

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KALP CERRAHİSİ SONRASI ENFEKSİYON GELİŞİMİNDE
PROKALSİTONİNİN; SEDİMENTASYON, CRP VE LÖKOSİT İLE
BİRLİKTE DİAGNOSTİK ÖNEMİ**

DR. GÖKHAN YAĞLI

**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2021

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AÇIK KALP CERRAHİSİ YAPILAN ERİŞKİN HASTALARDA,
POSTOPERATİF ENFEKSİYONLARIN TANI VE TAKİBİNDE,
SERUM PROKALSİTONİN DÜZEYİNİN ÖNEMİ**

DR. GÖKHAN YAĞLI

**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2021

TEZ DANIŞMANI DOÇ. DR. OĞUZ OMAV

Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırma ve Etik kurul Kodu:

KOÜ 2020/10.21 2020/173

II

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	IV
Kısaltmalar	V
Giriş ve Amaç	1
Kardiyopulmoner Bypass	6
Kardiyopulmoner Bypass'a bağlı Komplikasyonlar	10
Prokalsitonin	17
Hastalar ve Metodlar	24
Bulgular	31
Tartışma	35
Sonuç	40
Kaynakça	41

ÇİZELGELER

FIGÜR 1 : inflamasyon Basamakları.....	14
FIGÜR 2 : Prokalsitoninin Moleküler Yapısı.....	18
FIGÜR 3 : Prokalsitonin ve diğer enfeksiyon markerlarının serum plazma seviye seyirleri.....	22

TEŞEKKÜR

Kalp ve Damar Cerrahisi uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan,
eğitimim için gereken çaba ve hoşgörüyü fazlasıyla gösteren,
her zaman desteğini hissettiğim değerli hocalarım

Prof. Dr. Kamil Turan BERKİ, Prof. Dr. Muhip KANKO, Prof. Dr. Şadan YAVUZ,

Doç. Dr. Oğuz OMay, Dr. Öğretim Üyesi Zeki TALAS,

Dr. Öğretim Üyesi Özgür BARIŞ, Dr. Öğretim Üyesi Ali Ahmet ARIKAN'a;

yıllar içerisinde birbirimize desteğimizi hiç esirgemediğimiz

Asistan Dr. Sibel GÜR başta olmak üzere değerli asistan arkadaşlarıma;

bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen perfüzyonist arkadaşlarım

Serhat İRKİL ve Hasan BAYRAM'a;

ameliyathane yoğun bakım ve servis hemşirelerine; personel arkadaşlarıma;

yaşamım boyunca ihtiyaç duyduğum her an yanımda hissettiğim değerli aileme;

yokluğunu hergün hissettiğim kıymetli dayım merhum **Mehmet AKDIŞ'e;**

eşim **Dr. Zeynep Aslan YAĞLI'ya;**

varlığı ile bana güç veren canım oğlum **Ozan'a;**

En içten duygularla teşekkürlerimi sunarım...

KISALTMALAR

ACT: Activated Clotting Time

APACHE: Akut Physiology and Chronic Health Evaluation Score

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

CGRP: Kalsitonin ile ilişkili proteinler

CRP: C-Reaktif Protein

DKDS: Düşük Kalp Debisi Sendromu

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

İ.V. : İntravenöz

KDa: Kilodalton

KPB: Kardiyopulmoner Bypass

McL: Microlitre

PCT: Prokalsitonin

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

SOFA: Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoruması

VSD: Ventriküler Septal Defekt

WBC: White Blood Cell, Lökosit

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Son 20 yılda ülkemizde kalp cerrahisi yapılan merkez sayısı giderek artmakta olup, buna bağlı olarak yapılan ameliyat sayısı da artmıştır. Operasyon sayıları ile doğru orantılı olarak artan morbidite sayıları, sebep-sonuç araştırmalarına olan ihtiyacı arttırmıştır. Ameliyat sonrası ortaya çıkan lokal veya sistemik enfeksiyonlar, mortalite oranını arttırmanın yanı sıra, hastanede kalış süresini, maliyeti ve yaşam kalitesini negatif yönde etkilemektedir (1).

Enfeksiyona neden olan bakterinin tanımlanması için optimal şartlarda alınan kültür sonuçları henüz çıkmadan, enflamatuvar yanıt elemanları olarak da bilinen, ateş, lökosit (WBC), sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP) gibi enfeksiyona spesifik olmayan, markerların artışına göre hareket edilip bazen de gereksiz ampirik antibiyotik tedavisi verilmektedir (2). Bu da beraberinde uzun dönemde antibiyotik direnci getirmektedir. CRP düzeyi postoperatif dönemdeki ilk birkaç günde artış gösterirken, prokalsitonin (PCT) postoperatif erken dönemde artıp, enflamatuvar yanıt görevi nedeniyle ve yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle diğer enfeksiyon markerlarına göre daha erken zamanda düşme eğilimine girmektedir. Postoperatif dönemde bir enfeksiyon söz konusu değil ise, PCT'nin erken dönemde düşmesi beklenmektedir. Fakat CRP nin gerilemesi daha uzun süreceği için enfeksiyon tanısının konulmasını zorlaştırmaktadır (3,4).

Postoperatif erken dönemde enfeksiyon tanısının konulmasını zorlaştıran en önemli sebeplerden biri de, kardiyopulmoner bypass tekniği kullanılan açık kalp ameliyatlarında, kanın yabancı yüzeylere teması sonucu ortaya çıkan Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) dur.

Son yıllarda kullanımını giderek artan PCT'in, bakteriyel enfeksiyonlarda önemli derecede sensitif ve spesifik olduğu kanıtlanmıştır.

Biz bu çalışmamızda, kalp cerrahisi sonrası gelişen pnömoni ve yara yeri enfeksiyonlarının tanı ve takibinde, PCT'in diğer markerlara göre üstünlüğünün olup olmadığını araştırmak istedik.

2017 yılında açık kalp cerrahisi yaptığımız hastaları tarayıp, çalışmaya uygun olan hastaları seçerek istatistiksel çalışma yaptık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe:

Modern tıpta kullanılan chirurgie teriminin, günümüz türkçesinde karşılığı olan kelime ‘cerrahi’ kelimesidir. Cerrahi kelimesinin kökeni cerh "yaralamak, yaralanmak" kökünden türeyen cirâha kelimesidir. İlm-i cirâha tam anlamıyla cerrahi kelimesinin karşılığıdır.

Tıp tarihi seyrinde cerrahi müdahale yapılan son organın kalp olduğu görülmektedir.1896 yılında Ludwig Rehn, bir kalp yaralanması vakasında, myokarda müdahale anlamında kalbe ilk cerrahi müdahaleyi yapan, hekim olarak bilinmektedir (5). Yüzyıllarca dokunulmaz olarak nitelendirilen kalp organına, 20. yüzyıl ortalarında cerrahi müdahaleler denenmiştir. Kalbin devre dışı bırakılarak, kanın farklı bir mekanik sistemde döndürülmesi fikri ilk defa 1813'te Le Gallois tarafından düşünülmüş olsa da, bu fikrin ilerletilip ilk kalp akciğer makinesinin tasarımı Von Frey ve Gruber tarafından 1885 yılında yapılmıştır. Bu keşiften bir süre sonra John H. Gibbon, IBM firması iş birliği ile günümüzde kullanılan kalp akciğer cihazlarına öncülük etmiştir (6).

İlk kalp cerrahisi girişimleri Clarence Dennis tarafından 1951 yılında gerçekleştirilmiştir. Atriyal septal defekt nedeniyle cerrahi müdahale yaptığı İlk 2 hastasını kaybetmesi ardından 3. hasta cihazdan ayrılmayı başarmış ve yaşamıştır. Bundan sonraki 2 hastasını kaybetmesi üzerine cihazın geliştirilmesi için bir erteleme süreci planlanmıştır (7).

1954 yılında Lillehei bu dolaşım yönteminden esinlenerek “kontrollü kros dolaşım” şeklinde tanımlanan teknikle hastanın ebeveynini kalp akciğer makinesi olarak kullanmış ve ventriküler septal defekt (VSD) onarımını gerçekleştirmiştir. Bu yöntemin kullanıldığı hastalarda cerrahi başarı oranlarının yüksek olması kalp cerrahisinin gelişimine hız kazandırmıştır. John W. Kirklin de uzun deneysel çalışmalar sonrasında 1955 yılında tasarımını gözden geçirdiği kalp akciğer makinesi ile opere ettikleri ilk VSD hasta serisini yayınlamıştır (8).

Hipotermi eşliğinde inflow oklüzyon tekniği kullanılarak yapılan ilk ASD onarımı (1952) ve pulmoner kapak rezeksiyonu (1953) gibi başarılı cerrahi sonuçlar konjenital kalp cerrahisinin gelişimine katkı sağlamıştır. Kısa süre sonra Charles Drew, derin hipotermi altında ilk başarılı VSD ameliyatını bildirmiştir. İlerleyen yıllarda daha kompleks patolojilerin onarımları için denemeler yapılmıştır. 1959 yılında, Senning’in gerçekleştirdiği büyük arterlerin transpozisyonunda uygulanan intra-atriyal düzeltme ameliyatı, beş yıl sonra Mustard tarafından farklı bir teknikle gerçekleştirilmiştir. İlk atrezik pulmoner kapak tedavisi için aortik homogreftin kullanımı Ross tarafından tanımlanmıştır. 1971 yılında Fontan ve Baudet, sağ ve sol sistemin birbirinden ayrıldığı tek işlevsel ventrikülün kullanıldığı operasyonları tanımlamışlardır.

Ülkemizde ilk koroner by pass cerrahisi Dr. Aydın Aytaç tarafından safen ven kullanılarak yapıldı (9). Fazla sayıda koroner by pass cerrahisi serisi Ankara Yüksek İhtisas hastanesinde Dr. Kemal Bayazıt ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildi. İnternal mamaryan arterin her vakada kullanılması için gerekli gelişmeler İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsünden Dr. Cihat Bakay tarafından sağlandı (10).

İnsandan insana ilk kalp nakli ameliyatını 1966 yılında Dr.C.N. Bernard, Güney afrikada gerçekleştirdi. 1967 yılında Dr. Bayazıt, Ankarada, Dr. Ersek İstanbul da ilk başarılı kalp nakli operasyonlarını yaptılar (11).

2.2 Kardiyopulmoner Bypass

Kalp cerrahisinin yapılmasında ve yayılmasındaki temel faktör, güvenli cerrahi imkanı sunan Kardiyopulmoner Bypass tekniğidir. Kalp Akciğer makinesinin kullanımı ile yapılan Kardiyopulmoner bypass tekniğinde, kalbin pompa fonksiyonu ve akciğerlerin oksijenizasyon fonksiyonu geçici olarak devre dışı bırakılmaktadır. Bu şekilde kanın mekanik devrelerde dolaşmasına ekstrakorporal dolaşım adı verilmektedir.

Kardiyopulmoner Bypass tüm sistemlerde olumsuz etkiler yapabilmektedir. Bunlara örnek olarak; koagülasyon bozuklukları, şekilli kan hücrelerinin travmaya maruz kalıp yıkılması, kanın yabancı yüzeylere teması neticesinde enflamatuar süreci başlatan bir çok faktörün salınması, lökositoz, ateş, kapiller geçirgenlikte artma, hemen tüm dokularda ödem oluşması sayılabilir.

Kardiyopulmoner bypass sayesinde kalp-akciğer makinesinden vücuda gelen kan, arterial kanül ile kalbe uğramadan genellikle çıkan aort vasıtasıyla vücudun perfüzyonu için yönlendirilirken, venöz sistemden sağ atriuma gelen kan, akciğerde gaz alışverişine uğramadan venöz kanüller aracılığıyla kalp-akciğer makinesine yönlendirilmektedir. Bu esnada kalp-akciğer makinesinde oksijenizasyonu sağlanan kan, mekanik kuvvetler yoluyla vücuda belirlenen basınçla gönderilir. Kalp-akciğer makinesinin komponentleri; bir veya birden fazla venöz kanül, venöz rezervuar, pompa, ısı değiştirici, oksijenatör, arteryel hat filtresi ve arteryel kanülden oluşmaktadır (12).

2.2.1. Kalp Akciğer Makinesi (Ekstrakorporal Dolaşım)

Kalp cerrahisinin başarıyla gerçekleştirilmesi için cerrahi sahanın genellikle kansız ve hareketsiz olması gerekir. Kalbin pompalama ve akciğerlerin oksijenizasyon-gaz değişimi fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen cihaza kalp-akciğer makinesi denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı kaldığı ve dolaşımın kalp-akciğer makinesiyle sürdürüldüğü bu duruma “Ekstrakorporal Dolaşım” yapılan işleme ise Kardiyopulmoner Bypass (KPB) denir. Açık kalp cerrahisinde KPB’ın amacı öncelikle sistemik hemodinamiyi ve oksijenizasyonu sağlamaktır.

2.2.2. Kardiyopulmoner Bypass’a Hazırlık Basamakları

Bu aşamada; kardiyopulmoner fonksiyonların ve bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ve operasyona hazırlık için gerekli olan monitörizasyon, arteriyel ve venöz kataterlerin takılması, gerekli vakalarda pulmoner arter kateterizasyonu, arter ve ven greftlerinin hazırlanması, otolog kan toplanması, pompanın hazırlanması işlemleri yapılır. Bu aşamada sırasıyla antikoagülasyon ve kanülasyon uygulanır. KPB’a geçilmeden önce, hastaya 200-400 ünite/kg (ortalama 300 ünite/kg) dozunda heparin puşe yapılarak, 3 dakika beklenir ve Activated Clotting Time (ACT) sayılır. Heparin KPB’ta kanülasyon öncesinde kullanılan tek antikoagülandır. Antikoagülasyonun yeterli olup olmadığı ACT ile değerlendirilir.

Sağlıklı bir insanda normalde ACT 0- 120 saniyedir. KPB öncesinde ve esnasında ACT en az 400-480 saniye üzerinde tutulmalıdır. KPB tan çıkılmasını takiben, hastaya uygun dozda i.v. protamin yapılarak heparin nötralize edilir ve ACT normale döndürülür. Normalde 1 mg heparine karşılık 100 Ü protamin ile nötralizasyon yapılır. (100 ünite heparin nötralizasyonu için yine 100 ünite protamin yapılması gerekmektedir.)

2.2.3. Kardiyopulmoner Bypass ile Kardiyovasküler Cerrahi

Aorta kanülasyonu sonrasında, kanül ile KPB hattı bağlandıktan sonra, varsa yolda kalan hava çıkarılır ve kanül tespit edilir. Genellikle sağ atrium appendiksin tabanına bir pürse dikiş geçilir, ve buradan inferior vena kavaya doğru tek, two stage bir venöz kanül ilerletilir. Cerrahinin türüne göre bikaval kanülasyon da yapılabilir. Bu venöz kanülasyondan sonra KPB'a geçilerek kalp akciğer makinesinin ısı değiştirici özelliği ile vücut ısısı 32-34°C'ye indirilir. Kademeli soğutma yapıldığı sırada, aort köküne kardiyopleji solüsyonunu vermek ve aortik cross-klemp sonrasında ventrikül dekompresyonunu sağlamak üzere küçük bir kateter yerleştirilir. Vücut sıcaklığı 34 derece altına doğru indiğinde ve akım stabillenince aort kanülünün proksimaline, kardiyopleji kateterinin distaline kross klemp yerleştirilir. Aortik kross-klemp, serebral sisteme olabilecek plak embolileri nedeniyle dikkatle yerleştirilmelidir. Aortik kross klempin yerleştirilmesiyle, kardiyopleji infüzyonu antegrad kanülle verilir. Potasyum konsantrasyonu yüksek olan kardiyopleji infüzyonunu takiben kalpte genellikle anında diyastolik arrest gerçekleşir. Arrest sonrası gevşeyen kalp kolayca manipüle edilir (13).

Miyokard Koruma Yöntemleri

Kalp cerrahisi uygulanan hastaların tamamına yakınında, değişik derecelerde miyokard zararı oluşur. Bu miyokard hasarı, erken postoperatif dönemde görülen morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Aortik kross klemp altında iken, miyokard canlılığının devamı miyokard koruma tekniklerinin başarısına bağlıdır (14,15). Bu amaçla kullanılan yöntemler üç başlık altında toplanabilir;

-Hipotermi

-Kristaloid Kardiyopleji

-Kan Kardiyoplejisi

Hipotermi ile miyokard oksijen ihtiyacının azaldığı ispatlanmıştır. Fakat, normotermide ise miyokard fonksiyonlarının daha iyi korunduğu anlaşılması üzerine,ılık (29-32 °C) kan kardiyoplejisi gündeme gelmiştir. Bu sıcaklıkta hem miyokard daha iyi korunurken, hem de postop dönemde ventrikül disfonksiyonu önlenmeye çalışılmaktadır. Kardiyopleji solüsyonları çoğunlukla, aortaya konulan antegrad kanül yardımıyla verilir. Kritik proksimal koroner arter darlıklarında kardiyopleji dağılımı istendiği gibi olmayabilir. Aort yetersizliği gibi hastalıkların cerrahisinde de antegrad kardiyopleji yönünden bazı sınırlamalar vardır. Bu sebeple retrograd kardiyoplejiye ilgi artmıştır, ancak retrograd kardiyopleji tek başına yetersiz kalmaktadır. Sol ventrikül koronerlerine ve distallerine retrograd akımın % 70' i ulaşırken, antegrad akımda bu oran % 90'a çıkmaktadır (16).

2.3. Kardiyopulmoner Bypass'a Bağlı Komplikasyonlar

KPB'taki tüm teknolojik gelişme ve artan tecrübelerle rağmen, ektrakorporal dolaşım hemen hemen bütün doku ve organlarda hasar yaratır. Kanın yabancı bir yüzeye teması, iskemi-reperfüzyon hasarı, dolaşım sistemine giren hava ve partiküller KPB'ın istenmeyen yönlerini oluşturur.

2.3.1. Hematolojik Etkileri

Kanülasyon öncesinde, pıhtılaşmanın önüne geçmek için hastaya yüksek doz heparin yapılır. ACT'nin yükselmesiyle perop. organ içi kanamalar, protamin sülfat ile yapılan heparin nötralizasyonun yetersiz kalması durumunda ise postoperatif kanamalar görülebilir. KPB esnasında hemodilüzyon nedeniyle trombosit miktarı yaklaşık % 50 oranında azalır. Ayrıca yabancı yüzeye temas ve hipotermiden dolayı trombositlerde fonksiyon bozukluğu meydana gelir. KPB'a başlandığında, kan ürünlerinin endotel ile kaplı olmayan yabancı bir yüzeye temas etmesi sonucunda, trombositlerle birlikte kanın diğer bileşenlerinin hasarı kaçınılmazdır. Oksijenatör, filtreler, roller pompa ve aspirasyon da, kanda meydana gelen bu hasarı artırır. KPB'ta eritrosit membranı zarar görür, hemoliz olur, ve hücre içi potasyum miktarı artar (17).

2.3.2. İnflamatuvar Etkileri

KPB sonrası görülen; ‘Postperfüzyon sendromu’ , ‘capillary leak syndrome’, ‘pump poisoning’, veya ‘sistemik inflamatory response syndrome (SIRS)’ olarak da adlandırılan tablonun primer nedeni, ekstrakorporal dolaşımında, kan bileşenlerinin, yabancı (non-endotelize) yüzeylerle teması nedeni ile başlayan yaygın enflamatuvar cevaptır (18).

2.3.3. Kalp Üzerine Etkileri

Yapılan cerrahi işlemler, kross klemp esnasında oluşan miyokard iskemisi, reperfüzyon hasarı, inflamatuvar sistemin aktivasyonu; ameliyat sonrasında kardiyak fonksiyonlarda bozulmanın nedenleridir. Hücre ölümü olmadan miyokard depresyonu ve sersemleşmiş miyokard olarak tanımlanan “Stunning” KPB sonrası ortaya çıkan Düşük Kalp Debisi Sendromu’nun (DKDS) önemli nedenlerinden biridir. Kardiyoplejiyi takiben oluşan arrest sırasında anaerobik miyokard metabolizması devreye girer, glikolizis, laktat üretiminde artış ve asidoz oluşur. KPB sırasında oluşan inflamatuvar yanıt da miyokard ödemi artırır. Myokard dokusunda ödem oluşma sebepleri; plazma kolloid ozmotik basınçtaki azalma, yüksek koroner perfüzyon basıncı, ventriküllerin distansiyonu ve ventriküler fibrilasyondur. Kros klemp süresince kaçınılmaz olarak miyokardiyal stunning meydana gelir (19).

2.3.4. Akciğerlere Etkileri

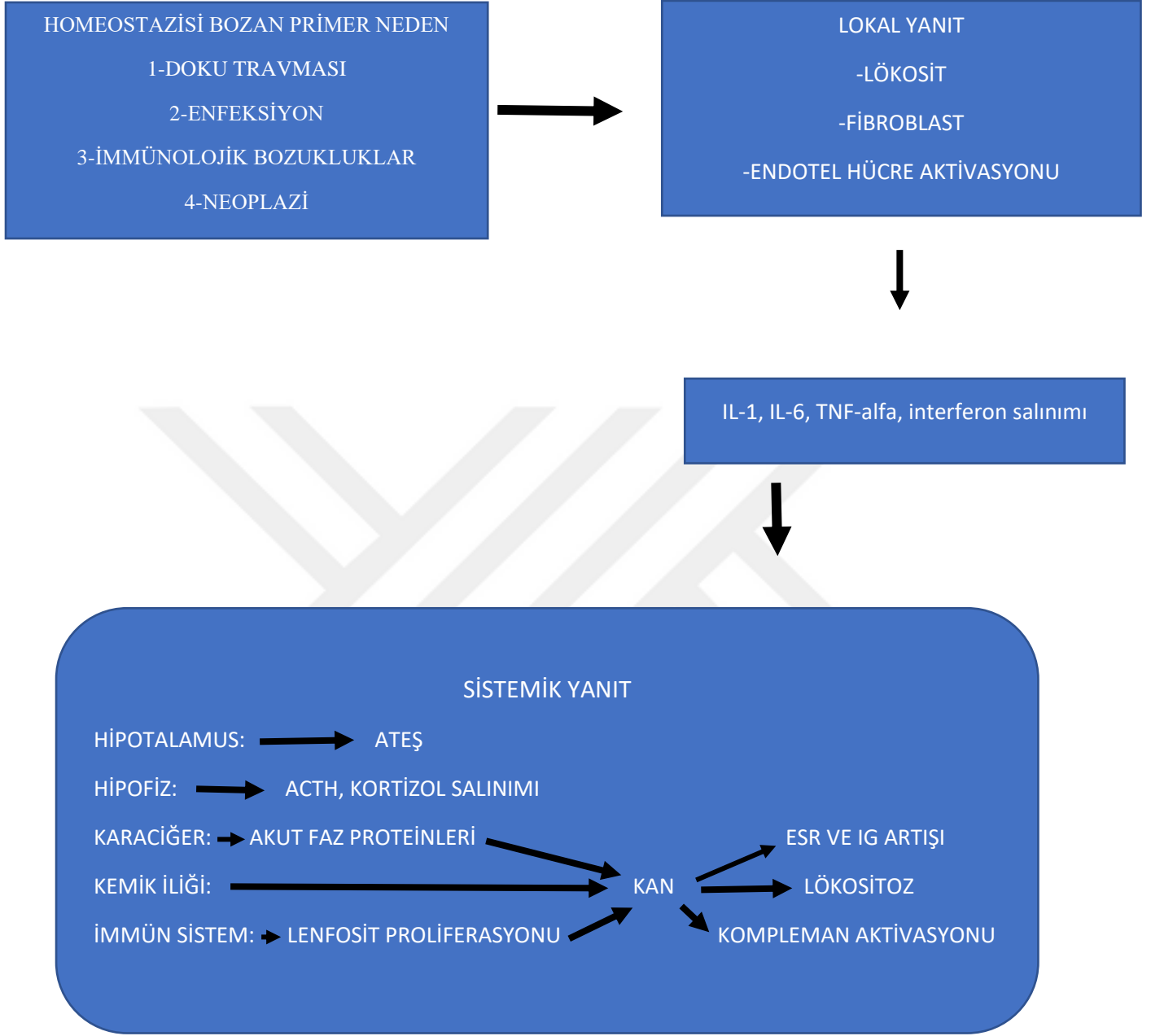
KPB esnasında, prime solüsyonu nedeniyle hemodilüsyon oluşmakta ve plazma onkotik basıncı düşmektedir. Bu da akciğerlerde interstiyel aralıkta sıvı artışına neden olur. Pompa hattına albumin eklenerek onkotik basınç artırılabilir. Ayrıca pompa sırasında pulmoner venöz basınç artışı akciğer ödemine neden olur. KPB, akciğerlerdeki tip-2 alveol hücrelerinin sayısını ve sürfaktan yapımını azaltarak postop dönemde atelektazi gelişimine neden olur. KPB sırasında akciğerler genellikle söndürülmektedir, bu da atelektazi gelişimini arttıran nedenlerden biridir (20).

2.4. Kardiyopulmoner Bypass ve Enflamasyon süreci

Kardiyopulmoner Bypass kullanılarak yapılan ameliyatlarda, SIRS gelişebilecek önemli komplikasyonlardan bir tanesidir. SIRS ve sepsis süreçlerindeki basamaklar çok benzer olduğu için postoperatif enfeksiyon tanısı zorlaşmaktadır. SIRS tablosunun şiddeti her hastada farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni, hastadan hastaya değişen genel durum, dirençlilik, endotoksinlerin translokasyonu, iskemi-reperfüzyon süresi, cerrahi travma, ventilatöre bağlı kalma süresi, kanın kardiyopulmoner bypass hatları ile temas süresi ve bu sürede verdiği enflamatuvar cevabın şiddetinin farklı olmasıdır (21).

Bu inflamatuvar yanıtta; koagulasyon, kompleman, fibrinolitik ve kallikrein kaskatlarının aktivasyonu, nötrofillerin degranülasyonu, proteaz enzim salınımı ve serbest oksijen radikallerinin üretimi yanında çeşitli proinflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF- α , IL-6 ve IL-8) sentezlenmektedir(22). Mononükleer hücreler tarafından sentezlenen bu sitokinler, kardiyopulmoner bypass sonrası inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynamakta ve inflamasyona akut yanıt oluşmasında, CRP ve PCT gibi akut faz proteinlerinin sentezlenmesini başlatmaktadırlar.

İnflamasyon; bağ dokusunun, kendisini ve vücudu korumak için verdiği cevaptır. Bu cevabın en önemli kısmını; vazodilatasyon, vasküler permeabilitede artış, nötrofillerin göçü, vazoaaktif aminlerin salınımı, sitokinler ve bu sitokinlerden salınan inflamatuvar mediatörler oluşturur (23,24). Bu uyarılar olmadığı sürece sitokinler önceden depolanmamaktadır. Sitokinler, inflamasyondan sonra stimüle edilen hücreler tarafından çok hızlı bir şekilde gelişen transkripsiyon ve translasyon sonrasında sentezlenir ve intraselüler sinyal yollarını aktive ederler (25). İntraselüler yolağın aktiflenmesi ile hücresel immün yanıt aktiflenir. Bu sitokinlerin en önemlileri; IL-1, IL-2, IL-6, ve TNF alfa'dır. Sitokinler aracılığıyla karaciğer hücrelerinde akut faz reaktanlarının sentezi başlar. İnflamasyonda serum değeri artan pozitif akut faz reaktanları; CRP, alfa 1 antitripsin, ferritin, fibrinojen, seruloplasmin, kompleman proteinleri (C2, C3, C4, C5, C9)'dir. İnflamasyonda serum değeri azalan negatif akut faz reaktanları; albumin, prealbumin ve transferrindir (26).



FİĞÜR 1 - İNFLAMASYON BASAMAKLARI

Açık kalp cerrahisinde oluşan inflamatuvar yanıtın en önemli nedenleri; Kardiyopulmoner bypass, anestezi, endotoksin salınımı, iskemi-reperfüzyon hasarı, cerrahi travma, hipotermidir (27).

2.4.1. Sedimentasyon:

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), inflamasyon cevabının takibi için kullanılan ucuz, basit ve geleneksel bir yöntemdir. Eritrosit hücreleri negatif yüklü oldukları için birbirlerini iterler. Pozitif yüklü, molekül ağırlığı yüksek proteinler eritrositlerde rulo formasyonuna neden olarak ESH'nı ve vizkoziteyi arttıırlar. İnflamasyonun yanı sıra, anemi, hipoalbuminemi, makrositozis de ESH'ı arttırır. ESH değeri genel olarak erkeklerde 15 mm/saat, kadınlarda 20 mm/saat ve altında olması beklenir (28).

2.4.2. C-Reaktif Protein:

Enfeksiyon ve inflamasyon tanı ve takibinde en fazla kullanılan marker CRP'dir. CRP, 23 KDa ağırlığında bir subüniteden oluşur. Bu protein, ismindeki C harfini, Streptococcus pneumoniae bakterisinin C polisakkaritini elektroforez ortamında çökertmesi, yani presipite etmesi nedeniyle alır (29). CRP karaciğerde, hepatositler tarafından sentezlenir. Cerrahi sonrasında 4-6 saatte artmaya başlar. 8-10 saatte ikiye katlanır. 36-50 saatte pik düzeyine ulaşır. Bu esnada bir enfeksiyon ortaya çıkmaz ise bu saatten sonra düşmesi beklenir. CRP'in plazmadaki yarılanma ömrü 18-20 saattir (30).

Böbrek yetmezliğinde CRP yanıtı artarken, karaciğer yetmezliğinde CRP yanıtı azalır. CRP, kalsiyum varlığında, enfeksiyona neden olan bakterinin hücre yüzeyindeki bazı polisakkaritlere bağlanarak onları fagositoza hazırlar (31). CRP'nin sağlıklı bireylerde beklenen konsantrasyonu 0.8 mg/L'dir. Görünürde sağlıklı olan bireylerin %90'ında CRP değeri 3 mg/L'nin, %99'unda 12 mg/L'nin altındadır. CRP ölçümü laboratuarlarda fazla değişkenlik gösterebildiği için tek bir laboratuarda seri ölçümü değerlidir (32). CRP ile hastalığın şiddeti arasında kesin bir bağlantı yoktur. Cerrahi, travma, inflamatuvar hastalıklar, yanık, akut pankreatit, myokard infarktüsü, malignite gibi durumlarda da, sepsis olmaksızın artabilir (33). CRP konsantrasyonunun 10-50 mg/L arasında olması hem viral hem bakteriyel enfeksiyonda beklenir, fakat 100 mg/L üzerinde tespit edilen bir CRP değeri neredeyse kesin olarak bakteriyel bir enfeksiyona işaret eder (34).

2.4.3. WBC (White blood cell)

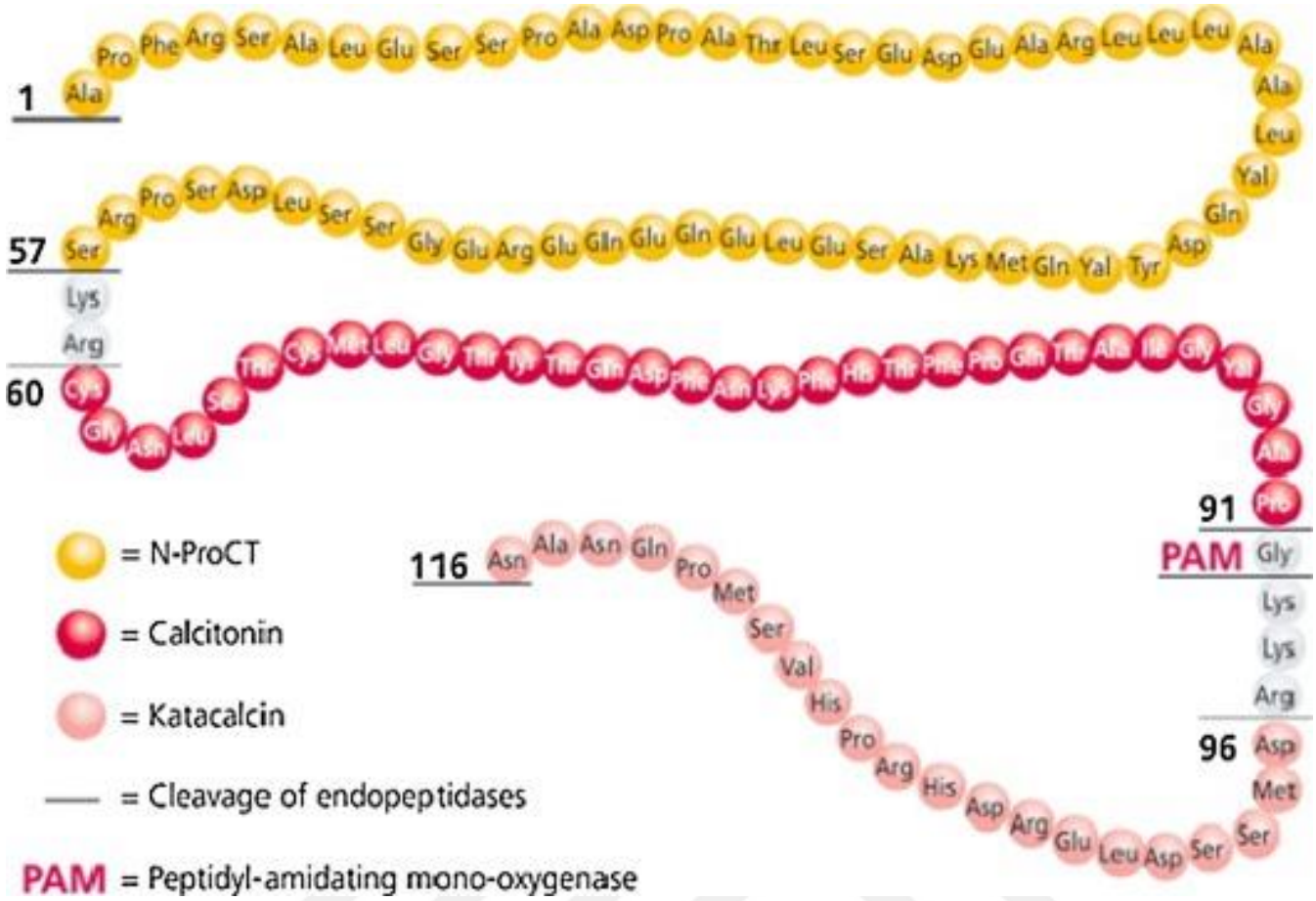
Wbc sayısının 4000/mcL altında veya 12000/mcL üzerinde olması, enfeksiyona bağlı veya enfeksiyon olmadan izole inflamasyon ile oluşan bir sistemik inflamatuvar yanıtın tanı kriterlerindedir. Kalp cerrahisi sonrasında wbc sayısının, enfeksiyon varlığı veya yokluğunu ayırt etmede etkisi olmadığı ispatlanmıştır (35).

2.4.4. Prokalsitonin (PCT)

Modern tıpta enfeksiyon tanı ve takibinde ideal bir marker arayışı hep olmuştur.

İdeal marker tanımı ile aranan özellikler; hızlı, ucuz, güvenilir olması, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek olması, prognoz ile uyumlu olmasıdır.

Kalsitonin hormonunun prekürsörü olan prokalsitonin, 116 aminoasitten oluşan 14.5 KDa'luk bir polipeptittir. İlk olarak 1984 te tanımlanmıştır (36).



FIGÜR 2 - PROKALSİTONİN MOLEKÜLER YAPISI

2.4.4.1. PCT indüksiyonu ve sentezi

Prokalsitonin, kalsitonin ile ilişkili proteinler (CGRP) ailesinin bir üyesidir.

CGRP-I, kalsitonin I ve kalsitonin II prekürsörlerinin mRNA'sı kromozom 11 üzerindeki CALC-I geni üzerinde kodlanmaktadır. Bu gen böylece kalsitonin, PRC-I, PRC-II ve bunların değişik ayrılma ürünlerini kodlamaktadır (37).

Prokalsitonin, sağlıklı bireylerde tiroidin C hücreleri tarafından sentezlenmektedir ve kalsitonin hormonunun prekürsörüdür. Sepsis veya inflamasyon durumunda CALC-1 geni üzerinden preprokalsitonin proteinin transkripsiyonu ile başlar. (38,39)

Preprokalsitoninin endoplazmik retikulumda degrade olması ile prokalsitonin oluşur.

Daha ileri proteoliz ile kalsitonin prokalsitoninden ayrılır. Prokalsitonin parçalanır ve dolaşıma salınmaz. Bu nedenle sağlıklı kişilerde prokalsitonin düzeyi 0.1

ng/mL'nin altındadır. Sitokin ve endotoksinler, son proteolitik basamağı inhibe

ederler ve prokalsitonin parçalanamaz ve dolaşıma salınır. Prokalsitonin septik

hastalarda plazma kalsitonin düzeyi artmaksızın yükselir. Tiroidektomili hastalarda

kalsitonine benzer immun reaktivite kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dokusu dışında

da üretimini düşündürmektedir. İnflamatuvar nedenli PCT'nin akciğer, karaciğer,

bağırsaklar ve pankreasta bulunan nöroendokrin hücrelerden salındığı da

bilinmektedir (40,41) PCT'nin dolaşımdaki kan hücreleri tarafından da

sentezlenebileceği düşünülmüş ancak sağlıklı gönüllülerin kanlarına in vitro

endotoksin uygulanmasından sonra kan hücrelerinde PCT artışı gösterilememiştir

(42).

11. kromozomdaki söz konusu genden 2 farklı mRNA kaynaklanabilir. Bu farkın nedeni, sekiz-C-terminal aminoasitteki farklılıktır. Laboratuvarlarımızda kullanılan PCT test kitlerimiz her iki formunu da tespit edebilmektedir.

Yapılan çalışmalar, bakteri endotoksininin (lipopolisakkarit-LPS) PCT'nin üretimini sağlayan en güçlü uyaran olduğunu ortaya koymuştur (43).

Bunun yanısıra TNF- α , IL-6 ve IL-2'nin de PCT yapımını uyardığı saptanmıştır. Sıcak çarpması, akut yanıklar, yenidoğan dönemi ve ağır travma sonrasında, bakteriyel endotoksin olmaksızın PCT'nin yükselmesi bunu desteklemektedir (44).

2.7.2 Prokalsitoninin, bakteriyel enfeksiyon ayırıcı tanısındaki yeri;

Günümüze kadar yapılan çalışmalar bakteriyel enfeksiyonlarda prokalsitoninin çok anlamlı ve spesifik olduğunu ispatlamıştır (45). Fakat aynı şekilde cerrahi, kardiyopulmoner by pass, travma, yanık gibi non-enfeksiyöz durumlarda da PCT üretiminin indüklendiği gösterilmiştir (46). Meisner'in yaptığı çalışmalara göre, enfeksiyon olmayan cerrahi sonrası hastalarda ortalama PCT değeri 1ng/ml iken, sepsis tablosunda bu değer 60ng/ml'ye kadar çıkabilmektedir (47).

Enfeksiyon durumu söz konusu olmadan, erken cerrahi sonrası dönem, çoklu travma, kardiyojenik şok gibi durumlarda PCT'nin fazla indüksiyonu, bu markerin özgüllüğünü sınırlasa da, takip eden günlerdeki PCT ölçümü, bu markerin prognoz açısından değerini korumaktadır (48).

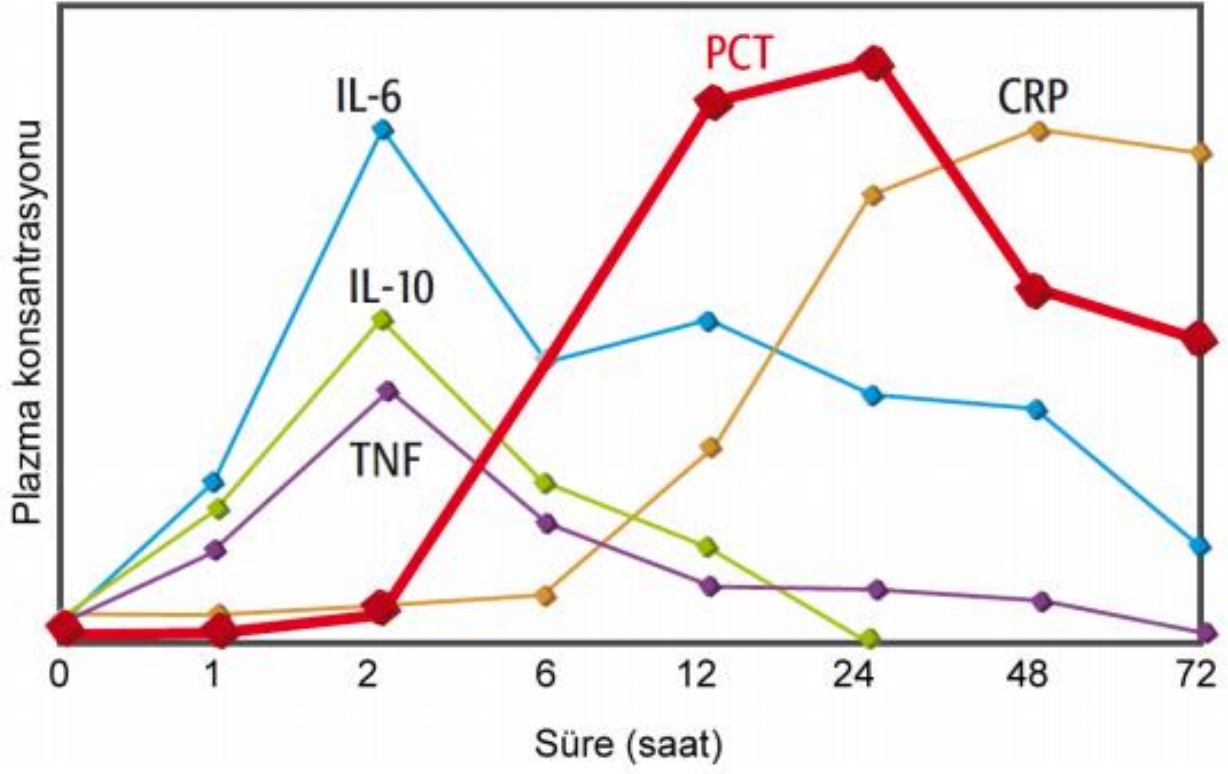
Tüm bu çalışmalar neticesinde, prokalsitoninin, sepsis ve enfeksiyondan bağımsız olarak yükselebileceği göz önünde bulundurularak, mevcut tablonun bakteriyel veya non-bakteriyel olması hakkında öngörü açısından değerli bir markerdir (49).

Viral enfeksiyonların tanı ve takibinde uygun olmadığı anlaşılmıştır (50).

2.4.4.3. ŞİDDETLİ İNFLAMASYON DURUMLARINDA PCT TAKİBİ

Prokalsitonin, diğer enfektif parametrelere göre inflamasyon şiddeti ile daha yakından ilişkilidir. Bu da PCT markerını diğer parametrelere göre daha üstün kılmaktadır. Şiddetli sepsis durumunda serum PCT düzeyi çok yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. Bu yükselmenin hızlı olduğu gibi, doğru antibiyoterapi başlandıktan sonra 48 saat içinde hızlı bir düşüşe geçer. Bu da yarılama ömrünün 25-30 saat gibi kısa bir süre olmasından kaynaklanmaktadır (51).

Şiddetli sepsis durumlarında CRP ve sitokinler aralıklı azalıp artmaları anlamlı iken, PCT değerinin düşmemesi dahi şiddetli sepsis ve organ disfonksiyona işaret edebilir (52). Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi (APACHE II) ve sepsisle ilgili organ yetmezliğini değerlendiren skorlama (SOFA) ile de gösterildiği gibi, PCT değeri organ disfonksiyonunun şiddeti ile doğru orantılıdır(53). CRP'de bu korelasyondan bahsedilmez.



FIGÜR 3: PCT ve diğer enfeksiyon markerlarının serum plazma seviyesi seyirleri

2.4.4.4. Prokalsitoninin kalp cerrahisindeki önemi

Major cerrahi geçiren hastaların, yoğun bakım takiplerinde, enfeksiyon durumunun erken tespiti ve doğru tedavisi direk mortalite ile ilişkilidir. Cerrahinin türüne bağlı olarak bu hastalarda, doku inflamasyonu ve sitokin serbestleşmesi uyarılır (54). Yapılan çalışmalarda aseptik ve minör cerrahi sonrasında hastaların %32'sinde, Kalp cerrahisi sonrasında %59'unda, intestinal cerrahi sonrasında % 95 inde, PCT değerinin üst sınırın üzerinde olduğu görülmüştür (55).

Kardiyopulmoner bypassın kullanıldığı kalp cerrahisi hastalarında, sitokin salınımının, diğer cerrahilere göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Oluşan bu sitokin fırtınası sistemik enfeksiyona benzer şekilde bir sistemik yanıtı açmaktadır. Bu yüzden erken tanı markerı olarak kullanılan prokalsitoninin sadece yükselmesi ile değil, doğru yorumlanması ile enfeksiyon tanısı daha erken konularak gerekli tedavi daha erken başlanabilir (56).

3. HASTALAR VE METODLAR

3.1. Hasta gurupları ve uygulama

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik kurulundan 80418770-730.99/40422, 2020/10.21 2020/173 sayısı ve yazısı ile onay alındı.

Retrospektif olarak yapılan çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde, 2017 yılı içerisinde, kardiyopulmoner bypass kullanılarak açık kalp cerrahisi uygulanan 150 erişkin hasta araştırıldı.

3.2. Klinik takip ve örneklerin toplanması

Çalışmamız retrospektif olarak planlandı. Kliniğimizde 2017 senesinde açık kalp cerrahisi uygulanan 18 yaş üzeri hastalar kayıt altına alındı. Tüm parametrelerin yazılması için uygun formlar hazırlandı. Preoperatif son bir ay içerisinde enfeksiyon tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Preop dönemde, servise yatışlarını takiben alınan ilk kan tahlillerindeki, Hemoglobin, hematokrit, lökosit, sedimentasyon, crp, prokalsitonin, kreatinin, üre sonuçları kayıt edildi. Ardından, aynı parametrelerin post op 1,2,3,4,5. günlerdeki değerleri kayıt edildi. Her bir hastanın operasyon çeşidi, kardiyopulmoner bypass ve cross süreleri, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) süreleri, entübe kalma süresi, ek hastalıkları not edildi.

Tüm hastaların postop dönemde çekilen PA Akciğer grafileri, pnömoni, ampiyem gibi enfeksiyon durumlarını açısından değerlendirildi. Yara yeri enfeksiyonu olan hastaların yara kültürleri kayıt edildi. Yoğun bakım ve servis takiplerinde 38 derece üzerinde ateşi saptanan hastalardan gönderilen, kan, idrar balgam kültürleri incelendi. Tüm hastalara ameliyattan ortalama bir saat önce sefamezin 2 gram uygulandı. Post op takiplerinde sefamezin 4*1 gram dozunda uygulanmaya devam edildi. Enfeksiyon şüphesi veya sepsis tanısı olan hastalar, enfeksiyon hastalıklarına konsülte edilerek, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinin önerileri doğrultusunda antibiyoterapileri değiştirildi.

3.3. Cerrahi prosedürümüz

Tüm hastalarda cerrahi yaklaşım median sternotomi ile yapıldı. Bypass planlanan hastalarda greft hazırlığı (left internal mammarian arter, safen ven ya da radyal arter) yapıldı. KPB için kanülyasyona başlamadan hemen önce hastalara 200-300IU/kg heparin intra venöz yolla uygulandı. ACT >200 saniye üzerinde koroner aspiratör çalıştırılarak cerrahi alandaki kanlar venöz rezervuara alınmaya başlandı. Assendan aortaya aort kanül, sağ atriuma two stage venöz kanül veya vena cava superior ve vena cava inferior hastanın vücut yüzey alanına uygun kanüllerle kanüle edildi. Antegrade kardiyopleji kanülü assendan aortaya, retrograde kardiyopleji kanülü koroner sinüse yerleştirildi. ACT > 480 saniye, roller pompa kullanılarak 2,4Lt/dk/m² akım ile 50-70mm/Hg mean arterial basınç sağlanarak KPB geçildi. Kalp akciğer makinası (Stöckert SIII, Sorin C5), ısı değiştirici cihaz, (Stöckert 3T) oksijenatör ve venöz rezervuar (Sorin Inspire 8, Affinity NT), tubing set (Bıçakçılar 1/2"x3/8", Pharmamed 1/2"x3/8") kullanıldı. Prime solüsyonu olarak dengeli elektrolit solüsyonu,(Eczacıbaşı-Baxter, Biofleks), hidroksietil nişasta(Fresenius, Polifarma), mannitol % 20, (Eczacıbaşı, Baxter, Biofleks), sodyum bikarbonat(%8,4-Onfarma), sefazolin (Cezol-1000mg, Deva), heparin (25000IU/5ml-Seloparin, Haver) karışımı kullanıldı. Kardiyopleji solüsyonu olarak izotermik soğuk kan kardiyoplejisi kullanıldı. Kardiyopleji karışımı olarak soğuk kan, magnezyum sülfat,(1500mg/10ml-Galen İlaç) potasyum klorür, (%7,5 Osel) kullanılarak antegrade kardiyopleji ile kardiak arrest sağlandı

Kross klemp konulup kardiyak arrest sađlanmasđ sonrasında aralıklı antegrade, (20 dakikada bir) ve s¼rekli retrograde kardiyopleji verilerek kardiyak arrest devam ettirildi. Hastalar kademeli olarak 25-34°C soğutuldu. Kross klemp kaldırılmasına yakın zamanda hastalar normotermik olana kadar kademeli olarak ısıtıldı. Hastaların normotermik olması sağlandıktan sonra, kan gazı değerlerine ve cerrahi olarak uygun olması halinde KPB'tan kademeli olarak çıkıldı. Heparin, protamin (5000I/U/5ml –Promin, Vem) ile n¼tralize edildi. Mediasten ve plevraya toraks t¼pleri yerleştirildikten sonra hastalar ent¼be şekilde yoğun bakım ¼nitesine alındılar. Operasyondan sonra hastalar kardiyovask¼ler cerrahi yoğun bakım ¼nitesinde, sonrasında kalp damar cerrahisi kliniğinde takip edildi.

3.4. Anestezi protokolümüz

Açık kalp cerrahisi yapılacak hastalara, ameliyathane odasına alınmadan hemen önce midazolam (0.03mg/kg) i.v. yapıldı. Hasta, ameliyat masasına alındıktan hemen sonra yüz maskesi ile 5 lt/dak oksijen verildi ve bu esnada 18 gauge katater ile bir periferik venöz damar yolu daha açıldı. Kalp hızı 5 kanallı elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen saturasyonu, non-invaziv kalp basıncı takibi için tansiyon manşonu takılarak hasta monitörize edildi.

Anestezi indüksiyonu öncesi, %2 lidokain lokal anestezi ve fentanil (1µg/kg) i.v. ardından arter katateri takılarak arter monitorizasyonu tamamlandı. Anestezi indüksiyonunu takiben 0.05–0.1 mg/kg midazolam, 5–7 µg/kg fentanil, 0.1 mg/kg rocuronium and 2–3 mg/kg thiopental uygulanarak entübasyon yapıldı. Endotrakeal entübasyonu takiben volüm kontrollü mekanik ventilasyon başlatıldı. Tidal volüm, vücut ağırlığına göre 8 ml/kg oranında hesaplanarak belirlendi. İnspirasyon/ekspirasyon oranı ½ olarak ayarlandı. Solunum sayısı 10/dakika olarak ayarlandı. Tüm hastalar aynı cihazlar ile ventile edildi (Draeger, Primus, Draeger Medical AG&Co, Germany). Anestezi, FiO₂; %40 ayarında, desflurane ve remifentanil infüzyonu ile sürdürüldü. Fentanilin maksimum dozu olan 20µg/kg sınırı aşılmadı. Anestezi indüksiyonunu takiben oluşan hipotansiyon durumunda (arteryal sistolik basınçta % 20 den fazla düşme olması durumunda) ilk olarak hasta, trendelenburg durumuna getirildi. Hipotansiyonun devam etmesi durumunda bolus 250 ml kolloid sıvı verilirken,tansiyonda artma olmaması halinde hastalara 5-10 mg efedrin iv yapıldı. Efedrinin ardından tansiyonun yükselmesi durumunda (giriş arteryal basıncın %20 sinden fazla artma), 2 µg/kg fentanil yapılarak anestezi derinleştirildi. Kalp hızınının 50/dak olması halinde bradikardi tanımlandı ve 0.5 mg atropin iv. yapıldı. Ameliyat sonrası tüm hastalar entübehalde kalp damar cerrahisi yoğun bakıma alındı. Mekanik ventilatör ayarları, ameliyatta kullanılan ayarlarla aynı olacak şekilde ayarlanmaya çalışıldı.

Hastalar entübe şekilde postop takip edildi.

Gastrik ülser profilaksisi için hastalara entübe iken ranitidin iv, ekstübasyon sonrası ve orali açıldıktan sonra ise lansoprazol p.o. olarak verildi.

Hastalara pre op 2 gram sefazolin yapıldı.



3.5. Prokalsitonin - Laboratuvar çalışma sistemi

Serum PCT düzeyleri, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında spesifik, AQT-90 FLEX (RADIOMETER) cihazında ölçüldü.

3.6. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler ortalama±standart sapma veya medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Bağımlı örneklemeler arasındaki farklılıklar Friedman iki-yönlü varyans analizi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için Ki-kare analizi kullanıldı. Sonuç değişkenini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla binary logistic regresyon analizi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testinde $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma gurubu 97 si erkek, 53 ü kadın toplam 150 hastadan oluşmaktaydı.

ÖZELLİK			
CİNSİYET (n%)	Erkek	Kadın	
	97 (64,7)	53 (35,3)	
YAŞ	59.21 SD ± 13,382		
KİLO	78,85 SD±13,624		
DM	VAR 73 (48,7)	YOK 77 (51,3)	
HT	VAR 95 (63,3)	YOK 55 (36,7)	
EK HASTALIK (KBY,KBH,SVO,ASTIM,KOAH)	VAR 25 (16,7)	YOK 125 (83,3)	
İZOLE CABG	102 (68,0)		
İZOLE KAPAK AMELİYATI	27 (18,0)		
CABG + KAPAK AMELİYATI	10 (6,7)		
DİĞER AMELİYATLAR	11 (16,5)		
EUROSCORE	DÜŞÜK RİSK	ORTA RİSK	YÜKSEK RİSK
	65 (43,3)	59 (39,3)	26 (17,3)
YARA YERİ ENFEKSİYONU	VAR 11 (7,3)	YOK 139 (92,7)	
PNÖMONİ	VAR 37 (24,7)	YOK 113 (75,3)	
ATEŞ 38° ÜSTÜ	VAR 28 (18,7)	YOK 122 81,3)	
KPB SÜRESİ	127,96 SD±48,94		
KROSS KLEMP SÜRESİ	77.95 SD±39,21		
YBÜ KALIŞ SÜRESİ	4,836 SD±4,94		
EXITUS	12 (8.0)		

İstatiksel çalışma yapılabilmesi için, enfeksiyon gelişmeyen hastalar, pnömoni tanısı alanlar ve yara yeri enfeksiyonu tanısı alanlar ayrı guruplara alınarak incelendi.

	PNÖMONİ VAR	PNÖMONİ YOK	P DEĞERİ
WBC 0	7500	7600	0,6
WBC 1	13,100	13,300	0,9
WBC 2	13,900	14,900	0,33
WBC 3	10,900	12,300	0,22
WBC 4	8,800	10,000	0,04 ***
WBC 5	8,800	9,000	0,58
PCT 0	0	0	0,12
PCT 1	5,7	2,8	0,006***
PCT 2	6,3	2,4	0,002***
PCT 3	4,2	1,5	0,001***
PCT 4	1,8	0,6	0,000***
PCT 5	1,7	0,2	0,000***
CRP 0	0,8	0,6	0,79
CRP 1	8,3	8,0	0,68
CRP 2	17,6	18,4	0,66
CRP 3	18,1	14,8	0,25
CRP 4	13,4	11,1	0,09
CRP 5	12	8	0,009***

	YARA YERİ ENFEKSİYONU VAR	YARA YERİ ENFEKSİYONU YOK	P DEĞERİ
WBC 0	6,600	7,600	0,88
WBC 1	14,000	13,300	0,94
WBC 2	17,200	14,400	0,41
WBC 3	14,500	11,900	0,43
WBC 4	9,400	9,600	0,82
WBC 5	10,000	8,900	0,661
PCT 0	0	0	0,63
PCT 1	2,4	3,2	0,55
PCT 2	4,6	2,8	0,624
PCT 3	1,68	1,8	0,86
PCT 4	1,4	0,8	0,92
PCT 5	0,8	0,3	0,23
CRP 0	0,9	0,6	0,285
CRP 1	9,4	7,8	0,338
CRP 2	16,5	18,3	0,576
CRP 3	12,7	15,0	0,941
CRP 4	13,8	11,5	0,294
CRP 5	12,0	8,0	0,057

Preoperatif ve Postoperatif 1,2,3,4,5. günlerde analiz edilen WBC,CRP ve PCT değerlerine göre;

Yara yeri enfeksiyonu olan hastalar ile olmayan hastalar kıyaslandığında, PCT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Benzer şekilde WBC ve CRP değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastalar pnömoni açısından gruplandırılıp WBC değerleri kıyaslandığında; sadece postoperatif 4. gündeki WBC yüksekliğinin pnömoni açısından anlamlı olduğu görüldü. CRP değerlerinden ise; sadece postoperatif 5. gün CRP yüksekliği anlamlı saptandı.

Çalışmamızın en önemli sonucu ise pnömoni gelişen hastalardaki postoperatif PCT değerlerinin, postoperatif 1,2,3,4,5. günlerin her birinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanması oldu ($p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Kalp cerrahisi, kardiyopulmoner bypass'ın uygulamaya girmesi ile bir devrim yaşamış ve hızla gelişmeye başlamıştır. Bu gelişmelerle birlikte ekstrakorporal dolaşımın sebep olduğu yan etkiler de görülmeye başlanmıştır ve bu yan etkilerin en aza indirgenmesi için sayısız çalışmalar yapılmıştır. KPB altında yapılan kardiyak cerrahi immün sistemi aktive eder. İmmün sistem aktivasyonu ile salınan sitokinler; koagülasyonu, kompleman sistemini ve lökositleri aktive ederek sistemik inflamuar cevabın provakasyonuna neden olur. Bu uyarı da organ hasarı ve postoperatif morbiditeye yol açar (57, 58).

KPB kontak proteinlerin, ekstrensek ve interensek koagülasyonun, kompleman ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu sağlarken, kan hücrelerinden trombosit, nötrofil, monosit, endoteliyal hücreler ve lenfositlerin de uyarılmasına neden olur. Aynı zamanda TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, endotoksin gibi proinflamuar sitokinlerin salınımının potent uyarıcısıdır (59,60).

Enfeksiyon hastalıkları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, mortalitenin % 40'ından sorumludur. Enfeksiyonun zamanında tanı ve tedavisiyle mortalite ve morbidite önemli ölçüde azaltılabilir.

En sık görülen lokal enfeksiyonlar üriner sistem enfeksiyonları ve bakterilerin neden olduğu yara yeri enfeksiyonlarıdır. Enfeksiyona bağlı mortalitenin en önemli nedeni ise pnömonidir (61,62).

Yara yeri enfeksiyonları yaşlılarda, diyabetik hastalarda, immünsuprese hastalarda daha sık görülür. Yara yeri enfeksiyonları, kızarıklık, akıntı, ısı artışı ile bulgu verir. Yara yerinden kurallara uyularak alınan kültürde üreme olması tanı için önemli kriterdir. Yara yeri kültürünün negatif yönü, sonucunun hızlı çıkmasıdır. Bu nedenle erken tanı için hızlı ve güvenilir bir marker arayışı devam etmektedir (63). PCT erken tanı ve takipte gitgide önem kazanan bir markerdir. PCT'nin cerrahi travma sonrası izlediği kinetiğin daha iyi anlaşılmasından sonra değişik cerrahi türlerinde popülaritesi artmıştır. Bunlardan bir tanesinde Aouifi ve ark. kardiyopulmoner bypass cerrahisinin prokalsitonin değerleri üzerine etkisini araştıran çalışmadır. Burada prokalsitonin değerleri preoperatif ve postoperatif 5 gün boyunca incelenmiştir. Enfeksiyon tanısı olmayan hastalarda prokalsitonin değerlerinde artış gözlemlendiği, değerlerin 5 ng/ml'yi geçmediği, pik değerine postoperatif 1. günde ulaşıldığı ve postoperatif 5. günde normal değerlerine geri döndüğü belirtilmiştir (64).

Oczenski ve ark. perioperatif dönemdeki bakteriyel enfeksiyonları tanımlamak için yaptığı çalışmada buna benzer sonuçlar içererek, komplikasyon gelişmeyen postoperatif dönem sürecinde normal yara iyileşiminde 3. postoperatif günden sonra PCT düzeyinde genellikle yükselme olmayacağını ve yarılanma ömrü 25-30 saat olduğu için en geç postoperatif 5. günde normal değer aralığına geri döneceğini belirtmiştir. Bu 5 günlük postoperatif dönemde yavaş azalmanın veya PCT düzeyinde yükselmenin sistemik enflamasyon veya septik komplikasyon yönünden dikkatli olunması gerektiğini vurgulamıştır (65).

Kalp cerrahisi sonrasında PCT'nin önemi ile ilgili İsviçre'de yapılan bir çalışmada, post op 4-6. günler arasında PCT'nin, diğer markerlara göre seyrinin değişik olduğu, ve PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlarda prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği yazılmıştır (66).

Kalp cerrahisi sonrası gelişen pnömoni ve PCT ilişkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, ventilatör ilişkili pnömoninin erken tanı ve takibinde PCT'nin önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (67).

Kalp veya akciğer nakli sonrasında PCT'nin önemini araştırmak için yapılan bir çalışmada, kalp ve/veya akciğer nakli sonrası akut greft reddinin bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardan ayırt edilmesinde faydalı olduğu görülmüştür. PCT seviyeleri tipik olarak akut greft reddinden sonra değişmeden kalırken, ancak bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardan sonra belirgin şekilde arttığı görülmüştür (68).

Kalp cerrahisi sonrasında görülebilecek bir komplikasyon olan, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tablosunda PCT'nin önemini araştırmak için yapılan bir çalışmada, yüksek PCT konsantrasyonuna sahip kardiyak cerrahi hastalarında ARDS insidansının daha yüksek olduğu, yüksek PCT değerinin, KPB'lı kardiyak cerrahi geçiren hastalarda postoperatif ARDS açısından uyarıcı bir marker olduğu istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur (69).

Bir başka çalışmada da, PCT'nin kalp cerrahisi geçiren hastalarda enfeksiyonun erken ve spesifik bir biyolojik belirteci olduğu, postoperatif ikinci günün ötesinde 1.5 ng/ml'den büyük bir değerin, enfeksiyöz bir için güçlü bir öngörücü olduğu belirtilmiştir (70).

Lokalize enfeksiyonlarda PCT'nin önemine yönelik yapılan bir çalışmada, lokalize enfeksiyonları, sağlıklı kişilerden ayırmada PCT, CRP ve Endotoksin düzeyleri klinisyene yol gösterici bulunmuştur (71).

Yara yeri enfeksiyonları ile PCT ilişkisini araştıran bir çalışmada, cerrahi insizyon yeri enfeksiyonlarının erken tanısında serum PCT düzeylerinin diğer konvansiyonel enfeksiyon belirteçlerine göre daha duyarlı ve spesifik bir belirteç olduğu belirtilmektedir (72).

Fizik muayenede oskültasyon bulguları ve akciğer grafileri benzer iki hastalık olan,Toplumda Gelişen Pnömoni (TGP) ve pulmoner konjesyonun ayırıcı tanısında PCT'in önemini araştıran bir çalışmada, TGP tanısında PCT'nin CRP'ye göre tanısal üstünlüğü olmadığı, düşük maliyet, kolay uygulanma ve tanısal performansı nedeniyle inflamatuvar yanıtı göstermede CRP lmnn, halen PCT lmne tercih edilebileceği belirtilmiş. Ayrıca pulmoner konjesyonlu ve enfeksiyon kliniği olmayan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastalarında serum PCT değerinin 1,5 ng/ml'nin altında bulunması ile, akciğer grafisindeki infiltratif görünümlerin hipervolemi tanısına atfedilebileceği ve gereksiz antibiyotik tedavilerinin önlenebileceği düşünülmüş (73).

Kardiyak cerrahi sonrası enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan SIRS tablosunun ayırıcı tanısında PCT'in önemini araştıran bir çalışmada, PCT'in kalp cerrahisi sonrası enfeksiyon kaynaklı SIRS tanısı için yararlı bir belirteç olduğu, PCT'in, CRP veya WBC'den daha iyi bir tanı değerine sahip olduğu belirtilmiştir (74).

6. SONUÇ:

Yaptığımız istatistiksel analiz sonrasında, çalışmamızın en önemli sonucu; postoperatif pnömoni gelişen hastalardaki PCT takiplerinin, postoperatif 1,2,3,4,5. günlerin hepsinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanması oldu ($p < 0,05$).

Yara yeri enfeksiyonu tanı ve takibinde PCT'nin istatistiksel analizinin anlamlı olmadığı görüldü. Mortal bir komplikasyon olan pnömoninin tanı ve takibinde PCT'nin anlamlı bir gösterge olduğunu saptamış olduk. PCT'nin, kalp cerrahisi sonrası görülen pnömoninin tanı ve takibinde erken diagnostik bir marker olarak güvenli bir şekilde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

- 1- Levy I, Ovadia B, Erez E, Rinat S, Ashkenazi S, Birk E, Konisberger H, Vidne B, Dagan O. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. *J Hosp Infect* 2003; 53: 111–116.
- 2- Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in the diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331–333.
- 3- Boralessa H, de Beer FC, Manchie A, Whitwam JG, Pepys MB. C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia* 1986; 41: 11-15
- 4- Meisner M, Hutzler A, Tschalkowsky K, Harig F, Von der Emde J. Postoperative plasma concentration of procalcitonin and C-reactive protein in patients undergoing cardiac and thoracic surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Engineering* 1998; 3 : 174–178.
- 5- Bozer A.Y , Ekstrakorporal dolağım ve hipotermi . Hacettepe Üniversitesi Basımevi , Ankara , 1973.
- 6- Stephenson LW. History of cardiac surgery. In: Cohn LH, editör. *Cardiac surgery in adults*. Boston: McGraw-Hill, 2008:3-29.
- 7- Cooley D. Fifty years of Cardiovascular Surgery. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1059-1063.
- 8- Stephenson LW. History of cardiac surgery. In: Cohn LH, editör. *Cardiac surgery in adults*. Boston: McGraw-Hill, 2008:3-29.

- 9- Aytaç A, Uğurlu ğ, Karam Mehmet A, Ğkizler C, Olga R, Arslan G. Aorta-koronar safen bypass. Çağdağ Tıp Dergisi 1974; 1:5
- 10- Bakay C, Akçevin A, Süzer K, Pak er T, Türkoğlu H, Akpınar B, Aytaç A, Demiroğlu C. Combined internal mammary artery graft for coronary artery revascularization. Ann Thorac Surg 1990; 50(4):553
- 11- Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, Li JY, Paragas N, Nicholas T et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006;15:442-449
- 12- Günaydın S, Yılmaz S. Ekstrakorporal devrelerin dizayn ve temel prensipleri enstrumantasyon. Editör: Demirkılıç U. Ekstrakorporal dolağım. Ankara. Eflatun Yayınevi. 2008:183-193.
- 13- Büket S, Engin Ç, Uç H, Ayık MF. Kardiyopulmoner Bypass. In: Paç M, Akçevin A, Aykut Ata S, Büket S, Sarıoğlu T, editor. Kalp ve damar cerrahisi. Ankara: MN Medikal ve Nobel; 2013.p.139-180
- 14- Saçar M, Güler A. Kalp Cerrahisinde Miyokardiyal Koruma Yöntemleri. Anatol J Clin Investing 2008;2(1):47-57
- 15- Atay Y, Okur FF, Ayık MF. Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. In: Paç M, Akçevin A, Aykut Ata S, Büket S, Sarıoğlu T, editor. Kalp ve damar cerrahisi. Ankara: MN Medikal ve Nobel; 2013.p.181-203

- 16- Atay Y, Okur FF, Ayık MF. Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. In: Paç M, Akçevin A, Aykut Ata S, Büket S, Sarıoğlu T, editor. Kalp ve damar cerrahisi. Ankara: MN Medikal ve Nobel; 2013.p.181-203
- 17- Saçar M, Güler A. Kalp Cerrahisinde Miyokardiyal Koruma Yöntemleri. *Anatol J Clin Investing* 2008;2(1):47-57
- 18- Büket S, Engin Ç, Uç H, Ayık MF. Kardiyopulmoner Bypass. In: Paç M, Akçevin A, Aykut Ata S, Büket S, Sarıoğlu T, editor. Kalp ve damar cerrahisi. Ankara: MN Medikal ve Nobel; 2013.p.139-180
- 19- Saçar M, Güler A. Kalp Cerrahisinde Miyokardiyal Koruma Yöntemleri. *Anatol J Clin Investing* 2008;2(1):47-57
- 20- Büket S, Engin Ç, Uç H, Ayık MF. Kardiyopulmoner Bypass. In: Paç M, Akçevin A, Aykut Ata S, Büket S, Sarıoğlu T, editor. Kalp ve damar cerrahisi. Ankara: MN Medikal ve Nobel; 2013.p.139-180
- 21- Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Greater T, Haverich A, Schlag G, Bosrt H. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.*1996; 61: 1714-1720.
- 22- Westaby S. Organ disfunction after cardiopulmonary bypass: a systemic inflammatory reaction induced by the extracorporal circuit. *Int Care Med* 1987; 13: 89-95.

- 23- Reeves G. C-reactive protein. *Aust Prescr* 2007; 30: 74–76.
- 24- Lin E, DO, Steve E. Calvano, PhD, and Stephen F. Lowry, MD, Flushing, NY, and New Brunswick, NJ. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-26.
- 25- Van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJH, Gouma DJ. Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg* 1998; 175: 311-16.
- 26- Duymaz H. Akut apandisitinin erken tanısında serum prokalsitonin düzeyi ile serum CRP düzeyinin karşılaştırılması. Kayseri 2005, uzmanlık tezi.
- 27- Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-692.
- 28- Sox HC, Liang MH: The erythrocyte sedimentation rate. *Ann Intern Med* 1986; 4: 515-523.
- 29- Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28:235– 243.
- 30- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111 : 1805–1812.
- 31- Reeves G. C-reactive protein. *Aust Prescr* 2007; 30: 74–76.
- 32- Reeves G. C-reactive protein. *Aust Prescr* 2007; 30: 74–76.

- 33- Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28:235– 243.
- 34- Reeves G. C-reactive protein. *Aust Prescr* 2007; 30: 74–76.
- 35- Levy MM, Fink MP, Marshal JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Coher J, Opal SM, Vincent JL, Rimsay G . 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003;29:350-358.
- 36- Meisner M. Procalcitonin: A new, innovative infection parameter. In: Michael Meisner (ed). *Biochemical and clinical aspects*. 23 tables, 3rd rev. and expanded edition. Stuttgart, New York, Thieme, 2000.
- 37- Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* 2002; 323: 17–29.
- 38- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jager L, Ranhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134:49– 55.
- 39- (Maisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. (Thieme, Stuttgart, New York), 2000.
- 40- Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49: 57-61.

- 41- Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır enfeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir belirteç: Prokalsitonin. *Flora* 1999; 4: 151-55.)
- 42- Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27: 34-5.)
- 43- Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2002; 20: 1-9.
- 44- Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3th ed. Georg Thieme Verlag. 2000: 1-196)
- 45- Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417–421.
- 46- Fernandez LA, Cubells LC, Tolosa VC, Rodriguez OJ, Garcia GJ, Vallet MA, Fernandez PJ. Use of procalcitonin in pediatric emergency department in the early detection of invasive bacterial infection in infants. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 321– 8.
- 47- Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* 2002; 323: 17–29.
- 48- Michalik DE, Duncan BW, Mee RBB, Worley S, Goldfarb J, Danziger-Isakov LA, Davis SJ, Harrison AM, Appachi E, Sabella C. Quantitative analysis of procalcitonin after pediatric cardiothoracic surgery. *Cardiol Young* 2006; 16: 48–53.

- 49- Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* 2002; 323: 17–29.
- 50- Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2006; 10 : R145.
- 51- Reinhart K, Karzai W, Meisner M: Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1193-1200.
- 52- Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999; 3: 45– 55.
- 53- Knaus W, Draper E, Wagner D, Zimmermann J. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818– 832.
- 54- Lin E, DO, Steve E. Calvano, PhD, and Stephen F. Lowry, MD, Flushing, NY, and New Brunswick, NJ. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-26.
- 55- Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998, 24: 680-684.

- 56- Taylor KM. SIRS – The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1607–1608.
- 57- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002;97:215-52.
- 58- Millar AB, Armstrong L, Van der LJ, et al. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1499-502.
- 59- Edmunds LH. İnflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;68:513-20.
- 60- Horton SB, Butt WW, Mullaly RJ, et al. IL-6 and IL-8 levels after cardiopulmonary bypass are not affected by surface coating. *Ann Thorac Surg* 1999;68:513-20.
- 61- İnan D. Genel Kavramlar, Arman D, Leblebicioğlu H. (eds.) Üriner Sistem İnfeksiyonlarının Tedavisi. Bilimsel Tıp Yayınevi Ltd. Şti, Ankara 2003: 9-15.
- 62- Özsüt H. İdrar Yolu İnfeksiyonları, Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (eds.) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti, İstanbul 2002: 1059-1064.

- 63- Swartz MN, Pasternack MS. Cellulitis and Subcutaneous Tissue Infections, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2005: 1172-1194
- 64- Aouifi A, Piriou V. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. Br J Anaesthesia. 1999; 83(4): 602-7.
- 65- Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. European Journal of Anaesthesiology. 1998; 15:202-209.
- 66- European Journal of Medical Research, 01 Dec 2000,5(12):530-536
PMID: 11147997
- 67- Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients, <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2175>
- 68- Sponholz, C., Sakr, Y., Reinhart, K. et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. Crit Care 10, R145 (2006). <https://doi.org/10.1186/cc5067>

69- Cheng, ZB., Chen, H. Higher incidence of acute respiratory distress syndrome in cardiac surgical patients with elevated serum procalcitonin concentration: a prospective cohort study. *Eur J Med Res* **25**, 11 (2020).
<https://doi.org/10.1186/s40001-020-00409-2>

70- Assessment of the Accuracy of Procalcitonin to Diagnose Postoperative Infection after Cardiac Surgery,
<https://doi.org/10.1097/01.anes.0000271871.07395.ad>

71- Şua Sümer, İbrahim Erayman, Emel Türk Arıbaş . [The role of procalcitonin, c-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and endotoxin in the early diagnosis and follow-up of local infections].
www.nobelmedicus.com/en/Article.aspx?M=314 [Access: Mayıs 31, 2010], English.

72- Procalcitonin and C-reactive Protein Measurements in the Early Diagnosis of Surgical Site Infections After Cesarean Section,
<https://doi.org/10.34087/cbusbed.794037>

73- Pnömoni ile son dönem böbrek yetmezliğine bağlı pulmoner konjesyon ayırıcı tanısında prokalsitoninin yeri, <http://hdl.handle.net/11727/1786>

74- Zhao, D., Zhou, J., Haraguchi, G. et al. Procalcitonin for the differential diagnosis of infectious and non-infectious systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *J Intensive Care* 2, 35 (2014).

<https://doi.org/10.1186/2052-0492-2-35>

