bu hastalarda presepsin düzeyleri enfeksiyonun varlığı veya yokluğundan bağımsız olarak artmıştır. Bununla uyumlu olarak Takahashi W. ve arkadaşlarının çalışmasında enfeksiyonu teşhis etmek için presepsinin tanısal doğruluk değeri 0,681 (0,445–0,937) düşük tespit edilmiştir (121).

Velissaris D. ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede sepsiste presepsin kullanımına atıfta bulunan tüm ilgili yayınları belirlemek için Aralık 2020'de 'sepsiste presepsin' terimleri kullanılarak bir PubMed araması yapılmış. Literatür araması yalnızca yetişkin hastalara atıfta bulunan makalelerle sınırlandırılmış. Sadece postoperatif hastalara odaklanan çalışmalar dahil edilmemiş. 2010 yılı öncesine ait çalışma bulunamamış olup 2010-2020 yılları arası toplam 57 yayın dahil edilmiş. Bu derlemenin bulgularında, presepsinin sepsis hastalarının değerlendirilmesi amacıyla son yıllarda klinik uygulamada kullanılan bir biyobelirteç olduğunu göstermiştir. Presepsinin halihazırda kullanılan biyobelirteçler açısından üstünlüğünü göstermeyen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, presepsinin konsantrasyonunun sepsisin şiddeti ve hastane içi mortalite ile önemli ölçüde ilişkili olması nedeniyle, onu sepsis için oldukça duyarlı ve özgül bir belirteç olarak öneren çalışmaların bulunduğunu, bazı çalışmaların belirli durumlarda presepsinin daha yaygın biyobelirteçler olan CRP ve prokalsitonine kıyasla sepsis için üstün bir tanı ve prognoz biyobelirteci olabileceğine

dair ön kanıtlar sunduğunu tespit etmiştir. Diğer çalışmalar da 'ideal' biyobelirtecin yokluğu göz önüne alındığında, sepsis için çoklu biyobelirteç yaklaşımının bir parçası olarak, yaygın olarak kullanılan biyobelirteçler ve klinik derecelendirme ölçekleriyle birlikte presepsinin sepsis değerlendirmesindeki rolünü vurguladığını öne sürmüştür. Presepsinin, hem hastanın ilk değerlendirmesine yardımcı olmak için acil serviste hem de hastaların çoklu organ yetmezliği durumunda olma olasılığının en yüksek olduğu yoğun bakım ortamında sepsis değerlendirmesi için umut vadeden bir biyobelirteç olduğu ortaya koyulsa da acil servise başvuran ve yoğun bakımda yatan hastalarda çoklu organ yetmezlikleri, steroid kullanımı sıklıkla olmaktadır ve bu durumların presepsini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda HD hastalarına göre presepsin seviyesi daha yüksek tespit edilmiştir ve HD hastalarında ise enfeksiyon durumunda seviyesinin arttığı tespit edilmiş olsa da presepsinin belirteç olarak kullanılabilmesi için örneklem büyüklüğü yeterli olan çok fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (122).

Çalışmamızda yaş arttıkça HT süresi ve CRP düzeyi artmakta olup albümin seviyesinde düşme tespit edilmiştir. Diyabet süresi ile prokalsitonin seviyesi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında enfeksiyon sırasında lökosit sayısı ile nötrofil sayısı arasında pozitif korelasyon saptanırken CRP ile albümin arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu albüminin negatif akut faz reaktanı olması nedeniyle enfeksiyon durumunda düzeyinin azaldığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda HD süresi ile hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon geçirdikleri dönemdeki CRP düzeyi ile pozitif korelasyonu saptandı. Hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki presepsin seviyeleri ile enfeksiyon geçirdikleri dönemdeki lökosit sayısı ve nötrofil sayısı arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Dragoş D. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Bükreş Üniversitesi Acil Hastanesine başvuran KBH olan, HD'e giren 510 hasta dahil edilmiş. Hastalar 24-98 yaş aralığında olup ortalama $\pm$ standart sapması $71,83 \pm 13,55$ yıl olarak tespit edilmiş. Acil serviste yatış öncesi presepsin düzeyi bakılan hastalar yaş veya tanıdan bağımsız olarak dahiliye ve nefroloji bölümlerine interne edilmiş. Lökositozu olan ya da kemoterapiye sekonder lökopenisi olan hastalar çalışmaya alınmamış. Cinsiyet ile presepsin seviyesi arasında

anlamli korelasyon saptanmamış. Yaş ile presepsin arasında zayıf da olsa negatif bir korelasyon saptanmış. Nötrofil ve lökosit sayısı ile presepsin arasında anlamli korelasyon saptanmamış ancak presepsin ve kreatinin arasında istatistiksel olarak oldukça anlamli bir korelasyon saptanmış (123). Bu çalışmaya alınan hastaların başvuru anındaki enfeksiyon varlığı çalışmada net belirtilmese de bizim çalışmamızda da HD hastalarının enfeksiyonsuz dönemde bakılan presepsin düzeyi ile enfeksiyonsuz dönemde bakılan lökosit ve nötrofil düzeyleri arasında bu çalışmaya benzer şekilde anlamli korelasyon tespit edilmedi. Aynı zamanda bu çalışmaya alınan hastaların yaşları geniş bir aralıkta olup başvuru anındaki kreatinin değerleri, klinik durumu bilinmemektedir. Presepsin düzeyini etkileyen diğer faktörlerin olup olmadığı bilinmediği için presepsin ve yaş arasında negatif korelasyon saptanmış olabilir. Bizim çalışmamıza alınan gruplar arasında yaş benzer olup diğer birçok çalışma gibi presepsin ile yaş arasında anlamli korelasyon tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda 13 hemodiyaliz hastasının enfeksiyon varlığındaki presepsin, CRP, prokalsitonin düzeyleri ile enfeksiyon olmayan dönemdeki presepsin, CRP, prokalsitonin düzeyleri arasındaki farkın korelasyonuna bakıldığında presepsin farkı ile prokalsitonin farkı arasında negatif korelasyon tespit edildi. Enfeksiyon durumunda prokalsitonin arttığında presepsin azalıyor olabilir.

Presepsin, henüz netliğe kavuşturulamayan yeni bir biyobelirteç olup daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Her ne kadar yapılan çalışmalar, sepsis tanısı, prognozu ve risk sınıflandırması için bir biyobelirteç olarak presepsinin geçerliliğini desteklese de presepsin ölçümü henüz rutin bir laboratuvar testi olarak her yerde mevcut değildir. Presepsini etkileyen faktörler tam anlamıyla henüz bilinmese de diğer enfeksiyon belirteçlerini etkileyen durumlar göz önüne alınarak değerlendirildiğinde literatürdeki birçok çalışma yoğun bakım ünitesinde ya da acil servis başvurusunda yapılmış olup hastaların başvuru anındaki klinikleri, enfekte durumları, böbrek yetmezlikleri, otoimmün hastalıkları, karaciğer hastalıkları, malignite durumları ya da immünsüpresif kullanım durumlarıyla ilgili bilgileri içermemektedir. Sepsis durumunda presepsin seviyesinin arttığı ortaya koyulmuş olup hastalarda başvuru anında sepsise bağlı organ disfonksiyon durumları ya da ek hastalık özellikleri bilinmediğinden presepsin değerlendirmeleri doğru olmayabilir. Bizim çalışmamızda dahil edilmeme kriterleri arasında otoimmün hastalık, karaciğer hastalıkları, malignite

ya da immünsüpresif kullanım durumları bulunmakta olup presepsin düzeyini etkileyebilecek faktörler en aza indirilmeye çalışılmıştır. Çalışmaya alınan gruplar ise birçok özellik bakımından homojen dağılım gösterse de hasta sayımız azdı. Hem literatürde hem bizim çalışmamızda enfeksiyon durumunda seviyesi yükseldiği gösterilen presepsinin KBH evrelerine ve HD durumuna göre de seviyesinde artış olduğu literatürdeki birkaç çalışmayla gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda sağlıklı kontrollerde HD'e giren hastalara göre presepsin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Hasta sayısı azlığı sonucu etkilemiş gibi gözükse de sağlıklı kişilerde, KBH olan hastalarda, HD'e giren hastalarda enfeksiyon olmayan dönemde presepsin seviyeleri belirlenmesi ve enfeksiyon tanısı koyabilmek için presepsinin eşik değerinin belirlenmesi için kişi sayısının fazla olduğu, hassas ölçümlerin yapıldığı birçok çalışma yapılması gerekmektedir.

5. SONUÇ

- Çalışmamıza 26 diyaliz hastası ile 25 sağlıklı kontrol grubu alındı. Toplam 51 kişinin %23,5'i (n=12) kadın %76,5'i (n=39) erkek idi. Hemodiyaliz hastalarının %26,9'u (n=7) kadın, %73,1'i (n=19) erkek idi. Sağlıklı kontrol grubunun %20'si (n=5) kadın, %80'i (n=20) erkek idi.
- Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 56,0 (19-64), HD hastalarının yaş ortalaması ise 57,5 (19-84) olarak tespit edildi. Sağlıklı kontrol grubunun BKİ 26,84±4,31, HD hastalarının BKİ ise 27,7±5,35 olarak saptandı.
- Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu, ek hastalık öyküsü olmayan popülasyondan seçilmiş olup hemodiyaliz hastalarının %19,2'sinde (n=5) diyabetes mellitus, %53,8'inde (n=14) hipertansiyon, %3,8'inde (n=1) serebrovasküler olay, %34,6'sında (n=9) koroner arter hastalığı öyküsü saptandı.
- Her iki grubun viral serolojisi değerlendirildiğinde anti-HCV ve anti-HIV negatif bulundu. Anti-HBs sağlıklı kontrol grubunun %60'ında (n=15) hemodiyaliz hastalarının %92,3'ünde (n=24) pozitif olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0,007$). HBsAg sağlıklı kontrol grubunun tamamında negatif iken hemodiyaliz hastalarının %3,8'inde (n=1) pozitif idi.
- Sağlıklı kontrol grubunda lökosit sayısı 5930/µl (min:4290, maks: 9500), nötrofil sayısı 3206±751/µl, albümin düzeyi 44,6±1,94g/L, CRP 1,0mg/L (min:0,50, maks:8,00), hemoglobin düzeyi 14,90 g/dl (min:12,40, maks:16,20), presepsin düzeyi 6,762±1,81ng/mL olarak saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında ise lökosit sayısı 5845/µl (min:3490, maks:9780), nötrofil sayısı 3667±1247/µl, albümin düzeyi 40,0±5,42 g/L, prokalsitonin düzeyi 0,294±0,166 µg/L, CRP 6,8mg/L (min:0,3, maks:34,1), hemoglobin düzeyi 10,35 g/dl (min:7,40, maks:15,00), presepsin düzeyi 4,22±2,14ng/mL olarak saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında nötrofil ve CRP düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilirken albümin, hemoglobin ve presepsin seviyeleri sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek tespit edilmiştir.
- Çalışmamızda yer alan 26 hemodiyaliz hastasının kronik böbrek hastalığı nedenlerine bakıldığında; genetik nedenler (Bardet- Biedl sendromu, polikistik

böbrek hastalığı) %15,4 (n=4), metabolik nedenler (DM, HT) %42,3 (n=11), immünolojik nedenler (glomerülonefritler) %11,5 (n=3), postrenal nedenler (taş, vezikoüreteral reflü hastalığı) %7,7 (n=2), nefrektomiye sekonder kronik böbrek hastalığı %11,5 (n=3), nedeni bilinmeyen kronik böbrek hastalığı %11,5 (n=3) idi.

- Çalışmamızda yer alan 26 hemodiyaliz hastasının takip ettiğimiz süre içerisinde (yaklaşık 2 yıl boyunca) 13'ünde enfeksiyon gelişmiş idi. Enfeksiyon geçiren hastaların enfeksiyon türlerine bakıldığında %7,7'sinde (n=1) COVID-19 enfeksiyonu, %15,4'ünde (n=2) pnömoni, %7,7'sinde (n=1) gastroenterit, %15,4'ünde (n=2) kateter enfeksiyonu, %7,7'sinde (n=1) kalça protez enfeksiyonu, %7,7'sinde (n=1) bakteriyemi, %15,4'ünde (n=2) kateter çıkış yeri enfeksiyonu, %7,7'sinde (n=1) peritonit, %7,7'sinde (n=1) septik artrit, %7,7'sinde (n=1) cerrahi alan enfeksiyonu (Baypas operasyonu sonrası greft alınan bacakta) idi.
- Enfeksiyon geçiren 13 hemodiyaliz hastasının %46,2'sinde (n=6) ateş gelişmişken, %53,8'inde (n=7) de üşüme, titreme, %30,8'inde (n=4) öksürük, %15,4'ünde (n=2) balgam, %23,1'inde (n=3) boğaz ağrısı, %7,7'sinde (n=1) baş ağrısı, %15,4'ünde (n=2) karın ağrısı, %15,4'ünde (n=2) bulantı, %7,7'sinde (n=1) ishal şikayeti mevcuttu. Hastaların %15,4'ünde (n=2) yumuşak doku enfeksiyonu bulgusu vardı.
- Çalışmamızda yer alan 26 hemodiyaliz hastasının 13'ü enfeksiyon geçirmişti. Enfeksiyon geçiren 13 HD hastalarının herhangi bir enfeksiyon olmayan dönemde bakılan lökosit sayısı $6343,8 \pm 1804,4$ / μ l, nötrofil sayısı $3991,5 \pm 1370,7$ / μ l, albümin düzeyi $40,57 \pm 6,18$ g/L, CRP düzeyi $10,63 \pm 9,60$ mg/L, presepsin düzeyi $3,86 \pm 2,02$ ng/mL, prokalsitonin düzeyi $0,33(0,12-0,6)$ μ g/L saptanmış olup enfeksiyon gelişen dönemde bakılan lökosit sayısı $8939,2 \pm 3403,3$ / μ l, nötrofil sayısı $6953,0 \pm 2819,4$ / μ l, albümin düzeyi $37,36 \pm 6,68$ g/L, CRP düzeyi $105,08 \pm 75,59$ mg/L, presepsin düzeyi $4,81 \pm 2,00$ ng/mL, prokalsitonin düzeyi $0,75(0,13-27,9)$ μ g/L olarak saptandı. Bu parametrelerden lökosit, nötrofil, CRP ve prokalsitonin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,001$, $p=0,000$, $p=0,002$).

- Enfeksiyon geçirmeyen HD hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki bazal presepsin düzeyleri $3,86 \pm 2,02$ ng/mL, takiplerinde enfeksiyon geçiren hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki bazal presepsin düzeyleri $4,58 \pm 2,27$ ng/mL olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,398$).
- HD hastalarının enfeksiyon dönemindeki hemoglobin düzeyi ile presepsin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=-0,055$, $p=0,858$).
- HD hastalarının enfeksiyon olmayan dönemde bakılan hemoglobin ve bazal presepsin düzeyleri arasındaki korelasyona bakılmış olup anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,084$, $p=0,684$).
- Sağlıklı kontrol grubunun hemoglobin ve presepsin düzeyleri arasındaki korelasyona bakılmış olup hemoglobin ile presepsin arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($r=-0,050$, $p=0,813$).
- Yaş değişkeninin; hipertansiyon süresi ($r=0,626$, $p<0,05$) ve enfeksiyon olmayan dönemdeki CRP düzeyi ($r=0,361$, $p<0,01$) ile pozitif korelasyonu bulunurken, albümin düzeyi ($r=-0,447$, $p<0,01$) ile negatif korelasyonu saptandı.
- Çalışmamızda yer alan hemodiyaliz hastalarının hipertansiyon süresi ile enfeksiyon olmayan dönemdeki albümin düzeyi ($r=-0,569$, $p<0,05$) arasında negatif korelasyon tespit edildi.
- Sağlıklı kontrol grubu ve hemodiyaliz grubunun albümin düzeyi ile CRP düzeyi ($r=-0,305$, $p<0,05$) arasında negatif bir korelasyon saptandı. Çalışmamızda yer alan hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon varlığındaki presepsin düzeyi ile normal dağılmayan parametreler arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi.
- Hemodiyaliz hastalarının DM süresi ile prokalsitonin ($r=0,902$, $p<0,05$) düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
- Çalışmamızda yer alan hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki nötrofil sayısı ile ikinci enfeksiyon sırasındaki lökosit sayısı ($r=0,999$, $p<0,05$) ve nötrofil sayısı ($r=1,000$, $p<0,01$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

- Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon olmayan dönemdeki presepsin düzeyinin enfeksiyon varlığındaki lökosit sayısı ile pozitif korelasyonu mevcut olup ($r=0,593$, $p<0,05$) diğer parametrelerle anlamlı korelasyonu saptanmadı.
- Hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon varlığındaki albümin düzeyleri ile CRP ($r=-0,593$, $p<0,05$) düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi.
- Hemodiyaliz hastalarının enfeksiyon varlığındaki lökosit sayıları ile nötrofil ($r=0,966$, $p<0,01$) sayıları arasında pozitif korelasyon olup benzer şekilde ikinci enfeksiyon varlığında bakılan lökosit ve nötrofil ($r=0,999$, $p<0,05$) sayıları arasında pozitif korelasyon saptandı.
- Hastaların hemodiyaliz süresi ile enfeksiyon varlığındaki CRP ($r=0,760$, $p<0,01$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.
- Hastaların enfeksiyon olmayan dönemdeki albümin düzeyi ile enfeksiyon varlığındaki albümin ($r=0,559$, $p<0,05$) düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
- Hastaların enfeksiyon olmayan dönemdeki presepsin düzeyi ile enfeksiyon varlığında lökosit ($r=0,659$, $p<0,05$) sayısı ve nötrofil ($r=0,643$, $p<0,05$) sayısı arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
- Hastaların enfeksiyon varlığındaki albümin düzeyi ile CRP ($r=-0,719$, $p<0,01$) düzeyi arasında negatif korelasyon mevcut olup enfeksiyon varlığındaki lökosit sayısı ile nötrofil ($r=0,929$, $p<0,01$) sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı.
- Enfeksiyon geçiren 13 hemodiyaliz hastasının enfeksiyon varlığındaki presepsin, CRP, prokalsitonin düzeyleri ile enfeksiyon olmayan dönemdeki presepsin, CRP, prokalsitonin düzeyleri arasındaki farkın korelasyonuna bakıldığında presepsin farkı ile prokalsitonin farkı ($r=-0,582$, $p<0,05$) arasında negatif korelasyon tespit edildi.

Sınırlayıcı Faktörler

Hasta takibinin daha sağlıklı olabilmesi ve çalışmamızda daha doğru sonuçlar elde edebilmek için çalışmaya sadece Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde hemodiyalize giren hasta grubu alınmıştır. Dahil edilmeme

kriterleri uygulandığında ise çalışmaya ancak 26 hemodiyaliz hastası alınmıştır. Çalışma Koronavirüs 2019 pandemisinin sonrasında yapıldığı için hastaların ve HD ünitesinde çalışan sağlık personelinin kişisel koruyucu ekipman kullanımına uyması, el hijyenine dikkat etmesi ve HD hastalarının koruyucu aşılarının uluslararası rehberle uygun yapılması nedeniyle hastaların takibinde gelişen enfeksiyon sayısı azdı.

Geleceğe Dair Öneriler

KBH olan hastalarda, HD'e giren hastalarda enfeksiyon olmayan dönemde presepsin seviyeleri belirlenmesi ve enfeksiyon tanısı koyabilmek için presepsinin eşik değerinin belirlenmesi için örneklemin daha fazla olduğu, prospektif ve takip süresinin daha uzun olduğu, hassas ölçümlerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Shiota J. Changes of Early Sepsis Biomarker Presepsin Level during Hemodialysis: Influence of β 2-Microglobulin Clearance of Dialysis Membrane: A Preliminary Study. *Kidney Dis (Basel)*. 2019 Feb;5(1):43–50.
2. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, et al. Clinical Impact of Kidney Function on Presepsin Levels. *PLoS One*. 2015 Jun 1;10(6):e0129159.
3. Shiota J, Ohura N, Higashikawa S, Yamato T, Kasahara H, Itatani K, et al. Presepsin as a predictor of critical colonization in CLI hemodialysis patients. *Wound Repair and Regeneration*. 2016 Jan 4;24(1):189–94.
4. Tanrıverdi Mehmet Halis. Kronik Böbrek Yetmezliği. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010;2(2):27-32. 2010;2(2):27–32.
5. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(suppl 1): s03–9.
6. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2020 Dec;47(4):585–95.
7. Stevens PE. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):825.
8. Lv J-C, Zhang L-X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. In 2019. p. 3–15.
9. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013 Jul;382(9888):260–72.
10. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS, et al. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016 Oct 4;165(7):473.
11. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016 Jul;27(7):2135–47.
12. Suleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011 Jun 1;26(6):1862–71.

13. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
14. Ricardo AC, Madero M, Yang W, Anderson C, Menezes M, Fischer MJ, et al. Adherence to a Healthy Lifestyle and All-Cause Mortality in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Apr;8(4):602–9.
15. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014 Oct;64(4):510–33.
16. Tangri N. A Predictive Model for Progression of Chronic Kidney Disease to Kidney Failure. *JAMA*. 2011 Apr 20;305(15):1553.
17. Sakharova O V., Taal MW, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic nephropathy: focus on transforming growth factor- β and connective tissue growth factor. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001 Nov;10(6):727–38.
18. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
19. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507–20.
20. Egan BM, Li J, Hutchison FN, Ferdinand KC. Hypertension in the United States, 1999 to 2012. *Circulation*. 2014 Nov 4;130(19):1692–9.
21. Fox CS. Predictors of New-Onset Kidney Disease in a Community-Based Population. *JAMA*. 2004 Feb 18;291(7):844.
22. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk Factors for Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003 Nov;14(11):2934–41.
23. Nehus E. Obesity and chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Apr;30(2):241–6.
24. Ix JH, Sharma K. Mechanisms Linking Obesity, Chronic Kidney Disease, and Fatty Liver Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Mar;21(3):406–12.

25. Ritz E, Koleganova N, Piecha G. Is there an obesity–metabolic syndrome related glomerulopathy? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011 Jan;20(1):44–9.
26. Barsoum RS. Chronic Kidney Disease in the Developing World. *New England Journal of Medicine*. 2006 Mar 9;354(10):997–9.
27. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey 2022. .
28. White S. How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? *Bull World Health Organ*. 2008 Mar 1;86(3):229–37.
29. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, Davis CL, Delmonico FL, Friedewald JJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;3(2):471–80.
30. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global Trends in Rates of Peritoneal Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012 Mar;23(3):533–44.
31. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, et al. Nocturnal hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998 May;9(5):859–68.
32. Robinski M, Mau W, Wienke A, Girndt M. The Choice of Renal Replacement Therapy (CORETH) project: dialysis patients’ psychosocial characteristics and treatment satisfaction. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016 Feb 2;gfv464.
33. Kaynar Kübra UŞ. Peritoneal Dialysis Modalities. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2007. p. 31–3.
34. Van Biesen W, van der Veer SN, Murphey M, Loblova O, Davies S. Patients’ Perceptions of Information and Education for Renal Replacement Therapy: An Independent Survey by the European Kidney Patients’ Federation on Information and Support on Renal Replacement Therapy. *PLoS One*. 2014 Jul 31;9(7):e103914.
35. Suthanthiran M, Strom TB. Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 1994 Aug 11;331(6):365–76.
36. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1998 Nov;9(11):2135–41.

37. Keshaviah P. Technology and clinical application of hemodialysis. In: *The Principles and Practice of Nephrology*, Jacobson HR, Striker GE, Klahr S (Eds), BC Decker, Philadelphia 1991. p.740.
38. James L Pirkle, Jr M. Evaluating patients for chronic peritoneal dialysis and selection of modality. 2024 May. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/evaluating-patients-for-chronic-peritoneal-dialysis-and-selection-of-modality> . date accessed: 11.04.2024.
39. Marquez IO, Tambra S, Luo FY, Li Y, Plummer NS, Hostetter TH, et al. Contribution of Residual Function to Removal of Protein-Bound Solutes in Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Feb;6(2):290–6.
40. Jane Y. Yeun, Brian Young, Thomas A. Depner. Hemodialysis. In: Alan S.L. Yu MB, BChir, Glenn M., eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2020. P. . 2020. 2038–2093 p.
41. Bloembergen WE, Port FK. Epidemiological Perspective on Infections in Chronic Dialysis Patients. *Adv Ren Replace Ther*. 1996 Jul;3(3):201–7.
42. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int*. 2000 Oct;58(4):1758–64.
43. Allon M, Depner TA, Radeva M, Bailey J, Beddhu S, Butterly D, et al. Impact of Dialysis Dose and Membrane on Infection-Related Hospitalization and Death. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003 Jul;14(7):1863–70.
44. Dalrymple LS, Johansen KL, Chertow GM, Cheng S-C, Grimes B, Gold EB, et al. Infection-Related Hospitalizations in Older Patients With ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010 Sep;56(3):522–30.
45. El Khudari H, Ozen M, Kowalczyk B, Bassuner J, Almekhmi A. Hemodialysis Catheters: Update on Types, Outcomes, Designs and Complications. *Semin Intervent Radiol*. 2022 Feb 18;39(01):090–102.
46. Allon Michael SDJ. Tunneled hemodialysis catheter-related bloodstream infection (CRBSI): Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. 2024 may. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/tunneled-hemodialysis-catheter-related-bloodstream-infection-crbsi-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis> date accessed: 21.04.2022.

47. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis.* 2004 Nov;44(5):779–91.
48. Farrington CA, Allon M. Complications of Hemodialysis Catheter Bloodstream Infections: Impact of Infecting Organism. *Am J Nephrol.* 2019;50(2):126–32.
49. Fabre V, Jones GF, Hsu Y-J, Carroll KC, Cosgrove SE. To wait or not to wait: Optimal time interval between the first and second blood-culture sets to maximize blood-culture yield. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology.* 2022 Mar 25;2(1):e51.
50. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2020 May 19;77(11):835–64.
51. Allon Michael SDJ. Tunneled hemodialysis catheter-related bloodstream infection (CRBSI): Management and prevention. 2024 may. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/tunneled-hemodialysis-catheter-related-bloodstream-infection-crbsi-management-and-prevention?> date accessed: 18.12.2023.
52. Salama NN, Segal JH, Churchwell MD, Patel JH, Gao L, Heung M, et al. Intradialytic Administration of Daptomycin in End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009 Jul;4(7):1190–4.
53. Remi Nevier. sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. 2024 Jun. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis>. date accessed: 28 may 2024.
54. Michael L Wilson. Detection of bacteremia: Blood cultures and other diagnostic tests. 2024 Jun. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/detection-of-bacteremia-blood-cultures-and-other-diagnostic-tests> . date accessed: 13 jun 2024.
55. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Clinical epidemiology of pneumonia in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *Kidney Int.* 2006 Sep;70(6):1135–41.

56. Marrie TJ. Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 1994 Apr 1;18(4):501–15.
57. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Delayed Administration of Antibiotics and Atypical Presentation in Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2006 Jul;130(1):11–5.
58. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA*. 1997 Nov 5;278(17):1440–5.
59. Michael Jonah Fine, Donald M Yealy. Community-acquired pneumonia in adults: Assessing severity and determining the appropriate site of care. 2024 Jun. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/community-acquired-pneumonia-in-adults-assessing-severity-and-determining-the-appropriate-site-of-care> . date accessed:11.03.2024.
60. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45–67.
61. Jefferson H, Dalton HP, Escobar MR, Allison MJ. Transportation Delay and the Microbiological Quality of Clinical Specimens. *Am J Clin Pathol*. 1975 Nov 1;64(5):689–93.
62. van Vugt SF, Verheij TJM, de Jong PA, Butler CC, Hood K, Coenen S, et al. Diagnosing pneumonia in patients with acute cough: clinical judgment compared to chest radiography. *European Respiratory Journal*. 2013 Oct;42(4):1076–82.
63. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med*. 2021 Nov;174(11):ITC161–76.
64. Cohen YZ, Dolin R. Influenza. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th ed, Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al (Eds), McGraw Hill Book Company, New York 2015. p.1209.
65. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The Natural History of Influenza Infection in the Severely Immunocompromised vs Nonimmunocompromised Hosts. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Jan 15;58(2):214–24.

66. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh Y, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016 Sep 24;10(5):394–403.
67. Yavuz D, Karagöz Özen DS, Demirağ MD. COVID-19: mortality rates of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*. 2022 Apr 5;54(10):2713–8.
68. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *The Lancet*. 2022 Apr;399(10335):1618–24.
69. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497–506.
70. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Jun;295(3):715–21.
71. Irene Alexandraki, Gerald W Smetana. Acute viral gastroenteritis in adults .2024 Jun. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/acute-viral-gastroenteritis-in-adults> . date accessed: 24 mar 2023.
72. Schmidt Rebecca J. Flythe Jennifer E. Non-access-related infections in patients on chronic dialysis. 2024 May. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/non-access-related-infections-in-patients-on-chronic-dialysis>? date accessed: 17.07.2023.
73. Don L Goldenberg, Daniel J Sexton. Septic arthritis in adults. 2024 Jun. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/septic-arthritis-in-adults> . date accessed:05.06.2024.
74. Larry M Baddour, Antonia F Chen. Prosthetic joint infection: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. 2024 Jun. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/prosthetic-joint-infection-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis> . date accessed: 14.08.2023.
75. Heather L Evans, Traci L Hedrick. Overview of the evaluation and management of surgical site infection. 2024 Jun. UptoDate.com. Available at:

<https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-evaluation-and-management-of-surgical-site-infection> . date accessed: 29 jan 2024.

76. John M Burkart, Matthew B Rivara. Clinical manifestations and diagnosis of peritonitis in peritoneal dialysis. 2024 Jun. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-peritonitis-in-peritoneal-dialysis> . date accessed: 01 mar 2024.
77. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001 Mar;69(3):89–95.
78. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. Structure. 1999 Feb;7(2):169–77.
79. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. Clinical Immunology. 2005 Nov;117(2):104–11.
80. Volanakis J. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol. 2001 Aug;38(2–3):189–97.
81. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. Pathology. 1991;23(2):118–24.
82. Dyer EM, Waterfield T, Baynes H. How to use C-reactive protein. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2019 Jun;104(3):150–3.
83. Tao M, Zheng D, Liang X, He Q, Zhang W. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infections in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2022 Dec 31;44(1):81–93.
84. Beberashvili I, Omar MA, Nizri E, Stav K, Efrati S. Combined use of CRP with neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiating between infectious and noninfectious inflammation in hemodialysis patients. Sci Rep. 2023 Apr 4;13(1):5463.
85. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. J Cell Biochem. 2019 Apr 11;120(4):5852–9.
86. Kushner Irving AM. Acute phase reactants. 2024 May. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants>. date accessed: 16.05.2024.
87. Harrison M. Abnormal laboratory results: Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. Aust Prescr. 2015 Jun 1;38(3):93–4.

88. Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *BMJ*. 1983 Jan 22;286(6361):266–266.
89. Seda Çelik, Duygu Mine Yavuz, Ergin Taşkın. Hematokrite Göre Düzeltilmiş Eritrosit Sedimentasyon Hızı, C-Reaktif Protein ile Daha İyi Bir Korelasyona Sahiptir. 2020 Apr;21:191–4.
90. Maria Antonelli. Acute phase reactants. 2024 Jun. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants>. Date accessed: 16.05.2024.
91. Buckenmayer A, Dahmen L, Hoyer J, Kamalanabhaiah S, Haas CS. Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Renal Insufficiency and Renal Replacement Therapy. *Lab Med*. 2022 Sep 1;53(5):483–7.
92. Olshaker JS, Jerrard DA. The erythrocyte sedimentation rate. *J Emerg Med*. 1997 Nov;15(6):869–74.
93. Hsiao C-C, Weng C-H, Li Y-J, Wu H-H, Chen Y-C, Chen Y-M, et al. Comparison of the clinical features and outcomes of infective endocarditis between hemodialysis and non-hemodialysis patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 May;Volume 13:663–8.
94. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab*. 2002;48(5–6):263–70.
95. Aloisio E, Dolci A, Panteghini M. Procalcitonin: Between evidence and critical issues. *Clinica Chimica Acta*. 2019 Sep;496:7–12.
96. Chanu Rhee, Michael K Mansour. Procalcitonin use in lower respiratory tract infections. 2024 Jun. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/procalcitonin-use-in-lower-respiratory-tract-infections> . date accessed: 10.05.2024.
97. Beaumont R, Tang K, Gwee A. The Sensitivity and Specificity of Procalcitonin in Diagnosing Bacterial Sepsis in Neonates. *Hosp Pediatr*. 2024 Mar 1;14(3):199–208.
98. Carrick JB, Begg AP. Peripheral Blood Leukocytes. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 2008 Aug;24(2):239–59.
99. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015 Dec 1;92(11):1004–11.

100. Thomas D Coates. Approach to the patient with neutrophilia. 2024 Jun. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-neutrophilia> . date accessed: Jun 28, 2024.
101. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Halbwachs-Mecarelli L. Neutrophils: Molecules, Functions and Pathophysiological Aspects. *Laboratory Investigation*. 2000 May;80(5):617–53.
102. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Mar;111:649–56.
103. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, Mallet-Coste T, Claessens Y-E. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clinica Chimica Acta*. 2015 Oct;450:97–103.
104. Malkoç M, Kural B. Presepsin: Sepsis tespiti için umut verici yeni bir biyobelirteç. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2021 Sep 30;8(3):553–7.
105. Presepsin: A Promising Biomarker for Sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021 Feb 22;25(2):117–8.
106. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *cclm*. 2011 May 1;49(5):937–9.
107. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clinica Chimica Acta*. 2011 Nov;412(23–24):2157–61.
108. Yaegashi Y, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, Takahashi G, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2005;11(5):234–8.
109. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med*. 2015 Jan 16;41(1):12–20.
110. Zhang J, Hu Z-D, Song J, Shao J. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis. *Medicine*. 2015 Nov;94(47):e2158.
111. Rogić D, Juroš GF, Petrik J, Vrančić AL. Advances and Pitfalls in Using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis. *EJIFCC*. 2017 May;28(2):114–21.

112. Nanno S, Koh H, Katayama T, Hashiba M, Sato A, Makuuchi Y, et al. Plasma Levels of Presepsin (Soluble CD14-subtype) as a Novel Prognostic Marker for Hemophagocytic Syndrome in Hematological Malignancies. *Internal Medicine*. 2016;55(16):2173–84.
113. Tsuji S, Kitatoube A, Kikuchi-Taura A, Oguro E, Shigesaka M, Okita Y, et al. Elevated soluble CD14-subtype (PRESEPSIN; P-SEP) levels in rheumatoid arthritis (RA) patients with bacterial infection. *Mod Rheumatol*. 2017 Jul 4;27(4):718–20.
114. Koakutsu T, Sato T, Aizawa T, Itoi E, Kushimoto S. Postoperative Changes in Presepsin Level and Values Predictive of Surgical Site Infection After Spinal Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018 Apr 15;43(8):578–84.
115. Masahiro Hayashi, Yoriko Yaguchi, Ken Okamura. A case of extensive burn without sepsis showing high level of plasma presepsin (sCD14-ST). 2017. p. 33–6.
116. Saito J, Hashiba E, Kushikata T, Mikami A, Hirota K. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J Anesth*. 2016 Feb 15;30(1):174–7.
117. Fever of unknown origin in adults: Evaluation and management. 2024 Jul. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-adults-evaluation-and-management>. Date accessed: 28.11.2023.
118. Angela M Caliendo, Kimberly E Hanson. COVID-19: Diagnosis. 2024 Jun. UptoDate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis>. date accessed: 19 jun 2024.
119. Miyoshi M, Inoue Y, Nishioka M, Ikegame A, Nakao T, Kishi S, et al. Clinical evaluation of presepsin considering renal function. *PLoS One*. 2019;14(9):e0215791.
120. Juneja D, Jain N, Singh O, Goel A, Arora S. Comparison between presepsin, procalcitonin, and CRP as biomarkers to diagnose sepsis in critically ill patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2023 Jul;39(3):458–62.
121. Takahashi W, Nakada T, Yazaki M, Oda S. Interleukin-6 Levels Act as a Diagnostic Marker for Infection and a Prognostic Marker in Patients with Organ Dysfunction in Intensive Care Units. *Shock*. 2016 Sep;46(3):254–60.

122. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I, et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*. 2021 May 13;
123. Dragoş D, Ghenu MI, Timofte D, Balcangiu-Stroescu A-E, Ionescu D, Manea MM. The cutoff value of presepsin for diagnosing sepsis increases with kidney dysfunction, a cross-sectional observational study. *Medicine*. 2023 Jan 6;102(1):e32620.

