



**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE VİTAMİN D,
IL-6, PROKALSİTONİN, HS-CRP DÜZEYLERİ**

**Nilüfer BULUT
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. M. Çağatay TAŞKAPAN
Yüksek Lisans Tezi – 2016**

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE
VİTAMİN D, IL-6, PROKALSİTONİN, HS-CRP DÜZEYLERİ**

Nilüfer BULUT

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. M. Çağatay TAŞKAPAN**


**Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2015/25 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

**MALATYA
2016**


KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Nilüfer BULUT**'un "**Kronik Böbrek Yetmezliğinde Vitamin D, IL-6, Prokalsitonin, hs-CRP Düzeyleri** " konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/08/2016


Prof. Dr. M. Çağatay TAŞKAPAN
İnönü Üniversitesi
Tez Danışmanı
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Süleyman AYDIN
Fırat Üniversitesi
Üye


Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇİĞLI
İnönü Üniversitesi
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../2016 tarih ve 2016/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	3
2.2. Diyaliz.....	5
2.2.1. Hemodiyaliz	5
2.2.2. Periton Diyalizi.....	6
2.3. Vitamin D	10
2.3.1. Vitamin D Metabolizması	12
2.4. Prokalsitonin	14
2.5. IL-6	18
2.6. Hs-CRP	22
3. MATERYAL VE METOT	28
3.1. Hastalar	28
3.2. Vitamin D Tayini	28
3.3. PCT Tayini.....	32
3.4. IL-6 Tayini	32
3.5. Hs-CRP Tayini.....	32
3.6. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR	46
EKLER.....	63
EK 1. ÖZGEÇMİŞ.....	63
EK 2. ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	64
EK 3. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU	65

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitiminin boyunca ve tez çalışmalarım sırasında gerekli desteği ve yardımını benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli Hocam ve Tez Danışmanım Prof. Dr. M. Çağatay TAŞKAPAN'a ve diyaliz merkezlerinde hasta verilerinin ve numunelerin temini konusunda yardımcı olan Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım süresince yardım ve desteğiyle yanımda olan ve yüksek lisans öğrenimim boyunca eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine, çalışmamızın istatistiksel değerlendirmelerinde yardımcı olan ve yol gösteren sayın Prof. Dr. Saim YOLOğLU'na, çalışmalarım sırasında yardımını gördüğüm değerli asistan arkadaşlarım Arş. Gör. Gül OTLU ve Dr. Zeynep AKSUNGUR'a ve Biyokimya Anabilim Dalında görevli tüm laboratuvar personeline teşekkür ederim.

Beni yetiştiren aileme; en büyük destekçim olan eşim ve zor anlarımda moral kaynağım olan sevgili kızım ve oğluma sonsuz şükran duygularıyla...

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Vitamin D, IL-6, Prokalsitonin, Hs-CRP Düzeyleri

Amaç: Bir takım çevresel ve genetik etmenlerin ilerleyici böbrek hasarı ve komplikasyonlarının oluşumunu tetiklediği öne sürülmektedir. Bu etmenlerden biri inflamasyon olup, bir takım sitokinlerin de içinde yer aldığı bir dizi mekanizma sonucunda oluşmaktadır. Vitamin-D, IL-6, PCT ve hs-CRP de bu bağlamda diyaliz hastalarında mortalite açısından değerli belirteçlerdir. Bu çalışmanın amacı periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında vitamin D, IL-6, PCT ve hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması ve aralarındaki ilişkinin incelenmesidir.

Materyal ve Metot: Bu çalışma, 40 hemodiyaliz tedavisi gören, 40 periton diyalizi tedavisi gören böbrek yetmezliği hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yürütüldü. Vitamin D düzeyleri HPLC, PCT ve IL-6 düzeyleri kemilüminesans, hs-CRP ise nefelometrik yöntemle ölçüldü.

Bulgular: Vitamin D için tüm gruplar arasında fark yoktu. PCT için tüm gruplar arasında anlamlı fark vardı. IL-6 için periton diyaliziyle hemodiyaliz grupları arasında fark yokken periton diyaliziyle kontrol grupları arasında anlamlı fark vardı. hs-CRP için tüm gruplar arasında anlamlı fark vardı.

Sonuç: Serum PCT seviyeleriyle IL-6 ve hs-CRP arasında ilişki bulunmuşken, serum PCT seviyeleriyle vitamin D arasında ilişki bulunamadı. Serum IL-6 seviyeleriyle hs-CRP arasında ilişki olmasına rağmen, serum IL-6 seviyeleriyle vitamin D seviyeleri arasında ilişki yoktu. Vitamin D ile PCT, IL-6 ve hs-CRP arasında bir ilişki tespit edilemedi.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, high sensitif C-reaktif protein, interlökin-6, periton diyalizi, prokalsitonin, vitamin D.

ABSTRACT

Levels of Vitamin D, IL-6, Procalcitonin, Hs-CRP in Chronic Renal Failure

Purpose: It is suggested that a number of environmental and genetic factors triggers the formation of progressive kidney damage and complications. One of these factors is inflammation, it occurs in the conclusion of a series of mechanisms included within a number of cytokines. Vitamin-D, IL-6, PCT and hs-CRP are also valuable biomarkers in the terms of mortality in dialysis patients in this sense. The purpose of this study is to compare vitamin D, IL-6, PCT and hs-CRP levels and to investigate the correlation between them in the peritoneal and hemodialysis patients.

Material and Method: This study was carried on 40 receiving hemodialysis treatment, 40 receiving peritoneal treatment renal failure disease patients and 40 healthy control group. Vitamin D level is measured by HPLC, PCT and IL-6 levels are measured by chemiluminescent method, hs-CRP is measured by nephelometric method.

Results: For vitamin D, there were no differences between all groups. For PCT, there was a significant difference between all groups. For IL-6, while there wasn't difference between peritoneal and hemodialysis groups, a significant difference between peritoneal and control groups. For hs-CRP, there was a significant difference between all groups.

Conclusion: While correlation found between serum PCT levels with IL-6 and hs-CRP, not found correlation between serum PCT with vitamin D. Although correlation found between serum IL-6 levels with hs-CRP, no correlation between serum IL-6 levels with vitamin D. Correlation between vitamin D with PCT, IL-6 and hs-CRP could not be determined.

Key Words: Hemodialysis, high sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, peritoneal dialysis, procalcitonin, vitamin D.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CRP	: C-reaktif protein
CT	: Kalsitonin
DM	: Diabetes mellitus
DBP	: Vitamin D bağlayıcı protein
FGF 23	: Fibroblast growth faktör
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
Hs-CRP	: High sensitif C-reaktif protein
HPLC	: High performance liquid chromatography
HD	: Hemodiyaliz
IS	: İnternal standart
IL-6	: İnterlökin-6
JAK	: Janus kinas
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
kDa	: Kilodalton
KG	: Kontrol grubu
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
PCT	: Prokalsitonin
PD	: Periton diyalizi
PTH	: Parathormon
RRT	: Renal replasman tedavisi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör alfa
UV	: Ultraviyole
VDR	: Vitamin D reseptörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Vitamin D yapıları	11
Şekil 2.2. Vitamin D metabolizması	13
Şekil 2.3. Prokalsitonin moleküler yapısı	15
Şekil 2.4. Kalsitonin hormon öncüllerinin görünümü	16
Şekil 2.5. İnsanda IL-6'nın kristal yapısı	19
Şekil 2.6. CRP'nin üç boyutlu pentamerik yapısı	22
Şekil 3.1. Vitamin D düzeyi tayininde elde edilen Level-1 grafiği	30
Şekil 3.2. Vitamin D düzeyi tayininde elde edilen Level-2 grafiği	31
Şekil 3.3. Vitamin D düzeyi tayininde elde edilen kalibrasyon grafiği	31
Şekil 3.4. hs-CRP standart grafiği	33
Şekil 4.1. Peritondiyaliz, hemodiyaliz ve kontrol gruplarında vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması	36
Şekil 4.2. Peritondiyaliz, hemodiyaliz ve kontrol gruplarında PCT düzeylerinin karşılaştırılması	37
Şekil 4.3. Peritondiyaliz, hemodiyaliz ve kontrol gruplarında IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması	37
Şekil 4.4. Peritondiyaliz, hemodiyaliz ve kontrol gruplarında hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması	38

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. KBH'nin Evreleri	4
Tablo 2.2. 2013 yılı itibari ile Türkiye'deki RRT Hastalarının Sayısı ve Yüzdelerik Dağılımı.....	8
Tablo 2.3. 2013 yılı itibari ile Türkiye'deki Hemodiyaliz Hastalarında Etiyolojik Faktörlerin Dağılımı	9
Tablo 2.4. 2013 yılı itibari ile Türkiye'deki Periton Diyalizi Hastalarında Etiyolojik Faktörlerin Dağılımı	10
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Biyokimyasal Özellikleri.....	34
Tablo 4.2. Analiz Sonuçlarının Korelasyonu.....	35

1. GİRİŞ

Giderek artan sıklığı, yol açtığı yüksek morbidite ve mortalite oranları ve bunlarla birlikte yaşam kalitesini ciddi şekilde etkilemesi nedeniyle toplumsal yükü büyük olan kronik böbrek hastalığı (KBH), dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış, böbrek fonksiyonlarının dönüşümsüz kaybı ile karakterize olan önemli bir hastalıktır (1). KBH olan hastaların sayısının arttığı son yıllarda yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 7.6 milyonu evre 3 KBH (glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30-59 ml/dk/1.73 m²) olmak üzere yaklaşık 20 milyon insanda KBH olduğu tespit edilmiştir (2).

Böbrek, çoğu sitokinin atılım yeridir. KBY hastalarında pro-inflamatuvar sitokinler ile onların inhibitörleri arasında çok hassas bir denge bulunmaktadır. Bunun nedeni, diyaliz hastalarında endotoksinlere karşı daha kuvvetli bir sitokin aracılı cevap mekanizmasının gelişmesidir (3). Diyaliz hastalarının yaklaşık %30-50'si aktif inflamatuvar yanıtı sahip olduğuna dair belirtiler gösterir (4). Yapılan bazı çalışmalar, diyaliz hastalarında yükselmiş CRP seviyesinin, inflamasyon kaynaklı mortalitenin sebebi olabileceğini ortaya koymuştur (5).

İnflamasyon belirteçlerinden olan c-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) üremik hastalarda semptomatik olsun ya da olmasın kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır (6, 7). CRP'nin vücuttaki temel biyolojik fonksiyonu, hasara uğramış olan hücre membranına ve nükleer materyale bağlanmak suretiyle nekrotik ve apoptotik hücre enkazının temizlenmesi için hedef teşkil etmesi ve patojenleri tanıyarak onların makrofajlar tarafından yok edilmesini sağlamasıdır (8). CRP'nin karaciğerde sentezi IL-6 tarafından uyarılır ve buna ek olarak İnterlökin 1 beta (IL-1 β) da bu uyarıya artırıcı etki yapar (9, 10).

Yapılan çalışmalar böbrek hastalarında kardiyovasküler sorunlara dayalı mortalitenin CRP'nin artan plazma konsantrasyonları ile doğrudan bir ilişkisi olduğu kanısını güçlendirmektedir. Kronik inflamasyon, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarındaki kardiyovasküler sorunlar ve hastalığın seyriyle doğrudan ilişkili olup CRP gibi akut faz reaktanlarının seviyesinin artmasıyla meydana gelen bir durumdur (11).

Sitokin seviyesinin kronik böbrek hastalarında, inflamasyon varlığıyla birlikte arttığı belirtilmiştir, fakat bu artışın etiyojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (12). Özellikle hemodiyaliz hastalarında IL-6'nın inflamasyon kaskadında oynadığı rol gereği mortalite için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (13).

PCT normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olarak işlev görür ve bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif olan kalsitonin hormonuna dönüşür ve tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden (tiroid medüller C hücrelerinden) salgılanır. Kalsitonin, kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alır (14, 15). PCT ağır bakteriyel infeksiyonlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır ve immün savunmada da fonksiyonu olduğu düşünülmektedir (16).

Prokalsitoninin kronik renal yetmezliği olan veya son dönem böbrek yetmezliği olup hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda sistemik bakteriyel infeksiyonların erken tanısı için spesivitesi ve sensitivitesinin yüksek olduğu bulunmuştur (17).

Vitamin D'nin iskelet sisteminin sağlığı için gerekli olduğu uzun yıllar önce bulunmuş olup aktif vitamin D'nin hormonal formu yaklaşık olarak 40 yıldan beri bilinmektedir. 1,25 dihidroksi vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ya da kalsitriol) karaciğer ve böbrekte gerçekleşen enzimatik süreçlerden sonra vücudun kalsiyum fosfor dengesini sağlamaktadır (18). KBH olanların önemli bir kısmında hem $25(\text{OH})\text{D}_3$ hem de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eksikliği görülmektedir (19).

Çalışmamızın amacı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde takipli diyaliz hastalarında $25(\text{OH})\text{D}_3$, hs-CRP, prokalsitonin ve IL-6 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırarak PD hastaları, HD hastaları ve sağlıklı kontrollerde bu parametrelerin kıyaslanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon değerinde azalma sonucu, böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlamasında ve metabolik–endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. Türkiye’de KBY ile ilgili veriler kesin olarak bilinmemekle birlikte; 2005 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde diyaliz tedavisi uygulanan hasta sayısı yaklaşık olarak 38000’dir (20-22).

KBH toplumunda önemli bir sağlık problemi olmasının yanısıra, böbrek fonksiyonunun hastanın yaşamını idame ettirmede yetersizliğe yol açması ve normal böbrek fonksiyonunu sağlamak için hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakline ihtiyaç duyulması açısından SDBY gelişen hastalarda önemlidir (22, 23).

Klinik olarak KBY, böbrek fonksiyonunun asemptomatik azalmasından üremiye kadar ilerleyebilen bir spektrum gösterir. Son dönem böbrek yetmezliği ise, ileri derecede böbrek fonksiyonları kaybının sonucunda giderek artan azoteminin bir sonucu olarak ortaya çıkar (24).

KBH’nin takibinde amaç altta yatan hastalığın tedavisi, böbrek yetmezliğine doğru ilerleyebilen durumun yavaşlatılması, hastalığa bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında azalmanın yol açtığı olası komplikasyonların kontrolü ve son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal replasman tedavisi (RRT)’nin planlanmasıdır (25, 26).

KBH tanısı aşağıdaki kriterlerden birinin sağlanması durumunda konulur:

1) GFR’de azalma ile birlikte olan veya GFR’de azalma olmaksızın 3 ay veya daha uzun süreli patolojik, radyolojik veya kan ve idrar kompozisyonundaki anomaliler ile gösterilen böbreğin yapısal veya fonksiyonel anomalileri.

2) Böbrek hasarı ile birlikte veya böbrek hasarı olmaksızın 3 ay veya daha uzun süre ile GFR’nin $60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ ’den düşük olması (2, 24, 27).

Diyaliz tedavisine başlamak için göz önünde bulundurulmuş en objektif parametre GFR’dir. Genel olarak kreatinin klirensi 10 mL/dk ’nın altına inince veya serum kreatinin düzeyi 12 mg/dL ’yi ve blood urea nitrogen (kan üre azotu) 100 mg/dL ’yi aşınca diyaliz tedavisine başlanır. Kreatinin klirensi 10 mL/dk ’nın üzerinde olduğu

halde hastalarda, üremiye bağlı nöropati, perikardit, ensefalopati, ciddi metabolik asidoz, elektrolit bozuklukları, tıbbi tedaviye dirençli şiddetli hipertansiyon ve volüm yükü, malnütrisyon veya koagülasyon bozukluğu gibi belirti ve bulgular görülürse de diyaliz tedavisine başlanmalıdır (26, 28).

SDBY, hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak hemodiyaliz, periton diyalizi veya renal nakil gibi renal replasman tedavilerinin uygulandığı ve endojen renal fonksiyonun geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize klinik tablodur. Böbrek fonksiyonları akut hasar sonrası önceki işlevselliğine tekrar dönebilir fakat kronik renal hastalıklar sonrasında hastaların %90'ından fazlasında SDBH görülür (27).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda KBH olan hastaların sayısının arttığı görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 7.6 milyonu evre 3 olmak üzere, 20 milyona yakın insanın KBH olduğu tespit edilmiştir (2).

Böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup bu evrelerin kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak klinik açıdan yararlı olması amacıyla fonksiyonel değişikliklere göre evrelendirmek yararlıdır (29).

NKF/DOQI (Ulusal Böbrek Vakfı Diyaliz Hastaları Sonuç ve Kalite Girişimi) kılavuzuna göre KBH 5 evreye ayrılmıştır (2). KBH'nin evreleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. KBH'nin Evreleri

Evre	Tanım	GFR (mL/dk/1.73 m ²)
I	Normal GFR ile birlikte böbrek hasarı varlığı	≥90
II	Hafif azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	60–89
III	Orta derecede azalmış GFR	30–59
IV	Ciddi azalmış GFR	15–29
V	Böbrek yetmezliği veya diyaliz	< 15

Evre 1 ve 2'de hastalar genellikle asemptomatiktir. Hastaların kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri normal veya normale yakın değerler gösterir. Bu evrelerde asit-baz, sıvı ve elektrolit dengesi nefronların kalan fonksiyonlarındaki artış ile sürdürülür. Evre 3'te BUN ve kreatinin seviyesi artmış olarak görülür. Bu evrede de hastalar genellikle asemptomatiktir. Evre 4'te ise GFR ileri düzeyde azalmış olup

anemi, metabolik asidoz, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalemi gibi durumlar gelişebilir. Evre 5, evre 4'teki bulguların genellikle daha fazla kötüleşmesi ile karakterizedir. Bu evre artık RRT'ye başlanması gereken evredir (30).

KBH'nin başlamasına ve ilerlemesine etki eden yaş, cinsiyet, ırk, genetik gibi değiştirilemeyen faktörlerin yanında KBY'nin altında yatan etiyojolojiyi oluşturan değiştirilebilir metabolik risk faktörleri de vardır (2).

KBY'nin altında yatan etiyojolojiye bakıldığında pek çok farklı hastalık gruplarıyla karşılaşılır. Bu hastalıkların sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte erişkinlerde KBH'ye yol açan en sık nedenler diabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik glomerulonefrit olarak saptanmıştır (31-33).

2.2. Diyaliz

Diyaliz, yarı geçirgen bir membran aracılığıyla hasta kanı ile diyaliz solüsyonu arasında sıvı-solüt değişimi esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Bu değişim difüzyon ve ultrafiltrasyon olmak üzere iki temel prensiple gerçekleşir. Difüzyon, membranın iki tarafındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak solütün konsantrasyonu yüksek taraftan düşük tarafa doğru geçmesiyle olur. Ultrafiltrasyon ise uygulanan basınca bağlı olarak membranın bir yanından diğer yanına sıvı geçişi olmasıdır. Sıvı beraberindeki solütleri de taşıyarak, solüt değişimine katkı sağlamış olur (25, 26).

2.2.1. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz, SDBY tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın antikoagülasyonla vücut dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek, sıvı solüt içeriğinin ozmos, difüzyon, konveksiyon (ultrafiltrasyon) ile asit-baz, elektrolit ve toksik madde bakımından yeniden düzenlenerek hastaya geri verilmesi işlemidir (34, 35).

Hemodiyaliz tedavisi, hastanın rezidüel böbrek fonksiyonlarına ve kliniğine bağlı olarak haftada 2-3 kez, 4-6 saat süre ile uygulanır. Yetersiz hemodiyaliz bu hastalarda morbidite ve mortalite artışına yol açan en önemli nedenlerdendir (35, 36).

Hemodiyalizin Avantajları

- Kısa sürede atık maddelerin vücuttan uzaklaştırılması,
- Haftada iki veya üç kez uygulanması,
- Beslenme bozukluğu ile karşılaşma ihtimalinin az olması,
- Hastaneye yatma gereksiniminin az olması,
- Metabolik dengeyi daha az etkilediği için şişmanlığın daha az sorun olması,
- Karına ait komplikasyonların görülmemesidir (37, 38).

Hemodiyalizin Dezavantajları

- Tedavi sırasında invaziv işlemlerin olması,
- Sıvı ve gıdaların alınmasında kısıtlamalar olması,
- Fistül için cerrahi işlem gerekmesi (37).

Bu dezavantajlarının yanında hemodiyalizde komplikasyonlara da rastlanabilmektedir. Bunlar; hipotansiyon, kas krampları, bulantı, kusma, hipoksemi, baş, göğüs ve sırt ağrıları, aritmi, disequilibrium sendromu, hava embolisi, konvulsiyon, hipoglisemi ve elektrolit imbalans, diyaliz makinesi reaksiyonları, kalp tamponadı, intrakranial kanama, hemolizdir (39). Bunların yanısıra kardiyovasküler hastalıklarda artma, hipertansiyon, alüminyum intoksikasyonu, serozit (perikardit, diyalize bağlı asit), hepatit B, C infeksiyonları, diyaliz amiloidozu, diyaliz demansı ve tromboz da olası kronik komplikasyonları oluşturmaktadır (40).

2.2.2. Periton Diyalizi

Bu diyaliz türü, peritonun bir diyaliz membranı olarak kullanılması esasına dayanır. Periton diyalizi sistemi temel olarak, peritona giriş sağlayan bir yol ile periton boşluğuna diyalizatın verilmesi, belirli bir süre burada tutulması ve bu süre sonunda boşaltılması şeklinde gerçekleşmektedir. Diyalizatın periton boşluğunda beklediği süreçte, kanda yüksek konsantrasyonda bulunan üre gibi azotlu maddeler ve diğer üremik toksinler difüzyon yoluyla diyalizata geçerek vücuttan uzaklaştırılır. Ultrafiltrasyon ise diyalizat içindeki ozmotik maddelerin (sıklıkla glukoz) oluşturduğu, kan ve diyalizat arasındaki ozmotik fark sayesinde gerçekleşir. Kan ve diyalizat arasındaki ozmotik eşitlik sağlanıncaya kadar su kapillerdeki kandan periton boşluğuna geçer ve bu şekilde vücuttan sıvı çekilmiş olur (41).

Periton diyalizinde, periton boşluğundaki solüt ve su absorpsiyonu periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatiklerin yardımıyla olmaktadır. Periton zarı toksik maddeleri filtre eden yarı geçirgen bir zar görevi görmektedir (37, 42).

Periton diyalizinde genelde 2 litre diyaliz solüsyonu vücut ısısına kadar ısıtılır ve sonra periton boşluğuna yerleştirilmiş olan kateter aracılığıyla 10 dakika gibi bir sürede periton boşluğuna verilir. Bu solüsyonlar periton diyalizinin tipine göre değişen periyotta periton boşluğunda bekletilir. Diyalizat bekleme sürecinin ardından yaklaşık 20 dakika içerisinde periton boşluğundan geri alınır ve yeni bir diyalizat tekrar periton boşluğuna verilir. Bu işlem genel olarak haftanın 7 günü, günde 4 kez uygulanır (42, 43).

Peritonal Diyaliz Çeşitleri

a) Sürekli ayaktan periton diyalizi: Bu sistemde periton boşluğunda sürekli olarak diyalizat sıvısı bulunmaktadır. Peritondaki sıvı hasta tarafından günde 3 veya 4 kez dışarı boşaltılıp yeni bir diyalizat periton boşluğuna verilmektedir.

b) Devamlı devirli periton diyalizi: Gece hasta yatarken bir makine aracılığı ile 3 veya 5 diyalizat değişim işlemi yapılmakta, gündüz periton boşluğunda diyalizat bırakılmaktadır.

c) Gece periton diyalizi: Makine aracılığı ile gece, değişim zamanı 20-60 dakika olan 8-10 değişim yapılmaktadır. Bu peritonal diyalizi tipi, periton geçirgenliği yüksek olan hastalar ve peritonda 2-3 litre diyalizat taşıyamayacak hastalar için uygun olabilmektedir.

d) Tidal periton diyalizi: Periton boşluğundaki sıvı tam olarak boşaltılmamaktadır. Kalan sıvı periton boşluğunda sürekli olarak bulunmaktadır ve belirli bir miktar diyalizat makine aracılığı ile verilip, bekletilmekte ve alınmaktadır (44, 45).

Periton Diyalizinin Avantajları

- Kolay uygulanabilirliği,
- Kardiyovasküler problemlili hastalarda kan basıncı ve sıvı kontrolünün daha iyi sağlanabilmesi,
- Rezidüel böbrek fonksiyonunun daha iyi korunması,
- Sürekli antikoagülasyona ihtiyaç duyulmaması,
- Anemi görülme sıklığının az olması,
- Kan biyokimyasının yavaş ama etkin olarak düzelmesi,

- Hepatit bulaşma riskinin az olması,
- Sıvı alımı ve beslenmenin daha kolay olması,

Periton Diyalizinin Dezavantajları

- İnfeksiyon riskinde artış,
- Yetersiz diyaliz riski,
- Protein kaybı ve beslenme bozukluğu,
- Artmış adinamik kemik hastalığı riski (37, 45).

PD orta büyüklükteki moleküllerin (örn:insülin) süzülmesinde HD ise küçük moleküllerin süzülmesinde (örn:üre) daha etkili bir yöntemdir (45, 46).

Amerika Birleşik Devletleri'nde KBY'nin en sık rastlanan iki nedeni, diyabetik nefropati ve hipertansiyondur. Buna karşın az gelişmiş ülkelerin çoğunda KBY'nin en önemli nedenleri glomerülo nefritler ve pyelonefrit/interstisyel nefritlerdir (31).

Ülkemizde ise merkez temelli verilere göre 2013 yılı sonu itibari ile toplam 66711 hastaya RRT uygulandığı saptanmıştır. Tablo 2.2'de bu hastaların sayısı ve yüzdeleri dağılımı verilmiştir. RRT uygulanan hastaların sayısındaki artış eğilimi, son yıllarda artış hızı bir miktar azalmış olsa da devam etmektedir. En sık uygulanan RRT tipi %78.96 ile hemodiyaliz olup, bunu %14.24 ile transplantasyon ve %6.80 ile periton diyalizi takip etmektedir (47).

Tablo 2.2. 2013 yılı itibari ile Türkiye'deki RRT Hastalarının Sayısı ve Yüzdeleri Dağılımı

	n	%
Hemodiyaliz	52675	78.96
Periton Diyalizi	4537	6.80
Transplantasyon	9499	14.24
Toplam	66711	100

Toplam HD alan hasta sayısı 52675 olup, bu gruptaki yıllık artış eğilimi devam etmektedir. 2013 yılında hemodiyalize yeni başlayan toplam hasta sayısı 8757'dir. Bu HD hastalarında etiyolojik faktörlerin dağılımı Tablo 2.3'de verilmiştir. Yeni hastalarda etiyolojik faktörün en önde geleni diabetes mellitustur (%36.45) ve bunu sırasıyla hipertansiyon (%28.59), glomerülo nefrit (%6.53), polikistik böbrek hastalığı (%2.64), amiloidoz (%1.55), tübülointerstisyel nefrit (%1.16) ve renal vasküler hastalık (%1.07) takip etmektedir. Hastaların %13.55'inde primer hastalık belli değildir. Hipertansiyonun

yüksek oranda rastlanılan hastalıklardan olmasıyla birlikte bu hastalığın primer mi, yoksa altta yatan başka bir böbrek hastalığına sekonder mi olduğunu açıklığa kavuşturmak kolay değildir (47).

Tablo 2.3. 2013 yılı itibari ile Türkiye’deki Hemodiyaliz Hastalarında Etiyolojik Faktörlerin Dağılımı

	%
Diabetes Mellitus	36.45
Tip 1 DM	4.74
Tip 2 DM	31.71
Hipertansiyon	28.59
Glomerülonefrit	6.53
Polikistik böbrek hastalıkları	2.64
Amiloidoz	1.55
Tübülointerstisyel nefrit	1.16
Renal vasküler hastalık	1.07
Diğer	8.46
Etiyolojisi bilinmeyen	13.55
Toplam	100

Toplam PD hasta sayısı 4537’dir ve hasta sayısında son yıllarda gözlenen azalma eğilimi devam etmektedir. 2013 yılında periton diyalizine yeni başlayan toplam hasta sayısı 1150’dir. Bu PD hastalarında etiyolojik faktörlerin dağılımı Tablo 2.4’te verilmiştir. Yeni hastalarda en önde gelen etiyolojik faktör hipertansiyondur (%35.44), bunu sırasıyla diabetes mellitus (%31.04), glomerülonefrit (%10.44), polikistik böbrek hastalığı (%3.30) ve amiloidoz (%2.20) takip etmektedir. Hastaların %9.62’inde primer hastalık belli değildir. Etiyolojik neden olarak yüksek oranda bildirilen hipertansiyonun primer mi, yoksa altta yatan başka bir böbrek hastalığına sekonder mi olduğu tartışılması gereken bir durumdur (47).

Tablo 2.4. 2013 yılı itibari ile Türkiye’deki Periton Diyalizi Hastalarında Etiyolojik Faktörlerin Dağılımı

	%
Hipertansiyon	35.44
Diabetes Mellitus	31.04
Tip 1 DM	5.77
Tip 2 DM	25.27
Glomerülonefrit	10.44
Polikistik böbrek hastalıkları	3.30
Amiloidoz	2.20
Tübülointerstisyel nefrit	0.82
Renal vasküler hastalık	0.27
Diğer	6.87
Etiyolojisi bilinmeyen	9.62
Toplam	100

2.3. Vitamin D

Vitaminler genel olarak vücutta sentezlenmeyen dışardan alınması gereken ve enzim tepkimelerinde kofaktör olarak görev alan bileşiklerdir. Vitamin D ise hem dışardan alınan hem de vücutta sentezi yapılan bir vitamindir (48).

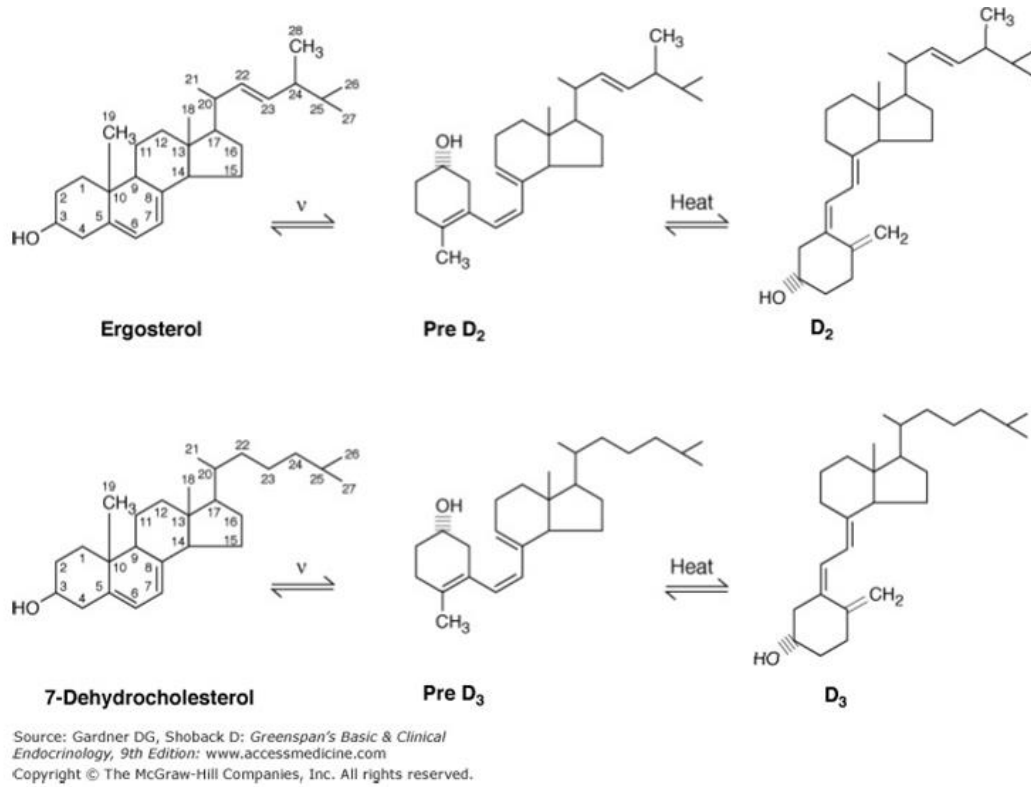
Vitamin D, vitamin sınıflandırmasında yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır (49). Yağda çözünebilen bir grup sekosterollerini içermesi yönü ile kolesterole yapıca benzerlik gösteren vitamin D’nin steroid yapıda olması ve insan vücudunda da sentez edilebilmesi gibi özellikleri bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak da tanımlanabilmesine yol açmaktadır (50, 51).

Vitamin D, Şekil 2.1’de görüldüğü gibi dört halkadan oluşur. Bu halkalara, 8 ya da 9 karbon sayılı bir yan zincirin bağlanmasıyla oluşan bir steroid türevidir. B halkasının 9. ve 10. karbonlarının arası açılmış olup, 5. ile 6. ve 7. ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağ bulunur, diğer halkaları ise doymuştur (51).

Vitaminler, besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback”

mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (52).

Diyetle alınabilen veya endojen olarak yapılabilen vitamin D, diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (vitamin D₂) ve hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D₃) şeklinde alınabilmektedir. Kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7-dehidrokolesterolden endojen olarak sentezlenmektedir. Güneş ışığı etkisi ile 7-dehidrokolesterolden dermis ve epidermiste kolekalsiferol (vitamin D₃) oluşmaktadır (49).



Şekil 2.1. Vitamin D yapıları

Vitamin D'nin asıl kaynağı deride ultraviole (UV) ışını vasıtası ile sentez edilen ve kolekalsiferol olarak isimlendirilen D₃ formudur. Besinlerle alınan D₂ formu miktar olarak az olup ergokalsiferol olarak isimlendirilir (50).

D₂ vitamini yapısal olarak 22. ve 23. karbonlarda çift bağ ve 24-metil grubunun olması ile D₃ vitamininden ayrılır. D₂ vitamini, D₃ vitaminine göre vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) daha zayıf bağlandığı için plazma yarı ömrü daha kısadır ve dolayısıyla D₃ vitaminine göre dolaşımdan daha çabuk temizlenir. D₂ vitamininden daha aktif, plazma yarı ömrü daha uzun, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanması daha fazla olan, D₃ vitamininin deri sentezi dışında sentetik formları da mevcuttur (50). 25(OH)D₃'ün

plazma yarı ömrünün uzun olması, DBP'ye olan yüksek ilgisinden kaynaklanmaktadır (53).

2.3.1. Vitamin D Metabolizması

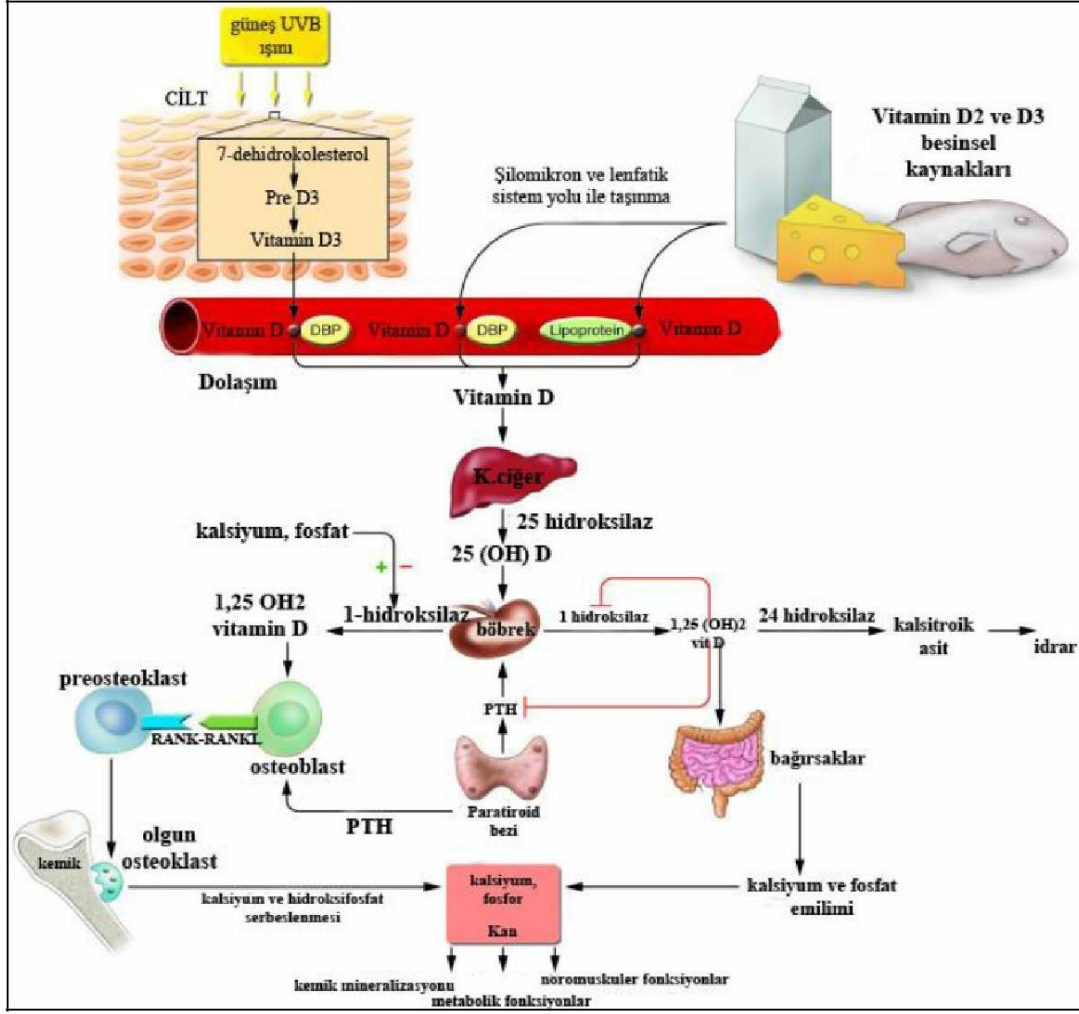
Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃ biyolojik olarak aktif olan form değildir. Bunlar yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (54).

Diyetle alınan vitamin D'nin %60-90'ı kolesterolün ve diğer yağda çözünür sterollerinkine benzer bir mekanizma ile ince bağırsaktan emilir. Lenfatik sisteme geçen ve şilomikronun yapısına katılan vitamin D, emilimi gerçekleşmiş olan vitamin D'dir ve bu emilimi kolaylaştıran safra tuzlarıdır. Emilim gerçekleştikten sonra sistemik dolaşıma geçen vitamin D kanda karaciğere DBP aracılığıyla taşınır (54, 55).

DBP tarafından karaciğere taşınan dolaşımdaki vitamin D karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksi vitamin D'ye (25(OH)D₃) dönüştürülmektedir. Ancak vitamin D'nin aktif formuna dönüşmesi, böbreklerde 1-alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)₂D₃) dönüştürülmesini gerektirmektedir. 25(OH)D₃ ise dolaşımdaki majör formdur, konsantrasyonu 1,25(OH)₂D₃'ün yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir (54).

Dolaşımda bulunan 25(OH)D₃, DBP'ye bağlandıktan sonra oluşan bu kompleks renal tübül hücresindeki megaline bağlanarak hücre içine girer. Hücre içine girer girmez serbest kalan 25(OH)D₃, 1-alfa hidroksilaz aracılığıyla mitokondride 1,25(OH)₂D₃'e dönüşür. Vitamin D'nin aktif olan bu formu kalsiyum ve fosfor metabolizmasında rol oynayan barsak, paratiroid bezi, böbrek ve kemik gibi dokularda Vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak etkisini gösterir. Bu bağlanmanın etkisiyle oluşan hücre içi sinyaller sayesinde kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP/kalbinderin) sentezi gerçekleşir ve kalsiyumun emilimi sağlanır. Serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeylerine bağlı olarak 1,25(OH)₂D₃'ün düzeyi, 1-alfa hidroksilaz enzimi ile regüle olur (56, 57).

25(OH)D₃'ün vücuttan atılımı, böbrek ve diğer dokularda 24-hidroksilaz aracılığıyla inaktif formuna dönüştürülerek idrarla gerçekleşir. 24-hidroksilaz enziminin regüle edilişi 1,25(OH)₂D₃ tarafından olur (51, 56-59). Vitamin D'nin bu metabolizması Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Vitamin D metabolizması

1-alfa hidroksilaz enzimi vitamin D sentezinde anahtar enzimdir. Bu enzimin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve FGF 23 rol oynar.

- 1) PTH, vitamin D düzeyini artırmaktadır.
- 2) Serum fosfor düzeyi düştüğünde vitamin D sentezi artmaktadır.
- 3) Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde vitamin D sentezi artmaktadır.

4) Fibroblast growth faktör 23 vitamin D sentezini azaltmaktadır. FGF23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince bağırsak hücrelerinde Na-PO₄ kotransportuna neden olmaktadır. FGF23, 1,25(OH)₂D₃ yapımını baskılamakta ve 24-hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D₃'ü inaktif formuna dönüştürmektedir (59, 60).

KBH'de vitamin D eksikliği sık karşılaşılan bir durumdur. Serum 25(OH)D₃ düzeyi 30 ng/mL sınır değer kabul edildiğinde; KBH olan olguların %75'inde vitamin D yetersizliği vardır (61-63). KBH'de hedef vitamin D düzeyinin ne kadar olduğu tartışmalıdır. VDR Uzman Çalışma Grubu daha önce yayımlanan K/DOQI kılavuzlarını

(64) ve İspanyol KBH-MKB tedavi (65) önerilerini destekler nitelikte, hedef 25(OH)D₃ düzeyini 30 ng/mL olarak açıklamışlardır (66, 67).

Yapılmış bazı çalışmalarda genel populasyon için düşük vitamin D düzeylerinin artmış kardiyovasküler olay ve ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalarında da vitamin D eksikliği buna benzer bazı olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Vitamin D eksikliğinin kardiyorenal sistem üzerindeki etkilerinin hastalığın erken döneminde kendini gösterdiği görülmüştür. Erken dönemde başlanan vitamin D desteği ile hemodiyalizin geciktiği ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (63, 68). Ayrıca vitamin D replasmanının kronik böbrek hastalarında mortalite ile ilişkisini inceleyen bir meta-analiz çalışmasında, vitamin D desteğinin tüm nedenli mortalitelere %27'lik bir rölatif risk azalması sağladığı ortaya konmuştur (63).

KBH'de ilerleyici böbrek fonksiyon kaybıyla renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi azalır. GFR azaldıkça gözlenen hiperfosfatemi renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesinde baskılanmaya neden olur. Yapılan çalışmalarda böbrek nakil alıcılarında vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin %90'lara kadar yükselebildiği gözlenmiştir (69).

2.4. Prokalsitonin

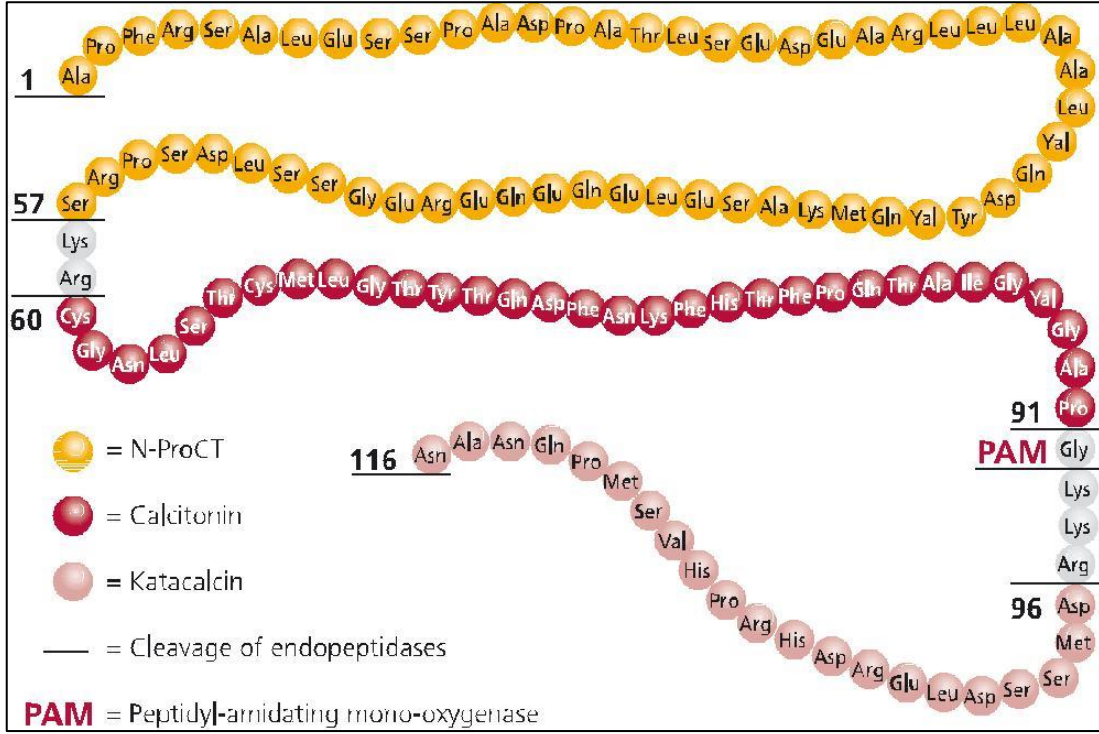
Prokalsitonin, 116 aminoasitli, molekül ağırlığı 14.5 kDa (kilodalton) olan bir polipeptittir ve kalsiyum düzenleyici hormon olarak bilinen kalsitoninin öncülü olan, infeksiyon varlığında tiroid dışı organlardan salınan inflamatuvar bir belirteçtir (70).

CT hormonunun öncülü olan PCT tıbbi literatürde ilk defa 1975 yılında yer almıştır (71, 72). 1992'de yanık sebebiyle sepsis gelişen hastalarda kan kalsitonin düzeyi normal iken, PCT düzeyinin çok yüksek olması dikkat çekmiştir (73). Daha sonraki gözlemlerde özellikle sepsisli çocuklarda hastalığın başlangıcında kan PCT düzeylerinin yükseldiği ve tedavi uygulanması sonrası azaldığı saptanmıştır (74).

1996 yılında PCT'nin tanısal amaçla kullanılmaya başlanması ile ciddi bakteriyel infeksiyonlar için ve sistemik inflamasyona sekonder komplikasyonların gösterilmesi için önemli bir tanısal parametre olarak kullanılabilir olmuştur (75). Bugün için bu molekülün, sepsisin en erken inflamatuvar belirteçlerinden biri olduğu kabul edilmektedir (76).

Prokalsitonin üç bölümden oluşur (Şekil 2.3):

- 1) Amino terminal, (N-terminal bölgesi) (aminoprokalsitonin, N-PKT)
- 2) İmmatür kalsitonin
- 3) Kalsitonin karboksil-terminal, (C-Terminal) peptid-1 (CCP-1-katakalsin).

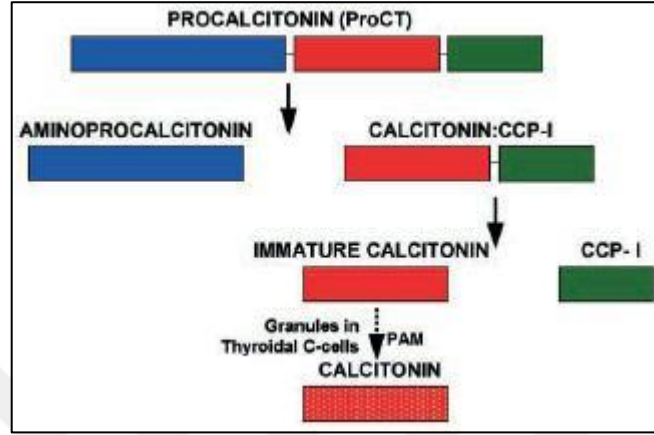


Normal ve sağlıklı bireylerde prohormon olan PCT bazı hücre içi proteolitik olaylar sonucu aktif hormon olan kalsitonine dönüşür ve tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanır. PCT, sağlıklı insanların serumunda çok düşük bir miktarda bulunur (70, 77).

Kalsitonin hormon öncülleri Şekil 2.4'de gösterilmiştir. Kalsitonin ve PCT sentezi kompleks bir olaydır. Öncü bir peptid olan 141 aminoasitlik preprokalsitoninin translokasyonu ile başlamaktadır. Hücre içi proteoliz ile önce 116 aminoasitlik PCT, daha sonra da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir (78).

Bu protein bir sinyal dizisi (1-25. aminoasitler), PCT'nin N-terminal bölgesi (N-PCT), kalsitonin dizisi ve katalcalcin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesini içerir. Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınması olayına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur, geriye kalan protein ise PCT'dir. PCT enzimatik reaksiyon sonucu serbest amino PCT (N-PCT) ve birbirine bağlı kalsitonin (Kalsitonin-karboksipeptid-I=CT: CCP-I) molekülüne dönüşür.

Sonrasında serbest CCP-I ve immatür CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi aracılığıyla proteolize edilerek matür kalsitonin hormonuna dönüşür (78). Kalsitonin hormon öncüllerinden kalsitoninin oluşumu Şekil 2.4’de gösterilmiştir (79).



Şekil 2.4. Kalsitonin hormon öncüllerinin görünümü

Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-PCT) salınır. Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına katılmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.05 ng/mL’nin altındadır. Kalsitoninin yarılanma ömrü 10 dk iken, PCT serumda 20-24 saat gibi uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir (80).

PCT üzerinde en çok çalışma yapılmış olan akut faz reaktanlarından biridir. Kalsitonin hormonunun öncü peptidi bir hormon olan, monosit ve hepatositlerden üretilen PCT’nin, enfeksiyonun başlamasını takiben 2 saat içinde dolaşımdaki konsantrasyonu artmaya başlar. PCT bakteri endotoksini ile temastan 4 saat sonra serumda artmaya başlar, 8. saatte pik yapar ve serum düzeyi en az 24 saat yüksek olarak kalır. Yenidoğanda veya klinik sepsiste çok yüksek serum PCT değerlerinin saptandığı görülmüş ve bu düzeylerin kısa sürede azalmasının antibiyotik tedavisinin uygun olduğuna işaret ettiği gösterilmiştir. PCT’nin CRP’ye göre avantajı serum düzeyinin daha hızlı artmasıdır. İnfeksiyon sırasında dolaşımdaki konsantrasyonunun erken dönemde artması sebebiyle erken tanıda CRP’den daha değerli bir enfeksiyon belirtecidir (81, 82). Biyolojik yarı ömrünün 22-26 saat kadar olmasından dolayı sadece CRP değil, diğer akut faz reaktanlarına göre de üstünlüğü vardır (83).

Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar sırasında artan PCT düzeyinin, bu gibi durumlarda sıkça kullanılan diğer inflamatuvar belirteçlere göre daha çabuk yükselip, inflamasyon durumu ortadan kalktığında daha çabuk düştüğü, hastalığın seyrini ve

tedavinin izlemini göstermede diğer belirteçlere göre daha anlamlı olduğu bulunmuştur (70).

Bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler PCT üretimini arttıran faktörlerdir. Viral hastalıklar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar ve lokal infeksiyonlar ise PCT yükselmesine yol açmaz ya da çok az bir yüksekliğe sebep olur. Bu nedenle PCT bakteriyel ve non-bakteriyel infeksiyonların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (84).

PCT viral bir infeksiyon durumunda ve inflamatuvar durumlarda 1.5 ng/mL düzeylerine çıkmaktadır. Diğer taraftan sistemik belirtilerle ortaya çıkan ağır bakteriyel infeksiyonlarda ve inflamasyon durumunda PCT düzeyi 100 ng/mL'nin üzerine kadar çıkabilmektedir (85). Bazı çalışmalarda bu değer CRP, IL-6 ve IL-8'den daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Uygun antibiyotik tedavisi ile serum düzeyi hızla azalmaya başlar ve 2-3 gün içinde normale döner (86, 87). Ayrıca infeksiyon dışındaki bazı perinatal olaylarda da (perinatal asfiksi, kafa içi kanama, maternal preeklampsi) PCT düzeyinde artış olabileceği gösterilmiştir. PCT'nin hastalık şiddeti ile ilişkisine bakıldığında ise IL-6'nın tersine hastalık şiddeti ile serum düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır (88, 89).

PCT düzeyi, arteriyel hipotansiyon ve bozulmuş organ perfüzyonu ile karakterize ciddi septik hastalıklarda, hastalığın ciddiyetiyle doğru orantılı olarak artabilir, büyük cerrahi girişimlerden ve ağır çoklu travmatik yaralanmalardan sonra PCT düzeyinde geçici bir artış olabilir ancak bu artış çok nadiren 5 ng/mL'yi aşar. PCT'nin kendine özgü bir eliminasyon yolu yoktur. Bir prohormon olan PCT'nin diğer plazma proteinleri gibi intraselüler olarak proteoliz yolu ile parçalandığı düşünülmektedir. PCT'nin renal yoldan atılımı eliminasyonda küçük bir rol oynar ve ciddi renal yetersizlikte kanda birikir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda plazma PCT konsantrasyonundaki azalma, böbrek işlevi normal olan hastalarınkinden farklı değildir. Bundan dolayı kronik böbrek hastalarında ve RRT yapılan hastalarda tanısal amaçla kullanılabilir (70, 90). Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında bakteriyel infeksiyon varlığında prokalsitonin düzeyi yüksek bulunmuştur (91).

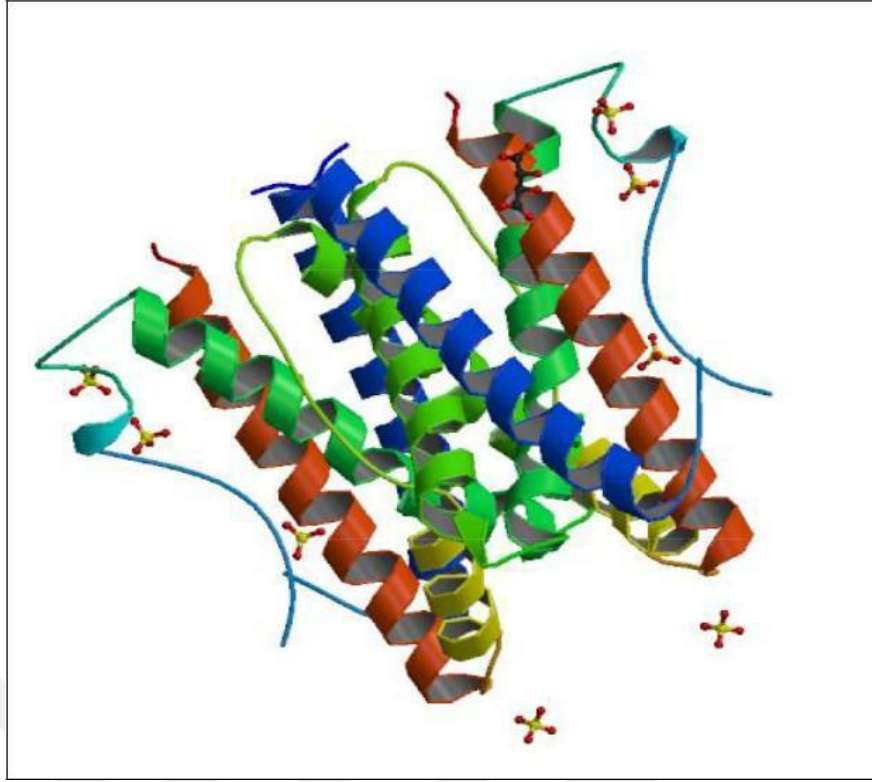
2.5. IL-6

IL-6, aktive edilmiş T ve B hücreleri ile monosit ve fibroblastlar tarafından üretilen, pleiotropik etki gösteren, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ile beraber inflamasyonda aracı rol oynayan bir sitokindir (92).

İlk kez 1986 yılında T hücrelerden salınan ve B hücre farklılaşmasını indükleyen bir medyatör olarak tanımlanmıştır. Tanımlandığı yıllarda gösterdiği farklı aktivitelerinden dolayı farklı şekillerde isimlendirilmiş ve interferon ailesinin yeni bir üyesi olduğu düşünülmüştür (93, 94). IL-6, B hücre stimulator faktör-II, interferon β 2 (INF β 2), myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, hibridoma büyüme faktör (HBF), hepatosit stimüle edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktörü gibi farklı isimlerle de adlandırılır (95, 96).

İnsandaki IL-6 proteini, 22-27 kD büyüklüğünde, 184 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir ve aktifleşmiş T ve B hücrelerinden, adipositlerden, makrofajlardan, fibroblastlardan, endotelial hücrelerden salgılanır. TNF- α , IL-1b, bakteriyel endotoksinler, oksidatif stres salgılanmasını tetikleyen başlıca uyarıcılardır (97-100). IL-6, bunlar dışında monositler, epitelyal hücreler, nöronal hücreler, mast hücreleri, mikroglia, astrositler, mezengial hücreler, osteoblastlar, dentritik hücreler, epidermal langerhans hücreleri ve keratinositler gibi çok geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedir (101-103). İnsanda IL-6'nın kristal yapısı Şekil 2.5'de verilmiştir (104).

IL-6 hepatik protein sentezi, buna bağlı olarak da CRP'nin major indükleyicisi görevi yapar (105). IL-6; α -1 asit glikoprotein, α -1 antitripsin, haptoglobin, α -1 kimotripsin, C3, serum amiloid A, fibrinojen ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbümin, albümin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını baskılar (106, 107).



Şekil 2.5. İnsanda IL-6'nin kristal yapısı

IL-6 üzerinde en çok çalışılmış sitokinlerden biri olup, infeksiyon durumunda serumda çok erken ortaya çıkan bir belirteçtir. Vücudun infeksiyona verdiği yanıtın düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Bakteriyel infeksiyonlardan sonra IL-6 düzeyinde hızlı ve ciddi bir artış olur. IL-6, CRP gibi akut faz reaktanlarını üretmesi için hepatositleri uyarır (108-112). Bu nedenle CRP ile kıyaslandığında infeksiyonun erken evresinde CRP'den daha duyarlıdır. İnfeksiyonun erken döneminde IL-6'nın duyarlılığı %89 iken, CRP'nin duyarlılığı %60'tır. Daha da önemlisi IL-6'nın negatif tahmin değeri %91 olup CRP'den %75 daha yüksektir (87, 113, 114). IL-6'nın olumsuz bir yanı yarı ömrünün kısa oluşudur. İnfeksiyon tedavisine başlanmasından 24 saat sonra infeksiyon sürse bile dolaşımdaki konsantrasyonu saptanamayacak kadar azalır (86, 115, 116). İnfeksiyonun başlangıcından sonra 24. saatte CRP'nin duyarlılığı %82, 48. saatte %84 iken, IL-6'nın duyarlılığı sırasıyla %67 ve %58'e kadar düşer (113). IL-6 düzeyini belirlemek amacıyla en uygun kan alma zamanı dar bir aralıktır. Bu kısıtlılıklar nedeniyle IL-6'nın tanısal değerini artırmak için IL-6'nın aksine infeksiyonun daha geç dönemine duyarlı olan başka belirteçler (örneğin CRP, TNF- α) ile birlikte kullanılması önerilmektedir (89, 113, 114). Bu koşullarda IL-6 kanda kolaylıkla ölçümü yapılabilen sitokinlerden biridir (103, 117).

IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasının yanısıra Ig sentezinin uyarılmasında da etkilidir (118). IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bu oluşumu; CRP, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek gerçekleştirir. Akut faz cevabı sırasındaki etkisi IL-1 ve TNF- α gibi birkaç diğer sitokin ile sinerjik aktivitesine bağlıdır (59, 103).

IL-6, lenfositlerin yapışmasını arttırmak için endotel hücreler üzerine etki etmektedir (103, 119). Bu etki IL-6'nın endotel hücrelerinde interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ile E-selektin moleküllerinin ekspresyonunu artırarak endotel hücrelerinin lenfositlere yapışmasını kolaylaştırması şeklinde gerçekleşir (120, 121). Ayrıca kemotaksis inhibitör etkiye sahip olduğu da kanıtlanmıştır (103, 119). Bunlar dışında IL-6 hipofize etki ederek adrenokortikotropik hormon salınımını uyarır ve doğrudan doğruya adrenal bezlere etki ederek glukokortikoid üretimine sebep olur (120, 121).

Yapılmış bazı çalışmalar IL-6'nın infeksiyonlara karşı koruyucu olduğunu göstermiştir ve bu özelliğe az da olsa nötrofillerin aracılık ettiği ileri sürülmektedir (103, 117).

Birden çok fonksiyona sahip olan IL-6 esas olarak immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde, hematopoetik sistem ve santral sinir sisteminde etkin olarak görev alır. İnflamatuvar ve hematolojik birçok hastalık sırasında üretimi artar. Pleiotropik özelliğe sahip bir sitokin olan IL-6; T ve B hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyarır. B hücrelerin immünglobülin salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasını, megakaryositlerin trombositlere farklılaşmasını indükler. Karaciğerden salgılanan hepsidin ve demir düzenleyici peptid hormonunun salınımında rol alır. Hepatositlerin akut faz proteinleri, fibrinojen ve serum amiloid üretimini uyarır. IL-6 aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini de uyarır (121, 122).

CRP'nin karaciğerdeki sentezi esas olarak IL-6 sistemi tarafından düzenlendiği için IL-6'nın inflamasyondaki rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlar (100, 123, 124).

IL-6, Janus Kinaz (JAK) aktivasyonu yolu ile karaciğerde CRP üretimini indükler ve böylece IL-6 ve CRP inflamasyonda birlikte rol alırlar (125, 126). IL-6 kompleksinin aktive oluşu JAK'ları, sinyal dönüştürücülerini ve transkripsiyon etkinleştiricilerini tetikleyerek hücre proliferasyonunda ve apoptozisin düzenlenmesinde rol alır. Bu yönüyle de IL-6 inflamasyon kaskadında ve hücre çoğalmasının kontrolünde

önemli rol oynar ve bu nedenle dislipidemi, Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kanser gibi hastalıkların mekanizmalarını düzenler (127, 128).

KBH hastalarında sitokin seviyesinin, inflamasyon varlığında yükseldiği belirtilse de bu artışın etiyojisi detaylı olarak hala aydınlatılamamıştır (12). Yapılan çalışmalarda özellikle sürekli hemodiyaliz hastalarında inflamasyon kaskadında oynadığı rol gereği IL-6'nın mortalite için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (13). Bunun yanısıra hemodiyaliz tedavisi gören SDBY hastaları üzerinde yapılan bir araştırmanın sonucunda, CRP konsantrasyonu ile IL-6 plazma seviyeleri ölçülmüş, IL-6'nın CRP'den daha iyi bir inflamasyon belirteci olduğu ortaya konulmuştur (129).

Diyaliz süreci ile ilgili biyouyumsuzluk, steril olmayan diyalizat gibi bazı etmenlerin üremik dolaşımında IL-6 seviyesinin yükselmesine sebep olabileceği iddia edilse de bu durum tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte genetik faktörlerin de bu mekanizmada etkili olduğuna dair bulgular ortaya konmuştur (124).

Hemodiyaliz tedavisi gören SDBY hastalarında mortaliteyi etkileyen ciddi öneme sahip diğer iki faktör, düşük serum albümin ve düşük serum kolesterol düzeyleridir. Bir negatif faz proteini olan serum albümin ve kolesterol seviyelerinin düşüşünden kronik inflamasyona sebep olan sitokin aracılı akut faz reaksiyonları sorumlu tutulabilir. Bu sebeple IL-6'nın kronik inflamasyonda aldığı rol ile, hipoalbüminemi ve dislipoproteinemi gibi hastalığın seyrini etkileyen pek çok komplikasyona sebep olduğunu söylemek mümkündür (130, 131).

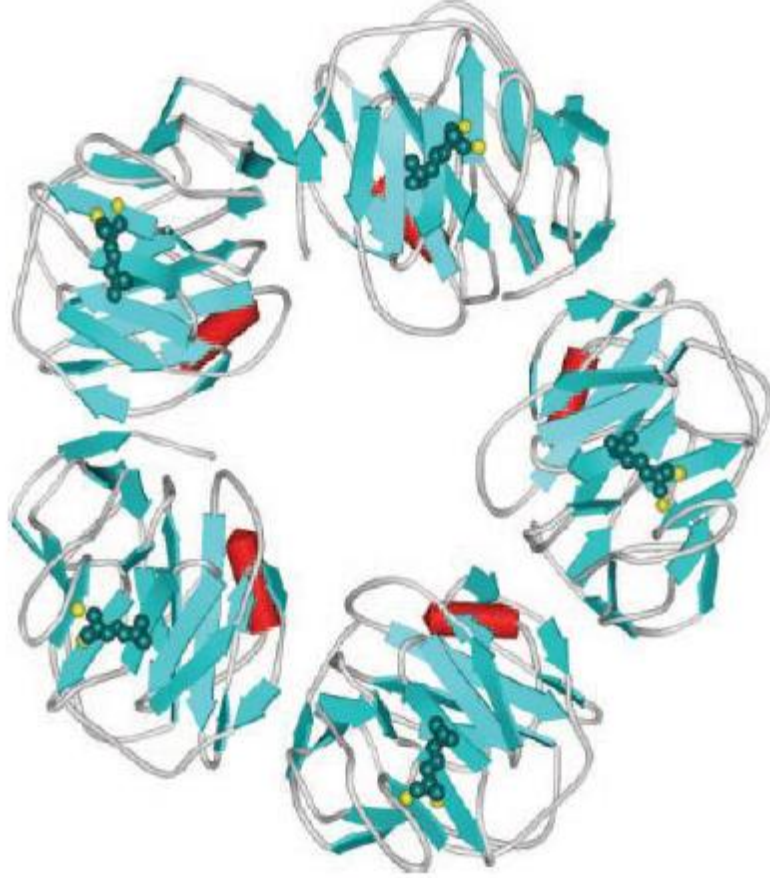
SDBY hastalarının birçoğu yükselmiş IL-6 seviyesine sahipken, diyaliz hastalarında IL-6 seviyelerinin normal hatta normalin de altında olması genetik faktörlerin önemine dikkat çekmektedir (100, 124). IL-6 seviyesinin SDBY hastalarında yükselmesiyle ilişkili olduğu düşünülen başlıca etmenler şunlardır:

- Genetik etmenler
- İlerleyen yaş
- Azalmış renal fonksiyon ve üremik çözünen maddelerin birikimi
- Komorbidite
- Kronik kalp yetmezliği
- Sürekli infeksiyonlar
- Oksidatif stres
- İç organlara ait yağ kitlesinin artışı
- Diyaliz kaynaklı faktörler (100, 132).

2.6. Hs-CRP

C-Reaktif Protein veya sıkça kullanılan kısaltması ile CRP infeksiyon ve doku zedelenmesine cevap olarak akut ve hızlı yükselen, majör bir akut faz reaktanıdır ve sistemik inflamasyonun önemli bir göstergesi olarak kabul edilir (133, 134).

CRP, dairesel pentamerik disk şeklindeki proteinlerden oluşan pentaksin grubunun bir üyesidir. İlk kez 1930 yılında Tillet ve Francis isimli araştırmacılar tarafından akut infeksiyonu olan hastalarda *Streptococcus pneumoniae*'nin C polisakkaridine bağlanan bir madde olarak bulunmuştur. Önceleri yalnız karaciğer kaynaklı olduğu düşünülürken, daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir (118, 135, 136).



Şekil 2.6. CRP'nin üç boyutlu pentamerik yapısı (Kalsiyum iyonları sarı, fosfokolin yeşil renkte gösterilmiştir).

Uzunca bir süre pek rağbet görmemiş ve 1970'li yıllara kadar daha çok semikantitatif lateks aglütinasyon yöntemleri ile analizi yapılmış ancak 1970'li yıllardan itibaren, klasik kullanım alanı olan infeksiyon ve inflamatuvar hastalıkların takibinde

kullanmak için daha güvenilir yöntemler olarak kabul görmüş nefelometrik ve türbidimetrik yöntemler geliştirilmeye başlanmıştır (137).

CRP birbirine eşit 5 alt birimden oluşan 125000 moleküler ağırlığa sahip polimerik bir protein olup karaciğerde IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir (138).

CRP, fiziksel rolünü fosfokoline bağlanarak gösterir. Hepatositlerden üretilir ve IL-6 tarafından düzenlenir (139). CRP'yi oluşturan birbirine kovalent olmayan şekilde bağlı, beş adet alt üniteden (protomerden) her biri 206 aminoasitten oluşur (140). Bu şekilde beş alt üniteden oluşan proteinler pentraksinler olarak adlandırılır. Bu yapısal düzen, serum amiloid A gibi diğer akut faz proteinlerindeki ile benzerlik göstermektedir (141).

Bu proteinin önemi, akut faz yanıtı sonrasında bazal yoğunluğunun çok kısa sürede çok yüksek değerlere yükselmesi ve uyarının bitimi sonrasında ise hemen normal bazal değerlere düşebilmesi özelliğinden ileri gelmektedir (142).

CRP polisakkaritlere bağlanma özelliğine sahip bir akut faz reaktandır. İnflamasyon, iltihap, kanser ve otoimmün hastalıklar gibi pekçok durum CRP serum düzeylerinde artışa sebep olur (126, 139). Akut faz yanıtı sırasında hızlı bir şekilde yükselmesi, 24-48 saat içinde binlerce kat artabilmesi, tekrar hızlı bir şekilde eski seviyelerine inmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi CRP'nin çarpıcı biyolojik özelliklerindedir (143).

Karaciğer tarafından sentezlenen CRP'nin, IL-6, TNF- α gibi sitokinler aracılığı ile sentezi uyarılır (144). CRP'nin önceleri yalnızca karaciğerden sentezlendiği düşünülürken, daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir (135, 145).

CRP sentezi temel olarak IL-6 tarafından düzenlense de, IL-1 ve TNF- α 'nın da CRP sentezini tetiklediği düşünülmektedir. CRP mikroorganizma yüzeyinde fosfokoline bağlanarak onları fagositoza veya komplemanla lizise hazırlar. CRP'nin konak immün savunmasında da rol oynadığı kabul edilmektedir. CRP aterosklerotik plaklarda seçici olarak düşük dansiteli lipoproteine (LDL'ye) bağlanır ve komplemanı aktive ederek mevcut inflamasyonun artmasına sebep olabilir ve makrofajlarda doku faktörünü artırıp trombotik olaylara zemin yaratabilir. Hidroksimetil glutaril KoA redüktaz inhibisyonu yapan statin grubu antilipid ilaçlar intravasküler LDL depolanması ile gelişen inflamasyonu azaltarak akut faz cevabına bağlı olarak yükselmiş olan CRP düzeylerini aşağıya çekerler (118, 146). Volanakis ve Kaplan, pnömokokların hücre duvarında bulunan ve CRP için esas ligand olarak fosfokolini tanımlamışlardır. CRP'nin yapısı,

3A° çözünürlüğe sahip X-ışını kristallografisi ile açığa çıkarılabilmektedir. Her biri 206 aminoasit kalıntısı içeren beş tane identik glikosillenmemiş polipeptid alt ünitesinden meydana gelen CRP molekülü dairesel pentamerik simetri ve halka şeklinde bir yapılandırma ile non-kovalent bağlarla birbirine bağlı bulunan protomerler, yassılaştırmış jölemsi silindire benzeyen bir topoloji ile iki tabakalı bir β yapraklı yapıya sahip olmuştur. Konkav yüzeyinde ligand bağlama bölgeleri bulunan bu protein aralarında 4A°'lık mesafe ile bağlanan iki kalsiyum ilmeğinden meydana gelmektedir. Ortamda Ca olması durumunda alt birimler fosfokoline yüksek bir ilgi ile bağlanmaktadır (8, 125).

CRP'nin fonksiyonları tam anlamıyla anlaşılammış olsa da çoğunlukla konakçı savunma mekanizmasıyla ilgilidir. Kalsiyum iyonları aracılığı ile fosfokolin taşıyan substratlara bağlandığı zaman CRP nonspesifik bir opsonin görevi yapar. Nötrofillerin kemotaktik ve fagositik aktivitelerini artırır. Klasik kompleman yolunu aktive eder, polimorfonükleer hücre fonksiyonlarını düzenler, pasif korunmada rol alır, tümörlerin büyümesini ve metastazını engeller (147, 148). Ayrıca CRP'nin platelet aktive edici faktörü (PAF) inhibe edilmesinde, trombositlerle ilişkili sitotoksistide ve lenfosit kontrollü sitotoksistide rolü olduğu gösterilmiştir (149).

CRP'nin normal sınır değerleri 0-5 mg/L'dir. Sağlıklı bireylerde genellikle 5 mg/L altındadır (126, 150). Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 1 mg/L'dir. Yaşlanma ile normal kişilerde CRP'nin değeri 2.0 mg/L'ye çıkar. CRP erkeklere göre kadınlarda biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin %90'ında CRP < 3.0 mg/L olarak saptanır (151, 152).

Doku hasarı meydana geldiğinde CRP değerleri ani artışlar göstermektedir. Kalp hastalıklarında, infeksiyonlarda, kötü huylu tümörlerde, romatolojik hastalıklarda düzeyi artmaktadır (125, 153). Serum CRP düzeyinin 150 mg/L'nin üzerinde olması, kötü prognozun göstergesidir (96, 154).

Normal bireylerde CRP < 50 μ g/L olabildiği gibi, inflamasyon sırasında CRP > 500 mg/L'ye kadar çıkabilir. Yani inflamasyona cevap olarak CRP 10000 kattan fazla artabilir (151, 155). Artan CRP değerleri 7-12 gün içerisinde bazal düzeylere tekrar inebilmektedir (156, 157). Dolayısı ile CRP inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılan son derece önemli bir belirteçdir (124, 153).

Dolaşımdaki miktarının neredeyse tamamı hepatositlerden salgılanan CRP'nin düzeyi genellikle infeksiyonun başlamasından 4-6 saat sonra artmaya başlar, 24 saat içinde yükselir, 2-3 gün içinde pik yapar ve inflamasyon durumu geçinceye kadar

yüksek kalır, yarı ömrü ise 19 saattir (155, 158). Hastalıklı ve sağlıklı kişilerde CRP'nin yarı ömrü aynıdır, değişiklik göstermez. Bu nedenle CRP düzeyi yüksek olan bir kişinin CRP düzeyinde ertesi gün değişiklik olmazsa, CRP'nin yükselmesine yol açan inflamatuvar durumda değişiklik olmamıştır diye yorumlanır. İnflamatuvar nedeni ortadan kalktığına ise CRP düzeyinde diğer akut faz proteinlerine göre daha hızlı bir azalış söz konusu olur. Yarı ömrü 19 saat olduğu için, inflamatuvar neden ortadan kalkmışsa, CRP düzeyinin ertesi gün belirgin bir şekilde azalması beklenir (159). Ancak akut inflamatuvar hastalıklardan kaynaklı ortaya çıkan yükselmeler hariç tutulacak olursa, CRP düzeyleri genel olarak stabildir. Yani sağlıklı bir kişide CRP, 2 mg/L ise daha sonra yapılan kontrol ölçümlerinde de bu düzeylerde saptanır. CRP düzeyini mevsimsel değişiklik, diüurnal varyasyon etkilemez, açlık veya toklukla düzeyi değişmez (142, 151, 160).

Akut inflamasyonlarda, IL-6 erken dönemde yükselmekte ve bunu IL-6'nın uyardığı hepatositlerin verdiği akut faz yanıtı izlemektedir. Böylece, CRP düzeyi genellikle 48. saatte pik değerine ulaşmaktadır. Semptomlar başladıktan sonraki 48. saatte ölçülen CRP değerinin, daha erken dönemde ölçülen değerden daha faydalı olduğu gösterilmiştir (95, 161).

Ayrıca CRP ölçümü eritrosit şekil ve sayılarından, immünoglobulin seviyelerinden, renal fonksiyonlardan etkilenmez. Ancak sentezi karaciğerde yapıldığından, karaciğer yetmezliği olanlarda beklendiğinden daha az yükseliş gösterebilir (142).

CRP inflamasyon durumunda özgün olmayan bir gösterge olmakla birlikte, birçok klinik durumda önemli tanı değerine sahiptir. CRP nonspesifik ve infeksiyon, doku hasarı ve inflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenen bir laboratuvar bulgusudur. CRP düzeyi normal kişilerin çoğunda 2 mg/L veya daha düşük değerlere sahiptir (146, 150).

Geleneksel ölçüm yöntemleri akut inflamasyon kaynaklı (40-200 mg/L) yüksek CRP düzeylerinin saptanması için uygundur. Bugün pek çok laboratuvar da yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) nefelometri ya da immünotürbidimetri yöntemleri ile ölçülmektedir. Bu testler 0.1-0.2 mg/L gibi düşük düzeylerin ölçümünü yapabilmektedir (144, 162).

Yöntemleri farklı olmakla birlikte çalışmalarda CRP'nin duyarlılığının %35-94, özgüllüğünün ise %60-96 arasında olduğu bildirilmiştir (88, 163).

Günümüz klinik uygulamalarında serum hs-CRP ölçümleri risk belirleme ve tedavi etkinliğinin izleminde kullanılmaktadır. CRP'nin prokoagülan etkilere sahip olduğu da bilinmekle beraber son çalışmalar artmış hs-CRP düzeylerinin ateromatöz lezyonun kırılabilirliğini, plağın yırtılmaya meyilini, inflamasyonun varlığını ve şiddetini de yansıtabileceğini düşündürmektedir (164).

Yapılan çalışmalar, açlık glukozunun CRP düzeyi ile kuvvetli pozitif ilişkili olduğunu ve bozulmuş glukoz toleransı olan durumlarda da CRP düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermiştir (165).

Genel popülasyonda aterosklerotik kardiyovasküler anormalliklerle ilişkili olduğu saptanan hs-CRP'nin KBY hastalarında da bu anlamda değerli bilgiler verebileceği konusunda son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. Diyaliz hastalarında yapılan ve uzun süreli takibi olan bir çalışmada CRP düzeyleri ile ekokardiyografik sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ve sağkalım arasında ilişki bildirilmiştir (166, 167).

CRP'nin oldukça stabil olması, plazma ve serumda kolay ölçülebilmesi, hassasiyet, doğruluk, tekrarlanabilirlik ve maliyet özellikleri de göz önünde bulundurulduğunda bu ilişkinin incelenmesinin diyaliz hastalarının tanı ve takibinde, özellikle de asemptomatik kardiyovasküler anormalliklerin erken tanısında yararlı olacağı açıktır (166).

KBY'de inflamasyon ve vasküler kalsifikasyon belirteci olarak adlandırılan başlıca etmenleri CRP, serum albumin, fibrinojen, beyaz kan hücreleri (polimorfonükleer hücre, monosit, lenfosit), IL-6, IL-1, IL-8, TNF- α ve serum amiloid A olarak sıralayabiliriz (100, 168).

Yapılmış pek çok çalışmada kanser vakalarında CRP düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu ve birçok kanser türünde, CRP'nin hasta mortaliteleri ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanıldığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte bazı epidemiyolojik çalışmalar yüksek CRP seviyelerinin söz konusu olduğu durumlarda kanser riskinin arttığını göstermiştir (125, 169).

Böbrek hastalarında kardiyovasküler sorunlara dayalı mortalitenin CRP'nin artan plazma konsantrasyonları ile doğrudan bir ilişkisi olduğu kanısını güçlendiren çalışmalar mevcuttur. SDBY hastalarındaki kronik inflamasyon, hastalardaki kardiyovasküler sorunlar ve hastalığın akıbetiyle doğrudan ilişkili olup CRP gibi akut faz etkenlerinin seviyesinin artmasıyla meydana gelen bir durumdur (11, 100).

Diyaliz hastalarının yaklaşık %30-50'si aktif inflamatuvar yanıtı sahip olduğuna dair belirtiler gösterir (4, 100). KBY'de mortaliteye neden olan başlıca

komplasyonlardan KVH, patolojik etmenlerin ve beraberinde bireysel farklılıkların da etkin olduğu bir dizi biyolojik mekanizmanın etkisi ile meydana gelir. Özellikle hastalığın ilerleyişiyle görülen kronik inflamasyon, CRP ve bir takım pro-inflamatuvar sitokin seviyelerinin yükselmesi sonucu ortaya çıkan bir durumdur. SDBY hastalarında inflamatuvar yanıtta birbirine zıt etkilere sahip olan IL-4 ve IL-6 serum seviyeleri araştırılmış olup (124, 170), bu sitokinlerin üretimini ifade eden gen bölgelerindeki değişimlerin doğrudan ya da dolaylı olarak hastalıkla ilişkilendirilebileceği ileri sürülmüştür (100, 171).

Pro-inflamatuvar sitokinlerin (hs-CRP, IL-6, TNF- α) artan serum seviyelerinin KBY'li hastalarda artan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (130, 172).



3. MATERYAL VE METOT

Çalışma için, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nefroloji Kliniği'nde takipli periton diyalizi hastası, hemodiyaliz hastası ve bununla beraber sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışma öncesi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmış ve araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2015/25 proje numarası ile desteklenmiştir. Çalışmaya alınma ölçütlerine uygun olan tüm katılımcılara sözlü ve yazılı olarak "Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile yapılacaklar hakkında bilgi verilmiş ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ve izinleri alınmıştır.

3.1. Hastalar

3 aydan fazla süredir diyalize giren 40 PD hastası (20K-20E), 40 HD hastası (22K-18E) ve 40 sağlıklı kontrol (25K-15E) çalışıldı.

Demografik bilgiler ve tıbbi hikaye, görüşmeyle ve kayıtlar gözden geçirilerek elde edildi. Örnek toplanması 4 aylık bir sürede gerçekleştirildi. IL-6, PCT ve hs-CRP çalışılacak numuneler rutin biyokimya tüplerine, vitamin D çalışılacak numuneler ise EDTA'lı tüpe alındı. Kan numuneleri 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar eppendorf tüplere konulup analiz edilene kadar -80°C'de saklandı.

Kontrol grubu olarak, hastalarla benzer yaş ortalamasına sahip, bilinen böbrek hastalığı ve aktif herhangi bir hastalığı olmayan 40 sağlıklı bireyin IL-6, PCT, hs-CRP ve vitamin D düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubu için çalışmaya alınmama kriterleri; atriyal fibrilasyon, kardiyak cerrahi girişim hikayesi, konjenital kalp hastalıkları ve kapak hastalıkları, miyokardiyal iskemik olaylar, perikardiyal efüzyon, pulmoner hastalıklar ve kanser olarak belirlendi.

3.2. Vitamin D Tayini

Vitamin D çalışması için alınan numuneler, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında Shimadzu marka 10 AVP model cihazda, High

Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemi ile, ImmuChrom marka kit ile çalışıldı. Analiz öncesinde numuneler oda sıcaklığına getirildi.

Kullanılan malzemeler

1. Mobil faz (ELU) 1x1000 mL
2. Kalibratör (CAL) 1x6 mL
3. Internal standart (IS) 1x40 mL
4. Çöktürücü reaktif (PREC) 1x50 mL
5. Düşük ve yüksek kontroller (CTRL) 2x3 mL

Çalışma prosedürü

Analiz kit prospektüsünde yer alan prosedüre uygun olarak yapıldı. Öncelikle örneklerden 400 µL alınıp 1.5 mL'lik eppendorf tüplerine konulup, üstüne 400 µL IS (internal standart) eklendi. Karışım 3 dakika vortekslenildikten sonra üzerine 500 µL PREC (çöktürme reaktifi) çözeltisi eklendi. 2 dakika vortekslenip 4°C'de 15 dakika bekletildi. 15 dakika sonunda çözelti 10000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Ayrılan süpernatantdan 50 µL alınarak HPLC sistemine verildi.

HPLC ayırması bir "karşıt faz" kolonu ile 30°C'de bir izokratik metodla çalışıldı. Kromatogramlar UV-detektör tarafından oluşturuldu. Ayırma kullanılan kolona bağlı olarak her akış için 15 dakika alındı.

Çalışmada elde edilen Level-1, Level-2 ve kalibrasyon grafikleri, sırasıyla, Şekil 3.1, Şekil 3.2 ve Şekil 3.3'de verilmiştir.

Kromatografik ayarlar

Kolon materyali	: ImmuChrom kolon (IC3401rp)
Kolon boyutu	: 125 mm x 4mm
Akış oranı	: 1.0 mL/min
UV-deteksiyonu	: 264 nm
Enjeksiyon volümü	: 50 µL
Akış süresi	: 15 dakika
Sıcaklık	: 30°C

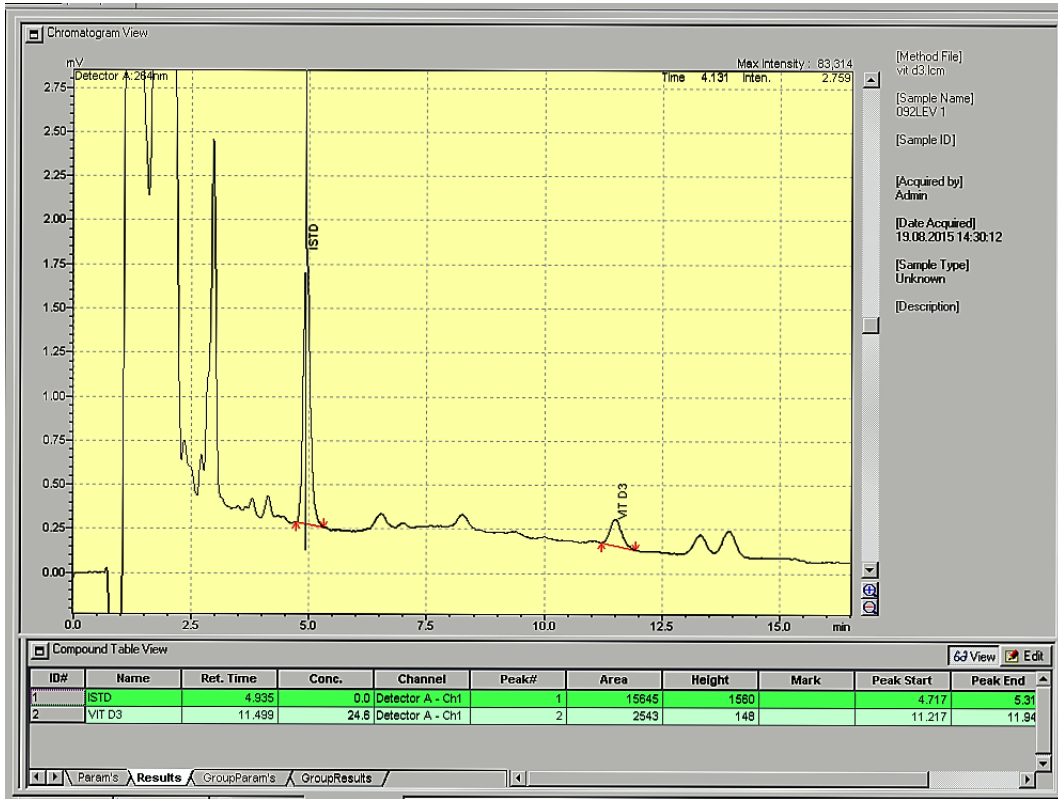
Analitik Sonuçların Hesaplanması

$$\frac{\text{Hasta pik alanı} \times \text{standart konsantrasyonu}}{\text{IS hasta pik alanı}} * F = \text{Numune konsantrasyonu}$$

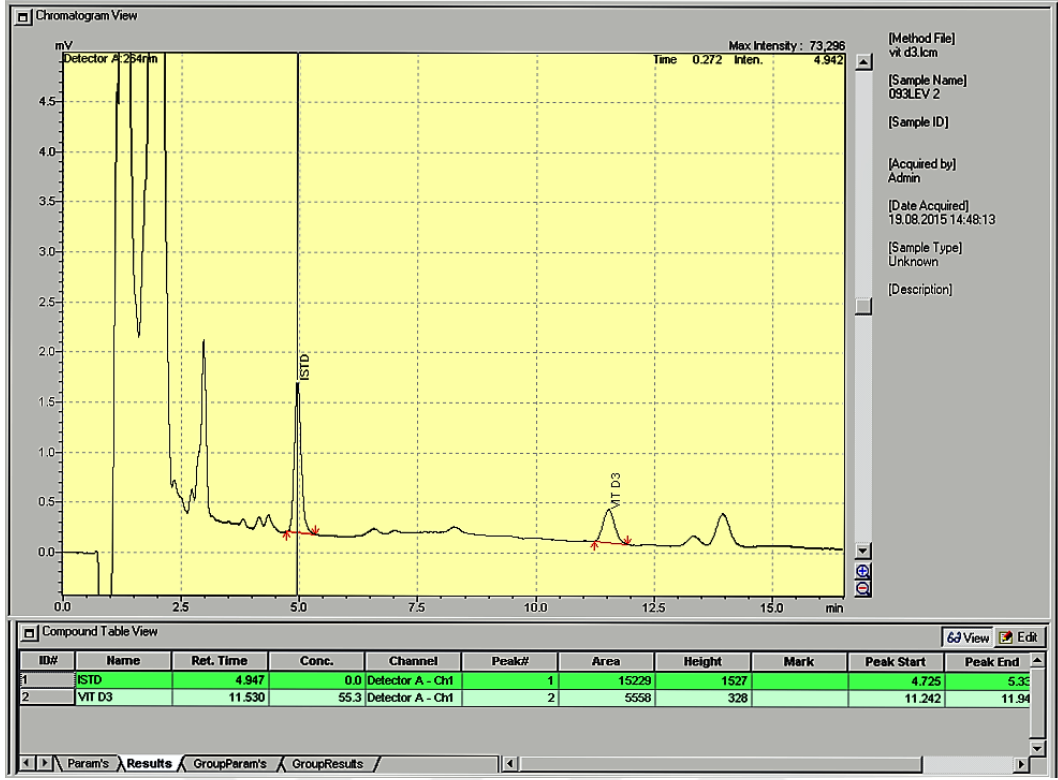
ve

$$F = \frac{\text{Kalibratör IS pik alanı}}{\text{Kalibratör analit pik alanı}}$$

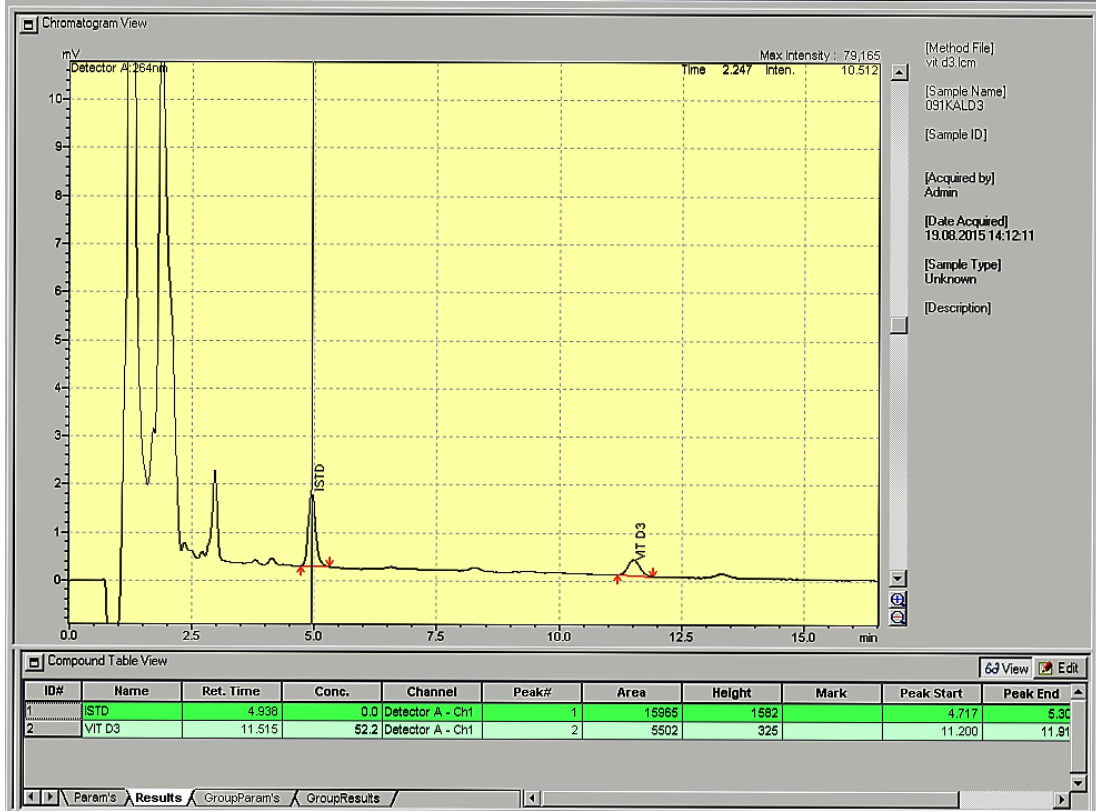
formülleri kullanılarak bulundu ve 25-(OH)D₃ konsantrasyonları ng/mL olarak verildi.



Şekil 3.1. Vitamin D düzeyi tayininde elde edilen Level-1 grafiği



Şekil 3.2. Vitamin D düzeyi tayininde elde edilen Level-2 grafiği



Şekil 3.3. Vitamin D düzeyi tayininde elde edilen kalibrasyon grafiği

3.3. PCT Tayini

Örnekler, Roche marka cobas e 411 model cihazda elektrokemilüminesans yöntem ile çalışıldı. (Roche Diagnostics GmbH D-68298 Mannheim/Germany) santrifüj edilip ayrılan serumlar -80°C’de saklandı. Çalışma öncesinde örnekler oda sıcaklığında bekletilerek çözümleri sağlandı. Kontrol ve kalibrasyon yapılmış tam otomatize cihazda yapılan çalışmanın sonuçları ng/mL olarak değerlendirildi.

Ölçüm aralığı 0.02-100 ng/mL olarak tanımlanmıştır.

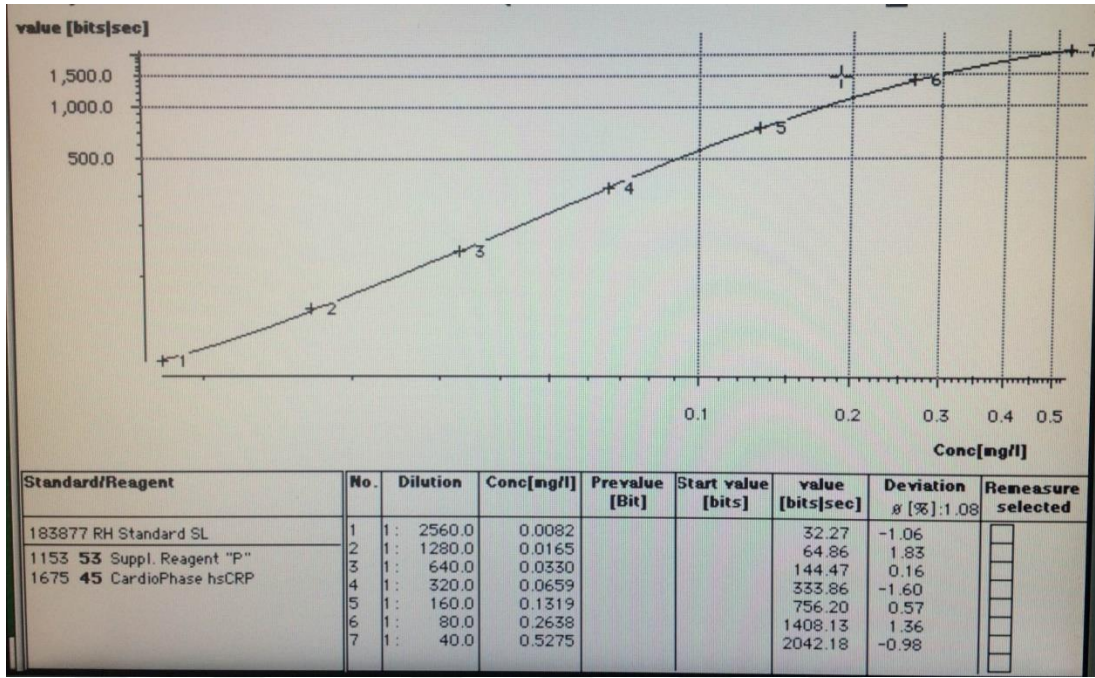
3.4. IL-6 Tayini

Örnekler Roche marka cobas e 411 model cihazda elektrokemilüminesans yöntem ile çalışıldı. (Roche Diagnostics GmbH D-68298 Mannheim/Germany) Santrifüj edilip ayrılan serumlar -80°C’de saklandı. Çalışma öncesinde örnekler oda sıcaklığında bekletilerek çözümleri sağlandı. Kontrol ve kalibrasyon yapılmış tam otomatize cihazda yapılan çalışmanın sonuçları pg/mL olarak değerlendirildi.

Ölçüm aralığı 1.5-5000 pg/mL olarak tanımlanmıştır.

3.5. Hs-CRP Tayini

Serum hs-CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle Siemens marka Dade Behring Nephelometer 100 model analizör cihazında çalışıldı (Siemens Healthcare Diagnostic Products GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg/Germany). Ölçümlerden elde edilen hs-CRP sonuçlarına göre 3.13 mg/L’den düşük değerler normal kabul edilmekteydi. Çalışmaya ait hs-CRP standart grafiği Şekil 3.4’de verilmiştir.



Şekil 3.4. hs-CRP standart grafiği

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilirken SPSS 20.1 (Chicago, ABD) paket programı kullanıldı. Nitel veriler, ki-kare analizi ile test edildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı, Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Nicel değişkenlerden oluşan gruplar karşılaştırılırken parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup olduğu için Kruskal-Wallis testi ve Connover ikili karşılaştırma testi kullanıldı. Veriler, ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. İkili karşılaştırmalarda p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler parametrik olmadığından korelasyon katsayıları için Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanıldı.

4. BULGULAR

Ortalama yaş değerleri PD için 51.72 ± 14.04 , HD için 57.10 ± 15.8 , KG için 33.8 ± 11.58 idi. PD ve HD hastaları arasında, cinsiyet açısından fark yoktu ($p > 0.05$). PD ve HD hastaları arasında diyaliz süresi, kilo ve boy açısından fark yoktu (tüm p değerleri > 0.05 olup sırasıyla 0.296, 0.257, 0.734'dür). Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Biyokimyasal Özellikleri

	PD	HD	KG
Vitamin D (ng/mL)	9.71 ± 9.14	11.45 ± 9.49	10.61 ± 6.19
PCT (ng/mL)	0.25 ± 0.11	0.52 ± 0.73	0.04 ± 0.05
IL-6 (pg/mL)	11.92 ± 7.55	18.67 ± 15.59	2.99 ± 3.00
hs-CRP (mg/L)	10.10 ± 14.95	23.51 ± 37.30	5.32 ± 5.90
Yaş (yıl)	51.73 ± 14.04	57.10 ± 15.80	33.80 ± 11.59
Boy (m)	1.64 ± 0.09	1.63 ± 0.07	-
Kilo (kg)	62.25 ± 11.58	67.40 ± 18.70	-
Diyaliz Süresi (yıl)	3.9 ± 2.85	5.33 ± 5.14	-

Kruskal-Wallis Varyans Analizi testine göre; yaş için PD, HD ve KG grupları arasında fark vardı ($p < 0.05$). Conover ikili karşılaştırma testine göre PD ile KG ve HD ile KG grupları birbirinden farklıydı ($p < 0.05$). Ancak, PD ile HD grupları arasında fark yoktu.

Mann-Whitney U testine göre; PD ve HD hastalarının boy ($p = 0.734$), kilo ($p = 0.257$) ve diyaliz süreleri ($p = 0.0296$) bakımından fark yoktu.

Kruskal-Wallis Varyans Analizi testine göre; vitamin D için PD, HD ve KG grupları arasında fark yoktu (sırasıyla; 9.71 ± 9.14 , 11.45 ± 9.49 , 10.61 ± 6.19 ng/mL; $p = 0.384 > 0.05$).

Kruskal-Wallis Varyans Analizi testine göre; PCT için PD, HD ve KG grupları arasında fark vardı (sırasıyla; 0.25 ± 0.11 , 0.52 ± 0.73 , 0.04 ± 0.05 ng/mL; $p = 0.000 < 0.05$). Conover ikili karşılaştırma testine göre tüm gruplar birbirinden farklıydı ($p < 0.05$).

Kruskal-Wallis Varyans Analizi testine göre; IL-6 için PD, HD ve KG grupları arasında fark vardı (sırasıyla; 11.92±7.55, 18.67±15.59, 2.99±3.00 pg/mL; p=0.000<0.05). Conover ikili karşılaştırma testine göre PD ile KG ve HD ile KG grupları birbirinden farklıydı. Ancak, PD ile HD grupları arasında fark yoktu (p<0.05).

Kruskal-Wallis Varyans Analizi testine göre; hs-CRP için PD, HD ve KG grupları arasında fark vardı (sırasıyla; 10.10±14.95, 23.51±37.30, 5.32±5.90 mg/L; p=0.000<0.05). Conover ikili karşılaştırma testine göre tüm gruplar birbirinden farklıydı (p<0.05).

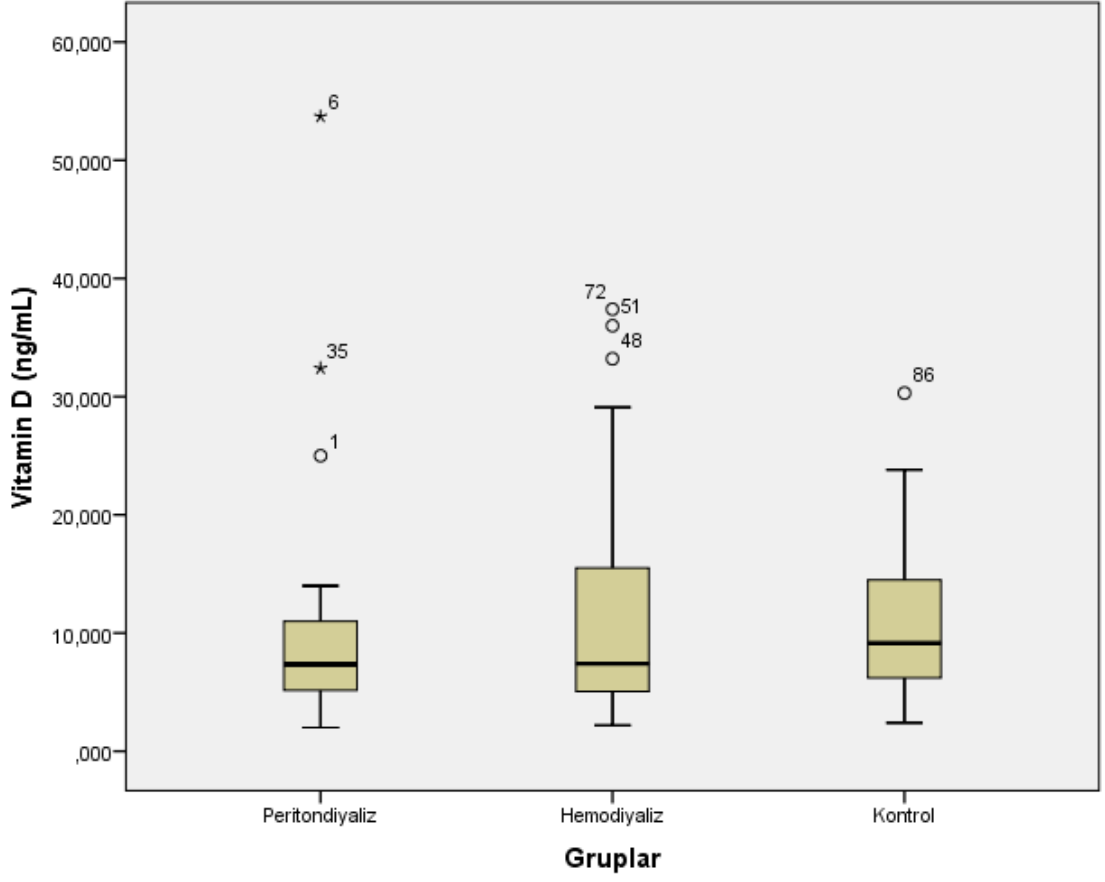
Analiz sonuçlarının korelasyon katsayıları ve önem düzeyleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Analiz Sonuçlarının Korelasyonu

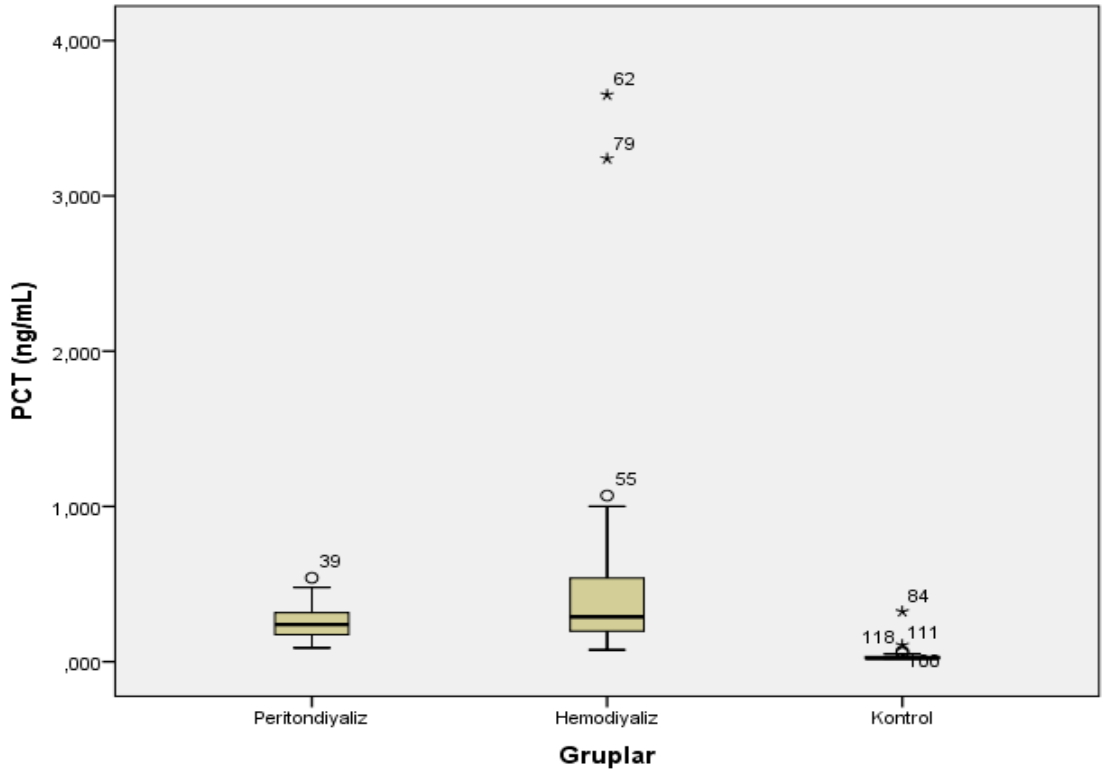
		Vitamin D (ng/mL)	PCT (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
Vitamin D (ng/mL)	r	1.000	0.041	-0.016	-0.048
	p		0.654	0.859	0.605
PCT (ng/mL)	r	0.041	1.000	0.641**	0.498**
	p	0.654		0.000	0.000
IL-6 (pg/mL)	r	-0.016	0.641**	1.000	0.652**
	p	0.859	0.000		0.000
hs-CRP (mg/L)	r	-0.048	0.498**	0.652**	1.000
	p	0.605	0.000	0.000	
Yaş (yıl)	r	-0.045	0.363**	0.428**	0.281**
	p	0.628	0.000	0.000	0.002
Diyaliz Süresi (yıl)	r	-0.111	0.034	-0.150	-0.171
	p	0.325	0.762	0.184	0.130
Kilo (kg)	r	-0.031	0.017	0.132	0.215
	p	0.796	0.884	0.270	0.070
Boy (m)	r	0.087	0.160	-0.062	0.104
	p	0.468	0.179	0.607	0.386

Vitamin D ile yaş, PCT, IL-6, hs-CRP, diyaliz süresi, kilo ve boy korele değildi (p>0.05). Serum PCT düzeyleri, yaş (r=0.363, p=0.000), IL-6 (r=0.641, p=0.000) ve hs-CRP (r=0.498, p=0.000) ile pozitif koreleydi. Serum PCT düzeyleri ile vitamin D, diyaliz süresi, kilo ve boy korele değildi (p>0.05). Serum IL-6 düzeyleri, yaş (r=0.428, p=0.000), PCT (r=0.641, p=0.000) ve hs-CRP (r=0.652, p=0.000) ile pozitif koreleydi. Serum IL-6 düzeyleri ile vitamin D, diyaliz süresi, kilo ve boy korele değildi (p>0.05). Serum hs-CRP düzeyleri, yaş (r=0.281, p=0.002), PCT (r=0.498, p=0.000) ve IL-6

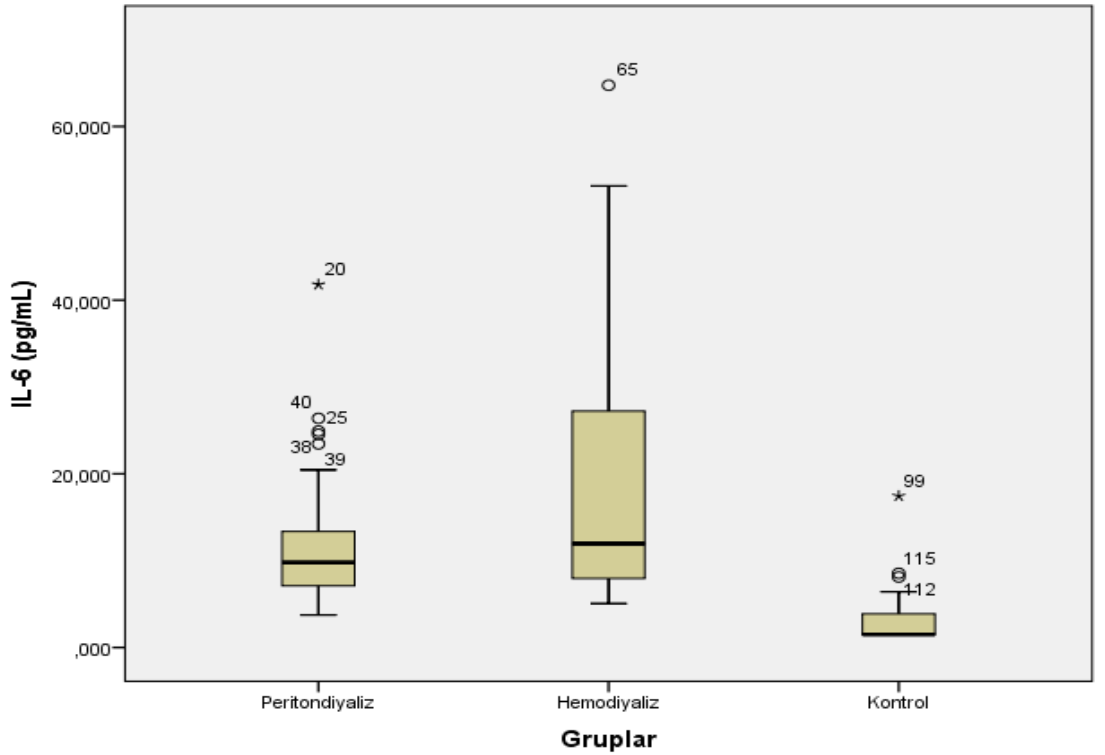
($r=0.652$, $p=0.000$) ile pozitif koreleydi. Serum hs-CRP düzeyleri ile vitamin D, diyaliz süresi, kilo ve boy korele değildi ($p>0.05$).



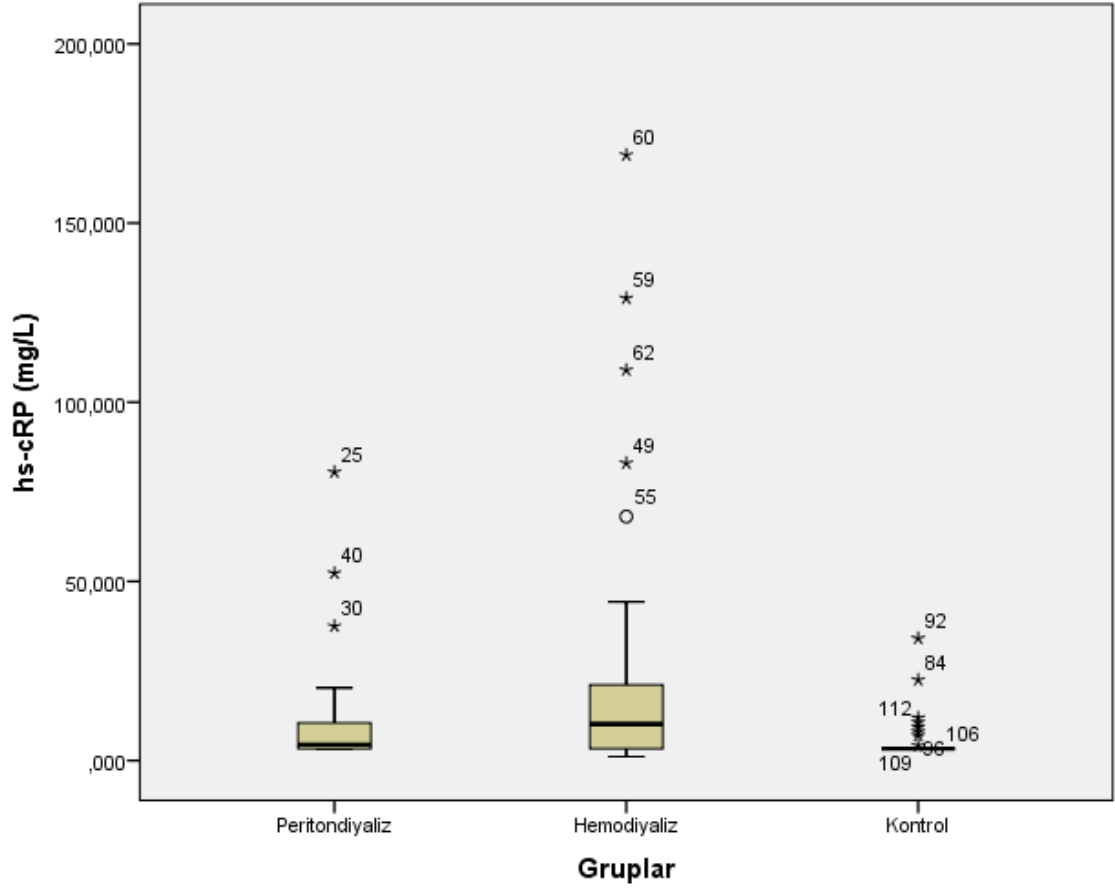
Şekil 4.1. Peritondiyaliz, hemodiyaliz ve kontrol gruplarında vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4.2. Peritondiyaliz, hemodiyaliz ve kontrol gruplarında PCT düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4.3. Peritondiyaliz, hemodiyaliz ve kontrol gruplarında IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 4.4. Peritondiyaliz, hemodiyaliz ve kontrol gruplarında hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

KBH olan hastalarda diyabet ve hipertansiyon gibi klasik risk faktörleri sık görülmekle birlikte, bu hastaların KVH ile karşılaşma riskindeki artış tamamen bu faktörlere bağlanmamaktadır. Yapılmış pek çok çalışmada, CRP, apolipoprotein B, plazma fibrinojen ve homosistein düzeylerinin de KBH olan hastalarda arttığı (173-175), özellikle CRP düzeyindeki artışın tüm total ve KVH'ye bağlı mortalite ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (176, 177).

Çalışmamızda, vitamin D düzeyleri PD hastalarında 9.71 ± 9.14 ng/mL, HD hastalarında 11.45 ± 9.49 ng/mL ve kontrol grubunda ise 10.61 ± 6.19 ng/mL; PCT düzeyleri PD hastalarında 0.25 ± 0.11 ng/mL, HD hastalarında 0.52 ± 0.73 ng/mL ve kontrol grubunda ise 0.04 ± 0.05 ng/mL; IL-6 düzeyleri PD hastalarında 11.92 ± 7.55 pg/mL, HD hastalarında 18.67 ± 15.59 pg/mL ve kontrol grubunda ise 2.99 ± 3.00 pg/mL ve hs-CRP düzeyleri PD hastalarında 10.10 ± 14.95 mg/L, HD hastalarında 23.51 ± 37.30 mg/L ve kontrol grubunda ise 5.32 ± 5.90 mg/L olarak belirlendi. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu hastalarına göre serum PCT, IL-6 ve hs-CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Serum vitamin D düzeylerinde ise sağlıklı kontrol grubu ile PD hastalarında ve HD hastalarında anlamlı bir fark bulunamadı.

Vitamin D plazmada özgün bir protein olan vitamin D bağlayan protein (DBP) aracılığıyla ya depolanmak üzere dokulara ya da etkinleşmenin ilk adımı için karaciğere taşınır. Vitamin D aynı zamanda diyetle de alınmaktadır (30). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün temel işlevi kandaki kalsiyum ve fosfor seviyelerini düzenlemektir. D_3 vitamini ile ilişkili hastalıklar raşitizm, osteomalazi, hiperparatiroidizm ve osteoporozdur (48, 178).

Bu vitaminin eksikliği diyalize girmeyen KBY hastalarının %86'sında görülürken bu oran hemodiyaliz hastalarında %93'e çıkmaktadır (19). Bu hasta grubunda $25(\text{OH})\text{D}_3$ eksikliğinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak, nefrotik düzeyde proteinüri, idrarla vitamin D bağlayan protein kaybı, $25(\text{OH})\text{D}_3$ eksikliğine katkıda bulunan faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (179). Diğer olası neden malnütrisyonudur (180). Fonksiyon gören böbrek kitlesinin kaybı, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eksikliğine yol açmaktadır. Ayrıca, hiperfosfatemi, hiperürisemi, metabolik asidoz ve diğer üremik toksinler 1-alfa hidroksilaz enzimini fonksiyonel olarak baskılamaktadır (181, 182).

Veriler, vitamin D eksikliğinin, VDR etkinleşmesinde azalma nedeniyle bu komplikasyonların gelişiminde direkt rol oynayabileceğini göstermektedir (183).

Binnetoğlu tarafından yapılan KBH'de vitamin D düzeyi ile proteinüri arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmada $1,25(OH)_2D_3$ düzeyi ile CRP seviyeleri arasında da orta düzeyde, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur. Bu durum CRP düzeyindeki artışın tüm total ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ile ilişkili olduğunun gösterildiği daha önce yapılmış çalışmalardaki (176, 177) sonuçlara bağlanmıştır (184).

Çalışmamızda, serum vitamin D ile serum PCT, serum IL-6, serum hs-CRP arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Hastalar vitamin D alımına rağmen IL-6'nın normalden fazla olmasının yeterli vitamin D düzeyine ulaşamaması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

$25(OH)D_3$ düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda düşük bulunmasının ve gruplar arasında anlamlı bir fark gösterilememesinin sebebi, çalışmamızın kış aylarında yapılması ve vitamin D eksikliğinin Türkiye'de bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkması olarak gösterilebilir.

IL-6, 22-27 kDa büyüklüğünde bir polipeptiddir ve başlıca aktifleşmiş T ve B hücrelerinden, makrofajlardan, fibroblastlardan, adipositlerden, endotelial hücrelerden salgılanır. Salgılanmasını tetikleyen uyarıcılar TNF- α , IL-1b, bakteriyel endotoksinler, oksidatif strestir (127, 185).

Lenfositlerin aktifleştirilmesi ve proliferasyonu, lökosit üretimi, B hücrelerinin farklılaştırılması ve akut faz proteinin indüklemesi yönüyle inflamasyonu tetikler (5).

Türk ve ark. tarafından 28 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastalara oral veya i.v. yoldan kalsitriol verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre oral ve i.v. kalsitriol uygulanmasından sonraki 6. ayda IL-1 beta ve IL-6 seviyelerinde belirgin düşme gözlenmiştir. Bu etki i.v. tedavi alanlarda daha belirgin olarak görülmüştür. I.v. kalsitriol ile oral tedavi grubu karşılaştırıldığında, azalmış kemik rezorpsiyonunun sitokinlerin azalması üzerinde üstün bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmada iki farklı yolla aynı molekül verilmiş, iki tedavi arasındaki farkın farmakokinetik özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmüştür (186).

Diyaliz süreci ile ilgili bazı etmenlerin (biyouyumsuzluk, steril olmayan diyalizat vb.) üremik dolaşımda IL-6 seviyesinin yükselmesine etki edebileceği iddia edilmiş olsa bile bu durum tam olarak açıklanamamıştır fakat genetik faktörlerin bu mekanizmada rol aldığına dair bulgular ortaya konmuştur. SDBY hastalarının çoğu yüksek IL-6

seviyesine sahipken, diyaliz hastalarında IL-6 seviyelerinin normal hatta düşük olması bu durum üzerinde genetik faktörlerin önemine işaret etmektedir (124).

Wu ve ark. 16 hafta süre ile kalsitriol tedavisi verilen 25 hasta (ortalama yaş 58 ± 12 , 13 erkek, 12 kadın) ile yaptıkları bir çalışmada inflamatuvar belirteçler (CRP ve IL-6) ile inflamatuvar sitokinlerde (CD4(+) IFN- γ) belirgin düşüş, anti-inflamatuvar sitokinlerde (CD4(+) IL-4) ise yükselme saptamışlardır. Kalsitriol tedavisinin sekonder hiperparatiroidizmi hemodiyaliz hastalarında inflamasyonu hafiflettiği belirtilmiştir. Bu sonuçlar, bu etkinin ya iPTH baskılanmasından kaynaklanmasına ya da kalsitriol tedavisinin direkt bir sonucu olduğuna bağlanmıştır (187).

Borazan ve ark. hemodiyaliz hastalarında oral ve i.v. kalsitriol tedavisinin sitokinler üzerine etkilerini karşılaştırmış ve tedavi sonrası 3. ayda bakılan serum IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri intravenöz tedavi alan grupta belirgin düşüş gösterirken aynı düşüş oral tedavi verilen grupta izlenmemiştir. Çalışmacılar düşük serum IL-1 ve IL-6 seviyelerinin, kalsitriolün proinflamatuvar sitokinler üzerine direkt etkisi ile ortaya çıkabileceğini belirtmiştir (188).

Bucharles ve ark. vitamin D desteği almayan ve 25(OH)D₃ düzeyleri 30 ng/mL'nin altında olan 30 HD hastasına ilk 12 hafta boyunca haftada bir gün 50000 IU, sonraki 12 hafta boyunca haftada bir gün 20000 IU oral kolekalsiferol vermiştir. Kolekalsiferol verilmesinden sonraki 3. ve 6. aylarda hs-CRP düzeylerinde belirgin düşüş elde etmiştir. Ayrıca IL-6 seviyesinin de kolekalsiferol verilmesinden sonraki 6. ayda önemli oranda düştüğü görülmüştür (189).

Molsted ve ark. 36 diyaliz hastasında kas boyutu ve kas fonksiyonu ile ilişkili IL-6 ve vitamin D etkisini araştırdıkları çalışmada hastalar 16 hafta boyunca periyodik olarak haftada üç kez IL-6 ve vitamin D düzeylerine bakmış ve kas lifi boyutu ve kas gücü ölçülmüştür. Yükselmiş IL-6 değerleri kas gücünün azalması ile ilişkili bulunmuştur. Hastaların yarısında kas gücü ile ilişkili olmayan vitamin D eksikliği bulunmuştur. Düşük dereceli inflamasyon azalmış kas gücü ile ilişkili iken kas lifi boyutu ile ilişkili bulunmamıştır. Artmış IL-6 değerleri ve vitamin D eksikliği kas gücü ve fiziksel fonksiyon üzerindeki direncin pozitif etkilerini etkilememiştir (190).

Zhang ve ark. diyaliz hastalarında IL-6 ve CRP'nin prognostik rolüne baktıkları çalışmada elde edilen veriler CRP ve IL-6'nın tüm nedenlere bağlı mortalite için önemli olduğunu göstermişlerdir. Dolayısı ile diyalizin prognozunda CRP ve IL-6'nın kritik rolünün klinik katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (191).

Çalışmamızda, IL-6 ile PCT, hs-CRP arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulunurken ($p < 0.05$), IL-6 ile vitamin D arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Sağlıklı kişilerde çok düşük düzeylerde bulunan prokalsitonin bakteriyel infeksiyon, sepsis, menenjit gibi infektif durumlarda yükselir ve uygun tedavi ile prokalsitonin düzeylerinde hızlı bir düşüş gözlenir. Viral inflamasyon ve diğer inflamatuvar olaylarda ise hafif artışlar görülebilir (74, 192, 193).

Köseoğlu'nun bakteriyemisi olan yoğun bakım hastalarında serum PCT'ye baktığı çalışmada 135 hastanın 66'sı renal bir hastalığa sahipti. PCT değerlerinin çalışmaya dahil edilen hastalardaki ek medikal hastalıklara göre değerlendirilmesi sonucunda, renal bir hastalığın varlığında serum PCT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme eğilimi gösterdiği belirlenmiştir (78).

Opatna ve ark. infeksiyon ve inflamasyonun yeni bir göstergesi olan prokalsitoninin infeksiyonu olmayan periton diyaliz hasta grubu ve sağlıklı gönüllülerde yüksek olup olmadığını araştırmışlar ve PCT kan düzeyinin periton diyalizi gören hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgunun nedeninin PD tedavisi gören KBY hastalarında üremik hastalara özgü bir durum olan mikroinflamasyonun PCT düzeyini artırmış olabileceği belirtilmiştir. Çalışmada bu bulgulara ek olarak, inflamasyonun bir belirteci olan plazma PCT ve serum CRP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (194).

Herget ve ark. KBY olan ve HD tedavisi gören hastalarda, PD hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda PCT yüksekliğini araştırmışlar ve böbrek yetersizliği düzeyi ile doğru orantılı olarak PCT düzeyinin arttığını tespit etmişlerdir. Bu artışın azalmış renal klirens ve mononükleer hücrelerden artmış senteze bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (195).

Visvardis ve ark. hemodiyaliz hastalarında prokalsitonin düzeyi ile inflamasyonun bilinen parametreleri arasındaki korelasyonu araştırmışlar ve hastaların %38'inde PCT düzeyinin normalin üzerinde olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada CRP, PCT ve IL-6 belirteçleri arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. CRP artışı görülen tüm hastalarda PCT konsantrasyonu normal limitlerin üzerinde bulunmuş, PCT ve CRP düzeylerinin birlikte artışı HD hastalarında kronik inflamasyonun güvenilir bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca CRP, PCT ve IL-6 düzeylerinin birlikte yükselmesinin inflamasyonun değerlendirilmesinde her bir belirtecin ayrı ayrı değerlendirilmesinden daha hassas olacağı düşünülmüştür (196).

Dahaba ve ark. hemodiyaliz yapılan hasta grubunda PCT ve CRP plazma konsantrasyonlarına bakmışlar ve CRP konsantrasyonları arasında hemodiyaliz öncesi ve sonrasında fark yok iken PCT düzeylerini hemodiyaliz sonrasında anlamlı olarak düşük tespit etmişlerdir. PCT düzeyleri 4-5 saatlik HD seansları sonunda azalmıştır. Bu durumun HD işleminin PCT salınımını uyarmadığını gösterdiğini belirtmişlerdir (197).

Steinbach ve ark. CRP ve PCT düzeylerini HD ya da PD hastalarında ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda karşılaştırmışlar ve periton diyaliz grubu hariç serum PCT düzeyinin böbrek yetersizliği derecesi ile korele olmadığı sonucuna varmışlardır (75).

PCT nereden ve nasıl salınırsa salınsın, infeksiyonlar sırasında artmış olan PCT düzeyi ile birlikte kalsitonin düzeyinde ve/veya aktivitesinde herhangi bir artış olmamakta, ayrıca PCT artışının kalsiyum düzeyleri ile de herhangi bir ilişkisi bulunmamaktadır (198). PCT'nin eliminasyonu için özgül bir yol tanımlanmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT birikiminin olmadığı ve PCT düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği görülmüştür (70, 199).

Sitter ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise renal fonksiyon kaybının serum prokalsitonin değerini etkilemediği gösterilmiştir. Bu sebeple prokalsitoninin kronik renal yetmezliği olan veya son dönem böbrek yetmezliği olup hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda sistemik bakteriyel infeksiyonların erken tanısı için spesivitesi ve sensitivitesinin yüksek olduğu belirtilmiştir (17).

Mori ve ark. 15'i bakteriyel infeksiyona sahip 61'i ise bakteriyel infeksiyonu olmayan 76 HD hastası üzerinde yapmış olduğu çalışmada PCT, CRP ve IL-6 düzeylerine bakılmıştır. Sonuç olarak PCT'nin HD tedavisi gören hastalarda bakteriyel infeksiyonun iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir. PCT düzeylerinin hemodiyaliz membranı tarafından etkilenebileceği için HD öncesi belirlenmesi gerektiği vurgulanmış ve HD hastalarında bakteriyel infeksiyonun göstergesi olan cut-off düzeylerinin 0.5 ng/mL olarak belirlenmesi gerektiği ifade edilmiştir (200).

Lee ve ark. SDBY'li infeksiyonu olan 21, olmayan 20 hastada PCT düzeyine bakmışlardır. Çalışmanın sonucunda infeksiyonu olan SDBY hastalarının PCT değeri olmayanlardan önemli derecede yüksek çıkmıştır. Fakat PCT konsantrasyonu infeksiyonun şiddeti ile korele çıkmamıştır (201).

Grace ve ark. KBH'nin çeşitli derecelerine sahip hastalarda infeksiyon olup olmadığını belirlemek için PCT'ye ek olarak diğer belirteçlerin kullanımının da şart olduğunu belirtmişlerdir. PCT düzeylerinin HD başlar başlamaz PCT düzeylerinde

sistemik infeksiyon şüpheli hastalarda oluşabilecek hızlı ve önemli düşüşlerden dolayı HD'nin başlangıcından önce alınması gerektiği belirtilmiştir (202).

Çalışmamızda PCT ile IL-6, hs-CRP arasında pozitif korele bulunurken ($p<0.05$), PCT ile vitamin D arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

CRP, kanda bulunan pentamerik bir protein olup akut faz inflamasyon yanıtının bir belirteçidir. CRP, etkisini fosfokoline bağlanarak gösterir. Hepatositler tarafından üretilir ve IL-6 tarafından düzenlenir (139).

Bu proteinin önemi, akut faz yanıtı sonrasında çok kısa sürede yüksek değerlere yükselmesi ve uyarının bitiminde ise hemen normal değerlere düşebilmesi özelliğinden kaynaklanmaktadır (142). CRP inflamasyon için iyi bir belirteç olmakla birlikte bakteriyel infeksiyon tanısında spesifitesi düşüktür (17).

Honda ve ark. SDBY olan 176 hastanın 26 aylık takibi sonucunda; IL-6 ve hs-CRP'nin bakteriyel infeksiyon için, IL-6 düzeyinin de KVH ve mortalite için en güvenilir parametre olduğunu bildirmişlerdir (203).

Panichi ve ark. hemodiyaliz tedavisi gören SDBY hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, CRP konsantrasyonu ile IL-6 plazma seviyelerini ölçmüş ve IL-6'nın CRP'den daha iyi inflamasyon belirteci olduğunu belirtmişlerdir. IL-6'nın kardiyovasküler mortalite için CRP'den daha güçlü bir parametre olduğu ifade edilmiştir (129).

Stenvinkel ve ark. yapmış olduğu bir çalışmadaki bulgular da yine yükselmiş CRP düzeylerinin diyaliz hastalarında inflamasyon kaynaklı mortalitenin sebebi olabileceğini ortaya koymuştur (5, 100).

Level ve ark. 62 HD hastası üzerinde yapmış olduğu çalışmada HD hastalarında inflamasyonun bir belirteci olan PCT'nin inflamasyon durumunda yükseldiğini ve PCT ve CRP konsantrasyonunun korele olduğu göstermişlerdir. Ayrıca PCT'nin CRP'den daha iyi bir belirteç olduğu bulunmuştur. Ayrıca, PCT ve CRP'nin artışının birlikte değerlendirilmesinin her bir belirtecin ayrı ayrı değerlendirilmesinden daha hassas olduğu belirtilmiştir (204).

Çalışmamızda, hs-CRP ile PCT, IL-6 arasında pozitif korelasyon bulunurken, hs-CRP ile vitamin D arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. PD ve HD hastaları arasında, cinsiyet açısından fark yoktu. PD ve HD hastaları arasında diyaliz süresi, kilo ve boy açısından fark yoktu.
2. Yaş için PD, HD ve KG grupları arasında fark vardı. PD ile KG ve HD ile KG grupları birbirinden farklıydı. Ancak, PD ile HD grupları arasında fark yoktu.
3. PD ve HD hastalarının boy, kilo ve diyaliz süreleri bakımından fark yoktu.
4. Vitamin D için PD, HD ve KG grupları arasında fark yoktu.
5. PCT için PD, HD ve KG grupları arasında fark vardı ve tüm gruplar birbirinden farklıydı.
6. IL-6 için PD, HD ve KG grupları arasında fark vardı ve PD ile KG ve HD ile KG grupları birbirinden farklıydı. Ancak, PD ile HD grupları arasında fark yoktu.
7. Hs-CRP için PD, HD ve KG grupları arasında fark vardı ve tüm gruplar birbirinden farklıydı.
8. Serum PCT düzeyleri, yaş, IL-6 ve hs-CRP ile pozitif koreleydi. Serum PCT düzeyleri ile vitamin D, diyaliz süresi, kilo ve boy korele değildi.
9. Serum IL-6 düzeyleri, yaş, PCT ve hs-CRP ile pozitif koreleydi. Serum IL-6 düzeyleri ile vitamin D, diyaliz süresi, kilo ve boy korele değildi.
10. Serum hs-CRP düzeyleri, yaş, PCT ve IL-6 ile pozitif koreleydi. Serum hs-CRP düzeyleri ile vitamin D, diyaliz süresi, kilo ve boy korele değildi.
11. Vitamin D ile yaş, PCT, IL-6, hs-CRP, diyaliz süresi, kilo ve boy korele değildi.

Yaptığımız çalışmanın sonucunda vitamin D ile birlikte PCT, IL-6 ve CRP düzeylerinin inflamasyonun değerlendirilmesinde hassas parametreler olduğunu ve bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Arık N, Ateş K, Süleymanlar G, Tonbul HZ, Türk S. *Hekimler İçin Hemodiyaliz Kaynak Kitabı*. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2009: 24-49.
2. Kassi ME, Mahas ME. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease: natural history, risk factors and management, In: *Feehally J, Floege J, Johnson RJ. (eds), Comprehensive Clinical Nephrology*, 3rd ed. China, Mosby Elsevier 2007, 813-26.
3. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it. *Blood Purif* 2008, 26: 291-9.
4. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2004, 8: 118-29.
5. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Gene polymorphism association studies in dialysis: The nutrition-inflammation axis. *Semin Dial* 2005, 18: 322-30.
6. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease 2013, (3): 1.
7. Levey AS, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J et. al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), *Kidney Int* 2005, 67: 2089-100.
8. Volanakis JE, Wirtz KWA. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers. *Nature* 1979, 281: 155-7.
9. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004, 279: 48487-90.
10. Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lazonski G, Samols D. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1?. *Ann NY Acad Sci* 1995, 762: 102-7.
11. Stenvinkel P, Chung SH, Heimbürger O, Lindholm B. Malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001, 21(3): 157-62.
12. Rao M, Wong C, Kanetsky P, Girndt M, Stenvinkel P, Reilly M, Raj DS. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases, *Kidney Int* 2007, 72: 549-56.

13. Hasuike Y, Nonoguchi H, Ito K, Naka M, Kitamura R, Nanami M, Tokuyama M, Kida A, Otaki Y, Kuragano T, Nakanishi T. Interleukin-6 is a predictor of mortality in stable hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009, 30: 389-98.
14. Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin End Met* 2004, 89: 1512–25.
15. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 396–404.
16. Meisner M, Tschaikowsky K, Spiessl CH, Schüttler J. Procalcitonin a marker or modulator of the acute immuneresponse. *Intens Care Med* 1996, 22(1): 14.
17. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffl H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J of Nephrol* 2001, 15(3): 297-301.
18. Glenville J. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: Importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 α -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dialysis* 2006, 20(4): 316–24.
19. Gonzalez E, Sachdeva A, Oliver D, Martin K. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2004, 24: 503–10.
20. Davidson SN. Pain in Hemodialysis Patients: Prevalance, Severity, and Management. *Am J Kidney Dis* 2003, 42: 1239-47.
21. Cockcroft DW, Gault NH. Prediction of creatinine clearence from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16: 31-41.
22. Karakaş Y. Kronik Böbrek Hastalığında 25(OH)D3 Düzeylerinin Belirlenmesi ve Kolekalsiferol Tedavisinin Endotel Disfonksiyonu Üzerine Etkisi. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi 2013.
23. U.S Renal Data System:USRDS 2002 Annual Date Report, in Bethesda, MD. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and digastive Disease 2002.
24. Brenner BM, Gren J. *Chronic Renal Failure. Harrison's Principles of internal Medicine*, 1st ed. New York, Isselbacher KJ, McGraw-Hill 2005: 1653-4.

25. Akpolat T, Utaş C. *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*, 1. baskı. Kayseri, Anadolu Yayıncılık 2001: 1-10.
26. Yılmaz AG. Hemodiyaliz ve Periton Diyaliz Hastalarında Depresyon, Kaygı, Benlik Saygısı ve Sosyal Uyumun Deęerlendirilmesive Karşılaştırılması. Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Bursa: Uludaę Üniversitesi 2014.
27. Harrison TR, Braunwald E. İçinde: *Harrison İç Hastalıkları prensipleri*, Sağlıker Y, (eviri editörü). 15. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2004: 1551-2.
28. El-Nahas AM, Bello AK. Chronic Kidney Disease: The globalchallenge. *The Lancet* 2005, 365: 331-40.
29. olak HB. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda İnsülin Rezistansı ile İnflamasyon Belirteçleri (Hs-Crp, IL-6, Tnf-alfa, Leptin, Adiponektin), Malnütisyon ve Volüm Durumunu Gösteren Holter-Eko Parametreleri Arasındaki İlişi. Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Nefroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Manisa: Celal Bayar Üniversitesi 2009.
30. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. In: Greenberg A. ed. *Primer on kidney diseases*, 4th ed. Pennsylvania, National Kidney Foundation 2005: 444-554.
31. Erek E (Chairman), Serdenęeti K, Süleymanlar G, Central Registry Committee. Registry of The Nephrology, Dialysis And Transplantation In Turkey Registry 2004. İstanbul 2005.
32. Berl T, Verbalis J. Pathophysiology of vascular calcification. In BM Brenner(ed). *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed. Philedelphia, Saunders 2004: 857-60.
33. Spiegel DM. Renal replacement therapy. Dialysis and transplantation. In: *Manual of nephrology*, Philedelphia 2000: 168-81.
34. şanlı A. Hemodiyaliz Hastalarında High Flux Diyalizrlerin Hematolojik ve Oksidatif Stress Parametreleri ile Lipid Profili Üzerine Etkileri. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara: 2007.
35. Kotanko P, Kuhlmann KM, Levin WN. Hemodialysis: Principles and Techniques. Fleoge J, Johnson RJ, Freehally J (eds). In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4nd ed. Philadelphia, Elsevier Limited 2010: 1053-9.
36. Himmelfarb J, Chuang P, Schulman G. Hemodialysis. Brenner BM (editor). *The Kidney*. Philaladelphia: Saunders Elsevier. 2008; 1957-2006.

37. Ayköse GM. Kronik Böbrek Yetmezliği Nedeni ile Hemodiyaliz Tedavisi Gören Cinsel Disfonksiyonlu Erkeklerde Gonadal Fonksiyonların ve Testesteron Replasman Tedavisinin Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul: 2006.
38. Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S, Hanslik T, Lacson E, Ogundipe A, Weigel K, Smith MC. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999, 33: 492-7.
39. Ecdar ST, Bozfakıoğlu S, Ark E. Hemodiyalizde komplikasyonlar. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997, 2: 212-7.
40. Türkmen F. *Hemodiyaliz Seminer El Kitabı*, 1. Baskı. İstanbul, Deniz Ofset. 2002: 52-67.
41. Gokal R, Davidson A, Cameron D, et al. Peritoneal dialysis and complications of technique. *The Oxford Textbook of Clinical Nephrology* 1999; 624-30.
42. Sorkin MI, Diaz-Buxo JA: Physiology of peritoneal dialysis. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (ed) Little Brown and Company, Boston 1994: 92-120.
43. Sharma A, Blake GP. Peritoneal Dialysis. Brenner BM (editor). The Kidney. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008; 2007-36.
44. Ocağ A. Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Hastalarında İnfeksiyöz Komplikasyonlar ve Nedenleri Retrospektif Çalışma. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi 2006.
45. Bilge N. Hemodiyaliz ve Periton Diyaliz Tedavisi Uygulanan Hastalarda Kardeş Kromatid Değişimlerinin (Kkd) İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi 2009.
46. Robert CAs, Napler MT, Peter CF. Editor. *Peritoneal Dialysis*. Edinburg, Churchill Livingstone 1981.
47. Seyahi N, Altıparmak MR, Ateş K, Trabulus S, Süleymanlar G. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2014 Yılı Özet Raporu, *Türk Neph Dial Transpl* 2015, 24(1): 10-6.
48. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004, 80:1678-88.
49. Biyokimya Lippincott’s Illustrated Reviews 3.baskı 2007 Sayfa 384-7.

50. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003, 88(2): 296-307.
51. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology Eighth Edition 2007; 288-95.
52. Holick MF. Mc Collum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994, 60(4): 619-30.
53. Safadi FF, Thornton P, Magiera H, Hollis BW, Gentile M, Haddad JG, Liebhaber SA, Cooke NE: Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest* 1999, 103 : 239–51.
54. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl J of Med* 2007, 357(3), 266-81.
55. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006, 116(8): 2062-72.
56. Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proc Nutr Soc* 2005, 64(2): 193-203.
57. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008, 88(2): 500-6.
58. Kimball S, Fuleihan GH, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008, 45(4): 339-414.
59. Burtis CA. *Klinik Biyokimya'da Temel İlkeler Tietz*. Aslan D (Çeviri Editörü) 5. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2005.
60. Langley S. The ABC of vitamin D a primer for physicians. Medical post. Toronto: Dec4 2007. vol43, Iss. Pg. 23, 1pgs.
61. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009, 75: 88–95.
62. Kandula P, Dobre M, Schold JD, et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, 6: 50–62.
63. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Dony Y, Rodriguez M, et al. Vitamin D Treatment and Mortality in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2013, 37: 239-48.
64. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010, 152: 307-14.

65. Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B et al. Epidemiology of vitamin D in sufficiency and cancer mortality. *Anticancer Res* 2009, 29: 3699-704.
66. Cozzolino M, Bover J, Vervloet M, Brandenburg VM. A multidisciplinary review of the science of vitamin D receptor activation. *Kidney Int Supp* 2011, 1(4): 107-10.
67. Özdemir ZN. Üremik Sıçanlarda D Vitamini ve Parikalsitolün Kronik Böbrek Yetmezliği Progresyonu Üzerine Etkileri. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi 2014.
68. Tian J, Liu Y, Williams LA, de Zeeuw D. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl* 2007, 22: 321-8.
69. Cheng S, Coyne D. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hyperten* 2007, 16(2): 77-82.
70. Meisner M. Procalcitonin: *A new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects; 23 tables*. 3. revised and expanded edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2000.
71. Jacobs JW, Goodman RH, Chin WW, Dee PC, Habener JF, Bell NH and Potts JT. Calcitonin messenger RNA encodes multiple polypeptides in a single precursor. *Science* 1981, 213(4506): 457-9.
72. Moya F, Nieto A, JL RC. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975, 55(2): 407-13.
73. Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, Silva OL, Becker KL. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992, 24(9): 439-43.
74. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993, 341(8844): 515-8.
75. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Orth K, Störck M. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 2004, 116(24): 849-53.
76. Koszegi T. Immunoluminometric detection of human procalcitonin. *J Biochem Biophys Methods* 2002, 53(1): 157-64.
77. Becker KL, Nylen ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: structure, molecular biology, and actions. *Principle of bone biology*, Academic Press, San Diego 1996, 471-4.

78. Köseoğlu Taymur DD. Bakteriyemisi Olan Yoğun Bakım Hastalarında Serum Prokalsitonin Düzeyinin Önemi. Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2013.
79. http://www.ufrgs.br/imunovet/molecular_immunology/endocrinology.html 20 Ağustos 2015.
80. Günel Ö, Hüseyin ŞB. Sepsis and procalcitonin. *Cumhuriyet Med J* 2009, 31: 502-12.
81. Yu Z, Liu J, Sun Q, Qiu Y, Han S, Guo X. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 2010, 42: 723-33.
82. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011, 37: 747-62.
83. Limper M, de Kruif D, Duits AJ, Brandjes DP, Van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 2010, 60: 409-16.
84. Ouseph R, Ward RA. Ultrapure dialysate for home hemodialysis?. *Adv Chronic Kidney D* 2007, 14(3): 256-62.
85. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Anti Ag* 2002, 20: 1-9.
86. Verboon-Maciolek MA, Thijsen SF, Hemels MA, Menses M, van Loon AM, Krediet TG, Gerards LJ, Fleer A, Voorbij HA, Rijkers GT. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res* 2006, 59(3): 457-61.
87. Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 2003, 92: 243-5.
88. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003, 49: 60-8.
89. Çelik HT. Serum C-Reaktif Protein, Prokalsitonin, İnterlökin-6 Düzeyleri ile Nötrofil ve Monosit Hacim, İletkenlik, Saçılım ve Hacim Dağılım Genişliği Değişkenlerinin Yenidoğan Sepsisindeki Tanısal Etkinliklerinin Karşılaştırılması.

- Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi 2012.
90. Şekercioğlu N. Hemodiyaliz Hastalarında Yeni Bir inflamasyon Göstergesi Olarak Prokalsitonin ve Malondialdehid. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi: İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Nefroloji Yandal Uzmanlık Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi 2007.
 91. Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir ZE, Green M, Fainaru M, Smetana S. Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999, 34(3): 438-44.
 92. Fike DJ. Cells and tissues of the immune system, Clinical immunology principles and laboratory diagnosis, Sheenan, C., 2nd edition, *Lippincott*, Philadelphia 1997.
 93. Nakahara H, Nishimoto N. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy in rheumatic diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006, 6: 373-81.
 94. Nishimoto N, Kishimoto T. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004, 4: 386-91.
 95. Bienvenu J. Exploration of cytokines in biological suids. *CR Seances Soc Biol Fil* 1995, 189: 545-55.
 96. Berkatoğlu N. Akut Pankreatitli Hastalarda IL-6 ve Crp Düzeyleri ile Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişki. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi 2011.
 97. Larvin M, McMahon MJ. APACHE II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989, 2: 201-5.
 98. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990, 77: 1260-4.
 99. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989, 74: 1-10.
 100. Ramazanoğlu N. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında IL-4 ve IL-6 Gen Polimorfizmi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi 2012.
 101. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 2nd ed. Philadelphia, W.B.sounders, 1994.
 102. Elgert KD. Immunology: understanding the immune system. New York, Wiley-Liss 1996.

103. Gül VO. Tavşanlarda Oluşturulan Akut Apandisit Modelinde Serum Prokalsitonin, D-Dimer, İnterlökin-2, İnterlökin-6 Düzeylerinin Tanısal Önemi. Askeri Tıp Akademisi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara: Gülhane Askeri Tıp Fakültesi 2009.
104. http://www.rcsb.org/pdb/images/1alu_bio_r_500.jpg 31 Ağustos 2015.
105. Chiesa C, Signore F, Assuma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn J, Pacifico L. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem* 2001, 47(6): 1016-22.
106. Castell JV, Gomez MJ. IL-6 is a major regulator of the acute phase protein synthesis in human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989, 242: 237-9.
107. Richards C, Gauldie J, Baumann H. Cytokine control of acute phase protein expression. *Eur Cytokine Netw* 1990, 2(2), 89-98.
108. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010, 37: 421-38.
109. Ng PC, Lam HS. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. *Clin Perinatol* 2010, 37: 599-610.
110. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology* 2008, 40: 141-8.
111. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008, 21: 223-7.
112. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006, 18: 125-131.
113. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, Wong RP, Cheung KL. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997, 77: 221-7.
114. Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999, 88: 647-50.
115. Procianoy RS, Silveira RC. The role of sample collection timing on interleukin-6 levels in early-onset neonatal sepsis. *J Pediatr (Rio J)* 2004, 80: 407-10.
116. Schultz C, Temming P, Bucszy P, Göpel W, Strunk T, Härtel C. Immature anti-

- inflammatory response in neonates. *Clin Exp Immunol* 2004, 135: 130-6.
117. Gaspari AA, Sempowski GD, Chess P. Human epidermal keratinocytes are induced to secrete interleukin 6 and co-stimulate tlymphocyte proliferation by a CD40 dependent mechanism. *Eur J Immunol* 1999, 26: 1371-7.
118. Kılıçturgay K: Enflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi. immunoloji, 3. baskı, Nobel kitapevleri, İstanbul 226, 2003.
119. Shibayama H, Tagawa S, Hattori H. Inteurleukin 6 inhibits the chemotaxis of human malignant plazma cell lines. *Brit J Haematol* 1996, 93: 534-41.
120. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther* 2006, 8(2): S2.
121. Sanrı US. Ateroskleroz ile IL-6 (Interleukin-6 -174G/C) Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Tıp Fakültesi, Kalp Ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi 2011.
122. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C reactive protein inhealthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue?. *Atheroscl Throm Vas* 1999, 19: 972-8.
123. Miyamoto T, Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011, 20(6): 662-8.
124. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6?. *Kidney Int* 2001, 61: 103-8.
125. Oğuzhan SB. Pankreas Kanserli Hastalarda Crp, IL-6 Ve IL-10 Düzeyleri ve Crp Polimorfizminin Araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü. Doktora Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi 2014.
126. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res* 2006, 4(4), 221-33.
127. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. Systematic review of the association between circulating interleukin-6 (IL-6) and cancer. *Eur J Cancer* 2008, 44: 937-45.
128. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?. *Atherosclerosis* 2000, 148: 209-14.

129. Panichi U, Maggiore D, Taccola D, Migliori M, Rizza GM, Consani C, Bertini A, Sposini S, Perez-Garcia R, Rindi P, Palla R, Tetta C. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2004, 19: 1154–60.
130. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998, 32: 107–14.
131. Pecoits-Filho R, Barany B, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 and its receptor is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transpl* 2002, 17: 1684–8.
132. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson R, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Cederholm T, Girndt M. Interleukin-10, IL-6, and TNF-alpha: Central factors in the altered cytokine network of uremia-the good, bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005, 67: 1216-33.
133. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Uyku apnesinin klinik uygulamasında kardiyovasküler biyobelirteçler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2011, 59(4): 402-8.
134. Pearson TA et. al. AHA/CDC Scientific Statement: Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease-Application to clinical and public health practice. *Circulation* 2003, 107: 499-511.
135. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003, 108: 1930-2.
136. Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who hadoperative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* 2001, 393: 287–93.
137. Şişman A, Tuncay K, Akan P, Tuncel P. C-Reaktif protein: Klinik önem, ölçüm yöntemlerindeki gelişmeler, preanalitik ve analitik değişkenlikler. *Türk Klinik Biyokimya Dergi* 2007, 5(1): 33-41.
138. Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor D. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Commun H* 2007, 61: 824–32.
139. Brull DJ, Serrano N, Zito F, et. al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscl Throm Vas* 2003, 23(11): 2063–9.

140. Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001, 38: 189-97.
141. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981, 1: 653-7.
142. Husain TM, Kim DH. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in orthopaedics. *The Ues Penn Orth J* 2002, 15:13-6.
143. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001, 47: 426-30.
144. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999, 45(12): 2136-41.
145. Aygün SÖ. Koroner Arter Hastalığında Leptin ve Hs Crp Düzeyleri. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2011.
146. Yıldırım İ. Nefrotik Sendromlu Hastalarda Crp Yüksekliğinin Lipid Parametreleri, Proteinüri, Ekokardiografi Göstergeleri ve Klinik Gidiş Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi 2011.
147. Beghi E, Nicolosi A, Kurland L T, Mulder DW, Hauser WA, Shuster L. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted County, Minnesota, 1950-1981: I. Epidemiology. *Ann Neurol* 1984, 16(3): 283-94.
148. Duane R, Schultz, Patricia. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid-A protein, a1-acid glycoprotein and fibrinojen. In: Warren A, Katz MJ, eds. *Diagnosis and Management in Rheumatic Disease*. 3.rd.ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company 1990, 20: 129-47.
149. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New Engl J Med* 2005, 352(16): 1685-95.
150. Matsuo S, Tsumori M, Yamamoto Y, et. al. Clinical and laboratory correspondence to outpatients with the extreme value of C-reactive protein. *Rinsho byori. Jpn J Clin Pathol* 1992, 40(12): 1307-11.
151. İbrahimova D. Gebelikleri Preterm Prematür Membran Ruptürü Olan Hastalarda Fetal İnflamatuar Yanıt Sendromun Öngörülmesinde Kordon Kanı ve Maternal Serum IL-6, Crp Değerleri, Ultrasonografik Fetal Timus Boyut Ölçümleri. Tıp

- Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir: Ege Üniversitesi 2015.
152. Hutchinson WL, Koenig W, Frohlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 934-8.
 153. Young B, Glesson M, Cripps AW. C-reactive protein a critical review. *Pathology* 1991, 23: 118–24.
 154. Büyüköztürk K, Atamer T ve ark. Akut pankreatit. İç Hastalıkları kitabı 2007, 946-7.
 155. Yüce AE. C-Reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz proteinlerinin klinik kullanımı. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004, 11(1): 42-52.
 156. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2003, 47(3): 444-50.
 157. Yazgaç H. Renal Transplant Hastalarında Metabolik Sendrom ve Mikroalbüminüri Sıklığı, Metabolik Sendrom, Mikroalbüminüri, Crp İlişkisi. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi 2014.
 158. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and disease. *J Clin Invest* 1993, 91: 1351–7.
 159. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol* 2000, 27: 2351-9.
 160. Frohlich M, Sund M, Thorand B, et al. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. *Clin Chem* 2002, 48: 575-7.
 161. Viedma JA, Perez-Mateo M, Dominguez JE, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut* 1992, 33(9): 1264-7.
 162. Öngen Z. Klinik kardioloji, MN Medikal and Nobel Basımevi, 2000; 89-92.
 163. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care* 2003, 3: 3-13.
 164. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM C-reactive protein

- and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003, 290(22): 2945-51.
165. Yuan G, Ahou L, Tang J, Yang Y, Gu W, Li F. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosis type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adinopectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract* 2006, 72: 244-50.
 166. Akgül B. Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi 2008.
 167. Wang AYM, Wang M, Woo J et. al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15(8): 2186-94.
 168. Park SH, Stenvinkel P, Lindholm B. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease. *J Renal Nutr* 2012, 22(1): 120-7.
 169. Yu Q, Yu XF, Zhang SD, Wang HH, Wang HY, Teng LS. Prognostic role of C-reactive protein in gastric cancer: a meta- analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013, 14(10): 5735-40.
 170. Balakrishnan VS, Guo D, Rao M, Bertrand L Jaber, Tighiouart H, Freeman RL, Huang C, King AJ, Pereira BJG., the HEMO Study Group. Cytokine gene polymorphisms in hemodialysis patients: association with comorbidity, functionality, and serum albumin. *Kidney Int* 2004, 65(4): 1449–60.
 171. Brown TA. Gen klonlama ve DNA analizi giriş. Bardakçı F, Yılmaz N, Yenidünya AF. Nobel Akademik Yayıncılık 2009: 6-8, 63.
 172. Kimmel PL, Phillips TM, Simmens SJ, et al. Immunologic function and survival in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1998, 54: 236–44.
 173. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J. The prevalence of non traditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004, 140: 9-17.
 174. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New Engl J Med* 1997, 336: 973-9.
 175. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Metaanalyses of

- prospective studies. *JAMA* 1998, 279(18): 1477-82.
176. Stenvinkel P, Heimbürger O, Tuck CH, Berglund L. Apo(a)-isoform size, nutritional status and inflammatory markers in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998, 53: 1336-42.
177. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999, 55: 648-58.
178. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998, 78(4): 1193–231.
179. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 1994, 41: 290–6.
180. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987, 32: 912–29.
181. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxy vitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984, 73: 1580–9.
182. Hsu CH, Vanholder R, Patel S, et al. Subfractions in uremic plasma ultrafiltrate inhibit calcitriol metabolism. *Kidney Int* 1991, 40: 868–973.
183. Steven C, Coyne D. Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hy* 2007, 16(2): 77–82.
184. Binnetoğlu ED. Kronik Böbrek Hastalığında D Vitamini Düzeyi ile Proteinüri Arasındaki İlişki. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi 2009.
185. De Michele A, Martin AM, Mick R, Gor P, Wray L, Klein-Cabral M, Athanasiadis G, Colligan T, Stadtmauer E, Weber B. Interleukin-6-174G→C polymorphism is associated with improved outcome in high-risk breastcancer. *Cancer Res* 2003, 63: 8051–6.
186. Turk S, Akbulut M, Yildiz A, Gürbilek M, Gönen S, Tombul Z, Yeksan M. Comparative effect of oral pulse and intravenous calcitriol treatment in hemodialysis patients: the effect on serum IL-1 and IL-6 levels and bone mineral density. *Nephron* 2002, 90(2): 188-94.
187. Wu CC, Chang JH, Chen CC, Su SB, Yang LK, Ma WY, Zheng CM, Diang LK, Lu KC. Calcitriol treatment attenuates inflammation and oxidative stress in

- hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med* 2011, 223(3): 153-9.
188. Borazan A, Ustun H, Cefle A, et al. Comparative efficacy of oral and intravenous calcitriol treatment in haemodialysis patients: effects on serum biochemistry and cytokine levels. *J Int Med Res* 2003, 31(6): 489–96.
 189. Buchares S, Barberato SH, Stinghen AE, Gruber B, Piekala L, Dambiski AC, Custodio MR, Pecoits-Filho R. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. *J Ren Nutr* 2012, 22(2): 284-91.
 190. Molsted S, Eiken P, Andersen JL, Eidemak I, Harrison AP. Interleukin-6 and vitamin D status during high-intensity resistance training in patients with chronic kidney disease. *BioMed Res Int* 2014, 2014.
 191. Zhang W, He J, Zhang F, Huang C, Wu Y, Han Y, ... , 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.
 192. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000, 19: 679–88.
 193. Viallon A, Zeni F, Lambert C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clinic Infect Dis* 1999, 28: 1313-6.
 194. Opatrna S et. al. Procalcitonin levels in peritoneal dialysis patients. *Periton Dialysis Int* 2005, 25(5): 470-2.
 195. Herget R et. al. Modulation and source of procalcitonin in reduced renal function and renal replacement therapy. *Scand J Immunol* 2005, 61(2): 180-6.
 196. Visvardis G et. al. Relevance of procalcitonin levels in comparison to other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2005, 27(4): 429-34.
 197. Dahaba AA et. al. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intens Care Med* 2003, 29(4): 579-83.
 198. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nysten ES, White JC. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care* 1999, 3: 11-6.
 199. Meisner M, Tschakowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic AL, Schüttler J.

- Procalcitonin-Influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous preservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997, 35(8): 597-601.
200. Mori KI, Noguchi M, Sumino Y, Sato F, Mimata H. Use of procalcitonin in patients on chronic hemodialysis: procalcitonin is not related with increased serum calcitonin. *ISRN Urology* 2012, 2012.
201. Lee WS, Kang DW, Back JH, Kim HL, Chung JH, Shin BC. Cutoff value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end-stage renal disease patients. *Korean J Int Med* 2015, 30(2): 198-204.
202. Grace E, Turner RM. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis* 2014, 59(12): 1761-7.
203. Honda H et. al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006, 47(1): 139-48.
204. Level C, Chauveau P, Delmas Y, Lasseur C, Pellé G, Peuchant E, ... ,Combe C. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients?. *Nephrol Dial Transpl* 2001, 16(5): 980-6.


EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğretim ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldum. 2012 yılında İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı'nda yüksek lisansa başladım. 2015 yılında Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı'na ÖYP kapsamında araştırma görevlisi olarak atandım. Evli ve iki çocuk annesiyim.



EK 2. ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Doküman Adı: KADB-F.23-R.00
		Yayın Tarihi: 18.04.2013
		Sayfa No: 1/1
		Onaylayan: Daire Başkanı

Değerli Katılımcı;

Yürüteceğimiz bu tez çalışması “Kronik Böbrek Yetmezliğinde, Vitamin D, IL-6, Prokalsitonin, hs-CRP düzeyleri” adlı araştırma kapsamında bilgi toplamayı amaçlamaktadır. Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, bu çalışmanın Helsinki Deklarasyonu’nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler kesinlikle araştırmacıda saklı kalacak ve toplanacak veriler sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır. İşbirliğiniz için teşekkür ederiz.

“Kronik Böbrek Yetmezliğinde, Vitamin D, IL-6, Prokalsitonin, hs-CRP düzeyleri” yüksek lisans tez araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
 İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
 Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı(lar)/hekim(ler) tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı:

İmza :

Tarih : / / 2015

Araştırmacının/Araştırmacıların

Adı Soyadı/Ünvanı/İmzası: Nilüfer BULUT

Araştırmacı Danışmanı: Prof. Dr. Çağatay TAŞKAPAN

EK 3. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Böbrek Yetmezliğinde, Vitamin D, IL-6, Prokalsitonin, hs-CRP düzeyleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015/24

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. M.Çağatay TAŞKAPAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rıfat KARLIDAĞ
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Böbrek Yetmezliğinde, Vitamin D, IL-6, Prokalsitonin, hs-CRP düzeyleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015/24

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/24	Tarih: 11.02.2015					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ	Psikiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Saim YOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkan TOĞAL	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya DOĞAN	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özden KAMIŞLI	Nöroloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Böbrek Yetmezliğinde, Vitamin D, IL-6, Prokalsitonin, hs-CRP düzeyleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2015/24

Doç. Dr. Ergül ALÇİN	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Eğilim
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	İk
Dr. Mahmut Barkın AKGÜL	Tıp Doktoru	Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	MSB
Metin TAY	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Kalınca
Zafer ERGÜZEL	Hukuk	İnönü Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Kalınca
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	İk

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ
İmza:

