



**T. C.  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER VE BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARIN  
İNVAZİV ENFEKSİYONLARINDA CRP YANITININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. EYLEM ÖZDEMİR**

**ANKARA - EKİM 2009**



1993  
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER VE BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARIN  
İNVAZİV ENFEKSİYONLARINDA CRP YANITININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. EYLEM ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. A. EFTAL YÜCEL**

**ANKARA 2009**

## TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince yaptıkları değerli katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Fatma Nurhan ÖZDEMİR-ACAR'a, çalışmamın planlama aşamasından yazım aşamasına kadar yardımını hiçbir konuda esirgemeyen, bilgi ve deneyimini aktararak çalışmamı yönlendiren tez danışmanım sayın Prof. Dr. A. Eftal YÜCEL'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım bütün hocalarıma ve uzmanlarıma, tez çalışmamın istatistiklerinin yapılmasında ciddi yardımlarını aldığım Dr. Zübeyde ARAT'a, eğitim döneminin en keyifli anlarını yaşadığım bütün asistan ve hemşire arkadaşlarıma, hayatımın her anında desteklerini esirgemeyen, motivasyonumu hep canlı tutan sevgili aileme ve en zor zamanlarımda hep yanımda olan sevgili arkadaşım Cenk AKİL'e, teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Eylem ÖZDEMİR

## ÖZET

Toplum ya da hastane kaynaklı enfeksiyonlar, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbitide nedeni olarak önemini hala korumaktadır. Enfeksiyonların tanı, teşhisi ve takibi bazı özel durumlarda klinisyen için zor olabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozunda gerek hücrenel, gerekse humoral immüitenin baskılanmış olması enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. Bu hastalardaki artmış intelökin (İL)-6 ve TNF (tümör nekroze edici faktör)- $\alpha$  sürekli enflamasyona neden olmakta araya giren enfeksiyon durumunda enfeksiyon tanısını zorlaştırabilmektedir. C-reaktif protein (CRP) enflamasyon ve enfeksiyon durumunda kan düzeyi artan pozitif akut faz reaktanıdır. CRP'nin %90'ı hepatosit endoplasmik retikulumunda sentezlenir. Karaciğer sirozunda CRP sentezinde azalma ve enflamasyon, kronik böbrek yetmezliğindeki bazal enflamasyon CRP takibinde klinisyenin bu grup hastalarda enfeksiyon tanı ve takibini zorlaştırmaktadır.

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde Ocak 1996 ile Haziran 2009 tarihleri arasında yatmış ve invaziv enfeksiyon nedeniyle takip edilmiş 48 karaciğer sirozu, 91 son dönem böbrek yetmezliği ve 93 kontrol (karaciğer ve böbrek yetmezliği olmayan) hastası olmak üzere toplam 232 hasta alındı. Enfeksiyon tanısı alan bu hastaların geriye dönük olarak antibiyotik başlanmadan önceki ilk CRP değeri CRP1, enfeksiyon dönemi takipteki en yüksek CRP değeri CRPmaks ve tedavi bitimindeki CRP değeri ise CRP2 olarak kaydedildi. CRP ile birlikte hastaların yaşı, cinsiyeti, takip edildiği tarih, eşlik eden hastalıkları, enfeksiyon dönemi maksimum vücut sıcaklığı, kan beyaz küresi ve parçalı yüzdesi, albümin düzeyi, aldığı antibiyotikler, alınan kültürler ve üretilen mikroorganizmalar, böbrek ve karaciğer yetmezliğinde etyolojik nedenler kaydedildi. Böbrek yetmezlikli hastaların diyaliz tipi ve hemodiyalize girenlerin diyaliz yolu ile karaciğer sirozu olan hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre skoru not edildi.

Çalışma grupları arasında CRP1, CRPmaks ve CRP2 arasında anlamlı fark saptandı. Sırasıyla,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$  ve  $p=0,042$  idi. Kontrol, böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozu için CRP1 sırasıyla ortalama; 111,4 ( $\pm 104,0$ ), 129,5 ( $\pm 98,1$ ), 61,8 ( $\pm 65,6$ ) CRPmaks; 188,3 ( $\pm 112,7$ ), 226,8 ( $\pm 106,5$ ), 91,6 ( $\pm 69,2$ ) ve CRP2; 53,4 ( $\pm 52,2$ ), 70,0 ( $\pm 75,7$ ), 39,2 ( $\pm 43,5$ ) olarak bulundu. Hasta gruplarında CRP yanıtını değerlendirmede bir

diğer yol da CRP1 ile CRPmaks ve CRPmaks ile CRP2 arasındaki yüzde değişimleri saptamak idi. Hasta gruplarında CRP1 ile CRPmaks arasındaki yüzde değişimde anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,764$ ). Yani aynı oranda yanıt alınmaktaydı. Kontrol, böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozunda değerler CRP1-CRPmaks sırasıyla 460,8 ( $\pm 1144,1$ ), 285,3 ( $\pm 743,7$ ), 296,3 ( $\pm 638,1$ ) idi. CRPmaks ile CRP2'nin yüzde değişimleri arasında hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ( $p=0,003$ ).

Her üç hasta grubunda da invaziv enfeksiyonların tanı ve takibinde CRP önemli bir belirteçtir. Özellikle karaciğer sirozundaki enfeksiyonlarda ihmal edilen bu belirtecin hastanın kliniği ve diğer laboratuvar bulguları değerlendirilerek daha sık takip edilmesini öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: C-reaktif protein, invaziv enfeksiyonlar, karaciğer ve böbrek yetmezliği.

## ABSTRACT

Community or hospital originated infections, both developed and developing countries as a cause of mortality and morbidity still maintains its importance. Diagnosis of infection, diagnosis and follow-up may be difficult for some special cases clinician. Chronic renal failure and liver cirrhosis to the cellular, as well as humoral immunity is suppressed susceptibility to infections increases. These patients have increased IL-6 and TNF- $\alpha$  continuous inflammation leads to infection between the cases entering the infection can make diagnosis difficult. C-reactive protein (CRP) inflammation and infection in the blood situation increasing the level of positive acute phase protein. CRP 90% of hepatocytes endoplasmic reticulum is synthesized. Decrease in the synthesis of CRP and inflammation in liver cirrhosis, chronic kidney failure clinicians in monitoring this group basal CRP in patients with inflammatory infection makes it difficult for the diagnosis and follow-up.

Our study Baskent University Ankara Hospital January 1996 and June 2009 between lying and invasive infections due to liver cirrhosis, 48 were follow-up, 91 end-stage renal disease and 93 controls (liver and kidney failure are not) patients have received a total of 232 patients. Infection of these patients retrospectively diagnosed as a head without antibiotics before the first CRP CRP1 value, following the infection period, the highest CRP value CRP value at the end of CRPmaks and treatment were recorded as the CRP2. CRP of patients with age, gender, follow the date of the accompanying diseases, infection period, the maximum body temperature, blood WBC and percentage of fragmented, albumin level, has received antibiotics, taken cultures and microorganisms are produced, kidney and liver failure etiologic factors were recorded. Renal failure and hemodialysis patients entering dialysis type via the dialysis of patients with liver cirrhosis according to Child-Pugh classification score was noted.

Study groups between CRP1, CRP2, and no significant difference between CRPmaks detected. Respectively,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.001$  and  $p = 0.042$ , respectively. Control, renal failure and liver cirrhosis respectively, the average for CRP1;  $111.4 (\pm 104.0)$ ,  $129.5 (\pm 98.1)$ ,  $61.8 (\pm 65.6)$  CRPmax;  $188.3 (\pm 112, 7)$ ,  $226.8 (\pm 106.5)$ ,  $91.6 (\pm 69.2)$  and CRP2;  $53.4 (\pm 52.2)$ ,  $70.0 (\pm 75.7)$ ,  $39.2 (\pm 43.5)$  as found. An evaluation of the

patient group, CRP response in other ways between CRP1 and CRP2 with CRPmax and percentage changes CRPmax was to determine. The patient group, the percentage difference between the max and CRP CRP1 significant difference was found ( $p = 0.764$ ). That same percentage of responses were received. Control, renal failure and liver cirrhosis, respectively, in the values CRP1-CRP max 460.8 ( $\pm 1144.1$ ), 285.3 ( $\pm 743.7$ ), 296.3 ( $\pm 638.1$ ), respectively. Among patients with CRPmax percentage change CRP2 among groups was statistically significant difference ( $p = 0.003$ ).

All three patient groups and follow-up also in the diagnosis of invasive infection, CRP is an important marker. Especially in liver cirrhosis, infections neglected this and other laboratory markers of the patient's clinical findings are assessed and recommend more frequent follow

Key words: C-reaktive protein, invaziv infections, liver and kidney failure.

## İÇİNDEKİLER

<i>TEŞEKKÜR</i>	<i>iii</i>
<i>ÖZET</i>	<i>iv</i>
<i>İÇİNDEKİLER</i>	<i>viii</i>
<i>KISALTMALAR VE SİMGELER</i>	<i>ix</i>
<i>TABLolar</i>	<i>x</i>
<i>ŞEKİLLER</i>	<i>xii</i>
<i>1. GİRİŞ VE AMAÇ</i>	<i>1</i>
<i>2. GENEL BİLGİLER</i>	<i>4</i>
2.1 CRP'nin biyolojik özellikleri	4
2.2. Bakteriyel enfeksiyonlar ve CRP	5
2.3. Kronik böbrek yetmezliği ve CRP	8
2.4. Kronik Karaciğer Hastalığı ve CRP	10
<i>3. BİREYLER VE YÖNTEM</i>	<i>11</i>
<i>4. İSTATİSTİK METOT</i>	<i>14</i>
<i>5. BULGULAR</i>	<i>15</i>
<i>6. TARTIŞMA</i>	<i>39</i>



## KISALTMALAR VE SİMGELER

İL-6	: İnterlökin 6
TNF- $\alpha$	: Tümör nekroz faktörü alfa
CRP	: C-reaktif faktör
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
LDL	: Low dansity protein
VLDL	: Very low dansity protein
IgG	: İmmünglobulin G
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Aset Asidi
GA	: Güven aralığı
BK	: Beyaz küre
GN	: Gram negatif
GP	: Gram pozitif
HD	: Hemodiyaliz
CAPD	: Continue ambulatory periton dialysis
ROC	: Receiver operating characteristic
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diyabet mellit
SLE	: Sistemik lupus eritamo
VUR	: Veziko üreteral reflü
PKBH	: Polikistik böbrek hastalığı
HCV	: Hepatit C virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
PBS	: Primer biliyer siroz
USRDS	: The United States Renal Data System
NASH	: Non alkolik steatohepatit

## TABLULAR

Tablo 1.	Hasta gruplarında demografik özellikler .....	15
Tablo 2.	Hasta gruplarında etiyojiler .....	16
Tablo 3.	Hasta grupları arasında ek hastalıkların varlığı ve gruplar arası karşılaştırma.....	17
Tablo 4.	Hasta gruplarında kan değerleri .....	18
Tablo 5.	Hasta gruplarında CRP yüzde değişimleri karşılaştırması .....	20
Tablo 6.	Hasta gruplarında istenen kültürler ve pozitif bulunma oranları .....	22
Tablo 7.	Hasta gruplarında kullanılan antibiyotikler .....	23
Tablo 8.	Hasta gruplarında mortalite oranları .....	24
Tablo 9.1	Pnömonili hastalarda CRP oranları .....	25
Tablo 9.2	Pnömonili hastalarda CRP yüzde değişimleri .....	26
Tablo 10.1	Pnömoni hastalarında kullanılan antibiyotik grupları.....	27
Tablo 10.2	Hasta gruplarına göre kullanılan antibiyotik oranları.....	27
Tablo 11.1	İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda kullanılan antibiyotik grupları.....	28
Tablo 11.2	Hasta gruplarına göre idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler .....	28
Tablo 12.	CRP ile demografik ve kan değerlerinin ilişkisi.....	29
Tablo 13.	Hasta gruplarında yaş ve CRP değerleri ilişkisi .....	29
Tablo 14.1	Değerlendirilen laboratuvar parametrelerinin ilişkileri .....	30
Tablo 14.2	Hasta gruplarında değerlendirilen laboratuvar parametrelerinin ilişkileri .....	31
Tablo 15.	Kronik böbrek yetersizliği ve Karaciğer sirozu hastalarında vücut sıcaklığı ve CRP düzeyleri ilişkisi.....	32
Tablo 16.	Child-Pugh sınıflamasına göre hasta sayısı .....	32
Tablo 17. 1	Child-Pugh gruplarında CRP 1 değerinin karşılaştırması .....	33
Tablo 17. 2	Child-Pugh gruplarında CRP 2 değerinin karşılaştırması .....	33
Tablo 17.3	Child-Pugh gruplarında CRPmaks değerinin karşılaştırması .....	33

Tablo 18.1	Karaciğer hastalarında etiyoloji gruplarına göre CRP 1 değerinin karşılaştırması .....	34
Tablo 18.2	Karaciğer hastalarında etiyoloji gruplarına göre CRP 2 değerinin karşılaştırması .....	34
Tablo 18.3	Karaciğer hastalarında etiyoloji gruplarına göre CRPmaks değerinin karşılaştırması .....	35
Tablo 18.4	Karaciğer hastalarında etiyoloji gruplarına göre CRP % değişiminin karşılaştırması .....	35
Tablo 19.1	Kronik Böbrek Yetersizliği hastalarında diyaliz tipine göre CRP1 değerinin karşılaştırması .....	36
Tablo 19.2	Kronik Böbrek Yetersizliği hastalarında diyaliz tipine göre CRP2 değerinin karşılaştırması .....	36
Tablo 19.3	Kronik Böbrek Yetersizliği hastalarında diyaliz tipine göre CRPmaks değerinin karşılaştırması .....	36
Tablo 20.1	Böbrek hastalarında Etiyoloji gruplarında CRP 1 değerinin karşılaştırması .....	37
Tablo 20.2	Böbrek hastalarında Etiyoloji gruplarında CRP 2 değerinin karşılaştırması .....	38
Tablo 20.3	Böbrek hastalarında Etiyoloji gruplarında CRPmaks değerinin karşılaştırması .....	38

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Hasta gruplarında başvuru CRP düzeyleri .....	19
Şekil 2: Hasta gruplarında ulaşılan en yüksek CRP düzeyleri .....	19
Şekil 3: Hasta gruplarında son değerlendirilen CRP düzeyleri .....	20
Şekil 4: Hasta gruplarında CRP1-CRPmaks yüzde oranları.. .....	21
Şekil 5: Hasta gruplarında CRPmaks-CRP2 yüzde oranları .....	21

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Toplum ya da hastane kaynaklı enfeksiyonlar, gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir mortalite ve morbitide nedenidir. Tüm dünyada yaygın olması, bakterilerin direnç geliştirmiş olması, yeni ve değişik etkenler bulunması nedeniyle halk sağlığı açısından da önemini korumaktadır. Bununla birlikte enfeksiyonların tanı ve teşhisi bazı durumlarda klinisyen için zor olabilmektedir. Farklı enfeksiyon ajanlarının benzer klinik göstermesi (viral ve bakteriyel ajanlar gibi), travma, pankreatit, transplant rejeksiyonu, vaskülitler gibi enflamatuvar durumların benzer bulguları klinisyeni zorlayabilmektedir. Bu sebepten tedavi edilmemiş bakteriyel enfeksiyonlar bir seri komplikasyona neden olabilmekte, uygunsuz antibiyotik kullanımı antibiyotik rezistansının gelişmesine, artan maaliyete, ilaca bağlı toksisite ve alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle uygun tanıyı koymak ve zamanında tedaviye başlamak yatan hastalar için önem arz etmektedir.

Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği özellikle hastanemizde sık gördüğümüz ve çeşitli komplikasyonlarını takip ettiğimiz önemli hastalıklardır. Her iki hasta grubunda da gerek hücresel gerekse humoral immünitinin baskılanmasına bağlı enfeksiyon sık karşılaşılan bir durumdur. Bu hasta gruplarında erken antibiyotik kullanımı ya da erken antibiyotik değişimine karar vermek hayati bir durumdur. Bunları değerlendirirken hastanın kliniği, labarotuarı, eşlik eden hastalıkları, yapılacak girişimler, yaşı, hastanede yatış süresi göz önünde tutulur. Yapılan çalışmalar enfeksiyon hastalarında tedavinin yanıtı ve komplikasyonlarını, araya giren ek enfeksiyonları değerlendirmede CRP önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir (1). Ancak enfeksiyonu değerlendirmede önemli bir belirteç olan CRP duyarlılık ve özgüllüğüne yönelik yapılan birçok çalışmada duyarlılık %32-100, özgüllük ise %40-100 arasında değişmektedir. Görüldüğü gibi bu aralıklarda kesin bilgiyi elde etmek oldukça güçtür. Yapılan çalışmaların ayrı merkezlerde ve farklı sayılarda hastalarla yapılmış, toplanan CRP sonuçlarının farklı günlerde alınmış olması ve istatistiksel olarak kullanılan yöntemlerin farklılığı bu aralıkların geniş bulunmasına neden olmuştur (2).

CRP'nin klinik kullanımının yaygın olmasına rağmen üretildiği yerin sınırları tam olarak net değildir. Ancak, %90'ının hepatositlerce üretildiği tespit edilmiştir. Son yapılan

çalışmalar koroner arter düz kas hücreleri, enflame böbrek, nöronlar ve alveolar makrofajlarca da sentez edildiğini ortaya koymuştur (3). Kronik karaciğer hastalığında protein sentez bozukluğuna bağlı olarak CRP' nin normalden daha az sentezi beklenen bir durumdur. Son dönem böbrek yetmezliği ise kronik enfeksiyonların neden olduğu sürekli ya da aralıklı CRP yüksekliklerine neden olmakta ve CRP'nin özgüllüğünü azaltmaktadır. Her iki hasta grubunda da CRP ve diğer akut faz reaktanları ile enfeksiyonu belirlemek amaçlı yapılmış çalışmalar mevcuttur. Ancak her iki hasta gruplarını değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda hastalar üç grupta incelenecektir. Birinci grupta kronik böbrek yetmezliği (KBY), ikinci grupta karaciğer yetmezliği, üçüncü grupta ise kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olmayan enfeksiyon hastaları ele alınacak ve bu hasta gruplarının CRP yanıtları değerlendirilecektir. Çalışmada CRP ile ilgili olarak değerlendirilecek unsurlar şöyledir:

- 1) Hastanın enfeksiyon tanısı aldığındaki, maksimum ve enfeksiyonun sonundaki son CRP değeri grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılacak ve aralarında fark olup olmadığı,
- 2) Her grup için CRP'nin "cut-off" değeri,
- 3) Kronik böbrek yetmezliğinde diyaliz şekline göre CRP yanıtında fark olup olmadığı,
- 4) Kronik karaciğer hastalığında etyolojiye ve Child-Pugh evresine göre fark olup olmadığı,
- 5) Her grup için yaş ile CRP yanıtının değişip değişmediği,
- 6) Her üç grup içinde CRP, albümin, kan beyaz küresi, kan kültürleri ve üretilen mikroorganizmanın tipi arasındaki ilişki,
- 7) Her grubun yaş ortalaması ve CRP ile yaş arasındaki ilişki,
- 8) Her grupta kültür (+) ve (-) oranları,
- 9) Kültür (+) ve (-) hastaların mortalite oranları,

- 10) Kültürde üreyen mikroorganizmaların yüzde kaçının gram (+) ya da (-) olduğu,
- 11) Kültür (+) hastaların CRP ortalaması,
- 12) İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalardaki CRP oranları ve en sık verilen antibiyotik grubu,
- 13) Pnömonili hastalardaki CRP oranları ve en sık verilen antibiyotik grubu,
- 14) Kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozu olmayan normal enfeksiyon hastalarında albümin ve CRP arasında anlamlı ilişki olup olmadığı,
- 15) Diyabet mellit hastalarında vücut sıcaklığında artış ve CRP yanıtında diğer hastalıklara göre fark var mı?
- 16) Karaciğer. sirozu ve KBY hastalarında ateş yanıtı ile CRP arasında bir ilişki kurulabilir mi?

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 CRP'nin biyolojik özellikleri

C-reaktif protein (CRP) ilk defa 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından insan serumunda keşfedilmiştir. *Streptococcus pneumoniae* hücre duvarının C polisakkaridine karşı gelişen antikor benzeri bir molekül olmasından dolayı bu adla anılmaktadır. Pentraxin yapısındaki protein ailesinin her biri 206 aminoasitten oluşan, 5 adet benzer protomer yapıya sahip, 24-kDa ağırlığında ve nonkovalent bağla bağlı bir proteindir (4-7). İki major bağlanma yüzü vardır; ilki ligand bağlayan yüz (C-polisakkarit gibi) diğeri ise kompleman aktivasyonu başlatan C1q yüzüdür (8). C-polisakkarit kalsiyum varlığında CRP ile bağlanır (9). Daha önemlisi hücre membranlarının parçalanmış yapılarını da tanır (10). Yine kromatin ve nükleozom çekirdek parçaları (11,12), fibrinojen ve fibronektin (13,14), laminin (14,15), polikasyonlar (16), düşük dansiteli lipoproteinler (LDLs) ve çok küçük dansiteli lipoproteinler (VLDLs) (17,18) de CRP tarafından tanınan moleküllerdir. LDL ve VLDL'ye bağlanmasından dolayı aterosklerotik plakların oluşumunda ve bu nedenle de kardiyovasküler hastalıklarda bir risk faktörüdür (6). IgG'nin Fc reseptörüne ortak bağlandığı saptanmıştır (19). Bu etkisini FcγRIII reseptör üzerinden yapar. Bu etkiyi yapılan çalışmalar “balans etki” olarak açıklamış CRP'nin antiinflamatuvar süreçte de etkili olduğu sonucuna varılmıştır (20). Bu bağlamda CRP; hastanın bağışıklık sistemini değerlendirmede, otoimmüitenin korunmasında, proinflamatuvar ve inflamatuvar süreçte önemli bir moleküldür (1). Hatta *S.pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* ile enfekte farelere CRP enjeksiyonu yapılmak suretiyle bağışıklık sağlanmaya çalışılmış deneyler de mevcuttur (21,22). Böylece erken opsonizasyon ve fagositoz ile kompleman sistemi aktive edilmiştir (23). Yine başka bir çalışmada farelere CRP enjeksiyonu ile akciğer ve karaciğer metastazları engellenmiştir. Bu da CRP'nin artmış makrofaj ve monosit tümorosidal aktivitesi ile bağlantılı bulunmuştur (24-27). CRP yukarıda da bahsedildiği gibi asıl karaciğer hücrelerindeki endoplazmik retikulumda sentezlenir. Akut enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında artan İL-6'ya yanıt olarak sentezi başlar ve inflamatuvar uyarıdan 6 saat sonra artıp her 8 ile 9 saat arasında 2 katına çıkar (I 10). Serum yarı ömrü bazı kaynaklarda 24 (28), bazılarında 19 (5,29) saat olarak belirtilmiştir. Kanda maksimum



düzeyle 24-48 saatte ulaşır (30). Genel popülasyonda 0,1 ile 10 mg/l arasında olduğu bilinmesine rağmen sağlıklı erişkinlerde 5 mg/l den daha az olduğu genel olarak kabul edilir. Yenidoğanda ise 0,1-3 mg/l arasındadır (karaciğer sentez fonksiyonlarının ve immün yanıtın yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır). Yaşlılarda, sigara içenlerde, testosteron ve progesteron tedavisi alanlarda, insülin direnci olanlarda ve bayanlarda erkeklere kıyasla sınıra yakın değerlerdedir. Serumda ya da EDTA'lı plazmada ölçülür. Genellikle serum tercih edilir. Oda sıcaklığında (25 °C) 24 saat, 4 °C 'de yedi gün ve -20 °C'de üç ay saklanabilir (30). Genetik polimorfizm gösterir. Bazı nükleotid polimorfizmi olan hastalarda aynı bakteriye karşı farklı CRP yanıtı olduğu tespit edilmiştir (31). Akut faz proteinlerinin arttığı enflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı, otoimmün hastalıklar ve kanserlerde oldukça duyarlı bir biyokimyasal parametredir. Ancak her hastalık tablosunda farklı "cut-off" değerine sahiptir. Bunlara aşağıda tek tek değinilecektir.

## **2.2. Bakteriyel enfeksiyonlar ve CRP**

Bakteriyel enfeksiyonlarda tanı ve tedavi hayatidir. Bakteriyel enfeksiyon düşünöldüğü durumlarda kültür örneklerinin alınması, hastanın kliniğı ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirilerek uygun antibiyotik tedavinin başlanması gerekir. CRP bakteriyel enfeksiyon tanısında önemli bir yere sahiptir (30). Normal ya da minimal artmış CRP değerleri (<50mg/l) tanıyı bakteriyel enfeksiyondan uzaklaştırır (30). CRP enfeksiyonlarda oldukça duyarlı bir parametre olmasına karşın özgüllüğünün aynı oranda yüksek olmadığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Duyarlılık %75 (%95 güven aralığı (GA), %62-%84), özgüllük %67 (%95 GA, %56-7%7) oranındadır (2). CRP'nin "cut-off" değeri ile ilgili de yapılan birçok çalışma olup bu çalışmalardaki kontrol grupları ve hasta sayıları farklıdır. Örnek Lorrot ve arkadaşlarının çocuklarda 2000 yılında yaptığı çalışmada; viral enfeksiyonlarla bakteriyel enfeksiyonlar karşılaştırılmış viral enfeksiyon, 18 (4-220); lokal enfeksiyon, 94 (0-400); sepsis, 139 (9-400) ve "cut-off" değeri ise 40 mg/l olarak tespit edilmiştir (32-41). Muller ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı başka bir çalışmaya sistemik yanıt sendromu (SIRS) olan ve enfeksiyonu olan hastalar alınmış enfeksiyonu olmayanlar, 140; bakteriyel enfeksiyonlar, 252 ve "cut-off" 100 mg/l olarak bulunmuştur (42). Benzer çalışmalarda "cut-off" değeri 6 ile 100 mg/l arasında değişmektedir (2). Pnömonili hastalarda yapılan çalışma >50 mg/l CRP değerinde antibiyotik kullanılması gerektiğini ve >100 mg/l değerinde ise %91,9 bir özgüllüğe sahip

olduğunu göstermiştir (43). Sedimantasyon, kan beyaz küre ve CRP'nin karşılaştırıldığı pnömonili hastalarda ise CRP'nin pnömoni için diğerlerine göre daha kuvvetli bir belirteç olduğunu göstermiştir (44). Başka bir çalışmada komplike olan ve olmayan travmalı hastalarda, travmadan sonraki üçüncü günde CRP'nin >120mg/l olmasının enfeksiyon lehine değerlendirilmesi gerektiğini ve komplike travmayı göstereceğini ortaya koymuştur (45).

Görüldüğü üzere bakteriyel enfeksiyon tanısı koyarken hastanın kliniği, diğer laboratuvar tetkikleri (kan beyaz küre dağılımı, periferik yayma, albümin vb), vücut sıcaklığı, radyolojik tetkikleri ve fizik muayenesi de CRP ile birlikte değerlendirilmesi gereken diğer önemli unsurlar olacaktır. Bakteriyel enfeksiyon düşünülen ve ampirik tedavi planlanan hastadan tedavi öncesi mutlaka uygun şekilde idrar, boğaz, kan, varsa balgam kültürleri alınmalı odak tespit edilemediği durumlarda hastanın kliniği göz önüne alınarak ileri radyoloji tetkikleri, gerektiği durumlarda kemik iliği, beyin omurilik sıvısı ve doku kültürleri planlanmalıdır. Tedaviden 48 saat sonra bakılan CRP değerinde azalma olmuyorsa ya tedavi yetersiz ya da tedavi uygun değildir diye düşünülmeli ve tedavi değişikliğine gidilmelidir (46, 47). Birçok çalışma enfeksiyonu olan hastalarda artan CRP ve normal beyaz küre sayısının (BK) maligniteyi ya da hematolojik hastalıkları akla getirdiğini göstermekle birlikte (48-58); normal enfeksiyon hastalarında da aynı durumla karşılaştığı gözlemlenmiştir (59). Bu durum CRP'nin enfeksiyonlar için daha duyarlı olduğunu, bazen BK sayısında değişiklik olmayabileceğinin göstergesidir. Hastane kaynaklı gram negatif (GN) ve gram pozitif (GP) bakteri enfeksiyonlarında CRP ve BK sayısı ile yapılan bir çalışmada GN bakterilerde hem CRP hem de BK sayısında bakteriyemi süresince lineer bir artış olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada en çok izole edilen bakteri gram pozitif gruptan *koagülaz negatif stafilokok* olmuştur (72). Enflamasyon durumunda aşırı yükselen yani 500 mg/l üzerinde tespit edilen CRP seviyeleri ile ilgili yayınlanan makalede, enfeksiyona dikkat çekilmiş; çalışmaya alınan yaş ortalaması 62 olan 130 hastanın %88'inde enfeksiyon tespit edilmiştir. Hastaların %36'sı fatal seyretmiş bunların %61'inde malignite tespit edilmiş ve 130 hastanın %70'inin yoğun bakımda takip edildiği gözlemlenmiş ve ortalama BK sayısı 11.700 /mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki diğer bir tespit ise enfeksiyonların takibinde CRP ve BK sayısının düzenli aralıklarla sık ölçülmesi gerektiği sonucunun çıkmış olmasıdır (61).

Kritik hasta gruplarında CRP'nin kullanımı ve sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

1. Akut nekrotizan pankreatitin teşhisinde;

Semptomlardan 48 saat sonra bakılan CRP değeri >150 mg/l ise nekrotizan pankreatitden şüphelenmek gerekir (62).

2. Antibiyotiğe yanıtın değerlendirilmesinde;

Antibiyotiğe başladıktan 48 saat sonra >22 mg/l CRP artışı varsa antibiyotik değişikliği yapmak gerekir (duyarlılık 77%, özgüllük %67) (63, 64).

3. Hastayı yoğun bakım ünitesinden çıkarma kararını verirken;

CRP değerinin >100 mg/l olduğu durumlarda hastayı çıkarmamak gerekir (63, 64).

4. Enfekte endokardit tanısını dışlamada;

CRP<10 mg/l ise enfektif endokardit tanısından uzaklaşmak gerekir {duyarlılık %87,5} (65).

5. Karaciğer rezeksiyonlarından sonra karaciğer yetmezliğinin değerlendirilmesinde;

Postoperatif birinci günden sonra <32 mg/l CRP değeri karaciğer yetmezliğini düşündürür (66).

6. Travmadan sonraki hastalarda sepsisi değerlendirmede;

Travmanın başlangıcından 3 gün sonraki >200 mg/l CRP değeri sepsisi düşündürür (67).

Bununla birlikte kritik hastalardaki CRP değerinin sınırlı olduğu durumlar ise;

1. Başlangıç ve bitiş değerinin yani yarı ömrünün uzun olması {19 saat} (68),

2. Enflamasyona yanıtının özgül olmaması (68),

3. Bakteriyel, fungal ya da viral enfeksiyonları ve gram pozitif ve gram negatif enfeksiyonları ayırmada yeterli olmaması (69-72),

4. Akut fulminan karaciğer yetmezliğinde kullanılmaması (73),
5. Sistemik kortikosteroid sonrası serum düzeyinin azalması (68),
6. İL-2 ya da donör granulosit transfuzyonu sonrası düzeyinin artması (74) olarak sıralanabilir.

### **2.3. Kronik böbrek yetmezliği ve CRP**

Rezidüel böbrek fonksiyonlarının enflamatuvar süreçte önemli bir rolü vardır. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma, serum sitokin seviyesindeki artış ile yakından ilişkilidir (75). Enflamasyon sitokinler aracılığıyla CRP'nin sentezini ve salınımını artırır. CRP inflamatuvar aktivitenin kesin ve objektif göstergesi olmanın yanı sıra proenflamatuvar sitokin oluşumunun da iyi bir göstergesidir. Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) proenflamatuvar sitokinlerin ve akut faz proteinlerinin seviyesi sıklıkla artmış olarak bulunur. Aynı zamanda değişik derecelerde böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip HD'ye girmeyen olguların kreatinin klerensi ile serum sitokin seviyesi arasında pozitif korelasyon vardır (76, 77). Kimmel ve arkadaşları farklı evrelerde böbrek yetmezliğine sahip hastaların ortalama serum sitokin seviyesinin sağlıklı bireylere göre birkaç kat daha yüksek olduğunu saptamıştır (78). Herhangi bir zamanda bakılan serum CRP, İL-6 ve serum amiloid A düzeyi hemodiyaliz hasta grubunun %30'unda artmış olarak bulunmuştur (79-81). HD ve CAPD hastalarında bakılan serum TNF-a, İL-6, İL-10 ve CRP değerleri ise benzerdir (L). Ancak, ne HD, ne de CAPD hastalarında diyaliz öncesi ve sonrasında CRP seviyesinde bir değişiklik yoktur (45).

CRP ve proenflamatuvar sitokin seviyesindeki artış diyaliz hastaları için önemli bir mortalite ve morbitide göstergesidir (83, 84). Bu hastaların diyalize giriş sayısı ile orantılı olarak CRP seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir (85). Bununla birlikte HD hastarındaki kronik enflamasyonun pek çok faktörle ilişkisi tespit edilmiştir. Bunlar;

#### **1- Böbrek fonksiyonundaki azalmaya ait faktörler**

- 1 Sitokin klirensinde azalma
- 2 Üremik toksinlerin birikmesi

## 2- Diyalize ait faktörler

- 1 Hemodiyaliz membranı ile ilişkili kompleman aktivasyonu
- 2 Endotoksin transferi
- 3 Katater ve greftler
- 4 Protein yıkımı

## 3- Eşlik eden hastalıklar

- 1 Kronik enfeksiyonlar
- 2 Diabet mellit
- 3 Ateroskleroz
- 4 Kalp yetmezliği

olarak sıralanabilir (86). Diyaliz hastalarında klinik olarak gizli veya belirgin seyreden enfeksiyonlar enflamatuvar yüke katkıda bulunur. Damar giriş yolu kaynaklı enfeksiyonlar son dönem böbrek yetmezliği hastalarında sık görülür ve akut faz proteinlerinin hızla artışına neden olur (87). Ayrıca kullanılmayan arteriyovenöz fistüllerde bulunan subklinik enfeksiyonlar veya klinik olarak silik seyreden periodontal ve üriner sistem enfeksiyonları kronik enflamasyondan sorumlu tutulmuştur (88). Hemodiyalize giren hastaların diyaliz setlerinin mikrobiyolojik incelemelerinde bakteriyel DNA parçalarına rastlanmıştır (89). Normal KBY hastalarında periodontitler, *klamidya* türleri ve *Helikobakter pylori*'ye bağlı enfeksiyonlar CRP yüksekliğinin diğer nedenlerindedir (90-94). CRP yüksekliğinin diğer bir önemi de aterosklerozla ilişkisi düşünülecek olursa bu hastalardaki artmış kardiyovasküler risklerdir. Kardiyovasküler hastalıklar ve CRP ile ilgili yapılan birçok çalışmanın meta-analizinden çıkan sonuç; normalden 4,6 kat artan CRP'nin, kardiyovasküler mortaliteyi 5,5 kat artırdığı yönündedir ki bu da önemli bir orandır (95).

## 2.4. Kronik Karaciğer Hastalığı ve CRP

Sirozlu hastaların önemli bir kısmında CRP değerinin enfeksiyon olmadan da normalden daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durum CRP'nin sirozlu hastalarda klinik kullanımını tartışmalı hale getirmiştir. Enfeksiyon dışında bu hastalarda CRP 1 ile 54 mg/l arasında değişmektedir. "Cut-off" değeri ile ilgili net bir sayı elde edilememiştir. CRP'nin asıl sentez yerinin hepatosit endoplasmik retikulumu olduğunu belirtmiştik. Ancak, son yapılan çalışmalar koroner arter düz kas hücreleri (96), enflame böbrek (97), sinir hücreleri (98) ve alveolar makrofajlarda (99) da sentezlendiğini göstermiştir. Enfeksiyon durumunda KC sentez fonksiyonlarının azalmasına bağlı CRP' de diğer hastalara oranla azalma beklenen bir durumdur. Lin ve ark. sirozlu ve sirozu olmayan, enfekte ve enfekte olmayan hastalar ile yaptığı çalışmada "receiver-operating characteristic" (ROC) eğrisine göre CRP "cut-off" değerini 20 mg/l bulmuştur (duyarlılık %80,4, özgüllük %80,8, doğruluk %80,6)(2). Bu çalışmada bakteriyel enfeksiyon hastalarında CRP 3 ile 232 mg/l arasında tespit edilmiş ve CRP'nin enfeksiyonların tanı ve takibinde önemli olduğu vurgulanmıştır (2). Sirozlu hastalardaki enfeksiyon hızı normal hastalara oranla daha fazla olup en sık karın içi ve akciğer enfeksiyonları görülür (2). Sirozu olan ve sirozu olmayan enfeksiyon hastalarında, 9 ay süresince, yoğun bakımda yapılan çalışmada enfeksiyon oranı sırasıyla %48 ve %30 olarak bulunmuştur. Ayrıca mortalite oranı sirozlularda %44, sirozu olmayanlarda ise %17 olarak tespit edilmiştir. Ancak, enfeksiyonu olan sirozlu hastaların CRP düzeyi, sirozu olmayanlara göre hafif düşük olup, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Neden olarak da; CRP'nin KC dışında da sentezleniyor olması ve İL-6 seviyesinin normalden fazla oluşu ve buna bağlı CRP yanıtındaki artış gösterilmiştir (100). Ancak, Le Moine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tersi sonuç çıkmıştır (108).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde Ocak 1996 ile Haziran 2009 tarihleri arasında yatmış ve invaziv enfeksiyon nedeniyle takip edilmiş 100 karaciğer sirozu, 100 son dönem böbrek yetmezliği olan ve her iki hastalığı da olmayan 100 kontrol hastası alınması planlandı. Hasta grupları, kronik enflamatuvar hastalığı, malignitesi olmayan ve herhangi bir immünoşüpresif tedavi almayan, serum kreatinin değeri karaciğer sirozu ve kontrol hastaları için 1,5 mg/dl üzerinde olmayan, takibinde en az üç CRP değeri kaydedilmiş olan ve tedaviye yanıt alınan hastalardan oluşturulmaya çalışıldı. Hastaların arşivdeki mevcut bütün dosyaları incelendi. Hastaların yukarıda belirtilen kriterlere uygun tek bir enfeksiyonu rasgele seçilerek çalışmaya alındı. Hastalarda mutlak invaziv enfeksiyon kriteri arandığından çalışmaya dahil edilecek hastaların; kültürlerinde üreme olması ve/veya vücut sıcaklığının artmasına neden olacak kan ürünü replasmanı almamış, en az 2 kez 15 dakika arayla bakılan vücut sıcaklığının 37,8°C ve üzerinde olması gerekmektedir. Radyolojik bulgularla desteklenmiş enfeksiyonlar da çalışmamıza dahil edildi. Hastalar ya ilgili bölüm tarafından ya da enfeksiyon hastalıkları tarafından önerilen en az bir antibiyotik almakta idi.

Ocak 1996 ile Haziran 2009 tarihleri arasında takipli 321 erişkin hastanın arşiv ve bilgisayar kayıtları incelendi. Hastalar genel olarak 2000 ve sonrası yatan hastalardan oluşmaktaydı çünkü CRP takibi 2000 yılından önceki kayıtlarda yeterli değildi. Çalışmaya dahil edilmesi düşünülen karaciğer sirozu olan 106 hastanın 58'i (20'sinde hepatoselüler karsinom tespit edilmesi, 15'inin bakteriyel olmayan peritonit olması, 11'inde hepatorenal sendrom gelişmesi, 8'ine nakil yapılması, 2'sinde kortikosteroid kullanılması ve diğer 2'sinin ise dış merkeze gitmiş olması nedeniyle) çalışma dışı bırakıldı. Kronik böbrek yetmezliği için seçilen 113 enfeksiyon hastasından 12'si (10'una kortikosteroid verilmesi, 2'sinin kendi isteğiyle taburcu olması nedeniyle) çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubundan seçilen 102 hastanın 9'u ise (6'sında akut böbrek yetmezliği geliştiği, 3'üne kortikosteroid verildiğinden) çalışma dışı bırakıldı.

Sonuç olarak, çalışmaya 93 kontrol, 91 böbrek yetmezliği ve 48 karaciğer sirozu olmak üzere toplam 232 hasta alındı. Kontrol grubunda 48 kadın, 45 erkek; böbrek yetmezliğinde 54 kadın, 37 erkek; karaciğer sirozunda 17 kadın, 31 erkek olmak üzere

toplamda 113 erkek ve 119 kadın hasta çalışmaya alındı.

Yatışı birden çok kez enfeksiyon nedeniyle olan hastaların kriterlere uygun bir tek enfeksiyonu rasgele seçilerek çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, takip edildiği tarih, eşlik eden hastalıkları, enfeksiyon dönemi vücut sıcaklığı, kan beyaz küresi ve parçalı yüzdesi, albümin düzeyi, aldığı antibiyotikler, alınan kültürler ve üretilen mikroorganizmalar, böbrek ve karaciğer yetmezliğinde etiyolojik nedenler kaydedildi. Böbrek yetmezlikli hastaların diyaliz tipi ve hemodiyalize girenlerin diyaliz yolu ile karaciğer sirozu olan hastaların Child-Pugh sınıflamasına göre skoru not edildi. Hastaların enfeksiyon dönemindeki en yüksek vücut sıcaklıkları alındı. Çalışmadaki en önemli kriter olan CRP'nin değerlendirilmesi için hastanın enfeksiyon tanısı alıp antibiyotik başlanmadan önceki ilk CRP değeri CRP1, enfeksiyon dönemi takipteki en yüksek CRP değeri CRPmaks, ve antibiyotik tedavisi bitimindeki CRP değeri ise CRP2 olarak kaydedildi. Kaydedilen albümin ve kan beyaz küre değerleri hastaların CRPmaks'a en yakın zamandaki değerleri olarak belirlendi.

Hastaların mutlak invaziv enfeksiyon tanıları; dosyadaki doktor gözlem notlarından, varsa enfeksiyon hastalıkları konsültasyon bilgilerinden ve bilgisayardaki mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji sonuçlarından yararlanarak elde edildi. Şüpheli hastalar ve yeterli enfeksiyon bilgisi olmayan kayıtlar çalışma dışı bırakıldı. Tek kan kültüründe üreme tespit edilen hastalar kontaminasyonu ekarte etmek için çalışma dışı bırakıldı. Hastalarda kullanılan bütün antibiyotiklerin sınıfları belirlendi. Bu antibiyotikler kaydedilen CRP değerlerinin olduğu dönemde kullanılan antibiyotikler idi. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların etyolojisinde hipertansiyon (HT), diyabet mellit (DM), sistemik lupus eritematoz (SLE), veziko üreteral reflü (VUR), polikistik böbrek hastalığı (PKBH), nefrolityaz (NL), glomerülonefrit (GN) tek tek; kontrast nefropatisi, antifosfolipit sendromu, tüberküloz, Alport sendromu ve pyelonefrit ise diğerleri şeklinde kaydedildi. Karaciğer sirozu hastaların etyolojileri hepatit C virüsü (HCV), hepatit B virüsü (HBV), etilik, primer biliyer siroz (PBS) tek tek; Wilson, Caroli hastalığına ve otoimmün hepatite bağlı olanlar ise diğerleri şeklinde kaydedildi. Eşlik eden hastalıkların kaydında yer alan kardiyak sorunlar; opere koroner arter hastalığı, ritim bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği, kapak replasmanlarını; akciğer hastalıkları ise bronşial astım, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ve pulmoner tromboembolizmi içermekteydi.

Hastaların CRP yanıtları değerlendirilirken aynı zamanda kronik böbrek yetmezliği,



karaciğer sirozu ve kontrol enfeksiyon hastalarının enfeksiyon dönemindeki diğer laboratuvar değerlerinin, aldıkları antibiyotik sınıflarının, eşlik eden hastalıkların, etiyojilerinin, yatış sürelerinin ve mortalite oranlarının da karşılaştırılması planlandı.

Çalışma hastalarında kullanılan antibiyotikler sefalosporinler (seftazidim, sefepim, sefotaksim, seftriakson), kinolonlar (siprofloksasin, norfloksasin, levofloksasin, moksifloksasin), glikopeptitler (vankomisin ve teikoplanin), karbapenemler (imipenem, ertapenem, meropenem), betalaktamlar (piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam, trimetoprim-sulfametaksazol), aminoglikozidler (amikasin), linkozamidler (klindamisin), okzazolidionlar (linezolid) ve antifungaller (kaspofungin, ambizom, triflukan) olarak tespit edildi. Bu antibiyotikler sınıflarına göre kaydedildi.

## 4. İSTATİSTİK METOT

Çalışmanın istatistik analizi SPSS v.15.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenlerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler ile kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde tabloları ile verildi. Gruplar arası farklar sayısal değişkenler için iki grup varlığında parametrik dağılımlarda Mann-Whitney U testi, üç veya daha fazla grup varlığında Kruskal-Wallis non-parametrik testi ile incelendi. Gruplar arası fark varlığında çoklu karşılaştırmalar Mann-Whitney testi ile Bonferroni düzeltmesi yapılarak ( $p=0,0176$ ) değerlendirildi. Kategorik değişkenler arası farklar Pearson ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanılarak değerlendirildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyonu kullanılarak verildi. İstatistiksel analizlerle anlamlılık düzeyi  $p=0,05$  olarak alındı.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya 91 kronik böbrek yetmezliği, 48 karaciğer sirozu ve 93 kontrol (her iki yetmezlik tablosu da olmayan) toplam 232 hasta dahil edildi. Hastaların 119'u kadın 113'ü erkekti. Hasta gruplarının ortalama yaşları ve cinsiyet dağılımları ve yatış süreleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Kontrol grubu, böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozunda sırasıyla yaş;  $69,6 \pm 14,4$ ,  $55,9 \pm 15,7$ ,  $54,0 \pm 13,7$  cinsiyet kadın-erkek; 48-45, 54-37, 17-31 yatış süresi;  $8,4 \pm 4,5$ ,  $16,1 \pm 10,4$ ,  $15,2 \pm 10,0$  olarak bulundu ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,027$  ve  $p < 0,001$ ). İkili karşılaştırmalar sonucunda kontrol grubunda yaş ortalaması, böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ve yatış süresi böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısa bulundu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hasta gruplarında demografik özellikler

	Kontrol	Böbrek yetmezliği	Karaciğer sirozu	p
Yaş	69,6 ( $\pm 14,4$ )	55,9 ( $\pm 15,7$ )	54,0 ( $\pm 13,7$ )	<0,001
Cinsiyet				
Kadın	48 (%40,3)	54 (%45,4)	17 (%14,3)	0,027
Erkek	45 (%39,8)	37 (%40,7)	31 (%64,6)	
Yatış süresi	8,4 ( $\pm 4,5$ )	16,1 ( $\pm 10,4$ )	15,2 ( $\pm 10,0$ )	<0,001
N	93	91	48	

Karaciğer ve böbrek yetmezliği etiyolojileri değerlendirildiğinde; diyabet mellit (n=21, %23,1) ve hipertansiyonun (n=16, %17,6) böbrek yetmezliğinde, primer biliyer siroz (n=9, %18,8) ve etiliğin (n=8, %16,7) karaciğer yetmezliğinde kriptojenik nedenlerden sonra en sık görülen etyolojik nedenler olduğu görüldü. Karaciğer sirozunda %43,8 (n=21) ve böbrek yetmezliğinde %35,2 (n=32) oran ile en sık görülen neden kriptojenikti (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hasta gruplarında etiyolojiler

<b>Kronik böbrek yetmezliği</b>	Sayı	Yüzde
Hipertansiyon (HT)	16	17,6
Diyabet (DB)	21	23,1
Sistemik Lupus Eritematoz (SLE)	2	2,2
Vezikoüreteral reflü (VUR)	3	3,3
Polikistik böbrek hastalığı (PKBH)	3	3,3
Nefrolityaz	4	4,4
Glomerulonefrit	4	4,4
KBY diğer	7	7,7
Kriptojenik	32	35,2
<b>Toplam</b>	<b>91</b>	
<b>Karaciğer sirozu</b>		
Kriptojenik	21	43,8
Hepatit C (HCV)	6	12,5
Hepatit B (HBV)	4	8,3
Etilik	8	16,7
Primer biliyer siroz (PBS)	9	18,8
Diğer karaciğer	3	6,3
<b>Toplam</b>	<b>48</b>	

Eşlik eden hastalıklar kontrol, böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozunda hipertansiyon, kardiyak sorunlar ve SVO hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  ve  $p=0,045$ ). Kontrol, böbrek yetmezliği, karaciğer sirozunda sırasıyla hipertansiyon;  $n=42$  (%45,2),  $n=51$  (%56,1),  $n=5$  (%10,2) kardiyak sorunlar;  $n=37$  (%40,0),  $n=40$  (%44,0),  $n=4$  (8,3) SVO;  $n=7$  (%7,5),  $n=1$  (%1,1),  $n=0$  (%0,0) olarak bulundu. Diyabet mellit, akciğer hastalıkları, hipotirodi ve diğer ek hastalıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,751$ ,  $p=0,399$ ,  $p=0,120$ ,  $p=0,121$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hasta grupları arasında ek hastalıkların varlığı ve gruplar arası karşılaştırma

	Kontrol	Böbrek yetmezliği	Karaciğer yetmezliği	p
Diyabet	28 (%30,1)	23 (%25,3)	14 (%29,2)	0,751
Hipertansiyon	42 (%45,2)	51 (%56,1)	5 (%10,2)	<0,001
Kardiyak sorunlar	37 (%40,0)	40 (%44,0)	4 (%8,3)	<0,001
SVO	7 (%7,5)	1 (%1,1)	0 (%0,0)	0,045
Akciğer sorunları	14 (%15,8)	9(%3,3)	4(14,8)	0,399
Hipotiroid	8 (%8,6)	7 (%7,7)	0 (%0,0)	0,120
Diğer	18 (%19,3)	10 (%11,0)	4 (%8,3)	0,121

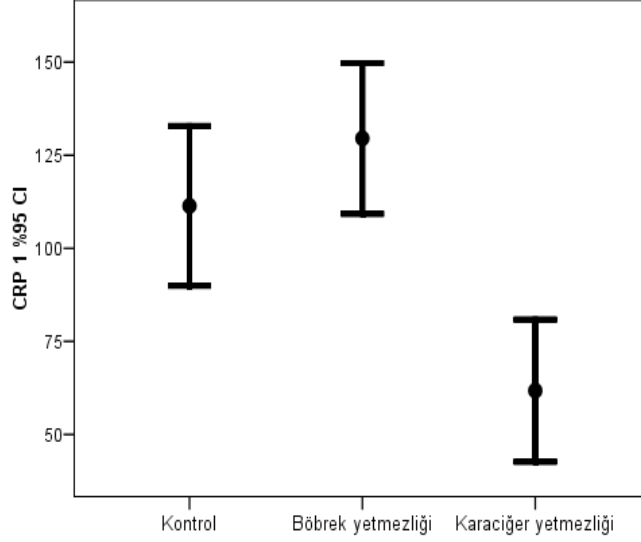
Çalışmadaki üç hastalık grubunda, kan beyaz küre değeri ( $p<0,001$ ) ve albümin düzeyi ( $p<0,001$ ) arasında anlamlı fark saptandı. Kontrol, böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozunda sırasıyla kan beyaz küre değerleri milimetre küpte; 11396,7 ( $\pm 5100,8$ ), 11461,0 ( $\pm 5686,1$ ), 8356,9 ( $\pm 5446,4$ ) idi. Albümin değerleri ise sırasıyla gr/dl olarak; 3,3 ( $\pm 0,5$ ), 3,0 ( $\pm 0,6$ ), 2,7 ( $\pm 0,5$ ) bulundu. Kan beyaz küre değeri karaciğer sirozunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük, albümin düzeyi ise tüm hasta grupları arasında istatistiksel olarak farklı bulundu. Karaciğer sirozunda diğer gruplara göre, böbrek yetmezliğinde de kontrol grubuna göre düşük tespit edildi. Vücut sıcaklığı ve parçalı yüzde oranında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Enfeksiyon dönemi maksimum vücut sıcaklığı ise her üç grupta 40°C idi.

Kontrol, böbrek yetmezliği, karaciğer sirozunda vücut sıcaklığı ve kandaki parçalıların tüm beyaz kürelere oranları yüzde olarak sırasıyla, 38,0°C ( $\pm 0,9$ ), 38,1°C ( $\pm 0,9$ ), 37,9°C ( $\pm 0,9$ ) ve 77,3 ( $\pm 10,6$ ), 77,6 ( $\pm 11,0$ ), 73,8 ( $\pm 11,6$ ) tespit edildi (Tablo 4). Çalışma grupları arasında başvuru anındaki CRP1, ulaştığı en yüksek değer CRPmaks, tedavi sonrası en küçük değer CRP2 arasında anlamlı fark saptandı. Sırasıyla, p=0,001, p=0,001 ve p=0,042 idi. Kontrol, böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozu için CRP1 ortalama olarak sırasıyla: 111,4 ( $\pm 104,0$ ), 129,5 ( $\pm 98,1$ ), 61,8 ( $\pm 65,6$ ); CRPmaks ortalama olarak sırasıyla: 188,3 ( $\pm 112,7$ ), 226,8 ( $\pm 106,5$ ), 91,6 ( $\pm 69,2$ ) ve CRP2 ise ortalama olarak sırasıyla: 53,4 ( $\pm 52,2$ ), 70,0 ( $\pm 75,7$ ), 39,2 ( $\pm 43,5$ ) olarak tespit edildi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta gruplarında kan değerleri

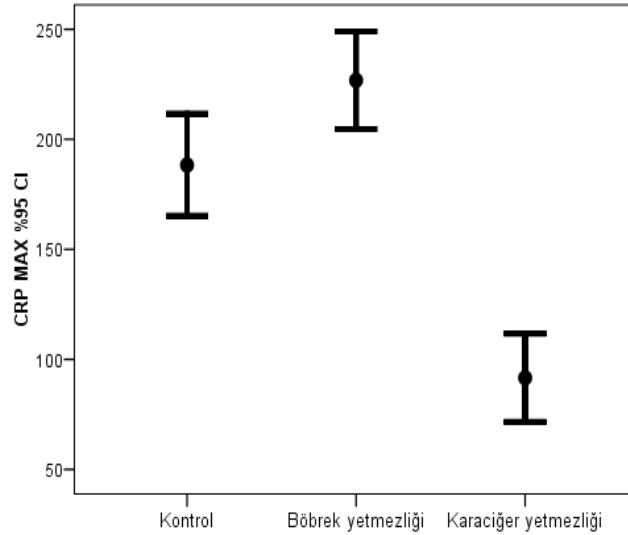
	Kontrol	Böbrek yetmezliği	Karaciğer sirozu	p
CRP 1	111,4 ( $\pm 104,0$ )	129,5 ( $\pm 98,1$ )	61,8 ( $\pm 65,6$ )	<0,001
CRP 2	53,4 ( $\pm 52,2$ )	70,0 ( $\pm 75,7$ )	39,2 ( $\pm 43,5$ )	0,042
CRP maks	188,3 ( $\pm 112,7$ )	226,8 ( $\pm 106,5$ )	91,6 ( $\pm 69,2$ )	<0,001
Vücut sıcaklığı	38,0 ( $\pm 0,9$ )	38,1 ( $\pm 0,9$ )	37,9 ( $\pm 0,9$ )	0,221
Kan beyaz küre değeri	11396,7 ( $\pm 5100,8$ )	11461,0 ( $\pm 5686,1$ )	8356,9 ( $\pm 5446,4$ )	<0,001
Parçalı yüzde	77,3 ( $\pm 10,6$ )	77,6 ( $\pm 11,0$ )	73,8 ( $\pm 11,6$ )	0,087
Albümin düzeyi	3,3 ( $\pm 0,5$ )	3,0 ( $\pm 0,6$ )	2,7 ( $\pm 0,5$ )	<0,001

İkili karşılaştırma ile değerlendirilen CRP'lerde CRP1 düzeyi karaciğer sirozu grubunda kontrol ve böbrek yetmezliğine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Şekil 1).



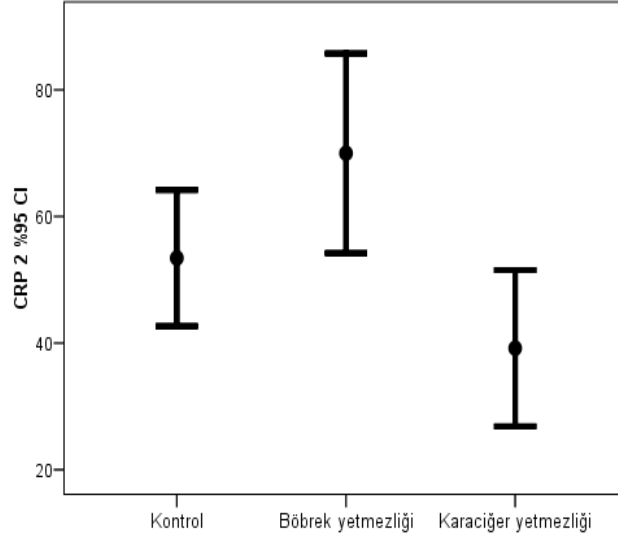
**Şekil 1.** Hasta gruplarında başvuru CRP düzeyleri

CRP'nin ulaştığı en yüksek değer tüm ikili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu. CRPmaks karaciğer yetmezliğinde diğer gruplara göre düşük, böbrek yetmezliğinde diğer gruplara göre yüksekti (Şekil 2).



**Şekil 2.** Hasta gruplarında ulaşılan en yüksek CRP düzeyleri

CRP2 bakımından sadece karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; karaciğer yetmezliği grubunda daha düşük düzeyde CRP2 olduğu gözlemlendi (Şekil 3).



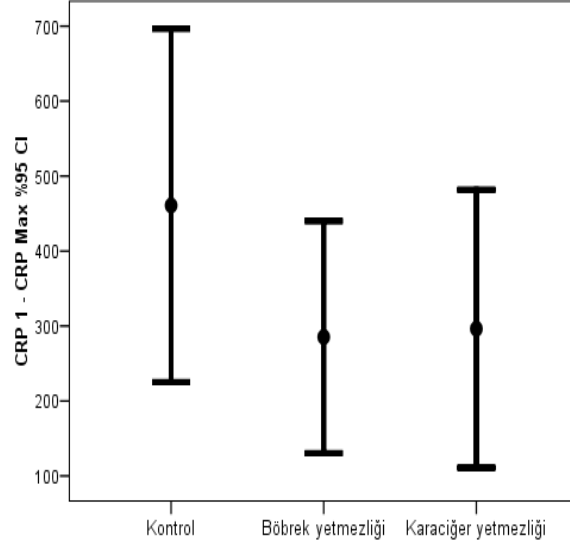
**Şekil 3.** Hasta gruplarında son değerlendirilen CRP düzeyleri

Hasta gruplarında CRP yanıtını değerlendirmede bir diğer yol da CRP1 ile CRPmaks ve CRPmaks ile CRP2 arasındaki yüzde değişimleri saptamak idi. Hasta grupları kendi içlerinde değerlendirildiğinde, CRP1 ile CRPmaks arasındaki yüzde değişimde anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,764$ ). Yani, her grupta aynı oranda yanıt alınmaktaydı. Kontrol, böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozunda değerler CRP1-CRPmaks sırasıyla: 460,8 ( $\pm 1144,1$ ), 285,3 ( $\pm 743,7$ ), 296,3 ( $\pm 638,1$ ) idi. CRPmaks ile CRP2'nin yüzde değişimleri arasında hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ( $p=0,003$ ) (Tablo 5, Şekil 4-5).

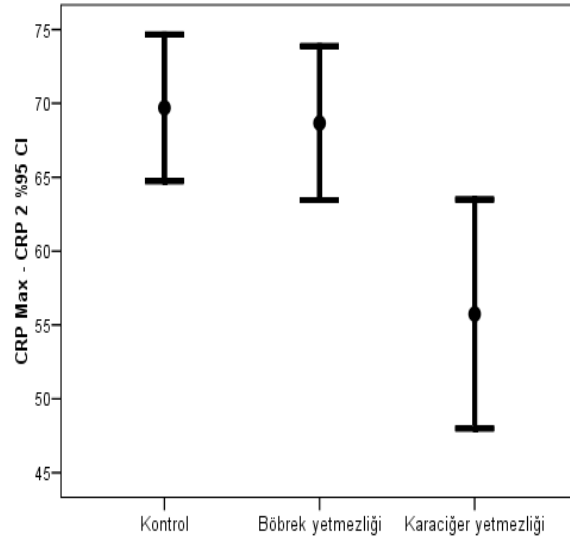
**Tablo 5.** Hasta gruplarında CRP yüzde değişimleri karşılaştırması

	Kontrol	Böbrek yetmezliği	Karaciğer sirozu	p
CRP 1 – CRP maks	460,8 ( $\pm 1144,1$ )	285,3 ( $\pm 743,7$ )	296,3 ( $\pm 638,1$ )	0,764
CRP maks – CRP 2	69,7 ( $\pm 24,1$ )	68,7 ( $\pm 25,0$ )	55,7 ( $\pm 26,7$ )	<b>0,003</b>





**Şekil 4.** Hasta gruplarında CRP1-CRPmaks yüzde oranları



**Şekil 5.** Hasta gruplarında CRPmaks-CRP2 yüzde oranları

Hasta gruplarında alınan idrar, kan, balgam, yara, periton ve dışkı kültürleri ve pozitif-negatif oranları her grup için ayrı ayrı ele alındı. En fazla alınan kültür kan kültürü idi. Kan kültürlerinde en çok üreme oranı %27,5 ile böbrek yetmezlikli hastalarda saptandı. Bunu %18,8 ile karaciğer yetmezliği olan hastalar takip etti. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastaların periton kültürlerindeki pozitiflik oranları karşılaştırıldığında, sırasıyla, %32,1 ve %78,2 olduğu görüldü. Böbrek yetmezliği olan hastalardan alınan periton sıvıları periton diyalizi hastalarına aitti. Karaciğer yetmezliğinde ise asit sıvılarından kültür alınmıştı. Diğer kültürlerin her grup için ayrı ayrı yüzdeleri ve sayıları Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Hasta gruplarında istenen kültürler ve pozitif bulunma oranları

	Kültür istenen	Pozitif	Yüzde
<b>Kontrol</b>			
İdrar	45	37	82,2
Kan	82	11	13,4
Balgam	31	8	25,8
Yara	5	4	80
Periton	2	2	100,0
Dışkı	3	0	0,0
Toplam hasta	93		
<b>Böbrek yetmezliği</b>			
İdrar	6	6	100,0
Kan	91	25	27,5
Balgam	24	9	37,5
Yara	16	13	81,25
Periton	23	18	78,2
Dışkı	5	2	40,0
Toplam hasta	91		
<b>Kontrol</b>			
İdrar	39	16	41,0
Kan	48	9	18,8
Balgam	10	5	50,0
Yara	1	1	100,0
Periton	28	9	32,1
Dışkı	2	0	0,0
Toplam hasta	48		

İncelenen hastalarda her grup için ve her enfeksiyon için antibiyotikler ayrı ayrı değerlendirildi. En sık kullanılan antibiyotikler kontrol ve karaciğer sirozunda sefalosporinler (sırasıyla %52,7, %62,5), böbrek yetmezliğinde ise glikopeptitler olarak saptandı (Tablo 7). Hasta gruplarında bu antibiyotiklerin bir kısmının yatmış olduğu bölüm tarafından, bir kısmının ise enfeksiyon hastalıkları önerisiyle başlandığı görüldü. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunun 91 böbrek yetmezliği hastasının 86'ında, 93 kontrol hastasının 76'ında ve 48 karaciğer sirozu hastasının 29'unda istendiği saptandı. Antibiyotikler en sık böbrek yetmezliği grubunda enfeksiyon hastalıkları tarafından başlanmaktaydı.

**Tablo 7.** Hasta gruplarında kullanılan antibiyotikler

	Kontrol		Böbrek yetm.		Karaciğer yetm.	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Betalaktam	18	19,4	38	41,8	16	33,3
Kinolon	38	40,9	41	45,1	12	25,0
Sefalosposrin	49	52,7	21	23,1	30	62,5
Glikopeptit	8	8,6	57	62,6	8	16,7
Karbapenem	23	24,7	43	47,3	13	27,1
Makrolid	18	19,4	10	11,0	1	2,1
Metranidazol	5	5,4	7	7,7	4	8,3
Okzazolidion	3	3,2	7	7,7	0	0,0
Aminoglikozid	0	0,0	6	6,6	1	2,1
Linkozamid	1	1,1	3	3,3	1	2,1
Antifungal	3	3,2	18	19,8	5	10,4
Toplam hasta sayısı	93	100,0	91	100,0	48	100,0

Hasta grupları arasındaki mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı saptandı ( $p=0,001$ ). Kontrol, böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozundaki mortalite sayıları ve oranları sırasıyla:  $n=3$  (%3,2),  $n=19$  (%20,9),  $n=6$  (%12,5) olup en fazla mortalite böbrek yetmezliğinde saptandı. En az mortalite oranı ise kontrol grubundaydı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hasta gruplarında mortalite oranları

		Mortalite yok	Mortalite var	Toplam
Kontrol	Sayı	90	3	93
	Satır yüzdesi	96,8	3,2	100,0
	Sütun yüzdesi	44,1	10,7	40,1
Böbrek yetm.	Sayı	72	19	91
	Satır yüzdesi	79,1	20,9	100,0
	Sütun yüzdesi	35,3	67,9	39,2
Karaciğer yetm.	Sayı	42	6	48
	Satır yüzdesi	87,5	12,5	100,0
	Sütun yüzdesi	20,6	21,4	20,7
Toplam	Sayı	204	28	232
	Satır yüzdesi	87,9	12,1	100,0
	Sütun yüzdesi	100,0	100,0	100,0
Test				p
Pearson ki-kare				0,001

Hasta gruplarında toplam 83 pnömonili hasta saptandı. Bunun 49'u kontrol, 21'i böbrek yetmezliği ve 13'ü karaciğer sirozu hastasıydı. Bu hastaların CRP1, CRPmaks ve CRP2 değerleri ile; CRP1'den CRPmaks'a çıkış ve CRPmaks'tan CRP2'ye iniş yüzdeleri karşılaştırıldı. Hasta sayıları birbirine en yakın enfeksiyon olması ve hasta gruplarında en sık görülen enfeksiyon olması nedeniyle pnömoni olan hastaların CRP değerleri ele alındı. Pnömonisi olan hastaların CRP1 ve CRPmaks ortalamaları hasta gruplarında istatistiksel olarak farklıydı (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,0001$ ). CRP2'de ise fark bulunamadı ( $p=0,273$ ). Yine CRP1'den CRPmaks'a çıkış ile CRPmaks'tan CRP1'e iniş yüzdeleri arasında da hasta grupları arasında fark bulunamadı (sırasıyla  $p=0,244$  ve  $p=0,456$ ) (Tablo 9.1, 9.2).

**Tablo 9.1** Pnömonili hastalarda CRP oranları

Hasta grupları	Ortalama	N	Std. Deviation	Ortalama
Kontrol	113,08	49	84,099	93,00
Böbrek yetmezliği	158,90	21	99,901	132,00
Karaciğer yetmezliği	52,62	13	69,963	26,00
Total	115,20	83	91,670	93,00
Kontrol	190,57	49	104,541	186,00
Böbrek yetmezliği	245,81	21	102,688	206,00
Karaciğer yetmezliği	101,69	13	86,162	65,00
Total	190,63	83	109,952	185,00
Kontrol	54,12	49	58,934	32,00
Böbrek yetmezliği	62,33	21	58,832	50,00
Karaciğer yetmezliği	45,38	13	70,221	18,00
Total	54,83	83	60,231	31,00

**Test Statistics (a,b)**

	CRP1	CRPmaks	CRP2
Chi-Square	13,755	17,577	2,595
df	2	2	2
Asymp. Sig.	,001	,000	,273

a Kruskal Wallis Test , b Grup değişkenleri: Hasta grupları

**Tablo 9.2** Pnömonili hastalarda CRP yüzde değişimleri

Hasta grupları		Mean	N	Std. Deviation	Median
	Kontrol	369,3896	49	1028,75676	16,3265
CRP 1 – maks%	Böbrek yetmezliği	121,0678	21	208,50334	60,0000
	Karaciğer yetmezliği	614,2586	13	861,47113	142,3077
	Total	344,9142	83	873,73681	41,3462
	Kontrol	72,0063	49	25,38474	80,4598
CRPmaks – 2%	Böbrek yetmezliği	75,2750	21	16,93753	75,0000
	Karaciğer yetmezliği	63,2300	13	26,65088	72,3077
	Total	71,4587	83	23,78565	80,4545
<b>Test Statistics(a,b)</b>					
		CRP1maks		CRPmaks2	
Chi-Square		2,821		1,572	
df		2		2	
Asymp. Sig.		,244		,456	

a Kruskal Wallis Test

b Grup değişkenleri: Hasta grupları

Her enfeksiyon için kullanılan antibiyotikler tek tek grup içinde de değerlendirildi. En sık görülen enfeksiyon bütün gruplar için pnömoni olduğundan her grupta CRP ile ilişkisine bakıldı. Yukarıda da belirtildiği gibi toplam 83 pnömonili hastanın 49'u kontrol grubunda, 21'i böbrek yetmezliği olan ve 13'ü karaciğer sirozu olan hastalar arasındaydı. Pnömonisi olan kontrol grubunda ve böbrek yetmezliği grubunda kinolon grubu en sık kullanılan antibiyotiklerdi. Karaciğer sirozunda ise sefalosporinler pnömonili hastaların tedavisinde tercih edilmişti. Yüzdeleri sırasıyla %48,98, %57,14 ve %46,15 olarak bulundu (Tablo 10.1, 10.2).

**Tablo 10.1** Pnömoni hastalarında kullanılan antibiyotik grupları

	Sayı	Yüzde
Betalaktam	24	28,92
Kinolon	40	48,19
Sefalosposrin	32	38,55
Glikopeptit	16	19,28
Karbapenem	16	19,28
Makrolid	23	27,71
Metranidazol	5	6,02
Okzazolidion	3	3,61
Aminoglikozid	1	1,20
Linkozamid	1	1,20
Antifungal	7	8,43
Toplam pnömonisi olan hasta sayısı	83	100,00

**Tablo 10.2** Hasta gruplarına göre kullanılan antibiyotik oranları

	Böbrek yetm.		Karaciğer yetm.		Kontrol	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Betalaktam	11	52,38	3	23,08	10	20,41
Kinolon	12	57,14	4	30,77	24	48,98
Sefalosposrin	4	19,05	6	46,15	22	44,90
Glikopeptit	8	38,10	3	23,08	5	10,20
Karbapenem	2	9,52	4	30,77	10	20,41
Makrolid	6	28,57	1	7,69	16	32,65
Metranidazol	1	4,76	1	7,69	3	6,12
Okzazolidion	1	4,76	0	0,00	2	4,08
Aminoglikozid	1	4,76	0	0,00	0	0,00
Linkozamid	0	0,00	0	0,00	1	2,04
Antifungal	4	19,05	2	15,38	1	2,04
Toplam hasta sayısı	21	100,00	13	100,00	49	100,00

İdrar yolu enfeksiyonu olan hasta sayısı 58 olup bunun 36'ı kontrol, 15'i karaciğer sirozu ve 7'i böbrek yetmezliği grubunda idi. Her üç grupta da, üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde, en sık kullanılan antibiyotiğin sefalosporinler olduğu görüldü (Tablo 11.1, 11.2).

**Tablo 11.1** İdrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda kullanılan antibiyotik grupları

	Sayı	Yüzde
Betalaktam	13	22,41
Kinolon	23	39,66
Sefalosposrin	37	63,79
Glikopeptit	8	13,79
Karbapenem	15	25,86
Makrolid	3	5,17
Metranidazol	3	5,17
Okzazolidion	3	5,17
Aminoglikozid	1	1,72
Linkozamid	1	1,72
Antifungal	4	6,90
<b>Toplam hasta sayısı</b>	<b>58</b>	<b>100,00</b>

**Tablo 11.2** Hasta gruplarına göre idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotikler

	Böbrek yetm.		Karaciğer yetm.		Kontrol	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Betalaktam	3	42,86	4	26,67	6	16,67
Kinolon	3	42,86	5	33,33	15	41,67
Sefalosporin	4	57,14	9	60,00	24	66,67
Glikopeptit	3	42,86	2	13,33	3	8,33
Karbapenem	3	42,86	4	26,67	8	22,22
Makrolid	0	0,00	0	0,00	3	8,33
Metranidazol	0	0,00	2	13,33	1	2,78
Okzazolidion	1	14,29	0	0,00	2	5,56
Aminoglikozid	1	14,29	0	0,00	0	0,00
Linkozamid	0	0,00	0	0,00	1	2,78
Antifungal	0	0,00	3	20,00	1	2,78
<b>Toplam hasta sayısı</b>	<b>7</b>	<b>100,00</b>	<b>15</b>	<b>100,00</b>	<b>36</b>	<b>100,00</b>



Çalışma hastalarının 42'sinde bakteriyemi saptandı. Bunların 9'u kontrol grubunda, 24'ü böbrek yetmezliği grubunda ve kalan 9 hasta ise karaciğer sirozu grubundaydı. Kontrol grubunda bakteriyeminin en sık nedeni idrar yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği grubunda katater enfeksiyonu, karaciğer sirozunda ise pnömoni idi. En sık bakteriyemi görüldüğü üzere böbrek yetmezliğinde olup bunun en önemli nedeni katater enfeksiyonlarıydı. Bu hastalardaki mortalitenin de en belirgin sebeplerinden biri de katater enfeksiyonlarıydı. Bu sonuç bize hastanede yatan hastalarda katater bakımlarının çok önemli olduğunun bir göstergesidir.

Yaş ile CRP1, CRPmaks, CRP2 değerleri her grupta ayrı ayrı karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12, 13).

**Tablo 12.** Yaş ile CRP değerleri ilişkisi

		Yaş
CRP 1	rho	0,057
	p	0,391
CRP maks	rho	0,003
	p	0,969
CRP 2	rho	0,081
	p	0,222

**Tablo 13.** Hasta gruplarında yaş ve CRP değerleri ilişkisi

		CRP 1	CRP maks	CRP 2
Kontrol grubunda yaş	rho	-0,027	-0,068	-0,055
	p	0,801	0,515	0,599
Böbrek yetmezliği grubu yaş	rho	0,097	-0,127	0,132
	p	0,360	0,229	0,212
Karaciğer yetmezliği grubu yaş	rho	0,196	0,123	0,233
	p	0,181	0,406	0,111

Laboratuvar değerleri ikili gruplar arasında ve grup içinde ayrı ayrı değerlendirildi. Kontrol grubunda kan beyaz küre değeri ve parçalı yüzde oranı ile CRPmaks arasında anlamlı ilişki saptandı (her iki değer için de  $p<0,01$ ). Böbrek yetmezliği grubunda kan beyaz küre, parçalı yüzde oranı ve albümin ile CRPmaks arasında anlamlı ilişki vardı (her üç değer için  $p<0,01$ ). Karaciğer sirozunda yalnızca parçalı yüzde oranı ile CRPmaks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ( $p<0,01$ ) (Tablo 14.1, 14.2).

**Tablo 14.1** Değerlendirilen laboratuvar parametrelerinin ilişkileri

		Kan beyaz küre değeri	Parçalı yüzde	Albümin düzeyi	CRP 1	CRP maks	CRP 2
Kan beyaz küre değeri	rho	1					
	p	.					
Parçalı yüzde	rho	0,474**	1				
	p	0,000	.				
Albümin düzeyi	rho	-0,025	-0,202**	1			
	p	0,718	0,004	.			
CRP1	rho	0,076	0,181**	-0,008	1		
	p	0,248	0,006	0,910	.		
CRPmaks	rho	0,364**	0,424**	-0,049	0,510**	1	
	p	0,000	0,000	0,487	0,000	.	
CRP2	rho	0,179**	0,263**	-0,152*	0,226**	0,484**	1
	p	0,006	0,000	0,030	0,001	0,000	.

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

**Tablo 14.2** Hasta gruplarında değerlendirilen laboratuvar parametrelerinin ilişkileri

			CRP1	CRPmaks	CRP2
Kontrol	Kan beyaz küre değeri	rho	0,109	0,298**	0,164
		p	0,299	0,004	0,115
	Parçalı yüzde	rho	0,230*	0,438**	0,164
		p	0,026	0,000	0,117
	Albümin düzeyi	rho	-0,132	-0,203	-0,147
		p	0,283	0,097	0,230
Böbrek yetmezliği	Kan beyaz küre değeri	rho	-0,023	0,415**	0,216*
		p	0,827	0,000	0,040
	Parçalı yüzde	rho	0,023	0,399**	0,289**
		p	0,829	0,000	0,006
	Albümin düzeyi	rho	-0,180	-0,362**	-0,266*
		p	0,090	0,000	0,011
Karaciğer yetmezliği	Kan beyaz küre değeri	rho	-0,202	-0,079	-0,232
		p	0,169	0,593	0,112
	Parçalı yüzde	rho	0,232	0,382**	0,287*
		p	0,113	0,007	0,048
	Albümin düzeyi	rho	0,089	-0,012	-0,179
		p	0,546	0,936	0,223

\* p<0,05, \*\* p<0,01

Kronik böbrek yetmezliğinde ve karaciğer sirozunda CRP yanıtı ve vücut sıcaklığını değerlendirmek üzere yapılan karşılaştırmada ise CRPmaks ile vücut sıcaklığının anlamlı olduğu saptandı (Tablo 15).

**Tablo 15.** Kronik böbrek yetersizliği ve karaciğer sirozu hastalarında vücut sıcaklığı ve CRP düzeyleri ilişkisi

		Vücut sıcaklığı
CRP 1	rho	0,133
	p	0,119
CRP maks	rho	0,252**
	p	0,003
CRP 2	rho	0,184*
	p	0,030

\* p<0,05, \*\* p<0,01

Karaciğer sirozu hastalarının Child-Pugh sınıflamasında B grubunda 15, C grubunda ise 33 hasta saptandı (Tablo 16).

**Tablo 16.** Child-Pugh sınıflamasına göre hasta sayısı

	Sayı	Yüzde
B – Orta	15	31,25
C – Ciddi	33	68,75
Toplam	48	100,00

B ve C grubu hastaların CRP1, CRPmaks, CRP2 değerleri ve aynı hasta grubunda tek tek etyolojilerine göre CRP1, CRPmaks, CRP2 ve CRP yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 17.1, 17.2, 17.3, 18.1, 18.2, 18.3, 18.4).

### Child-Pugh gruplarında CRP değerleri karşılaştırması

**Tablo 17.1 CRP 1**

	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
B - Orta	15	61,67	75,16	33	4	305	0,841
C - Ciddi	33	61,82	62,13	37	2	243	
Toplam	48	61,77	65,66	37	2	305	

\* *Mann-whitney U-testi*

**Tablo 17.2 CRP 2**

	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
B - Orta	15	30,87	25,76	23	8	100	0,490
C - Ciddi	33	42,97	48,10	29	4	262	
Toplam	48	39,19	42,49	27	4	262	

\* *Mann-whitney U-testi*

**Tablo 17.3 CRP maks**

	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
B - Orta	15	78,47	68,77	64	25	305	0,205
C - Ciddi	33	97,64	69,62	74	20	325	
Toplam	48	91,65	69,21	69	20	325	

\* *Mann-whitney U-testi*

## Karaciğer hastalarında etiyoloji gruplarına göre CRP değerlerinin karşılaştırması

**Tablo 18.1** CRP 1

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
Kriptojenik	Yok	2 7	61,37	65,36	34	2	243	0,771
	Var	2 1	62,29	67,65	38	2	305	
HCV	Yok	4 2	56,14	61,55	35	2	305	0,207
	Var	6	101,17	85,62	81	20	204	
HBV	Yok	4 4	65,18	67,50	39	2	305	0,198
	Var	4	24,25	13,72	30	4	34	
Etilik	Yok	4 0	55,50	58,35	36	2	305	0,507
	Var	8	93,13	92,88	69	2	243	
PBS	Yok	3 9	63,87	67,34	37	2	305	0,552
	Var	9	52,67	60,57	33	4	201	
Diğer karaciğer	Yok	4 5	62,33	67,54	36	2	305	0,655
	Var	3	53,33	28,57	51	26	83	

\* Mann-whitney U-testi

**Tablo 18.2** CRP 2

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
Kriptojenik	Yok	27	32,89	48,72	20	4	262	0,024
	Var	21	47,29	32,16	39	8	101	
HCV	Yok	42	36,48	27,94	27	4	101	0,503
	Var	6	58,17	100,36	22	5	262	
HBV	Yok	44	41,16	43,87	29	4	262	0,173
	Var	4	17,50	3,79	19	12	20	
Etilik	Yok	40	35,95	28,66	26	5	101	0,890
	Var	8	55,38	84,76	33	4	262	
PBS	Yok	39	41,59	45,79	26	4	262	0,543
	Var	9	28,78	22,22	27	6	72	
Diğer karaciğer	Yok	45	40,16	43,55	27	4	262	0,523
	Var	3	24,67	18,77	21	8	45	

\* Mann-whitney U-test

**Tablo 18.3** CRP maks

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
Kriptojenik	Yok	27	83,78	70,83	63	20	325	0,127
	Var	21	101,76	67,40	84	25	305	
HCV	Yok	42	86,88	59,12	69	25	305	0,938
	Var	6	125,00	121,81	85	20	325	
HBV	Yok	44	96,00	70,62	75	20	325	0,062
	Var	4	43,75	14,66	38	34	65	
Etilik	Yok	40	86,10	58,44	69	20	305	0,868
	Var	8	119,38	109,89	77	23	325	
PBS	Yok	39	93,67	73,07	70	20	325	1,000
	Var	9	82,89	51,72	65	40	213	
Diğer karaciğer	Yok	45	93,38	71,10	70	20	325	0,655
	Var	3	65,67	16,17	63	51	83	

\* Mann-whitney U-testi

**Tablo 18.4** CRP yüzde değişimi

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
Kriptojenik	Yok	27	2,39	103,43	41	-350	87	0,224
	Var	21	-91,65	282,77	24	-1038	89	
HCV	Yok	42	-51,82	216,08	28	-1038	89	0,051
	Var	6	52,75	44,76	75	-28	85	
HBV	Yok	44	-37,30	208,20	28	-1038	89	0,780
	Var	4	-54,74	197,30	35	-350	61	
Etilik	Yok	40	-47,01	222,49	34	-1038	89	0,879
	Var	8	2,52	70,62	0	-100	87	
PBS	Yok	39	-46,31	223,11	29	-1038	89	0,947
	Var	9	-5,99	98,97	28	-225	85	
Diğer karaciğer	Yok	45	-43,25	210,61	29	-1038	89	0,431
	Var	3	28,65	88,23	75	-73	84	

\* Mann-whitney U-testi

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında diyaliz tipine göre CRP1, CRPmaks ve CRP2 karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 19.1, 19.2, 19.3).

**Kronik böbrek yetersizliği hastalarında diyaliz tipine göre CRP değerlerinin karşılaştırması**

**Tablo 19.1 CRP 1**

	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
HD	66	132,39	95,35	107	9	367	0,531
CAPD	25	121,92	103,17	102	8	334	
Toplam	91	129,52	97,09	102	8	367	

\* *Mann-whitney U-testi*

**Tablo 19.2 CRP 2**

	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
HD	66	64,21	65,57	41	2	317	0,528
CAPD	25	85,20	97,52	45	3	421	
Toplam	91	69,98	75,70	45	2	421	

\* *Mann-whitney U-testi*

**Tablo 19.3 CRP maks**

	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
HD	66	213,27	98,94	201	20	480	0,037
CAPD	25	262,52	119,16	307	40	433	
Toplam	91	226,80	106,51	232	20	480	

\* *Mann-whitney U-testi*



Aynı hasta grubunda böbrek yetmezliği etiyojisine göre CRP yanıtı karşılaştırmasında da herhangi bir fark saptanmadı (Tablo 20.1, 20.2, 20.3).

### Böbrek hastalarında etiyoji gruplarında CRP değerleri karşılaştırması

**Tablo 20.1** CRP 1

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
HT	Yok	75	136,05	101,56	102	8	367	0,262
	Var	16	98,88	66,74	65	32	263	
DM	Yok	70	133,24	95,94	104	8	367	0,320
	Var	21	117,10	102,25	80	9	334	
SLE	Yok	89	131,43	97,18	102	8	367	0,144
	Var	2	44,50	50,20	45	9	80	
VUR	Yok	88	126,92	95,54	102	8	367	0,221
	Var	3	205,67	134,52	208	70	339	
PKBH	Yok	88	125,89	95,94	101	8	367	0,053
	Var	3	236,00	78,63	215	170	323	
Nefrolit yaz	Yok	87	129,46	95,60	102	8	367	0,809
	Var	4	130,75	144,23	79	27	339	
Glomerulonefrit	Yok	87	129,47	96,64	102	8	367	0,877

## 20.2. CRP2

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
HT	Yok	75	73,15	80,76	45	2	421	0,843
	Var	16	55,13	43,82	42	7	153	
DM	Yok	70	71,83	74,57	47	2	421	0,243
	Var	21	63,81	80,93	21	3	317	
SLE	Yok	89	70,56	76,43	45	2	421	0,978
	Var	2	44,00	15,56	44	33	55	
VUR	Yok	88	69,02	76,43	39	2	421	0,148
	Var	3	98,00	50,48	84	56	154	
PKBH	Yok	88	65,69	71,98	39	2	421	0,014
	Var	3	195,67	89,39	162	128	297	
Nefrolityaz	Yok	87	68,29	75,60	36	2	421	0,117
	Var	4	106,75	78,53	80	46	222	
Glomerulonefrit	Yok	87	71,37	76,42	46	3	421	0,157
	Var	4	39,75	56,80	17	2	123	
KBY Diğer	Yok	84	70,21	76,71	46	2	421	0,858
	Var	7	67,14	67,34	41	13	208	
Kriptojenik	Yok	59	70,56	72,02	46	2	317	0,790
	Var	32	68,91	83,24	41	6	421	

\* Mann-whitney U-testi

## 20.3 CRP maks

		N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p*
HT	Yok	75	224,83	108,64	225	20	480	0,654
	Var	16	236,06	98,64	244	50	427	
DM	Yok	70	236,93	101,14	244	50	480	0,133
	Var	21	193,05	119,19	198	20	432	
SLE	Yok	89	224,33	104,19	232	20	433	0,343
	Var	2	337,00	202,23	337	194	480	
VUR	Yok	88	227,43	106,45	232	20	480	0,929
	Var	3	208,33	130,50	208	78	339	
PKBH	Yok	88	225,13	107,18	229	20	480	0,317
	Var	3	276,00	84,02	323	179	326	
Nefrolityaz	Yok	87	222,69	105,23	225	20	480	0,080
	Var	4	316,25	108,44	331	171	433	
Glomerulonefrit	Yok	87	224,53	107,33	225	20	480	0,291
	Var	4	276,25	81,87	308	155	335	
KBY Diğer	Yok	84	226,42	107,55	217	20	480	0,817
	Var	7	231,43	100,72	253	51	356	
Kriptojenik	Yok	59	230,66	111,55	241	20	480	0,477
	Var	32	219,69	97,85	196	63	421	

\* Mann-whitney U-testi

## 6. TARTIŞMA

Tüm gelişmelere rağmen, enfeksiyon hastalıkları gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde önemli bir hastalık grubu olup mortalite ve morbitide nedeni olarak yerini korumaktadır. Enfeksiyona yanıtta virülans faktörleri ve konakçının savunma mekanizması önemli yer teşkil eder. Virülans faktörleri arasında anatomik bariyerlere penetrasyon, hümmoral faktörlerden korunma, fagositik hücre fonksiyonlarını inaktive etme, lizozomal enzimlere direnç yer alırken; konakçı savunma mekanizmalarını normal flora, doğal antikolar, normal sekresyonlar, antijene spesifik olmayan immün cevap, genetik faktörler, morfolojik bütünlük, fagositoz, beslenme ve hümmoral faktörler oluşturur. Gerek ileri yaş (>65) gerekse kronik hastalıklar konakçı savunma mekanizmalarını bozmakta hastayı enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Hastaneye yatıştan sonraki dönemde yapılan çoklu kan ve kan ürünleri transfüzyonu, damar yolları, üriner kataterler, diyaliz kataterleri, nazogastrik sondalar, entübasyon tüpleri, eğitimsiz personelin neden olduğu kontaminasyonlar ise enfeksiyon riskini daha da artırmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliğinde en sık mortalite nedeni aterosklerotik kalp hastalıkları olup bunu ikinci sırada enfeksiyonlar takip eder. Enfeksiyonlar hemodiyaliz hastalarında katater ve damar giriş yollarından, periton diyalizi hastalarında ise periton kaaynaklıdır. Enfeksiyonların sık ve komplike seyretmesine katkıda bulunan bir neden de malnütrisyonudur (101). Bu hastalarda herhangi bir zamanda bakılan CRP değerleri normal hasta grubuna göre %30 oranında artmış olması enfeksiyon tanısında CRP'nin özgüllüğünü tartışılır hale getirmiştir (79-81). Enfeksiyonu olmayan periton ve hemodiyalizli hastalarda bakılan CRP, TNF- $\alpha$ , İL-6 ve İL-10 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla 6,1 $\pm$ 4,3; 6,0 $\pm$ ; 1,6 $\pm$ 1,0 p<0,001) (82). Daliana Peres Bota ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enfeksiyon döneminde kronik böbrek yetmezliğinde kontrol hastalarının yanıtına benzer oranda CRP'de artış saptanmıştır (102). Avustralya'da yoğun bakım hastalarında enfeksiyon ve enflamasyonda CRP yanıtını değerlendiren çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (29).

Karaciğer sirozlu hastalarda artan İL-6 seviyesine bağlı CRP bazal değerleri normalin üzerindedir (12 $\pm$ 2) (103). Bu tezi destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur (104,105). CRP'nin primer sentez yerinin karaciğer olması nedeniyle sirozlu hastalarda

CRP düzeyinin azalması beklenir. Ancak yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada sirozu olan ve olmayan hastaların CRP yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Yine sirozlu hastaların Child-Pugh sınıflamasında A, B ve C sınıfları arasında CRP yanıtlarında fark bulunmamıştır. Maksimum CRP yanıtları sınıflamaya göre sırasıyla  $148\pm 89$ ,  $132\pm 47$  ve  $143\pm 78$  olarak saptanmış ve buna neden olarak CRP'nin karaciğer dışında koroner arter düz kas hücreleri, enflame böbrek, nöronlar ve alveolar makrofajlar da sentezleniyor olması gösterilmiştir (100). Karaciğer sirozu hastaları; kompleman düzeylerinin düşük olması, hücresel yanıtta yetersizlik, bozuk fagositoz yeteneği, malnütrisyon, sık hospitalizasyon ve hospitalizasyon sırasında uygulanan girişimsel işlemler nedeniyle enfeksiyonlara daha yatkındırlar. Yoğun bakımda sirozu olan ve sirozu olmayan hastalarda yapılan çalışmada enfeksiyon oranı %48'e %30 oranında bulunmuştur (100). Bu nedenle bu hastaların enfeksiyon tanısı, tedavi ve takipleri oldukça önemlidir. Özellikle hastane enfeksiyonları açısından klinisyenin ve diğer sağlık çalışanlarının, sirozu olan hastalara, daha dikkatli yaklaşması gerekir.

CRP önemli bir pozitif faz reaktanı olup ucuz olması, yaygın olarak bulunabilmesi ve yüksek duyarlılık nedeniyle önemli bir belirteçdir. Kronik böbrek yetmezliğinde ve karaciğer sirozunda enfeksiyonlarla sık karşılaşılması bu hasta grubunda CRP'nin kullanımıyla ilgili birçok çalışma yapılmasına neden olmuştur. Biz bu çalışmada Haziran 2009 tarihinden geriye doğru kesin enfeksiyon tanısı olan karaciğer sirozu, kronik böbrek yetmezliği ve kontrol hasta grubu oluşturarak hastaların CRP değerleri ile birlikte diğer enfeksiyon parametrelerini, kültürlerini, antibiyotikleri, üreyen mikroorganizmaları, hastalık etiyolojilerini, eşlik eden hastalıkları, diyaliz yollarını, Child-Pugh sınıflarını, yaşlarını ve cinsiyetlerini kaydettik.

Hasta gruplarında CRP1, CRPmaks ve CRP2 ortalama değerleri istatistiksel anlamda oldukça farklıydı. Beklendiği üzere karaciğer sirozunda CRPmaks diğerlerine göre oldukça düşük bulundu ( $91,6\pm$ ,  $p<0,001$ ). Bu sonuç Wan Beom Park ve arkadaşlarının yaptığı, yine benzer şekilde Ian Mackenzie ve Joe Woodhouse'nin yaptığı çalışma ile benzerdir (7, 107). Her iki çalışmada da ortalama CRP sonuçları değerlendirilmiştir. Bu sonuç karaciğer sirozundaki immün yetmezliği de teyit etmektedir. Çünkü CRP aynı zamanda antienflamatuvar yanıtın da bir göstergesidir (20). Ancak, biz hastaların enfeksiyon dönemi CRP yanıtını ve tedavi sonrası izlemde CRP'nin etkinliğini ölçmek için sırasıyla CRP-CRPmaks ve CRPmaks-CRP2 yüzdelerinin daha anlamlı olacağını düşünerek yüzde oranlarını hesapladık. CRP1-CRPmaks yüzdelerinin üç grupta da

istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük. Her üç hasta grubunun da enfeksiyona CRP yanıtı benzerdi. Yani karaciğer sirozu hastalarında ortalama olarak CRP düzeyi düşüktü ancak bu hastalarda da diğer hastalarinkine benzer yüzde değişimleri mevcuttu. Bu sonuç çalışmamızın amacı açısından önemliydi. Karaciğer sirozu hastalarında da CRP izleminin önemli olduğunun, kronik böbrek yetmezliğinde de kontrol grubundan farklı olmayan bir CRP yanıtı aldığımızın göstergesiydi. Daliana Peres Bota ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarını desteklemektedir (100). Ancak, antibiyotik yanıtını gösteren CRPmaks-CRP2 yüzdesinin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olduğunu bulduk. Bu yanıt esasında tamamen hasta gruplarına verilen tedavi ile ilişkiliydi. En düşük oran %55,7 ile karaciğer sirozunda görüldü. Bu sonuç, bu hastaların tedavi protokollerini gözden geçirmek açısından önemli olabilir.

Böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu ve kontrol grubunda ortalama vücut sıcaklığında ve maksimum ateş yanıtlarında fark saptanmamıştır (sırasıyla  $38,1\pm0,9$ ;  $37,9\pm0,9$ ;  $38,0\pm0,9$  ve  $40,0^{\circ}\text{C}$ ). Bu sonuç, hasta gruplarında enfeksiyon döneminde vücut sıcaklığı takibinin önemini ve ateş yanıtının her üç grupta da benzer olduğunu göstermektedir. Kan beyaz küre sayısı karaciğer sirozunda hipersplenizme bağlı beklendiği gibi diğer gruplara oranla düşük bulunmuştur. Ancak, yüzde oranları üç grupta da benzerdir ( $p=0,087$ ).

Hasta gruplarında albümin; karaciğer sirozu ve kronik böbrek yetmezliğinde muhtemelen malnütrisyona bağlı olarak düşük bulunmuştur. Karaciğer sirozunda sentez eksikliği düşük olmasının diğer bir nedenidir. Enfeksiyon dönemlerinde negatif akut faz reaktanı olarak normale göre biraz daha düşer. Albümin düşüklüğü mortalitenin artmasına da katkıda bulunan önemli bir etkidir (106). Çalışma gruplarımızda da benzer şekilde en fazla mortaliteyi böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozunda saptadık (sırasıyla, %20,9 ve %12,5). Kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer sirozunda ortalama yatış süresi kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Aslında bu beklenen bir sonuç olup, bu gruptaki hastaların enfeksiyon tedavisinin kontrol grubuna göre daha uzun sürdüğünün ve yanıtın daha zor alındığının bir göstergesi idi.

KBY hastalarında etyolojik sınıflamada kriptojenik oranı %35,2 olarak tespit edildi. Oysa bu oran 1995-2000 The United States Renal Data System (USRDS) Annual Report'da Amerika Birleşik Devletleri'nde %4,3 ve 2001 Türk Nefroloji Derneği raporunda Türkiye'de %23,8 olarak rapor edilmiştir. Karaciğer sirozunda kriptojenik oran

ise %43,8 olarak tespit edildi. Avrupa ve Amerika'da oranlar benzer olup %60-70 neden alkol, %5-10 biliyer obstruksiyon, hepatit B ve C %10, hemokromatoz %5-10 ve Non Alkolik Steatohepatit (NASH) %10 oranında görülmekte olup kriptojenik oranı kayıtlara geçecek kadar bile yoktur. Bu sonuç hastanemizde her iki hastalık grubu için de kriptojenik oranının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Bu da etiyolojik nedene yönelik ileri tetkikin artırılması gerektiğini vurgular. Ancak, hastanemiz açısından karaciğer sirozundaki özel durumu hesaba katmak gerekir. Hastanemiz bir transplantasyon merkezi olduğundan kabul edilen hastaların çoğu dekompanse karaciğer sirozu olup transplantasyon amacıyla başvuran hastaları içermektedir. Yani, bu hastaların çoğu ilk tanımlarını dış merkezlerde alıp gelen hastalardır. Bu hastalara ileri tetkik yapmak son dönemde olduklarından tedavilerini etkilemeyecektir. Ancak, kronik böbrek yetmezliği için durum farklıdır ve ileri tetkik yapmak uygun olacaktır.

Hasta gruplarındaki kültür sonuçlarını değerlendirecek olursak, bütün gruplarda en çok istenen kültür kan kültürü olmuştur. Bu sonuç bizim çalışmada kesin enfeksiyon tanısı alan hastaları seçmemizle de ilgili olabilir. Sonuçlarda da görüldüğü üzere en fazla üreme KBY hastalarında gözlemlenmiştir. Bunun nedeni olarak diyaliz nedenli sık katater uygulamaları gösterilebilir. KBY hastalarında kan kültürü pozitiflik oranı %27,5'tur (91 hasta, 25 kültür (+)). Bu oran A. David ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %25 olarak bulunmuştur (60). Hastanemizin kan kültür pozitiflik oranı oldukça yüksektir. Aslında bu enfeksiyon oranının fazla olduğunun ve katater bakımlarının eksikliğinin de bir göstergesi olabilir. KBY hastalarında en fazla üreme %78,2 ile periton kültürlerinde olmuştur. Bu sonuç bizim özellikle pozitif kültür sonuçları olan peritonitli hastaları seçmemizle de ilgili olabilir. Bu nedenle gerçek pozitiflik oranını yansıtmamaktadır. Karaciğer sirozunda periton kültürü pozitiflik oranı %32,1'dir. Bu hastalarda klinikte daha çok non-bakteriyel nötrofilik peritonitler görülür. Bu hastalar enfeksiyon tanısı kriterlerine uymadığından çalışma dışı bırakılmıştır. Karaciğer sirozunda en sık üreme idrar kültüründe olmuştur (%41,0). Bunun nedeni olarak bu hastalara idrar takibi nedeniyle uygulanan üriner kataterler gösterilebilir. Bu durum hastane enfeksiyonlarına dikkat çekilmesi açısından da önemlidir. Kontrol hastalarında ise en sık görülen enfeksiyon idrar yolu enfeksiyonları olmuştur. Her üç grupta da idrar yolu enfeksiyonlarında literatürle benzer şekilde en sık üretilen mikroorganizmalar gram (-) bakteriler olup, bunların içinde de en sık üreyen *E.coli* olmuştur.

Hasta gruplarında en geniş spektrumlu antibiyotikler KBY hastalarında kullanılmıştır. Neredeyse KBY ile aynı oranda ve oldukça yüksek mortaliteye sahip karaciğer sirozunda ise en sık sefalosporinler (seftriakson ve sefotaksim) kullanılmıştır. Bunun nedeni olarak bu hastalarda enfeksiyon hastalıkları konsültasyonun KBY hastalarına oranla daha az istenmesi gösterilebilir. Bu nedenle karaciğer sirozunda hastanın genel durumu ve laboratuvar değerleri göz önünde bulundurularak daha geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması gerektiği kanısındayız.

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle CRP düzeylerine tüm gruplarda aynı zamanda ve aynı sıklıkta bakılmamıştır. Bu çalışmamızı sınırlayan unsurdur. CRP, hastalardaki enflamatuvar durumu gayet iyi yansıtan, ucuz, ve yaygın olarak bakılabilen bir belirteçtir. Sonuç olarak, özellikle karaciğer sirozu takibinde ihmal edilen bu belirtecin, her üç hasta grubunda da bakteriyel enfeksiyon hastalığı olanların tanı ve takibinde sık tayininin yapılması önemlidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lacson E and Levin WL. C-reactive protein and end stage renal disease. *Seminars in Dialysis*. 2004; 17: 438-448.
2. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infections Diseases*. 2004; 39: 206-217.
3. Peres Bota D, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med*. 2005; 146: 347-351.
4. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930; 52: 561-571.
5. Gewurz H, Zhang XH, Lint TF. Structure and function of the pentraxins. *Curr Opin Immunolgy*. 1995; 7: 54-64.
6. Westhuyzen J, Healy H. Review: biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann Clin Lab Scien*. 2000; 30(2): 133-143.
7. Park WB, Lee KD, Lee CS, Jang HC, Kim HB, Lee HS, Oh MD, Choe KW. Production of C-reactive protein in *Escherichia coli* infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005; 51(4): 227-230.
8. Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: Structural biology and host defense function. *Clin Chem Lab Med*. 1999; 37: 265-270.
9. Volanakis JE, Kaplan MH. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Biol Med*. 1971; 136: 173-182.
10. Volanakis JE, Wirtz KWA. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers. *Nature*. 1979; 281: 155-157.
11. Robey FA, Jones KD, Tanaka T, Liu TY. Binding of C-reactive protein to chromatin and nucleosome core particles. A possible physiological role of C-reactive protein. *J Biol Chem*. 1984; 259: 7311-7316.
12. Du Clos TW, Marnell L, Zlock LR, Burlingame RW. Analysis of the binding of C-reactive protein to chromatin subunits. *J Immunol*. 1991; 146: 1220-1225.
13. Salonen EM, Vartio T, Hedman K, Vaheri A. Binding of fibronectin by the acute phase reactant C-reactive protein. *J Biol Chem*. 1984; 259: 1496-1501.
14. Tseng J, Mortensen RF. The effect of human C-reactive protein on the cell-attachment activity of fibronectin and laminin. *Exp Cell Res*. 1989; 180: 303-313.
15. Swanson SJ, McPeck MM, Mortensen RF. Characteristics of the binding of human C-reactive protein (CRP) to laminin. *J Cell Biochem*. 1989; 40: 121-232.
16. DiCamelli R, Potemta LA, Siegel J, Suyehira L, Petras K, Gewurz H. Binding reactivity of C-reactive protein for polycations. *J Immunol*. 1980; 125: 1933-1938.
17. De Beer FC, Soutar AK; Baltz ML, Trayner IM, Feinstein A, Pepys MB. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med*. 1982; 156: 230-242.
18. Rowe IF, Soutar AK, Trayner IM, Thompson GR, Pepys MB. Circulating human C-reactive protein binds very low density lipoproteins. *Clin Exp Immunol*. 1984; 58: 237-244.



19. Mortenson RF, Duszkiewicz JA. Mediation of CRP-dependent phagocytosis through Mouse macrophage Fc-receptors. *J Immunol.* 1977; 119: 1611-1616.
20. Stein MP, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein binding to murine leukocytes requires Fc gamma receptors. *J Immunol.* 2000; 164: 1514-1520.
21. Szalai AJ, Briles DE, Volonakis JE. Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol.* 1995; 155: 2557-2563.
22. Weiser JN, Pan N, McGowan KL, Musher D, Martin A, Richards J. Phosphorylcholine on the lipopolysaccharide of *Haemophilus influenzae* contributes to persistence in the respiratory tract and sensitivity to serum killing mediated by C-reactive protein. *J Exp Med.* 1998; 187: 631-640.
23. Mold C, Rodriguez W, Rodic-Polic B, Du Clos TW. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R. *J Immunol.* 2002; 169: 7019-7025.
24. Deodhar SD, James K, Chiang T, Edinger M, Barna BP. Inhibition of lung metastases in mice bearing a malignant fibrosarcoma by treatment with liposomes containing human C-reactive protein. *Cancer Res.* 1982; 42: 5084-5088.
25. Thombre PS, Deodhar SD. Inhibition of liver metastases in murine colon adenocarcinoma by liposomes containing human C-reactive protein or crude lymphokine. *Cancer Immunol Immunother.* 1984; 16: 145-150.
26. Zahedi K, Mortenson RF. Macrophage tumoricidal activity induced by human C-reactive protein. *Cancer Res.* 1986; 46: 5077-5083.
27. Barna BP, James K, Deodhar SD. Activation of human monocyte tumoricidal activity by C-reactive protein. *Cancer Res.* 1987; 47: 3959-3963.
28. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111: 1805-1812.
29. Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care.* 2009; 37: 234-241.
30. Rosalki SB. C-reactive protein. *Int J Clin Pract.* 2001; 55(4): 269-270.
31. Eklund C, Huttunen R, Syrjänen J, Laine J, Vuoto R, Hurme M. Polymorphism of the C-reactive protein gene is associated with mortality in bacteraemia. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38(11-12): 1069-1073.
32. Gottfried EL, Wagar EA. Laboratory testing: a practical guide. *Dis Mon.* 1983; 29: 1-41.
33. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials.* 1981; 2: 31-49.
34. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ.* 2003; 326: 41-44.
35. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem.* 2003; 49: 7-18.
36. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med.* 1993; 12: 1293-1316.
37. StataCorp. Stata statistical software. Release 7.0. College Station, TX: StataCorp, 2001.
38. Lau J. Meta-test. Version 0.6. Boston: New England Medical Center, 1997.

39. Halkin A, Reichman J, Schwaber M, Paltiel O, Brezis M. Likelihood ratios: getting diagnostic testing into perspective . *QJM*. 1998; 91: 247-258.
40. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*. 1998; 102: E41.
41. Berland M, Mein-Bottini M, Charvet PY, Revol A, Draï J, Pic JC. The significance of the level of C-reactive protein in gynecologic infections. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1990; 85: 539-544.
42. Penel N, Fournier C, Degardin M, Kouto H, N'Guyen M. Fever and solid tumor: diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein. *Rev Med Interne*. 2001; 22: 706-714.
43. Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, Bingisser R, Huber PR, Müller B, Tamm M. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly*. 2006; 136(27-28): 434-440.
44. Bircan A, Kaya O, Gökirmak M, Ozturk O, Sahin U, Akkaya A. C-reactive protein, leukocyte count and ESR in the assesment of severity of community-acquired pneumonia. *Tuberk Toraks*. 2006; 54(1): 22-29.
45. Dahaba AA, Elawady GA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med*. 2003; 29(4): 579-583.
46. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection*. 2008; 36: 213-219.
47. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med*. 2002; 30: 529-535.
48. Kallio R, Bloigu A, Surcel H, et al. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differential diagnosis between infections and neoplastic fever in patients with solid tumours and lymphomas. *Support Care Cancer*. 2001; 9: 124-128.
49. Engel A, Mack E, Kern P, et al. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection*. 1998; 26: 213-221.
50. Arber C, Passweg J, Fluckiger U, et al. C-reactive protein and fever in neutropenic patients. *Scand J Infect Dis*. 2000; 32: 515-520.
51. Timonen T, Koistinen P. C-reactive protein for detection and follow-up of bacterial and fungal infections in severely neutropenic patients with acute leukaemia. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985; 21: 557-562.
52. Katz J, Mustafa M, Bash R, et al. Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 1992; 11: 708-712.
53. Rintala E, Irjala K, Nikoskelainen J. Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992; 11: 973-978.
54. Santolaya M, Cofre J, Beresi V. C-reactive protein: a valuable aid for the managment of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1994; 18: 589-595.

55. Gunther G, Gardlund B, Hast R, et al. Endotoxaemia and inflammatory mediators in febrile patients with haematological disease. *J Intern Med.* 1995; 237: 27-33.
56. Manian F. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1995; 21: 114-121.
57. Kostiala A, Kostiala I, Valtonen V, et al. Levels of C-reactive protein in patients with hematologic malignancies. *Scand J Infect Dis.* 1985; 17: 407-410.
58. Harris R, Stone P, Hudson A, et al. C-reactive protein rapid assay techniques for monitoring resolution of infection in immunosuppressed patients. *J Clin Pathol.* 1984; 37: 821-825.
59. Liu KT, Lin TJ, Chan HM. Characteristics of febrile patients with normal white blood cell counts and high C-reactive protein levels in an emergency department. *Kaohsiung J Med Sci.* 2008; 24: 248-253.
60. Nabi Z, Anwar S, Barhamein M, Al Mukdad H, El Nassri A. Catheter related infection in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20(6): 1091-1095.
61. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med.* 2006; 17: 430-433.
62. Schutte K, Maltfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22: 75-90.
63. Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, Towler SC, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of intensive care unit readmission: a nested case-control study. *J Crit Care.* 2006; 21: 259-265.
64. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in hospital mortality after ICU discharge: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 481-487.
65. Koagelenberg CF, Doubell AF, Orth H, Reuter H. Infective endocarditis: improving the diagnostic yield. *Cardiovasc J S Afr.* 2004; 15: 14-20.
66. Rahman SH, Evans J, Toogood GJ, Lodge PA, Prasad KR. Prognostic utility of postoperative C-reactive protein for posthepatectomy liver failure. *Arch Surg.* 2008; 143: 247-253.
67. Flores JM, Jimenez PI, Rincon D, Marquez J, Navarro H, Munoz A et al. C-reactive protein as marker of infection among patients with severe closed trauma. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001; 19: 61-65.
68. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111: 1805-1812.
69. Sierra R, Rello J, Bailen MA, Benitez E, Gordillo A, Leon C et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 2038-2045.
70. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, Piersantelli MN, Manso E, Leoni P. Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from nonfungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer.* 2006; 14: 874-877.
71. Wang YH, Lin AS, Chao TY, Lu SN, Liu JW, Chen SS et al. A cluster of patients with severe acute respiratory syndrome in a chest ward in southern Taiwan. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1228-1231.
72. Vandijck DM, Hoste EA, Blot SI, Depuydt PO, Peleman RA, Decruyenaere JM. Dynamics of C-reactive protein and white blood cell count in critically ill

- patients with nosocomial Gram positive vs. Gram negative bacteremia: a historical cohort study. *BMC Infect Dis.* 2007; 7: 106.
73. Izumi S, Hughes RD, Langley PG, Pernambuco JR, Williams JL. Extent of the acute phase response in fulminant hepatic failure. *Gut.* 1994; 35: 982-986.
  74. Dornbusch HJ, Strenger V, Sovinz P, Lackner H, Schwinger W, Kerbl R et al. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders. *Support Care Cancer.* 2008; 16: 1035-1040.
  75. Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. *Ann Intern Med.* 1989; 110(1): 9-16.
  76. Hoste EA, Vandijck DM, Van Holder RC, De Waele JJ, Lameire NH, Claus S, De Schuijmer J, Dhondt AW, Decruyenaere JM, Vershraegen G, Blot SI. Health implications of antimicrobial-resistance in bloodstream infection patients with acute kidney injury. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28(9): 1107-1110.
  77. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colordyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. *Clin Infect Dis.* 2002; 34(12): 1600-1606.
  78. Clancy C, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005; 33(7): 1538-1548.
  79. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31(4): 1250-1256
  80. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34(2): 344-353.
  81. Vandijck D, Decruyenaere JM, Blot SI. The value of sepsis definitions in daily ICU practice. *Acta Clin Belg.* 2006; 61(5): 220-226.
  82. Borazan A, Ustün H, Ustundağ Y, Aydemir S, Bayraktaroğlu S, Sert M, Yilmaz A. The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein. *Med Inflamm.* 2004; 13(3):201-204.
  83. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, Gerlach H, Fielden J, Groba CB, Payen D. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.* 2006; 32(3): 421-427.
  84. Spapen HD, Hachimi-Idrissi S, Corne L, Huyghens LP. Diagnostic markers of sepsis in the emergency department. *Acta Clin Belg.* 2006; 61(3): 138-142.
  85. Doci D, Bilanconi R, Buscaroli A, Baldrati R, Capponcini C, Mengozzi S, Turci F, Feletti C. Elevated serum levels of C-reactive protein in hemodialysis patients. *Nephron.* 1990; 56: 3644-367.
  86. Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs.* 2003; 63(20): 2157-2168.
  87. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998; 244(5): 379-386.
  88. Colardyn F. Appropriate and timely empirical antimicrobial treatment of ICU infections a role for carbapenems. *Acta Clin Belg.* 2005; 60(2): 51-62.

89. Cazzavillan S, Ratanarat R, Segala C, Corradi V, de Cal M, Cruz D, Ocampo C, Polanco N, Rasso M, Levin N, Ronco C. Inflammation and subclinical infection in chronic kidney disease: a molecular approach. *Blood Purif.* 2007; 25(1): 69-76.
90. Rahmati MA, Craig RG, Homel P, Kaysen GA, Levin LW. Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 983-989.
91. Haubitz M, Brunkhorst R. C-reactive protein and chronic *Chlamydia pneumoniae* infection long term predictors for cardiovascular disease and survival in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 809-815.
92. Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Am J Kidney.* 2002; 39: 2274-282.
93. Aguilera A, Codoceo R, Bajo MA, Diez JJ, del Paso G, Pavone M, Ortiz J, Valdez J, Cirugeda A, Fernandez-Perpe A, Sanchez-Tomero JA, Selgas R. *Helicobacter pylori* infection: a new cause of anorexia in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2001; 21(3): 152-156.
94. Sezer S, Ibis A, Ozdemir BH, Kulah E, Boyacıoğlu S, Haberal M. Association of *Helicobacter pylori* infection with nutritional status in hemodialysis patients. *Transplant Proc.* 2004; 36: 47-49.
95. Korevaar JC, van Manen JG, Dekker FW, de Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT; NECOSAD study group. Effect of increase in C-reactive protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(11): 2916-2922.
96. Calobro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation.* 2003; 108: 1930-1932.
97. Jabs WJ, Logering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber EM, Klinger MH et al. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol.* 2003; 33: 152-161.
98. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2000; 887: 80-89.
99. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol.* 1996; 156: 4815-4820.
100. Bota DP, Nuffelen MV, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med.* 2005; 146: 347-351.
101. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32(15): 112-119.
102. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M et al. C-reactive protein in patients with chronic renal diseases. *Ren Fail.* 2001; 23: 551-562.
103. Compillo B, Sherman E, Richardet JP, Bories PN. Serum leptin levels in alcoholic liver cirrhosis: relationship with gender, nutritional status, liver function and energy metabolism. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55: 980-988.

104. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nolchen B, Judmaier G et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1992; 103: 264-274.
105. Meliconi R, Parracino O, Facchini A, Morselli-Labate AM, Bortolotti F, Tremolada F et al. Acute phase proteins in chronic and malignant liver diseases. *Liver*. 1988; 8: 65-74.
106. Bergstrom J, Lindholm B, Lacson E et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin Dial*. 2000; 13: 163-175.
107. Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: a comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med*. 2006; 32: 1344-1351.
108. Le Moine O, Deviere J, Devaster JM, Crusiaux A, Durand F, Bernuau J et al. Interleukin-6: An early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 1994; 20: 819-824.