T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA PERİTON SIVISINDA KALPROTEKTİN DÜZEYİ İLE PERİTONİT SIKLIĞININ VE PERİTON YETERLİLİĞİNİN İLİŞKİSİ

Dr. GİZEM SEVİK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2018

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERİTON DİYALİZİ HASTALARINDA PERİTON SIVISINDA KALPROTEKTİN DÜZEYİ İLE PERİTONİT SIKLIĞININ VE PERİTON YETERLİLİĞİNİN İLİŞKİSİ

Dr. GİZEM SEVİK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. ARZU VELİOĞLU

İSTANBUL 2018

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde değerli bilgi ve katkılarını benimle paylaşan, her zaman bana yol gösterici olan tez danışmanım Doç. Dr. Arzu Velioğlu'na, çalışmanın yürütülmesi sırasında katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Ebru Aşıcıoğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimi boyunca her zaman değerli bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, eğitimimde çok büyük emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. İshak Çetin Özener, Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli ve Prof. Dr. Zübeyde Serhan Tuğlular başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışmanın yürütülmesinde büyük desteği olan periton diyalizi hemşireleri sevgili Nurdan Tay Demir ve Hacer Yayla'ya, istatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen Dr. Can Ilgın'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım başta eşkıdemlerim Dr. Duygu Şahin, Dr. Caner Çınar, Dr. Meryem Demir, Dr. Atakan Topçu, Dr. Aysun Özdemir, Dr. Aydan Mütiş, Dr. Shahin Mehdiyev olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, bu zorlu süreci destekleriyle keyifli hale getiren Dr. Ahmet Mert Yanık, Dr. Begüm Küver, Dr. Özge Can Bostan, Dr. Seda Baş'a ve öğrenciliğimizden beri tüm zorlukları beraber aştığım Dr. Asena Pınar Sefer'e teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle yanımda olan, emeklerini ödeyemeyeceğim sevgili annem Nesrin Seven ve babam Mustafa Seven'e, her zaman yanımda olan kardeşim İrem Seven'e, büyük bir aile olmamızı sağlayan ve desteklerini hep hissettiğim annem Sibel Sevik, babam Nail Sevik ve kardeşim Işıl Sevik'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayattaki en büyük şansım olarak gördüğüm, her zaman yanımda olup hayatımı güzelleştiren, asistanlık ve tez sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr. Mehmet Orkun Sevik'e sonsuz teşekkür ederim.

Gizem Sevik

Eylül 2018

ÖZET

Giriş ve Amaç: Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) tedavi yöntemlerinden biri olan periton diyalizinde (PD) geçirilen peritonit atakları ve diyaliz yetersizliği morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Bu çalışmada periton diyalizi hastalarında inflamatuar bir belirteç olan kalprotektin molekülünün periton sıvısındaki düzeyinin, diyaliz yeterliliğini ve PD ilişkili enfeksiyonları predikte etmekte kullanılabilirliğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Ocak 2018 - Mart 2018 arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde takipli olan ve rutin peritoneal eşitleme testi (PET) yapılması planlanmış olan 44 PD hastası dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, önceki takiplerinde varsa geçirdikleri PD ilişkili enfeksiyonlar, SDBY nedeni, idrar miktarı, PD başlangıç zamanı, kullanılan PD solüsyonları, biyokimyasal tetkik sonuçları, PET ve $KT/V_{üre}$ sonuçları dosyalarından kaydedildi. Hastaların PET yapılacağı günden bir gün önce topladıkları 24 saatlik periton diyalizi drenaj sıvılarından 3 ml'lik örnek alınarak -80 ℃'de saklandı ve örnek toplama süreci bittikten sonra toplu olarak kalprotektin düzeyi ölçümü yapıldı. Örnek alındıktan sonra hastalar ortalama 6 ay takip edildi ve bu süre boyunca hastaların varsa geçirdikleri peritonit epizodları ve takip sonundaki klinik durumları kaydedildi. Hastaların periton sıvısı kalprotektin düzeyleri ile klinik ve laboratuvar verileri, peritonit geçirme sıklıkları ve PET sonuçlarına göre diyaliz yeterlilikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın %59,1'i kadın, %40,9'u erkek, yaş ortalaması 54,9 ± 12,7 idi. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 26,9 ± 5,1 kg/m^2 olarak bulundu. Hastaların PD tedavisi aldıkları sürenin ortalaması 65,2 ±56,9 ay olarak saptandı, %50'si PD'ye başlamadan önce hemodiyaliz (HD) tedavisi almıştı. Hastaların 17'sinde (%38,6) daha önce peritonit geçirme öyküsü varken 27'sinde (%61,3) yoktu. PET sonuçlarına bakıldığında ortalama $KT/V_{üre}$ 2,1 ± 0,4, ortalama haftalık kreatinin klirensi (L/hafta/1,73m2) 67,2 ± 18 olarak saptandı. Takip edilen süre boyunca 44 hastanın 15'inde (%34,1) peritonit gelişti. Hastaların kalprotektin konsantrasyonu ortancası 79,5 (75,2 - 86,3) ng/ml olarak saptandı, bu düzeye göre hastalar düşük ve yüksek kalprotektin grubu olarak 2 gruba ayrıldı. Kalprotektin

düzeyi ile hastaların takip süresince peritonit geçirmeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.29). Ancak önceden peritonit geçirme öyküsü olan hastalarda kalprotektin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.02). Kalprotektin düzeyi yüksek olan grupta VKİ anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.04). Sedimentasyon düzeyi yüksek olan hastalarda kalprotektin düzeyinin daha yüksek olduğu gözlendi (p=0.01). PET parametreleriyle kalprotektin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda, VKİ, önceden geçirilmiş peritonit öyküsü ve sedimentasyon düzeyi ile peritoneal kalprotektin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürde PD hastalarında peritoneal kalprotektin düzeyinin etkisini araştıran ilk çalışmadır. PD hastalarında inflamasyonun bir göstergesi olarak kalprotektinin kullanılabilirliğine yönelik yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Periton diyalizi, diyaliz yeterliliği, peritonit, kalprotektin

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Objective: Peritonitis episodes and dialysis insufficiency in peritoneal dialysis (PD), which is one of the treatment modalities for end-stage renal disease (ESRD), are associated with increased morbidity and mortality. In this study, we aimed to determine the intraperitoneal calprotectin levels in PD patients to predict the frequency of peritonitis development and dialysis adequacy.

Method: Forty-four PD patients who were planned to have a peritoneal equilibrium test (PET) were included in the study between January 2018 and March 2018 in the Department of Nephrology at Marmara University Hospital. The demographic data, previous peritonitis episodes, the etiology of ESRD, the duration of PD treatment, the PD solutions of the patients and laboratory results were recorded from the patient files. The PET results of the patients were also recorded. At the day of PET, 3 ml of 24-hour peritoneal drainage fluid which was collected by the patient in the previous day was collected and stored at -80 ℃ until all the samples from patients were collected and calprotectin was measured. After the sample collection patients were followed up for 6 months, peritonitis episodes and results of peritonitis were recorded. Peritoneal fluid calprotectin levels were compared to peritonitis frequency and PET results.

Results: Forty-four patients were involved in this study and %59,1 of them were women and %40,9 of them were men. Mean age of the patients was 54,9 ± 12,7. Mean body mass index (BMI) was 26,9 ± 5,1 kg/m^2. The mean duration of PD treatment was 65,2 ± 56,9 months and %50 of patients have had hemodialysis before PD. 17 patients (%38,6) had previous peritonitis episodes. Mean KT/V_{urea} was 2,1 ± 0,4, mean weekly creatinine clearance (L/week/1,73m2) was 67,2 ± 18. In the follow-up period, 15 of 44 patients (%34,1) had peritonitis. The median calprotectin concentration was 79,5 (75,2- 86,3) ng/ml. The patients were divided into 2 subgroups (low and high calprotectin) according to median calprotectin concentration. There was no statistically significant relationship between calprotectin concentration and peritonitis episodes in the follow-up period (p= 0.29). However, the patients that have had previous peritonitis had higher calprotectin concentrations (p= 0.02). In the high calprotectin group, the BMI was found significantly higher (p= 0.04). The patients

who had higher sedimentation levels also had higher calprotectin concentrations (p=0.01). There was no statistically significant correlation between calprotectin concentrations and PET parameters.

Conclusion: Intraperitoneal calprotectin concentrations were correlated with higher BMI and higher sedimentation levels and it was also higher in patients with previous peritonitis episodes. To our knowledge, this is the first study to examine the impact of intraperitoneal calprotectin levels in PD patients. Further studies are needed to determine the use of intraperitoneal calprotectin as an inflammatory marker in PD patients.

Keywords: Peritoneal dialysis, dialysis adequacy, peritonitis, calprotectin

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
ÖZET ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ viii
ŞEKİLLER DİZİNİ x
TABLOLAR DİZİNİ xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Kronik Böbrek Hastalığı 3
2.1.1 Tanım ve sınıflandırma 3
2.1.2 Etiyoloji ve epidemiyoloji 5
2.2 Periton Diyalizi 6
2.2.1 Periton diyalizi tarihçesi 6
2.2.2 Peritonun anatomi ve histolojisi 6
2.2.3 Periton diyalizinin fizyolojisi 7
2.2.4 Periton diyalizi solüsyonları 8
2.2.5 Periton diyalizi tipleri 10
2.2.6 Periton diyalizinde diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesi 11
2.2.7 Peritoneal eşitleme testi 14
2.3 Periton Diyalizi İlişkili Enfeksiyonlar 16
2.3.1 Peritonit 16
2.3.2 Çıkış yeri enfeksiyonu 22
2.3.3 Tünel enfeksiyonu 23
2.4 Kalprotektin 23
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1 Etik Kurul ve BAPKO 26
3.2 Çalışma Popülasyonu 26
3.3 Klinik ve Biyokimyasal Değerlendirmeler 26
3.3.1 PET protokolü 28
3.4 Periton Diyalizi Sıvısında Kalprotektin Ölçümü 29
3.5 Peritonit 30
3.6 İstatistiksel Analiz 30

4. BULGULAR 31
4.1 Demografik ve Klinik Özellikler 31
4.2 Çalışma Parametrelerinin Değerlendirilmesi 36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 42
6. KAYNAKLAR 47
7. EKLER 57

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAH: Albumin atılım hızı

APD: Aletli periton diyalizi

CRP: C- reaktif protein

D/P: Diyalizat / plazma

DM: Diabetes mellitus

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

ERA: European Renal Association

GAPD: Gece aralıklı periton diyalizi

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HD: Hemodiyaliz

HT: Hipertansiyon

IL: İnterlökin

ISPD: International Society of Peritoneal Dialysis

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MRP: Myeloid related protein

NFK-DOQI: National Kidney Foundation Kidney Disease- Dialysis Outcome and Quality Initiative

PBH: Polikistik böbrek hastalığı

PD: Periton diyalizi

PET: Peritoneal eşitleme testi

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

RAGE: Receptor for advanced glycation end products

RRT: Renal replasman tedavisi

SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

SLE: Sistemik lupus eritematosus

SSPD: Sürekli siklik periton diyalizi

TGF-β: Transforming growth factor -β

TNF-α: Tumor necrosis factor -α

TPD: Tidal periton diyalizi

UF: Ultrafiltrasyon

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VKİ: Vücut kitle indeksi

VUR: Vezikoüreteral reflü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kalprotektin sonuçlarının ELISA standart eğrisi

Şekil 2. VKİ ile kalprotektin düzeyi gruplarının karşılaştırılması

Şekil 3. VKİ ile kalprotektin düzeyinin korelasyon analizi

Şekil 4. Önceden geçirilmiş peritonit ile kalprotektin düzeyinin karşılaştırılması

Şekil 5. Sedimentasyon düzeyi ile kalprotektin düzeyinin korelasyon analizi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı kriterleri

Tablo 2. Glomerüler filtrasyon hızına göre kronik böbrek hastalığı sınıflaması

Tablo 3. Albuminüri düzeyine göre kronik böbrek hastalığı sınıflaması

Tablo 4. Kronik böbrek hastalığı nedenleri

Tablo 5. Standart periton diyalizi solüsyonu içeriği

Tablo 6. PET sonucuna göre periton membran geçirgenlik özellikleri

Tablo 7. Periton diyalizi hastalarında peritonite neden olan mikroorganizmalar

Tablo 8. Bulanık periton sıvısı nedenleri

Tablo 9. Tüm hastaların demografik ve klinik verileri

Tablo 10. Tüm hastaların klinik bulguları ve laboratuvar verileri

Tablo 11. Diyaliz yeterliliği ile ilişkili veriler

Tablo 12. Kalprotektin düzeyi grupları ile parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 13. Önceden peritonit geçiren hastaların analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında uygulanan renal replasman tedavilerinden (RRT) biri olan periton diyalizinin (PD) tercih edilme sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte son verilere göre ülkemizde %4,71 oranında uygulanmaktadır (1).

Hemodiyaliz (HD) hastalarında olduğu gibi, diyaliz yeterliliği, hastanın iyilik halinin klinik açıdan belirlenmesi şeklinde tanımlanabilir. Yeterli diyaliz alan hastaların tedavide kalma süreleri ve yaşam kaliteleri artar. Diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde klinik değerlendirme, biyokimyasal göstergeler (serum hematokrit, BUN, kreatinin, albumin, kalsiyum, parathormon düzeyleri) ve kinetik göstergeler olmak üzere 3 farklı yaklaşım kullanılmaktadır. Kinetik gösterge olarak peritoneal eşitleme testi (PET), $KT/V_{üre}$ ve kreatinin klirensi değerlendirilmektedir.

PD ilişkili enfeksiyonlar, PD hastalarında morbidite ve mortaliteyi arttıran, diyaliz yeterliliğinde azalmaya neden olan, sık görülen bir komplikasyondur (2, 3). Peritonit, PD hastalarının HD'ye transferinin en sık nedenidir (3) ve bunun sonucunda hem hastaların yaşam kaliteleri azalır hem de sağlık sistemi maliyeti artar (4, 5). Bu nedenle peritonit açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve peritonitin engellenmesi, PD devamlılığı ve hastaların morbidite ve mortalitesinin önlenmesinde büyük rol oynamaktadır.

Kalprotektin molekülü 36.5 kD ağırlığında, heterokompleks, kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir (6). Kalprotektin esas olarak nötrofillerde olmak üzere monosit ve makrofajlarda bulunur. Kalsiyum bağlayıcı S-100 protein ailesindendir ve S100A8-S100A9 kompleksi, makrofaj inhibitör ilişkili protein, myeloid ilişkili protein 8/14 olarak da adlandırılmaktadır (7). Kalprotektinin birçok değişik hücreyi etkileyen fonksiyonları inflamatuar süreçle ilişkilidir ve antibakteriyel savunma mekanizmalarını içerir (8). Son zamanlarda özellikle gastroenteroloji alanında kalprotektin ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve inflamatuar barsak hastalıklarında fekal kalprotektinin hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösteren veriler elde edilmiştir (9). Ayrıca siroz hastalarında yüksek asit ve plazma kalprotektin düzeyinin spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati gibi

komplikasyonları predikte ettiğine ve kötü prognostik faktör olduğuna dair veriler elde edilmiştir (10, 11). Nefroloji alanında ise bu konuda PD hastaları ile yapılmış çok sayıda çalışma bulunmamakla birlikte, 2012'de Poon ve ark. yaptıkları bir çalışmada plazma kalprotektin düzeyi yüksek olan PD hastalarında yaşam süresinin daha az olduğunu göstermişlerdir (12). Yang ve ark. yaptıkları bir çalışmada, PD hastalarında bakılan intraperitoneal interlökin-6 (IL-6) düzeyinin, peritonit gelişimini predikte edebileceğini gösteren bulgular saptamışlardır (13). Kalprotektinin de IL-6 gibi bir inflamatuar belirteç olduğu bilinmektedir ancak literatürde bildiğimiz kadarıyla PD hastalarının periton sıvısında kalprotektin düzeyinin araştırıldığı bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, PD hastalarının periton sıvılarındaki kalprotektin düzeylerinin, hastalarda peritonit gelişme sıklığını ve diyaliz yeterliliğini predikte edip etmediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Tanım ve sınıflandırma

Kronik böbrek hastalığı (KBH), en az 3 aydır olan veya olduğu öngörülen, böbreğin yapısal veya fonksiyonel bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Bu tanım çerçevesinde "Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease- KDIGO" 2012 rehberinde KBH kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 1). Aynı rehberde hastalığın evrelemesi, Tablo-2 ve 3'te gösterildiği üzere vücut yüzey alanına göre normalize edilen glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve albuminuri (albumin atılım hızı-AAH) miktarına göre yapılmaktadır. GFH'nin 15 ml/dk/1.73m^2'nin altında olması son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak adlandırılır (14).

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı kriterleri

En az 1 tanesi >3 aydır olmalı	
Böbrek hasarı belirteçleri (1 veya daha fazlası)	Albuminüri (AAH ≥ 30 mg/24 saat; AKO ≥30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler Böbrek nakli hikayesi
Azalmış GFH	GFH< 60ml/dk/1.73m^2

AAH: Albumin atılım hızı, AKO: Albumin/kreatinin oranı, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı.

Tablo 2. Glomerüler filtrasyon hızına göre kronik böbrek hastalığı sınıflaması

GFH Evresi	**GFH (ml/dk/1.73m^2)**	**Terminoloji**
G1	>90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta azalmış
G3b	30-44	Orta-ciddi azalmış
G4	15-29	Ciddi azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği (Diyaliz tedavisi alıyorsa D eklenir)

GFH: Glomeruler filtrasyon hızı.

Tablo 3. Albuminüri düzeyine göre kronik böbrek hastalığı sınıflaması

Albuminüri Evresi	**AAH (mg/gün)**	**Terminoloji**
A1	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	Orta artmış
A3	>300	Ciddi artmış

AAH: Albumin atılım hızı.

GFH'nin 60 ml/dk/1.73 m2'nin üzerinde olduğu evre 1 ve 2'de böbrek hastalığı, idrar tetkikindeki anormal bulgular (hematüri, proteinüri veya idrar sedimentindeki değişiklikler gibi), görüntüleme testlerindeki anormallikler ya da böbrek biyopsisindeki patolojik bulgular ile tespit edilebilir (14).

2.1.2 Etiyoloji ve epidemiyoloji

KBH'ye neden olabilecek hastalıklar Tablo-4'te özetlenmiştir. Türkiye'de KBH etiyolojisinde birinci sırada diabetes mellitus (DM) (%35), ikinci sırada hipertansiyon (HT) (%27) ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklar (%6) yer almaktadır (15). Diğer daha az sıklıkta görülen nedenler sırası ile ürolojik hastalıklar, polikistik böbrek hastalığı (PBH), pyelonefrit ve renal vasküler hastalıktır.

Tablo 4. Kronik böbrek hastalığı nedenleri

Diyabetik KBH
Diyabetik olmayan KBH **Vasküler** • Büyük damar hastalığı (Renal arter stenozu) • Küçük damar hastalığı (Hipertansiyon, vaskülit, mikroanjiyopati) **Glomerüler** • Primer nefrit • Otoimmün hastalıklar (Bağ dokusu hastalığı) • Sistemik enfeksiyon (Bakteri, virüs, parazit) • Malign hastalık (Solid organ, hematolojik) • Hiperfiltrasyon (Renal kitle etkisi, obezite) **Tübülointerstisyel** • Otoimmün hastalıklar (Bağ dokusu hastalığı, granülomatöz hastalık) • İlaç toksik etkileri (Analjezikler, metaller) • Kronik enfeksiyon (Bakteri, virus, parazit) • Obstrüktif nefropati (Kronik üriner sistem obstrüksiyonu) • Post-akut böbrek hasarı (İskemik/toksik hasar) **Kistik** • Polikistik böbrek hastalığı (Otozomal dominant)

KBH: Kronik böbrek hastalığı.

KBH sıklığı tüm dünyada ve ülkemizde giderek artmakta ve ülkemizin en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmektedir. Türkiye 2016 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu'na göre, 74475 hasta SDBY nedeniyle RRT almaktadır. RRT gerektiren SDBY'nin nokta prevalansı milyon nüfus başına 933.1 olarak hesaplanmıştır. SDBY tanılı hastaların %76,12'si HD, %4,71'i PD, %19,17'si ise böbrek nakli tedavileri ile izlenmektedir (1).

2.2 Periton Diyalizi

2.2.1 Periton diyalizi tarihçesi

SDBY hastalarında kullanılan RRT yöntemlerinden biri olan PD, böbrek fonksiyonlarını kesintisiz olarak doğal bir membranla herhangi bir kuvvete veya alete gerek duyulmadan yerine koyma düşüncesiyle geliştirilmiştir. Periton boşluğundaki solüt ve su absorbsiyonu periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur (16). Periton zarının makroskopik ve mikroskopik tanımlaması ilk olarak 1862'de Van Recklinghausen tarafından yapılmıştır. Ganter ise 1923 yılında periton lavajın renal yetmezlik tedavisinde kullanılabileceğini öne sürmüş ve ilk olarak uterus karsinomu nedeniyle obstrüktif üropati ve üremik tablosu olan bir hastanın tedavisinde PD kullanılmıştır (17). 1959 yılında Maxwell, peritoneal kaviteye kateter yerleştirerek aralıklı peritoneal sıvı değişimi uygulamış ve günümüzdeki PD uygulamalarına öncülük etmiştir (18).

2.2.2 Peritonun anatomi ve histolojisi

Periton, karın boşluğundaki organları çevreleyen visseral ve pariyetal bölümlerden oluşan mezankimal kökenli seröz bir zardır. Yüzey alanı yetişkin bir insanda yaklaşık 1-2 m^2'dir (19). Visseral ve pariyetal periton yaprakları arasında oluşan potansiyel boşlukta yaklaşık 100 ml sıvı bulunur. Ancak, bu potansiyel boşluk 2500 ml sıvıyı tolere edebilecek özelliktedir (20).

Periton membranı histolojik olarak mezotel, interstisyum ve peritoneal kapillerlerden oluşmaktadır. Mezotel, periton boşluğunun yüzeyini kaplayan tek katlı bir epitel tabakasıdır. İnterstisyum, bağ doku elemanlarından zengin olup kapillerler, lenfatikler ve diğer bağ doku hücrelerini barındırır. Visseral periton yüzeyini kaplayan

ve yüzey alanını arttıran mikrovilluslar, PD sırasındaki madde alışverişinde önemli role sahiptir. Periton boşluğunun lenfatik drenajı başlıca diyafragmatik stomatada bulunan lenfatik kanallardan sağlanır. Periton boşluğundan sıvının ve molekül ağırlığı 20.000 daltonun üzerinde olan solütlerin emilimi lenfatikler aracılığıyla gerçekleşir (20).

2.2.3 Periton diyalizinin fizyolojisi

Periton diyalizinin temel mekanizması, periton kapillerindeki kan ve periton boşluğundaki diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonik solüsyonların periton boşluğuna doğru ultrafiltrasyona (UF) yol açmasıdır (21). Periton diyalizinde su ve solüt transportu pek çok matematiksel model ile açıklanmaya çalışılsa da günümüzde en çok kabul gören por modelidir. Bu modelde, peritoneal kapiller endotelinde üç tip por tanımlanmıştır. Büyük porlar, tüm porların %0.1'inden azını oluşturan, 20-40 nm çapında, protein ve immunoglobulin gibi makromoleküllerin geçişini sağlayan porlardır. Küçük porlar, 4-6 nm çapında olup üre, sodyum, potasyum, glukoz gibi küçük molekül ağırlıklı solütlerin transportundan sorumludur. Çok küçük veya transselüler porlar ise 0.8 nm'den küçük olup hücre içinde yerleşmiştir ve sadece su transportundan sorumludur (20).

Periton diyalizinde difüzyon ve konveksiyon olmak üzere iki ana mekanizmayla solüt transportu gerçekleşir. En basit şekliyle, solüt maddelerin çok yoğun oldukları ortamdan az yoğun oldukları ortama geçişine difüzyon, suyun geçişine eşlik eden solüt transportuna ise konveksiyon denilmektedir. Difüzyon için esas belirleyici faktör kan akımı değil, konsantrasyon gradienti ve kütle transfer alan katsayısıdır. Küçük molekül ağırlıklı solütlerin difüzyon değişimi en fazla ilk bir saat içinde olmaktadır. Kan ile diyalizat arasındaki konsantrasyon gradienti azaldıkça difüzyon hızı da azalır. Daha fazla difüzyon sağlayabilmek için diyalizat volümünü veya değişim sayısını arttırmak gerekmektedir. Küçük molekül ağırlıklı solütlerin transportunda konveksiyonun katkısı difüzyona göre daha azdır.

Konveksiyon ile transport ultrafiltrasyon hızına bağlıdır ve daha çok büyük molekül ağırlıklı solütlerin transportunda önem taşımaktadır.

PD'de net ultrafiltrasyon, transkapiller ultrafiltrasyon ve peritoneal sıvı emiliminin sonucu olarak oluşmaktadır. Bu nedenle kapiller aracılığıyla karın ön duvarındaki dokular veya lenfatikler aracılığıyla olan peritoneal sıvı emilimi net ultrafiltrasyonu ve klirensi azaltmaktadır (20).

Ultrafiltrasyon HD'de esas olarak hidrostatik basınç gradienti ile gerçekleşirken PD'de ultrafiltrasyonun sağlanabilmesi için en önemli faktör osmotik basınç gradientidir. Osmotik basınç gradientini sağlayabilmek için diyaliz solüsyonlarına en yaygın olarak glukoz eklenmektedir. Yıllar içerisinde glukoz içeren solüsyonlara bağlı komplikasyonların tanımlanmasıyla beraber alternatif PD solüsyonu içerikleri geliştirilmiştir (22, 23).

2.2.4 Periton diyalizi solüsyonları

PD solüsyonları su, elektrolitler, osmotik ajanlar ve tampon madde içermektedir. Diyaliz solüsyonlarının volümleri üretici firmaya göre değişmekle birlikte 1.5, 2, 2.5, 5 litrelik volümler olarak bulunmaktadır. PD solüsyonlarında en sık kullanılan tampon madde laktattır (24, 25). Tablo 5'te solüsyonlarda kullanılan bileşenler ve konsantrasyonları gösterilmiştir.

PD solüsyonlarında en sık kullanılan osmotik ajan olan glukoz güvenilir, ucuz ve aynı zamanda kalori kaynağı olarak etki göstermesi nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak glukozun kolay absorbe olması hiperglisemi, hiperinsülinemi, kilo artışına neden olmakta ve uzun dönemde peritoneal dokuda ileri glikolizasyon ürünlerinin oluşumuna yol açarak periton zarında morfolojik ve fonksiyonel hasarlar oluşturmaktadır (26). Yüksek glikoz konsantrasyonları, glikoz yıkım ürünleri ve düşük PH'ın peritoneal defans mekanizmalarını etkileyerek fagositozu ve bakterisidal aktiviteyi bozabileceği gösterilmiştir (27).

Ayrıca glukoz, diyalizatın bekletilme süresi boyunca yaklaşık %40 oranında absorbe olur, osmotik gradient giderek azalır ve buna bağlı olarak UF azalır. Tüm bu nedenlerden dolayı alternatif, biyouyumlu PD solüsyonlarının geliştirilmesine ihtiyaç doğmuştur (28).

Yeni geliştirilen solüsyonlar; ikodekstrin, aminoasit içeren ve nötral pH'lı solüsyonlar olmak üzere 3 grupta incelenebilir.

İkodekstrin: Molekül ağırlığı yaklaşık 20.000 dalton olan, suda eriyen bir glukoz polimeridir. Periton membranındaki küçük porları kullanarak kolloid osmotik basınç gradienti ile UF sağlar. Daha az glukoz yıkım ürünü içerdiğinden ve osmolalitesi düşük olduğundan periton membranı için daha biyouyumludur. 8-12 saatlik bekletme sırasında ikodekstrinin yaklaşık %20'si absorbe olur. Bu nedenle, yavaş ve uzun süre devam eden bir UF sağlar. Yeterli UF sağlayabilmesi için periton boşluğunda 8 saat bekletilmesi gerekmektedir. Peritoneal eşitleme testinde periton geçirgenliği yüksek olan hastalarda (29) ve peritonit veya aquaporinlerin kaybına bağlı UF yetersizliklerinde tercih edilmelidir (30).

Aminoasit içeren solüsyonlar: PD hastalarının nutrisyonel durumunu düzeltmek amacıyla geliştirilmiştir. Glukoz içermemesi, osmolalitesinin düşük olması ve fizyolojik pH'a yakın olması nedeniyle biyouyumludur. Günde bir kez dört saat bekletme süresiyle kullanılır. Malnutrisyonu olan, diyabetik olan ve sık peritonit geçiren hastalarda tercih edilmesi önerilir. Metabolik asidoz ve üre düzeyinde artmaya neden olabilir (31).

Nötral pH'lı solüsyonlar: Düşük pH'ın glukoz yıkım ürünleri ve ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşumuna yol açmasını engellemek amacıyla geliştirilmiştir. Rezidüel renal fonksiyonu korumak ve peritoneal skleroz gelişimini önlemek açısından yararlı olabileceği gösterilmiştir (32, 33). Daha az infüzyon ağrısına neden olması ve asit-baz dengesi kontrolünü daha iyi sağlaması nedeniyle günümüzde bu solüsyonların standart olarak kullanılması önerilmektedir (31).

Tablo 5. Standart periton diyalizi solüsyonu içeriği

Bileşen	**Konsantrasyon**
Sodyum (mmol/L)	132-134
Potasyum (mmol/L)	0-2
Kalsiyum (mmol/L)	1,0-1,75
Magnezyum (mmol/L)	0,25 – 0,75
Klorür (mmol/L	95 – 106
Laktat (mmol/L)	35 – 40
Glukoz (gr/dL)	1,36-4,25

2.2.5 Periton diyalizi tipleri

Periton diyalizinin sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD) olmak üzere 2 tipi mevcuttur.

SAPD, periton diyalizinin en yaygın kullanılan tipidir. Bu yöntemde periton boşluğunda sürekli PD solüsyonu bulunmaktadır. PD solüsyonları, hasta tarafından manuel olarak günde 3-4 kez değiştirilir. Hasta ara set aracılığıyla periton kateteriyle bağlantı sağladıktan sonra PD solüsyonunu periton boşluğuna aktarır, sonrasında seti bir klemp aracılığıyla kapatır, bir sonraki değişim zamanı geldiğinde klempi açarak periton boşluğundaki diyalizatı boşaltır ve yeni solüsyonun bağlantısını sağlar. Her solüsyon değişimi hasta için yaklaşık 30 dakika sürer. PD solüsyonlarının bekleme süresi gündüz 4-6 saat, gece ise 8-10 saat olarak belirlenmektedir. Gündüz değişimlerinde glukoz içeriği düşük olan solüsyonlar, gece değişiminde ise yüksek glukoz veya ikodekstrin içeren solüsyonlar tercih edilmektedir (34).

APD, diyalizatın infüzyon ve drenajında mekanik alet kullanılan tüm PD yöntemlerini ifade eder. APD özellikle yüksek periton geçirgenlikli hastalarda, intraabdominal basınç artışına bağlı komplikasyonu olan hastalarda, çalışan veya

öğrenci olan hastalarda tercih edilmektedir. APD uygulamaları sürekli siklik periton diyalizi (SSPD), gece aralıklı periton diyalizi (GAPD) ve tidal periton diyalizi (TPD) olmak üzere üç çeşittir. En sık tercih edilen şekli olan SSPD'de her gece 8-12 saatlik sürede bir makine aracılığı ile 1.5-3 saat bekletmeli 3-5 değişim yapılır ve gündüz (14 saat) periton boşluğunda tercihen hipertonik glukoz veya ikodekstrin olmak üzere diyalizat bırakılır. GAPD'de her gece makine aracılığı ile 30-60 dakika bekletmeli 8-10 değişim yapılır, gündüz periton boş bırakılır. Diğer sistemlere göre fazla diyalizat kullanılır (12-20 L). TPD'de ise tedavinin başında periton boşluğuna diyaliz solüsyonu infüze edilir, fakat solüsyonun sadece bir kısmı drene edilir. Bırakılan rezidüel volüm üzerine taze diyaliz solüsyonu (tidal volüm) ile sık değişimler yapılır. Volüm kontrollü cihazlar ve fazla diyalizat volümleri gerektirmesi ve klirens açısından avantaj sağlayamaması nedeniyle, yaygın kullanım alanı bulamamıştır (35).

2.2.6 Periton diyalizinde diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesi

Diyaliz yeterliliği, hastanın iyilik halinin klinik açıdan değerlendirilmesi olarak tanımlanabilir. PD hastalarında diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde klinik değerlendirme, biyokimyasal ve kinetik göstergeler kullanılmaktadır.

2.2.6.1 Klinik değerlendirme

Klinik olarak hastanın kendini iyi hissetmesi, üremik semptomlarının olmaması, kan basıncının kontrol altında olması, hastanın kuru ağırlığında olması (hipovolemi veya hipervolemisinin olmaması) ve aktivitelerinin yeterli olması değerlendirilir.

2.2.6.2 Biyokimyasal göstergeler

Yeterli diyaliz alan hastalarda biyokimyasal olarak;
- BUN düzeyinin 50-70 mg/dl olması
- Serum kreatinin düzeyinin 12 mg/dl'nin altında olması
- Eritropoietin kullanmaksızın hematokrit değerinin %25'in üzerinde olması
- Serum albumin düzeyinin 3.5 g/dl'nin üzerinde olması
- Serum kalsiyum düzeyinin 9.5-10.5 mg/dl civarında olması
- Parathormon düzeyinin normalin iki katından az olması
- Kan bikarbonat düzeyinin 22-26 mEq/l olması hedeflenir.

2.2.6.3 Kinetik göstergeler

Hastaya uygulanması gereken diyaliz rejimini ve yeterli diyaliz yapılıp yapılmadığını matematiksel olarak belirleyen yöntemlerdir. Diyaliz yeterliliğini tam ve ideal olarak ölçen bir yöntem hala bulunamamıştır. Bunun en önemli nedeninin, diyaliz yeterliliğini kinetik değerlendirmede kullanılan formüllerin sadece küçük solütlerin transport ve kinetiğini ölçmesi olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden diyaliz yeterliliğini değerlendirmede kinetik göstergeler tek başına değil, klinik ve biyokimyasal diğer değerlendirmelerle birlikte kullanılmalıdır (36).

PD'de yeterliliği göstermek amacıyla en sık $KT/V_{üre}$ (üre dağılım volümüne göre normalize edilen fraksiyonel üre klirensi) ve haftalık kreatinin klirensi ölçümleri kullanılmaktadır. $KT/V_{üre}$, üreden temizlenen plazma miktarının üre dağılım hacmine bölünmesi ile elde edilir. K: İn vitro koşullarda üretici firmanın hesapladığı prospektüste belirtilen klirenstir. T: Diyaliz seansının dakika olarak süresidir. V: Ürenin dağılım hacmi, total vücut sıvısıdır. PD hastalarında, HD hastalarına göre rezidüel renal fonksiyon daha çok korunup toplam klirense katkısı daha fazla olduğundan, peritoneal ve rezidüel renal klirensler birlikte total klirensi hesaplamak için kullanılır (37).

$KT/V_{üre}$'nin hesaplanabilmesi için, 24 saatlik diyalizatın ve hastanın günde 100 ml'den fazla idrarı varsa 24 saatlik idrarın toplanması gereklidir. Kan, 24 saatlik diyalizat ve 24 saatlik idrarda üre düzeyi ölçüldükten sonra, $Kt/V_{üre}$ değeri aşağıdaki formüllerle hesaplanır (38).

Diyalitik $KT/V_{üre}$ = [(D/$P_{üre}$) x Diyalizat drenaj volümü (L)] / Total vücut sıvısı

Renal $KT/V_{üre}$ = [(İ/$P_{üre}$) x İdrar volümü (L)] / Total vücut sıvısı

Haftalık total $KT/V_{üre}$ = (Diyalitik $Kt/V_{üre}$ + Renal Kt/Vüre) x 7

D: Diyalizat, P: Plazma, İ: İdrar üre konsantrasyonu

Başlangıçta klinisyenler arasında yüksek peritoneal klirensin daha faydalı olduğuna dair bir inanış mevcutsa da, 2002 yılında yapılan prospektif ADEMEX çalışmasında, yüksek peritoneal klirens ve yüksek $KT/V_{üre}$ değerine sahip hasta grubuyla daha düşük peritoneal klirensi olan grup arasında yaşam süresi arasında bir fark bulunmadığı, ayrıca yüksek peritoneal klirensli hastalarda intraperitoneal basınç artışıyla ilişkili komplikasyonların daha sık görüldüğü saptanmıştır (39). Daha sonra Lo ve ark. 320 SAPD hastası ile yaptığı bir çalışmada, hastalar $KT/V_{üre}$ ölçümlerine göre gruplandırıldığında yüksek peritoneal klirensi olan grubun diğer gruplara göre herhangi bir üstünlüğü olmadığı, sadece $KT/V_{üre}$ ölçümü 1.7'den daha az olan hastalarda klinik sonuçların daha kötü olduğu gösterilmiştir (40). Yapılan tüm çalışmaların ışığında, International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) (37), National Kidney Foundation Kidney Disease/ Dialysis Outcome and Quality Inıtiative (NFK-DOQI) (41) ve European Renal Association (ERA-EDTA) (42) kılavuzlarında PD hastalarında total haftalık $KT/V_{üre}$ değerinin 1.7 ve üstünde olması önerilmiştir.

NFK-DOQI kılavuzunda haftalık kreatinin klirensinin, total kreatinin klirensi düşük ve düşük orta geçirgenliğe sahip hastalarda 50 L/hafta/1.73m2 , yüksek ve yüksek orta geçirgenliğe sahip hastalarda ise 60 L/hafta/1.73m2'nin üzerinde olması önerilmektedir (41).

2.2.7 Peritoneal eşitleme testi

Periton diyalizi hastalarında periton membranının transport fonksiyonunun semikantitatif değerlendirmesidir (43, 44). Solütlerin peritoneal kapiller ve diyalizat arasındaki dengelenme hızları kullanılarak solüt transport hızları belirlenir. Diyalizat (D) ve plazmadaki (P) solüt konsantrasyon oranları (D/P oranı) belirli zamanlarda ölçülerek solüt dağılımlarının eşitlenmesi belirlenir ve plazmadaki üre, kreatinin ve sodyumla diyalizattaki glukozun bekleme süresi boyunca karşılıklı kompartmanlar boyunca dengelenmesini değerlendirir.

Klinik uygulamada PET; periton membranının transport tipinin belirlenmesi, diyaliz dozunun tespiti, PD yönteminin ve solüsyonlarının seçimi, rezidü volümün belirlemesi, peritoneal membran fonksiyonlarının izlenmesi, akut membran hasarının teşhisi, sistemik hastalığın periton membran fonksiyonu üzerindeki etkilerinin belirlenmesi, yetersiz UF'nin ve nedenlerinin tespiti, yetersiz solüt klirensi nedenlerinin tespiti ve bir solütün D/P oranının belirlenmesi amaçlarıyla kullanılabilir (45).

Glukozun diyalizattan kana geçişi çok hızlı olduğundan, glukoz için diyalizat/ plazma oranının kullanılması anlamsızdır. Bunun yerine diyalizattan absorbe olan glukozu belirleyebilmek için diyalizatta başlangıçta ve belirli zamanlarda ölçülen glukoz değeri kullanılır (D/ D0 Glukoz). Hastalardan alınan kan ve diyalizat örneklerinde üre, kreatinin ve glukoz konsantrasyonları ölçülür. Dördüncü saat diyalizat kreatinin konsantrasyonunun plazma kreatinin konsantrasyonuna oranı (D/P kreatinin) ve 4. saat diyalizat glukoz konsantrasyonunun 0. saat diyalizat glukoz konsantrasyonuna oranı (D4/D0 glukoz) hesaplanır. Bu sonuçlara göre hastanın peritoneal geçirgenlik özelliği belirlenir. Hastalar D/P Kreatinin düzeylerine göre transport açısından sınıflandırılırlar.

D/P kreatinin <0.50 ise düşük geçirgenlik

D/P kreatinin 0.50-0.65 ise düşüğe yakın orta geçirgenlik

D/P kreatinin 0.66-0.81 ise yükseğe yakın orta geçirgenlik

D/P kreatinin >0.81 ise yüksek geçirgenlik olarak sınıflandırılır.

a- Yüksek geçirgenlikliler: D/P kreatinin oranı 0,82-1,03'dir. İntrensek membran geçirgenliği yüksek olduğu için kreatinin ve üre hızlı ve tam olarak dengelenmektedir. Diyalizattaki glukoz bu fazla geçirgen membrandan kana hızla geçtiği için UF için gereken osmotik gradientlerini hızla kaybederler. Bu nedenle bu hastalarda üremik toksinlerin uzaklaştırılması yeterli ancak UF yetersiz olur. Bu hastalara daha kısa süreli ve sık değişim yapılması önerilir ancak bu sağlanamıyorsa APD'ye geçilmesi uygun bir seçenek olabilir. En yüksek D/P kreatinin, D/P üre ve D/P Na değerlerine sahiptirler fakat net UF miktarı ve D/Do Glukoz değerleri düşüktür (46).

b- Yükseğe yakın orta geçirgenlikliler: D/P kreatinin oranı 0,65-0,81'dir. Bu hastalarda 24 saatte 7,5-9 litre diyaliz solüsyonu kullanılarak SAPD veya SSPD uygulanmalıdır. Bu hastalarda reziduel böbrek işlev kaybından sonra bile yeterli diyaliz ve orta dereceli glukoz konsantrasyonlu diyaliz solüsyonu ile yeterli UF sağlanabilir (46).

c- Düşüğe yakın orta geçirgenlikliler: D/P kreatinin 0,50-0,65'dir. Bu hastalarda rezidüel böbrek işlevi tamamen kaybolmadıysa standart doz SAPD sürdürülür. Ancak hastalardan özellikle geniş yüzey alanına sahip olanlar yüksek doz periton diyalizine ihtiyaç duyarlar. Bu hastalarda orta derecede glukoz içeren diyaliz solüsyonuyla yeterli UF sağlanabilir (46).

d- Düşük geçirgenlikliler: D/P kreatinin 0,34-0,50'dir. Bu hastalarda düşük transport olduğu için üremik toksinlerin atılımı yetersizdir. Rezidüel böbrek işlevleri yoksa standart doz SAPD'de diyaliz yetersizliği görülebilir. Bu hastalar APD veya SAPD ile 24 saatte 9 litreden fazla diyalize ihtiyaç gösterirler (46).

Tablo 6. PET sonucuna göre periton membran geçirgenlik özellikleri

Solüt transportu	**UF**	**Diyalize yanıt**
Yüksek	Zayıf	Yeterli
Yüksek orta	Yeterli	Yeterli
Düşük orta	İyi	Yeterli
Düşük	Çok iyi	Yetersiz

PD hastalarında diyaliz yeterliliğinin kinetik göstergeleri, diyalize başlandıktan sonraki ilk 1 ay içinde değerlendirilmeli ve sonrasında 4-6 ayda bir veya klinik gereklilik görüldüğü zaman tekrarlanmalıdır.

2.3 Periton Diyalizi İlişkili Enfeksiyonlar

2.3.1 Peritonit

Peritonit, PD'nin en sık görülen ve en önemli komplikasyonlarından birisidir. PD hastalarında hastaneye yatış, teknik yetersizlik ve kateter kaybının en önemli nedenidir (47-49). Sık peritonit geçiren hastalarda mortalite riski diğer faktörlerden bağımsız olarak artmaktadır (50). Diyaliz tekniğinin başarılı olabilmesi için peritonitin önlenmesi ve peritonit olduğu zaman doğru tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

2.3.1.1 Bulaş yolları ve etiyoloji

a- Kontaminasyon (İntraluminal): Peritonitin en sık görülen bulaş yoludur. Diyaliz değişimi sırasında temas yoluyla cilt florasındaki bakterilerin kateter içerisindeki yolla peritona ulaşması sonucu meydana gelir. Bu yolla en sık bulaşan mikroorganizmalar *Koagülaz negatif Stafilokok*lardır (51).

b- Kateter yoluyla (periluminal): Cilt yüzeyindeki bakteriler kateter yoluyla periton boşluğuna girebilirler. Çıkış yeri ve tünel enfeksiyonları kateter yüzeyinde komşuluk yoluyla peritonit gelişimine neden olurlar. Bu yolla en sık bulaşan mikroorganizmalar *S.aureus* ve *P.aeruginosa*'dır (52).

c- Enterik yayılım: Barsak bakterilerinin transmural yolla periton boşluğuna yayılması sonucu peritonit meydana gelir (53).

d- Jinekolojik yayılım: Vajinal floradaki mikroorganizmalar nadiren tuba uterinalar aracılığıyla asendan yolla peritona ulaşıp enfeksiyona neden olabilirler (54).

e- Hematojen yayılım: Dental işlemler ve endoskopik işlemler gibi invaziv girişimler geçici bakteriyemi ile nadiren peritonite neden olabilir (54).

PD hastalarında peritonite neden olan mikroorganizmalar Tablo-7'de gösterilmiştir (55).

Tablo 7. Periton diyalizi hastalarında peritonite neden olan mikroorganizmalar

Mikroorganizma	**Görülme sıklığı (%)**
Koagülaz negatif stafilokoklar	30-40
Staphylococcus aureus	15-20
Streptococcus sp.	5-10
Escherichia coli	5-10
Pseudomonas sp	5-10
Enterococcus sp	3-6
Klebsiella sp.	1-3
Neisseria sp	1-2
Difteroidler	1-2
Proteus sp.	3-6
Acinetobacter sp.	2-5
Anaerop organizmalar	2-5
Mantarlar	2-10
Diğer	2-5
Kültür negatif	0-30

2.3.1.2 Peritonit ile ilişkili risk faktörleri

Yapılan çalışmalarda, hasta eğitiminin ve el hijyeninin yetersiz olması, hastanedeki değişimlerin yetersiz eğitim almış personeller tarafından yapılması, hastanın diyaliz değişimlerini yapacağı temiz bir ortamının olmamasının peritonit riskindeki artışla ilişkili olduğu bulunmuştur (56).

Sosyoekonomik durumu ve eğitim seviyesi düşük olan, depresyon ve anksiyete skoru yüksek olan, madde bağımlılığı öyküsü olan hastalarda peritonit görülme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (57-59). Bazı çalışmalarda 60 yaşın üstünde olanlarda (60), bazı çalışmalarda ise 70 yaşın üstünde olan hastalarda (61, 62) peritonit gelişme riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Yapılan birçok çalışmada, düşük serum albumin düzeyinin artmış peritonit riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (47) (63-67). Yine birçok çalışmada diyaliz hastalarında düşük albumin düzeyinin morbidite ve mortalitede artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (47, 65).

PD kateterlerinin başarılı yerleştirilmesi ve bağlantı sistemleriyle ilgili faktörler de peritonit gelişim sıklığını azaltabilmektedir. Özener ve ark. yaptığı bir çalışmada diyaliz kateteri perkütan teknikle takılmış olan hastalarda peritonit sıklığının anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır (68). PD'de bağlantı sistemi olarak kullanılan Y-set, çift torba sisteminin geliştirilmesinden sonra peritonit sıklığında belirgin bir düşüş görülmüştür. Ayrıca çift keçeli kateterlerin de peritoniti önlemede diğer kateterlere göre daha üstün olduğu bilinmektedir (69, 70).

2.3.1.3 Peritonit tanısı

Peritonit genellikle karın ağrısı, periton sıvısında bulanıklık veya daha sıklıkla her ikisinin birden görülmesiyle prezente olur. Bu bulgular dışında ateş, bulantı, kusma, diyare, drenaj problemleriyle de prezente olabilir. Bulanık periton sıvısı en sık

peritonitte görülmesine rağmen Tablo-8'de gösterilen diğer nedenlerden de kaynaklanabilir. Peritonit şüphesi olan hastalarda tanıyı kesinleştirmek için periton sıvısında hücre sayımı ve mikrobiyolojik kültür tetkikleri yapılmalıdır. Hücre sayımında lökosit sayısı 100/mikrolitre'den fazla ve en az %50'si polimorfonükleer lökosit (PMNL) ise peritonit tanısı koyulur. Eğer hastanın sıvı örneği periton boşluğunda kısa süreli beklemiş sıvıdan alındıysa veya hasta antibiyotik tedavisi altındaysa peritonit tanısı için PMNL yüzdesi hücre sayımından daha değerlidir. APD hastalarında gündüz değişim yoksa gündüz saatlerinde alınacak sıvı olmayabilir, bu durumda 1 litre diyalizat sıvısı infüze edilir ve 1-2 saat bekledikten sonra geri alınarak hücre sayımı ve kültüre gönderilir. Sistemik ve abdominal semptomları olmasına rağmen berrak periton sıvısı olan hastalarda 2. değişim yapılmalı ve sıvı en az 2 saat batında kalmalıdır.

Alınan periton sıvısı örneklerinin çalışılmasında standart kültür tekniği kan kültürü şişesi kullanılmasıdır. 50 ml periton sıvısının, 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilip 3-5 ml steril salin ile karıştırıldıktan sonra hem solid kültür ortamına hem de standart kan kültürü ortamlarına ekilmesi, sebep olan mikroorganizmaları tanımlamak ve daha düşük negatif kültür sonuç oranını sağlamak için en ideal yöntemdir. Kültür negatif peritonit tüm peritonitlerin %20'sinden fazla olmamalıdır (71, 72). Eğer büyük miktarda sıvıyı santrifüj edecek uygun ekipman yoksa kan kültür şişelerine 5-10 ml sıvı direkt enjekte edilebilir. Kültürlerin büyük çoğunluğu ilk 24 saatten sonra pozitifleşir ve % 75'ten çoğunda 3 günden kısa bir sürede tanı koyulabilir.

Peritonit tanısı konulan hastalar steril teknikteki hatalar konusunda sorgulanmalı, geçmiş peritonit ve çıkış yeri enfeksiyonu epizodları öğrenilmelidir. Fizik muayenede mutlaka çıkış yeri ve tünel bölgesine dikkatli inspeksiyon yapılmalıdır. Çıkış yerinde herhangi bir sızıntı varsa kültüre gönderilmelidir.

Tablo 8. Bulanık periton sıvısının nedenleri

Kültür pozitif enfektif peritonit
Kültür negatif enfektif peritonit
Kimyasal peritonit
Hemoperitoneum
Malignite (nadir)
Şilöz akıntı (nadir)
Sıvıda eozinofili

2.3.1.4 Peritonit tedavisi

Tedavide gecikmeyi önlemek amacıyla bulanık sıvısı olan hastalarda açıklayacak başka bir neden yoksa hücre sayımı sonucu beklenmeden antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Ampirik tedavinin, hastanın öyküsüne ve o merkezde sık görülen peritonit etkenlerinin antibiyotik duyarlılıklarına göre modifiye edilmesi önerilmektedir (73). Ampirik antibiyotikler hem gram negatif hem gram pozitif mikroorganizmaları kapsamalıdır. Gram pozitif mikroorganizmalar için vankomisin veya 1.kuşak sefalosporinler, gram negatif mikroorganizmalar için 3.kuşak sefalosporin veya aminoglikozidlerin kullanılması önerilmektedir. Bu seçeneklerin birbirine net üstünlüğü olmasa da bir metaanalizde vankomisin ve seftazidim kombinasyonunun diğer kombinasyonlara göre daha üstün olduğuna dair veriler elde edilmiştir (74). Gram negatif mikroorganizmaları kapsamak için aminoglikozid (75), seftazidim (75), sefepim (76) veya karbapenem (77) kullanılabilir. Kinolonların kullanımı yalnızca merkezin lokal antibiyotik duyarlılıkları kinolon kullanımına uygunsa tercih edilebilir (78). Sefalosporin alerjisi olan hastalarda gram negatif kapsayıcılık için aminoglikozidler kullanılamıyorsa aztreonam alternatif olabilir (79, 80). İki haftadan daha kısa süreli aminoglikozid kullanımının rezidüel renal fonksiyon üzerinde olumsuz bir etkisi gösterilmemiş olsa da, 3 haftadan uzun süre kullanımında ototoksisite riskinde artış görüldüğü için uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (81, 82).

Peritonit vakalarında tedavi eskiden oral yolla yapılabilse de günümüzde hafif asemptomatik vakalar haricinde intraperitoneal veya intravenöz tedavi tercih edilmektedir. İntraperitoneal tedavi yapılan hastalarda antibiyotiğin günde tek doz uygulanması ve diyalizat değişimlerinin 6 saatte bir yapılması önerilmektedir. İntraperitoneal tedavi düzenlenen hastalarda vankomisin, aminoglikozid ve sefalosporinler bioaktivitelerini kaybetmeden aynı diyaliz sıvı torbasında karıştırılabilirler. Ancak aminoglikozidlerin kimyasal uyumsuzluk nedeniyle penisilinlerle aynı torbaya eklenmemesine dikkat edilmelidir (83).

Tedaviye başladıktan sonra ilk 48 saatte tedaviye yanıt alınması beklenmektedir. Tedaviden 48 saat sonra iyileşme yoksa hücre sayımı ve kültür tekrarı yapılmalıdır. Peritonitte minimum tedavi süresi 2 hafta olmakla birlikte ciddi peritonitlerde tedavi süresi en az 3 hafta olmalıdır. Güncel ISPD kılavuzunda; komplike olmamış Koagülaz negatif Stafilokok peritonitinde 14 gün, S.aureus, P.aeruginosa, gram negatif bakteriler veya Enterokok üremesi olan peritonit vakalarında 21 gün tedavi yapılması, kültür negatif peritoniti olan hastalarda antibiyotik tedavisinin 14 günden az olmaması önerilmektedir (73).

2.3.1.5 Peritonit ile ilgili terimler (84)

Refrakter peritonit: Peritonit tedavisi başladıktan sonra 5 gün içinde antibiyotik tedavisine yanıt olmaması durumudur. Bu durumda periton membranını korumak amacıyla kateterin çıkarılması gerekmektedir.

Relaps peritonit: Peritonit tedavisi sonrasında 4 hafta içinde aynı mikroorganizmayla tekrar peritonit atağı olmasıdır.

Rekürren peritonit: Peritonit tedavisi sonrasında 4 hafta içinde farklı mikroorganizmayla peritonit atağı olmasıdır.

Repeat (tekrarlayan) peritonit: Peritonit tedavisinden en az 4 hafta sonra aynı mikroorganizmayla peritonit atağı olmasıdır.

2.3.1.6 Periton diyalizi kateteri çekilme endikasyonları

- Refrakter peritonit
- Relaps peritonit
- Refrakter çıkış yeri ve tünel enfeksiyonu
- Fungal peritonit
- Mikobakter peritoniti
- Multipl enterik organizmaların sebep olduğu peritonit

Refrakter çıkış yeri enfeksiyonunda ve relaps peritonitte eğer periton sıvısı temizlenmiş ise, tek prosedürde kateter çıkartılıp yenisi yerleştirilebilir. Fungal ve refrakter peritonitte ise kateterin çıkartılmasıyla yenisinin yerleştirilmesi arasında en az 2-3 haftalık sürenin geçmesi gerekmektedir (47, 85).

2.3.2 Çıkış yeri enfeksiyonu

Çıkış yeri enfeksiyonu, kateter çıkış yerinde akıntı, kızarıklık veya ciltte endurasyon olarak tanımlanmaktadır. Güncel ISPD kılavuzunda çıkış yerinde eritem varlığına bakılmaksızın pürülan akıntının olması çıkış yeri enfeksiyonu olarak değerlendirilmektedir. Ancak kateter çevresinde pürülan akıntı başlamadan eritemin varlığı enfeksiyonun erken habercisi olabileceğinden bu hastalar dikkatle değerlendirilmelidir. Çıkış yerinde kabuklanma olması her zaman enfeksiyon olduğu anlamına gelmemektedir. Ayrıca inflamasyon bulguları olmaksızın çıkış yerinden alınan kültürün pozitif sonuçlanması da enfeksiyon olarak kabul edilmez ve bu hastalarda inflamasyon bulguları olmadıkça tedavi önerilmez (47).

2.3.3 Tünel enfeksiyonu

Tünel enfeksiyonu, kateterin cilt altından geçtiği tünelde enfeksiyon oluşmasıdır. Genellikle dışarıdaki keçe de enfektedir. Cilt altında kateterin geçtiği yolda ağrı, kızarıklık ve hassasiyet gelişmesi ile prezente olur. Çoğunlukla bu enfeksiyona çıkış yeri enfeksiyonu da eşlik etmektedir (47).

2.4 Kalprotektin

Kalprotektin ilk olarak 1979 yılında nötrofil sitoplazmasında bol miktarda bulunan bir protein olarak keşfedilmiş ve 1980 yılında L1 protein olarak adlandırılmıştır (86). Daha sonra antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikleri keşfedilmiş, hücre içi transdüksiyon ve inflamasyon düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiş ve kalprotektin adını almıştır (87).

Kalprotektin, S100 kalsiyum bağlayan proteinler ailesine ait olup bir hafif MRP-8 (myeloid related protein 8) ve iki ağır MRP14 (myeloid related protein 14) zincirinden oluşan , kalsiyum ve çinko bağlayan, heterodimer şekilde bulunan, 36.5 kd ağırlığında olan bir proteindir. S100 protein ailesi sitozolik kalsiyum konsantrasyonlarını düzenleyen Ca^{+2} bağlayıcı protein sınıfındadır. S100 proteini, sitozolik kalsiyum tamponizasyonuna katkı sağlayarak, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, apoptozis, sinyal üretimi ve hücre iskeleti gibi düzenleyici roller gösterebilmektedir (88). Kalprotektin literatürde; S100A8 /S100A9 kompleksi, 27E10 antijeni, migrasyon inhibitör faktör ilişkili protein, myeloid ilişkili protein 8 ve 14 (MRP 8/14), lökosit derived protein (L1), kistik fibrozis antijen [159] kalgranülin A/B gibi isimlerle de tanımlanmaktadır (89).

Kalprotektin esas olarak nötrofillerde olmak üzere monosit ve makrofajlarda da bulunur. Nötrofillerin ana inflamatuar maddelerinden biri kalprotektindir (90) ve nötrofil sitozolik proteininin yaklaşık %40-60'ını oluşturur (91). Hücresel stres

gelişmesi sonucunda hasar gören hücrelerden kalprotektin salınımı artar. Ayrıca oksidatif stres, kortikosteroidler, bazı sitokinler ve büyüme faktörleri de hücrelerden kalprotektin salınımını uyarır (92). Kalprotektinin, inflamasyonun lokal bölgelerinde fagositlerin göçünün aktivasyonu sırasında nötrofil ve monositlerden salınarak inflamatuar süreçte rol aldığı gösterilmiştir (93).

Kalprotektinin, CD36 ve RAGE (receptor for advanced glycation end products) reseptörleri üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Reseptörlerle etkileşim sonrasında aktivatör protein 1 (AP1), NF-κB ve diğer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu olur ve bunun sonucunda akut ve kronik inflamasyon, tümör gelişimi ve doğal immün yanıt gibi etkileri ortaya çıkar. Ayrıca kalprotektinin, monositlerdeki CD11b ekspresyonunu arttırması ve transendotelyal migrasyon mekanizmasında yer alması nedeniyle de inflamatuvar süreçte rol oynadığı düşünülmektedir (94).

Kalprotektinin nötrofiller, myeloid hücreler ve bazı tümör hücreleri için kemotaktik olduğu, ayrıca TNF-α, TGF-β ve VEGF etkisi altında artan salınımı sonrasında sitotoksik T hücrelerini inhibe edebildiği, bu nedenlerle tümoral inflamasyon ve tümör yayılımına katkı sağlayabildiği de düşünülmektedir (95-97). Yapılan bir çalışmada cilt, meme, akciğer, mide, pankreas, prostat ve bağırsak kanserleri gibi çeşitli kanserlerde kalprotektin seviyeleri yüksek saptanmıştır (98). Başka bir çalışmada ise meme invaziv duktal karsinomunda kalprotektin seviyelerinin artışı kötü diferensiasyon, damar invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (99).

Septisemi, menenjit veya pnömoni gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda kalprotektin düzeyinin normal değerinin 40-130 katına yükseldiği tespit edilmiştir (100). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, böbrek ve kalp allogreft alıcılarında serum kalprotektin düzeyinin bakteriyel enfeksiyon ve akut rejeksiyon sırasında arttığı saptanmıştır (101, 102). Ayrıca renal allogreft alıcılarında üriner kalprotektinin prerenal ve intrinsik akut renal allogreft yetmezliğinin ayrımında faydalı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (103). Romatoid artrit tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada serum kalprotektin düzeyinin inflamasyon düzeyi ve hastalık aktivitesini göstermede faydalı olabileceğine dair bulgular saptanmıştır (104).

Gastroenteroloji alanında yapılan birçok çalışmada, fekal kalprotektin düzeyinin, inflamatuar barsak hastalığı ve irritabl barsak sendromu ayrımında, inflamatuar barsak hastalığında hastalık aktivasyonunu belirlemede oldukça yararlı olduğu saptanmış ve bu çalışmalar ışığında fekal kalprotektin ölçümü gastroenteroloji kliniklerinde yaygın olarak kullanıma girmiştir (11)(105). Ayrıca siroz hastalarında yüksek asit ve plazma kalprotektin düzeyinin spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati gibi komplikasyonları predikte ettiği ve kötü prognostik faktör olduğuna dair veriler elde edilmiştir (10, 11). 2012'de Poon ve ark. yaptığı bir çalışmada ise plazma kalprotektin düzeyi yüksek olan PD hastalarında yaşam süresinin daha az olduğu gösterilmiştir (12). Bununla birlikte PD hastalarında periton sıvısında kalprotektin seviyelerinin klinikte kullanımı ileilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Kalprotektinin pek çok alanda klinik kullanıma girebilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul ve BAPKO

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakülesi Etik Kurulu tarafından 14.07.2017 tarihinde onaylandı (Protokol no: 09.2017.507). Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı (BAPKO) tarafından desteklenmiştir (Proje no: SAG-C-TUP-090518-0226).

3.2 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya, Ocak 2018 - Mart 2018 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde rutin izlemleri sırasında PET yapılması planlanmış olan 44 PD hastası dahil edildi. Aktif sistemik enfeksiyonu olan, aktif malignitesi olan, akut serebrovasküler olay ve koroner arter hastalığı geçirmekte olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 Klinik ve Biyokimyasal Değerlendirmeler

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, SDBY nedeni, diyalize başlama tarihi, boy, kilo, komorbid hastalıkları, 24 saatlik idrar miktarları, diyaliz rejimleri kaydedildi. Hastaların poliklinik kontrolü sırasında yapılmış olan tetkiklerinden BUN, kreatinin, albumin, kalsiyum, fosfor, parathormon, total kolesterol, LDL, trigliserid, lökosit, hemoglobin, ferritin, C- reaktif protein (CRP), sedimentasyon değerleri kaydedildi. VKİ Du Bois formülüne göre, kilo (kg) / boy (m^2) olarak hesaplandı. Hastaların günlük yaklaşık peritoneal glukoz maruziyetlerini belirlemek için periton sıvısından örnek

alındığı dönemde kullandıkları PD solüsyonları not edilerek, Davies ve ark. (106) tarafından yapılan çalışmada belirtilen yaklaşım kullanıldı.

Tüm hastalara diyaliz yeterliliğini değerlendirmek amacıyla standart PET ve haftalık $KT/V_{üre}$ ölçümü yapıldı. Yirmi dört saatlik idrar çıkışı ve 24 saatlik UF hesaplandı. PET ve $KT/V_{üre}$ değerlendirmesinden bir gün önce hastalar tarafından 24 saatte drene edilen diyalizat örneği toplandı. Testten önceki gece hastaların % 2,27-2,5'lik dekstroz solüsyonuyla yaptığı diyaliz ertesi sabah periton diyalizi polikliniğinde tamamen drene edildi ve sonrasında PET yapıldı. Hastaların 24 saatlik drene edilen diyalizat sıvısından 3 ml örnek alınarak daha sonra toplu olarak kalprotektin düzeyi ölçümü yapılması amacıyla, öncelikle 2-8°C'de 20 dakika süreyle 1000 x g santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında -80 °C'de uygun koşullarda saklandı. Hastalara o gün yapılan PET sonucundaki Diyalizat/Plazma Üre (D/P Üre), D/P Kreatinin, D1/D0 Glukoz, 24 saatlik UF, transport tipi, haftalık üre klirensi, haftalık kreatinin klirensi ve $KT/V_{üre}$ ölçüm değerleri kaydedildi.

Hastalardan örnek toplandıktan sonraki 6 aylık süreç boyunca hastaların peritonit geçirip geçirmedikleri takip edildi. Bu süreçte peritonit tespit edilen hastaların mikrobiyolojik kültür sonuçları ve tüm hastaların takip sonundaki klinik durumları kaydedildi. Hastaların klinik durumları kateter çekilmesi, hemodiyalize geçiş, periton diyalizine devam edilmesi ve ölüm olarak sınıflandırılarak değerlendirildi.

3.3.1 PET protokolü

1. Bir gece önce hasta normal periton diyalizi değişimini gerçekleştirir ve 8-12 saatlik bekletme zamanını takiben bekleyen diyalizatı boşaltmadan hastaneye gelir.

2. Gece konulmuş olan diyalizat hasta oturur pozisyonda iken 20 dakikada boşaltılır ve volümü kaydedilir.

3. Hasta yatar pozisyonda iken 2 litre % 2.27'lik diyaliz solüsyonu 10 dakikada periton boşluğuna verilir. Bu sırada her 2 dakikada bir hasta sağ ve sola çevrilerek infüze edilen solüsyonun rezidüel diyalizat ile karışması sağlanır.

4. İnfüzyon tamamlandıktan hemen sonra 200 ml diyalizat drene edilir. Diyalizattan 10 ml örnek alındıktan sonra kalanı periton boşluğuna geri verilir.

5. Test süresince hastanın mobilize olması sağlanır.

6. Bekletmenin 2. saatinde tekrar 200 ml diyalizat boşaltılır ve 10 ml örnek alındıktan sonra kalanı peritona geri verilir. Bu sırada eş zamanlı olarak 10 ml kan örneği alınır.

7. Dördüncü saatte hasta oturur pozisyonda iken diyalizatın tamamı 20 dakikada boşaltılır. Torba iyice karıştırılarak 10 ml'lik son örnek alınır.

8. Drenaj volümü ölçülür ve alınmış örnek sıvılar (30 ml) volüme ilave edilir.

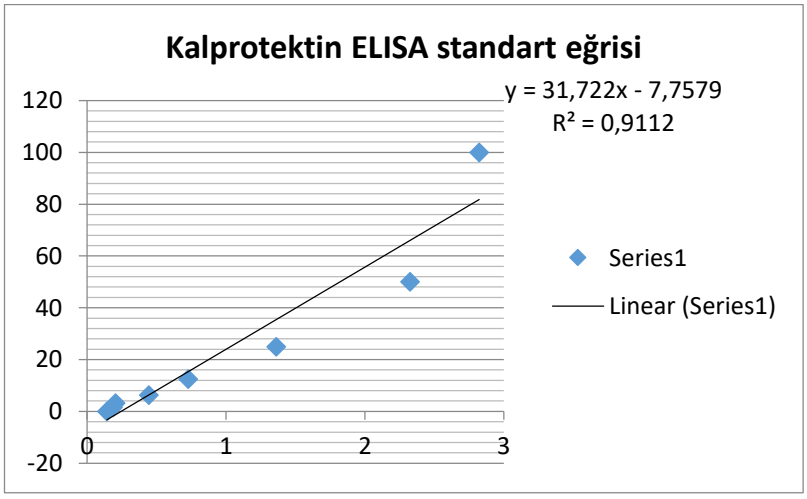
9. Kan ve diyalizat örneklerinde kreatinin ve glukoz konsantrasyonu ölçülür.

10. Dördüncü saat diyalizat kreatinin konsantrasyonunun plazma kreatinin konsantrasyonuna oranı (D/P kreatinin) ve 4. saat diyalizat glukoz konsantrasyonunun 0. saat diyalizat glukoz konsantrasyonuna oranı (D4/D0 glukoz) hesaplanır. Bu sonuçlara göre hastanın peritoneal geçirgenlik özelliği belirlenir.

3.4 Periton Diyalizi Sıvısında Kalprotektin Ölçümü

Hastaların 24 saatte drene edilen diyalizat örnekleri toplandıktan sonra -80°C'de saklandı ve hasta toplama süreci bittikten sonra tamamı aynı anda çalışıldı. Kalprotektin düzeyi, Human CALP (Calprotectin) kiti (Elabscience®) ile ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi 0,94 ng/ml, tespit aralığı 1,56 - 100 ng/ml idi.

Kalprotektin kiti ile çalışmaya başlanmadan önce tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve örnekler kit talimatlarına göre hazırlandı, tüm örneklerin sıcaklığı 18-25°C'ye getirildi. Her kuyuya 100 µl örnek eklendi ve 37°C'de 90 dakika inkübe edildi. Sıvı kısım ayrıldıktan sonra 100 µl biyotinile tespit antikorları eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Sonrasında 3 kez aspirasyon ve yıkama yapıldı. 100 µl Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjügatı eklenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Beş kez aspirasyon ve yıkama yapıldı. Substrat solüsyonundan 90 µl eklenerek 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Son olarak tüm kuyulara 50 µl durdurma solüsyonu eklendi ve 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucusu kullanılarak 10 dakika içerisinde tüm kuyuların optik dansitesi (OD değeri) belirlendi. Örneklerin OD değerleri standart eğri kullanılarak değerlendirildi ve örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 1. Kalprotektin sonuçlarının ELISA standart eğrisi

3.5 Peritonit

Peritonit, güncel International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) kılavuzlarına göre tanımlandı. Hastaların peritonit tedavileri nefroloji kliniğindeki diğer klinisyenler tarafından düzenlendi. Peritonit geliştiği gözlenen hastalarda enfeksiyonun tespit edilme tarihi, mikrobiyolojik kültür sonuçları ve klinik sonuçlar (PD'ye devam edilmesi, kateter çekilmesi, HD'ye geçiş ve ölüm) kaydedildi. Aktif peritonit sırasında veya sonrasındaki 4 hafta içerisinde veya peritonit nedeniyle hastane yatışı sırasında herhangi bir zamanda oluşan ölüm, peritonit ilişkili ölüm olarak değerlendirildi.

3.6 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz STATA® 15 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde ile sürekli değişkenler ise normal dağılım gösteriyor ise ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermiyor ise ortanca - çeyrekler arası dağılım aralığı şeklinde ifade edildi. İki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının analizinde; sürekli değişkenlerde normal dağılım varsa T-Testi, normal dağılım yoksa nonparametrik Mann-Whitney U testi ve normal dağılmayan sürekli değişkenler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi, kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerle kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için Wilcoxon testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 44 PD hastası dahil edildi. Hastaların 26'sı (%59,1) kadın, 18'i (%40,9) erkek, yaş ortalaması 54,9 ± 12,7 olarak saptandı. Hastaların ortalama VKİ'si 26,9 ± 5,1 kg/m^2 idi. VKİ'ye göre sınıflandırıldığında hastaların 17'si (%38,6) normal kilolu, 14'ü (%31,8) fazla kilolu, 13'ü (%29,5) obez olarak saptandı.

Hastaların altta yatan KBH nedenlerine bakıldığında, 7 (%15,9) hastada HT, 6 (%13,6) hastada DM, 6 (%13,6) hastada glomerülonefrit, 3 (%6,8) hastada PBH, 3 (%6,8) hastada nefrolitiasis, 1 (%2,2) hastada vezikoüreteral reflü (VUR), 1 (%2,2) hastada amiloidozis, 1 (%2,2) hastada sistemik lupus eritematosus (SLE), 1 (%2,2) hastada atrofik böbreğe bağlı olduğu görüldü. KBH nedeni 14 (%31,8) hastada bilinmemektedir.

Hastaların 8'inde (%18,1) DM saptanırken 36'sında (%81,8) saptanmadı. HT hastaların 34'ünde (%77,2) saptanırken 10'unda (%22,7) saptanmadı.

Hastaların 22'sinin (%50) PD'ye başlamadan önce HD almış olduğu, 22'sinin (%50) ise direkt olarak PD'ye başlamış olduğu saptandı. Hastaların çalışmaya alınmadan önce PD tedavisi aldıkları sürenin ortalama 65,2 ± 56,9 ay (minimum: 8, maksimum: 367) olduğu saptandı. Hastaların 10'u (%22,7) APD, 34'ü (%77,2) SAPD tedavisi almaktaydı. İdrar çıkışı olmayan (anürik) 21 (%47,7) hasta varken, 23 (%52,2) hastanın idrar çıkışı mevcuttu. Hastaların günlük tahmini peritoneal glukoz maruziyetleri hesaplandığında, ortalama glukoz maruziyeti 130,7 ± 74,8 gram/gün olarak saptandı.

Hastaların çalışmaya alınmadan önceki dönemde peritonit geçirme durumlarına bakıldığında, hastaların 17'sinin (%38,6) daha önce peritonit geçirdiği, 27'sinin (%61,4) daha önce peritonit geçirmediği saptandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-9'da özetlenmiştir.

Takip edilen süre boyunca 44 hastanın 15'inde (%34,1) peritonit tespit edildi. Dört (%36,3) hastada Koagülaz negatif Stafilokok, 3 (%27,2) hastada Metisiline duyarlı Staphylococcus aureus, 3 (%27,2) hastada Metisiline dirençli Staphylococcus epidermidis, 2 (%18,1) hastada Difteroid, 1 (%9) hastada Escherichia coli ve Enterococcus avium üremesi saptanırken 2 hastada (%18,1) üreme olmadı. Peritonit geçiren hastaların 3'ünde (%27,2) peritonit ile birlikte çıkış yeri enfeksiyonu mevcuttu.

Takip edilen süre içinde hastaların 3'ü (%6,8) eksitus oldu. Bunların içinde 1 hasta koroner bypass operasyonu sonrası postop dönemde eksitus olurken diğer 2 hastanın net ölüm nedenlerine ulaşılamadı. Peritonit geçiren hastaların takibinde 1'inin kateteri çekildi ve değiştirildi, 1 hasta kateterinin çalışmaması nedeniyle HD'ye geçiş yaptı. Diğer hastalarda PD'ye devam edildi.

Peritonit geçiren hastalardan peritoneal sıvı örneği alınan zaman ile peritonit geçirdikleri zaman arasında geçen süre ortalama 70,8 ± 45,9 gün olarak hesaplandı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo-10'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Tüm hastaların demografik ve klinik verileri

	Kişi Sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	26/18	59,1/40,9
Vücut Kitle İndeksi (kg/m^2)		
Normal	17	38,6
Fazla kilolu	14	31,8
Obez	13	29,5
Kronik böbrek hastalığı nedeni		
Bilinmeyen	14	31,8
Diabetes mellitus	6	13,6
Hipertansiyon	7	15,9
Glomerülonefrit	6	13,6
Vezikoüreteral reflü	1	2,2
Polikistik böbrek hastalığı	3	6,8
Nefrolitiasis	3	6,8
Sistemik lupus eritematosus	2	4,5
Amilodozis	1	2,2
Atrofik böbrek	1	2,2
Diabetes Mellitus (Ek hastalık)		
Var	8	18,2
Yok	36	81,8
Hipertansiyon (Ek hastalık)		
Var	34	77,3
Yok	10	22,7
Periton diyalizi öncesi hemodiyaliz alanlar	22	50
Periton diyalizi tipi		
Aletli periton diyalizi	10	22,7
Sürekli ayaktan periton diyalizi	34	77,3
İdrar çıkışı		
Var	23	52,3
Yok	21	47,7
Takipte peritonit geçirme durumu		
Var	15	34,1
Yok	29	65,9
Önceden peritonit geçirme durumu		
Var	17	38,6
Yok	27	61,4

Tablo 10. Tüm hastaların klinik bulguları ve laboratuvar verileri

Parametreler	Değerler	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	55 (44-65,5)	26	80
Boy (cm)	160,5 (155-172)	144	185
Kilo (kg)	71,5 (60-82,5)	50	104
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	26,9 (22,4-31)	19	39
Periton diyalizi süresi (ay)	54 (23-76)	8	267
Peritoneal glukoz maruziyeti (gram/gün)	104,4 (81,6-149,8)	54,4	374,5
Örnek alma - peritonit arası geçen süre (gün)	85 (32-119)	5	120
BUN (mg/dl)	54,3 ± 13,5	33	84
Kreatinin (mg/dl)	8,7 ± 2,5	4,3	14
Albumin (g/dl)	3,5 ± 0,3	2,5	4,4
Kalsiyum (mg/dl)	8,8 ± 0,8	7,3	10,9
Fosfor (mg/dl)	4,7 ± 1,1	2	7,8
Parathormon (pg/ml)	378 (211-616,5)	73	1302
Total kolesterol (mg/dl)	211,4 ± 55,5	115	341
LDL (mg/dl)	129,2 ± 44,2	54	232
Trigliserid (mg/dl)	133,5 (100-247,5)	51	534
CRP (mg/l)	7 (3,2-13)	0,2	62
Sedimentasyon (mm/saat)	45,5 (35,5-55)	20	107
Lökosit (x 10^3/µl)	6,7 (56,5-8,6)	4,2	14,8
Hemoglobin (g/dl)	11,2 ± 1,4	7,9	15,2
Ferritin (ng/ml)	226,5 (125,7-405)	22,7	1529
Kalprotektin (ng/ml)	79,5 (75,2- 86,3)	11,6	92,9

BUN: Blood urea nitrogen, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, CRP: C-reaktif protein. Değerler ortalama ± standart sapma, yüzde (%) veya ortanca (%25-75 aralık) olarak ifade edilmiştir.

Hastalar PET sonuçlarına göre periton geçirgenliği açısından incelendiğinde, 32 hastanın (%72,8) yüksek - orta, 10 hastanın (%22,7) düşük-orta, 2 hastanın (%4,5) ise yüksek geçirgenliğe sahip olduğu saptandı. Hastaların diğer PET sonuçları ve diyaliz yeterliliği ile ilgili veriler Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Diyaliz yeterliliği ile ilişkili veriler

	Değerler	**Minimum**	**Maksimum**
KT/V$_{üre}$	2,1 ± 0,4	1,49	3,03
D/P Üre	0,8 (0,7-0,9)	0,5	1
D/P Kreatinin	0,7 (0,6-0,8)	0,4	2,8
D1/D0 Glukoz	0,29 (0,25-0,32)	0,2	0,6
24 saatlik Ultrafiltrasyon (ml)	1025,2 ± 435	225	2000
Üre klirensi (L/hafta)	74,5 ± 15,4	48,3	114,2
Haftalık kreatinin klirensi (L/hafta)	62,8 (55,8-78,1)	35,4	136
Haftalık kreatinin klirensi (L/hafta//1,73 m^2)	63,7 (54,9-76,4)	37,1	136,4

D/P: Diyalizat/Plazma

Değerler ortalama ± standart sapma veya ortanca (%25-75 aralık) olarak verilmiştir.

4.2 Çalışma Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların periton sıvısında kalprotektin konsantrasyonu ortancası 79,5 (%25-75 aralık: 75,2- 86,3) ng/ml, ortalaması 73,4 ± 20,7 ng/ml olarak saptandı. Minimum kalprotektin düzeyi 11,6 ng/ml, maksimum kalprotektin düzeyi 92,9 ng/ml idi. Hastalar sonraki analizlerde kullanılabilmesi amacıyla, kalprotektin düzeyinin ortanca değeri eşik değer olarak kabul edilerek, düşük kalprotektin düzeyi (<79,5 ng/ml, n:22) ve yüksek kalprotektin düzeyi (≥79,5 ng/ml, n:22) olarak iki gruba ayrıldı.

Kalprotektin düzeyi ile demografik veriler karşılaştırıldığında, kalprotektin konsantrasyonu ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.54). Kalprotektin düzeyi ile cinsiyet (p=0.25), KBH nedeni (p=0.87), ek hastalık varlığı (p=0.85), öncesinde HD alımı (p=0.41), PD tipi (p=0.55), PD süresi (p=0.76), hastanın anürik olup olmaması (p=0.36) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Kalprotektin düzeyi düşük ve yüksek olarak iki gruba ayrılarak aynı değişkenlerle tekrar analiz yapıldığında yine anlamlı bir fark saptanmadı.

Günlük peritoneal glukoz maruziyetlerinin kalprotektin düzeyi ile ilişkisine bakıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.33). Günlük peritoneal glukoz maruziyetleri ortanca değere göre düşük ve yüksek olarak 2 gruba ayrıldığında da kalprotektin ile anlamlı ilişki gözlenmedi (p=0.76).

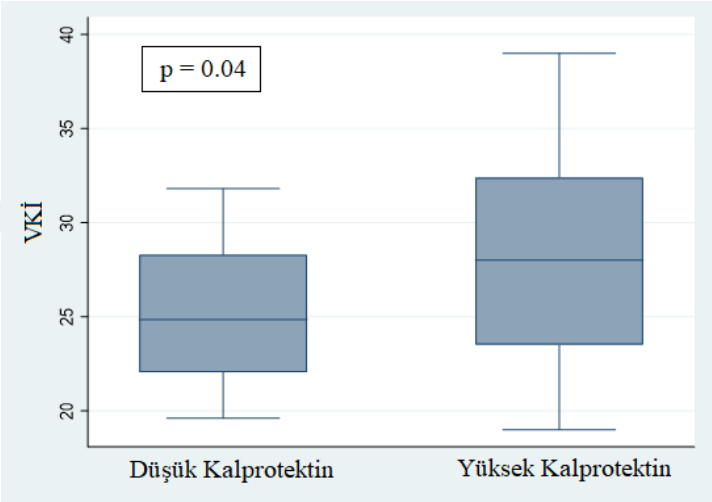
Düşük ve yüksek kalprotektin düzeyi gruplarına göre çalışma parametrelerinin analizi Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Kalprotektin düzeyi grupları ile parametrelerin karşılaştırılması

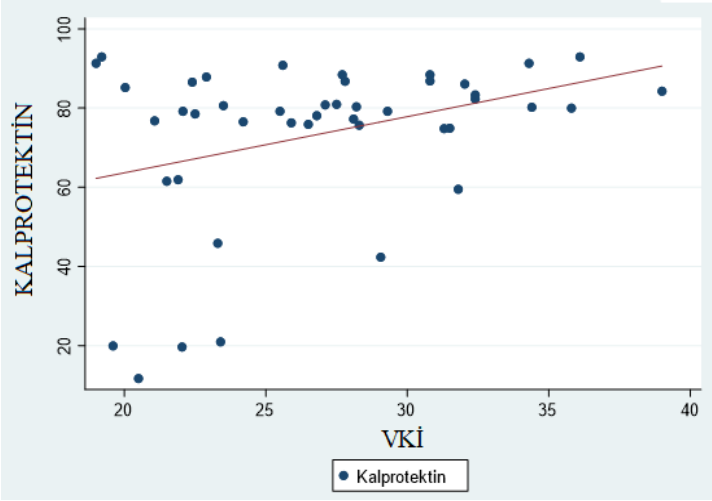
	Düşük Kalprotektin (<79,5 ng/ml)	**Yüksek Kalprotektin (≥79,5 ng/ml)**	**p değeri**
Yaş, yıl (ortanca [%25-75])	53,5 (42-66)	55 (49-64)	0.58
Cinsiyet (K/E,%)	42,3 / 61,1	57,6 / 38,8	0.2
VKİ (kg/m^2, ortanca)	24,8 (22-28,3)	28 (23,5-32,4)	**0.04**
Ek hastalık (%)			
Var	90,9	90,9	0.69
Yok	9,1	9,1	
PD süresi, ay (ortanca [%25-75])	53,5 (21-71)	55 (25-106)	0.76
PD tipi, %			
APD	40	60	0.47
SAPD	52,9	47,06	
PD öncesinde HD, %			
Var	50	50	0.61
Yok	50	50	
İdrar çıkışı, %			
Var	56,5	43,4	0.36
Yok	42,8	57,1	
Glukoz maruziyeti, %			
Düşük	52,3	47,6	0.76
Yüksek	47,8	52,1	
Önceden geçirilmiş peritonit, %			
Var	35,2	64,7	0.12
Yok	59,2	40,7	
Takipte peritonit, %			
Var	53,3	46,6	0.75
Yok	48,2	51,7	
Son durum, n (%)			
Eksitus	2 (66,6)	1 (33,3)	
Hemodiyaliz	0 (0)	1 (100)	0.5
Kateter çekilmesi	1 (100)	0 (0)	
PD devam	19 (48,7)	20 (51,2)	

Değerler, yüzde veya ortanca (%25-%75 aralık) olarak verilmiştir.

Kalprotektin düzeyi ile VKİ karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon bulunmazken (p=0.13), kalprotektin düzeyi düşük ve yüksek olarak gruplandırılıp Mann-Whitney U yöntemiyle tekrar analiz yapıldığında yüksek VKİ'si olan grupta peritoneal kalprotektin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterildi (p=0.04) (Şekil 2,3).



Şekil 2. VKİ ile kalprotektin düzeyi gruplarının karşılaştırılması

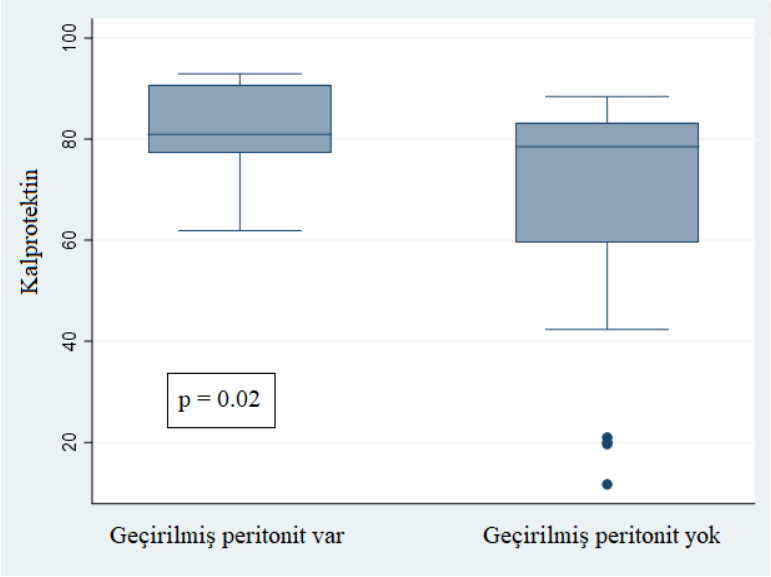


Şekil 3. VKİ ile kalprotektin düzeyinin korelasyon analizi

Hastaların peritoneal kalprotektin düzeyi ile daha önceden geçirilmiş peritonit varlığı karşılaştırıldığında, peritonit geçirme öyküsü olan hastalarda kalprotektin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.02). Önceden geçirilmiş peritonit epizodu sayısıyla kalprotektin düzeyi karşılaştırıldığında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.18).

Tablo 13. Önceden peritonit geçiren hastaların analizi

Peritonit geçirme öyküsü	**Kişi sayısı (n)**	**Kalprotektin (ortanca [%25-75])**	**P değeri**
Var	17	80,9 (77,2-90,8)	0.02
Yok	27	78,5 (59,4-83,3)	

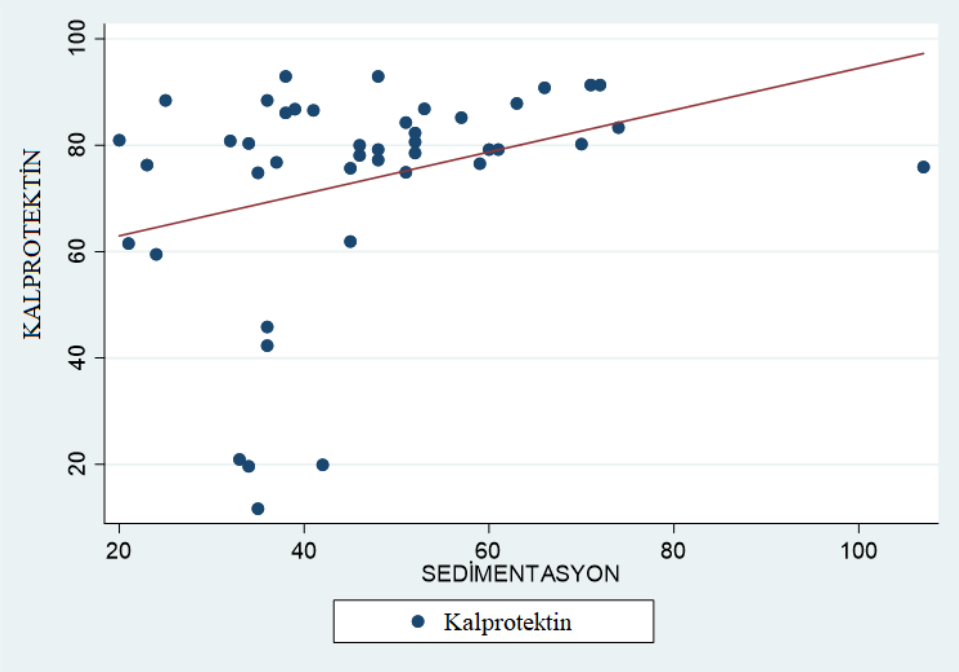


Şekil-4. Önceden geçirilmiş peritonit ile kalprotektin konsantrasyonunun karşılaştırılması

Kalprotektin düzeyi ile hastaların takip süresince peritonit geçirip geçirmediği karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.29). Peritonit geçiren hastalardan peritoneal kalprotektin ölçümü için örnek alındığı zaman ile peritonit saptanan zamana kadar geçen süreyle kalprotektin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.23).

Hastaların takip sonundaki durumları; ölüm, hemodiyalize geçiş, kateter çekilmesi, periton diyalizinin devamı olarak gruplandırılarak kalprotektin ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki gözlenmedi (p=0.49).

Hastaların laboratuvar parametreleriyle peritoneal kalprotektin düzeyi karşılaştırıldığında; BUN, kreatinin, albumin, kalsiyum, fosfor, parathormon, total kolesterol, LDL, trigliserid, lökosit, hemoglobin ve CRP düzeyleri ile kalprotektin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak sedimentasyon düzeyi arttıkça peritoneal kalprotektin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu saptandı (p=0.01, Spearman's rho=0.37).



Şekil 5. Sedimentasyon düzeyi ile kalprotektin düzeyinin korelasyon analizi

Hastaların diyaliz yeterliliği parametreleriyle kalprotektin düzeyi karşılaştırıldığında; peritoneal kalprotektin ile $KT/V_{üre}$ ölçümü arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.93). $KT/V_{üre}$ değeri 1.7'nin altı ve üstü olarak sınıflandırıldığında da anlamlı bir ilişki görülmedi (p=0.53). Kalprotektin düzeyiyle haftalık üre klirensi (p=0.38) ve haftalık kreatinin klirensi (p=0.50) parametreleri arasında korelasyon bulunamadı. Hastaların peritoneal geçirgenlik düzeyiyle (yüksek, yüksek-orta, düşük-orta, düşük geçirgenlik) kalprotektin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.67).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

PD hastalarında diyaliz yetersizliği ve peritonit, hayat kalitesini düşüren, morbidite, mortalite ve tedavi başarısızlığını arttıran faktörlerdir. Peritonit geçirme riski yüksek olan hasta gruplarının belirlenmesinin, bu hastalarda peritoniti önlemek için gerekli önlemlerin alınmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. PD hastalarında diyaliz yeterliliğini belirleyebilmek için pek çok parametre beraber değerlendirilse de henüz tek başına yeterli bir yöntem bulunmamaktadır. Stankovic- Popovic ve ark. yaptıkları bir çalışmada PD hastalarında periton sıvısında IL-1, IL-6, TNF-α düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir (107). Yang ve ark. yaptıkları bir çalışmada intraperitoneal IL-6 düzeyinin PD hastalarında peritoniti predikte ettiğini göstermişlerdir (13). Çalışmamızda bu verilerden yola çıkarak, inflamatuar bir belirteç olan kalprotektinin PD hastalarının periton sıvısındaki düzeyinin, peritonit gelişme sıklığını ve diyaliz yeterliliğini predikte edip etmeyeceğinin gösterilmesini amaçladık. Literatürde bildiğimiz kadarıyla PD hastalarında periton sıvısında kalprotektin düzeyinin incelendiği bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amaçlarından biri peritoneal kalprotektin düzeyinin peritonit geçirme riskini belirlemede kullanılabilirliğini incelemek olup, bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Daha önce Yang ve ark. (13) tarafından yapılan bir çalışmada ise peritoneal inflamasyonu gösteren bir belirteç olan IL-6 düzeyi ve peritonit riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda buna benzer bir ilişki saptanamamasının nedeni hasta sayısının azlığı, takip süresinin kısa olması veya kalprotektinin sadece akut inflamasyon sırasında yükselen bir belirteç olması olabilir. Bu ilişkiyi değerlendirebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda ayrıca peritoneal kalprotektin düzeyi ile diyaliz yeterliliğini değerlendiren PET parametreleri arasında bir ilişki olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır ancak kalprotektin düzeyi ile PET'te değerlendirilen transport tipi, haftalık üre ve kreatinin klirensi, $KT/V_{üre}$ gibi parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Periton diyaliz yeterliliği ile kalprotektinin karşılaştırıldığı bir çalışma

olmamakla birlikte, Cho ve ark. 88 hastayla yaptıkları bir çalışmada bir diğer inflamatuar belirteç olan IL-6 ile diyaliz yeterliliğinin bazal, 12. ay ve 24. ay verilerini karşılaştırmış ve bu süreçte peritoneal IL-6 düzeyinde artış olan hastaların peritoneal solüt transport hızlarında da (D/P Kreatinin) artış olduğunu göstermişlerdir (108). Yang ve ark. 128 hastayla yaptıkları bir çalışmada, hastaların bazal ve 12. ay peritoneal IL-6 düzeylerini ve peritoneal solüt transport hızlarını ölçerek karşılaştırmış ve peritoneal IL-6 düzeyinin peritoneal solüt transport hızındaki artışı predikte edebildiğini saptamıştır (109). Çalışmamızda hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması ve takip sonunda tekrar ölçüm yapılamadığından kalprotektin düzeyindeki değişimin değerlendirilememesi nedeniyle bu parametreler açısından anlamlı bir veri saptanamamış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda periton sıvısındaki kalprotektin düzeyi ile VKİ, hastanın daha önce peritonit geçirme öyküsünün varlığı ve sedimentasyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Peritoneal kalprotektin düzeyi yüksek olan hastalarda VKİ'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Literatürde SDBY hastalarında VKİ ve mortalite arasındaki ilişki açısından çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Düşük VKİ'si olan HD hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğunu, obezitenin bu hastalarda koruyucu bir faktör olarak değerlendirilebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (110-114). PD hastalarına bakıldığında ise VKİ ve mortalite arasındaki negatif korelasyon bazı çalışmalarda gösterilmekle birlikte, yüksek VKİ'nin sağladığı sağkalım avantajı HD hastalarına göre daha az olası görülmektedir (115). CANUSA PD çalışma grubunun yaptığı çalışmada, vücut kitlesindeki her %1 azalmanın mortalitede %3'lük bir artışa neden olduğu saptanmıştır (47). Synder ve ark. tarafından yapılan 41,197 PD hastasının dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında fazla kilolu ve obez hastaların, düşük VKİ'si olan hastalara göre yaşam süresinin daha uzun olduğu gözlenmiştir (116). Bu çalışmalardaki bulguların aksine, McDonald ve ark. tarafından yapılan 9679 PD hastasının dahil edildiği çalışmada, obezitenin teknik yetersizlik ve ölümle ilişkili olduğu saptanmıştır (117). Abbott ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada VKİ'nin 30 kg/m^2'nin üzerinde olması, HD hastalarında yaşam süresinin uzamasıyla ilişkili olarak bulunmuşken, PD hastalarında benzer bir ilişki gösterilememiştir (114). Bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere literatürde PD hastalarında

VKİ ve mortalite ilişkisi arasında çelişkili bulgular mevcuttur. Çalışmamızda VKİ'si yüksek olan hastalarda kalprotektin düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur. Kalprotektin bir inflamatuar belirteç olup, PD hastalarında inflamasyon mortaliteyi arttıran bir faktör olduğundan, kalprotektin, VKİ ve mortalite arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda hastayla peritoneal kalprotektin ve mortalitenin ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Poon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 102 PD hastasının bazal serum kalprotektin düzeyleri ölçüldükten sonra hastalar yaklaşık 3 yıl boyunca takip edilmiş ve yüksek serum kalprotektin düzeyi olan hastalarda sağkalım süresinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (12). Çalışmamızda peritoneal kalprotektin ile sağkalım arasında bir ilişki saptanamamış olsa da uzun takip süreleri ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Malickova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, HD hastaları ve sağlıklı kontrollerin plazma kalprotektin düzeyleri karşılaştırılmış ve HD hastalarında herhangi bir akut enfeksiyon kliniği olmaksızın plazma kalprotektin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (118). Aynı çalışmada, hastaların HD aldığı süre arttıkça plazma kalprotektin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ve bu durumun diyaliz alan hastalardaki artmış inflamasyon yükü ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Peritoneal kalprotektin düzeyini ise sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmak mümkün olmadığından, mevcut verilerle çalışmamızda PD hastalarında peritoneal kalprotektin düzeyinin normal aralığı veya yüksek olup olmadığı ile ilgili ayrıntılı yorum yapılamamıştır.

Hastaların takip süresince peritonit geçirmeleriyle kalprotektin düzeyi arasında bir ilişki saptanmasa da, hastalar takibe alınmadan önce peritonit geçirme durumlarına bakıldığında, daha önceden peritonit geçirme öyküsü olan hastalarda peritoneal kalprotektin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı. Ayrıca sedimentasyon düzeyi yüksek olan hastalarda da kalprotektin düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı. Bu bulguların KBH hastalarında görülen artmış inflamasyon yükü ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. KBH hastalarında erken evreler de dahil olmak üzere sistemik inflamasyonun artmış olduğu bilinmektedir. Peritoneal membranı oluşturan mezotelyal hücreler, peritoneal homeostaz, konak savunması ve

peritoneal membran yapısının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (119). Peritoneal membranın sürekli olarak biyouyumsuz PD solüsyonlarına maruz kalmasının peritoneal inflamasyonu uyardığını, mezotelyal hücrelerde ve peritoneal membranda yapısal değişikliklere yol açtığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (120-122). Bu yapısal değişikliklerin özellikle peritonit ile birlikte daha da şiddetlendiği saptanmıştır (123, 124). Yapılan pek çok çalışmada, peritonit geçiren PD hastalarında plazma veya periton sıvısındaki inflamatuar ve fibrotik belirteçlerin klinik iyileşme sonrasında da uzun bir süre yüksek kaldığı ve bu nedenle peritoneal inflamasyon ve hasarın arttığı tespit edilmiştir. Lam ve ark. tarafından yapılan çalışmada, PD ilişkili enfeksiyon geçiren PD hastalarında IL-6 ve CRP düzeylerinin 6. haftaya kadar yüksek kaldığı ve bu hastaların enfeksiyonları klinik olarak iyileştikten sonra da uzamış sistemik kronik inflamasyona maruz kalmaları sonucunda nutrisyonel durumlarının kötüleştiği ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (125). Lai ve ark. yaptıkları bir çalışmada, peritonit geçiren PD hastalarında peritoneal IL-1, IL-6, TGF-β düzeylerinin peritonitten sonraki 6.haftaya kadar yüksek düzeylerde kaldığını saptamıştır (126). Yang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde peritoneal IL-6 düzeyinin daha önceden peritonit geçirmiş olan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (13). Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında, çalışmamızda önceden peritonit geçirmiş olan hastalarda kalprotektin düzeyinin daha yüksek saptanmasının, peritonit sonrasında devam eden inflamasyon ve hasara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın ana kısıtlılıkları, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve hastaların takip süresinin kısa olmasıdır. Çalışmamızda takip süresince peritonit geçiren hastalardan peritonit sırasında ve sonrasında kalprotektin ölçümü yapılamamıştır. Ayrıca kalprotektin dışında diğer peritoneal inflamatuar belirteç düzeyleri (IL-6 gibi) değerlendirilmemiştir.

Literatürde bildiğimiz kadarıyla PD hastalarında peritoneal kalprotektin düzeyinin incelendiği bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu çalışmada VKİ'si yüksek olan, daha önceden peritonit geçirmiş olan ve sedimentasyonu yüksek olan hastalarda peritoneal kalprotektin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunun gösterilmesi,

kalprotektinin gelecekte PD hastalarında klinik kullanıma girebileceğini düşündürmektedir.

Kalprotektinin, peritonitin tanısında veya predikte edilmesinde kullanılabilirliğinin ve PD hastalarında periton sıvısındaki normal düzeylerinin belirlenebilmesi için daha fazla sayıda hastayla yapılmış yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G: Türkiye'de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2015 Yılı Özet Raporu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi,* 26**:** 154-160, 2017
2. Mujais S: Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney international Supplement***:** S55-62, 2006
3. Afolalu B, Troidle L, Osayimwen O, Bhargava J, Kitsen J, Finkelstein FO: Technique failure and center size in a large cohort of peritoneal dialysis patients in a defined geographic area. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 29**:** 292-296, 2009
4. Kutner NG, Zhang R, Barnhart H, Collins AJ: Health status and quality of life reported by incident patients after 1 year on haemodialysis or peritoneal dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,* 20**:** 2159-2167, 2005
5. Lo WK: Peritoneal dialysis utilization and outcome: what are we facing? *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 27 Suppl 2**:** S42-47, 2007
6. Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I: Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *European journal of biochemistry,* 134**:** 1-6, 1983
7. Rugtveit J, Brandtzaeg P, Halstensen TS, Fausa O, Scott H: Increased macrophage subset in inflammatory bowel disease: apparent recruitment from peripheral blood monocytes. *Gut,* 35**:** 669-674, 1994
8. Nisapakultorn K, Ross KF, Herzberg MC: Calprotectin expression inhibits bacterial binding to mucosal epithelial cells. *Infection and immunity,* 69**:** 3692-3696, 2001
9. Walsham NE, Sherwood RA: Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinical and experimental gastroenterology,* 9**:** 21-29, 2016
10. Homann C, Christensen E, Schlichting P, Philipsen EK, Graudal NA, Garred P: Ascites fluid and plasma calprotectin concentrations in liver disease. *Scandinavian journal of gastroenterology,* 38**:** 415-420, 2003
11. Homann C, Garred P, Graudal N, Hasselqvist P, Christiansen M, Fagerhol MK, Thomsen AC: Plasma calprotectin: a new prognostic marker of survival in alcohol-induced cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md),* 21**:** 979-985, 1995
12. Poon PY, Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Leung CB, Li PK: Relationship between myeloid-related protein 8/14 and survival of Chinese peritoneal dialysis patients. *Kidney & blood pressure research,* 35**:** 489-496, 2012
13. Yang X, Tong Y, Yan H, Ni Z, Qian J, Fang W: High Intraperitoneal Interleukin-6 Levels Predict Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *American journal of nephrology,* 47**:** 317-324, 2018
14. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI: KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases,* 63**:** 713-735, 2014

15. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, Ecder T, Yilmaz ME, Camsari T, Basci A, Odabas AR, Serdengecti K: A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,* 26**:** 1862-1871, 2011
16. Alex D, Cameron S, Grunfeld J: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. In: 2 Ed. Newyork, 1988, pp 2049-2572
17. Ganter G: *Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse*, 1923
18. Maxwell MH, Rockney RE, Kleeman CR, Twiss MR: Peritoneal dialysis. 1. Technique and applications. *Journal of the American Medical Association,* 170**:** 917-924, 1959
19. Nagy JA: Peritoneal membrane morphology and function. *Kidney international Supplement,* 56**:** S2-11, 1996
20. T. Ç: Periton Anatomisi, İnce Yapısı, İşlevleri ve Peritonun Bağışıklık Düzeni. In: *Periton Diyalizi Başvuru Kitabı.* edited by ERSOY, F. F., Güneş Tıp Kitabevleri, 2013, pp 29-36
21. Gokal R, Mallick NP: Peritoneal dialysis. *Lancet (London, England),* 353**:** 823-828, 1999
22. Witowski J, Korybalska K, Ksiazek K, Wisniewska-Elnur J, Jorres A, Lage C, Schaub TP, Passlick-Deetjen J, Breborowicz A, Grzegorzewska A, Ksiazek A, Liberek T, Lichodziejewska-Niemierko M, Majdan M, Rutkowski B, Stompor T, Sulowicz W: Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated with improved biocompatibility profile towards peritoneal mesothelial cells. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,* 19**:** 917-924, 2004
23. Wang T, Lindholm B: Peritoneal dialysis solutions. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 21 Suppl 3**:** S89-95, 2001
24. Vanholder RC, Lameire NH: Osmotic agents in peritoneal dialysis. *Kidney international Supplement,* 56**:** S86-91, 1996
25. Tranaeus A: A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution--clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 20**:** 516-523, 2000
26. Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW: Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney international,* 19**:** 564-567, 1981
27. Sitter T, Sauter M: Impact of glucose in peritoneal dialysis: saint or sinner? *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 25**:** 415-425, 2005
28. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borras M, Riegel W, Divino Filho JC, Vonesh E, van Bree M: Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 14**:** 2948-2957, 2003

29. Oymak O, Akpolat T: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi. In: *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı.* Anadolu Yayıncılık, 2001, pp 124-144
30. Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC, Bosselmann HP, Heimburger O, Simonsen O, Davenport A, Tranaeus A, Divino Filho JC: Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 14**:** 2338-2344, 2003
31. Taskapan H: Periton Diyalizi Başvuru Kitabı. In: *Periton Diyalizi Solüsyonları ve Biyouyumluluk Konuları.* edited by ERSOY, F., Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013, pp 73-78
32. Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J: The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney international,* 66**:** 408-418, 2004
33. Montenegro J, Saracho RM, Martinez IM, Munoz RI, Ocharan JJ, Valladares E: Long-term clinical experience with pure bicarbonate peritoneal dialysis solutions. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 26**:** 89-94, 2006
34. Bozfakıoğlu S: Periton Diyalizinin Tipleri: Reçetelendirme Prensipleri ve Örnekleri. In: *Periton Diyalizi Başvuru Kitabı.* edited by ERSOY, F. F., Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013, pp 49-58
35. Ronco C, Amerling R, Dell'aquila R, Rodighiero MP, Di Loreto P: Evolution of technology for automated peritoneal dialysis. *Contributions to nephrology,* 150**:** 291-309, 2006
36. Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bergström J: Uremic toxicity. In: *Nutritional Management of Renal Disease.* 2 Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 63-98
37. Lo WK, Bargman JM, Burkart J, Krediet RT, Pollock C, Kawanishi H, Blake PG: Guideline on targets for solute and fluid removal in adult patients on chronic peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 26**:** 520-522, 2006
38. Akpolat T: Periton Diyalizinde Diyaliz Yeterliliği. In: *Periton Diyalizi Başvuru Kitabı.* edited by ERSOY, F. F., Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2013, pp 137-144
39. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 13**:** 1307-1320, 2002
40. Lo WK, Ho YW, Li CS, Wong KS, Chan TM, Yu AW, Ng FS, Cheng IK: Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney international,* 64**:** 649-656, 2003
41. II. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: update 2000. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 37**:** S65-s136, 2001
42. Dombros N, Dratwa M, Feriani M, Gokal R, Heimburger O, Krediet R, Plum J, Rodrigues A, Selgas R, Struijk D, Verger C: European best practice guidelines for peritoneal dialysis. 3 Peritoneal access. *Nephrology, dialysis,*

transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 20 Suppl 9**:** ix8-ix12, 2005
43. Pannekeet MM, Imholz AL, Struijk DG, Koomen GC, Langedijk MJ, Schouten N, de Waart R, Hiralall J, Krediet RT: The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. *Kidney international,* 48**:** 866-875, 1995
44. Teitelbaum I, Burkart J: Peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 42**:** 1082-1096, 2003
45. Twardowski Z, Nolph K, Khanna R, Prowant B, Ryan L, Moore H, Nielsen M: Peritoneal equilibration test. *Peritoneal Dialysis Bulletin,* 7**:** 138–148, 1987
46. Şahin İ: Periton Diyalizi. In: *Nefroloji.* edited by ARıK, N., DILEK, M., İstanbul, 2008, pp 5
47. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 7**:** 198-207, 1996
48. Woodrow G, Turney JH, Brownjohn AM: Technique failure in peritoneal dialysis and its impact on patient survival. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 17**:** 360-364, 1997
49. Golper TA, Brier ME, Bunke M, Schreiber MJ, Bartlett DK, Hamilton RW, Strife F, Hamburger RJ: Risk factors for peritonitis in long-term peritoneal dialysis: the Network 9 peritonitis and catheter survival studies. Academic Subcommittee of the Steering Committee of the Network 9 Peritonitis and Catheter Survival Studies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 28**:** 428-436, 1996
50. Fried LF, Bernardini J, Johnston JR, Piraino B: Peritonitis influences mortality in peritoneal dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 7**:** 2176-2182, 1996
51. Holley JL, Bernardini J, Piraino B: Infecting organisms in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients on the Y-set. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 23**:** 569-573, 1994
52. Gupta B, Bernardini J, Piraino B: Peritonitis associated with exit site and tunnel infections. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 28**:** 415-419, 1996
53. Kern EO, Newman LN, Cacho CP, Schulak JA, Weiss MF: Abdominal catastrophe revisited: the risk and outcome of enteric peritoneal contamination. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 22**:** 323-334, 2002
54. Gokal R, Khanna R, Krediet R, Nolph K: *Textbook of Peritoneal Dialysis*, Kluwer Academic Publishers, 2000
55. Kim DK, Yoo TH, Ryu DR, Xu ZG, Kim HJ, Choi KH, Lee HY, Han DS, Kang SW: Changes in causative organisms and their antimicrobial susceptibilities in CAPD peritonitis: a single center's experience over one decade. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 24**:** 424-432, 2004
56. Levy J, Morgan J, Brown EA: *Oxford Handbook Dialysis*, Newyork, Oxford University Press, 2001

57. Korbet SM, Vonesh EF, Firanek CA: A retrospective assessment of risk factors for peritonitis among an urban CAPD population. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 13**:** 126-131, 1993
58. Farias MG, Soucie JM, McClellan W, Mitch WE: Race and the risk of peritonitis: an analysis of factors associated with the initial episode. *Kidney international,* 46**:** 1392-1396, 1994
59. Troidle L, Gorban-Brennan N, Kliger A, Finkelstein FO: Continuous peritoneal dialysis-associated peritonitis: a review and current concepts. *Seminars in dialysis,* 16**:** 428-437, 2003
60. Bordin G, Casati M, Sicolo N, Zuccherato N, Eduati V: Patient education in peritoneal dialysis: an observational study in Italy. *Journal of renal care,* 33**:** 165-171, 2007
61. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA, Holmes CJ, Kawaguchi Y, Piraino B, Riella M, Vas S: Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 20**:** 396-411, 2000
62. Borg D, Shetty A, Williams D, Faber MD: Fivefold reduction in peritonitis using a multifaceted continuous quality initiative program. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis,* 19**:** 202-205, 2003
63. Young GA, Young JB, Young SM, Hobson SM, Hildreth B, Brownjohn AM, Parsons FM: Nutrition and delayed hypersensitivity during continuous ambulatory peritoneal dialysis in relation to peritonitis. *Nephron,* 43**:** 177-186, 1986
64. Spiegel DM, Anderson M, Campbell U, Hall K, Kelly G, McClure E, Breyer JA: Serum albumin: a marker for morbidity in peritoneal dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 21**:** 26-30, 1993
65. Avram MM, Goldwasser P, Erroa M, Fein PA: Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 23**:** 91-98, 1994
66. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Kwan BC, Law MC, Li PK: A risk analysis of continuous ambulatory peritoneal dialysis-related peritonitis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 25**:** 374-379, 2005
67. Prasad N, Gupta A, Sharma RK, Sinha A, Kumar R: Impact of nutritional status on peritonitis in CAPD patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 27**:** 42-47, 2007
68. Ozener C, Bihorac A, Akoglu E: Technical survival of CAPD catheters: comparison between percutaneous and conventional surgical placement techniques. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,* 16**:** 1893-1899, 2001
69. Kiernan L, Kliger A, Gorban-Brennan N, Juergensen P, Tesin D, Vonesh E, Finkelstein F: Comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis-

related infections with different "Y-tubing" exchange systems. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 5**:** 1835-1838, 1995
70. Harris DC, Yuill EJ, Byth K, Chapman JR, Hunt C: Twin- versus single-bag disconnect systems: infection rates and cost of continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 7**:** 2392-2398, 1996
71. Gould IM, Casewell MW: The laboratory diagnosis of peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *The Journal of hospital infection,* 7**:** 155-160, 1986
72. Flanigan MJ, Freeman RM, Lim VS: Cellular response to peritonitis among peritoneal dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 6**:** 420-424, 1985
73. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, Fish DN, Goffin E, Kim YL, Salzer W, Struijk DG, Teitelbaum I, Johnson DW: ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 36**:** 481-508, 2016
74. Barretti P, Doles JV, Pinotti DG, El Dib R: Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: a proportional meta-analysis. *BMC infectious diseases,* 14**:** 445, 2014
75. Lui SL, Cheng SW, Ng F, Ng SY, Wan KM, Yip T, Tse KC, Lam MF, Lai KN, Lo WK: Cefazolin plus netilmicin versus cefazolin plus ceftazidime for treating CAPD peritonitis: effect on residual renal function. *Kidney international,* 68**:** 2375-2380, 2005
76. Wong KM, Chan YH, Cheung CY, Chak WL, Choi KS, Leung SH, Leung J, Chau KF, Tsang DN, Li CS: Cefepime versus vancomycin plus netilmicin therapy for continuous ambulatory peritoneal dialysis-associated peritonitis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 38**:** 127-131, 2001
77. Kobayashi K, Nakamoto H, Okada S, Hoshitani K, Uchida K, Arima H, Shoda J, Takane Y, Ikeda N, Sugahara S, Okada H, Suzuki H: Efficacy and safety of meropenem plus tobramycin followed by meropenem plus vancomycin for treating peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Advances in peritoneal dialysis Conference on Peritoneal Dialysis,* 22**:** 65-68, 2006
78. Goffin E, Herbiet L, Pouthier D, Pochet JM, Lafontaine JJ, Christophe JL, Gigi J, Vandercam B: Vancomycin and ciprofloxacin: systemic antibiotic administration for peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 24**:** 433-439, 2004
79. Fuiano G, Sepe V, Viscione M, Nani E, Conte G: Effectiveness of single daily intraperitoneal administration of aztreonam and cefuroxime in the treatment of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis,* 9**:** 273-275, 1989
80. Gerig JS, Bolton ND, Swabb EA, Scheld WM, Bolton WK: Effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on aztreonam pharmacokinetics. *Kidney international,* 26**:** 308-318, 1984

81. Tokgoz B, Somdas MA, Ucar C, Kocyigit I, Unal A, Sipahioglu MH, Oymak O, Utas C: Correlation between hearing loss and peritonitis frequency and administration of ototoxic intraperitoneal antibiotics in patients with CAPD. *Renal failure,* 32**:** 179-184, 2010
82. Altman P, Butter K, Cunningham J, Drew P, Goodwin F, Marsh F: CAPD peritonitis: 10 or 21 days treatment? *Kidney international,* 26**:** 544 [abstract]-544 [abstract], 1984
83. Wiggins KJ, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF: Treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis: a systematic review of randomized controlled trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 50**:** 967-988, 2007
84. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Law MC, Pang WF, Chung KY, Leung CB, Li PK: Recurrent and relapsing peritonitis: causative organisms and response to treatment. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 54**:** 702-710, 2009
85. Posthuma N, Borgstein PJ, Eijsbouts Q, ter Wee PM: Simultaneous peritoneal dialysis catheter insertion and removal in catheter-related infections without interruption of peritoneal dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,* 13**:** 700-703, 1998
86. Fagerhol MK, Dale I, Anderson T: Release and Quantitation of a Leucocyte Derived Protein (L1). *Scandinavian Journal of Haematology,* 24**:** 393-398, 1980
87. Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK: Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet (London, England),* 336**:** 763-765, 1990
88. Donato R: S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology,* 33**:** 637-668, 2001
89. Wilkinson MM, Busuttil A, Hayward C, Brock DJ, Dorin JR, Van Heyningen V: Expression pattern of two related cystic fibrosis-associated calcium-binding proteins in normal and abnormal tissues. *Journal of cell science,* 91 (Pt 2)**:** 221-230, 1988
90. Ikemoto M, Tanaka T, Takai Y, Murayama H, Tanaka K, Fujita M: New ELISA system for myeloid-related protein complex (MRP8/14) and its clinical significance as a sensitive marker for inflammatory responses associated with transplant rejection. *Clinical chemistry,* 49**:** 594-600, 2003
91. Hammer HB, Fagerhol MK, Wien TN, Kvien TK: The soluble biomarker calprotectin (an S100 protein) is associated to ultrasonographic synovitis scores and is sensitive to change in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. *Arthritis research & therapy,* 13**:** R178, 2011
92. Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, Sorenson BS, Khammanivong A, Ross KF, Geczy CL, Herzberg MC: ANTI-INFECTIVE PROTECTIVE PROPERTIES OF S100 CALGRANULINS. *Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry,* 8**:** 290-305, 2009
93. Cesaro A, Anceriz N, Plante A, Page N, Tardif MR, Tessier PA: An inflammation loop orchestrated by S100A9 and calprotectin is critical for development of arthritis. *PloS one,* 7**:** e45478, 2012

94. Newton RA, Thiel M, Hogg N: Signaling mechanisms and the activation of leukocyte integrins. *Journal of leukocyte biology,* 61**:** 422-426, 1997
95. Hiratsuka S, Watanabe A, Aburatani H, Maru Y: Tumour-mediated upregulation of chemoattractants and recruitment of myeloid cells predetermines lung metastasis. *Nature cell biology,* 8**:** 1369-1375, 2006
96. Sinha P, Okoro C, Foell D, Freeze HH, Ostrand-Rosenberg S, Srikrishna G: Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950),* 181**:** 4666-4675, 2008
97. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL: Functions of S100 proteins. *Current molecular medicine,* 13**:** 24-57, 2013
98. Suryono, Kido J, Hayashi N, Kataoka M, Shinohara Y, Nagata T: Norepinephrine stimulates calprotectin expression in human monocytic cells. *Journal of periodontal research,* 41**:** 159-164, 2006
99. Arai K, Takano S, Teratani T, Ito Y, Yamada T, Nozawa R: S100A8 and S100A9 overexpression is associated with poor pathological parameters in invasive ductal carcinoma of the breast. *Current cancer drug targets,* 8**:** 243-252, 2008
100. Sander J, Fagerhol MK, Bakken JS, Dale I: Plasma levels of the leucocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation,* 44**:** 357-362, 1984
101. Striz I, Jaresova M, Lacha J, Sedlacek J, Vitko S: MRP 8/14 and procalcitonin serum levels in organ transplantations. *Annals of transplantation,* 6**:** 6-9, 2001
102. Burkhardt K, Radespiel-Troger M, Rupprecht HD, Goppelt-Struebe M, Riess R, Renders L, Hauser IA, Kunzendorf U: An increase in myeloid-related protein serum levels precedes acute renal allograft rejection. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 12**:** 1947-1957, 2001
103. Seibert FS, Rosenberger C, Mathia S, Arndt R, Arns W, Andrea H, Pagonas N, Bauer F, Zidek W, Westhoff TH: Urinary Calprotectin Differentiates Between Prerenal and Intrinsic Acute Renal Allograft Failure. *Transplantation,* 101**:** 387-394, 2017
104. Madland TM, Hordvik M, Haga HJ, Jonsson R, Brun JG: Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scandinavian journal of rheumatology,* 31**:** 351-354, 2002
105. Fagerhol MK: Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality. *Lancet (London, England),* 356**:** 1783-1784, 2000
106. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI: Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 12**:** 1046-1051, 2001
107. Lai KN, Szeto CC, Lai KB, Lam CW, Chan DT, Leung JC: Increased production of hyaluronan by peritoneal cells and its significance in patients on CAPD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 33**:** 318-324, 1999
108. Cho Y, Johnson DW, Vesey DA, Hawley CM, Pascoe EM, Clarke M, Topley N: Dialysate interleukin-6 predicts increasing peritoneal solute transport rate in incident peritoneal dialysis patients. *BMC nephrology,* 15**:** 8, 2014

109. Yang X, Zhang H, Hang Y, Yan H, Lin A, Huang J, Ni Z, Qian J, Fang W: Intraperitoneal interleukin-6 levels predict peritoneal solute transport rate: a prospective cohort study. *American journal of nephrology,* 39**:** 459-465, 2014
110. Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aime F, Devries C, Rojas P, Jacobs C: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron,* 31**:** 103-110, 1982
111. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ: Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 31**:** 997-1006, 1998
112. Fleischmann E, Teal N, Dudley J, May W, Bower JD, Salahudeen AK: Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney international,* 55**:** 1560-1567, 1999
113. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG: Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney international,* 56**:** 1136-1148, 1999
114. Abbott KC, Glanton CW, Trespalacios FC, Oliver DK, Ortiz MI, Agodoa LY, Cruess DF, Kimmel PL: Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney international,* 65**:** 597-605, 2004
115. Abbott KC, Oliver DK, Hurst FP, Das NP, Gao SW, Perkins RM: Body mass index and peritoneal dialysis: "exceptions to the exception" in reverse epidemiology? *Seminars in dialysis,* 20**:** 561-565, 2007
116. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF, Collins AJ: Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney international,* 64**:** 1838-1844, 2003
117. McDonald SP, Collins JF, Johnson DW: Obesity is associated with worse peritoneal dialysis outcomes in the Australia and New Zealand patient populations. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 14**:** 2894-2901, 2003
118. Malickova K, Brodska H, Lachmanova J, Dusilova Sulkova S, Janatkova I, Mareckova H, Tesar V, Zima T: Plasma calprotectin in chronically dialyzed end-stage renal disease patients. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al],* 59**:** 299-305, 2010
119. Topley N: Membrane longevity in peritoneal dialysis: impact of infection and bio-incompatible solutions. *Advances in renal replacement therapy,* 5**:** 179-184, 1998
120. Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, Mackenzie RK, Williams GT: Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 13**:** 470-479, 2002
121. Aroeira LS, Aguilera A, Sanchez-Tomero JA, Bajo MA, del Peso G, Jimenez-Heffernan JA, Selgas R, Lopez-Cabrera M: Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 18**:** 2004-2013, 2007

122. Devuyst O, Margetts PJ, Topley N: The pathophysiology of the peritoneal membrane. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN,* 21**:** 1077-1085, 2010
123. Davies SJ, Bryan J, Phillips L, Russell GI: Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,* 11**:** 498-506, 1996
124. Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, Platell C: The pathobiology of peritonitis. *Gastroenterology,* 114**:** 185-196, 1998
125. Lam MF, Leung JC, Lo WK, Tam S, Chong MC, Lui SL, Tse KC, Chan TM, Lai KN: Hyperleptinaemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association,* 22**:** 1445-1450, 2007
126. Lai KN, Lai KB, Lam CW, Chan TM, Li FK, Leung JC: Changes of cytokine profiles during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation,* 35**:** 644-652, 2000

7. EKLER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	**09.2017.507**
	PROJE ADI	Periton Diyalizi Hastalarında Periton Sıvısında Kalprotektin Düzeyi ile Peritonit Sıklığının ve Periton Yeterliliğinin İlişkisi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Arzu VELİOĞLU

KARAR BİLGİLERİ

Tarih 14.07.2017

Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Sefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	