

# Preoperatif Yüksek C-Reaktif Protein Seviyesi Kardiyak Cerrahi Sonrası İnfeksiyonu Yansıtır mı?

Süheyla Keser<sup>1</sup>, Önder Teskin<sup>1</sup>, Taner İyigün<sup>1</sup>, Ufuk Çiloğlu<sup>1</sup>, Batuhan Özay<sup>1</sup>,  
Gürkan Kömürcü<sup>1</sup>, Cem Arıtürk<sup>1</sup>, Sabri Dağsalı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

## Özet

**Amaç:** C- reaktif protein (CRP), inflamasyon veya doku hasarı sonrasında en hızlı yükselen ve iyileşme süresinde en hızlı düşen akut faz proteindir, preoperatif CRP düzeyinin ölçümü, kalp cerrahisi sonrası infeksiyon gelişme riski olan hastaları belirlemek için kullanılabilir.

**Yöntem:** Dr. Siyami Ersek Hastanesinde Ocak 2001-Mayıs 2001 arasında açık kalp cerrahisi yapılan ardışık 30 hasta prospektif olarak değerlendirilmeye alındı. Sürekli ateş takibi yapılan hastaların preoperatif, postoperatif 1.gün, 4. gün, 6. gün CRP değerlerine bakıldı. CRP immünoturbidimetrikal yöntemlerle bakıldı ve normal değeri 5mg/l ve altı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Postoperatif dönemde infeksiyon gelişen grubun preoperatif CRP değerlerinin (23.21±6.98), infeksiyon gelişmeyen gruptan (5.21±1.41) yüksek olduğunu gördük (p<0.001). 2 hastada yüzeysel yara yeri infeksiyonu, 3 hastada idrar yolu enfeksiyonu, 1 hastada pnömoni görüldü. Hastaların hiçbirinde ölüm görülmedi.

**Sonuç:** Preoperatif CRP değerlerinin ölçümü, operasyon sonrası gelişebilecek mortalite ve morbiditenin önceden önlem alınmasına katkıda bulunabileceğini gözönünde bulundurmak gerekir.

**Anahtar kelimeler:** Açık kalp cerrahisi, C-reaktif protein, infeksiyon

Cerrahpaşa Tıp Derg 2008; 39: 144-149

## Does preoperative high level C-reactive protein reflect infection after cardiac surgery?

### Abstract

**Objectives:** C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein which increases the fastest after inflammation or tissue injury and which decreases the fastest during recovery period. The measurement of the preoperative CRP level can be used for determining the risk for development of infection following cardiac surgery.

**Methods:** Thirty consecutive patients who had open cardiac surgery between January 2001 and May 2001 at Dr. Siyami Ersek Hospital were evaluated. The CRP levels of the patients whose temperature being followed up were measured preoperatively and in postoperative days 1, 4 and 6. The normal level for CRP was accepted to be 5 mg/l or less.

**Results:** We concluded that the preoperative CRP levels in the group who had infection postoperatively were higher than the group without infection (23.21±6.98 vs 5.21±1.41). Two patients had superficial wound infection, 3 had urinary tract infection and 1 had pneumonia. No death was detected.

**Conclusion:** It should be taken into account that the measurement of the preoperative CRP levels can contribute to prevent postoperative mortality and morbidity that might progress after surgery beforehand.

**Key words:** Open cardiac surgery; C-reactive protein; infection

Cerrahpasa J Med 2008; 39: 144-149

**K**alp cerrahisi sonrası görülen en önemli ve korkulan komplikasyonlardan biri infeksiyondur. İnfeksiyonun belirlenmesinde ve takibinde erken tanı önemli bir

rol oynamaktadır. C- reaktif protein (CRP), enflamasyon veya doku hasarı sonrasında en hızlı yükselen ve iyileşme süresinde en hızlı düşen akut faz proteindir [1,2,3]. Bu nedenle CRP, infeksiyonun belirlenmesinde diğer belirleyicilerden daha duyarlıdır[1]. Ayrıca yapılan birçok çalışmada aterosklerotik hastalıkların patogenezinde de rol oynadığı koroner arter hastalığında önemli bir

**Alındığı Tarih:** 04 Aralık 2008  
**Yazışma Adresi (Address):** Dr. Önder Teskin  
ASM Kalp ve Damar Cerrahisi Anadolu Cad. No.1 Bayramoğlu Çıkışı  
41400 - Gebze - Kocaeli  
**e-posta:** oteskin@hotmail.com

risk faktörü olduğu gösterilmiştir [4,5,6,7]. Bu nedenle preoperatif CRP düzeyinin ölçümü, kalp cerrahisi sonrası infeksiyon gelişme riski olan hastaları belirlemek için kullanılabilir.

## Gereç ve Yöntem

Dr. Siyami Ersek Hastanesinde Ocak 2001-Mayıs 2001 arasında açık kalp cerrahisi yapılan ardışık 30 hasta prospektif olarak değerlendirmeye alındı. 7 kadın ve 23 erkek hasta grubunu oluşturdu. Hastaların yaşı 31 ile 68 arasında idi. Tüm hastalara operasyondan 1 saat önce ve operasyondan 1 gün sonra profilaktik antibiyoterapi uygulandı. Sürekli ateş takibi yapılan hastaların preoperatif, postoperatif 1. gün, 4. gün, 6. gün CRP değerlerine bakıldı. CRP immünoturbidimetrikal yöntemlerle bakıldı ve normal değeri 5mg/l ve altı olarak kabul edildi. Hastalarda yara yeri infeksiyonu, akıntıdan alınan kültür sonucunun pozitif gelmesi üzerine belirlendi. İdrar yolu infeksiyonundan şüphelenen hastalardan alınan tam idrar tahlilinde lökosit ve bakteri saptanması üzerine yapılan kültürlerde her mililitrede 100.000'den fazla koloni saptanmasıyla infeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından tanı kondu. Çekilen akciğer grafilerinde infiltrasyon saptanan hastalardan alınan balgam kültürlerinde üreme olması sonucu akciğer

infeksiyonu tanısı kondu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm hastalar kardiyopulmoner by pass altında ve aortik kros klemp kullanılarak opere edildi, yapılan operasyonlar Tablo 2'de gösterildi.

**Tablo 2.** Hastalara yapılan cerrahi girişimler.

Operasyon	Hasta sayısı n: 30
AKBG	25
AKBG + MVR	1
MVR	1
MVR + Triküspid De Vega	2
AVR	1

**AKBG:** aorta koroner baypas greft **MVR:** mitral kapak replasmanı  
**AVR:** aort kapak replasmanı

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

	Hasta sayısı n: 30
Yaş	31-68
Cinsiyet (erkek)	23
Hipertansiyon öyküsü (n)	17
Sigara öyküsü (n)	18
Diabetes mellitus (n)	11
Atrial fibrilasyon (n)	2
Geçirilmiş stroke veya TIA (n)	1
Geçirilmiş myokard enfarktüsü (n)	2
Periferik vasküler hastalık (n)	3
Renal yetmezlik (n)	1

## Bulgular

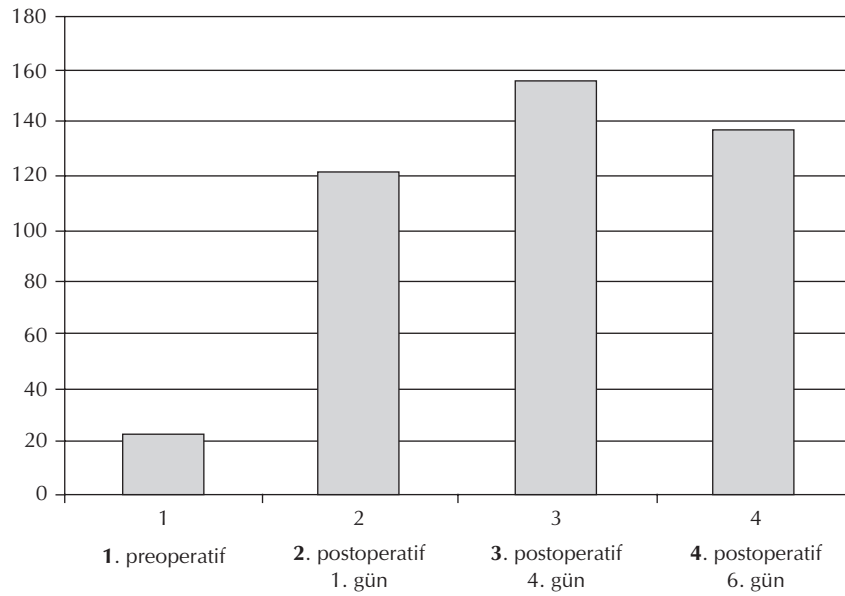
Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standard sapma) yanısıra grupların tekrarlayan ölçümlerinde Friedman testi, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney -U testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. İnfeksiyon varlığını etkileyen faktörler çoklu regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

## Tartışma

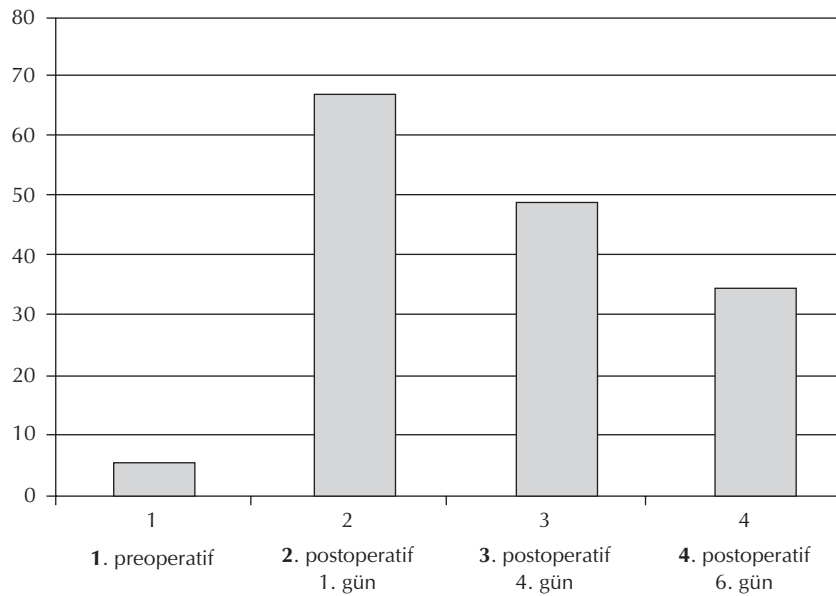
Operasyon öncesinde, infeksiyon gelişen grupta CRP düzeyi  $23.21 \pm 7.98$  mg/l iken, infeksiyon görülmeyen grupta CRP düzeyi  $5.21 \pm 1.41$  mg/l idi. Postoperatif 1. günde tüm hastalarda CRP düzeylerinde belirgin bir yükselme saptanmıştır (infeksiyon gelişen grupta  $120.85 \pm 7.98$ ; infeksiyon görülmeyen grupta  $66.88 \pm 14.25$ ). Ancak postoperatif 4. günde CRP düzeyinin infeksiyon grubunda hala yüksek seyretmesine rağmen, infeksiyon olmayan grupta düştüğü gözlenmiştir (Şekil 1, 2). Çalışmamızda 6 (%20) hastada postope-

ratif dönemde infeksiyon gözledik. İnfeksiyon olan 2 hastada Staf. aureus, 3 hastada gram(-) basil E. Coli, 1 hastada pseudomonos aeruginosa üredi (Tablo 3). Postoperatif dönemde infeksiyon gelişen grubun preoperatif CRP değerlerinin ( $23.21 \pm 6.98$ ), infeksiyon gelişmeyen gruptan ( $5.21 \pm 1.41$ ) yüksek olduğunu gördük ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4). İnfeksiyon gelişen grupta hastane-

de kalma süresinin ( $8.29 \pm 0.49$  gün), infeksiyon gelişmeyen gruptan ( $6.70 \pm 1.20$ ) daha uzun olduğunu gördük. İnfekte 6 hastanın 3'ü 60 yaş üzeri idi, 60 yaş üzeri 1 hastaya AKBG + MVR yapıldı hastamızda postoperatif pnömoni görüldü. Yine infekte 5 hastada diyabetes mellitus (DM) vardı. Yaptığımız çalışmada, çoklu regresyon analiz testine göre postoperatif infeksiyon geliş-



Şekil 1. İnfeksiyon görülen gruptaki CRP değerleri.



Şekil 2. İnfeksiyon görülmeyen gruptaki CRP değerleri.

mesinde yüksek CRP düzeyi ile birlikte yaşın (60 yaş üzeri) ( $p<0.01$ ), uzamış kros klemp zamanının ( $p<0.01$ ) ve diabetes mellitusun ( $p<0.01$ ) birer risk faktörü olduğunu belirledik. İnfeksiyon olan hastaların sadece birinde ciddi infeksiyon mevcuttu, pnömoni tanısı konan hasta medikal tedavi ile infeksiyonu kontrol altına alındı. Hastaların hiçbirinde ölüm görülmedi.

## Sonuç

Açık kalp cerrahisini takiben görülen infeksiyon ciddi bir durumdur. Erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. İnfeksiyonun daha önce belirlenmesini sağlayacak bazı parametreler araştırılmıştır [8], ancak CRP'nin Tillet tarafından bulunmasından sonra bu proteinle ilgili çalışmalar arttı [9]. Akut faz proteinleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, inflamasyon ve doku hasarını belirlemede CRP'nin daha değerli olduğunu göstermiştir [10]. CRP inflamasyon ve doku hasarını takiben en hızlı yükselen ve iyileşme döneminde de seviyesi en hızlı düşen akut faz proteindir. Bu nedenle CRP, infeksiyonun sensitif belirleyicisi olarak kabul edilir [11,12]. Preoperatif

dönemde proinflamatuvar reaksiyonlar ve antiinflamatuvar reaksiyonlar, kardiyak operasyonlardan sonra inflamatuvar cevabın derecesini ve hastanın klinik gidişini belirleyen önemli etkenlerdendir [13]. Cerrahi sonrası hem antiinflamatuvar ve hem de proinflamatuvar sitokinler artar [14]. İnfamatuvar cevabın derecesi yalnızca cerrahi prosedür tarafından belirlenmez, hastaya ait intrinsik faktörler de olaya katılır. Bir hücrenin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörleri salgılaya yeteneği önceki durumdan etkilenir [15]. Dolayısıyla, preoperatif dönemde CRP düzeyi yüksek olan hastalarda, kronik olarak aktive edilmiş immün hücreler veya kronik olarak aktive edilmiş inflamasyon, proinflamatuvar mediatörlere yetersiz cevapla sonuçlanır. Sonuç olarak perioperatif dönemde immün sistem yeniden düzenlenir ve bu hastalarda infeksiyon gelişme riski yüksektir [16]. Fransen ve ark. [16] yaptıkları çalışmada, postoperatif dönemde infeksiyon gelişen hastalarda preoperatif CRP düzeyini diğer hastalara oranla çok yüksek bulmuşlardır: Diğer bir çalışmada kalp cerrahisi uygulanan 100 hastada preoperatif dönemde CRP düzeyleri yüksek seyreden hastalarda postoperatif dönemde infeksiyonun sık görüldüğünü belirtmişlerdir [17]. Miholic ve ark. [18] CRP ve alfa-1 asit glikoprotein ölçümleri yaparak mediastinit gelişme riskini önceden belirlemeye çalışmışlar ve diğer çalışmalarla uyumlu olarak bu değerlerin yüksekliğinin bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Yine Boeken ve ark. [19], preoperatif yüksek CRP düzeylerinde, kardiyopulmoner by pass sonrası septik komplikasyona sık rastlandığını göstermişlerdir. CRP düzeyleri kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörüdür [20,21]. CRP seviyesi yüksek ise iskemik kalp hastalığı riski de yüksektir [22,23,24]. Akut miyo-

**Tablo 3.** Hastalarda görülen infeksiyonlar.

İnfeksiyon tipi	Hasta sayısı	Etken organizma
Yüzeysel sternal yara infeksiyonu	2	Staf. aureus
İdrar yolu infeksiyonu	3	Gr(-) basil, E.coli
Pnömoni	1	Pseudomonas aeruginosa

**Tablo 4.** Alkolik gebe sıçanlarda gebeliğin 17. günü (3. evre) İmmün parametrelerin kendi kontrol grupları ile karşılaştırılması. Veriler ortalama  $\pm$  SD şeklinde verilmiştir.

	Preoperatif CRP	Postoperatif 1. gün CRP	Postoperatif 4. gün CRP	Postoperatif 6. gün CRP	Fr	p
İnfeksiyon var	23.21 $\pm$ 6.98	120.85 $\pm$ 7.98	155.57 $\pm$ 19.94	137.14 $\pm$ 16.18	21	<0.0001
İnfeksiyon yok	5.21 $\pm$ 1.41	66.88 $\pm$ 14.25	48.87 $\pm$ 8.16	34.60 $\pm$ 8.77	65.56	<0.0001
Z	-5.38	-3.94	-3.95	-3.85		
P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		

kard infarktüsünden sonra CRP seviyelerinin yüksekliği infarkt sahasının yaygınlığı ile uyumludur [25]. CRP seviyeleri yüksek seyreden stable veya unstable anginası olan hastalarda mortalite morbidite diğerlerine oranla daha yüksektir. [26] Cappabianca ve ark. [27] kardiyak cerrahiye giden hastalarda CRP seviyelerinin 0.5 mg/dl veya daha fazla olmasının postoperatif infeksiyon ve hastane mortalitesi için yüksek risk oluşturduğunu belirtmişlerdir. Yine yüksek preoperatif CRP değerlerinin cerrahi düzeltme olmasına rağmen orta dönem sağ kalım oranı için ve kardiyak nedenli geri hastane yatışları için bağımsız bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir [27]. Açık kalp cerrahisi sonrası ilk günlerde CRP, kompleman ve CRP-kompleman kompleksinin seviyelerindeki değişiklikler lökositöz, ateş, aritmi oluşumuna iştirak eder. Bu yüzden preoperatif CRP düzeyleri, postoperatif komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak kullanılabilir. Biz de yaptığımız çalışmada diğer çalışmalarla uyumlu olarak preoperatif CRP değerleri yüksek olan hastalarda, postoperatif infeksiyon riskini yüksek bulduk. Postoperatif infeksiyonun klasik risk faktörlerinden olan yaş, kadın cinsiyet, diabetes mellitus, kardiyopulmoner bay-pas süresinin uzunluğu gibi faktörlerle birlikte yüksek CRP düzeyleri prediktif belirleyici olarak kullanılabilir. Preoperatif CRP değerlerinin ölçümü, operasyon sonrası gelişebilecek mortalite ve morbiditenin önceden önlem alınmasına katkıda bulunabileceğini gözönünde bulundurmak gerekir. Preoperatif yüksek CRP değerleri bulunan hastalar, eğer acil operasyon planlanmıyorsa, daha kapsamlı araştırılarak, infeksiyon yönünden risk oluşturabilecek faktörler belirlenerek bunların ortadan kaldırılmasına olanak sağlayabiliriz. Preoperatif kolaylıkla ölçülebilen CRP değerlerinin hem hastanede kalış süresine hem de uygulanan tedavi maliyetine pozitif olarak katkı sağlayabileceği de unutulmamalıdır.

## Kaynaklar

1. Kragstbjerg P, Holmberg H, et al. Serum concentrations of interleukin-6, tumor necrosis factor-alfa and C-reactive protein in patients undergoing major surgery. *Eur J Surg* 1995; 161: 17-22.
2. Ohzato H, Yoshizaki K, et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111: 201-209.
3. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1: 653-657.
4. Ridker PM, Cushman M, et al. Plasma concentrations of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-428.
5. Zouki C, Beauchamp M, et al. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selection by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest* 1997; 100: 522-529.
6. Sablotzki A, Borgermann J, et al. Lipopolysaccharide-binding protein (LPB) and markers of acute-phase response in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 273-278.
7. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 468-469.
8. Fischer CL, Gill C, et al. Quantitation of 'acute-phase proteins' postoperatively: value in detection and monitoring of complications. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 840-846.
9. Pepys MB. C-reactive protein. *Lancet* 1982; 1: 653-657.
10. Verkkala K, Valtonen V, et al. Fever, leucocytosis and C-reactive protein after open heart surgery and their value in the diagnosis of postoperative infection. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1987; 35: 78-82.
11. Dupond JL, Wazieres B, et al. Neutrophilic leucocytosis of systemic or bacterial origin: discriminative C-reactive protein? *Rev Med Interne* 1990; 11: 289-292.
12. Rose PE, Johns SA, et al. Serial study of C-reactive protein during infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1981; 34: 263.
13. Deng MC, Wiedner M, et al. Arterial and venous cytokine response to cardiopulmonary bypass grafting. *Eur J Cardiovasc Surg* 1995; 9: 22-29.
14. Wan S, Marchant A, et al.. Human cytokine response to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 469-477.
15. Szabo G, Kodys K, et al. Elevated monocyte interleukine-6 production in immunosuppressed trauma

- patients. Role of FcγRI cross-linking stimulation. *J Clin Immunol* 1991; 11: 326-335.
16. Fransen EJ, Maessen JG, et al. Enhanced preoperative C-reactive protein plasma levels as a risk factor post-operative infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 134-138.
  17. Ghoneim TMA, Path MRC, et al. Serial C-reactive protein measurements in infective complications following cardiac operation: evaluation and use in monitoring response to therapy. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 166-174.
  18. Miholic J, Hudec M, et al. Early prediction of deep sternal wound infection after heart operations by alpha-1 acid glycoprotein and C-reactive protein measurements. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 429-432.
  19. Pova P, Almedia E, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-1056.
  20. Haverkate F, Thompson SG, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
  21. Berk BC, Weintraub WS, et al. Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-172.
  22. Lagrand KW, Visser CA, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 1999; 100:96-102.
  23. Cermak J, Key NS, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-520.
  24. Liuzzo G, Biasucci LM, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
  25. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
  26. Ascherio A, Willett WC, et al. Dietary iron intake and risk of coronary disease among men. *Circulation* 1994; 89: 969-974.
  27. Cappabianca G, Paparella D, et al. Preoperative C-reactive protein predicts mid-term outcome after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2170-2178.