

Ameliyat Sonrası Septik Komplikasyonların Erken Belirlenmesinde C-Reaktif Protein'in Rolü

The Role of C-Reactive Protein in the Early Determination of Postoperative Septic Complications

Dr. Mustafa TURAN*, Dr. Şehsuvar GÖKGÖZ*
Dr. Cihan YILDIRIR*, Dr. Bahattin DALKILIÇ*, Dr. Nazif ELALDI**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
* Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
** Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
SİVAS

ÖZET: Serum CRP akut faz döneminde en belirgin artış gösteren akut faz reaktandır. Ameliyat sonrası (AS) 6 saat içinde yükselen CRP düzeyi ameliyat sonrası 3. günden itibaren ameliyat öncesi değerine düşmeye başlar. İnflamasyon içeren cerrahi komplikasyonlu hastalarda bu düşme gözlenmez ve CRP düzeyi yüksek kalır. Bu çalışmada hastanın enfeksiyonlara karşı yanıtını takip ederek ameliyat sonrası septik komplikasyonları tespit etmeyi amaçladık. Çalışmamızda, cerrahi müdahale yapılan 86 hastada septik komplikasyonları klinik olarak ortaya çıkmadan tespit etmek amacıyla ameliyat öncesi (AÖ) 1. günden ameliyat sonrası 12. güne dek günlük CRP takipleri yaptık. Hastaların 32'inde CRP düzeyi ameliyat sonrası yüksekliğini korudu veya hafif bir düşmenin ardından tekrar yükseldi, bu hastaların 24'ünde septik komplikasyon gelişti. 9 hastada septik komplikasyon mevcuttu, ancak CRP yükselmesi tespit edilmedi ve kültürlerinde bakteriyel bir nedene rastlanılmadı, komplikasyonlarda viral etiyoloji ön plandaydı. Tüm sonuçlar analiz edildiğinde CRP monitorizasyonunun %71 duyarlılık, %84 özgüllük, %75 pozitif tahmin değeri, %87 negatif tahmin değeri ve %79 güvenilirlik oranına sahip olduğu belirlendi. Bu bilgiler ışığında günlük CRP takiplerinin hastalardaki ameliyat sonrası inflamatuvar komplikasyonların daha erken teşhis edilmelerine yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.

surgery beginning on the 1st day preoperatively to 12th day postoperatively to determine the septic complications before they appear clinically. CRP level in 32 patients restored its postoperative level or increased after a small decrease; septic complication developed in 24 of these patients. 9 patients had septic complications but CRP increase was not observed and no bacterial cause was found in their cultures, viral aetiology was foremost in their complications. When all the results were analysed, it was determined that CRP monitorization had sensitivity of 72%, specificity of 84%, positive predictive value of 75%, negative predictive value of 87% and accuracy of 79%. In eight of these data we believe that daily CRP monitoring would be helpful in diagnosing earlier postoperative inflammatory complications.

Key Words: CRP, Sepsis, Trauma

Anahtar Kelimeler: CRP, Sepsis, Travma

SUMMARY: Serum CRP is an acute phase reactant that shows the most significant increase during acute phase period. The CRP level that increases within the 6th hour postoperatively, begins to decline to its preoperative value by 3rd day. This decline isn't observed in patients with inflammation concerning surgical complication and CRP level stays high. In this study we aimed to determine the postoperative septic complications by following patients' responses to infection. We have followed daily CRP level of 86 patients who had undergone

Bakteriyel sepsisin teşhisi ve tedavisi cerrahi kliniklerde halen ciddi bir problem teşkil etmektedir. Ameliyat sonrası (AS) hastalarda cerrahi uygulamanın kendisi de septik komplikasyonları maskeleyebilmektedir. Hastalarda AS ağrı, ateş, taşikardi, konfüzyon ve beyaz kürede yükselme olabildiği için bu tür bulguları olan hastalarda septik komplikasyon geliştiğini her zaman söyleyemeyiz. Teşhiste bu zorluk genellikle tanıda gecikmelere yol açabilmektedir. Bu gecikme yüksek morbidite ve morbititeye yol açar¹, bu sebeple bakteriyel sepsisin erken tanısı cerrah ve hasta açısından çok önemlidir.

YAZIŞMA ADRESİ: Dr. Mustafa TURAN
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 58140 SİVAS

Herhangi bir bakteriyel enfeksiyona karşı normal bir hastanın cevabı; lokal inflamasyon yanıtı ve sistemik yanıt şeklindedir. Sistemik yanıt, aktive olan makrofajlardan salınan interleukin 6 tarafından yönlendirilir, interleukin 6 karaciğerce sentez edilen akut faz proteinlerinin salınımını stimüle etmektedir.²

C-Reaktif protein (CRP) ve Serum Amiloid A proteini, akut faz döneminde en belirgin artış gösteren akut faz reaktanlarıdır. CRP'den bakteriyel sepsisin erken tanısı için yararlanılmaktadır. CRP'in normal kişilerde üst sınırı bellidir ve akut durumda ani bir yükselik kaydetmekte ve uyarının sona ermesiyle serum düzeyi normale inmektedir.^{2,3}

Serum CRP düzeylerinin düzenli aralıklarla ölçülmesinin inflamasyon ve/veya doku nekrozuna ilişkin ameliyat sonrası komplikasyonlarda yardımcı olduğu gösterilmiştir. Serum CRP düzeyi operasyon sonrası 6 saat içerisinde yükselmeye başlar, birinci gün pik yapar ve ameliyat sonrası üçüncü gün ameliyat öncesi düzeye doğru düşmeye başlar. İnflamasyonu içeren cerrahi komplikasyonlu hastalarda bu düşme gözlenmez ve CRP düzeyi yüksek kalır.^{4,5,6}

Bu çalışmada hastanın enfeksiyonlara karşı yanıtını takip ederek ameliyat sonrası septik komplikasyonları erken tesbit etmeyi amaçladık. Araştırmamızda, temiz-kontamine, kontamine veya kirli cerrahi işlem uygulanan 86 hastada septik komplikasyonlar klinik olarak ortaya çıkmadan tesbit etmek amacıyla AÖ 1. gün ve AS 12. güne dek günlük CRP takipleri yapıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 1995 ile Mayıs 1996 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ameliyat edilen hastaların 86'sı dahil edildi. American College of Surgeons⁷'in belirlediği kriterlere göre operasyonlar sınıflandırıldı (Tablo 1). Temiz operasyonlar AS düşük septik komplikasyonları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Hastalarda ameliyat öncesi 1. gün ve AS 12. günde ve hasta taburcu olduğu güne dek CRP takipleri yapıldı. Hastaların hergün en yüksek ve

ortalama ateşleri (°C) ve beyaz küreleri takip edildi. Septik komplikasyonlar; klinik bulgular, mikroskopik bulgular (Gram boyama, metilen boyama, idrarda mm³'de lökosit sayısı) ve kültürler ile tesbit edildi. Septik komplikasyon teşhislerini etkilememesi için hastaların CRP takip sonuçları hastalar taburcu olduktan sonra değerlendirildi.

TABLO 1: Ameliyatlarn sınıflandırılması

Sınıf	Örnek ameliyatlarn
Temiz ameliyatlarn	Tiroid, meme, fitik, splenektomi
Temiz kontamine ameliyatlarn	Kolesistektomi, ülser için gastrektomi, mekanik temizlik, yapılmış kolon ameliyatlarn, histerektomi
Kontamine ameliyatlarn	Başka bir girişim sırasında kolonun açılması, mide kanseri ameliyatında mide kapsamının batın boşluğuna akması, safra ameliyatında pü ile kirlenme
Kirli ameliyatlarn	Eski travmatik yaralar, (4 saatten eski, tüm organ perforasyonları ve peritonitli ortam)

Günlük CRP değerlerinin çalışmanın başlangıcında belirlediğimiz iki kritere uyması durumunda enfeksiyon tahmin özelliği olabileceğini varsıydık:

1. AS 3. ve 4. günlerdeki CRP düzeyleri AS 2. gündeki değerin %80'inden fazla ise,
2. AS 4. günden sonrasını takip eden iki günde CRP düzeyi 12 mg/L'den daha fazla ise,

Kanlar venöz yolla alındıktan sonra oda sıcaklığında en az bir saat bekletildi. CRP düzeyleri semi-kantitatif yöntem (AVITEX-CRP OMEGA DIAGNOSTICS UK, Kit:5012) ile ölçüldü.

TABLO 2: Ameliyatlarn anatomik bölgeleri

	Elektif	Acil
Kalın barsak	40	3
İnce barsak	2	1
Mide ve duodenum	4	1
Safra yolları	34	12

CRP tespitlerinin beş tane özelliği; duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri ve güvenilirlik oranları belirlendi (Tablo 3) ve bu sonuçlar % oranlarıyla bildirildi.

TABLO 3: CRP monitörizasyonunda değerlerin istatistiksel olarak yorumlanması

	Septik komplikasyonlar	
	Pozitif	Negatif
Pozitif CRP	a	b
Negatif CRP	c	d
Duyarlılık	$= \frac{a}{a+c}$	Özgüllük $= \frac{d}{b+d}$
Güvenilirlik	$= \frac{a+d}{a+b+c+d}$	
Pozitif tahmin değeri	$= \frac{a}{a+b}$	Negatif tahmin değeri $= \frac{d}{c+d}$

SONUÇLAR

Yaşları 22 ile 86 arasında değişen (ortalama 56) 42 erkek, 34 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümüne laparotomi yapıldı. Altı ameliyat acilen uygulandı. Tüm ameliyatların anatomik sınıflandırılması Tablo 2'de belirtilmiştir. 33 hastada septik komplikasyon tesbit edildi. 25 hastada 1 komplikasyon, 6 hastada 2 komplikasyon, 2 hastada 3 komplikasyon belirlendi. Bu komplikasyonlar sıklık sırasıyla yara enfeksiyonu¹⁷, idrar yolu enfeksiyonu⁸, pnömoni⁶, gastroenterit⁴, üst solunum yolu enfeksiyonu⁴, intravenöz problem², intra abdominal abse¹ ve bronşiolit¹.

CRP monitörizasyonunda değerlerin istatistiksel olarak yorumlanması Tablo 3'te gösterilmiştir. Hastaların 32'sinde CRP düzeyi yüksek seyretti ve bunların 24'ünde septik komplikasyon gelişti. CRP'si yüksek 8 hastada ise septik komplikasyon tesbit edilmedi (Tablo 4). 9 hastada da septik komplikasyon mevcuttu ancak CRP yükselmesi olmadı. Bu hastaların dördünde üst solunum yolu enfeksiyonu, bir tanesinde bronşiolit,

dördünde ise gastroenterit mevcuttu. Bu hastaların kültür ve yaymalarında bakteriyel bir nedene rastlanmadı. Bu komplikasyonlarda viral etioloji ön plandaydı. Operasyona normal CRP yanıtı ameliyat sonrası septik komplikasyonlara olan CRP yanıtından, negatif tahmin değeri ile ayrıldı ve negatif tahmin değeri %87 bulundu. Seri CRP ölçümlerinin tahmin değerleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

TABLO 4: Septik komplikasyonlar ve CRP değerlerinin yorumlanması

	Septik komplikasyonlar	
	Pozitif	Negatif
Pozitif CRP	24	8
Negatif CRP	9	45
Duyarlılık	$= \frac{24}{33} = \%72$	Özgüllük $= \frac{45}{53} = \%84$
Güvenilirlik oranı	$= \frac{69}{86} = \%79$	
Pozitif tahmin değeri	$= \frac{24}{32} = \%75$	Negatif tahmin değeri $= \frac{45}{54} = \%87$

Tüm sonuçlar analiz edildiğinde CRP takibinde %72 duyarlılık, %84 özgüllük, %75 pozitif tahmin değeri, %87 negatif tahmin değeri ve %79 güvenilirlik oranı tesbit edildi (Tablo 4). Bu değerler literatürle uyumludur.

TARTIŞMA

Enfeksiyon, doku hasarı, immünolojik tepkimele ve inflamatuvar süreçler, organizmada kısa sürede saatler ya da günler içinde ortaya çıkan sistemik bir yanıtı yol açar. Bir yandan metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik değişimler gelişirken bir yandan da ateş, granülositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artma, serum çinko ve demir düzeylerinde düşme, albumin sentezinde azalma, bazı plazma proteinleri sentezinde artma, vasküler permeabilite değişiklikleri gibi bulgular tabloya eklenir.^{8,9,10} Bu siste-

mik yanıtı genel olarak "akut faz yanıtı" bu dönemde plazma düzeylerinde artış ya da azalış görülen ve karaciğerde sentez edilen proteinlere "akut faz proteinleri" ya da "akut faz reaktantları" denir.²

CRP ilk kez Tillet ve Francis tarafından tanımlanmış ve pnömokok C, polisakkarit ile presipite olma yeteneğinden dolayı "C-Presipitin" adı verilmiştir.⁷ Önceleri antikor sanılan bu protein değişik inflamatuvar durumlarda kanda ortaya çıkan bir protein olduğunun saptanması ve C-Polisakkaridi ile tepkime verme özellikleri nedeniyle C-Reaktif protein olarak adlandırılmış ve purifiye edilmiştir. CRP mol ağırlığı 120.000 olan homogen bir proteindir, birbirine özdeş ve non-kovalen olarak bağlı, sıklıkla simetrik beş subünitten oluşmuştur.^{11,12}

CRP, immunoglobulinlerden antijenik yapı¹³, tersiyer strüktür ve homojenite ile bağlanma özellikleri (CRP, Ca+2 bağımlıdır) bakımından¹⁴ ayrılır, ancak, immunoglobulinler başlattığı kimi reaksiyonları başlatma yeteneğindedir.

Presipitasyon¹⁷, opsonizasyon¹⁵, aglutinasyon¹² ve kompleman aktivasyonu^{16,17} reaksiyonlarını CRP başlatabilir. Yine invitro çalışmalarda CRP'nin klasik kompleman yolunu aktive ettiği^{17,16} polimorfonükleer ve monosit fagositozuna yardımcı olduğu^{18,19} gözlenmiştir. CRP'nin normal serum düzeyi <5 mg/l'tir. Travma veya sepsis sonrası aktive olan makrofajlar hepatositleri akut faz reaktantı üretimi için stimüle eden interleukin 6'yı salgırlar ve sonuçta CRP 24 saatte 100 mg/l'ten daha fazla yükselir.² CRP'nin serum yarılanma ömrü 24 saatten daha azdır ve serum düzeyi uyarımının kesilmesiyle düşer. Operasyon sonrası septik bir komplikasyon gelişen hastada serum CRP düzeyleri aşağıdaki 2 seçenekten biridir. 1. CRP düzeyi operasyon sonrası artar ve düşmez. 2. CRP düzeyi operasyon sonrası artar ve normal olarak düşmeye başlar ancak septik komplikasyon nedeniyle tekrar artar.²

Cooke ve arkadaşları²⁰ inflamasyonun erken dönemlerinde (ilk 24 saat içinde) hızlı yanıt veren CRP ölçümlerinin, inflamasyonun tespit edilmesinde en uygun test olduğunu geç dönemlerde

(24 saatten sonra) ise eritrosit sedimentasyon hızı ve plazma viskozite ölçümleriyle değerlendirmeye gidilmesinin yararlı olacağını belirtmektedirler.

Viral enfeksiyonların hafif bir akut faz yanıtına neden olması, araştırmacıların CRP ölçümlerinin bakteriyel enfeksiyonların viral enfeksiyonlardan ayrılmasında yardımcı olabileceğini ileri sürmelerine neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda özellikle bakteriyel menenjitlerden viral menenjitleri ayırmada CRP'nin değeri gösterilmiştir.^{21,22}

Schentug ve arkadaşları²³ abdominal sepsis nedeniyle tedavi edilen 97 hastanın CRP düzeylerini takip etmişler ve hastalarda, CRP düzeyinin tahmin edildiği gibi düşmediği veya düşme sonrası tekrar yükseldiği, 2 türlü yanıt olduğunu ve abdominal enfeksiyonların tedavisine erken yanıtı takip etmede CRP ölçümlerinin faydalı olacağını bildirmişlerdir.

Buck ve arkadaşları da²⁴ yaptıkları bir çalışmada CRP ve interleukin-6 düzeylerinin günlük ölçümünün neonatal bakteriyel enfeksiyonların erken teşhisinde ideal bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Paajanen ve arkadaşlarının³ yaptıkları bir çalışmada akut pankreatitin şiddetinin erken belirlenmesinde CRP'nin tümör nekroz faktöründen çok daha yararlı olduğu gösterilmiştir.

Birçok nonseptik klinik durumlar da (tromboflebit, pulmoner emboli) CRP düzeylerini artırabilir.²⁵ Bazı septik komplikasyonlar da subklinik seyrettikleri veya hasta taburcu olduktan sonra ortaya çıkabildiklerinden ötürü çalışmada değerlendirme dışı kalabilmektedirler.²⁶ Bizim çalışmamızda da 32 hastada CRP düzeyi yüksek seyrederken bu hastaların 24'ünde septik komplikasyon tesbit ettik.

Operasyona normal CRP yanıtı ameliyat sonrası septik komplikasyonlara olan CRP yanıtından, negatif tahmin değeri %87 bulundu. Çalışmamızda CRP monitorizasyonunun duyarlılığını %72, özgüllüğünü %84, pozitif tahmin değerini %75 ve güvenilirlik oranını da %72 olarak belirledik.

Sonuç olarak söyleyebiliriz ki, ameliyat sonrası septik komplikasyon riski yüksek olan hastalarda günlük CRP ölçümlerinin hastalardaki septik komplikasyonların tahmin ve erken teşhis edilmesine yardımcı olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Pitcher WD, Musher DM: Critical importance of early diagnosis and treatment of intra-abdominal infection. *Arch Surg* 1982, 117:328-333.
2. Yenen Ş: Enfeksiyon hastalıklarında akut faz reaktanları. *Enfeksiyon Hastalıkları*, 1990/1991:21-41.
3. Paajanen H, Laato M, Jaakkola M, et al: Serum tumor necrosis factor compared with C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995, 82:271-273.
4. Fischer C, Gill C, Forrester MG, Nakamura R: Quantitation of acute phase proteins postoperatively: Value in detection and monitoring of complications. *Am J Clin Pathol*, 1976, 66:840-846.
5. Stahl WS: Acute phase protein response to tissue injury. *Crit Care Med* 1987, 15:545-550.
6. Zwart PM, Müller JE, Ebert B: C reactive proteins as infection parameter in clinically suspected postoperative infection after trauma surgery and orthopedic interventions. *Aktuelle Traumatol* 1994, 24:228-231.
7. Tillet WS, Francis T: Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930, 52:56-71.
8. Dinarello CA: The acute phase response. In: Wyngaarden JB, Smith Lh Jr, Eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 18th Ed. Philadelphia: WB Saunders 1988: 1527-1529.
9. Kushner I: The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982, 389:3948.
10. Whicher JT, Diczpe PA: Acute phase proteins. *Clin Immunol Allergy* 1985, 5:425-446.
11. Gotschlich EC, Edelman GM: C-reactive protein: A molecule composed of subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965, 54:558-566.
12. Osmand AP, Friedenson B, Gewurz II, Painter RH, Hofmann T, Shelton E: Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent Clt as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (Pentraxins). *Proc Natl Acad Sci USA* 1977, 74:739-743.
13. MacLeod CM, Avery OT: The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. II. Isolation and properties of the C-reactive protein. *J Exp Med* 1941, 73:183-190.
14. Gotschlich EC, Edelman GM: Binding properties and specificity of C-reactive protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967, 57:706-712.
15. Kindmark CO: Stimulating effect of C-reactive protein on phagocytosis of various species of pathogenic bacteria. *Clin Exp Immunol* 1971, 8:941-948.
16. Siegel J, rent R, Gewurz M: Interactions of C-reactive protein with the complement system: I. Protamine-induced consumption of complement in acute phase sera. *J Exp Med* 1974, 140:631-647.
17. Kaplam MLI, Volonakis JE: Interaction of CRP complexes with the complement system : 1. Consumption of human complement associated with the reaction of CRP with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides. Lecithin and sphingomyelin. *J Immunol* 1974, 112:2135-2147.
18. Ganrot PO, Kindmark CO: C-reactive protein: A phagocytosis-promoting factor. *Scand J Clin Lab Invest* 1969, 24:215-219.
19. Mortensen RF, Osmand AP, Lint TF, Gewurz H: Interaction of C-reactive protein with lymphocytes and monocytes: Complement-dependent adherence and hpagocytosis. *J Immunol* 1976, 117:774-781.
20. Cooke BM, Stuart J: Automated measurement of plasma viscosity by capillary viscometer. *J Clin Pathol* 1988, 41:1213-1216.
21. Clarke D, Cost K: Use of serum C-reactive protein in differentiating septic from aseptic meningitis in children. *J Pediatr* 1983, 102:718-720.
22. DeBeer FC, Kirsten GG, Gie RP, Beyers N, Strachan AF: Value of C-reactive protein measurements in tuberculous, bacterial and viral meningitis. *Arch Dis Child* 1984, 59:653-656.
23. Schentag JJ, O'Keiffe D, Marmion M, et al: C-reactive protein as an indicator of infection relapse in patients with abdominal sepsis. *Arch Surg* 1984, 119:300-304.
24. Buck C, Bundschu J, Gallati H, et al: Interleukin-6: A sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics*. 1994, 93:54-58.
25. Morley JJ, Kushner I: Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci* 1982, 389:406-148.
26. Mustard R, Bohnen J, Haseeb S, et al: C-reactive protein levels predict postoperative septic complications. *Arch Surg* 1987, 122:69-73.