T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERİTON DİYALİZ HASTALARINDA SERUMDA VE DİYALİZ SIVISINDA PRESEPSİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. BEGÜM KÜVER

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PERİTON DİYALİZ HASTALARINDA SERUMDA VE DİYALİZ SIVISINDA PRESEPSİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. BEGÜM KÜVER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. EBRU AŞICIOĞLU

İSTANBUL 2019

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve katkılarını ilgiyle, büyük bir titizlikle benimle paylaşan, yol gösterici olan tez danışmanım Doç. Dr. Ebru Aşıcıoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, eğitimimde emeği olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli ve eski anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İshak Çetin Özener nezdinde tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Çalışmamın yürütülmesinde büyük desteği olan sevgili Nurdan Tay Demir, Hacer Yayla, Semra Arslan, Ali Altınışık'a, istatistik konusunda yardımlarını esirgemeyen Dr. Can Ilgın'a, tez yazımındaki katkılarından dolayı Dr. Orkun Sevik'e,

Asistanlık sürecimde beraber çalıştığım başta Dr. Ahmet Mert Yanık, Dr. Arınç Harman, Dr. Zeynep Alaca Topçu olmak üzere sevgili eşkıdemlerim ve tüm asistan arkadaşlarıma, bu süreci keyifli hale getiren, her ihtiyacımda yanımda olan Dr. Gizem Sevik, Dr. Duygu Şahin, Dr. Özge Can Bostan'a,

Desteklerini hep hissettiğim Dr. Cansu Budak, Emel Gedik, Fatma Soysal, Harika Gümgümcü ve Selime Kuş'a, en stresli anlarımda yanımda olan Kübra Çalış Yılmaz ve Eray Yılmaz'a,

Bu günlere gelmemde emeği en büyük olan başta annem Sakine Fincan, babam Ali Kemal Fincan ve biricik kardeşim Buğrahan Fincan'a, büyük bir aile olduğumuzu ve desteğini hep hissettiren annem Naime Küver'e,

Tüm yolları beraber yürüyüp beraber büyüdüğüm, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hayattaki en büyük şansım, sevgili eşim Soner Umut Küver'e sonsuz teşekkür ederim.

Begüm Küver
Temmuz 2019

ÖZET

Giriş ve Amaç: Son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) tedavi yöntemlerinden biri olan periton diyalizinde (PD) geçirilen peritonit atakları morbidite ve mortalitede artışa neden olan en önemli etkendir. Literatürde PD hastalarında bazal ve peritonit esnasında presepsin (PSP) düzeyleri bilinmemektedir. Bu çalışmada periton diyalizi hastalarında inflamatuar bir belirteç olan PSP molekülünün serum ve periton sıvısındaki bazal düzeyinin ve peritonit sırasındaki değişiminin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Şubat 2019 - Temmuz 2019 arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde takipli olan 30 PD hastası ve genel dahiliye polikliniğine başvuran 20 kontrol grubu dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, önceki peritonit öyküsü, SDBY nedeni, PD başlangıç zamanı, biyokimyasal tetkik sonuçları, PET sonuçları kaydedildi. Hastalardan kan ve diyalizat örnekleri ayrıldı. Örnek toplama süreci bittikten sonra serum ve diyalizat PSP, CRP ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeyi ölçümü yapıldı. Örnek alındıktan sonra hastalar ortalama 6 ay takip edildi ve peritonit epizodları kaydedildi. Hastaların serum ve periton sıvısı PSP düzeyleri ile klinik veriler, laboratuvar verileri, PET sonuçları, CRP ve IL-6 düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın %60'ı (n=18) kadın, %40'ı (n=12) erkek; medyan yaş: 54 yıl (37-81) saptandı. Kontrol grubunun ise %50'si kadın (n=10), %50'si erkekti (n=10). Medyan yaş ise 55,5 (39-68) yıl saptandı. Çalışmaya alınan hastaların serum ve diyalizat PSP ortanca değerleri sırasıyla 0,75 mg/L (0,18-5,33) ve 0,95 mg/L (0,17-5,45) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise serum PSP ortanca değeri 5,31 mg/L (3,08-5,48) olup, hasta grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). Serum CRP (0,74 vs 0,8 mg/L) ile IL-6 (2,8 vs 2,82 pg/ml) değerleri açısından iki grup benzerdi. Takip sırasında 3 hastada peritonit gelişti. Peritonit sırasında bakılan PSP, IL-6 ve CRP düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Serum PSP ile diyalizat PSP değerleri arasında pozitif korelasyon ($r= 0,5$, $p=0,001$) mevcutken, serum IL-6 ile CRP değerleri arasında ilişki bulunmadı. Serum IL-6 ile diyalizat IL-6 arasında ($r=0,4$, $p=0,01$) ve serum CRP ile diyalizat

CRP değerleri arasında pozitif korelasyon gösterildi (r =0,4, p=0,009). Serum PSP ile kreatinin, BUN ve fosfor arasında negatif korelasyon; albümin, kalsiyum, ALT ile hemoglobin arasında ise pozitif korelasyon mevcuttu. Serum PSP ile PET verileri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Diyalizat PSP değerleri ise sadece yaş ile negatif koreleydi (r= -0,45, p=0,01).

Sonuç: PD diyalizi hastalarında serum ve diyalizat sıvısında ilk kez PSP değerleri ölçülerek, beklenenin aksine sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. Az sayıda da olsa peritonit anında belirgin bir artış olmadığı gösterilmiştir. Ancak mevcut kısıtlılıklar nedeniyle daha büyük hasta gruplarında daha uzun takip süreli büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Periton diyalizi, presepsin, peritonit, inflamasyon

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Objective: Peritonitis episodes in peritoneal dialysis (PD), which is one of the treatment modalities for end stage renal disease (ESRD), are associated with increased morbidity and mortality. There is no data regarding presepsin (PSP) levels, baseline or during peritonitis in PD patients in current literature. In this study, we aimed to determine the basal level of serum and intraperitoneal PSP,which is an inflammatory marker, levels in PD patients and the change in peritonitis.

Materials and Method: Thirty PD patients were included in the study between February and July 2019 in the Department of Nephrology at Marmara University School of Medicine and 20 controls from the general internal medicine outpatient clinic. The demographic data, previous peritonitis episodes, the etiology of ESRD, the duration of PD treatment, laboratory results and the PET results of the patients were recorded. Serum and dialysate samples were obtained. After all the samples from the patients were collected, PSP, CRP and IL-6 were measured. Patients were followed for 6 months and peritonitis episodes were recorded. Serum and peritoneal PSP, CRP and IL-6 levels as well as clinical data, laboratory data, PET parameters were compared.

Results: Thirty patients were involved in this study and %60 (n=18) of them were women and %40 (n=12) of them were men. Median age of the patients was 54 (37-81) years. 20 people were included as the control group, %50 (n=10) of them were women, %50 (n=10) of them were men. Median age was 55,5 (39-68) years. Serum and dialysate PSP median values of the patients were 0,75 mg/L (0,18-5,33) and 0,95 mg/L (0,17-5,45). Serum PSP median value was 5.31 mg/L (3,08-5,48) in the control group and it was significantly higher than the patient group ($p<0,01$). Serum CRP (0,74 vs 0,8 mg / L) and IL-6 (2,8 vs 2,82 pg / ml) were similar in both groups. In the follow-up period, 3 patients had peritonitis. There was no significant difference in the levels of PSP, IL-6 and CRP during peritonitis. There was a positive correlation between serum PSP and dialysate PSP values ($r= 0,5$, $p = 0,001$), but no correlation was found between serum IL-6 and CRP values. There was a positive correlation between serum IL-6 and dialysate IL-6 ($r = 0,4$, $p = 0,01$) and between serum CRP

and dialysate CRP values (r = 0,4, p = 0,009). Serum PSP was negatively correlated with creatinine, BUN and phosphore; and positively correlated with albumin, calcium, ALT and hemoglobin. There was no significant relationship between serum PSP and PET parameters. Dialysate PSP values were only negatively correlated with age (r = -0,45, p = 0,01).

Conclusion: In PD dialysis patients, PSP values were measured for the first time in serum and dialysate fluid and were lower than healthy controls. There was no significant increase at the time of peritonitis. However, larger studies with more patients and longer follow-up period are needed in the future.

Keywords: Peritoneal dialysis, presepsin, peritonitis, inflammation

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
ÖZET ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) iv
TABLOLAR DİZİNİ viii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ x
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 Epidemiyoloji ve nedenleri 4
2.1.3 Kronik böbrek hastalığında mortalite ve morbidite 6
2.1.4 KBH ve inflamasyon 6
2.2 Periton Diyalizi 7
2.2.1 Tanım ve epidemiyoloji 7
2.2.2 Periton diyaliz fizyolojisi 8
2.2.3 Periton diyaliz tipleri 9
2.2.4 Periton diyalizinde diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesi 10
2.2.5 Peritoneal eşitleme testi 12
2.3 Periton diyalizinde enfeksiyonlar 13
2.3.1 Peritonit 13
2.3.2 Çıkış yeri enfeksiyonu ve tünel enfeksiyonu 19
2.4 Periton Diyalizinde İnflamasyon 20
2.5 Presepsin 22
2.6 CRP ve IL-6 24
3. GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1 Etik Kurul ve BAPKO 25
3.2 Çalışma Popülasyonu 25
3.3 Klinik ve Biyokimyasal Değerlendirmeler 25
3.3.1 PET protokolü 26

3.4 Periton Diyaliz Sıvısında ve Serumda PSP Ölçümü 27
3.5 Serum ve Periton Sıvısında IL-6, CRP ölçümü..... 27
3.6 İstatistiksel Analiz 28
4. BULGULAR 29
4.1 Demografik ve Laboratuvar Verileri 29
4.2 Presepsin ve Diğer Laboratuvar Verileri..... 32
5.TARTIŞMA VE SONUÇ 39
6.KAYNAKLAR 44

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı kriterleri

Tablo 2. GFH'a göre kronik böbrek hastalığı sınıflandırması

Tablo 3. Kronik böbrek hastalığı nedenleri

Tablo 4. Periton diyalizinde yeterlilik kriterleri

Tablo 5. Peritonitli hastalardan izole edilen etkenlerin sıklıkları

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Tablo 7. Periton diyaliz hasta verileri ve PET sonuçları

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun PSP, CRP ve IL-6 değerleri

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırması

Tablo 10. Bazalde ve peritonit sırasında bakılan değerler

Tablo 11. Hasta PSP, IL-6,CRP korelasyonu

Tablo 12. Presepsin düzeyi grupları ile parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 13. Presepsin düzeyi grupları ile laboratuvar verileri karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. CREDIT çalışmasında evrelere göre kronik böbrek hastalığı yüzdeleri

Şekil 2. Serum PSP ROC analizi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAH : Albumin atılım hızı

ABY : Akut böbrek yetmezliği

AKO : Albuminin kreatine oranı

APD : Aletli periton diyalizi

CCPD : Continuous cyclic peritoneal dialysis (Devamlı devirli periton diyalizi)

CREDİT : Chronic renal disease in Turkey

CRP : C reaktif protein

DM : Diyabetis mellitus

ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay

GFH : Glomeruler filtrasyon hızı

HD : Hemodiyaliz

HT : Hipertansiyon

IL : İnterlökin

İP : İntraperitoneal

KDIGO : Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

KDOQI : National Kidney Foundation Kidney Disease/ Dialysis Outcome and Quality Initiative

KVH : Kardiyovasküler hastalık

NPD : Nightly peritoneal dialysis (Gece periton diyalizi)

OD : Optik dansite

PCT : Prokalsitonin

PD : Periton diyalizi

PET : Peritoneal eşitleme testi

PSP : Presepsin

PSTR : Peritoneal solute transport rate (Peritoneal solüt transport hızı)

RA : Romatoid artrit

RRF : Rezidüel renal fonksiyon

RRT : Renal replasman tedavisi

SAPD : Sürekli ayaktan periton diyalizi

SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği

SVO : Serebrovasküler olay

TPD : Tidal periton diyalizi

TGF-β : Transforming growth factor-β

TND : Türkiye Nefroloji Derneği

UF : Ultrafiltrasyon

YBÜ : Yoğun bakım ünitesi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği sık görülen bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada ve ülkemizde renal replasman tedavisi (RRT) alan hasta sayısı giderek artmakta olup, ülkemizde son verilere göre periton diyalizi hasta oranı % 4,7 dir (1).

Kronik ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hasta grubunda artan morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birinin kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Tekrarlayan inflamasyon veya düşük dereceli uzun süreli kronik inflamasyon, kronik böbrek hastalarında ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık (KVH), kaşeksi ve anemi gibi komorbiditelerin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (2). Periton diyaliz (PD) hasta grubunda periton zarının uzun süreli diyalizat sıvısına maruz kalması ve tekrarlayan peritonit atakları nedeniyle, intraperitoneal ve sistemik inflamasyonda artış olduğu gösterilmiştir (3). Bu hasta grubunda intraperitoneal İnterlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (4).

Presepsin (PSP) 13 kDa büyüklüğünde glikoprotein yapıda yeni bir inflamatuar belirteçtir. PSP molekülünün birçok inflamatuar durum, kardiyovasküler operasyon, böbrek yetmezliği, hemofagositik sendrom ve enfeksiyonda arttığı gösterilmiştir (5-8). İtalya'da A.Clementi ve ark. yaptığı bir çalışmada kardiyak operasyon sonrasında 30 günlük ve 6 aylık mortalitenin prokalsitonine (PCT) oranla PSP değerleri ile daha iyi predikte edildiği bulunmuştur (5). Kore'de 2018 yılında yayınlanan Yang ve ark. yaptığı bir metaanalizde ise ilk 24 saat içerisinde örneklenen presepsin değerlerinin sepsiste mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir (9).

Peritonit; PD hastalarında sık görülen ciddi bir komplikasyondur (10). Peritonit ataklarının % 5'inden azı ölümle sonuçlansa da peritonit, PD hastalarının yaklaşık % 16'sında doğrudan ya da dolaylı ölüm nedenidir (10). PD hastalarında PSP düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu hasta grubundaki bazal presepsin düzeyleri, peritonit esnasındaki değişiklikler ve peritoneal PSP klirensi ile ilgili veri literatürde mevcut değildir. PD hastalarında sistemik ve peritoneal inflamasyon ve enfeksiyon belirteçleri olarak IL-6, PCT ve CRP kullanılmaktadır. Benzer şekilde mevcut belirteçler ile presepsin arasındaki ilişki bilinmediği gibi, PSP'nin peritoniti

öngörme ve erken teşhiste diğer belirteçler ile karşılaştırıldığı bir çalışma da mevcut değildir. Bu çalışmada PD hasta grubunda bazal PSP değerlerinin belirlenerek, peritonit esnasındaki değişikliklerin ortaya konulması, peritonitin erken tespiti ve dolayısıyla mortalite ve morbiditenin önlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1 Tanım ve sınıflandırma

Kronik böbrek hastalığı (KBH) üç aydan uzun süredir sağlık üzerine olumsuz etkisi olan, böbreğin yapısal ve fonksiyonel bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. 2012 yılında yayımlanan "Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease- KDIGO" rehberinde KBH kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 1). Bu rehbere göre KBH; etiyolojisine, glomerül filtrasyon hızına (GFH) ve albuminüri düzeyine göre sınıflandırılır. GFH'nin 60 ml/dk/1,73 m^2'nin altında olması böbrek yetmezliği, 15 ml/dk/1,73m^2 altında olması SDBY olarak tanımlanır (11). KBH, GFH'a göre 5 gruba ayrılır (Tablo 2).

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı kriterleri.

En az bir tanesi >3 aydır olmalı	
Böbrek Hasarının Belirteçleri	Albuminüri (AAH ≥ 30 mg/24 saat; AKO ≥30 mg/gr)
	İdrar sediment anormallikleri
	Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
	Histolojik olarak tespit edilmiş anormallikler
	Görüntülemeyle tespit edilmiş yapısal anormallikler
	Böbrek nakli hikayesi
GFH Azalması	GFH < 60 ml/dk/1,73m^2 (GFH kategorisi G3a- G5)

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

Tablo 2. GFH'a göre kronik böbrek hastalığı sınıflandırması.

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 derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ciddi derecede azalmış
G4	15-29	Ciddi derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği*

* Diyaliz tedavisi alıyorsa D eklenir.G: Grade, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı.

2.1.2 Epidemiyoloji ve nedenleri

KBH, tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı gün geçtikçe artan, farkındalığın düşük olduğu her yaşta görülen ciddi bir sağlık problemidir. Erken saptandığında önlenebilir veya ilerlemesinin geciktirilebilir olmasına karşın KBH erken ve orta evreleri genellikle asemptomatik olduğundan, sıklıkla buna olanak sağlamamaktadır. KBH nedenleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Kronik böbrek hastalığı nedenleri.

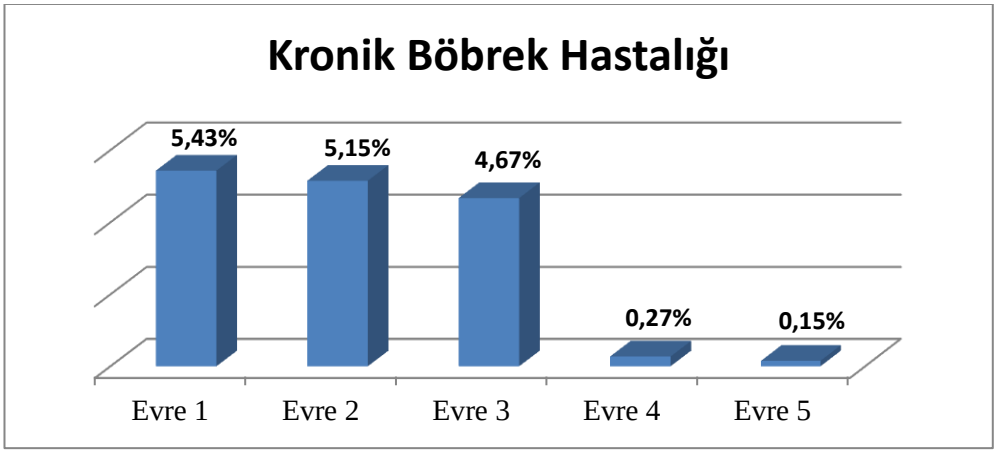
Glomerüler hastalıklar	Diyabet, otoimmün hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar, neoplaziler
Vasküler hastalıklar	Aterosklerozis, hipertansiyon, iskemi, vaskülit, trombotik anjiyopati
Tübülointerstisyel hastalıklar	İdrar yolu enfeksiyonları, taşlar, obstrüksiyon, ilaç toksisitesi
Kistik ve konjenital hastalıklar	Polikistik böbrek hastalığı

KBH etiyolojisi coğrafyaya, etnisiteye, yaş ve cinsiyete göre farklılıklar göstermekle birlikte ülkemizde Türkiye Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre ilk sırada diabetes mellitus (DM) , ikinci sırada hipertansiyon (HT) ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklar yer almaktadır. Diğer nedenler ise polikistik böbrek hastalığı, obstrüktif üropatiler, amiloidoz, tübülointertisyel nefrit ve renal vasküler hastalıklardır. Hastaların %12'sinde ise etiyoloji bilinmemektedir.

Yapılan çalışmalara göre dünyada KBH oranının %10 civarında olduğu tahmin edilmektedir (12, 13). 6 908 440 kişi ile yapılan bir metaanalizde KBH oranının %13 olduğu saptanmıştır (13). TND tarafından gerçekleştirilen CREDIT (Chronic renal disease in Turkey) çalışmasında ise Türkiye'de erişkinlerin %15,7'sinde KBH bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 1) (14).

TND 2017 verilerine göre RRT alan SDBY hastalarının prevalansı yıllar içinde bir artış trendi içinde olduğu görülse de son veriler bir plato oluşumunun başladığını düşündürmektedir, insidans ile ilgili olan trend ise prevalanstaki kadar net değildir. RRT gerektiren SDBY nokta prevalansı milyon nüfus başına 956 olarak saptanmıştır. Bu verilere göre 77 311 kişi RRT almaktadır, bu kişilerin % 76 HD, %20 transplantasyon ve % 4 PD alan hastalar olarak kayıt altına alınmıştır.

Şekil 1. CREDIT çalışmasında evrelere göre kronik böbrek hastalığı yüzdeleri.



2.1.3 Kronik böbrek hastalığında mortalite ve morbidite

KBH hastalarında biyolojik yaşlanmanın birçok prezantasyonu vardır (15). İlk olarak, diyaliz hastaları benzer yaştaki genel popülasyonla karşılaştırıldığında hızlanmış yaşlanmaya bağlı ölümlerde katlanarak artma görülmektedir (16). İkincisi, genel ve SDBY popülasyonlarını karşılaştıran büyük araştırmalar, SDBY popülasyonunda kardiyovasküler ile enfeksiyöz morbidite ve mortalite riskinin büyük ölçüde arttığını göstermiştir (17). Üçüncüsü, kırılganlık, bilişsel işlev bozukluğu, malnutrisyon, kaşeksi ve sarkopeni gibi birçok geriatrik sendrom, KBH veya SDBY hastalarında yaşla uyumsuz olarak sıkça görülmektedir (18).

KBH'nin ilk evrelerinden itibaren başta kardiyovasküler olaylara bağlı olmak üzere morbidite ve mortalite riskleri artmaktadır. KBH'lı hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda yüksek serum kreatinin düzeyleri ile KVH ilişkili veya ilişkisiz ölümler ve kardiyovasküler olaylarda artış olduğu saptanmıştır (19-21). Azalmış GFR ile ölüm riski, kardiyovasküler olay ve hospitalizasyon arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir (22, 23).

SDBY gelişen hastalarda böbrek yetmezliğiyle birlikte sistemik komplikasyonların gelişmesiyle morbidite ve mortalite oranları daha da artmaktadır. Ölümlerin yarısından fazlası kardiyovasküler olaylara bağlı olarak gelişmektedir. TND'nin 2017 yılı verilerine göre ülkemizde ölümlerin HD hastalarında %54'ü, PD hastalarında ise %53'i kardiyovasküler nedenlere bağlıdır. HD hastalarında geri kalan nedenler % 12 malignite, % 11 serebrovasküler olay (SVO) , % 11 enfeksiyon ve % 16'sı diğer nedenlerdir. PD hastalarında ise %18 enfeksiyon, % 13 malignite, % 9 SVO ve %7'si diğer nedenlerdir.

2.1.4 KBH ve inflamasyon

Sistemik düşük dereceli inflamasyonun kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, romatoid artrit (RA) gibi kronik hastalıklarda olduğu gibi KBH'da erken yaşlanma nedeni olduğu düşünülmektedir. Son dönem böbrek hastalığında sistemik inflamasyon, mortalite için belirlenmiş bir risk faktörüdür ve vasküler

kalsifikasyon ile diğer erken vasküler hastalıklar, depresyon, osteoporoz da dahil olmak üzere erken yaşlanmayla ilişkili olan diğer komplikasyonlar için bir katalizördür (24).

SDBY, bağışıklık sistemindeki çeşitli değişikliklerle ilişkilidir: hem antiinflamatuar hem de proinflamatuar sitokinler artmıştır (25). Sitokin birikimi, yetersiz böbrek klirensi ve artan üretim sonucu oluşur. KBH'da kronik inflamasyon Tümör nekroz faktörü (TNF)–alfa, IL-6, CRP ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeylerinde artış ile karakterizedir (16).

KBH hem sistemik inflamasyon hem immün yetmezlik ile aynı anda ilişkilidir. Sistemik inflamasyon, ateroskleroz, KVH, kaşeksi ve anemiye katkıda bulunurken, immün yetersizlik; aşılamaya verilen yanıtın bozulmasına ve enfeksiyonların görülme sıklığının ve şiddetinin artmasına neden olur (26).

SDBY'de sarkopenik obezite ve azalmış kas kitlesi inflamasyon belirteçlerinin ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (27). Düşük kemik yoğunluğu, SDBY'de inflamasyon ve yan etkiler ile ilgili olan bir başka yaygın özelliktir (28).

2.2 Periton Diyalizi

2.2.1 Tanım ve epidemiyoloji

PD, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanıldığı, kapillerlerdeki kan ve diyalizat arasında solütlerin difüzyonu ve hipertonik solüsyonların periton boşluğuna ultrafiltre olduğu bir diyaliz çeşididir. PD, SDBY hastalarında sırasıyla hemodiyaliz ve transplantasyondan sonra 3.sıklıkta kullanılan RRT'den biridir. 2017 TND verilerine göre ülkemizde PD alan hasta sayısı: 3346'dır, 2008 yılına kadar kullanımı artan bir tedavi yöntemi olup o yıldan itibaren her geçen yıl azalma eğilimindedir. Bu verilere göre PD hastalarının %52'si kadınken, PD'ye yeni başlayan hastaların %55'i erkek cinsiyetindedir. Tedaviye yeni başlayanların % 48'i 45-64 yaş aralığında olup mevcut hasta oranına benzerdir.

2.2.2 Periton diyaliz fizyolojisi

Periton, vücutta bulunan en büyük ve en kompleks seröz membrandır. Periton boşluğu, karın duvarını kaplayan pariyetal periton ile karın organlarını saran visseral periton arasındaki potansiyel bir boşluktur (29).

Periton membranı, histolojik olarak kapiller endotel, bazal membran, interstisyum ve mezotel hücrelerinden oluşur. Yüzölçümünün kesin büyüklüğü tartışılmış ve 0,55 m^2'den (bilgisayarlı tomografi tarama teknikleri kullanılarak tahmin edilen) 2,07 m^2'ye (otopsi verilerinden) kadar rakamlar bildirilmiştir (30). Anatomik olarak visseral, pariyetal, omental ve mezenterik kompartmanlara ayrılmıştır. Visseral periton, toplam yüzey alanının %60'ını kaplayan en büyük olandır. Mezenter ve omentum %30 katkıda bulunurken pariyetal periton toplam alanın sadece %10'unu kaplar. İlginç bir şekilde en küçük kısmın, çözünen maddelerin zar boyunca transportunda en çok katkıda bulunduğu düşünülmektedir (30).

Peritoneal membran, üzerinde bulunan kılcal damarlar sayesinde endojen diyaliz yapabilen bir zar olarak işlev görür. Bu zar boyunca atık ürünler ve fazla vücut sıvısı, glikoz veya diyaliz sıvısındaki başka bir ozmotik ajan tarafından indüklenen, ultrafiltrasyon (UF) olarak ifade edilen işlemle diyalizata geçer (31). Peritoneal solüt transportu vasküler yüzey alanıyla orantılıdır, bu alan sadece peritoneal kan damarlarının yoğunluğunu değil, aynı zamanda diyaliz sıvısıyla temas eden yüzey alanını da içerir (32). PD'de net UF, transkapiller UF ve peritoneal sıvı absorbsiyonu sonucu oluşmaktadır. PD'de UF için en önemli faktör osmotik basınç gradiyentidir. UF, ozmotik gradiyent, ozmotik iletkenlik (membranın ozmotik kuvvet birimi başına su taşıma kabiliyeti) ve sıvının periton boşluğundan emilmesi ile ilgilidir (33).

Solüt transportu iki şekilde gerçekleşir: difüzyon ve konveksiyon. Difuzyon, çözünen maddelerin konsantrasyon gradiyentine göre olmaktadır yani solütlerin yoğun olduğu ortamdan az yoğun olduğu ortama doğru geçişidir. Konsantrasyon gradiyenti ile doğru, solüt büyüklüğü ile ters orantılıdır. Konveksiyon ise solütlerin membran boyunca hareket ederken sıvıyla birlikte yer değiştirmesidir. UF ile doğru orantılıdır.

PD'de en çok kabul gören model por modelidir: Küçük porlar (40–50A°) solüt transportun çoğuna (üre, glikoz, sodyum, potasyum gibi küçük moleküller) izin verir. Çok küçük porlar, aquaporin-1'e karşılık gelir ve suyun seçici taşınmasına izin verir. Büyük porlar (250A°) sayıca daha azdır ve makromoleküllerin (protein, immunglobulin gibi büyük moleküller) taşınmasına izin verir (34).

2.2.3 Periton diyaliz tipleri

Periton diyalizinin iki çeşidi mevcuttur: Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) ve aletli periton diyalizi (APD).

SAPD: Bu diyaliz tipi manuel olarak gerçekleştirilen, periton boşluğunda sürekli olarak diyaliz sıvısının bulunduğu bir diyaliz yöntemidir. Karın içine sabit volümlü diyaliz sıvısı verilir ve diyalizat karın içinde yaklaşık olarak 4-6 saat bekletilir. Ardından hasta bu sıvıyı 20-30 dakikalık bir sürede boşaltır ve akabinde yeni bir diyaliz sıvısını tekrar periton boşluğuna verir. Bu işlem hasta tarafından günde 3-4 kez tekrarlanır.

Bir sonraki değişime kadar diyalizat periton boşluğunda kalır. Diyalizat akım hızının düşük olmasına karşın sistem basit, kullanışlı ve etkilidir. Diyalizat ve plazma arasında, transperitoneal olarak solütlerin konsantrasyon farkı doğrultusunda geçişleri zamana ve solütün molekül büyüklüğüne bağlıdır. SAPD'de diyalizatın uzun süre periton boşluğunda beklemesi bu transperitoneal dengelenme için yeterli zamanı sağlamaktadır.

APD: Bir makine aracılığıyla periton diyalizinin gerçekleştirildiği diyaliz yöntemidir. Başlıca CCPD (devamlı devirli periton diyalizi, continuous cyclic peritoneal dialysis), NPD (gece periton diyalizi, nightly peritoneal dialysis) ve tidal periton diyalizi (TPD) olmak üzere üç çeşidi bulunmaktadır. APD, daha iyi UF ve aktif yaşam sağlarken, daha az peritonit ve karın içi basıç artışına bağlı komplikasyon görülmektedir. Gece değişimlerinde osmotik ajan olarak glikoz tercih edilirken gündüz değişimlerinde ikodekstrin kullanılmaktadır.

Sık kullanılan CCPD'de geceleri bir makine ile diyalizat periton boşluğunda 1,5-3 saat tutularak üç-beş değişim yapılır. Gündüz ise diyalizat (14-16 saat) bekletilir gece periton sıvısı makine aracılığıyla boşaltılarak diyalize başlanır. NPD'de makine aracılığıyla diyalizat geceleri 20-60 dakika bekletilerek 8-10 değişim yapılır. Gündüzleri ise periton boş bekletilir. Bu sistemde diğerlerine göre daha fazla diyalizat (20 litreye kadar) kullanılır.

TPD'de ise NPD'ye benzemekle birlikte periton boşluğunda her zaman bir miktar diyalizat (genelde değişim hacminin yarısı-rezidüel volüm) bırakılır, diğer yarısı (tidal volüm) ise makine aracılığı ile 20-60 dakikada bir sık olarak değiştirilir. Rezidüel volüm periton zarı ile temasta olmasıyla, tidal volüm ise diyalizat-plazma gradiyentinin değişmesini sağlayarak solüt klirensine katkı sağlar.

2.2.4 Periton diyalizinde diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesi

Diyaliz tedavisi alan hastalarda diyaliz yetersizliği mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Her hasta ayrı olarak değerlendirilmelidir. Diyaliz yeterliliği değerlendirilmesinde klinik, biyokimyasal ve kinetik belirteçler kullanılır. Tablo 4'de özetlenmiştir (35).

Hastaya ait faktörler: cinsiyet, yaş, beden kitle indeksi, peritoneal membran transport özellikleri ve RRF'dir. Klinik belirteçler olarak hastanın fiziksel olarak kendini iyi hissetmesi ve iyi görünmesi, aktivitesinin yeterli olması, üremik semptomların bulunmaması, kan basıncının kontrollü olması, hastanın kuru ağırlığında olması, hospitalizasyon ihtiyacının az olması hastaların iyi diyaliz olduğunun göstergesidir.

Biyokimyasal belirteçler olarak ise eritropoetin kullanmadan hematokrit değerinin %25'in üzerinde olması, BUN düzeyinin 50-70 mg/dl olması, serum kreatinin seviyesinin 12 mg/dl'nin altında olması, serum albumin seviyesinin 3,5 g/dl'nin üstünde olması, serum kalsiyumunun 9,5-10,5 mg/dl olması, parathormon düzeyinin normalin iki katı seviyesinde olması, bikarbonat düzeyinin 22-26 mEq/L olması hasta açısından diyalizin yeterli olduğunu gösterir.

En sık olarak kullanılan kinetik belirteçler $Kt/V_{üre}$ ve haftalık kreatinin klirensi ölçümleridir. PD'deki klirens hedefleri, hastanın üre dağılım hacmine (V) göre normalize edilen haftalık üre klirensi (Kt) cinsinden belirlenir. K: Üretici firmaların in vitro koşullarda hesapladıkları klirenstir. T: Bir diyaliz seansının süresidir. V: Ürenin dağılım volümü, total vücut sıvısıdır. Mevcut kılavuzlar $Kt/V_{üre}$ hedefini en az 1,7 olarak hedeflemektedir.

Tablo 4. Periton diyalizinde yeterlilik kriterleri.

Klinik	İyi hissetme ve stabil kas kütlesi Anoreksi, bulantı, kusma, halsizlik semptomlarının olmaması Stabil sinir iletim hızı
Küçük solüt klirensi	$Kt/V_{üre}$ haftalık >1,7 Haftalık kreatinin klirensi >50 L/1,73 m²
Büyük solüt klirensi	Albumin klirensi < 0,15 ml/dk
Sıvı dengesi	Ödem, hipertansiyon ve postural hipotansiyon olmaması
Elektrolit balansı	Serum potasyum <5mmol/L
Nutrisyon	Günlük protein alımı >1,2 g/kg Günlük kalori alımı 35 kcal/kg/gün Serum albumin >3,5 g/L BKİ 20-30 kg/ m² Orta kol kas ölçümü stabilitesi
Asit-baz dengesi	Serum bikarbonat >24 mmol/l

BKİ: Beden kitle indeksi.

Periton diyalizde klirens $Kt/V_{üre}$ ve ayrıca CrCl/1,73 m² olarak ölçülebilir. Her iki klirens de bir peritoneal ve bir rezidüel renal klirensi içerir. Rezidü renal klirensi, PD'de hemodiyalizden daha uzun sürer ve toplam klirensin daha büyük bir bölümünü oluşturur. KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease/ Dialysis Outcome and Quality Initiative), Kanada ve Avrupa kılavuzları, diyaliz yeterlilik hedef değere ulaşmak için peritoneal ve renal Kt/V'nin eklenmesini önermektedir. 680 kişi ile yapılan prospektif CANUSA (Canada-USA) çalışmasında haftada 0,1 birim Kt/V (peritoneal+renal) artışı, relatif ölüm riskindeki %5'lik bir düşüşle ve haftada 5 L/1,73 m² kreatinin klirensinin artışı (peritoneal+renal) relatif ölüm riskinde %7

azalma ile ilişkilendirildi. CANUSA çalışma bulgularının daha ileri analizleri, toplamda küçük solüt klirensi yüksek olan hastaların sağkalım avantajının tamamen RRF'e bağlı olduğunu göstermiştir. Günde 250 ml idrar çıkışı artışı için, rölatif ölüm riskinde %36'lık azalma olmaktadır (35) .

2.2.5 Peritoneal eşitleme testi

Peritoneal eşitleme testi (PET), periton membran fonksiyonlarının yarı kantitatif değerlendirildiği bir testtir. PET, küçük solütlerin peritoneal taşınma hızı ve UF kapasitesini yaklaşık olarak ölçer. Küçük solütlerin transport hızı periton yüzeyindeki etkin şekilde perfüze edilmiş kılcal damarların sayısına bağlıdır. 4 saat içinde ultrafiltre edilen hacim, glikoza bağlı ozmotik iletkenliğin bir fonksiyonu ve glikoz osmotik gradiyentinin dağılma hızıdır.

Bir gece bekleme sonrası (8 ile 12 saat) diyalizat sıvısı boşaltılır ve 2 litre %2,27 glikoz torbası 10 dakika boyunca hasta sırtüstü pozisyonda yatarken verilir. 10 dakika sonra boşaltma torbası içine 200 ml boşaltılır-karıştırılır ve başlangıçtaki diyalizat numunesi alınır. 4 saatlik bekleme süresinin sonunda diyalizat boşaltılır ve ölçülür, net volüm kaydedilir. Diyalizat ve plazmadaki glikoz, kreatinin konsantrasyonları ve başlangıç diyalizattaki glikoz konsantrasyonu ölçülür. Sonuçlar, diyalizat-plazma solüt konsantrasyonu oranı (D/P) ve 4.saatte diyalizat glikozu-başlangıçtaki glikoz konsantrasyon oranı (D4/D0) olarak ifade edilir. Kreatinin için D/P oranı arttıkça, küçük solütlerin transport oranı da artar. Kreatinin için D/P oranlarına veya glikoz için D/D0'ya göre hastalar düşük, düşük-orta geçirgenlik, yüksek-orta geçirgenlik ve yüksek geçirgenlik olarak sınıflandırılır (35).

Yüksek geçirgenlik: Kreatinin ve üre için en hızlı ve tam bir dengelenme sağlar, çünkü nispeten büyük bir etkili peritoneal yüzey alanına ve/veya yüksek instrinsik membran geçirgenliğine sahiptirler. Bununla birlikte, UF için osmotik gradiyentlerini hızla kaybederler, çünkü diyalizat glikozu yüksek geçirgen membrandan kana karışır. Bu nedenle, yüksek geçirgenlikliler en yüksek D/P kreatinin, D/P üre ve D/P sodyum değerlerine sahiptir ancak düşük net UF ve D/D0 glikoz değerlerine sahiptir. Ayrıca,

daha yüksek diyalizat protein kayıpları vardır ve bu nedenle serum albümin değerleri düşük olma eğilimindedir.

Düşük geçirgenlik: Üre ve kreatinin için daha yavaş ve daha az bir dengelenme sağlar, bu da düşük membran geçirgenliğini ve/veya küçük etkili peritoneal yüzey alanını yansıtır. Böylece D/P kreatinin, D/P üre ve D/P sodyum oranına ve iyi net UF ile birlikte yüksek D/D0 glikoza sahiptirler. Diyalizat protein kayıpları daha düşüktür ve serum albümin değerleri daha yüksek olma eğilimindedir.

Düşük-orta ve yüksek-orta geçirgenlik: UF ve protein kayıpları orta değerdedir (36).

PET; Modifiye PET (%3,86'lık solüsyon bir kullanılması ve 4 saat sonra boşaltma), mini-PET (%3,86'lık bir solüsyon kullanılması ve 1 saat sonra boşaltma), ve çift-mini-PET (sırayla % 1,36'lık ve % 3,86'lık bir solüsyon uygulayarak, her biri 1 saat sonra boşaltılır) dahil olmak üzere farklı şekillerde yapılabilir.

2.3 Periton diyalizinde enfeksiyonlar

2.3.1 Peritonit

PD hastalarında sık görülen, ciddi bir komplikasyondur. Peritonit oranları ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Peritonit ataklarının %5'inden azı ölümle sonuçlansa da PD hastalarının %16'sının ölüm nedenidir (10). PD'de teknik başarısızlığın önde gelen nedeni ve önemli bir morbidite sebebidir. Şiddetli veya uzun süreli peritonit, peritoneal membranın yapısına ve fonksiyonuna zarar vererek membran yetersizliğine yol açar (37) .

2.3.1.1 Peritonitte tanı

Peritonit tanısı için aşağıdaki üç bulgudan en az ikisi mevcut olmalıdır:

a. Periton enflamasyonun semptomları ve belirtileri: En yaygın semptom karın ağrısıdır bazen çok hafif olabilir. Diğer semptomlar, bulantı, kusma, diyare, ateş ve üşümedir.

b. Bulanık peritoneal sıvı ve artmış hücre sayısı olması: Peritonit tanısı için alınan sıvı örneğinde hücre sayısı mikrolitrede 100'den fazla lökosit ve bunun %50'den fazlası nötrofil olmalıdır. Çoğu hastada, karın semptomları ve bulanık periton sıvı birlikteliği antimikrobiyal tedavinin başlanması için yeterli kanıttır. Bununla birlikte, bulanık periton sıvısı, beyaz kan hücresi sayısındaki bir artıştan ziyade diğer faktörlere de (fibrin, kan, nadiren malignite veya şilöz) bağlı olabilir. Bazen, sıvı uzun süreli bir bekleme süresinden sonra peritonit yokluğunda bulanık görünür. Tersine, nispeten saydam bir periton sıvısı da peritoniti tamamen dışlamaz.

c. Periton sıvısında bakterilerin gram boyaması veya kültürü ile gösterilmesi: Peritonit şüphesi olan hastalarda pozitif peritoneal sıvı kültürlerinin görülme sıklığı kültür tekniğine bağlıdır. Kültür negatif peritonit, peritonit vakalarının % 20'sinden fazla olmamalıdır. Alınan periton sıvısı hızlıca kültüre gönderilmelidir; bununla birlikte, oda sıcaklığında veya bir süre buzdolabında tutulan enfekte olmuş sıvı, sıklıkla patojenik organizmaları arttırır. Hemen laboratuvara göndermek mümkün değilse, ekili kültür şişeleri ideal olarak 37°C'de inkübe edilmelidir. Kültür için gönderilen periton sıvısının hacmi, daha büyük hacimler pozitif kültür olasılığını arttırdığından en az 50 mL olmalı, alınan örnek 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilmelidir. Klinik peritonitli hastalardan alınan diyalizat örneklerinin %70-90'ı 24-48 saat içinde belirli bir organizma için pozitif kültür verir. Bazı organizmalar için daha fazla zamana ihtiyaç olabilir. PD hastalarında peritonite neden olan etkenler Tablo 5'te gösterilmiştir (36).

Tablo 5. Peritonitli hastalardan izole edilen etkenlerin sıklıkları.

Kültür	Sıklık
Gram pozitif organizmalar	%40-50
-Staphylococcus aureus	%11-12
-Koagülaz negatif stafilokoklar	%12-30
Gram negatif organizmalar	%20-30
-Pseudomonas	%12-15
-Escherichia coli	%6-10
Fungal	%2-4
Mikobakteri	%1
Polimikrobiyal	%10
Kültür negatif	%15

2.3.1.2 Peritonit bulaş yolları

1. İntraluminal yayılım: Diyaliz set bağlantısı yapılırken oluşan teknik hatalardan kaynaklanmaktadır. Bu, bakterilerin kateter lümeni yoluyla periton boşluğuna geçmesine yol açar. Bu yolla tipik olarak bulaşan mikroorganizmalar *Koagülaz negatif Stafilokoklar ve difteroidlerdir.*

2. Periluminal yayılım: Deri yüzeyinde bulunan bakterilerin periton boşluğuna peritoneal kateter yoluyla girmesi ile oluşmaktadır. Genellikle bu şekilde bulaşan mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus* (*S.aureus)* veya *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*)'dır.

3. Enterik yayılım: İntestinal kökenli bakterilerin bağırsak duvarı boyunca hareket ederek periton boşluğuna girmesiyle meydana gelmektedir. Bu, diyarede ve strangüle herni durumlarında görülebilir. Sıklıkla neden olan mikroorganizmalar *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli (E.coli)'* dir.

4. Jinekolojik yayılım: Çok nadir görülür. Mikroorganizmalar vajinadan tuba uterinalar ile, asendan yolla peritona ulaşıp peritonite neden olabilirler. Bazı *Candida* peritonitleri bu şekilde oluşmaktadır.

5. Hematojen yayılım: Daha az görülür. Peritona uzak bir bölgeden kan akımı yoluyla gelen bakterilerin peritonu enfekte etmesi ile meydana gelmektedir. Bu yolla bulaşan organizmalar *Streptekok* ve *Stafilokoklardır* (36).

2.3.1.3 Peritonitte tedavi

Peritonit tanısı konulduğunda uygun mikrobiyolojik örnekler alındıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisinin mümkün olan en kısa sürede başlanması gerekmektedir. Ampirik antibiyotik rejimleri merkeze özgü olmalı ve hem gram pozitif hem de gram negatif organizmaları kapsamalıdır. Gram pozitif organizmaların vankomisin veya birinci kuşak sefalosporin, gram negatif organizmaların üçüncü kuşak sefalosporin veya bir aminoglikozid ile kapsanması önerilmektedir (10).

Hiçbir antibiyotik rejiminin ampirik tedavi olarak diğerlerine üstün olduğu kanıtlanmamıştır (38), ancak bir glikopeptid (vankomisin veya teikoplanin) ve seftazidim kombinasyonu, bir metaanalizde diğer rejimlere göre daha üstün bulunmuştur (39). Antibiyotik rejimleri, kültür sonuçları elde edilir edilmez, genellikle 48 saat içinde düzenlenir. Tercih edilen uygulama yolu, hasta sistemik sepsis özelliklerine sahip değilse intraperitonealdir (İP). İP gentamisin, 0,6 mg/kg/gün dozunda uygulanabilir (serum konsantrasyonunun <2 mg/L olması amaçlanır); İP vankomisin ayrıca serum vankomisin seviyesini 15 μg/ml'nin üzerinde tutmayı amaçlayan 15 ile 30 mg/kg'lık bir dozda 5-7 günde bir aralıklarla uygulanabilir. İP sefalosporin sürekli (her bir değişimde) veya günde bir doz olarak uygulanır.

Organizma metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ise veya penisilin/sefalosporin alerjisi olan hastalar için, vankomisine rejimin bir parçası olarak devam edilir. Kültür negatifse, ampirik tedaviye klinik bir cevap olduğu varsayılarak 2 hafta devam edilmelidir. Gram negatif bir organizma tanımlanırsa, antibiyotik rejimi duyarlılığa göre düzenlenir. Yapılan çalışmalarda gram negatif organizmalar için, aminoglikozitler, seftazidim, sefepim veya karbapenemin etkili

olduğunu gösterilmiştir (40-42). Aminoglikozid kullanımının gram negatif organizmalar üzerine iyi bir etkinliği olmasına karşın geri dönüşü olmayan ototoksisite ve vestibüler toksisite etkisinden dolayı endişeler mevcuttur. Bu ajanların RRF üzerindeki etkisine ilişkin çelişkili kayıtlar olmakla birlikte, ciddi peritonit atakları RRF'i olumsuz yönde etkilemektedir. Ampirik tedavide birinci basamakta kullanılırlarsa, alternatif ajanlara erken dönemde geçiş ile uzun süreli aminoglikozit etkilerinden kaçınılması tavsiye edilmektedir (35). Güncel kılavuzda; *Koagülaz negatif Stafilokok* ve *Streptokok* peritonitinde 14 gün, *S.aureus, Pseudomonas-Stenotrophomonas* türleri ve diğer gram negatif bakteriler ile miks üremesi olan peritonit vakalarında 21 gün tedavi yapılması, kültür negatif peritoniti olan hastalarda ise antibiyotik tedavisinin 14 günden az olmaması önerilmektedir.

2.3.1.4 Peritonit terimleri ve kateter çekilme endikasyonları

Rekürren peritonit: Bir önceki atak tedavisinin tamamlanmasından sonraki 4 hafta içinde gerçekleşen ancak farklı bir organizma ile olan peritonit atağıdır. (10)

Relaps peritonit: Bir önceki atak tedavisinin tamamlanmasından sonraki 4 hafta içinde aynı organizma ile ortaya çıkan peritonit atağıdır. (10)

Repeat (tekrarlayan) peritonit: Bir önceki atak tedavisinin tamamlanmasından en az 4 hafta sonra aynı mikroorganizmayla peritonit atağı olmasıdır. (10)

Refrakter peritonit: Peritonitte 5 gün uygun antibiyotik sonrasında tedavi yanıtı olmamasıdır. (10)

Kateter ile ilişkili peritonit: Çıkış yeri veya tünel enfeksiyonun eşlik ettiği peritonittir.

Kateter çekilme endikasyonları ise aşağıda sıralanmıştır:

- Refrakter peritonit
- Relaps peritonit
- Refrakter çıkış yeri enfeksiyonu ve tünel enfeksiyonu
- Fungal peritonit

- Repeat peritonit, mikobakteri peritoniti, multiple enterik organizmalara bağlı peritonitte de kateter çekilmesi düşünülebilir.

Relaps peritonit: Genel öneri primer enfeksiyonda olduğu gibi tedavi etmektir ancak altta yatan nedeni açıklığa kavuşturmaya çalışmak gerekir. Örneğin, relaps enfeksiyon nedeni *S.aureus* ise perikateter enfeksiyonu araştırılmalıdır. *Enterokok* veya gram negatif organizmalar nüks nedeni ise, intraabdominal hastalık veya apse olasılığı düşünülmelidir. Bazı organizmalar (*Koagülaz negatif Stafilokoklar* dahil) enfeksiyonun nüksetmesine neden olabilecek biyofilm üretir. Enfeksiyon tedavi edilmeden önce PD kateterinin değiştirilmesine dikkat edilmelidir. Çoğu birimdeki mevcut uygulama yeni bir kateter takılmadan önce 3 hafta tedaviye devam edilmesi yönündedir (35).

Fungal peritonit: Sıklıkla hastaneye yatış ve hemodiyalize geçişi gerektiren, yüksek mortaliteye sahip, ciddi bir PD komplikasyonudur. Amfoterisin B kimyasal peritonite ve ağrıya neden olduğu için periton içine verilmemelidir. Uygun antifungal tedavi, kateterin çıkarılmasından sonra en az 2 hafta sürdürülmelidir.

2.3.1.5 Peritonit risk faktörleri ve önlenmesi

Çıkış yeri ve kateter-tünel enfeksiyonları, PD ile ilişkili peritonit için predispozan risk faktörlerdir (43). Bu nedenle birçok önleme stratejisi, çıkış yeri ve kateter tünel enfeksiyonlarının görülme sıklığını azaltmayı amaçlamakta, peritonit riskini azaltmak için enfeksiyonunun hemen tedavi edilmesini önermektedir. Bazı çalışmalar çıkış yeri çevresindeki cilde günlük mupirocin krem uygulaması ile yapılan profilaksinin, *S.aureus* çıkış yeri enfeksiyonu ve muhtemelen peritonitin azaltılmasında etkili olduğunu doğrulamaktadır. Güncel ISPD kılavuzunda kateter takılmadan önce ve kolonoskopi, invaziv jinekolojik işlemler öncesi antibiyotik verilmesini önermektedir.

Verilen eğitimin, PD enfeksiyon riski üzerinde önemli bir etkisi vardır. Ancak PD eğitiminin nasıl, nerede, ne zaman ve kim tarafından yapılması gerektiğine rehberlik eden kanıtlar eksiktir (44). Güncel kılavuzda PD eğitiminin hemşireler tarafından uygun nitelik ve deneyime sahip olarak yapılması tavsiye edilmektedir.

Temel olarak, tüm PD eğitim hemşireleri, yeterli eğitimi almalı, yeni bilgiler ışığında kendini güncellemelidir. Her program, hastaya PD'nin prosedürünü ve teorisini öğretmede izlenen yerleşik bir müfredata sahip olmalıdır. Eğitim sonunda hastanın pratik becerilerini test etmek gerekmektedir. Diyaliz değişimi sırasında çıkış yeri bakımı ve el hijyeninin önemi hasta eğitimi sırasında vurgulanmalıdır.

Değiştirilebilir peritonit risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

1. Sosyal nedenler: Sigara içmek, PD ünitesinden uzakta yaşamak, evcil hayvan beslemek

2. Medikal nedenler: Obezite, hipoalbuminemi, depresyon, hipokalemi, D vitamini takviyesinin eksikliği ve invaziv girişimler

3. Diyaliz ilişkili nedenler: Önceki HD öyküsü, hastanın seçimi olmamasına rağmen PD alması, biyouyumlu sıvılar, eğitim eksikliği, ıslak kontaminasyon

4. Enfeksiyon ilişkili nedenler: Önceki çıkış yeri enfeksiyonu ve nazal S.aureus taşıyıcılığı

2.3.2 Çıkış yeri enfeksiyonu ve tünel enfeksiyonu

Çıkış yeri enfeksiyonu, uzun süreli PD'nin önemli bir komplikasyonudur. Genellikle belirgin eritem veya eritem varlığına bakılmaksızın çıkış bölgesinden akıntı olması ile şüphelenilir. Pürülan akıntı varlığında tedavi verilmelidir (45). Pürülan akıntı olmaksızın perikateter eritemi enfeksiyonun erken göstergesi olabilir. Ancak aynı zamanda alerjik bir cilt reaksiyonu olabilir veya yakın zamanda yerleştirilmiş bir kateterde veya katetere travma sonrası ortaya çıkabilir (46). Normal görünen bir çıkış yerinden elde edilen pozitif kültür ise enfeksiyondan ziyade kolonizasyonun göstergesidir. En sık bulaşıcı organizma *S.aureus*'tur. *S.aureus* veya *P.aeruginosa'nın* neden olduğu çıkış yeri enfeksiyonları, sıklıkla eşlik eden tünel enfeksiyonları ile ilişkilidir (47).

Bir tünel enfeksiyonu, subkutan yol boyunca eritem, ödem, endürasyon veya hassasiyet şeklinde ortaya çıkabilir. Genellikle bir çıkış yeri enfeksiyon varlığında

meydana gelir, ancak tek başına da oluşabilir. Çıkış yeri enfeksiyonun tünele yayılması klinik veya ultrasonla değerlendirilebilir ancak sonografik çalışmalarda gösterildiği üzere, genellikle klinik olarak gizlidir (48).

2.4 Periton Diyalizinde İnflamasyon

Sistemik inflamasyon, artmış inflamatuar sitokinler ile karakterize olan, ileri böbrek yetmezliğinin bir özelliğidir ve daha kötü bir sağkalımı öngörür (49). Serum CRP ve IL-6, inflamatuar yükü ölçmek ve PD hastalarında adverse etkileri tahmin etmek için en sık kullanılan belirteçlerdir. PD hastalarında sistemik inflamasyonun tahmini prevalansı, kullanılan tahlilin duyarlılığının yanı sıra, inflamatuar belirteçlerin tipine ve cut off değerine bağlı olarak %12 ile %65 arasında değişmektedir (50). PD ve HD hastaları arasında inflamatuar yük farklılığı ile ilgili ikna edici kanıt bulunamamıştır (50).

İnflamasyon nedenleri komplekstir, diyaliz ile ilişkili faktörler ve renal fonksiyonda azalmaya bağlı faktörler olarak kategorize edilebilir. Bu faktörler birbirleri ile etkileşime girerek sistemik ve intraperitoneal inflamasyona yol açarlar (51). RRF, SDBY'li hastalarda inflamatuar aktivitenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Önceki çalışmalar, diyaliz hastalarında RRF ile inflamatuar yük arasında negatif bir ilişki olduğunu bildirmiştir (52, 53).

CRP, tanımlanan ilk akut faz proteinidir ve hepatositlerde sentez edilir. Sistemik inflamasyonu ve doku hasarını gösteren sensitif bir belirteçtir (54). CRP'nin üretimi, esas olarak IL-6'nın transkripsiyonel aktiviteleri ile düzenlenir. Öte yandan, IL-6 bir pleotropik sitokindir ve etkisini sadece immünolojik sistem üzerinde değil aynı zamanda hematolojik ve endokrin sistemler üzerinde de gösterir. T hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması, B hücreleri tarafından immünoglobülin üretimi ve akut faz proteininin hepatik sentezinin uyarılması (CRP, haptoglobin, fibrinojen dahil) ile sonuçlanan soluble IL-6 reseptörüyle etkileşime girerek inflamatuar yanıtı aktive eder (55).

PD hastalarında sistemik inflamasyon; kardiyovasküler, metabolik ve mutrisyonel yan etkiler ile ilişkilidir. Bunlar klinik olarak hızlandırılmış ateroskleroz,

vasküler kalsifikasyon, kas kaybı, anoreksi ve eritropoetin direnci şeklinde görülebilmektedir (56). Çok sayıda çalışma inflamasyonun (CRP ve IL-6 ile ölçülen), hem HD hem de PD hastalarında mortalite ve kardiyovasküler sonuçları olduğunu göstermektedir (57). 246 SAPD hastası ile yapılan bir çalışmada artmış CRP düzeyinin artmış mortalite ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (58). 240 PD hastasının benzer bir prospektif çalışmasında, CRP'nin diğer risk faktörlerinden (albümin ve homosistein) bağımsız olarak kardiyovasküler olayları öngördüğü ileri sürülmüştür (59). Benzer şekilde IL-6'nın PD hastalarında güçlü bir belirteç olduğu da gösterilmiştir. Pecoits-Filho ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hem IL-6'nın hem de soluble IL-6 reseptörünün 173 PD vakasında sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (60). Çok merkezli bir çalışmada ise, sistemik ve intraperitoneal inflamasyonun iki farklı süreci temsil ettiği ve sadece plazma IL-6 konsantrasyonunun hasta sağkalımını öngördüğü gösterilmiştir. CRP'ye benzer şekilde, bazal serum IL-6 düzeyleri, PD hastalarında bağımsız olarak çeşitli kardiyovasküler olayları öngörmektedir (61).

Diyalizat IL-6 konsantrasyonları, aynı zamanda hastanın sağkalımı ile bağlantılı olan peritoneal küçük solüte transport hızındaki (PSTR) değişkenlikle ilişkilidir (49). PSTR'nin önemli bir belirleyicisi, sistemik inflamasyondan ve komorbid durumlar ve artan mortalite ile olan ilişkisinden büyük ölçüde bağımsız olan lokal IL-6 üretimi ile ölçülen intraperitoneal inflamasyondur. Hem klinik hem de deneysel kanıtlar, sürekli olarak yüksek veya artan bir PSTR olarak tespit edilen inatçı intraperitoneal inflamasyonun, peritoneal zarı ilerleyen fibrozise yatkınlaştıracağı görüşünü desteklemektedir (62).

PD çözeltisinin biyouyumluluğuna bakılmaksızın, PD'nin uzun süreli olması, inflamasyon derecesini arttırır. BalANZ çalışmasının alt grup çalışmaları, serum ve diyalizat IL-6 konsantrasyonunun, peritonit oluşumundan bağımsız olan hem geleneksel hem de biyouyumlu çözeltilerde 24 ay boyunca önemli ölçüde arttığını gösterdi (61, 63).

Peritonit, PD hastalarında enflamasyonu şiddetlendiren bir diğer önemli faktördür. Ayrıca, Lai ve arkadaşları, nötrofil sayımlarının ve proinflamatuar sitokinlerin (diyalizat IL-1, IL-6, Transforming growth factor-β (TGF-β)), klinik

remisyondan sonra bile, sırasıyla 3 hafta ve 6 haftada yüksek kaldığını bildirmiştir (64). Peritonit sonrası peritoneal sitokinlerin sürekli salınımı, peritoneal membranın yapısını ve işlevini değiştirmeye devam edebilir.

Önemli olarak, PD hastaları, muhtemelen sürekli yüksek glikoz yüküyle ilgili olarak zaman içinde hem visseral hem de derialtı yağ kütlesinde bir artış yaşarlar (65). Bu nedenle, adipoz dokunun sadece bir enerji deposu değil, aynı zamanda PD hastalarında inflamatuvar sitokin kaynağı olduğunun bilinmesi esastır.

2.5 Presepsin

İlk olarak 2004 yılında bulunan ve bir konağın enfeksiyona verdiği yanıtta arttığı gösterilmiş olan yeni ve gelecek vaat eden bir inflamatuar biyobelirteçtir (66). Soluble CD14 (sCD14) olarak da bilinen PSP 13 kDa büyüklüğünde glikoprotein yapıdadır. Esas olarak monositler ile makrofajların hücre yüzeyi üzerinde eksprese edilir (67). sCD14, hepatositler tarafından salgılanır. Lipopolisakkarit (LPS) komplekslerine ve LPS-bağlayıcı proteinlere yüksek afiniteli bir reseptör olarak görev yapar (68). İnflamasyon sırasında lipoprotein bağlayıcı kompleksten ayrılır (69). CD14, mikroorganizmalara karşı inflamatuar reaksiyonu başlatmak için toll like reseptör 4 (TLR4) spesifik proinflamatuar sinyal kaskadını aktive eder. İnflamasyon sırasında plazma proteazları, PSP olarak bilinen sCD14 alt tipi oluşturmak için sCD14 bölünmesini aktive eder (68).

Molekül ağırlığına dayanarak glomerulus tarafından filtrelendiği ve proksimal tübüler hücreler içinde katabolize edildiği düşünülmektedir (70). Teorik olarak, böbrek fonksiyonu azaldıkça presepsin düzeylerinde artış olacağı öne sürülmüştür(70). 2014 yılında yapılan bir çalışmada, ölçülen GFR ve hemoglobin düzeylerinin yüksek PSP düzeyleriyle anlamlı şekilde korele olduğu ortaya konulmuştur (7). HD alan hastalar hariç, PSP değerlerinin ölçülen GFR ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. PSP seviyeleri, HD alan hastalarda, şiddetli sepsis veya septik şok bulunan hastalarda görülen değerlere benzer şekilde belirgin olarak yüksek bulunmuş, HD almayan hastalarda ise PSP düzeyleri GFR azaldıkça artmıştır (7).

PSP normalde sağlıklı bireylerin serumunda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ve hastalığın şiddetine göre bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak artar (71). PSP seviyesi özellikle sepsiste olmak üzere hastane ilişkili pnömoni, akut pyelonefrit gibi enfeksiyonlar sırasında da artar (72, 73). PSP seviyesinin, bakteriyemi ile birlikte IL-6 ve PCT'den önce yükseldiği ve bu belirteçler ile karşılaştırıldığı çalışmalarda sepsis tanısında duyarlılık ve özgüllükte üstün olduğu gösterilmiştir (71, 74). PSP tanısal, erken prognostik değere sahiptir ve septik hastalarda erken mortalite belirtecidir (75). Daha şiddetli sepsise, daha yüksek PSP seviyeleri eşlik eder ve sürekli yüksek presepsin seviyeleri, olumsuz prognoz öngörür. PSP seviyelerinin düşmesi, bir anlamda, patojenlerin temizlenmesini yansıtabilir. Bu nedenle, hem PSP değerlerinin kendisi hem de PSP'in klirens oranı nispeten ideal prognostik biyobelirteçlerdir. Bir çalışmada sepsis tedavi etkinliğini ve prognozu değerlendirmek için PSP ve PSP'in klerens oranının dinamik olarak izlenmesinin PCT takibinden daha iyi olduğu gösterilmiştir (76). Sistemik enfeksiyonlarda beyaz küre, CRP ve PCT'den daha spesifik olan PSP, hastane ilişkili pnömonide de hastalık şiddetini ve kısa süreli mortalite öngörmede potansiyel bir belirteç olarak gözlemlenmiştir (73).

Genaralize püstülar psoriazisli hastalarda yapılan bir çalışmada PSP'nin enfeksiyonlu hastalara benzer oranlarda yükseldiği gözlemlenmiştir (77). Genel olarak RA hastalarında PSP seviyeleri sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmaktadır. RA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada PSP bakteriyel enfeksiyon teşhisinde RA hastalığı aktivitesinden bağımsız olarak kullanılabilecek umut verici bir belirteç olarak değerlendirilmiştir (78). Başka bir çalışmada PSP, RA'lı hastalarda yüksek RA aktivitesi olsa bile hastalık aktivitesi ile enfeksiyonlar arasında ayrım yapmak için faydalı bulunmuştur (79). Benzer şekilde plevral effüzyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada ampiyem ve parapnömonik effüzyonu olanlarda PSP düzeyleri CRP'ye benzer şekilde yüksek bulunmuştur (80).

Başka bir çalışmada ise postoperatif kalp transplantasyonu sonrası prokalsitonin aksine antitimosit globülinden de etkilenmeyerek enfeksiyon evaluasyonunda anlamlı bulunmuştur (81). Travma hastalarında yapılan bir çalışmada PSP değerlerinin travmada yükselmediği saptanmış, böylece enfeksiyon saptamada her iki

durumda da yükselen beyaz küre, PCT ve CRP'den üstün bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (82).

PD hastalarında periton sıvısında presepsin seviyelerinin klinikte kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. PSP'in peritoniti öngörme ve erken teşhiste diğer belirteçler ile karşılaştırıldığı bir çalışma da mevcut değildir. Bu çalışmada PD hasta grubunda bazal PSP değerleri belirlenmesi ile peritonit esnasındaki değişikliklerin ortaya konulması amaçlanmaktadır. PSP birçok alanda klinik kullanıma girebilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

2.6 CRP ve IL-6

CRP: Hepatositler tarafından üretilen, ancak lokal olarak renal tübüler hücrelerde eksprese edilebilen bir akut faz reaktanıdır (83). CRP, inflamasyonun hassas bir belirteci olmasına rağmen, spesifik değildir. Obezite, sigara içimi, diabetes mellitus, üremi, hipertansiyon gibi çeşitli durumlarda yüksek CRP seviyeleri tanımlanmıştır (84). CRP gibi inflamasyon biyobelirteçleri KBH erken evrelerinde bile artmaktadır ve KBH ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (85). PD hastalarında yapılan bir çalışmada mortalite ile ilişkili bulunmuştur (58).

IL-6: Hem pro-inflamatuar, hem de anti-inflamatuar etkilere sahiptir. T hücreleri, B hücreleri, monositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, mezengial hücreler ve çeşitli tümör hücreleri tarafından sentezlenen çok işlevli bir sitokindir. İnflamasyon yanıtı ve akut faz reaksiyonlarındaki rolünün yanı sıra çeşitli dokuların hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. IL-6'nın PD hastalarında inflamasyonu ve sağkalımı gösterdiği çok sayıda çalışma mevcuttur (57, 60, 61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul ve BAPKO

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakülesi Etik Kurulu tarafından 07.12.2018 tarihinde onaylandı (Protokol no: 09.2018.818). Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı (BAPKO) tarafından desteklenmiştir (Proje no: SAG-C-TUP-130219-0019).

3.2 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya, Şubat 2019 - Temmuz 2019 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde takip edilen 30 PD hastası ve genel dahiliye polikliniğine başvuran 20 sağlıklı kontrol dahil edildi. Romatolojik hastalığı, malignitesi, aktif enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Peritonit geçiren hastalar ayrıca değerlendirildi. Sağlıklı kontroller ise malignitesi, aktif enfeksiyonu ve/veya inflamasyonu olmayan, böbrek fonksiyonu normal kişilerden seçildi.

3.3 Klinik ve Biyokimyasal Değerlendirmeler

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçümleri, SDBY nedeni, ek hastalıkları, PD tipi, PD'ye başlama tarihi, PD süresi, peritonit öyküsü, daha önce HD alıp almadığı, 24 saatlik idrar miktarları ile diyaliz rejimleri kaydedildi. Hastaların poliklinik kontrolü sırasında yapılmış tetkiklerinden biyokimya, hemogram değerleri kaydedildi. Beden kitle indeksi (BKİ) Du Bois formülüne göre, kilo (kg)/boy (m^2) olarak hesaplandı.

Hastaların diyaliz yeterliliğini değerlendirmek amacıyla yapılan standart PET'den D/P Kreatinin, D4/D0 Glikoz, UF, transport özellikleri, $KT/V_{üre}$, değerleri kaydedildi. PD hastaları ve peritonit geçiren hastaların diyalizat sıvısından ve kandan

10'ar ml örnek alındı. Örnekler 10 dakika süreyle 3000 x g santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında -80 °C'de uygun koşullarda saklandı.

Hastaların 6 aylık izlem süresince peritonit geçirip geçirmedikleri takip edildi. Peritonit geçiren hastalardan yeniden kan ve diyalizat örnekleri toplandı.

3.3.1 PET protokolü

1. Hasta bir gece öncesinde normal periton diyalizi değişimini yapar, 8-12 saatlik bekleme zamanı sonrası diyalizatı boşaltmadan hastaneye gelir.

2. Hasta oturur pozisyonundayken 20 dakika süresince diyalizat boşaltılır ve volüm kayıt altına alınır.

3. İki litre % 2,27 glikoz torbası 10 dakika boyunca hasta sırtüstü pozisyonda yatarken periton boşluğuna verilir. Hasta her 2 dakikada bir sağa-sola çevirilerek verilen solüsyonun rezidüel diyalizat ile karışması sağlanır.

4. İnfüzyon tamamlanmasını takiben 200 ml diyalizat drene edilir. Diyalizattan 10 ml örnek alınması sonrasında kalan, periton boşluğuna tekrar verilir.

5. Test süresince hastanın dolaşması sağlanır.

6. İkinci saatte tekrar 200 ml diyalizat boşaltılır ve 10 ml örnek alınması sonrası kalanı peritona tekrar verilir. Aynı anda 10 ml kan örneği alınır.

7. Dördüncü saatte hasta oturur pozisyonundayken diyalizatın tümü 20 dakika boyunca boşaltılır. Torba karıştırılması sonrası 10 ml'lik son örnek alınır.

8. Drene edilen volüm ölçülür ve alınan örnek sıvılar (30 ml) volüme eklenir.

9. Diyalizat ve plazmadaki glikoz, kreatinin konsantrasyonları ve başlangıç diyalizattaki glikoz konsantrasyonu ölçülür.

10. Dördüncü saat diyalizat kreatinin, plazma kreatinin konsantrasyonuna oranı (D/P kreatinin) ve 4. saat diyalizat glikozun, 0. saat diyalizat glikoz konsantrasyonuna

oranı (D4/D0 glikoz) hesaplanır. Bu değerlere göre hastanın peritoneal geçirgenlik özelliği belirlenir.

3.4 Periton Diyaliz Sıvısında ve Serumda PSP Ölçümü

Hastaların diyaliz sıvıları ve kan örnekleri toplandıktan sonra -80°C'de saklandı. PSP düzeyi, Human Presepsin (PSPN) kiti ile ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi 0,024 mg/L, tespit aralığı 0,03 - 9 mg/L idi.

PSPN kiti ile çalışmaya başlanmadan önce tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve örnekler kit talimatlarına göre hazırlandı. Tüm örneklerin sıcaklığı oda sıcaklığına getirildi. Test kuyusuna 40 µl örnek, ardından PSPN, antikor 10 µl ve Streptavidin-HRP 50 µl eklendi. Hafifçe çalkalayarak, 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. 30 kez dilue edildi, 5 kez yıkama yapıldı. 50 µl kromogen A ve ardından kromogen B 50 µl kuyuya eklendi, 37℃'de 10 dakika inkübe edildi. Tüm kuyulara 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. 15 dakika içerisinde 450 nm dalga boyunun altında optik dansitesi (OD değeri) ölçüldü. Standart eğri kullanılarak örneklerin OD değerleri değerlendirildi ve konsantrasyonları hesaplandı.

3.5 Serum ve Periton Sıvısında IL-6, CRP ölçümü

IL-6: Hastaların diyaliz sıvıları ve kan örnekleri toplandıktan sonra -80°C'de saklandı. IL-6 düzeyi, Human IL-6 PicoKine kiti ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi <0,3 pg/ml, tespit aralığı 4.69-300 pg/ml idi.

IL-6 kiti ile çalışmaya başlanmadan önce tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve örnekler kit talimatlarına göre hazırlandı. Tüm örnekler oda sıcaklığına getirildi. Tüm kuyulara 100 µl eklendi. Oda sıcaklığında 120 dakika inkübe edildi. Her kuyuya, Biotinylated Anti-Human IL-6 antikorundan 100 ul eklendi ve oda sıcaklığında 90 dakika inkübe edildi. Ardından 3 kez yıkandı. 90 µl renk değiştirme solüsyonu eklenerek karanlıkta 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Her kuyuya

100 µl durdurma Solüsyonu eklendi. Reaksiyonun durmasından sonraki 30 dakika içinde, OD absorbans 450 nm'de bir mikroplaka okuyucu ile okundu.

CRP: Hastaların diyaliz sıvıları ve kan örnekleri toplandıktan sonra -80°C'de saklandı. Human High Sensitivity C-Reactive Protein kiti ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Kitin sensitivitesi 0,005 mg/L, tespit aralığı 0,005-0,1 mg/L idi.
Testten önce, örnekler oda sıcaklığına (20-25 ° C) getirildi. Dilue edilen örneklerden 10ul kuyulara koyuldu. Ardından tüm kuyulara 100ul enzim konjugatı eklendi. Oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edildi. Kuyular üç kez 300 ul 1X yıkama tamponu ile yıkandı. Tüm kuyulara 100 ul TMB substratı eklendi. Oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi ve sonrasında 50ul stop solüsyonu eklendi. 15 dakika içinde ELISA okuyucusundaki absorbans 450 nm'de okundu.

3.6 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Stata 15.1 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile; sürekli değişkenler ise ortanca, minunum-maksimum değerler şeklinde ifade edildi. İki grup arasındaki farkın analizinde; parametrik olmayan Mann-Whitney U, Kruskal Wallis testleri ve normal dağılmayan sürekli değişkenler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi, kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için Ki-kare testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkileri belirlemek için lojistik regresyon yapıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Demografik ve Laboratuvar Verileri

Çalışmaya 30 PD hastası ve 20 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların %60'ı (n=18) kadın, %40'ı (n=12) erkek; medyan yaş: 54 yıl (37-81) saptandı. Kontrol grubunun ise %50'si kadın (n=10), %50'si erkekti (n=10). Medyan yaş ise 55,5 (39-68) yıl saptandı. Hastaların BKİ'si, kontrol grubuna göre yüksek (26,2 vs 24,9 kg/m^2, p:0,04) bulundu. Bel/kalça oranı hasta grubunda belirgin olarak daha fazlaydı (0,94 vs 0,85, p:0,02). Hastaların demografik verileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hastaların altta yatan KBH nedenleri, 11 hastada HT (%36,6), 6 hastada glomerulonefrit (%20) , 2 hastada DM (%6,6) , 1 hastada polikistik böbrek (%3,3), 1 hastada geçirilmiş piyelonefrit (%3,3) iken, 9 (% 30) hastada etiyoloji bilinmiyordu. Dört (%13,3) hastada DM saptanırken, kontrol grubunda ise 2 (%10) kişide mevcuttu. Hasta grubunda 25 (%83,3), kontrol grubunda ise 2 (%10) kişide hipertansiyon saptandı.

Ondört hasta (%46,6) PD tedavisine başlamadan önce hemodiyalizde takip edilmekteydi. Hastaların ortalama periton diyaliz süresi 51±42 (2-166) aydı. Üç (%10) hasta APD, 27 (%90) hasta SAPD tedavisi almaktaydı. Yirmi hastada (%66,6) rezidüel renal fonksiyon mevcuttu. PET sonuçlarına göre periton geçirgenliği açısından incelendiğinde hastalar; yüksek geçirgen 8 (%27,5), yüksek orta geçirgen 14 (%48), düşük orta geçirgen 1 (%3,45) ve düşük geçirgen 6 (%20) olarak sınıflandırıldı. Hasta verileri ile diğer PET sonuçları Tablo 7'de özetlenmiştir. Onaltı (%53) hastada peritonit öyküsü mevcuttu. Hastaların 6 aylık takibinde ise 3 (%10) hastada yeni peritonit epizodu gelişti.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.

	Hasta	Kontrol	p değeri
Yaş (yıl)	54,5 (37-81)	55,5 (39-68)	>0,05
Cinsiyet			
Kadın	18	10	>0,05
Erkek	12	10	
BKİ (kg/m^2)	26,2 (19-40)	24,9 (18-32)	**0,04**
Bel/Kalça oranı	0,94 (0,78-1,24)	0,85 (0,72-1,04)	**<0,01**
HT			
Var	25	2	**<0,01**
Yok	5	18	
DM			
Var	4	2	>0,05
Yok	26	18	

Değerler ortanca (minumum-maksimum değerler) olarak ifade edilmiştir.
BKİ: Beden kitle indeksi, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon.

Tablo 7. Periton diyaliz hasta verileri ve PET sonuçları

	Değerler
Kronik böbrek hastalığı nedeni	
Bilinmeyen	9
Diabetes mellitus	2
Hipertansiyon	11
Glomerülonefrit	6
Polikistik böbrek hastalığı	1
Piyelonefrit	1
PD öncesi hemodiyaliz alanlar	
Var	14
Yok	16
Periton diyalizi tipi	
APD	3
SAPD	27
Rezidüel renal fonksiyon	
Var	20
Yok	10
Takipte peritonit geçirme durumu	
Var	3
Yok	27
Önceden peritonit geçirme durumu	
Var	16
Yok	14
Transport tipi	
Yüksek geçirgen	8
Yüksek orta geçirgen	14
Düşük orta geçirgen	6
Düşük geçirgen	1
$KT/V_{üre}$	2,05 ± 0,43
D/P Kreatinin	0,7 ± 0,11
D4/D0 Glikoz	0,29 ± 0,07
UF miktarı (ml)	742 ± 302

Değerler ortalama ± standart sapma veya hasta sayısı olarak verilmiştir.
APD: Aletli periton diyalizi, SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi, UF: Ultrafiltrasyon.

4.2 Presepsin ve Diğer Laboratuvar Verileri

Çalışmaya alınan hastaların serum ve diyalizat PSP ortanca değerleri sırasıyla 0,75 mg/L (0,18-5,33) ve 0,95 mg/L (0,17-5,45) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise serum PSP ortanca değeri 5,31 mg/L (3,08-5,48) olup, hasta grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$). Serum CRP (0,74 vs 0,8 mg/L) ile IL-6 (2,8 vs 2,82 pg/ml) değerleri açısından iki grup arasında fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunun PSP, CRP ve IL-6 değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun diğer laboratuvar verileri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun PSP, CRP ve IL-6 değerleri.

	Hasta	**Kontrol**	**p değeri**
Serum PSP (mg/L)	0,75 (0,18-5,33)	5,31 (3,08-5,48)	**<0,01**
Diyalizat PSP (mg/L)	0,95 (0,17-5,45)		
Serum CRP (mg/L)	0,74 (0,04-1,3)	0,8 (0,46-0,96)	>0,05
Diyalizat CRP (mg/L)	0,87 (0,17-1,29)		
Serum IL-6 (pg/ml)	2,8 (2,43-5,5)	2,82 (2,48-4,18)	>0,05
Diyalizat IL-6 (pg/ml)	4,42 (2,26-5,94)		

Değerler ortanca (minumum-maksimum değerler) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırması.

Parametreler	Hasta	Kontrol	p değeri
AST (U/l)	13 (7-27)	18,5 (13-35)	**<0,01**
ALT (U/l)	12 (4-30)	20,5 (8-57)	**<0,01**
BUN (mg/dl)	54,5(39-97)	13(10-22)	**<0,01**
Kreatinin (mg/dl)	8,55 (4,7-12,9)	0,75 (0,55-0,96)	**<0,01**
Albumin (g/dl)	3,65 (2,7-4,3)	4,35 (3,8-5)	**<0,01**
Kalsiyum (mg/dl)	8,8(6,7-10,5)	9,75 (9,2-10,7)	**<0,01**
Fosfor (mg/dl)	4,7 (3,5-7)	3,35 (2,3-4,2)	**<0,01**
Lökosit (x 10^3/µl)	7,5 (4-16)	6,25 (3,6-9,6)	**<0,01**
Hemoglobin (g/dl)	10,9 (6,5-12,9)	14 (11,7-15,6)	**<0,01**
Trombosit (x 10^3/µl)	271 (65-438)	236 (149-331)	0,12

Değerler ortanca (minumum-maksimum değerler) olarak ifade edilmiştir.

Takip süresince 3 hastada peritonit gelişti. Peritonit sırasında bakılan bakılan PSP, IL-6 ve CRP düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı. Bazalde ve peritonit sırasında bakılan değerler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Bazalde ve peritonit sırasında bakılan değerler.

	Serum PSP	Diyalizat PSP	Serum IL-6	Diyalizat IL-6	Serum CRP	Diyalizat CRP
Hasta 1						
Normal	0,32	0,54	2,97	4,25	0,78	1,14
Peritonit	1,21	5,4	2,76	4,26	0,87	1,29
Hasta 2						
Normal	4,83	5,22	4,06	5,21	0,55	0,37
Peritonit	0,69	0,22	3,41	4,72	0,61	0,95
Hasta 3						
Normal	0,26	0,17	2,83	4,72	0,63	1,1
Peritonit	0,68	0,63	2,64	2,77	0,89	1,05
p değeri	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

PSP: Presepsin.

Çalışmaya alınan hastalar ek hastalıklarına göre değerlendirildi. Hipertansiyonu olan PD hastalarında diyalizat PSP değerleri daha yüksekti (1,54 vs 0,4 mg/L, p=0,03). Ancak diyabet olan ve olmayan hastaların serum ve diyalizat PSP'leri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (0,62 vs 0,75 mg/L, 1,3 vs 0,59 mg/L).

Serum PSP ile diyalizat PSP değerleri arasında pozitif korelasyon (r= 0,5, p=0,001) mevcutken, serum IL-6 ile CRP değerleri arasında ilişki bulunmadı. Serum IL-6 ile diyalizat IL-6 arasında (r=0,4, p=0,01) ve serum CRP ile diyalizat CRP değerleri arasında pozitif korelasyon gösterildi (r =0,4, p=0,009) (Tablo 11). Serum PSP ile kreatinin (r= -0,5, p<0,01), BUN (r= -0,6, p<0,01) ve fosfor (r= -0,4, p<0,01) arasında negatif korelasyon; albümin (r= 0,5, p<0,01), kalsiyum (r=0,5, p<0,01), ALT (r= 0,3, p<0,01) ile hemoglobin (r= 0,6, p<0,01) arasında ise pozitif korelasyon mevcuttu. Serum PSP ile PET verileri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Benzer şekilde hastalar Kt/V_{total} değerine göre 1,7'nin üstü ve altı olarak sınıflandırıldığında da PSP düzeyleri benzerdi. Diyalizat PSP değerleri ise sadece yaş ile negatif koreleydi (r= -0,45, p=0,01).

Diğer parametreler değerlendirildiğinde hasta grubunda serum ve diyalizat PSP değerleri ile cinsiyet, BKİ, bel/kalça oranı, KBY nedeni, HD öyküsü, diyaliz tipi, rezidüel renal fonksiyon, peritonit öyküsü, geçirilmiş peritonit sayısı, PD süresi ve periton zarı transport tipleri arasında korelasyon saptanmadı.

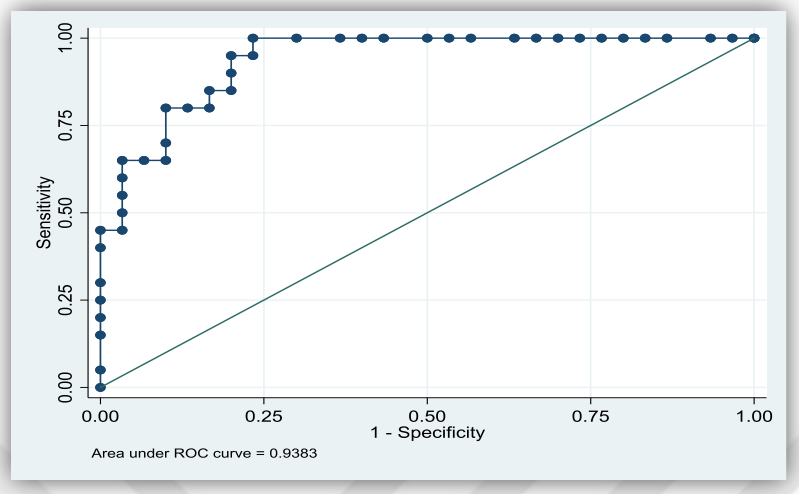
Tablo 11. Hasta PSP, IL-6,CRP korelasyonu.

		Serum PSP	**Diyalizat PSP**	**Serum IL-6**	**Diyalizat IL-6**	**Serum CRP**	**Diyalizat CRP**
Serum PSP	**r**	1,0000					
	p*						
Diyalizat PSP	**r**	0,5443	1,0000				
	p*	**0,0019**					
Serum IL-6	**r**	0,1602	0,2508	1,0000			
	p*	0,3978	0,1813				
Diyalizat IL-6	**r**	0,2212	0,1101	0,4244	1,0000		
	p*	0,2402	0,5625	**0,0194**			
Serum CRP	**r**	-0,0764	0,1089	0,2301	-0,1054	1,0000	
	p*	0,6882	0,5668	0,2213	0,5794		
Diyalizat CRP	**r**	-0,1437	-0,1346	0,1880	-0,0758	0,4681	1,0000
	p*	0,4487	0,4782	0,3197	0,6905	**0,0091**	

IL-6: İnterlökin 6, PSP: Presepsin.

Hasta ve sağlıklı grupta ROC analizi yapılarak %95 sensitivite, %80 spesifite ile serum presepsin 3,88 mg/L cut off değeri olarak belirlendi. Serum PSP ROC analizi Şekil 2'de gösterilmiştir. 24 hasta serum PSP düşük 0,66 mg/L (0,18-3,4), 6 hasta ise yüksek PSP 4,96 mg/L (4,27-5,33) değerine sahipti. İki grup arasında demografik veri ve pet özellikleri arasında anlamlı fark saptanmadı, Tablo 12'de karşılaştırma yapılmıştır. Laboratuvar değerleri kıyaslandığında düşük PSP düzeyi olan grupta BUN (56 vs 49 mg/dl, p=0,02) yüksek iken, diyalizat PSP (0,68 vs 5,05 mg/L, p=0,01) ve diyalizat IL-6 (4,06 vs 4,99 pg/ml, p<0,01) değerleri daha düşüktü. Tablo 13'de iki grubun laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır.

Şekil 2. Serum PSP ROC analizi



Cut off belirlenmesi ardından yapılan binary lojistik regresyon analizinde serum PSP ile diyalizat IL-6 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,02). Diyalizat IL-6 seviyesindeki her bir birim artış, serum PSP'in yüksek olma riskini 10,7 kat arttırmaktadır. Bu model varyansı %34 oranında açıklayabilmektedir.

Tablo 12. Presepsin düzeyi grupları ile parametrelerin karşılaştırılması

	Düşük PSP (<3,88mg/L)	Yüksek PSP (≥3,88mg/L)	p değeri
Yaş, yıl	60 (38-81)	45 (37-58)	>0,05
Cinsiyet			
Kadın	15	3	>0,05
Erkek	9	3	
BKİ (kg/m^2)	26,2 (19,8-40,3)	27 (22,7-37)	>0,05
Bel/kalça oranı	0,99 (0,78-1,24)	0,93 (0,84-0,94)	>0,05
PD süresi, ay	40,5 (2-131)	46,5 (5-166)	>0,05
PD tipi			
APD	1	2	>0,05
SAPD	23	4	
PD öncesinde HD			
Var	12	2	>0,05
Yok	12	4	
Rezidüel renal fonksiyon			
Var	15	5	>0,05
Yok	9	1	
$Kt/V_{üre}$			
1,7 ve üstü	20	4	>0,05
1,7'nin altı	4	1	
Transport Tipi			
Yüksek	7	1	
Yüksek-orta	11	3	>0,05
Düşük-orta	1	0	
Düşük	5	1	
Önceden geçirilmiş peritonit			
Var	12	4	>0,05
Yok	12	2	

Değerler hasta sayısı ve/veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.
APD: Aletli periton diyalizi, BKİ: Beden kitle indeksi, HD: Hemodiyaliz, PD: Periton diyalizi, PSP: Presepsin, SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi.

Tablo 13. Presepsin düzeyi grupları ile laboratuvar verileri karşılaştırılması.

	Düşük PSP (<3,88mg/L)	Yüksek PSP (≥3,88mg/L)	p değeri
BUN (mg/dl)	56,5(39-97)	49(42-53)	**0,02**
Kreatinin (mg/dl)	8,3(4,7-13,9)	9,6(6,03-11,3)	>0,05
AST (U/L)	13(7-27)	14,5(12-18)	>0,05
ALT (U/L)	13,5(4-30)	11(7-15)	>0,05
Albumin (g/dl)	3,7(2,4-4,3)	3,6(3,4-3,9)	>0,05
Kalsiyum (mg/dl)	8,95(6,7-10,5)	8,7(8-10)	>0,05
Fosfor (mg/dl)	4,75(3,5-7)	4,6(3,6-6)	>0,05
Lökosit (x 10^3/µl)	7,5(4,8-16)	7,3(4-10)	>0,05
Hemoglobin (g/dl)	10,8(6,5-12,9)	11,2(10,5-12,7)	>0,05
Trombosit (x 10^3/µl)	268(65-464)	297(174-372)	>0,05
Diyalizat PSP (mg/L)	0,68(0,2-5,45)	5,05(0,4-5,42)	**0,01**
Serum IL-6 (pg/ml)	2,71(2,43-5,5)	3,32(2,6-4,7)	>0,05
Diyalizat IL-6 (pg/ml)	4,06(2,26-5,63)	4,99(4,5-5,9)	**<0,01**
Serum CRP (mg/L)	0,81(0,08-1,3)	0,55(0,04-1,17)	>0,05
Diyalizat CRP (mg/L)	0,85(0,17-1,29)	0,93(0,5-0,99)	>0,05

Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.
PSP: Presepsin.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Peritonit ve inflamasyon, periton diyaliz hastalarında tedavi başarısını etkileyen, morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli faktörlerdendir. Peritonit atağından sonraki ilk ayda içerisinde enfeksiyon ve diyaliz sonlanımına bağlı olarak ölüm riski belirgin şekilde artmış ve daha sonraki 6 aya kadar da belirgin bir şekilde artmaya devam etmiştir (86). Bu nedenle peritonitin erken tespiti hızlı müdahale ve tedavi başarısı açısından büyük önem taşımaktadır. Yakın dönemde PSP molekülünde erken dönemdeki artış ile sepsis tanısında başarılı bir şekilde kullanıldığını gösteren pek çok çalışma vardır (71, 74, 87). Ancak başlangıçta yapılan çalışmaların çoğunda böbrek yetmezliği olan hastalar dışlanmış olup, böbrek yetmezliğindeki presepsin değerleri ile ilgili bilgiler yetersizdir. Yakın dönemde hemodiyaliz hastalarındaki presepsin değerleri ile sepsis arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma yapılmış olup, literatürde PD hastalarında kan ve periton sıvısındaki normal presepsin düzeyleri ile enfeksiyon sırasındaki değişiklikleri inceleyen bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu verilerden yola çıkarak, inflamatuar bir belirteç olan presepsinin PD hastalarındaki bazal ve peritonit anındaki düzeylerinin belirlenmesi ve peritonit tanısındaki yerini göstermeyi amaçladık.

İn vivo aktivitesi net olmasa da, presepsinin glomerül tarafından filtre edildiği, reabsorbe edildiği ve proksimal tübüler hücrelerin içinde katabolize olduğu varsayılmaktadır (70). Böbrek fonksiyonu azaldıkça PSP düzeylerinin arttığı öne sürülmüştür. Chenevier-Gobeaux ve ark. akut enfeksiyon olmadan acile başvuran ve glomerüler filtrasyon hızı <60 olan hastaların çoğunda PSP düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir (70). Behnes ve ark. yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında yaptığı çalışmada, PSP seviyelerinin serum kreatinin seviyeleri ve böbrek replasman tedavi gün sayısı ile anlamlı şekilde korele olduğunu bildirmiştir (88). Nakamura ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise YBÜ'de böbrek yetmezliği gelişen hastalar sepsis olan ve olmayan olarak incelendiğinde, PSP değerlerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada PSP düzeyinin sadece böbrek yetmezliği olmayan ve erken evre ABY hastalarında sepsis tanısında kullanılabileceği ortaya konulmuştur (89). Aynı grubun bir başka çalışmasında ise evre 3 böbrek yetmezliği olan hasta grubu incelendiğinde,

PSP ve PCT değerlerinin enfeksiyondan bağımsız olarak böbrek yetmezliği olmayan gruba göre daha yüksek olduğu ve PSP ile PCT konsantrasyonlarının akut böbrek yetmezliği ile korele şekilde yükseldiği gösterilmiştir (90). Bu nedenle sepsis tanısında PSP molekülü ile böbrek fonksiyonu arasındaki ilişkiyi dikkatlice değerlendirmek gerekmektedir. Bahsedilen çalışmalarda acil servis veya YBÜ'de takip edilen hastalar incelenmiş olup, daha başka çeşitli faktörler de presepsin düzeylerini etkilemiş olabilir. Ayrıca çalışmaların çoğunda hastaların bazal PSP düzeyleri bilinmeyip, örnekler hastane takibi sırasında alınmıştır. Literatürde spesifik olarak PD hastalarının bazal veya enfeksiyon sırasındaki PSP düzeylerini değerlendiren bir çalışma ise bulunmamaktadır. Biz de bu sebeple çalışmamızda rutin poliklinik muayenesine başvuran periton diyaliz hastalarının bazal serum ve diyaliz PSP düzeyini ölçerek, enfeksiyon anındaki değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladık.

Hemodiyaliz hastalarında PSP düzeylerinin değerlendirildiği bazı çalışmalar mevcuttur. Saito ve ark. enfeksiyonu olmayan HD hastalarını incelediklerinde ortalama PSP değerini 1252 ± 451 pg/ml olarak saptamış, dahası düzeylerin böbrek nakli sonrası erken dönemde böbrek fonksiyonları düzeldikçe azaldığını göstermişlerdir (91). Nagata ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı bir çalışmada enfeksiyon olmaksızın böbrek yetmezliği ilerledikçe PSP düzeylerinin arttığı ancak özellikle HD hastalarında çok yüksek değerlere ulaştığı görülmüştür. Böbrek yetmezliği olmayan septik hastalarda PSP değerleri 400-600 pg/ml arasında rapor edilirken, bu çalışmada HD hastalarındaki ortalama PSP değeri 1160 (1070–1400) pg/ml olarak ölçülmüştür. Radulescu ve ark. 49 HD hastasında diyaliz seansı sonrasında PSP değerlerinde azalma olduğunu göstermiş ancak diyaliz sonrası değerleri hala 695 pg/ml gibi böbrek yetmezliği olmayan hastalardaki septik değerler ile benzer saptanmıştır (92). Dolayısıyla mevcut literatür ışığında rutin HD hastalarındaki PSP değerlerinin, böbrek yetmezliği olmayan hastalardaki sepsis/septik şok değerleri kadar yüksek olduğunu söylemek mümkündür. Bizim çalışmamızda ise PD hastaları incelendiğinde, HD hastalarının aksine, serum PSP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (0,75 vs 5,31 mg/L, $p<0,01$). Hastaların diyalizat PSP değerleri ise serum PSP değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunduğundan (0,95 vs 0,75 mg/L, $p<0,01$), bu durumun

serum PSP'nin sıvı değişimleri sırasında peritona geçişinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda serum PSP ile kreatinin, BUN ve fosfor arasında negatif korelasyon; albümin, kalsiyum, ALT ve hemoglobin arasında ise pozitif korelasyon saptanmıştır. Bulgularımız değerlendirildiğinde, serum PSP ile BUN ve kreatinin arasında bulunan negatif korelasyon, mevcut literatür ile çelişmektedir. Normal popülasyonda böbrek fonksiyonları bozuldukça PSP değerleri artmaktadır. Ancak çalışmamızda diyalizat PSP değerlerinin seruma göre daha yüksek olması, PD hastalarında PSP molekülünün sürekli olarak diyalizata geçişi nedeniyle bu lineer ilişkinin bozulduğunu düşündürmektedir. Mevcut verilerimiz PD hasta özellikleri göz önüne alınarak değerlendirildiğinde, BUN, kreatinin ve fosforu yüksek olup, albümin, hemoglobin ve ALT değeri düşük olan yani yetersiz diyaliz ve/veya malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz olma olasılığı yüksek hasta grubunda serum PSP değerlerinin daha düşük olması beklenmektedir. Tam tersi de benzer şekilde geçerlidir. Yani BUN, kreatinin ve fosforu düşük; albümin, hemoglobin ve ALT değerleri yüksek dolayısıyla iyi diyaliz olduğunu varsaydığımız grupta ise serum PSP değerleri daha yüksek olacaktır. Bu veriler normal koşullarda karaciğerden sentez edilen PSP molekülünün, yetersiz diyaliz ve/veya malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu varlığında artmış inflamasyona sekonder olarak sentezinde azalma olduğu hipotezini akla getirmektedir.

Literatürde çeşitli çalışmalarda sepsis tanısı için PSP cut off değerleri araştırılmış ve böbrek fonksiyonu normal hastalarda genel olarak 400-600 pg/ml seviyeleri arasında rapor edilmiştir (71, 93). Ancak böbrek yetmezliği ve diyaliz hastalarındaki eşik değerler normal popülasyona oranla çok yüksek olduğundan, bu hasta grubunda 600 pg/mL'lik bir değer yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda cut-off değeri olarak 3,88 mg/L belirlenmiş olup, hastalar bu değere göre ikiye ayrılarak incelendi. İki grup arasında demografik veriler ve pet testi özellikleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak laboratuvar değerleri kıyaslandığında düşük PSP düzeyi olan grupta BUN (56 vs 49 mg/dl, p=0,02) yüksek iken, diyalizat PSP (0,68 vs 5,05 mg/L, p=0,01) ve diyalizat IL-6 (4,06 vs 4,99 pg/ml, p<0,01) değerleri daha düşüktü. Mevcut veriler korelasyon analizlerimizdeki serum PSP ile diyalizat PSP, diyalizat IL-6 ve BUN arasındaki ilişki ile uyumludur.

Çalışmamızda serum PSP ile yaş arasında korelasyon saptanmazken, diyalizat PSP değerleri ile yaş arasında negatif bir korelasyon saptandı (r= -0,45, p=0,01). Literatürde yaş ile PSP arasındaki ilişkiye dair veriler yetersiz ve çelişkili olup, Chenevier-Gobeaux ve ark. yaptığı bir çalışmada serum PSP değerleri 70 yaş ve üzerindeki hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (70). Bizim hasta grubumuzda ise yaş ile diyalizat PSP değerleri arasındaki negatif ilişki, yaşlı hastalarda periton membran geçirgenliğinin azalması ile açıklanabilir.

Hastaların serum PSP değerleri ile serum IL-6 ve CRP düzeyleri arasında bir ilişki gösteremedik. Bazal koşullarda periton sıvısındaki IL-6 düzeyleri serumdan yüksek olabileceği gibi, peritonit sırasında da düzeyler artabilir (64). Yang ve ark. , PD hastalarında yaptıkları bir çalışmada diyalizat IL-6 düzeylerinin peritoniti predikte ettiğini göstermişlerdir (94). Pecoits-Filho ve ark. bir çalışmasında, peritonit gelişen PD hastalarında bazal diyalizat IL-6 konsantrasyonları daha yüksek saptanmıştır (95). Aynı grubun bir başka çalışmasında periton zarı yüksek geçirgenliği olanların düşük olanlara göre daha yüksek serum ve diyalizat IL-6 düzeyine sahip olduğu, diyalizat IL-6'nın da serumdan yüksek olduğunu göstermişlerdir (96). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak diyaliz sıvısındaki IL-6 düzeyleri serumdan yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise serum PSP ile diyalizat IL-6 arasında ilişki bulunmuş olup, diyalizat IL-6 seviyesindeki her bir birim artış serum PSP'in yüksek olma riskini 10,7 kat arttırmaktadır. Diyalizat IL-6 değerlerinin peritonit öngörme riski göz önüne alındığında, serum PSP değerlerinin de peritonit ataklarını öngörebileceği düşünülebilir. Ancak gerek hasta sayısı, gerek peritonit sayısının azlığı, gerekse takip süremizin kısa olması nedeniyle, çalışmamız bu veriyi değerlendirmek için yetersiz kalmaktadır.

Çalışmamız süresince 3 hastada peritonit atağı gelişti. Peritonit anında hastaların serum ve/veya diyalizat PSP değerlerinde beklenenin aksine anlamlı artış saptanmadı. Yine de mevcut hasta ve peritonit atak sayısının az olması nedeniyle, verilerimize dayanarak serum ve diyalizat PSP değerlerinin peritonit tanısında kullanılabilirliği hakkında kesin bir yorumda bulunmak mümkün gözükmemektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak hasta ve peritonit atak sayısının az olması ile takip süresinin kısa olması sayılabilir. Ayrıca literatürdeki çalışmaların çoğunda PSP ölçümünde PATHFAST yöntemi kullanılırken, çalışmamızda ELİSA yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızın güçlü yanlarından en önemlisi ise literatürde PD hastalarında peritoneal ve serum PSP düzeylerinin incelendiği ilk çalışma olmasıdır. Ayrıca eş zamanı olarak bazalde hem serum hem de diyalizat sıvısında PSP ölçümü yapılırken, aynı hasta grubundan 3 hastada da peritonit anında ölçümler tekrarlanmıştır.

Sonuç olarak PD diyalizi hastalarında serum ve diyalizat sıvısında ilk kez PSP değerleri ölçülerek, beklenenin aksine sağlıklı kontrollere göre daha düşük saptanmıştır. Kısıtlı sayıda da olsa peritonit anında belirgin bir artış olmadığı gösterilmiştir. Ancak mevcut kısıtlılıklar nedeniyle daha büyük hasta gruplarında daha uzun takip süreli büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

1. Seyahi N, Ateş K, Süleymanlar G. Türkiye'de renal replasman tedavilerinin güncel durumu: Türk nefroloji derneği kayıt sistemi 2016 yılı özet raporu. Turkish Nephrology Dialysis Transplantation. 2018.
2. Ozturk NU, Nergiz-Unal R. Relationship between renal inflammation and some current dietary components in chronic kidney disease. Turkish Nephrology Dialysis and Transplantation Journal. 2018;27(1):14-25.
3. Li PK, Ng JK, McIntyre CW. Inflammation and peritoneal dialysis. Seminars in nephrology. 2017;37(1):54-65.
4. Davies SJ. Peritoneal solute transport and inflammation. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2014;64(6):978-86.
5. Clementi A, Virzì GM, Muciño-Bermejo M-J, Nalesso F, Giavarina D, Carta M, Brocca A, de Cal M, Danesi TH, Zanella M. Presepsin and procalcitonin levels as markers of adverse postoperative complications and mortality in cardiac surgery patients. Blood purification. 2019;47(1-3):140-8.
6. Madenci ÖÇ, Yakupoğlu S, Benzonana N, Yücel N, Akbaba D, Kaptanağası AO. Evaluation of soluble cd14 subtype (presepsin) in burn sepsis. Burns. 2014;40(4):664-9.
7. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, Tsuboi N, Matsuo S, Maruyama S. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. PloS one. 2015;10(6):e0129159.
8. Nakamura Y, Hoshino K, Kiyomi F, Kawano Y, Mizunuma M, Tanaka J, Nishida T, Ishikura H. Comparison of accuracy of presepsin and procalcitonin concentrations in diagnosing sepsis in patients with and without acute kidney injury. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2019;490:200-6.
9. Yang HS, Hur M, Yi A, Kim H, Lee S, Kim S-N. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. PloS one. 2018;13(1):e0191486.
10. Li PK-T, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, Fish DN, Goffin E, Kim Y-L, Salzer W. Ispd peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. Peritoneal Dialysis International. 2016;36(5):481-508.
11. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Tamura MK, Feldman HI. Kdoqi us commentary on the 2012 kdigo clinical practice guideline for the evaluation and management of ckd. American Journal of Kidney Diseases. 2014;63(5):713-35.
12. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Åsberg A, Powe NR, Romundstad S, Hallan HA, Lydersen S, Holmen J. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and esrd risk. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(8):2275-84.
13. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FR. Global prevalence of chronic kidney disease–a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2016;11(7):e0158765.
14. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, Ecder T, Yilmaz ME, Çamsari T, Başçi A. A population-based survey of chronic renal disease in turkey—the credit study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010;26(6):1862-71.

15. Kooman JP, Broers NJ, Usvyat L, Thijssen S, van der Sande FM, Cornelis T, Levin NW, Leunissen KM, Kotanko P. Out of control: Accelerated aging in uremia. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;28(1):48-54.
16. Hsu H, Lang C, Wang M, Chiang C, Lu K. A review of chronic kidney disease and the immune system: A special form of immunosenescence. Journal of Gerontology & Geriatric Research. 2014;3:1-6.
17. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. American Journal of Kidney Diseases. 1998;32(5):S112-S9.
18. Evans WJ. Skeletal muscle loss: Cachexia, sarcopenia, and inactivity. The American journal of clinical nutrition. 2010;91(4):1123S-7S.
19. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. Kidney international. 2003;63(3):1121-9.
20. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. American Journal of Kidney Diseases. 2003;42(4):677-84.
21. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: A possible marker for increased risk of stroke. Stroke. 1997;28(3):557-63.
22. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. New England Journal of Medicine. 2004;351(13):1296-305.
23. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. Nephrology Dialysis Transplantation. 2005;20(6):1048-56.
24. Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, van der Sande FM, Schalkwijk CG, Shiels PG, Stenvinkel P. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2017;313(4):F938-F50.
25. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M. Il-10, il-6, and tnf-α: Central factors in the altered cytokine network of uremia—the good, the bad, and the ugly. Kidney international. 2005;67(4):1216-33.
26. Kimmel PL, Rosenberg ME. Chronic renal disease: Elsevier; 2014.
27. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimburger O, Suliman ME, Barany P, Stenvinkel P, Lindholm B. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. The American journal of clinical nutrition. 2007;86(3):633-8.
28. Chen Z, Qureshi AR, Ripsweden J, Wennberg L, Heimburger O, Lindholm B, Barany P, Haarhaus M, Brismar TB, Stenvinkel P. Vertebral bone density associates with coronary artery calcification and is an independent predictor of poor outcome in end-stage renal disease patients. Bone. 2016;92:50-7.
29. Healy J, Reznek R. The peritoneum, mesenteries and omenta: Normal anatomy and pathological processes. European radiology. 1998;8(6):886-900.
30. Bammens B, editor Urea and uremic solutes: How does peritoneal dialysis work? Seminars in nephrology; 2011: Elsevier.
31. Rippe B. Peritoneal dialysis: Principles, techniques, and adequacy. 2006.

32. Keshaviah P, Emerson PF, Vonesh EF, Brandes JC. Relationship between body size, fill volume, and mass transfer area coefficient in peritoneal dialysis. Journal of the American Society of Nephrology. 1994;4(10):1820-6.
33. Davies S. Getting to grips with individual variation in membrane function. Peritoneal Dialysis International. 2005;25(1):35-7.
34. Margetts PJ, Brimble KS. Peritoneal dialysis, membranes and beyond. Current opinion in nephrology and hypertension. 2006;15(6):571-6.
35. Freehally John FJ, Tonelli Marcello. Comprehensive clinical nephrology. Elsevier; 2019.
36. Daugirdas JT, Blake,Peter G. , İng, Todd S. Handbook of dialysis. Fifth ed. US: Wolters Kluwer Health; 2014.
37. Davies S, Bryan J, Phillips L, Russell G. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: The effects of peritoneal dialysis and peritonitis. Nephrology Dialysis Transplantation. 1996;11(3):498-506.
38. Ballinger AE, Palmer SC, Wiggins KJ, Craig JC, Johnson DW, Cross NB, Strippoli GF. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(4).
39. Barretti P, Doles JVP, Pinotti DG, El Dib R. Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: A proportional meta-analysis. BMC infectious diseases. 2014;14(1):445.
40. Leung C-B, Szeto C-C, Chow K-M, Kwan B, Wang A, Lui S-F, Li P. Cefazolin plus ceftazidime versus imipenem/cilastatin monotherapy for treatment of capd peritonitis--a randomized controlled trial. Peritoneal dialysis international. 2004;24(5):440-6.
41. Lui SL, Cheng S, Ng F, Ng S, Wan K, Yip T, Tse KC, Lam M, Lai KN, Lo W. Cefazolin plus netilmicin versus cefazolin plus ceftazidime for treating capd peritonitis: Effect on residual renal function. Kidney international. 2005;68(5):2375-80.
42. Kobayashi K, Nakamoto H, Okada S, Hoshitani K, Uchida K, Arima H, Shoda J, Takane Y, Ikeda N, Sugahara S, editors. 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; 2006.
43. Van Diepen AT, Tomlinson GA, Jassal SV. The association between exit site infection and subsequent peritonitis among peritoneal dialysis patients. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2012;7(8):1266-71.
44. Zhang L, Hawley CM, Johnson DW. Focus on peritoneal dialysis training: Working to decrease peritonitis rates. Nephrology Dialysis Transplantation. 2015;31(2):214-22.
45. Szeto C-C, Li PK-T, Johnson DW, Bernardini J, Dong J, Figueiredo AE, Ito Y, Kazancioglu R, Moraes T, Van Esch S. Ispd catheter-related infection recommendations: 2017 update. Peritoneal Dialysis International. 2017;37(2):141-54.
46. Gonthier D, Bernardini J, Holley J, Piraino B. Erythema: Does it indicate infection in a peritoneal catheter exit site. Adv Perit Dial. 1992;8:230-3.
47. Holley JL, Bernardini J, Piraino B. Risk factors for tunnel infections in continuous peritoneal dialysis. American journal of kidney diseases. 1991;18(3):344-8.

48. Plum J, Sudkamp S, Grabensee B. Results of ultrasound-assisted diagnosis of tunnel infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis. American journal of kidney diseases. 1994;23(1):99-104.
49. Lambie M, Chess J, Donovan KL, Kim YL, Do JY, Lee HB, Noh H, Williams PF, Williams AJ, Davison S. Independent effects of systemic and peritoneal inflammation on peritoneal dialysis survival. Journal of the American Society of Nephrology. 2013;24(12):2071-80.
50. Cho Y, Hawley CM, Johnson DW. Clinical causes of inflammation in peritoneal dialysis patients. International journal of nephrology. 2014;2014.
51. Li PK-T, Ng JK-C, Mcintyre CW, editors. Inflammation and peritoneal dialysis. Seminars in nephrology; 2017: Elsevier.
52. Demirci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F, Basci A, Ok E, Ozkahya M. Relations between malnutrition–inflammation–atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010;26(5):1708-16.
53. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in crf patients. American journal of kidney diseases. 2003;41(6):1212-8.
54. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. The Journal of clinical investigation. 2003;111(12):1805-12.
55. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. Annals of internal medicine. 1998;128(2):127-37.
56. Kaysen GA. Biochemistry and biomarkers of inflamed patients: Why look, what to assess. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009;4(Supplement 1):S56-S63.
57. Zhang W, He J, Zhang F, Huang C, Wu Y, Han Y, Zhang W, Zhao Y. Prognostic role of c-reactive protein and interleukin-6 in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. J Nephrol. 2013;26(2):243-53.
58. Wang AY-M, Woo J, Lam CW-K, Wang M, Sea MM-M, Lui S-F, Li PK-T, Sanderson J. Is a single time point c-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? Journal of the American Society of Nephrology. 2003;14(7):1871-9.
59. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, Abdelfatah A, Chalopin J-M. C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. Kidney international. 2002;62(4):1417-22.
60. Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. Nephrology Dialysis Transplantation. 2002;17(9):1684-8.
61. Cho Y, Johnson DW, Vesey DA, Hawley CM, Pascoe EM, Clarke M, Topley N, Investigators bT. Baseline serum interleukin-6 predicts cardiovascular events in incident peritoneal dialysis patients. Peritoneal Dialysis International. 2015;35(1):35-42.
62. Davies SJ. Peritoneal solute transport and inflammation. American Journal of Kidney Diseases. 2014;64(6):978-86.

63. 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. 2014;15(1):8.
64. 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. 2000;35(4):644-52.
65. Choi SJ, Kim NR, Hong SA, Lee WB, Park MY, Kim JK, Hwang SD, Lee HK. Changes in body fat mass in patients after starting peritoneal dialysis. Peritoneal Dialysis International. 2011;31(1):67-73.
66. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, Takahashi G, Miyata M, Furusako S, Endo S. Evaluation of a newly identified soluble cd14 subtype as a marker for sepsis. Journal of Infection and Chemotherapy. 2005;11(5):234-8.
67. Zou Q, Wen W, Zhang XC. Presepsin as a novel sepsis biomarker. World journal of emergency medicine. 2014;5(1):16-9.
68. Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C, Lucchiari M, Manetta T, Lupia E, Mengozzi G, Battista S. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2014;52(10):1395-400.
69. Biyik I, Caglar FNT, Isiksacan N, Kocamaz N, Kasapoglu P, Gedikbasi A, Akturk F. Serum presepsin levels are not elevated in patients with controlled hypertension. International journal of hypertension. 2018;2018:8954718.
70. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens Y-E. Presepsin (scd14-st) in emergency department: The need for adapted threshold values? Clinica Chimica Acta. 2014;427:34-6.
71. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (scd14-st) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. Journal of Infection and Chemotherapy. 2011;17(6):764-9.
72. Claessens Y-E, Trabattoni E, Grabar S, Quinquis L, Der Sahakian G, Anselmo M, Schmidt J, De La Coussaye J-E, Plaisance P, Casalino E. Plasmatic presepsin (scd14-st) concentrations in acute pyelonephritis in adult patients. Clinica Chimica Acta. 2017;464:182-8.
73. Siljan WW, Holter JC, Michelsen AE, Nymo SH, Lauritzen T, Oppen K, Husebye E, Ueland T, Mollnes TE, Aukrust P. Inflammatory biomarkers are associated with aetiology and predict outcomes in community-acquired pneumonia: Results of a 5-year follow-up cohort study. ERJ Open Research. 2019;5(1):00014-2019.
74. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, Nishida T, Irie Y, Miura M, Iguchi H. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. Journal of infection and chemotherapy. 2012;18(6):891-7.
75. Popa T, Cimpoeşu D, Dorobăţ CM. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the emergency department. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2015;119(1):69.
76. Yu H, Qi Z, Hang C, Fang Y, Shao R, Li C. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis. The American journal of emergency medicine. 2017;35(6):835-41.

77. Nagai M, Imai Y, Wada Y, Kusakabe M, Yamanishi K. Serum procalcitonin and presepsin levels in patients with generalized pustular psoriasis. Disease markers. 2018;2018.
78. Tsuji S, Kitatoube A, Kikuchi-Taura A, Oguro E, Shigesaka M, Okita Y, Shimizu T, Nii T, Teshigawara S, Tanaka E. Elevated soluble cd14-subtype (presepsin; p-sep) levels in rheumatoid arthritis (ra) patients with bacterial infection. Modern rheumatology. 2017;27(4):718-20.
79. Tsujimoto K, Hata A, Fujita M, Hatachi S, Yagita M. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. International journal of rheumatic diseases. 2018;21(7):1406-13.
80. Watanabe N, Ishii T, Kita N, Kanaji N, Nakamura H, Nanki N, Ueda Y, Tojo Y, Kadowaki N, Bandoh S. The usefulness of pleural fluid presepsin, c-reactive protein, and procalcitonin in distinguishing different causes of pleural effusions. BMC pulmonary medicine. 2018;18(1):176.
81. Franeková J, Sečník Jr P, Lavríková P, Kubíček Z, Hošková L, Kieslichová E, Jabor A. Serial measurement of presepsin, procalcitonin, and c-reactive protein in the early postoperative period and the response to antithymocyte globulin administration after heart transplantation. Clinical transplantation. 2017;31(1):e12870.
82. Kang J, Gong P, Zhang X-D, Wang W-J, Li C-S. Early differential value of plasma presepsin on infection of trauma patients. Shock (Augusta, Ga). 2018.
83. Jabs WJ, Lögering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber EM, Klinger MHF, Fricke L, Steinhoff J. The kidney as a second site of human c-reactive protein formation in vivo. European journal of immunology. 2003;33(1):152-61.
84. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of c-reactive protein signify? The American journal of medicine. 2006;119(2):166. e17-. e28.
85. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G. Biomarkers of inflammation and progression of chronickidney disease. Kidney international. 2005;68(1):237-45.
86. Boudville N, Kemp A, Clayton P, Lim W, Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Wiggins KJ, Bannister KM, Brown FG. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. Journal of the American Society of Nephrology. 2012;23(8):1398-405.
87. Okamura Y. Usefulness of presepsin measurement: A new biomarker for sepsis. Rinsho byori The Japanese journal of clinical pathology. 2015;63(1):62-71.
88. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, Borggrefe M, Hoffmann U. Diagnostic and prognostic utility of soluble cd 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. Critical Care. 2014;18(5):507.
89. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, Kawano Y, Yuge R, Ichiki R, Murai A. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. BMC anesthesiology. 2014;14(1):88.
90. Nakamura Y, Hoshino K, Kiyomi F, Kawano Y, Mizunuma M, Tanaka J, Nishida T, Ishikura H. Comparison of accuracy of presepsin and procalcitonin concentrations in diagnosing sepsis in patients with and without acute kidney injury. Clinica Chimica Acta. 2019;490:200-6.
91. Saito J, Hashiba E, Kushikata T, Mikami A, Hirota K. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: A pilot study. Journal of anesthesia. 2016;30(1):174-7.

92. Radulescu D, Peride I, Turcu FL, Niculae A, Checherita IA, editors. Increased presepsin values in chronic hemodialysed patients in the absence of infection. Nephrology Dialysis Transplantation; 2018: Oxford Univ Press Great Clarendon St, Oxford OX2 6DP, England.
93. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, Morello F, Lupia E, Moiraghi C, Mengozzi G. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: A multicenter prospective study. Critical Care. 2013;17(4):R168.
94. 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. 2018;47(5):317-24.
95. Pecoits-Filho R, Carvalho MJ, Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger O. Systemic and intraperitoneal interleukin-6 system during the first year of peritoneal dialysis. Peritoneal Dialysis International. 2006;26(1):53-63.
96. Pecoits-Filho R, Araújo MRT, Lindholm B, Stenvinkel P, Abensur H, Romão Jr JE, Marcondes M, de Oliveira AHF, Noronha IL. Plasma and dialysate il-6 and vegf concentrations are associated with high peritoneal solute transport rate. Nephrology Dialysis Transplantation. 2002;17(8):1480-6.