



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA
SERUM PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ VE
BUNUN MORTALİTE VE MORBİDİTE İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa DENİZ

Antalya, 2016



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

AÇIK KALP CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA SERUM PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ VE BUNUN MORTALİTE VE MORBİDİTE İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa DENİZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nursel ŞAHİN

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, bilgi, deneyim ve görüşlerinden faydalandığım, başta Prof. Dr. Nursel ŞAHİN olmak üzere tüm hocalarıma,

Birlikte emek vererek zorlu çalışma şartlarında pek çok şeyi paylaştığımız asistan arkadaşlarım ve uzmanlarımıza

Çalışma ortamımızda bize her zaman yardımcı olan anestezi teknikeri arkadaşlarımıza, yoğun bakım hemşirelerimize, yoğun bakım personeline ve bölüm sekreterliğinde çalışan arkadaşlarımıza,

Hayatımın her döneminde yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen annem, babam ve kardeşime,

Asistanlık dönemimde hayatıma giren ve sevgi ve desteğini esirgemeyen eşim İlknur'a

Sonsuz teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Hastalıkları	3
2.1.1. Koroner arter hastalığı	3
2.1.2. Kalp kapak hastalıkları	7
2.1.3. Kalp yetersizliği	12
2.2. Kardiyopulmoner Bypass	21
2.2.1. KPB sonucu ortaya çıkan inflamatuvar değişiklikler	22
2.2.2. KPB'nin organlar üzerine olan etkileri	24
2.3. Prokalsitonin (PCT)	25
2.3.1. Prokalsitonin molekülünün yapısı ve sentezi	25
2.3.2. Prokalsitonin ölçüm yöntemleri	28
2.3.3. Prokalsitonin üzerine ortam koşullarının etkisi	30
2.3.4. Prokalsitonin fonksiyonları	30
2.3.5. Prokalsitonin klinik kullanımı	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Anestezi	41
3.2. Postoperatif Bakım	42
3.3. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	63
6. ÖZET	75
7. ABSTRACT	79
8. KAYNAKLAR	83

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACC	American College of Cardiology
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACT	Activated Clotting Time
ADHERE	Acute Dekompansated Heart Failure Nationel Registry
AF	Atrial Fibrilasyon
AHA	American Heart Association
ARB	Anjiotensin II Reseptör Blokeri
ARDS	Akut Respiratuvar Distress Sendromu
AS	Aort kapak darlığı
ASA	Amerikan Anestezistler Cemiyeti
AY	Aort Kapak Yetmezliği
BIS	Bispetral Index
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BSD	Bridge to Desicion
BTR	Bridge to Recovery
BTT	Bridge to Transplantation
BUN	Kan Üre Azotu
CABG	Koroner Arter Bypass Greftleme
CK-MB	Kreratin Kinaz MB
CO	Kardiyak Output
CRP	C Reaktif Protein
DKMP	Dilate Kardiyomiyopati
DKY	Diyastolik Kalp Yetmezliği
DM	Diabetes Mellitus
DT	Destination Therapy

ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenatörü
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elktrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ES	Eritrosit Suspansiyonu
FDA	Food and Drug Administration
HCO₃	Bikarbonat
INR	International Normalized Ratio
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IU	International Unit
İABP	İntra Aortik Balon Pompası
İKMP	İskemik Kardiyomiyopati
İv	İntravenöz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPB	Kardiyo Pulmoner Bypass
KY	Kalp Yetersizliği
LV	Sol Ventrikül
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı
MAC	Minimum Alveolar Konsantrasyon
MDD	Mekanik Dolaşım Desteği
MI	Miyokard Infarktüsü
MP	Mallampati
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Mitral Kapak Darlığı
MY	Mitral Kapak Yetersizliği
NIRS	Near Infra-Red Spektroskopi
NP	Natriüretik Peptid
NT-pro-BNP	N Terminal pro-BNP

NYHA	New York Heart Association
OAB	Orta Arter Basıncı
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PAK	Pulmoner Arter Kateteri
pCO₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PCT	Prokalsitonin
PCWP	Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
PEEP	Ekspirasyon Sonu Pozitif Basıncı
pO₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
PTCA	Perkütan Transluminal Koroner Anjioplasti
PVR	Pulmoner Vasküler Direnç
RV	Sağ Ventrikül
RVAD	Sağ Ventrikül Destek Cihazı
SKB	Sistemik Sistolik Kan Basıncı
SKY	Sistolik Kalp Yetersizliği
sPAB	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
SpO₂	Periferik Oksijen Satürasyonu
SVB	Santral Venöz Basınç
SVH	Serebro Vasküler Hastalık
SVR	Sistemik Vasküler Direnç
TAH	Total Yapay Kalp
TDP	Taze Donmuş Plazman
TEE	Transözefagial Ekokardiyografi
VF	Ventriküler Taşikardi
VT	Ventriküler Fibrilasyon
VYA	Vücut Yüzey Alanı

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İskemik kalp hastalığı risk faktörleri	4
2.2. Kalp yetersizliği tanısı	13
2.3. Kalp yetersizliği evreleri ve uygun tedavi yöntemleri (AHA/ACC kılavuzu)	15
2.4. Kalp yetersizliğinin tedavisi	17
2.5. Kalp transplantasyonu: Endikasyonlar ve kontrendikasyonlar	19
4.1. Grupların yaş ortalaması	44
4.2. Grupların EF ölçümleri	45
4.3. Grupların cinsiyet farkları ortalama yüzdelik değerleri	46
4.4. Grupların sistolik kan basıncı değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	47
4.5. Grupların orta arter kan basıncı değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	47
4.6. Grupların diyastolik kan basıncı değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	47
4.7. Grupların santral venöz basınç değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	48
4.8. Grupların kalp atım hızı değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	50
4.9. Grupların kan şekeri değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	51
4.10. Grupların laktat değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	52
4.11. Grupların hemoglobin değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	53
4.12. Grupların değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	54
4.13. Grupların İOAVE süre, KPB süresi, cross klemp süresi ve anestezi süresi değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler	56

4.14.	Her grup için prPCT, P1PCT ve P2PCT prokalsitonin değerleri arasındaki farklar	57
4.15.	P1PCT ölçümü yüksek olan ve olmayan hastaların Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi, Yoğun Bakım Süresi ve Hastanede Yatış Süresine göre farkları	59
4.16.	P2PCT Ölçümü yüksek olan ve olmayan hastaların Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi, Yoğun Bakım Süresi ve Hastanede Yatış Süresine göre farkları	59
4.17.	Üç grup için mva süresi, anestezi süresi, cross klemp süresi, pompa süresinin CRP ile ilişkisi	60
4.18.	Grupların İOAVE, KPB, CK ve Anestezi süreleri ile PCT düzeylerinin ilişkisi	61
4.19.	Prokalsitonin düzeylerinin postoperatif genel komplikasyon gelişimi ile ilişkisi	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü	26
2.2. Prokalsitonin ölçüm yöntemi	28
2.3. Prokalsitonin ölçüm yöntemi	29
2.4. Farklı cerrahi türlerinin prokalsitonin konsantrasyonlarına etkisi	38
4.1. Olguların cerrahi tiplerine göre gruplandırılması	44
4.2. Grupların yaş ortalaması	45
4.3. Grupların EF ölçümleri	45
4.4. Grupların cinsiyet farkları ortalama yüzdelik değerleri	46
4.5. Grup I SKB, OAB, cDKB ve SVB değerleri	48
4.6. Grup II'nin SKB, OAB, DKB ve SVB değerleri	49
4.7. Grup III SKB, OAB, DKB ve SVB değerleri	50
4.8. Grupların kalp atım hızı değerleri	51
4.9. Kan şekeri değerleri	52
4.10. Grupların laktat değerleri	53
4.11. Grupların hb değerleri	54
4.12. Grupların hematokrit değerleri	55
4.13. Grupların İOAVE süre, KPB süresi, cross klemp süresi ve anestezi süresi değerleri	56
4.14. Grupların prPCT, P1PCT ve P2PCT değerleri	58

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Açık kalp cerrahisinde preoperatif değerlendirme, peroperatif izlem ve postoperatif komplikasyonlar ve bunların takibi perioperatif mortalite ve morbiditeyi önlemede son derece önemlidir. Hastanın yaşı, ek hastalıklarının varlığı, hastanın fonksiyonel kapasitesi, uygulanacak cerrahinin tipi ve süresi de bir o kadar önem kazanır. Anestezist ve cerrahın preoperatif hazırlığı, perioperatif monitörizasyon ve postoperatif yaklaşım erken dönemde gelişebilecek olası komplikasyonların önlenmesinde rol oynar. Açık kalp cerrahisinde perioperatif miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği tanısında EKG, hemodinamik monitörizasyon, CK-MB, troponinler ve BNP yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu belirteçler erken postoperatif dönemde uzayabilecek kardiyovasküler destek, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ve beklenen mortalite ve morbiditeyi, tespit etmede oldukça fayda sağlamaktadır. Kardiyak spesifik belirteçlerin yanında açık kalp cerrahisinin sistemik etkilerini saptamak için birçok enflamasyon belirteci kullanılmaktadır. Bu tespitler beklenen komplikasyonları tahmin etmemizin yanı sıra mortalite, morbidite, hastanede kalış süresi, özellikle riskli hastaların hastane maliyetlerini öngörmemize olanak verir. Enfeksiyona spesifik bir belirteç olan prokalsitoninin kalp cerrahisi, kalp dışı cerrahi, multitravma ve çeşitli enflamatuvar durumlarda kanda yüksek seviyelerde tesbit edilmiştir. Açık kalp cerrahisini off pump veya KPB'la geçiren hastalarda serum PCT düzeylerini ve seyrini inceleyen çalışmalar yapılmış; serum PCT düzeylerinin cerrahi değişkenlere göre seyri, yoğun bakımda kalış, hastanede kalış, postoperatif inotropik ajan ihtiyacı ve postoperatif komplikasyonlarla ilişkisi araştırılmıştır.

Normal insanlarda serum PCT düzeyi 0,05 ng/ml'nin altındadır. PCT'nin 0,5 ng/ml'nin üzerindeki düzeyleri başta bakteri endotoksini olmak üzere bazı inflamatuvar süreçlerde tanı koydurucu değer taşımaktadır. Açık kalp cerrahisinde PCT'nin araştırıldığı çalışmalarda; başta cerrahi türü, özellikle nonfizyolojik yüzeyle temasın olduğu KPB süresi, miyokardiyal iskemiye sebep olabilecek uzamış aortik cross-klemp süresi, total cerrahi süre ve intraoperatif inotropik ajan ihtiyacının doğması gibi durumlar araştırılmıştır.

Kliniğimizde açık kalp cerrahisinde KPB ile CABG, kalp kapak cerrahisi ve LVAD implantasyonu sık yapılmaktadır. Literatür taramamızda postoperatif

komplkasyon, mortalite ve morbiditeyi tanımada serum PCT düzeylerinin önemli olduğu bilinmektedir. Cerrahinin tipi, KPB süresi ve cerrahinin kompleksliği ile serum PCT düzeylerinin orantılı olduğu vurgulanmaktadır. Yaptığımız taramalarda CABG, kalp kapak cerrahisi ve pediatrik kardiyak cerrahi ile ilgili çalışmalar çok sayıda mevcut iken LVAD implantasyonunun serum PCT düzeyleri ile olan ilişkisini araştıran sadece 1 çalışmaya rastladık ve çalışmamıza kliniğimizde oldukça fazla sayıda yapılan LVAD implantasyonunun serum PCT düzeylerine etkisini belirlemeyi amaçladık. Ayrıca cerrahi sırasında yakın hemodinamik takip yapılarak hemodinamik stabilitenin PCT düzeyleri ile ilişkisi olup olmadığını araştırmayı, sık kullanılan bir belirteç olan CRP'in yaptığımız çalışmadaki hastaların PCT düzeyleri ile olan ilişkisini bulmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Hastalıkları

2.1.1. Koroner arter hastalığı

KAH'nın primer patofizyolojik etkisi koroner arter ağacındaki bir ya da daha fazla damarda ateroma bağlı olarak gelişen daralmaya ya da obstrüksiyona bağlı olarak miyokardın oksijen gereksinimi ve miyokarda oksijen sunumu arasındaki dengenin bozulmasıdır.

Ateroskleroz batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir. Aterosklerozun yaygın olmasının önemli bir sonucu, herhangi bir arteriyel bölgede bir olay yaşandıktan sonra diğer bölgelerin de gelişebilecek olaylar açısından risk altında olmasıdır (1). Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakası ile sınırlıdır. Bu tabaka, lipitler ve enflamatuar hücreler tarafından infiltrate olur ve değişik derecelerde fibrosiz gelişir (2). Ateroskleroz sürecine katkıda bulunan risk faktörleri; sistemik olması nedeni ile sürece ters düşmektedir. Bu durum sistemik risk faktörleri ile lokal faktörlerin uyum içinde hareket etmesi gerektiği açık bir biçimde göstermektedir. Bu lokal faktörlerden biri, kan akımı tarafından oluşturulan shear stresidir. Aterosklerozun klinik semptomları, plak gelişmesi ve büyümesinden ziyade oluşmuş plağın dejenerasyonu ve yırtılması ile oluşmaktadır. Akut miyokard enfarktüs ve kararsız angina vakalarında, plaklar hemen her zaman rüptüre olmuşlar ve üzerlerinde trombüs oluşmuştur.

Aterosklerozun tedavisi; primer olarak plak gelişimine aday bireyleri erken tespit etmek, sebep olan risk faktörlerini azaltmak, hastalık gelişmiş olan hastalarda plak stabilizasyonuna yoğunlaşma şeklinde olmalıdır. Lipit düşürücü ilaçlar ile yapılan çalışmalardan elde edilen deneyimlerde plak stabilizasyonunun kardiovasküler olayları azaltan major bir faktör olabileceğini de göstermektedir (3-8).

Tablo 2.1. İskemik kalp hastalığı risk faktörleri (9, 10).

Sabit Risk Faktörleri	Varsayılan Risk Faktörleri	Major Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri
Yaş Cinsiyet Aile öyküsü Etnik grup Vasküler hastalık	Lipoprotein (a) Homosistein Obezite Sosyal faktörleri Pıhtılaşma faktörleri A tipi kişilik Eksojen östrojen Alkol Enfeksiyon	Sigara Hipertansiyon Hiperkoleserolemi Sedanter yaşam tarzı Diabetes mellitus

İskemik kalp hastalığının klinik bulguları; anjina, miyokard enfarktusu, iskemik kardiyomiyopati ve ani ölüm şeklinde ortaya çıkabilir.

Anjina pectoris: Birçok tipi tanımlanmıştır.

- 1. Stabil anjina:** Miyokardın oksijen gereksiniminde artış oluşturan bir durumda (ekzersiz, anksiyete), miyokarda yeterli oksijenin sunulamaması durumunda oluşan iskemiye bağlı ağrı tipidir. İstirahat veya medikasyon ile sonlanır.
- 2. Stabil olmayan anjina:** Göğüs ağrısı giderek daha az ekzersiz ile ve ileri dönemlerde istirahatte ortaya çıkmaya başlar, enfarktus bulgusu yoktur. Ancak bu olgular miyokard infarktusu için yüksek risk taşımaktadır ve acil revaskularizasyon için değerlendirilmelidirler.
- 3. Ekivalan anjina:** Miyokard iskemisi seyrek olarak göğüs ağrısı dışında, dispne veya kolay yorulma gibi bulgular ile de kendini gösterebilir. Bu durum, sol ventrikülde iskemiye bağlı olarak gelişen geçici iskemiye bağlıdır.
- 4. Prinzmetal veya varyant anjina:** Göğüs ağrısı, EKG’de koroner arter spazmına bağlı olarak ortaya çıkan ST değişiklikleri ile birliktedir. Vazodilatör tedaviye iyi yanıt verir, fakat bu olguların %50’sinde koroner ateromatöz lezyon olduğu gösterilmiştir.

Sessiz iskemi

KAH’larındaki iskemik atakların önemli bir bölümü asemptomatiktir. Ancak EKG, talyum görüntüleme ve ekokardiyografi teknikleri ile gösterilebilir.

Miyokard infarktüsü

Miyokard infarktüsü (MI) genellikle bir epikardial koroner arterin akut trombotik oklüzyonu nedeni ile oluşur. Miyokard dokusunda kayıpla ilişkili olduğu için, akut koroner sendromun habis bir şeklidir. total koroner oklüzyon 30 dakika içinde miyokard hücre nekrozuna yol açar. Koroner aterosklerotik hastalık akut MI'ı olan hastaların neredeyse tümünde altta yatan nedendir. Başlatıcı olay hastalıklı arter duvarında plağı saran ve atromu arter lümeninden ayıran plak kapsülü bütünlüğünün kaybolması sonucu ortaya çıkan bir çatlak veya fissür oluşumudur (11). Akut MI'da tedaviye hastaya ulaşırken hemen başlanır. Tromboliz veya kateter laboratuvarına ulaşana kadar destek tedavi ile oksijen verilmeli, aspirin çiğnetilmelidir, analjezi ve anksiyete azalmasına yönelik sublingual nitrat ve gerekli ise morfin verilmeli, iskemi genişliğinin ve ağrının azaltılmasına yönelik beta bloker verilebilir. Hastaneye ulaşan hastalar kliniklerine mevcut imkanlara göre endikasyon ve kontendikasyonlara göre reperfüzyon tedavisine alınmalıdır. Semptomların başlamasından ilk 12 saat içinde hastaneye başvuran ST elevasyonlu hastaların tümünde reperfüzyon düşünülmelidir (12).

Ani ölüm

VT veya VF herhangi uyarıcı bir semptomu izlemeksizin ve enfarktüse bağlı olmaksızın gelişir.

Koroner arter baypas cerrahisi

Koroner arter hastalarında tedavinin başlıca iki amacı vardır:

1. Koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortaliteyi önlemek,
2. Yaşam kalitesini arttırmak üzere semptomların ortadan kalkmasını sağlamak.

Bu amaçla uygulanan tedavi modelleri arasında antiplatelet tedavisi veya antikoagülasyon, beta blokerler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, egzersiz, sigarayı bırakma, hiperlipidemi tedavisi, kan basıncı regülasyonu ve koroner arter cerrahisi bulunmaktadır. CABG cerrahisi, ciddi koroner hastalığı olanlarda mortaliteyi azaltmaktadır.

Koroner cerrahisinin endikasyonları

1. Anginanın tıbbi veya invazif tedavi ile giderilmesinde başarısızlık,
2. Sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş semptomatik 3 damar hastaları,
3. Sol ana koroner hastaları (>%50),
4. Postinfarktüs anjina,
5. Kardiyojenik şok ile beraber akut miyokard infarktüsü,
6. Angioplastik akut tıkanma,
7. Ameliyat sonrası semptomların tekrarlaması (13).

Koroner cerrahisinin kontrendikasyonları

Rolatif kontrendikasyonlar; Stabil anjina pektoris + tek damar (sağ koroner arter) obstrüksiyonu, anjina olmaksızın ciddi konjestif kalp yetersizliği ve Akut MI <6 saat (trombolitik veya PTCA ile tedavi edilmiş).

Koroner cerrahisinin komplikasyonları

1. Aortik diseksiyon,
2. Merkezi sinir sistemi hasarı (tromboemboli, hava embolisi vb.),
3. Anastomoz kanama,
4. Perioperatif infarktüs,
5. Mediastinit,
6. Ölüm,
7. Postoperatif hepatik disfonksiyon (hipoperfüzyon, hipoksi, ilaç toksisitesi, enfeksiyon),
8. Pankreatit,
9. Pompa akciğeri, atelektazi, diafragma disfonksiyonu,
10. Delirium, anksiyete, depresyon, cinsel işlev bozukluğu,
11. Akut renal yetmezlik (hipoperfüzyon, nefrotoksisite, obstruktif vb.) (14,15).

2.1.2. Kalp kapak hastalıkları

Aort kapak hastalıkları

Bilindiği gibi aort kapağı sol ventrikül ile aort arasında yarım ay şeklinde 3 nadiren 2 kapakçıktan oluşur. Erişkinlerde çeşitli etyolojik nedenlerle; aort darlığı, aort yetmezliği veya her ikisi birden patolojik durumu ortaya çıkarabilirler.

Aort stenozu

Yetişkinde 5/10.000 oranında görülür ve orta ileri yaşlara kadar semptom vermez. Prognozu en kötü kalp kapak hastalığıdır. Semptomatik hastalar tedavi edilmedikleri takdirde 5 yıl içinde neredeyse tamamı kaybedilirler. Sol ventriküler çıkım darlığı nedeniyle sistolik basınç yükselir, subendokardiyal kan dolaşımı bozulur ve bunlara sekonder sol ventrikül hipertrofisi gelişir. Senkop, aritmi, angina pectoris ve kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkabilir. En sık nedenleri; akut romatizmal ateş, dejeneratif aort darlığı, enfektif endokardit ve biküsit aortadır (16, 17, 22).

AS'da patofizyoloji

Normal yetişkinlerde aort kapak alanı 3 cm²'dir. Aort kapak alanının azalmasıyla beraber kanın sol ventrikülden aorta geçişi için gerekli enerji miktarı artar. Aort kapağında %50'lik bir daralma gradientin ölçülebilmesine olanak sağlar. Aort kapak alanı >1.5 cm² ise hafif, 1-1.5 cm² ise orta, <1 cm² ise ciddi aort darlığı olarak değerlendirilir. Darlık ileri derecede ve kalp debisi normal olduğunda sol ventrikül ile aorta arasındaki ortalama sistolik basınç farkı 50 mmHg'nın üzerindedir.

Aort darlığı sol ventrikülde basınç yüklenmesine neden olur. Bu basınç yüklenmesi, ventrikül duvar kalınlıkları ve kitlesindeki artışla kompanse edilir. Sistolik fonksiyonlar korunmasına karşın, konsantrik hipertrofi gelişimi ile beraber diyastolik kompliyans bozulur. Sol ventrikül basınç yüklenmesi devam ederse zamanla kontraktilite bozulur ve hafif-orta dilatasyon meydana gelir. Zamanla dilatasyona bağlı mitral yetmezlik meydana gelir. Aort darlığında sol atriyal kontraksiyonun varlığı çok önemlidir. Atriyal kontraksiyon kaybı (AF gibi) ortalama sol atriyal basınç artışına, kardiyak debi azalmasına veya her ikisine birden sebep

olur. Sol ventrikül doluşuna neden olan atriyal katkının ortadan kalkması, pulmoner konjesyon ve klinik KY gelişimini tetikler.

Çoğu aort darlıklı hastada kardiyak debi normal sınırlarda olup başlangıçta egzersizle yeterli artış olur. Aort darlığı ilerledikçe istirahat sırasında kardiyak debi normal sınırlarda kalmakla beraber, egzersizle yeterli kalır ya da hiç artış olmaz. Ağır aort darlığında sol ventrikül duvar kitlesine sol ventrikül basıncı ve sistolik ejeksiyon zamanının uzamasına bağlı olarak miyokardın oksijen ihtiyacı artar. Bu nedenle koroner arter hastalığı olmadan hastalarda tipik angina pectoris olabilir (16, 18, 19).

Aort darlığında cerrahi endikasyonlar

Ciddi aort darlığı olan semptomatik hastalar, ciddi aort darlığı olan ve koroner bypass yapılacak hastalarda aortaya ya da diğer kalp kapaklarına işlem yapılacak ciddi aort darlığında, mekanik obstrüksiyon durumunda en etkili tedavi aort kapak replasmanıdır (20, 21).

Aort yetmezliği

Aort yetmezliği etyolojisi

Aort yetmezliği, kapağın yapısının bozulmasından veya aort kökünün genişlemesinden kaynaklanabilir (22).

A. Akut AY: İnfektif endokardit, aort diseksiyonu, künt aort diseksiyonu, balon valvotomi,

B. Kronik AY: Romatizmal ateş, kalsifik aort dejenerasyonu, arteriyel hipertansiyon, konnektif dok hastalıkları (16).

AY patofizyoloji

AY'de sol ventrikül volüm yüklenmesi, temel hemodinamik bozukluktur. Volüm yüklenmesinin nedeni, diyastolde aortadaki kanın sol ventriküle geri kaçmasıdır. Volüm yüklenmesinin büyüklüğü regürjitan akıma, regürjitan akında temel olarak regürjitan orifis alanı, aorta-sol ventrikül arasındaki diyastolik basınç gradienti ve diyastol süresine bağlıdır. Sol ventrikül diyastolik basınç-volüm ilişkisi akut AY patofizyolojisinde oldukça önemlidir. Sol ventrikülün akut olarak genişleme

yeteneği sınırlı olduğu için, akut olarak gelişen şiddetli AY’de volüm yüklenmesi, sol ventrikül basıncında hızlı bir yükselmeye yol açar.

Hafif derecedeki akut AY neredeyse hiç hemodinamik bozukluk yaratmazken, şiddetli akut AY’de sol ventrikül basıncı ortalama sol atriyum ve pulmoner venöz basıncı arttırarak değişik düzeylerde pulmoner ödem gelişimine neden olur. İleri doğru kardiyak debiyi yeterli düzeyde tutmak için sol ventrikülde iki kompensatuvar mekanizma devreye girer. Bunlardan biri sol ventrikül kontraksiyonunda artış diğeri ise kompensatuvar taşikardidir.

Kronik AY hafif-orta düzeyde ise, sol ventrikül diyastol sonu volümünde orta düzeyde bir artış olur, sol ventrikülün diyastolik basınç-volüm ilişkisi sağa doğru kayar ve sol ventrikül diyastolik basıncı genellikle normal kalır. Ağır kronik AY’de sol ventrikül diyastol sonu basıncında belirgin bir artış olmaksızın sol ventrikül volümü geniş hacimlere ulaşabilir (16,19).

AY’de tedavi

Asemptomatik hastalarda sol ventrikül hasarı gelişmeden önce cerrahi gerekmektedir. Kronik aort regürjitasyonu olan hastalarda EF %55’in altına düşmeden cerrahi uygulanmalıdır. Vazodilatatör ajanlar sol ventrikül performansını arttırarak aortik regürjitasyonu azaltırlar (21).

Mitral kapak hastalıkları

Mitral stenoz

MS’da etyoloji

MS nedenleri; hemen her zaman akut romatizmal ateş, mitral anülüsün masif kalsifikasyonu, büyük vejetasyonlar ve tümörler sayılabilir (16, 23, 24).

MS’da patofizyoloji

Romatizmal ateş sonucu akut evrede valvülit gelişir. Zamanla kapakçıklarda fibrozis, kalınlaşma ve kalsifikasyon gelişir. Komissürler yapışır, kapakçık ve kordalar sertleşir, büzülür ve yapışırlar. Mitral darlığın patofizyolojik özellikleri sol atriyum ve sol ventrikül arasında kan akımını engelleyen darlıktan meydana gelmektedir. Sol atriyum basıncı yükselir, bu yükselme geriye pulmoner ve

kapillerlere yansır. Perivasküler intersitisyel ve perialveolar bölgeye transüstasyon olur. Alveollerin içinde sıvı birikimi ve akciğer ödemi ortaya çıkabilir. Sol atriyum ve pulmoner venöz basınçtaki yükselme kronik yükseklik, pulmoner arterlerin hiperplazi ve hipertrofisine sebep olur. Pulmoner venöz hipertansiyon akciğer fonksiyonlarını birkaç yolla etkiler. Akciğerlerin kan akımı ve dağılımında değişiklik olur ve üst zonlara giden kan akımı göreceli olarak artar. Pulmoner kapiller basınç artışıyla birlikte genellikle pulmoner kompliyans azalır ve bu durum özellikle egzersiz sırasında olmak üzere solunum iş yükünü arttırır. Pulmoner kapiller ve arterlerdeki kronik değişiklikler; fibrozis ve kalınlaşmadır. Sonuç olarak pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişir ve pulmoner vasküler direnç artar, sağ ventrikül basıncı yükselir. Triküsit kapak hastalığı olmasa bile sıklıkla fonksiyonel triküsit yetmezlik gelişir. Pulmoner vasküler direnç artışı sağ kalp yetmezliğine neden olur. Mitral kapak alanını daralması, kalp debisinin azalması, ciddi darlığa rağmen kapakta düşük gradient saptanmasına neden olabilir. MS'un semptomları kardiyak debide artışa gereksinim olan koşullarda(sıvı yüklenmesi, egzersiz, gebelik, sepsis, operasyon) ortaya çıkabilir (16, 19, 22, 23).

MS'da tedavi

MS'u olup hafif veya daha şiddetli semptomları gelişen veya pulmoner hipertansiyon bulguları olan hastalarda cerrahi endikasyon vardır. Tromboembolik olayların riskini azaltmak için antikoagülasyon yapılmalıdır. AF semptomatik MS'lu hastaları %30'unda gelişir ve akut AF ciddi hemodinamik bozukluklara neden olur. Yüksek ventrikül hızlı AF digital, kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker ile düzelmiyorsa hemodinamik stabilite sağlamak için acilen elektriksel kardiyoversiyon yapılmalıdır. Pulmoner konjesyonu azaltmak için tuz kısıtlaması ve diüretikler kullanılır. Cerrahi tedavide perkütan balon valvülotomi ya da açık valvotomi, mitral kapak replasmanı ya da rekonstrüksiyonu yapılır (16, 21, 24). İntraoperatif dönemde aşırı sıvı yüklenmesi ve kısıtlanmasından kaçınılmalıdır. AF ve taşikardi önlenmelidir. Azotprotoksit pulmoner vasküler direnci arttırarak pulmoner hipertansiyonu daha da şiddetlendirebilir. Ani supraventriküler taşikardi nedeniyle önemli hemodinamik değişiklik olursa kardiyoversiyon uygulanabilir (25).

Mitral yetmezlik

Etyoloji

1. Romatizmal ateş
2. Romatizmal ateş dışı nedenler: konjenital, papiller kas disfonksiyonu (iskemi) ve rüptürü (infarktüs), corda tendinea yırtılması (iskemi, miksamatöz valvüler hastalıklar), mitral anülüsün kalsifikasyonu, mitral kapak prolapsusu, infektif endokardit, kalp tümörleri, kollajen doku hastalıkları, ameliyat, travma,
3. Sekonder mitral yetmezliği (yapısal): Mitral annulusun genişlemesi (sol ventrikül dilatasyonu), hipertrofik kardiyomiyopati (22, 26).

Patofizyoloji

Kronik mitral yetmezliğinde sol atriyum basıncı yavaş olarak artar, sol ventrikül ve sol atriyum genişler, sol ventrikül kasılması bozulur, kalp debisi düşer, sol ventrikül diyastol basıncı yükselir, pulmoner arter basıncı pasif olarak artar, akut akciğer ödemi seyrek görülür.

Akut mitral yetmezliğinde sol atriyal ve pulmoner venöz basınç hızla (sol atriyum genişleyemeden) ve çok fazla yükselir, akciğer ödemi oluşur, kalp debisi düşer, sıklıkla hipotansiyon ve şok tablosu gelişir (16, 19).

MY’de tedavi

MY olan hastalarda, sol ventrikül hasarı oluştuğunda bile asemptomatik olabilirler. Bu hastalarda cerrahi endikedir. Mitral valvüloplasti ya da kapak replasmanı yapılır (21, 25).

Preoperatif hazırlık, AF hız kontrolü ve afterloadun azalması sağlanır, hipoksemi ve hiperkarbiden kaçınılır, antibiyotik profilaksisi yapılır. Anestezi indüksiyonunda, bradikardi ve AF gelişme olasılığı vardır. Preload devamlılığı sağlanmalı, afterload düşürülmeli ve miyokardiyal depresyondan kaçınılmalıdır(16). Operasyon sırasında; normotermi, normovolemi, normokarbi, normotansiyon ve normal SpO₂ sürdürülür.

Extübasyon ve postoperatif dönemde; MY ve KKY geliştiren yüksek HT riskinden, sağ ventrikül disfonksiyonu geliştiren hipoventilasyon ve hipoksemi riskinden kaçınılır (20, 21, 25).

2.1.3. Kalp yetersizliği

Kalp yetersizliği ventrikülün doluş ve/veya ejeksiyon yetisini de etkileyen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin oluşturduğu karmaşık bir sendromdur.

KY, tedavideki gelişmeler ve yeni açılımlarla hala yüksek mortalite ve morbidite nedeni olarak halk sağlığını tehdit etmektedir. Ülkemizde yapılan “Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY) alışmasının sonuçlarına göre erişkin kalp yetersizliği ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalanslarının %2,9 ve %4,8 olduğu, tahmini değerlerinin ise %6,9 ve %7,9 olduğu belirtilmiştir (27).

KY, normal dolum basınçlarıyla, kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunumu yapamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir (28). Aşırı sıvı birikimi veya kalp debisinde düşmeye bağlı semptomlar genellikle egzersizle birlikte artar (Tablo 2.2). Fizik muayenede sol ventrikül (LV) doluş basıncındaki artış, volüm yüklenmesi, düşük debi, pulmoner hipertansiyon ve kardiyomegali doğrultusunda ortaya çıkar. Sıvı yüklenmesinin   önemli bulgusu pulmoner konjesyon, boyunda venöz dolgunluk ve periferik ödemdir (29). KY tanısı için tipik semptomlara fizik muayene bulguları ve yapısal veya fonksiyonel bozuklukların objektif kanıtlarının eşlik etmesi gerekmektedir. Asemptomatik KY hastalarında da mortalite oranı yüksektir. Dolayısıyla hastalar asemptomatik olsalar bile uygun tedavi modaliteleri ile takip edilmelidir (27-30). KY tanısı alan hastalarda mutlaka etiyoloji araştırılmalıdır. Anamnez ve fizik muayene ilk adım olmalı ekokardiyografi (EKO) ile LV sistolik fonksiyonları, LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve diğer yapısal değişiklikler değerlendirilmelidir (31). KY tanısında akciğer grafisi ve elektrokardiyografi (EKG) mutlaka yer almalı, gerektiğinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) yöntemleriyle etyolojinin ciddiyeti hakkında bilgi edinilebilir.

LV’ n volüm ve basınç yükselmesi sonucu kalbin atriyumlarından natriüretik peptitler salınır. NP yaş, cinsiyet, kilo ve böbrek fonksiyonlarından etkilenmekle birlikte, serumda yükselmesi kalp yetersizliği ve kalp yetersizliğine neden olabilecek hemodinaminin varlığına işaret eder (31, 32, 33). Dolayısıyla NP’ler KY’nin tanısında ve prognoz belirlemede tüm kılavuzlarca önerilir (28, 34, 35).

Tablo 2.2. Kalp yetersizliği tanısı için aşağıdakilerin tümü gerekmektedir (28).

1. Kalp yetersizliğinin tipik semptomları; Dispne, halsizlik, yorgunluk, eklemlerde şişlik
2. Muayene bulguları; İstirahat taşikardisi, dar nabız basıncı, periferik ödem, boyunda venöz dolgunluk, pulmoner konjesyon, hepatomegali
3. Objektif kanıt; Kardiyomegali, EKO bulguları, üçüncü kalp sesi, Natriüretik peptid düzeyleri

Kalp yetersizliğinin sınıflandırılması

Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği

KY genellikle fonksiyon bozukluğunun tipine göre sistolik ve diyastolik olmak üzere iki ana grupta incelenir. Diyastolik disfonksiyon, ventrikülün genişleyebilme özelliğinin, doluş veya relaksasyonun bozulması anlamına gelir. DKY için kalp yetersizliğinin semptomlarıyla birlikte EKO’da objektif kanıtların olması gerekmektedir. Kesin bir EF sınırı belirtilmemekle birlikte LV fonksiyonları korunmuş (LVEF >%50) KY olarak tanımlanmaktadır (36, 37). LV fonksiyonlarının korunduğu DKY hastaları SKY göre daha yaşlı, hipertansif ve daha çok kadınlardan oluşmaktadır. Mortalite oranları ise her iki grupta da yüksek (SKY:%12, DKY:%10) bulunmuştur (38).

Akut ve kronik kalp yetersizliği

KY klinik olarak ortaya çıkışına göre akut veya kronik kalp yetersizliği olarak da sınıflandırılır. Akut tabloda ani başlayan, istirahat ve/veya egzersizle birlikte nefes darlığı söz konusu iken kronik durumda periferik ödem ve asit ön planda olabilmektedir. Zaman içerisinde pulmoner venöz yapıların volüm yüklenmesine adaptasyon göstermesinden dolayı alveollerdeki sıvı birikimi tüm akciğerdeki sıvı artışına rağmen azalma göstermektedir (28).

Sol ve sağ kalp yetersizliği

Kalp boşluklarına göre yapılan sınıflandırmada özellikle pulmoner veya sistemik konjesyonu, sıvı birikmesine bağlı pulmoner ödem veya ayak bileği ödemi vurgulanmak istendiğinde kullanılmaktadır. RV yetersizliğinin en sık sebebi LV yetersizliğin neden olduğu pulmoner arter basıncın (PAB) yükselmesi, yetersiz böbrek perfüzyonu, su - tuz retansiyonu ve dolaşımda sıvı birikmesidir (28).

Yüksek ve düşük debili kalp yetersizliği

Yüksek debili KY'nin en sık sebepleri anemi, tirotoksikoz, sepsisemi, hepatik yetersizlik ve arteriyovenöz şantlar olmaktadır. Yapısal kalp hasarı olmaksızın kalbin debisine bağlı olarak çıkan klinik tablolarda semptomlar sebebe yönelik tedaviyle tamamen düzelebilmektedir (28).

New York Heart Association (NYHA) Sınıflaması

Hastaların fonksiyonel durumlarına göre klinik tablo sınıflandırması ilk kez 1928 yılında tanımlanmış iken en son 1994 yılında revize edilmiştir (39). I'den IV'e kadar hastalar fiziksel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır:

- Sınıf I –** Fiziksel aktivite kısıtlanması yoktur. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz.
- Sınıf II –** Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması vardır. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
- Sınıf III –** Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması vardır. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
- Sınıf IV –** Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel aktivite sürdürememe. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

NHYA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olmaktadır. Fonksiyonel sınıf arttıkça hayatta kalma oranı azalmaktadır (39).

American College of Cardiology (ACC) / Amerikan Heart Association (AHA) Sınıflaması

KY hastaları 4 evrede incelenirken ilk 2 evre (A ve B) hastaları asemptomatik ve KY'nin gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken C ve D evreleri semptomatik kalp yetersizliği hastalarını kapsamaktadır:

- Evre A –** Asemptomatik, kalp hasarı yok ancak KY için risk faktörleri var (örneğin hipertansiyon)

Evre B – Asemptomatik, yapısal kalp hasarı ve LV fonksiyon bozukluğu var
[örneğin LV hipertrofisi, miyokard infarktüsü (MI)]

Evre C – Kalp hasarıyla birlikte semptomatik

Evre D – Refrakter ve son dönem KY

NHYA sınıflandırmasının hastalığın ciddiyet ve mortaliteyle ilişkili olmasına rağmen bazı sınırlılıkları vardır. Farklı fonksiyonel sınıflarda, yapısal kalp hastalığının boyutu bilinmiyorsa değerlendirme ve tedavide eksikliğe neden olabilmektedir (40, 41, 42). KY semptomları şiddetinin ilaç değişikliği yapılmadan da değişebileceği veya ventrikül fonksiyonlarında belirgin bir değişiklik olmadan ilaç tedavisiyle fonksiyonel kapasitenin değişebilmesi NYHA sınıflamasının diğer sınırlılıkları arasındadır (31).

KY'nin progresif bir sendrom olduğu göz önüne alınarak önerilen ACC/AHA evreleme sisteminde asemptomatik olan evre A ve B hastaları KY için risk faktörü taşıyan hasta grupları arasında yer almaktadır. NYHA sınıflamasında evrelere göre bir ilaç tedavisi söz konusu olmamasına karşın yeni sistemde her evreye göre tedavi seçenekleri belirlenmiştir (Tablo 2.3). Evre C grubu için önerilen tedaviler, hasta NYHA sınıf I olsa bile uygun ve olması gereken bir tedavi olacaktır (31).

Tablo 2.3. Kalp yetersizliği evreleri ve uygun tedavi yöntemleri (AHA/ACC kılavuzu).

Evreleme	Tanımlama	Tedavi
Evre A	•Yapısal bozukluk yoktur •Kalp yetersizliği riski (hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, aşırı alkol tüketimi, aile öyküsü, toksik ilaç kullanımı)	•Hipertansiyon tedavisi •Lipid profilinin tedavisi •ACE inhibitörleri •Düzenli egzersiz •Alkolün azaltılması
Evre B	•Yapısal bozukluk vardır •Kalp yetersizliği semptomları yoktur	•Evre A tedbirleri •Uygun hastalarda ACE inh •Uygun hastalarda beta-blokerler
Evre C	•Yapısal bozukluk vardır •Kalp yetersizliği semptomları vardır (nefes darlığı, çabuk yorulma)	•Evre A tedbirleri •Diüretikler •ACE inh •Beta-blokerler •Digitaller •Tuz kısıtlaması
Evre D	•Yapısal bozukluk vardır •Özel tedavi gerektiren kalp yetersizliği vardır	•Evre A, B, C tedbirleri •Mekanik dolaşım desteği (MDD) •İnotropik infüzyon •Devamlı hastane ev bakımı •Kalp nakli

Son dönem kalp yetersizliği

MI sonrası sağkalım oranları ve toplumun ortalama yaşı yükseldikçe KY kliniği toplum içinde gün geçtikçe daha çok rastlanmaktadır (43). Morbidite ve mortalite oranları yüksektir. Son yıllarda medikal tedavi yöntemlerinde dramatik ilerlemeler sağlanabilmiştir, fakat son dönem KY olguları medikal tedaviye refrakter olup cerrahi tedavi alternatifleri ile sağkalım ve yaşam kalitesi arttırılmaya çalışılmaktadır (44).

Kalp yetersizliği tedavisi

KY hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Klinik çalışmaların hedefi önceleri mortalite iken, KY ile ilişkili hastane yatışlarını önlemenin de önemli olduğu fark edilmiştir (45). Mortalite ve hastaneye başvuru hızlarındaki azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY'nin ilerleyici kötüleşmesini önleme veya azaltma başarısını yansıtmaktadır. Bu durum, sıklıkla LV'de tersine yeniden şekillenme ve dolaşan NP konsantrasyonlarında azalma ile beraberdir (46, 47). Belirtilerin rahatlatılması, yaşam kalitesinin iyileşmesi ve işlevsel kapasitenin artışı hastalar için de azami öneme sahiptir (46, 47). Bu, kısmen ölçümlerinin zor olması, kısmen de önceki çalışmalarda bu sonlanım noktalarını iyileştiren tedavilerden bazılarının sağkalımı azalttığıının gösterilmesi ile ilişkilidir (48, 49). Tablo 2.4'te KY için alınması gereken önlemler, kullanılan farmakolojik ajanlar ve non-farmakolojik tedavi seçenekleri özetlenmiştir. KY hastalarına tedavi yaklaşımında AHA/ACC kılavuzunda yayınlanan yeni 4 evreli bir sınıflamadan yararlanılmaktadır. Bu sınıflama hastalığın prognozu hakkında fikir verirken, uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde yararlı olmaktadır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Kalp yetersizliğinin tedavisi.

Metod	Tedavi şekilleri
Genel önlemler	• Korunma stratejisi • Presipite edici faktörlerin ortadan kaldırılması • Yaşam biçiminin ayarlanması • Egzersiz eğitimi • Diyet
Farmakolojik tedavi	• Diüretikler • İnotropik ajanlar - o Digitaler - o Beta–adrenerjik reseptör agonistler - Dobutamine - Dopamin - İbopamine - o Fosfodiesteraz inhibitörleri - Amrinone - Milrinone - Enoximone - o Kalsiyum duyarlaştırıcılar - Levosimendan - Simendan - o Xantin türevleri • Vazoaktif ilaçlar - o Nitratlar - o Hydralazine • Renin–Anjiyotensin–Aldosteron Sistemi (RAAS) inhibitörleri - o Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri - o Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) - o Mineralokortikoid / aldosteron reseptör antagonistleri - o Renin inhibitörleri (Aliskiren) • Beta – blokerler • İvabradine • Arginin Vasopressin (AVP) reseptör antagonistleri - o Tolvaptan - o Satavaptan • Anti–aritmik ilaçlar • Antikoagülan ve antiplatelet tedavi • Anti–iskemik tedavi
Non–farmakolojik tedavi	• Kardiyak resenkronizasyon (biventriküler pacing) • Kardiyoverter defibrilatör implantasyonu (ICD) • Revaskülarizasyon • Kapak Cerrahisi • Ventriküler Rekonstrüksiyon • Dolaşım–destek cihazları • Kalp nakli • Kök hücre nakli

KY bulunan tüm hastaların birçoğunda interventriküler ya da intraventriküler ileti gecikmesi vardır ve QRS süresi 120 msan’ın üzerindedir. Bu durum RV ve LV kontraksiyonlarında mekanik dissenkroniye yol açar (50, 51). Söz konusu ileti gecikmesinin dilate kardiyomiyopatili hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörüdür (50, 51) CRT intraventriküler ya da interventriküler dissenkroniyi düzelterek kalp performansını artırır (50).

Kalp transplantasyonu

Günümüzde 65 yaş üzeri popülasyonda belirgin olarak artmakta, dünyada ise 23 milyondan fazla insanın kalp yetersizliğine sahip oluğu ve gelecekte bu sayının artmaya devam edeceği düşünülmektedir. ABD’nde 6 milyon KY hastasının bulunduğu, her yıl 670.000 yeni vakanın tespit edildiği ve yılda 280.000 kişinin KY’ne bağlı olarak hayatını kaybettiği bilinmektedir. KY’li 65 yaş altı erkeklerin %80’inin, bayanların ise %70’inin hastalığa bağlı hayatlarını kaybetmesi beklenmektedir. KY nedeniyle yılda 1 milyonun üzerinde hastaneye yatış olmaktadır (53).

Ülkemizde ise 2-4 milyon kalp yetersizliği olan hastanın her yıl %10’undan fazlası son dönem kalp yetersizliğine ilerlemektedir.

Kullanılan tüm farmakolojik ajanlar ve MDD cihazlarına rağmen son dönem KY’de altın standart tedavi kalp transplantasyonudur (54). Kontrollü çalışmalar hiçbir zaman yürütülmemiş olsa da, transplantasyonun uygun seçim ölçütlerinin uygulanmış olması şartıyla sağkalımı, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini ve işe dönüşü geleneksel tıbbi tedaviye göre belirgin miktarda arttırmaktadır. Transplantasyonda temel zorlayıcılar, donör kalplerin kısıtlılığının yanı sıra, sınırlı etkinliğin uzun dönemdeki sonuçları ve immünsupresif tedavinin komplikasyonlarıdır. Tablo 2.5’te kalp transplantasyonu için rölatif ve kesin kontrendikasyonlardan bahsedilmiştir.

İmmünsupresif tedavi ve günümüzde başarı ile uygulanan ortotropik kalp transplantasyonu tekniğinin gelişimi ile kalp transplantasyon hastalarının sağkalımında belirgin artış olmuştur. International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 2013 verilerine göre 1982 - 2011 yılları arasında kalp transplantasyonu sonrası 1 yıllık sağkalım %81, iken 5 yıllık sağkalım ise %69 olarak bildirilmiştir (55). Ancak donör - resipient sayı uyumsuzluğu hala ciddi bir problemdir. Donör kalp sayısındaki kısıtlılık ve yaş veya diğer komorbid faktörler nedeniyle kalp transplantasyonuna uygun olmayan hastalar için kök hücre nakli, Ventriküler Assist Device (VAD), Total Artificial Heart (TAH) gibi alternatif tedavilerin gereksinimi ortaya çıkmıştır. Günümüzde son dönem KY hastalarının tedavisinde VAD yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tablo 2.5. Kalp transplantasyonu: Endikasyonlar ve kontrendikasyonlar.

Aday hastalar	➤ Ciddi belirtileri olan, kötü prognozlu ve alternatif tedavi seçeneği olmayan son dönem KY ➤ Motive, iyi bilgilendirilmiş ve duygusal yönden stabil olan hastalar ➤ Postoperatif yoğun tedaviye uyum sağlayabilecek hastalar
Kesin kontrendikasyonlar	➤ İrreversible pulmoner parankimal hastalık (FEV1 <1L veya FEV1/FV <%40) ➤ HIV/AIDS (CD4 lenfosit sayısının 200 hücre /mm³'ten az olması) ➤ İleri yaş (>70) ➤ Beklenen sağkalım süresi 5 yıldan az olan kanser varlığı ➤ Böbrek yetersizliği (Kreatinin >2.0-2.5, kreatinin klirensi <50 mL/dk) ➤ Ciddi hepatik yetersizlik ➤ Multiorgan tutulumlu sistemik hastalık ➤ İrreversible pulmoner hipertansiyon, pulmoner vasküler direnç (PVR) >5 wood ünitesi, ortalama transpulmoner gradient >15 mmHg, sistolik PAB >70 mmHg
Rölatif kontrendikasyonlar	➤ Malignite (geçirilmiş) ➤ Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ➤ Akut pulmoner emboli veya çözülmemiş pulmoner infarktüs ➤ Uç organ hasarı olan insüline bağımlı diabetes (nöropati, nefropati, retinopati) ➤ Ciddi serebrovasküler ya da periferik damar hastalığı ➤ Aktif peptik ülser ya da divertikülit ➤ Yaygın osteoporoz ➤ 5 yıllık yaşam beklentisini kısaltan kalp dışı hastalık ➤ Obezite (beden kitle indeksi: BMI >30 kg/m²) veya kaşeksi ➤ Psikososyal instabilite ya da madde bağımlılığı ➤ Psikolojik destek yoksunluğu

FEV1: Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volüm, FVC: Maksimal inspirasyondan sonra yapılan maksimal ekspirasyonla çıkartılan volüm.

Son dönem kalp yetersizliğinde cerrahi tedavi

KY, başta renal, pulmoner, endokrin ve iskelet kası sistemlerine ait olmak üzere, birçok organ sisteminin patofizyolojisini değiştirir. KY'nin patofizyolojisi ya da medikal tedavisi konusunda genel kabul görmüş birçok tedavi yöntemi vardır. Son dönem KY olgularında uygun medikal tedavi ve inotropik destek verilmesine rağmen ileri derecede hemodinamik bozukluk gösteren olgular cerrahiye aday gibi gözükmektedir. Son dönem KY tanısı almış hastalarda uygulanabilecek cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri sırasıyla;

- Genişletilmiş endikasyonlar ile CABG
- Genişletilmiş endikasyonlar ile diğer kardiyak operasyonlar
- Dinamik kardiyomiyoplasti operasyonları

- Ventriküler Remodelling – Batista operasyonu
- Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyonu (TMR)
- İntra – Aortik Balon Pompası (İABP)
- Dolaşıma yardımcı MDD cihazları
- TAH
- Ortotopik Kalp Transplantasyonu (56).

Ventriküler Destek Cihazları

Kalp naklinin son dönem KY tedavisindeki büyük başarısına rağmen donör sayısındaki yetersizlik VAD'nın geliştirilmesine sebep olmuştur. Yılda 100,000'den fazla tıbbi tedaviye dirençli AHA/ACC Evre D KY hastasının VAD'na ihtiyaç duyduğu düşünülmektedir. 4 yılda bu hastaların yarısından fazlası kaybedilmekte.

Ventriküler destek cihazlarının potansiyel faydaları

VAD ventrikülü boşaltır, doluş basıncını düzeltir ve sistemik debiyi yükseltir. İkincil faydaları ise dolaşımdaki nörohormonal ve sitokin seviyelerini normalize eder, LV hipertrofisinde gerileme, ventriküler “remodeling”in geri döndürür, miyokardiyal β -adrenerjik cevapsızlığın, kalsiyum kanallarının fosforilasyonunun ve kalsiyum siklüsünde gen kodlayan proteinlerin ekspresyonun normalize eder. Tüm bu iyi yöndeki değişimlere rağmen cihazdan ayrılma ve tam iyileşme oranları istenilen oranlara ulaşamamıştır. Hemodinamik iyileşme sıklıkla geçici son organ hasarını geri çevirebilmekle birlikte özellikle kronik olgularda tam iyileşme oldukça azdır (57-60).

Ventriküler destek cihazlarının genel endikasyonları

Hastaların bazılarında farmakolojik tedaviyle semptomlarda ve sağkalımda iyileşme olurken, son dönem KY olgularında ise transplantasyon en ideal tedavi seçeneğidir. Ancak en gelişmiş merkezlerde bile transplantasyon programına dahil olan hastaların ancak %10'u uygun organ bulabilmektedir. Donör organ elde edilmesindeki tüm çabalara rağmen ancak yılda 3500 kalp transplantı yapılabilmektedir. Bu süreçte de nakil bekleyen hasta sayısı 3 kat artmaktadır ve donör bekleme süreleri uzamaktadır.

İmplantasyon endikasyonu için; VAD, kalp temel fonksiyonlarını yerine getiremediği zaman kullanılır ifadesi genel kuraldır. Kardiak disfonksiyon, MI ya da KPB'dan çıkılamayan majör bir cerrahinin yarattığı akut kardiojenik şoka bağlı olabileceği gibi dilate ve iskemik kardiomyopatide olduğu gibi kronik süreçte de ortaya çıkabilir. Medikal tedaviye cevapsız KY olan ve VAD implante edilen hastaların bağımsız kayıtlarını içeren Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support (INTERMACS) çalışmasında, ABD'de 75 merkezde Haziran 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında MDD uygulanan 430 hasta prospektif olarak izlenmiştir. Hastaların çoğuna (n=336) MDD BTT amaçlı uygulanmıştır. 63 hastaya kalıcı tedavi, Bridge to Decision (BTD), olarak implantasyon yapılmışken geri kalan 31 hastaya ise iyileşmeye kadar köprüleme, Bridge to Recovery (BTR), amaçlı implantasyon yapılmıştır (61).

2.2. Kardiyopulmoner Bypass

Kardiyopulmoner bypass (KPB) bazı organ ve sistemlerde geçici disfonksiyon sekeli bırakmasına karşın, açık kalp cerrahisinde (KVC) klinik kullanıma girmesi ile konjenital ve edinsel birçok kardiyak lezyonun cerrahi endikasyon sınırları genişlemiş, kalp cerrahisinde çığır açmıştır. Bu sistemde kalbin pompa ve akciğerin gaz değişim fonksiyonu geçici olarak hastanın damar sistemine bağlanan bir pompa oksijenatör ile sağlanmaktadır. KPB, cerrahin hareketsiz ve kansız bir ortamda daha rahat çalışabilmesini kolaylaştırılmakla beraber, arterial kan akımının geçici olarak pompa oksijenatörden sağlanması, kan akımı gaz değişimi, kanın içinde dolaştığı nonendotelial yüzey ile etkileşimi ve sonuçta retikuloendotelial sistem fonksiyonlarında oluşturduğu etkiler nedeniyle kısmen veya tamamen insan fizyolojisinde değişikliklere yol açar. Klinik olarak nörolojik, renal, hematolojik ve gastrointestinal sistem fonksiyonları olmak üzere pek çok sistemi etkilenmektedir. Özellikle ventrikül fonksiyonları düşük olan ve diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), serebrovasküler hastalık (SVH) gibi ilerleyici ve kronik karakterde ki hastalıkları olan kişilerde postoperatif dönemde mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde artırır.

2.2.1. KPB sonucu ortaya çıkan inflamatuvar değişiklikler

İnflamasyon, vücudun çeşitli infeksiyonlar ve zararlı etkilere karşı geliştirdiğı hücrel ve humoral immün sistemi içeren kompleks koruyucu bir mekanizmadır. Bu yanıtta immün sistem dışında trombin, kompleman sistemi, sitokinler, nötrofiller, adhezyon molekülleri ve diğler inflamasyon mediatörlerinin aktiflenmesi ve birbirleriyle etkileşimleri önemli rol oynarlar. Koagülasyon, kompleman, fibrinolitik sistem, kinin – kallikrein kaskadını içeren “Humoral amplifikasyon sistemi” olarak adlandırılan homeostazisin sağlanmasında temel olan bu sistemler zinciri, KPB sonrası gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın parçalarını oluşturmakta ve klinik uygulamada karşımıza “whole body inflammatory response- tüm vücudu etkileyen “inflamatuvar yanıt” olarak çıkmaktadır. Bu etkileşim sonucu oluşan; ekstrasellüler sıvı artışı, mikrovasküler permeabilite artışı, endotel hasarı, lökositoz, trombosit fonksiyon bozukluğu, koagülapati ve ateşle karakterize bu duruma “ perfüzyon sonrası sendromu” adı verilir (62).

KPB başlangıç safhasında komplemanın alternatif yolla aktivasyonu sonucu “anaflatoksinler” denilen C3a, C5a fragmanlarının seviyelerinin yükseldiğı tespit edilmiştir. C5 fragmanının aktivasyonu ile klasik ve alternatif yolda ortak inaktif C5b-9 kompleksi aktiflenir. Bu kompleks ise araşidonik asit metabolizmasını aktifler ve bu yolla meydana gelen ürünler granülosit aktivasyonuna sebep olur. Tüm bu mekanizmalar lökosit aktivasyonuna ve oluşan metabolitlerin başta akciğerler ve çeşitli organlarda birikimiyle disfonksiyon gelişiminden sorumludur. Hemolitik aktiviteye bağılı kompleman elemanlarından immünglobulin seviyelerinde düşme saptanmıştır. Kallikrein direkt nötrofilleri aktifleyen majör mediatörlerdendir ve pozitif “feed-back” etkisiyle Fa-XII’yi aktifleyerek vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışına neden olan bradikinin salınımını artırır. KPB boyunca fibrinoliz artarak devam eder. Fibrin ve fibrinojen yıkım ürünleri; fibrin formasyonu, trombosit fonksiyonları ve endotelial hasarında rol oynarlar (62).

KPB sonrası görülen sistemik inflamatuvar yanıtta belirleyici “humoral amplifikasyon sistemi” çeşitli hücreler ve vazoaktif maddeler üzerinden etkisini gerçekleştirir. Bu mekanizmada nötrofiller içerdğı granüllerdeki sitotoksik maddeler ve enzimler nedeniyle öldürücü hücrelerdir. Nötrofil elastaz, katepsin-G, lizozim ve miyeloperoksidaz etkileri en bilinenlerdir (63). Sigara içen kişilerde amfizem

gelişiminden de sorumlu tutulan nötrofil elastaz en etkili olanlardır. Ayrıca nötrofillerde enzimatik reaksiyonlar sonucu oluşan serbest O₂ radikalleri kompleman sistemini ve direkt nötrofilleri aktive ederler ve bilinen en sitotoksik maddelerdir. Dokuya sabit inflamatuvar mast hücreleri kalp, akciğerler ve cilt olmak üzere perivasküler boşluklarda yaygın yerleşmişlerdir. Aktive olduklarında vasküler endotelial, vasküler düz kas ve inflamatuvar hücreler olmak üzere birçok hücreyi etkileyen pro-inflamatuvar etkili mediatörlerin (histamin, TNF, IL-4) salınımına neden olurlar. Mast hücrelerinin inflamasyon ve proliferatif hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Bazofiller de mast hücreleri gibi inflamasyon çeşitli basamaklarında görevli histamine benzer potent mediatörler depolayan yoğun metakromatik sitoplazmik granüller içerirler. Bu granüllerde matür bazofiller PNL'lere farklılaşırlar ve inflamasyon süreci boyunca dokulara infiltre olurlar (64).

Hücrel immünite ve inflamasyon arasındaki bağlantıyı sağlayan sitokinler endojen polipeptidler olup vücutta birçok hücre tipi tarafından üretilmektedir. KPB sonrası gelişen akut akciğer hasarı üzerine yapılan son çalışmalar sistemik inflamatuvar sitokinler (TNF ve IL-6) ve endotoksin üzerinde yoğunlaşmaktadır. Özellikle endotel hasarında etkin rol oynayan TNF aktive monositler, lenfositler ve Kupffer hücrelerince üretilen bir akut faz reaktanıdır. Salınımını C5a fragmanı, IL-1, gram negatif bakteri ürünü endotoksin ve gram pozitif bakteri ürünleri gibi birçok mekanizma stimüle eder.

KPB sırasında aortik kros-klemp alındıktan sonra seviyelerinde anlamlı bir artış saptanmış ve deksametazon tedavisi ile bu artışın önlenildiği tespit edilmiştir. TNF gibi akut faz reaksiyonu modülatörü olan IL-6, endotel hücresi, lenfosit, monosit gibi aktive olmuş birçok hücre tipi tarafından üretilir. Özellikle sepsiste, septik şok erken dönemlerinde, yanıklar ve elektif operasyonlar sonrasında serumda saptanmıştır. KPB sonrası post-op. 4. saatte görülen ateş, negatif nitrojen dengesi, vasküler permeabilite artışı, karaciğerde üretilen akut faz reaktanlarının sentezi IL-6 seviyeleriyle orantılı olarak seyretmiş ve bu tablo IL-6 salınımına bir yanıt olarak değerlendirilmiştir (62).

2.2.2. KPB'nin organlar üzerine olan etkileri

Kalp cerrahisi sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni perioperatif (peri-op.) myokard hasarıdır. KPB süresince anormal perfüzyon kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon, inkomplet revaskülarizasyon, akut koroner oklüzyon, yetersiz myokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner emboli, katekolaminlerin salınımı, grefte bağlı problemler, aortik kros klemp, reperfüzyon hasarı nedenleridir. KPB'ta belli derecede myokard hasarı görülebilir. Ventrikül fonksiyonu normal ise tolere edilebilir fakat düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip ventrikül myokard hasarından etkilenir (65). Aktive nötrofiller, pulmoner vasküler permeabiliteyi artırıp pulmoner ödem gelişmesine yol açarlar. Alveolar sürfaktanın kompozisyonundaki değişiklikler ve daha az etkili alveolar stabilite sonucu atelektaziler gelişir ve KPB sonrası ilk 48 saat içinde etkisini sürdürür. Fonksiyonel rezidüel volüm ve pulmoner kompliyans azalır. Fizyolojik şantlar ve alveolo-arteryal oksijen farkı artar (66).

Beyin etkilenen organların başında gelir. KPB sonrası çeşitli nörolojik ve kognitif testlerde başarısızlıkla kendini gösteren, nöro-davranışsal disfonksiyon olarak tarif edilen bu durum erken postoperatif dönemde görülebilir. Renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma, renal vaküler rezistans artar. Nonpulsatil kan akımı, katekolamin seviyesinde artma, inflamatuvar mediatörler, makro- mikro embolilerin böbreğe ulaşması neden olarak gösterilebilir. GİS komplikasyonu gelişiminde kan akımındaki azalma sorumlu tutulur. En sık, gastrointestinal kanama, intestinal obstrüksiyon, mezenter iskemi ve pankreatit görülebilir. Komplikasyon görülme sıklığı yaş, uzamış kros klemp ve KPB süresi, redo operasyonlar, düşük kardiyak output ile orantılı olarak artar (66).

Hormonal etkiler; KPB sonrası vücutta çeşitli stres hormonları ve vazodilatör maddeler görülür. Öncelikle insülin, renin ve prostaglandinlerin salınımı etkilenir. Bu hormonlar ise katekolamin deşarjına neden olur. Ayrıca tiroid hormonlarının dönüşümünü etkilenir ve T3 seviyesi düşer.

Plazma protein sistemleri ve kanın şekilli elemanlarında da çeşitli değişiklikler meydana gelir. KPB boyunca trombositler aktive olurlar. Trombositlerin diskoid yapıları bozulur, agregasyona uğrarlar, içerdikleri alfa granülleri salarlar. Alfa granüller kemotaksiye, koagülasyon ve kapiller permeabilite artışına neden olurlar.

Tromboksan A2 sentezi ve salınımı da trombositler tarafından olur ve güçlü vazokonstriktör etkiye ve trombosit agregasyonuna neden olur. Sonuçta trombosit sayısı %30- 50 oranında düşer. Lenfosit sayısı da düşer. İmmunoglobulinlerin sentezindeki değişiklikler, B- hücre fagositoz yeteneğinde azalma gibi sebeplerle postoperatif erken dönemde infeksiyon riski artar.

2.3. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin, kalsitonin hormonunun bir prohormonu olarak ilk kez Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Kalsitonin, tiroid parafoliküler C hücrelerinden salgılanarak kalsiyum homeostazisinde düzenleyici olarak görev alır ve prokalsitonin de tiroid C hücrelerinden salgılanır. 13 kD molekül ağırlığı olan, 116 aminoasit içeren bir polipeptiddir (67).

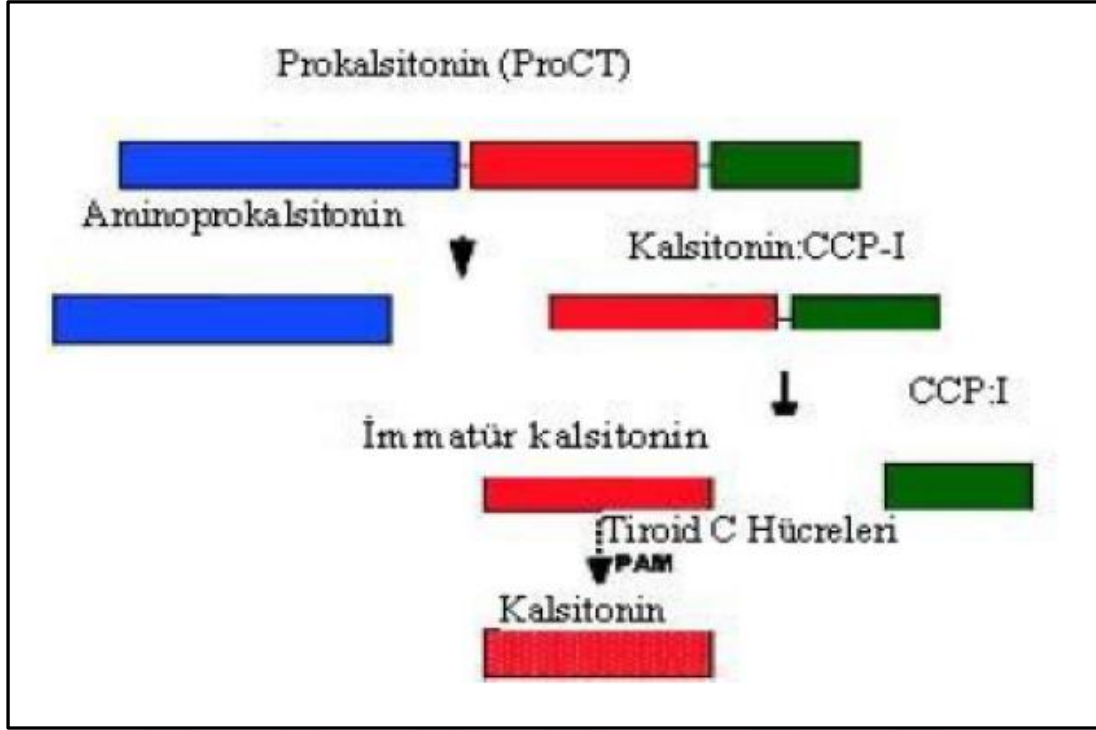
2.3.1. Prokalsitonin molekülünün yapısı ve sentezi

Kalsitonin ve PCT sentezi kompleks bir olaydır. Öncü bir peptid olan 141 aminoasitlik preprokalsitoninin translokasyonu ile başlamaktadır. Hücre içi proteoliz ile önce 116 aminoasitlik PCT, daha sonra da 32 aminoasitlik kalsitonin üretilir.

Pre-PCT= Preprokalsitonin, N-PCT=N terminal bölge, CT=Kalsitonin, KC= Katakalsin

Bu protein bir sinyal dizisi (1-25.aminoasitler), prokalsitoninin N-terminal bölgesi (NProCT), Kalsitonin dizisi ve Katakalsin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesini içermektedir. Sinyal dizisi proteinin endoplazmik retikuluma alınmasına aracılık eder. Endoplazmik retikuluma alındıktan sonra bu sinyal peptidi degrade olur ve geriye kalan protein Prokalsitonindir. PCT enzimatik reaksiyon ile serbest aminoprokalsitonin (N-PCT) ve birbirine bağlı kalsitonin (Kalsitonin-karboksipeptid-I=CT: CCP-I) molekülüne dönüşür. Daha sonra serbest CCP-I ve immatur CT molekülü oluşur. Bu molekül büyük oranda tiroid C hücrelerindeki peptidil-glisin amid-monooksijenaz enzimi vasıtasıyla proteolize edilerek matur kalsitonin hormonuna dönüşür (Şekil 2.1). Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında bu son proteolitik basamak inhibe olur ve PCT ve fragmanları (katakalsin ve N-ProCT) salınır. Normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına katılmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.05 ng/ml'nin altındadır. Kalsitoninin 10 dk olan

yarılanma ömrüne karşın, prokalsitoninin serumda 20-24 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır.



Şekil 2.1. İnsan kalsitonin hormon prekürsörlerinin şematik görüntüsü.

Enfeksiyon esnasında dolaşımda kalsitonin düzeyinde yükselme görülmez, PCT dolaşıma salınır. Son zamanlardaki çalışmalarda, dolaşımdaki PCT'nin N terminalindeki alanin ve prolinin dipeptidil peptidaz IV enzimi tarafından kesildiği gösterilmiştir (68). PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda ölçülemeyecek seviyededir ($<0,05$ ng/ml) 31-35-37. Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Fakat sistemik semptomlar gösteren ciddi enfeksiyonlarda (bakteriyel, parazitik ve fungal) 100 ng/ml'nin üzerine dahi çıkabilir. Bu yanıt, PCT'i erken ve sensitif bir gösterge haline getirmiştir. Prokalsitonin sentez yerini belirlemek için yapılan bir çalışmada, tiroidektomi olan hastalarda ciddi bakteri enfeksiyonlarında PCT miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir (69). Nijsten ve Olinga tarafından maymunlarla yapılan bir çalışmada ise, PCT'nin karaciğer orijinli olduğu ve insan karaciğer dokusunun TNF veya IL-6 ile stimülasyonundan sonra fazla miktarda PCT ürettiği gösterilmiştir (70). Oberhoffer ve arkadaşları intrasellüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT

ekspresyonunu göstermişlerdir (71). Polimeraz zincir reaksiyonu ile mononükleer lökositlerdeki PCT mRNA'sının üretimi değerlendirildiğinde endotoksin ve sepsis ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin belirgin uyarıcı etkisi ortaya konmuştur. PCT üretimini indükleyici en potent etken endotoksindir. İkinci en güçlü uyarıcı TNF- α 'dır. Endotoksin ile uyarılan monositler PCT kodlayan mRNA içerir; fakat uyarılmamış lenfosit ve monositlerin 1/3'ünde de bu mRNA bulunmaktadır ve in vivo çalışmalarda gözlenenin aksine endotoksinle indüklenen PCT miktarı düşüktür. İn vitro bakteri lipopolisakkaritleri kan hücreleri tarafından PCT üretimine neden olmaz (72). Sağlıklı gönüllülerde intravenöz endotoksin enjeksiyonu hızlı bir PCT salınmasına yol açar.

Sepsis esnasında PCT salınımının gerçek yeri net anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar, kataksin antikorları kullanarak insan lökositlerinde PCT benzeri aktivite elde etmişlerdir (71). PCT ile ilgili yapılan ilk çalışmalar akciğer hasarını takiben bronşiyal nöroendokrin hücrelerde bir uyarının olduğu yönündedir ve özellikle yanık hastalarındaki akciğer hasarlarında olduğu düşünülmektedir. Körfez savaşı esnasında hardal gazı zehirlenmelerini göstermede PCT seviyeleri yol gösterici olmuştur. Ayrıca PCT, C hücre karsinoması ve bronşiyal karsinomalarda bulunduğu halde, bu karsinomalarda bir parametre olarak kullanılmamaktadır (76).

PCT seviyeleri; malarya (77), melioidosis (78) ve fungal enfeksiyonlarda (79) da artış göstermekteyse de, özellikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlar arasındaki ayırımı göstermede ve ciddi bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada önem kazanmaktadır. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda hafif bir artış olsa da, PCT üzerine belirgin bir etki yoktur. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir (72).

Prokalsitoninin serumdan kaybolma yolu da tam olarak bilinmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda PCT'in birikmediği ve PCT düzeyinin hemofiltrasyondan etkilenmediği görülmüştür. PCT'in muhtemelen diğer plazma proteinleri gibi proteoliz ile parçalanmaktadır.

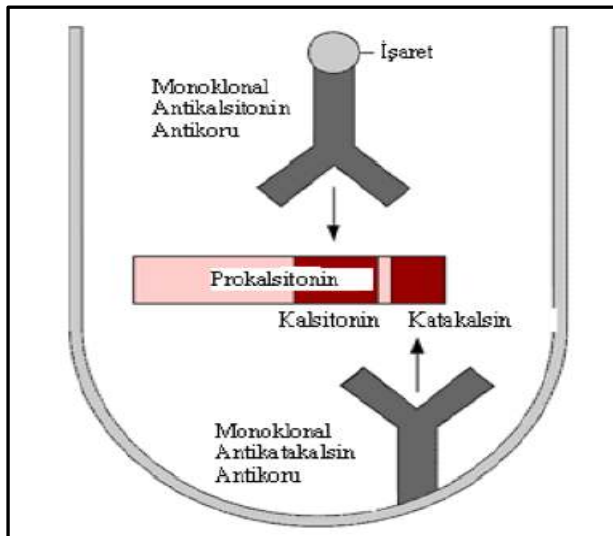
Enfeksiyonlar esnasında artmış olan PCT seviyesi ile birlikte kalsitonin seviyesinde veya aktivitesinde herhangi artış olmamakta ve kalsiyum seviyeleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır (80).

2.3.2. Prokalsitonin ölçüm yöntemleri

a. ILMA (B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin / Germany)

PCT ölçüm yöntemlerinden biri immunoluminometrik assey'dir (ILMA; B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin / Germany). Bu tahlilde PCT, molekülünün iki bölgesine bağlanan iki antikor kullanılarak ölçülür. Bu yüzden çapraz reaksiyon görülmez.

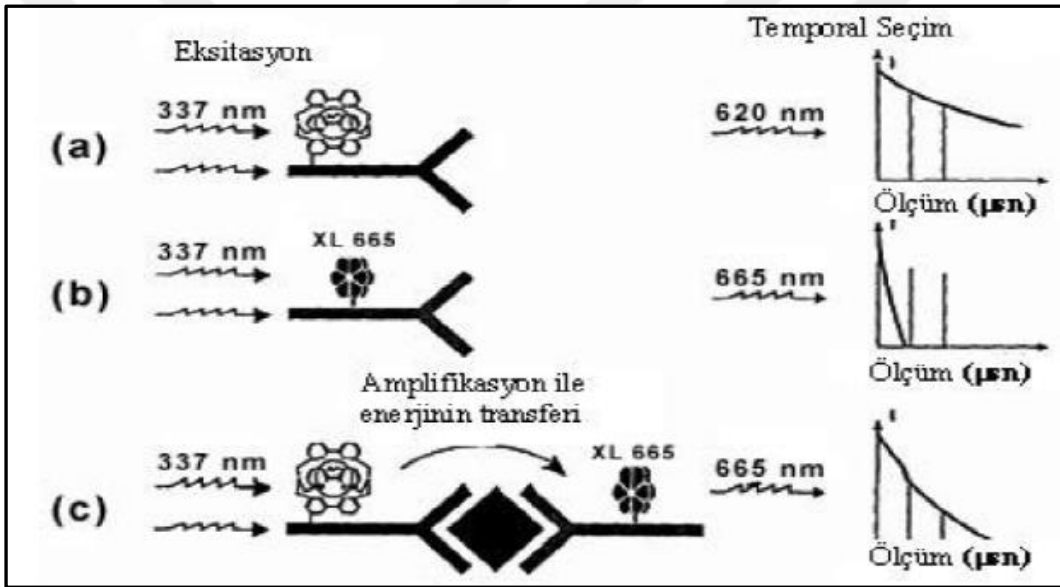
Bu antikorlardan biri lüminasen işaret taşıırken, diğeri test tüpünün duvar ığ yüzeyine yapışır. İnkübasyon sırasında her iki antikor prokalsitonin molekülü ile reaksiyona girerek sandviç molekül olarak tarif edilen kompleksi oluştururlar. Lüminasen işaretli antikor tüp yüzeyinde kalır. Test tüpü duvarına bağlı kalan miktarın lüminasens sinyali lüminometre ile ölçülür. Lüminasens sinyalin yoğunluğu bize örnekteki PCT konsantrasyonunu verir. Bu yöntemle PCT'i değeriendirme sınırı 0,1 ng/ml'dir ve sağlıklı bireylerde PCT seviyesi bu değerin altındadır. Ölçüm için 20 µg plazma gerekir. Kan hemen kullanılmayacaksa, 4 saat içerisinde serumuna ayrıştırıldıktan sonra -20°C'de güvenle saklanabilir. PCT stabil bir protein olduğundan oda ısısında 24 saat, +4°C'de ise bir hafta bekleyebilir (67, 68).



Şekil 2.2. Prokalsitonin ölçüm yöntemi.

b. KRYPTOR (Time resolved cryptate emission technology)
(B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin / Germany)

Bu teknik enerjinin ışınsal olmayan transferini baz alır. İki floresan madde arasında transfer olur. Bunlardan biri donör, diğeri alıcıdır. İmmünometrik analiz esnasında bu maddeler prokalsitonin molekülüne bağlanırlar. Eksitasyondan sonra cryptate 620 nm dalga boyunda uzun ömürlü floresan sinyal yaymaya başlar. XL665 ise cryptate'dan enerjinin transfer edilmesi dışında, 665 nm dalga boyunda sinyal yayar. Bu enerjinin immünolojik kompleks içindeki transferi, donörün yayma spektrumuna ve alıcının absorpsiyon spektrumuna bağlı olduğu kadar, donör-alıcı yakınlığına da bağlıdır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Prokalsitonin ölçüm yöntemi.

Antijen antikor kompleksinin oluşumu esnasında ölçülen sinyale amplifikasyon eşlik eder. Antijen konsantrasyonu ile orantılı spesifik floresan, ikili seçim yoluyla elde edilir.

- 1- Spektral seçim,
- 2- Temporal seçim.

İkili seçim immünolojik kompleks tarafından yayılan sinyallerin doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır. Bu seçim içerisinde, iki dalga boyu arasındaki oranın gerçek zamanlı değerlendirilmesi ile optik transmisyondaki ortalama sapan değişimlerin saptanması mümkün olur. İmmünolojik kompleks

tarafından yayılan sinyallerin okunarak sayısal değerlere dönüştürülmesi sağlanır. Kryptor, immünolojik kompleksi ayırmadan analiz eder. Böylece immünolojik reaksiyonu kesmeden ve immünolojik reaksiyon devam ederken veri elde edilir. Yüksek konsantrasyonlu örnekler inkübasyonun ilk bir kaç saniyesi içerisinde saptanır. Bu örnekler uygun dilüsyon faktörü ile dilüe edilerek, otomatik olarak tekrar analiz edilir. Sinyalin yoğunluğu PCT miktarı ile orantılıdır. Bu metotla 0.02 ve 5000 ng/ml arasındaki PCT konsantrasyonları ölçülebilir (72).

2.3.3. Prokalsitonin üzerine ortam koşullarının etkisi

Prokalsitonin vücut dışında değerlendirildiğinde, oda ısısında dahi oldukça stabil bir proteindir. Arteriyel ve venöz kan örnekleri arasında da plazma PCT konsantrasyonları bakımından bir fark bulunmamıştır. Farklı tipte antikoagülanlarla hazırlanan serum ve plazma örneklerindeki PCT konsantrasyonları karşılaştırıldığında, sadece lityum heparinize plazmada bir fark bulunmuştur. Ancak bu fark çok küçüktür ve ortalama %8 kadardır. Plazma örneklerini depolamada, +4°C’de depolamaya göre +25°C’de depolamada oluşan PCT konsantrasyonundaki kayıp oldukça düşüktür. Oda ısısındaki depolamada 24 saat sonra PCT konsantrasyonunda %12,4 kayıp olurken, +4°C’deki depolamada %6,3 oranında kayıp gerçekleşmektedir. Prokalsitonindeki bu kayıplar ilk saatlerde maksimumdur (72).

2.3.4. Prokalsitoninin fonksiyonları

Ağır bakteri enfeksiyonlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan PCT’nin immün savunmada fonksiyonel anlamı olduğu düşünülmektedir. Meisner ve ark. in vitro insan lenfositleri üzerinde yaptıkları çalışmada, PCT’nin lenfositlerde araşidonik asit ürünü olan prostoglandin ve tromboksan sentezini engellediklerini gözlemlemişler. Bu engellemenin nonsteroid antiinflamatuvar analjezikler veya aspirinin etkisine benzediği, yani siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonu sonucu meydana geldiği sanılmaktadır. Meisner ve ark.’nın yaptığı çalışmada TXB2’nin inhibe olduğu ortalama PCT konsantrasyonu 17 ng/ml’dir. Böylece PCT bu hastalıklarda prostoglandin ve tromboksan sentezini inhibe ederek immün modülatör etki gösterebilmektedir (73).

2.3.5. Prokalsitonin klinik kullanımı

Pek çok klinik çalışma, PCT'nin çeşitli tıbbi durumların tanısı ve terapötik yaklaşımındaki yararlığını göstermiştir. PCT'nin klinik yararlanımının kanıtlandığı durumlar şunlardır.

Sistemik enfeksiyon ve sepsisin erken ve güvenilir tanısı, ciddiyetinin tayini, hastaların takibi;

Başlangıç inflamatuvar yanıt inflamasyon ya da hasar alanında lokalize kalmaya çalışarak kendi kendini sınırlandırır da suda eriyen inflamatuvar mediyatörlerin üretimi ve salımı sistemik inflamatuvar mediyatörlerin üretimi ve salımı sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) neden olur. Akut inflamasyonun klinik belirti ve semptomları enfeksiyon nedeniyle ortaya çıktığı gibi, major cerrahi, masif kanama, pankreatit, yanık, aspirasyon pnömonisi veya iskemi-reperfüzyon hasarı gibi enfeksiyöz olmayan nedenlerle de ortaya çıkabilir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), bu bulgular, semptomlar ve biyokimyasal verilerin nedenlerinden bağımsız olarak ortaya çıkma durumu olarak tanımlanır.

Bu klinik sendromun tanımlaması ve SIRS'un ayırıcı tanısı birçok belirtiyi içerir sistemik inflamatuvar yanıt sendromu hiper ya da hipotermi, taşikardi, taşipne, hipotansiyon, lökositoz ile karakterizedir (81)

Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromunun (SIRS) tanı kriterleri

SIRS tanısı aşağıdakilerden en az ikisinin varlığını gerektirir:

1. Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$,
2. Kalp hızı $>90/\text{dakika}$,
3. Solunum sayısı $>20/\text{dakika}$ veya arteriyel $\text{PCO}_2 <32 \text{ mmHg}$,
4. Beyaz küre sayısı $>12,000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ veya $>\%10$ immatür (bant) formu.

Sistemik inflamatuvar reaksiyonu başlatan tablo enfeksiyona neden olan bir ajansa bu sendrom sepsis olarak adlandırılır. SIRS ve sepsis; hasar ve enfeksiyona karşı vücudun oluşturduğu fizyolojik inflamatuvar yanıttır. Hayatı tehdit edici enfeksiyonlar her zaman konağın ciddi bir karşı cevap vermesine sebep oluşturmayacağı gibi, daha sıklıkla rastlanıldığı şekli ile enfeksiyon kültür ile saptanamasa bile inflamasyonun klinik bulguları ortaya çıkabilir (81).

Sepsisin tanımında yer alan klinik bulgular bir hastadan diğerine yüksek düzeyde değişkenlik gösterir. Mikroorganizmalar ve ürünleri SIRS'u tetiklerler. Yoğun bakım hastalarının kanlarında endotoksin mevcutsa da enfeksiyonun tanısı son derece önemlidir. Bunun nedeni bu sürecin enfeksiyon odağını eliminasyonu ve antibiyotik tedavisi ile kontrol altına alınabiliyor olmasıdır (81).

İnfeksiyon, steril konak dokusuna mikroorganizmaların invazyonudur; bakteri kanda izole edilmesine bakteriyemi denir. İnfeksiyona sistemik yanıt olan sepsis, hayatı tehdit eden şiddette yanıt kadar farklı ciddiyet düzeyleri gösteren hastalık sürecidir. Ağır sepsis organ fonksiyon bozukluğu ile beraber olan sepsistir. Septik şok ise yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen doku oksijenlenmesini engelleyici hipotansiyonun mevcut olduğu sepsis tablosudur (81). SIRS ve sepsis klinik tablolarının akut fizyolojik bozuklukları ve vital organ destek sistemlerine ihtiyaç gösteren değişkenler çoklu organ disfonksiyonu sendromu ile sonuçlanabilir. Bu durum organ fonksiyonlarının destek olmadan homeostazisi koruyamadığı ve bozulmuş olduğu bir kliniği oluşturur. Hadiseyi başlatan durumdan bağımsız olarak çoğul organ yetersizliğinin patofizyolojisinde organlar düzeyinde devam edenve çoğu zaman ARDS ile sonuçlanan inflamatuvar bir süreç vardır (81).

Sepsiste tanı, hadiseyi yaratan nedeni ortaya koymak ve gelişen fizyolojik bozuklukları değerlendirerek konulur. Uygun biyolojik örnekler tedavi öncesi kültür için alınmalıdır. Görüntüleme tekniklerinden (BT, USG), biyolojik belirleyicilerden yararlanılabilir. Yoğun bakıma alınan hastaların büyük çoğunluğunu sepsis tablosu oluşturmaktadır. Yoğun bakıma kabulde sepsis insidansı %10 ile %30 arasında değişmektedir. Sepsis ile görülme sıklığı verileri enfeksiyon tanısındaki sınırlılıklar nedeniyle doğru olmayabilir. Sepsis tanısı konulan hastaların 1/3'ünde gösterilmiş enfeksiyon odağı yoktur. Sepsisin inflamasyon belirleyicileri arasında prokalsitoninin 2 SD üzerinde olması bulunmaktadır. Bu da prokalsitoninin erken tanıdaki yerini güçlendirmektedir (81).

Sistemik belirtilerle birlikte olan ciddi, jeneralize bakteriyel, parazitik ya da fungal enfeksiyonlar PCT artışları ile birlikte dir. Bakteriyel enfeksiyonların belirlenmesinde, PCT'deki artışın diğer akut faz yanıtlarından CRP, IL-6 ve TNF'ye göre daha duyarlı ve özgül olduğu ileri sürülmektedir. Ciddi viral enfeksiyonlarda ya da nonenfeksiyöz orijinli inflamatuvar reaksiyonlarda CRP ve bazı sitokinler artarken

PCT seviyeleri ya çok az artar ya da hiç artmaz. Prokalsitonin, ciddi bakteriyel enfeksiyonların aktivitesini ve prognozunu izlenebilir. Ciddi enfeksiyonu bulunan hastalara verilen antibiyotik tedavisi, enfeksiyonun gerilemesini sağlamakla birlikte PCT seviyelerinde de azalma meydana getirebilir. Lokal bakteriyel enfeksiyonlarda ve viral enfeksiyonlarda çok az bir PCT düzeyi artışı (0.05- 0.5 ng/ml) görülür (81).

Ciddi sistemik inflamasyonun enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerinin ayırıcı tanısında;

Ciddi sistemik inflamasyonun enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerini ayırt etmede PCT kullanılmaktadır. Örneğin, enfeksiyöz pankreatiti nonenfeksiyöz pankreatitten ayırt etmede PCT önemli bir kriter haline gelmiştir (82) Ayrıca ARDS'nin enfeksiyöz ya da nonenfeksiyöz nedenlerini, organ transplantasyonundan sonra greft rejeksiyonu, sistemik fungal ve bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmede PCT kullanılmaktadır (72). Ancak küçük hasta popülasyonları ve yetersiz istatistiksel veriler, PCT ile yapılan çalışmalarda sonuçları değerlendirmede zorluklara neden olmaktadır. Yine de PCT'nin sistemik inflamasyonun bir nedeni olarak viral olmayan enfeksiyonları tanımlamada yardımcı olduğu söylenebilir.

PCT değerleri septik şoktaki oldukça büyük artışlarla karşılaştırıldığında, kardiyojenik şokta çok az bir artış göstermektedir. Bu bulgulardan septik şoktaki PCT artışının nedeninin kötü organ perfüzyonu değil, enfeksiyona olan inflamatuvar reaksiyon olduğunu ortaya koyar.

Üriner sistem enfeksiyonlarının ayırıcı tanısı;

Üriner sistem enfeksiyonları hayatın her döneminde çok sık karşılaşılan ve etkin tedavisi yapılmadığında ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir patolojidir. Bu hastalığın tanısında genellikle ateş veya yan ağrısı gibi klinik parametreler ile serum lökosit sayısı ve CRP değerleri gibi laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Fakat bu klinik ve laboratuvar bulguları ile üst üriner ve alt üriner sistem enfeksiyonlarının birbirinden ayırt edilmesi her zaman mümkün olmayabilir. Bu durum tanı ve klinik izlem açısından çok önemlidir ve üst üriner sistem enfeksiyonlarından piyelonefritte görülen renal parankim hasarı, alt üriner sistem enfeksiyonlarından daha kapsamlı bir inceleme ve tedavi gerektirir. Yapılan bir çalışmada 84, üst üriner sistem enfeksiyonlu hastalardaki ortalama PCT değerlerinin daha yüksek olduğu, ayrıca bu

hastalardaki lökosit sayıları ve CRP değerlerinin de PCT gibi yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca akut piyelonefritli 34 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada (83), hastaların %87-92'sinde PCT pozitifken, CRP %83'ünde 80 mg/dl'nin üzerinde bulunmuştur. Bu nedenle alt ve üst üriner sistem enfeksiyonlarının ayırımında PCT değerlerinin önemli olduğu düşünülmektedir. PCT'nin kronik renal yetmezliği olan veya son dönem böbrek yetmezliği olup hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda sistemik bakteriyel enfeksiyonların erken tanısı için spesivitesi ve sensitivitesinin yüksek olduğu belirtilmiş (84).

Çocuklarda enfeksiyonların ayırıcı tanısı;

Viral patojenlerden kaynaklanan hastalıklarda serum PCT artışı az olur. Bu nedenle PCT, sistemik inflamasyonun eşlik ettiği bakteri enfeksiyonlarının viral enfeksiyonlarla ayırıcı tanısında kullanılabilir. Menenjit olgularında, BOS bulgularına göre viral-bakteriyel ayırımı yapmak her zaman olanaklı değildir. Bu da gereksiz antibiyotik kullanımına neden olmaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmada bakteriyel menenjit tanısı koymada serum PCT düzeyinin duyarlılığının %94, özgüllüğünün ise %100 olduğu bildirilmektedir. Çalışmanın devamında, bakteriyel-viral menenjit ayırımında serum PCT düzeyinin CRP ve IL-6 düzeyine göre daha anlamlı olduğu sonucuna varılmış (85).

Yenidoğan ve süt çocuklarındaki akut ateş durumunda sistemik akut bakteriyel enfeksiyon veya sepsis oluşumunu nonseptik hastalardan ayırt etmede kullanılır. Lokal enfeksiyonlar çok heterojen olmakla birlikte, PCT düzeyleri sistemik enfeksiyonlardaki kadar yüksek bulunmamıştır (68).

İnflamatuvar hastalıklar

Genellikle peritonitli hastalarda çok yüksek PCT değerleri gösterilmiştir. Bu durum, peritonun çok aktif bir immün yanıtı sahip olduğunu ve peritonitin sistemik inflamasyon semptomları eşlik ettiğinden dolayı olabileceğini düşündürmektedir. Anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyri takibinde PCT kullanılabilir.

Nedeni bilinmeyen ateşin enfeksiyöz takibi;

Sıtmada PCT konsantrasyonu tanıda yararlı olacak ölçüde yüksek bulunmuştur. Hastanede tedavi altına alınan birçok sıtmalılı çocuk olguda gerek tanı, gerekse tedavinin izlenmesinde PCT IL-6'ya göre daha yol gösterici bulunmuştur. PCT artışı hastalığın ilk aşamasında parazitemi ile ilişkili bulunmuş. Postnatal sepsisemi veya menenjit tablolarında, yenidoğanın bakteri enfeksiyonlarında PCT diğer enfeksiyon göstergelerine göre daha çok yükselir ve daha etkin bir gösterge olur. Buradaki temel sorun, PCT'in yenidoğanlarda yaşamın ilk saatlerinde değişik değerlerde gözlenebiliyor olmasıdır

Transplantasyon;

İnflamasyon öncelikle rejeksiyon fazındaki transplant hastalarında görülen immünolojik olaylarda yaygındır. Akut rejeksiyon CRP ve lökosit artışına neden olurken, PCT düzeyi yükselmemektedir. Yaygın bakteri ve mantar enfeksiyonları PCT düzeyinin 0,5 ng/ml'nin üstüne çıkmasına neden olur. Lokal enfeksiyonlarda PCT'deki artış açıktır, ancak konsantrasyonu 0.5 ng/ml'yi aşmaz. Yüksek PCT düzeyleri enfeksiyon başlangıcından sonra bir kaç saat içinde sistemik bir enfeksiyonu gösterir. Prokalsitoninin 10 ng/ml üzerindeki değerleri genellikle ciddi bakteri enfeksiyonu ve sepsisi işaret eder. Bu nedenlerle PCT saptanması, transplantasyondan sonra enfeksiyon/rejeksiyon ayırımında kullanılabilen anlamlı bir tanısal testtir. Nitekim çeşitli çalışmalarda, karaciğer naklinden sonra sebebi bilinmeyen ateşi olan hastalarda PCT'nin enfeksiyon ve rejeksiyonu ayırt etmek için kullanılabileceği gösterilmiştir (72, 86).

Otoimmün hastalıklar;

Otoimmün hastalıklarda; viral enfeksiyon veya akut atağı, akut bakteriyel enfeksiyondan ayırt etmede faydalıdır.

Hematoloji ve Onkoloji;

PCT, immünsüprese hastaların takibinde, kemoterapi alan hastaların kemoterapi sonrası nötropeni gelişimi takibinde kullanılır. Onkoloji hastalarında ateşin tümör lizis veya kemoterapinin indüklediği ve enfeksiyöz etiyolojilerinin ayırıcı tanısında, viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında kullanılır.

Multipl ve cerrahi travma;

Multipl travma hastalarında PCT değerlerinde artış gözlenmekte ve ilk 24 saat içinde PCT değeri 5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. İlk 12-24 saat içerisinde pik gözlenir. Yüksek değerler genellikle ciddi yaralarda görülür (72). İlk 12-24 saat içerisinde gözlenen artmış PCT değerleri ile mortalite arasında yüksek ilişki bulunmuş (72). Yapılan çalışmalarda, abdominal travmanın aynı zamanda pulmoner disfonksiyonun PCT üzerine belirgin etkisi olduğu gözlenmiştir. Bunun yanında göğüs ile ekstremitte travmaları ve böbrek, karaciğer disfonksiyonlarının PCT değerleri üzerine bir etkisi bulunmamıştır (72). Prokalsitonin multipl travmalı hastalarda risk profilini değerlendirmede etkili bir belirteçtir (72).

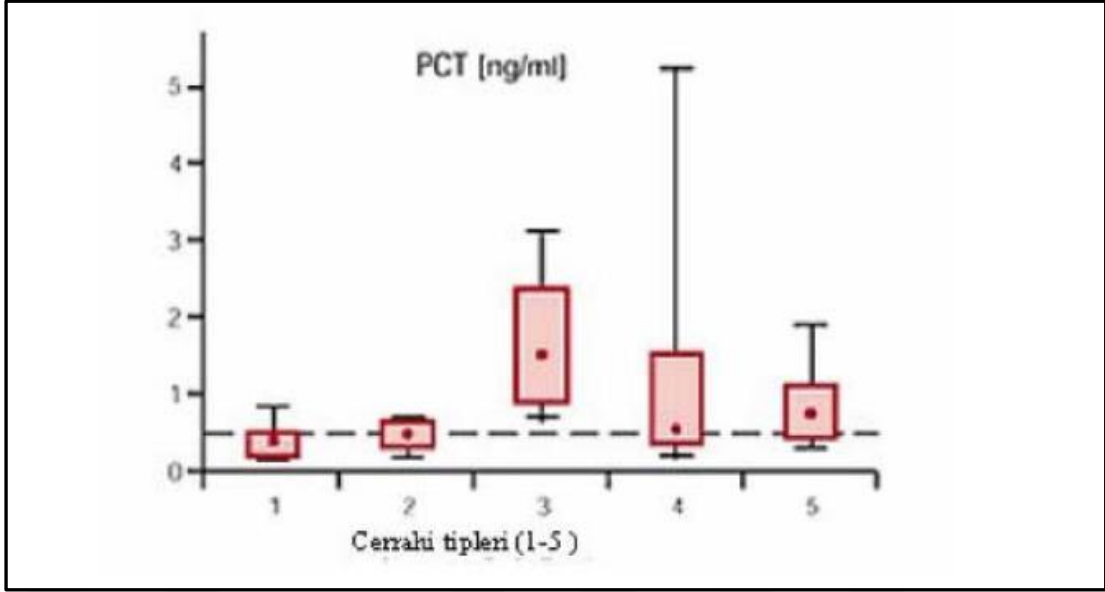
Wilding ve ark. yaptığı bir çalışmada, ağır travmalı hastalarda travmaya bağlı inflamatuvar değişikliklerden dolayı PCT değerlerinin artabileceği belirtilmiş ve bu hastalarda aynı anda gelişebilecek bakteriyel veya viral enfeksiyonları PCT değerlerine bakarak ayırt etmenin zor olduğu belirtilmiştir (87).

Prokalsitonin enfeksiyonun bakteriyel ve nonbakteriyel orijinini ayırt etmede riskli hastalarda diyagnostik bir parametredir (74). Özellikle majör cerrahi operasyonlar sonrasında ve immün sistemi baskılanmış hastalarda, enfeksiyon riski daha fazladır. Bu yüzden bu grup hastalarda cerrahi travma prokalsitonin değerlerini önemli derecede etkilemiyorsa, enfeksiyonun orijinini ayırt etmede prokalsitonin değerli olabilir. Yapılan çalışmalar prokalsitonin değerlerini en çok etkileyen faktörün bakteriyel endotoksin olduğunu göstermiştir (88). Bununla birlikte cerrahi travma da prokalsitonin değerlerini enfeksiyon kadar olmasa da etki edebilir. Özellikle özefajektomi sonrasında ciddi PCT yükselmesi gözlenmiş. Buna sebep olarak da operasyon sırasındaki bakteriyel kontaminasyona bağlı olarak gelişen bakteriyel translokasyon gösterilmiştir. Cerrahi travma sonrasında prokalsitonin değerini yükselten diğer bir sebep yara iyileşmesi sırasında açığa çıkan sitokinler olabilmıştır (74).

Cerrahi sonrasında prokalsitonin kinetiği üzerine fazla çalışma yoktur. En önemli çalışmalardan biri Meisner ve ark.'nın farklı cerrahi türleri sonrasındaki prokalsitonin kinetiğini inceleyen çalışmadır. Bu çalışmada farklı cerrahi prosedür uygulanan 130 hastanın PCT değişimleri araştırılmıştır. Minör ve aseptik cerrahinin PCT üzerine etkisinin olmadığı, buna karşın abdominal, torasik ve major cerrahiler

sonrasında yüksek PCT değerlerinin geliştiği görülmüştür (74). PCT minor ve aseptik cerrahiler sonrasında başka bir etken olmaksızın 1 ng/ml, kardiyak cerrahi sonrasında 2 ng/ml değerlerine ulaşabilir. Bununla birlikte non-komplike cerrahiler sonrasında 10 ng/ml değerlerine ulaşan PCT konsantrasyonları elde edilen hastalar enfeksiyon yönünden dikkatlice araştırılmalıdırlar (Şekil 2.4). Kardiyopulmoner bypass cerrahisinin prokalsitonin değerleri üzerine etkisini araştıran Aouifi ve ark. yaptıkları çalışmada 36 hastayı 3 ayrı gruba ayırarak incelemişlerdir. 1. grupta koroner artere bypass greft ve kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalar, 2. grupta yalnızca koroner artere bypass greft uygulananlar, 3. grupta kapak cerrahisi uygulanan hastalar bulunmaktadır. Bu 3 grup hastada prokalsitonin değerleri preoperatif ve postoperatif 5 gün boyunca incelenmiştir. Her 3 grupta da prokalsitonin değerlerinde artış gözlenmekte, 5 ng/ml'yi geçmemekte ve pik değerine postoperatif 1. günde ulaşmaktadır.

PCT değerlerinin postoperatif 5. günde normal değerlerine geri döndüğü gözlenmiştir. Postoperatif komplikasyon gelişen 10 hastada (7 dolaşım yetmezliği, 2 aktif endokardit, 1 septik şok) ciddi yüksek PCT değerleri elde edilmiştir. Bu hastalarda serum PCT değerleri 6,2-230 ng/ml aralığında değişmektedir. Bu çalışmanın sonucunda, postoperatif 5 ng/ml'nin üzerindeki PCT konsantrasyonlarında postoperatif komplikasyondan şüphelenilmesi gerektiği ve PCT'nin postoperatif komplikasyonları takip etmede CRP'den daha üstün bir markır olduğu belirtilmiştir (89).



Şekil 2.4. Farklı cerrahi türlerinin prokalsitonin konsantrasyonlarına etkisi.

- Grup 1:** Minör cerrahiler (İnguinal herni, tiroidektomi, periferik vasküler cerrahi),
- Grup 2:** Minör abdominal cerrahi (Kolesistektomi),
- Grup 3:** Daha kompleks abdominal cerrahiler (Kolon, rektum rezeksiyonu, gastrektomi),
- Grup 4:** Retroperitoneal girişimler (Özefagus rezeksiyonu),
- Grup 5:** Kardiyak ve torasik cerrahi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komite izni alınarak, 2015 yılı içerisinde kardiyovasküler cerrahi bölümü tarafından elektif CABG, kalp kapak replasmanı ve LVAD implantasyonu planlanan ve çalışmaya katılmak için bilgilendirilmiş onam formunu dolduran erişkin olgular prospektif olarak değerlendirildi.

Off-pump CABG yapılan hastalar, aynı seansta CABG ve kapak replasmanı yapılan hastalar, aynı seansta kapak ve büyük damar cerrahisi yapılan hastalar, sadece büyük damar cerrahisi yapılan hastalar, acil cerrahi endikasyonlu hastalar, konjenital defekte bağlı cerrahisi planlanan hastalar, nakil cerrahisi yapılan hastalar, çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar, çocuk hastalar, cerrahi girişinde belirgin hemodinamik instabilitesi olan hastalar ve cerrahi salonuna ECMO ile getirilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kapsamında değerlendirilen olgulardan, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD ve Kalp Damar Cerrahisi AD konseylerinde koroner arter hastalığı nedeniyle CABG, kalp kapak hastalığı nedeniyle kalp kapak replasmanı ve kalp yetmezliği nedeniyle LVAD implantasyonu kararı alınmış olan 2015 yılı içerisinde cerrahisi planlanıp çalışmaya katılmak için onam veren 76 hasta değerlendirmeye alındı.

Değerlendirilmeye alınan CABG planlanan 37 hasta Grup I, kalp kapak replasmanı planlanan 18 hasta Grup II, LVAD implantasyonu planlanan 21 hasta Grup III olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Değerlendirilen 76 hastanın 29 (%38,1) tanesi kadın, 47 (%61,9) tanesi erkektir. Olguların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif verileri prospektif olarak incelendi.

Preoperatif veriler hasta anamnezi ve hastane veri arşivinden alınarak çalışma formuna kaydedilmiştir. İntraoperatif veriler cerrahi süresi boyunca çalışma formuna kaydedilmiştir. Postoperatif veriler ise hastanın Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım ve kliniğinde hastane veri tabanı ve direk gözlem yapılarak hasta çalışma formuna kaydedilmiştir.

Prospektif olarak hastaların preoperatif verileri; yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, cerrahi tipleri, ek hastalıkları, operasyon öncesi yapılmış olan EKO verilerinden LFEF %, kan grupları kaydedildi.

Prospektif olarak hastaların intraoperatif verileri; indüksiyon, cilt kesisi, KPB giriş ve çıkışı, cross-klemp uygulama ve kaldırma sırasında ve cerrahi sonunda hemodinamik monitörizasyon, arteriyel kan gazı parametreleri, operasyon süresi boyunca replasmanı yapılan eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma replasmanı miktarları, KPB süreleri, cross-klemp süreleri, anestezi süreleri, akciğerlerin havalandırılmadığı süreler ve intraoperatif inotropik ajan ihtiyacının durumu kaydedildi.

CABG cerrahi ekip tarafından serbest arteriyel veya venöz greft kullanılarak ya da sol internal mammarian arterin distal ucu serbestleştirilerek anastomoz edilmesi yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Mekanik aort ve mitral kapak replasmanı cerrahi ekip tarafından gerçekleştirilmiştir (St. Jude Medical, St. Paul, MN, ABD). VAD implantasyonu cerrahi ekip tarafından BTT ya da BTR amacıyla Heartmate II Left Ventricular Assist System (Thoratec Corporation, Pleasanton, California) ve Heartware Ventricular Assist System (HeartWare, Inc., Miramar, Florida) implantasyonu yapılmıştır.

Postoperatif dönem verilerin incelenmesinde; operasyon bitiminde olgular hemodinamik monitörizasyon ve mekanik ventilatör eşliğinde yoğun bakıma transfer edilmişlerdir. Bu dönemde ekstübasyon süreleri, postoperatif inotropik ajan ihtiyaç süreleri, yoğun bakımda kalış süreleri, hastanede kalış süreleri, gelişen komplikasyonlar ve tedavi stratejileri prospektif olarak kaydedilmiştir. Bu kayıtlar 30 gün sonunda değerlendirilmiş ve bu süreyi aşan olgularda YB veya klinikte takip süreleri kaydedilmiştir. Kaybedilen olguların ölüm günleri ve ölüm sebepleri kaydedilmiştir.

Her 3 cerrahi grupta hastaların anestezi indüksiyonu öncesinde, cerrahi başlangıç saatinden 24 saat sonra ve cerrahi başlangıç saatinden 48 saat sonra hastaların prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeyleri ölçülmüş bu değerler çalışma formuna hastane veri sisteminden kaydedilmiştir.

3.1. Anestezi

Olgular operasyon odasına alındıktan sonra 3 elektrotlu DII ve V5 derivasyonlarını içeren EKG, nabız oksimetri ile standart monitorizasyon uygulandı. Aseptik koşullarda 16 G kanül ile periferik venöz, lokal anestezi sonrası 20 G kanül ile radial arterden kanülasyon yapılarak invaziv arteriyel basınç monitorizasyonu uygulandı.

Anestezi indüksiyonu sırasında; hastalara %100 oksijen ile solutulurken 0,07–0,1 mg/kg midazolam, 3–7 mg/kg tiyopental, 2–20 µg/kg fentanyl ve 0,6 mg/kg rocuronium iv bolus olarak verildi. Orotrakeal entübasyon yapılarak olgular intermittant pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) modunda FiO₂ %50 oksijen / hava, solunum sayısı ortalama 12/dakika, PEEP:5 mmHg, Pmax:30 mmHg, tidal volüm 6–8 ml/kg değerleri ile anestezi cihazına (Dräger Fabius GS Premium, Drägerwerk AG & Co.) bağlandılar.

Olguların tümü intratrakeal genel anestezi altında operasyona alındı. Entübasyon sonrası idrar çıkışının takibi için mesane kateterizasyonu, antibiyotik profilaksisi ve vücut sıcaklığı takibi için hem nazofaringeal, hem de rektal ısı problemleri yerleştirildi.

Operasyon sırasında anestezi idamesi hemodinamik durumuna göre 0,25 µg/kg/dakika remifentanyl infüzyonu ve %1 minimum alveoler konsantrasyon (MAC) Sevofluran ile sağlandı. iv sıvı tedavisi uygulandı.

Hastalara aseptik koşullarda vena jugularis interna ile santral venöz basınç kateteri (Certofix® trio, B.Braun Melsungen AG) veya endikasyonuna göre schwan ganz kateteri takılarak; SVB ve PAB takibi yapıldı ve olguların verileri kayıt altına alındı.

KPB dışında orta arter basıncı (OAB) 65–100 mmHg, kalp hızı (KH) 60–100 atım/dakika değerleri arasında tutulmaya çalışıldı. Hematokrit değeri %21 ve üzeri tutacak miktarda eritrosit süspansiyonu ve SVB, nabız, kan basıncı, cerrahi kanama ve sızma durumuna göre taze donmuş plazma replasmanı yapıldı.

Antikoagülasyon için 3 mg/kg heparin kullanıldı. Seri takiplerle ACT düzeyi 400–450 saniye düzeylerinde tutulmaya çalışıldı. Ekstrakorporal dolaşım süresince Hct %21 üzerinde OAB 50–8 mmHg, pompa debisi en az 2L/m² düzeyinde tutulmaya çalışıldı. Tüm hastalar 28°C'ye soğutuldu, membranöz oksijenatör kullanıldı. CABG

ve kalp kapak cerrahisi olgularında cross-klemp uygulamasını takiben antegrad soğuk kristaloid kardiyopleji ve terminal sıcak kan kardiyoplejisi uygulandı. LVAD vakalarının hiçbirisine cross-klemp uygulanmadı. Revaskülarizasyon, kapak replasmanı veya LVAD implantasyonu sonrası, normotermi sağlanıp yeterli doluş basınçları elde edildikten sonra protamin ile antagonize edildi ve KPB sonlandırıldı. Cerrahi kanama durumuna göre cerrahi müdahale, ek doz protamin, trombosit süspansiyonu replasmanı ve elektrolit replasmanı yapıldı.

Yapılan sıvı, eritrosit süspansiyonu replasmanı, taze donmuş plazma replasmanı ve elektrolit replasmanına yanıt alınamayan hipotansif olgulara inotropik ajan olarak dobutamin ve vazoaaktif ajan olarak noradrenalin infüzyonu yanıtı göre doz ayarlaması yapılarak başlandı. Hipertansif ve taşikardik olgulara yanıtı ve hemodinamik duruma göre beta bloker ve iv nitrat infüzyonu uygulandı.

3.2. Postoperatif Bakım

Hastalar hemodinamik olarak stabil, normotermik ($>36^{\circ}\text{C}$) olduklarında, belirgin aritmi olmaması, göğüs tüpü drenajlarının kabul edilebilir seviyede olması, kas gücünün yeterli kooperasyon kurulabilir düzeyde bilinçli ve arter kan gazında oksijenizasyon ve karbondioksit düzeyleri normal sınırlarda olduklarında weaning işlemine başlandı ve uygun hastalar extübe edildiler.

Hemodinamik olarak anstabil hastalar sıvı replasmanı, eritrosit süspansiyonu replasmanı, elektrolit replasmanı, inotropik ajan, iv nitrat ve beta bloker ile stabilize edilmeye çalışıldı. Hipoksemisi olan ve karbondioksit retansiyonu olan hastalara oksijen desteği, solunum fizyoterapisi, non invaziv mekanik ventilasyon desteği ve invaziv mekanik ventilasyon ile müdahale edildi, durumları stabil edilmeye çalışıldı.

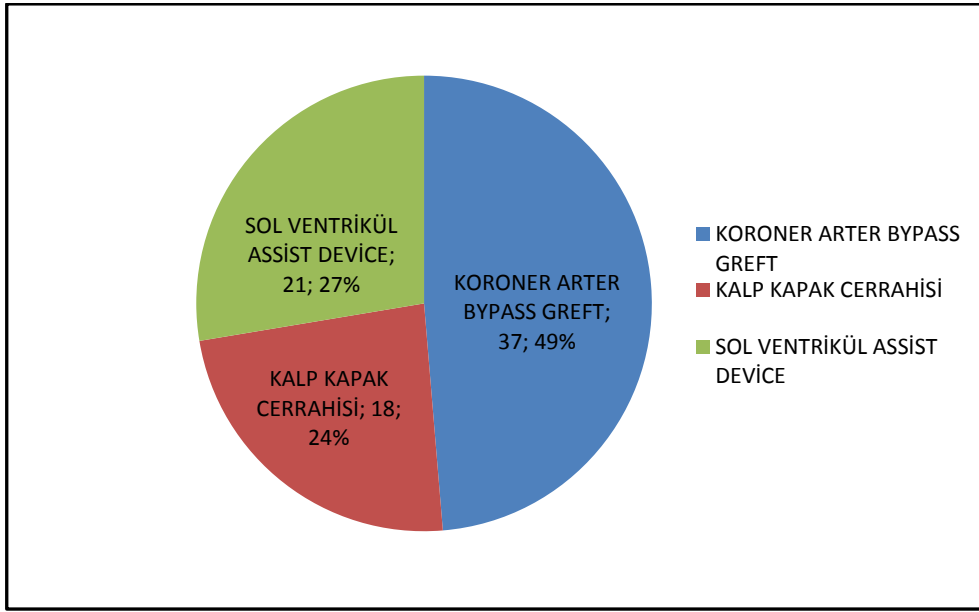
Hemodinamik olarak stabil, oksijenizasyonu iyi, inotrop veya vazopressör ihtiyacının olmaması, göğüs tüpü drenajının kabul edilebilir düzeyde olması, kontrol edilemeyen aritmi olmaması, nöbetlerinin olmaması, idrar çıkışının normal olması durumunda hastalar YBÜ'nden servise çıkarıldılar. Hemodinamik ve kardiyak ritm açısından stabil olduklarında insizyon yerinin temiz ve kuru olması, ateş olmaması, idrar ve gaita yapabilmesi bağımsız hareket edilip yemek yiyebilmesi durumunda hastalar hastaneden taburcu edildiler.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD tarafından yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma (SS) ve medyan, minimum (min), maksimum (maks) değerleri ile sunulmuştur. Normallik testinde Shapiro Wilks testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde verilerin normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda Bağımsız İki Örneklem t testi (Independent Samples t Test) kullanılmıştır. Üç grubun parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn prosedürü kullanılmıştır. Her grup için zamana göre prokalsitonin değerindeki değişimlerinin analizinde, ölçümlerin normal dağılıma uymadığı için Friedman testi kullanılmış, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn prosedürü kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 76 hasta yapılan cerrahi tiplerine göre 3 gruba ayrıldı. Grup I; n=37 (%49) koroner arter bypass cerrahisi (CABG), Grup II; n=18 (%24) kalp kapak cerrahisi (KKC), Grup III; n=21(%27) sol ventriküler asit device implantasyonu (LVAD) idi.



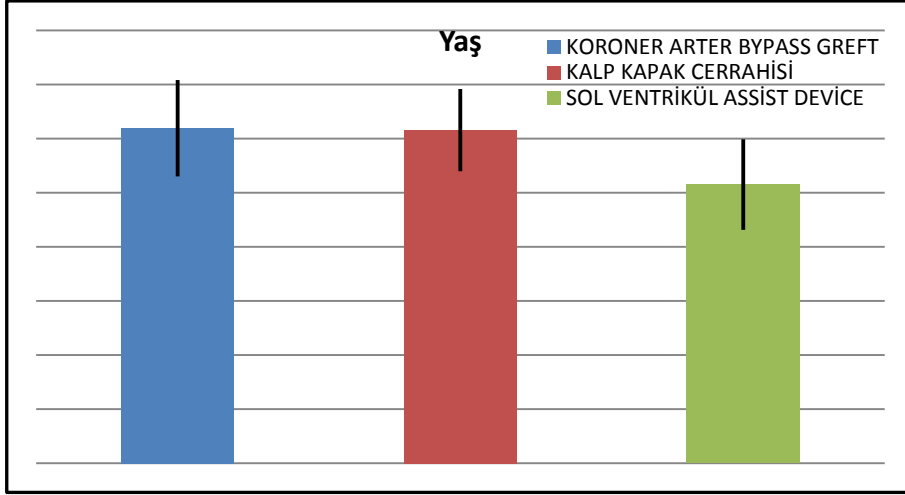
Şekil 4.1. Olguların cerrahi tiplerine göre gruplandırılması.

Olgulara ait preoperatif ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi gibi demografik özellikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Üç grubun yaş, cinsiyet ve EF ölçümleri arasındaki farklar incelenmiştir.

Grup I ve Grup II'nin ortalama yaş ölçümleri, Grup III'ten yüksek bulunmuştur. Tablo 4.1'de ve Şekil 4.2'de gösterilmiştir (p=0,001).

Tablo 4.1. Grupların yaş ortalaması.

Yaş (yıl)	n	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	p
Grup I	37	61,92±8,9	62 (35-76)	<0,001* 1,2>3; p=0,001
Grup II	18	61,56±7,61	61 (47-74)	
Grup III	21	51,48±8,36	50 (37-66)	



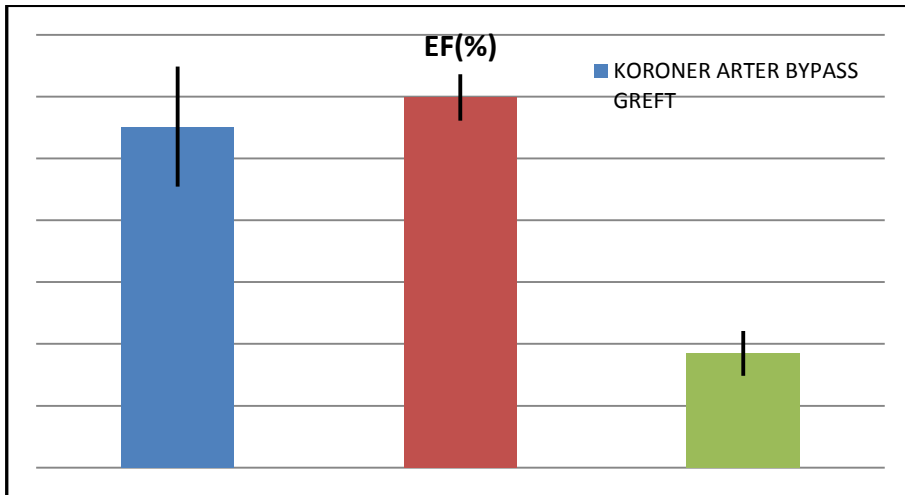
Şekil 4.2. Grupların yaş ortalaması.

Grupların ortalama EF ölçümleri Tablo 4.2’de ortalama ve median değerleri ile gösterilmiştir. Grup I ve Grup II’nin ortalama EF ölçümleri, Grup III’ten daha yüksek saptandı ($p=0,001$).

Tablo 4.2. Grupların EF ölçümleri.

EF (%)	n	Ort.	Med.	p
Grup I	29	55,14±9,7	58 (40-75)	<0,001* 1,2>3; p<0,001
Grup II	17	59,88±3,76	60 (55-67)	
Grup III	20	18,45±3,62	18 (10-25)	

Grupların ortalama EF ölçümleri Şekil 4.3’de ortalama ve median değerleri ile gösterilmiştir.

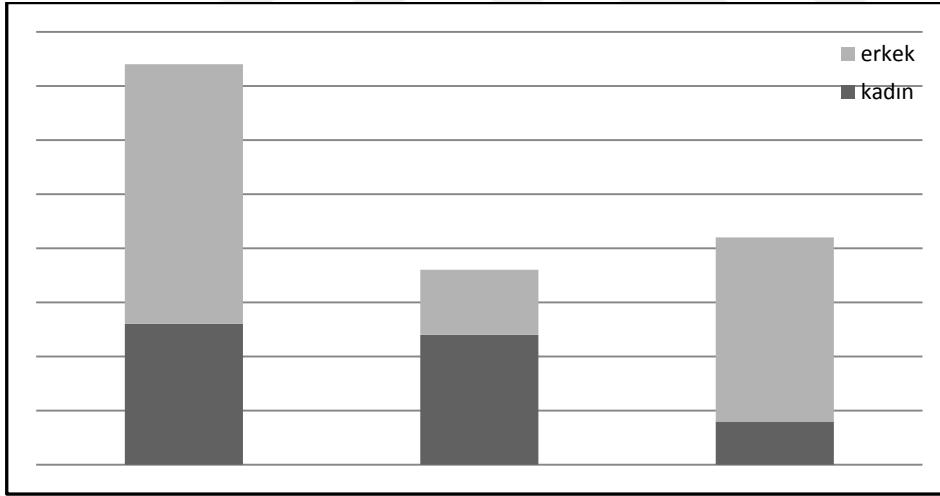


Şekil 4.3. Grupların EF ölçümleri.

Grupların cinsiyet farkları ortalama yüzdelik değerleri ile Tablo 4.3’de gösterilmiştir. Grupların cinsiyetleri de farklı bulunmuştur ($p=0,008$). Grup II’de kadın hastaların oranı yüksek iken, Grup III’te erkek hasta oranı yüksektir ($p<0,05$; Bonferroni Düzeltmesi).

Tablo 4.3. Grupların cinsiyet farkları ortalama yüzdelik değerleri ile tabloda gösterilmiştir.

		n	ort.	p.
Kadın	Grup I	13	35,10%	0,008*
	Grup II	12	66,70%	
	Grup III	4	19,00%	
Erkek	Grup I	24	64,90%	
	Grup II	6	33,30%	
	Grup III	17	81,00%	



Şekil 4.4. Grupların cinsiyet farkları ortalama yüzdelik değerleri ile gösterilmiştir.

Grupların SKB, değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.4’de sunulmuştur. Ölçümler indüksiyon, cilt kesisi, kardiyopulmoner baypas girişi, KPB çıkışı ve cerrahi sonunda ortalama ve standart sapma değerleri ile verilmiştir.

Tablo 4.4. Grupların sistolik kan basıncı değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Sistolik kan basıncı (mmHg)	Grup I	Grup II	Grup III
SKBind	126,05±20,62	122,39±26,89	105,52±20,27
SKBck	122,35±17,13	116,61±16,05	103,62±14,85
SKBkpbğ	97,62±24,65	89,11±22,936	86,67±17,30
SKBkpbç	103,19±14,53	102,44±17,50	85,52±15,78
SKBcs	108,76±20,89	105,61±18,72	93,2912,33

Grupların OAB değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.5’de sunulmuştur. Ölçümler indüksiyon, cilt kesisi, kardiyopulmoner baypas girişi, KPB çıkışı ve cerrahi sonunda ortalama ve standart sapma değerleri ile verilmiştir.

Tablo 4.5. Grupların orta arter kan basıncı değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Orta arter basıncı (mmHg)	Grup I	Grup II	Grup III
OABind	85,95±17,13	82,89±16,5	72,29±15,13
OABck	83,05±12,95	80,83±14,27	71,95±13,06
OABkpbğ	71,94±14,98	68,17±14,85	65,86±11,84
OABkpbç	69,81±9,12	69,11±13,65	73,24±10,67
OABcs	72,65±11,73	72,5±12,87	79,76±8,73

Grupların DKB değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.6’da sunulmuştur. Ölçümler indüksiyon, cilt kesisi, kardiyopulmoner baypas girişi, KPB çıkışı ve cerrahi sonunda ortalama ve standart sapma değerleri ile verilmiştir.

Tablo 4.6. Grupların diyastolik kan basıncı değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler.

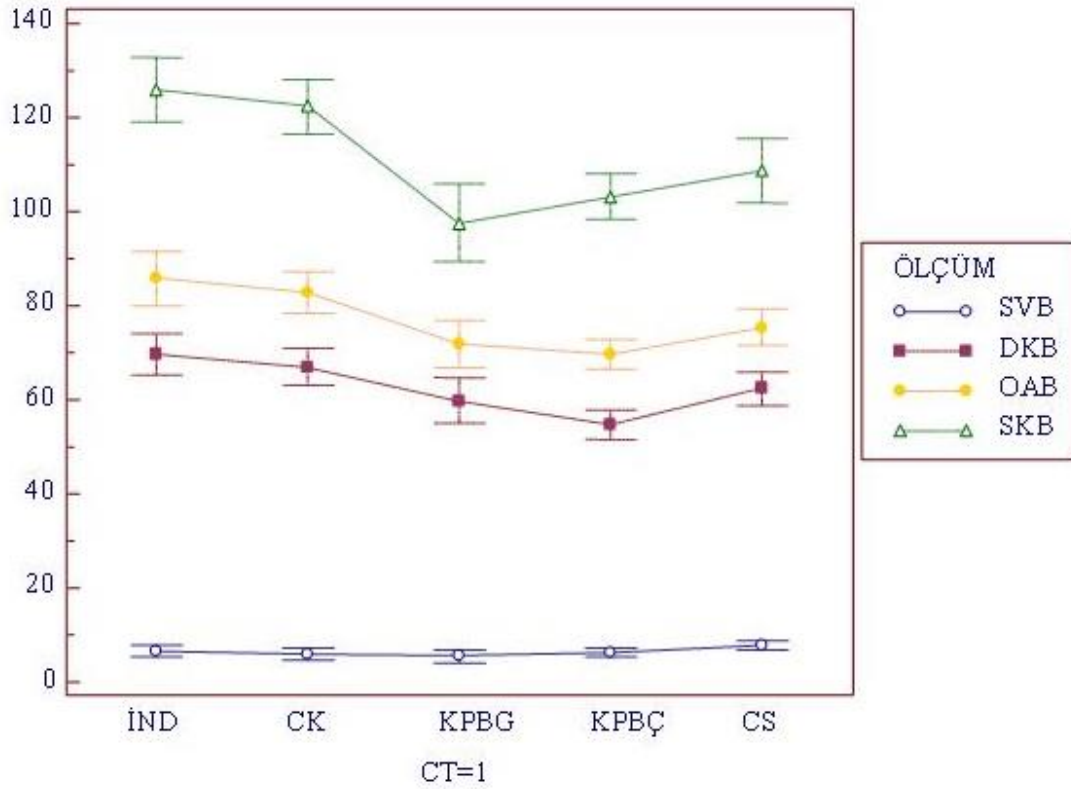
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	Grup I	Grup II	Grup III
DKBind	69,68±12,88	66,50±12,96	63,24±14,87
DKBck	66,95±11,53	65,83±15,78	63,05±12,22
DKBkpbğ	59,84±14,8	57±13,26	56,57±12,77
DKBkpbç	54,68±9,71	53,61±11,8	67±9,06
DKBcs	62,43±10,6	54,83±16,22	70,52±10,97

Grupların SVB değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.7’de sunulmuştur. Ölçümler indüksiyon, cilt kesisi, kardiyopulmoner baypas girişi, KPB çıkışı ve cerrahi sonunda ortalama ve standart sapma değerleri ile verilmiştir.

Tablo 4.7. Grupların santral venöz basınç değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler.

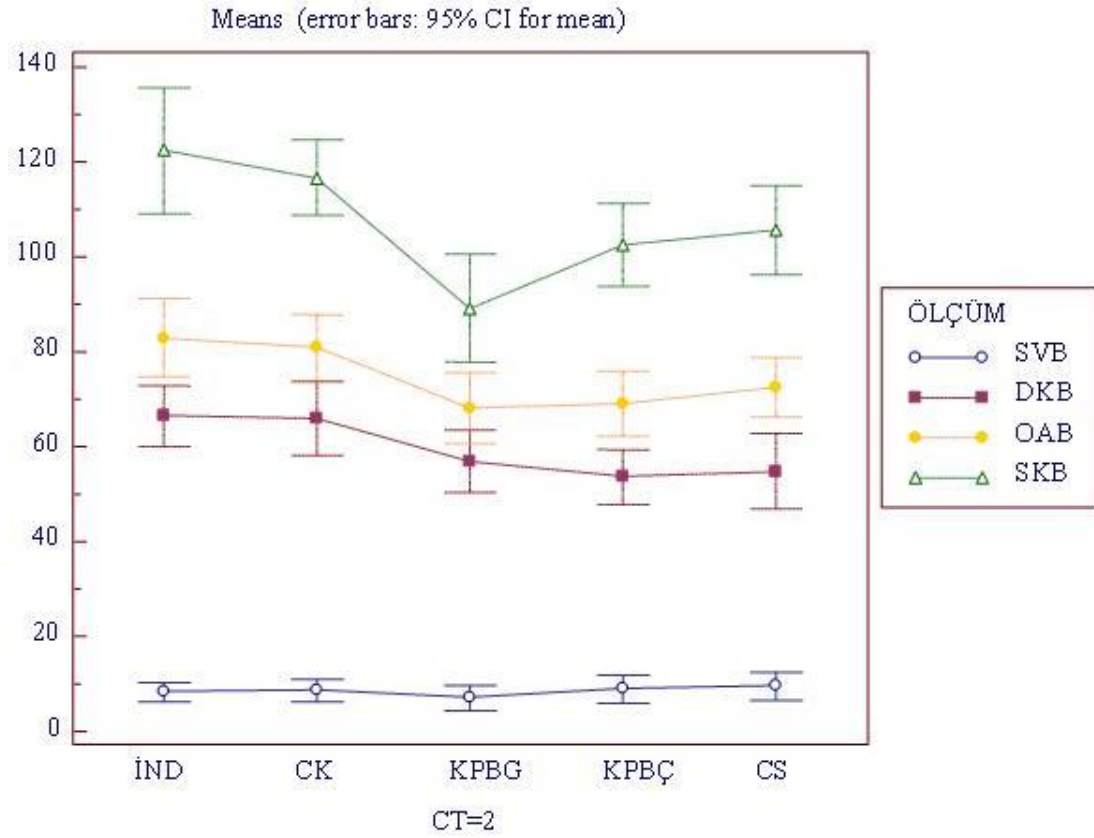
SVB (cmH ₂ O)	Grup I	Grup II	Grup III
SVBind	6,41±3,8	8,31±3,57	10,32±4,76
SVBck	5,95±3,34	8,62±3,95	10,58±5,11
SVBkpbg	5,54±4,07	7,15±4,41	7,33±3,73
SVBkpbç	6,22±2,99	8,92±4,92	9,42±3,85
SVBcs	8±3,02	9,54±4,94	10,16±4,09

Grup I’in SKB, OAB, DKB ve CVP değerleri ait tanımlayıcı istatistikler Şekil 4.5’de sunulmuştur. Ölçümler indüksiyon, cilt kesisi, kardiyopulmoner baypas girişi, KPB çıkışı ve cerrahi sonunda ortalama ve standart sapma değerleri ile verilmiştir.



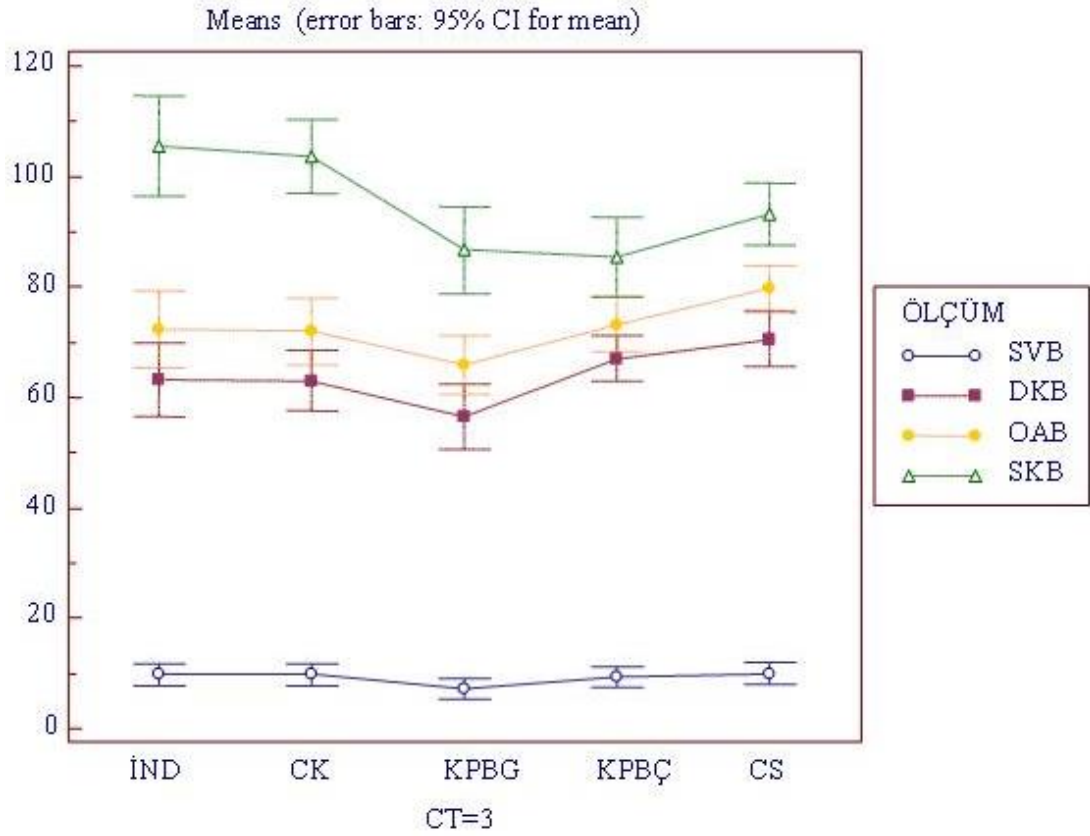
Şekil 4.5. Grup I SKB, OAB, cDKB ve SVB değerleri.

Grup II'nin SKB, OAB, DKB ve SVB değerleri ait tanımlayıcı istatistikler Şekil 4.6'da sunulmuştur. Ölçümler indüksiyon, cilt kesisi, kardiyopulmoner baypas girişi, KPB çıkışı ve cerrahi sonunda ortalama ve standart sapma değerleri ile verilmiştir.



Şekil 4.6. Grup II'nin SKB, OAB, DKB ve SVB değerleri.

Grup III'ün SKB, OAB, DKB ve SVB değerleri ait tanımlayıcı istatistikler Şekil 4.7'de sunulmuştur. Ölçümler indüksiyon, cilt kesisi, kardiyopulmoner baypas girişi, KPB çıkışı ve cerrahi sonunda ortalama ve standart sapma değerleri ile verilmiştir.



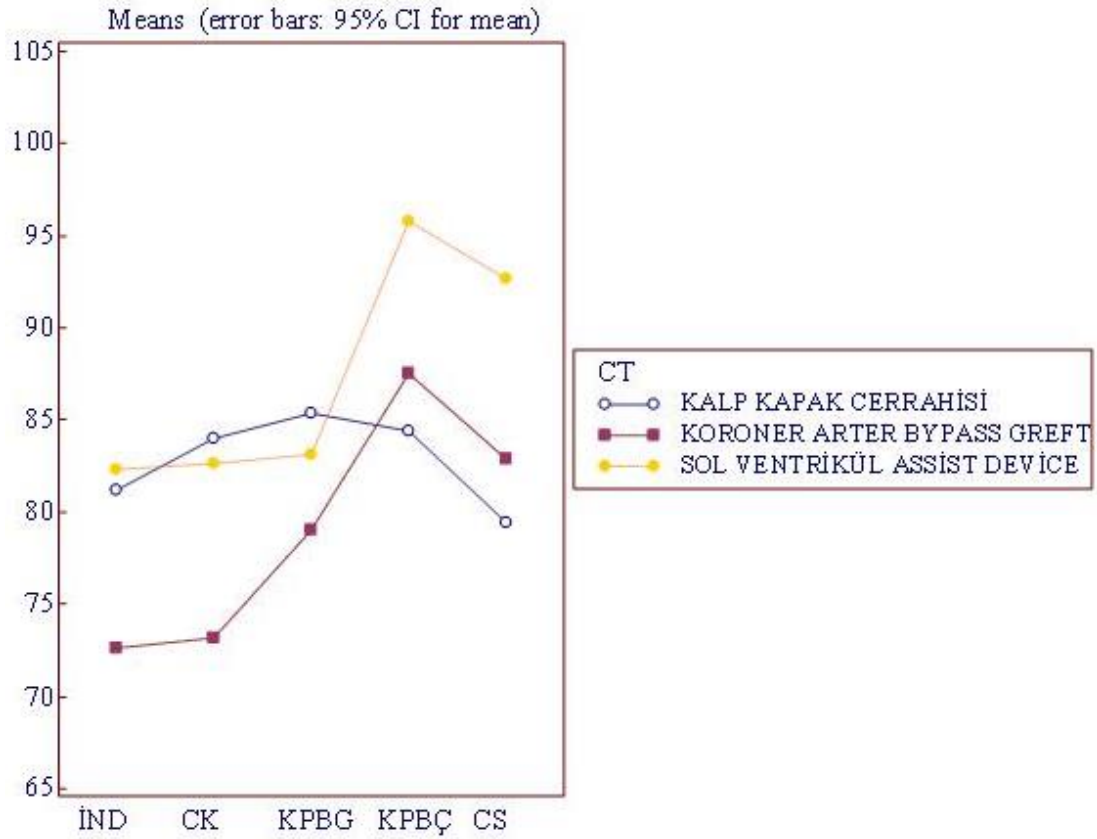
Şekil 4.7. Grup III SKB, OAB, DKB ve SVB değerleri.

Grupların nabız değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.8’de sunulmuştur. Ölçümler indüksiyon, cilt kesisi, kardiyopulmoner baypas girişi, KPB çıkışı ve cerrahi sonunda ortalama ve standart sapma değerleri ile verilmiştir.

Tablo 4.8. Grupların kalp atım hızı değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Nabız (atım/dakika)	Grup I	Grup II	Grup III
Nind	72,65±13,25	81,22±19,76	82,33±18,38
Nck	73,22±12,12	84±19,11	82,62±16,78
Nkpbğ	79,05±19,4	85,33±19,09	83,1±18,8
Nkpbç	87,13±17,78	84,39±11,8	95,76±16,71
Ncs	82,89±14,93	79,39±11,37	92,67±13,61

Grupların nabız değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Şekil 4.8’de sunulmuştur. Ölçümler indüksiyon, cilt kesisi, kardiyopulmoner baypas girişi, KPB çıkışı ve cerrahi sonunda ortalama değerleri ile verilmiştir.

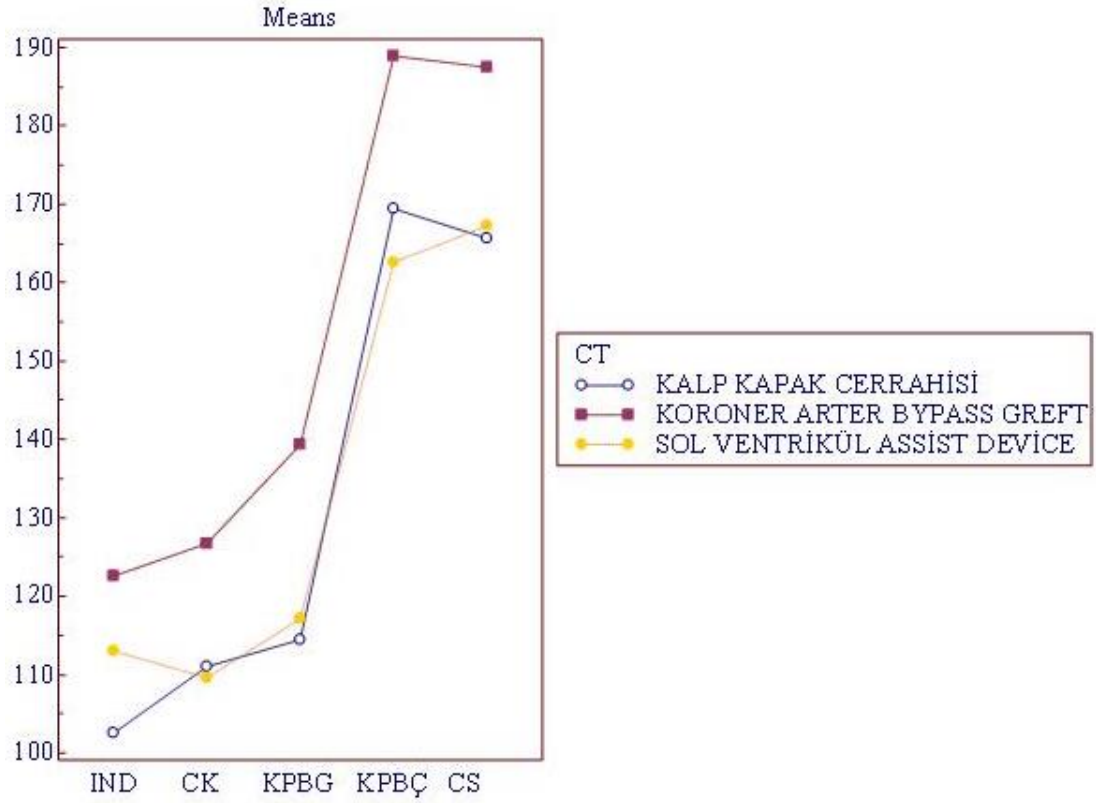


Şekil 4.8. Grupların kalp atım hızı değerleri.

Grupların kan şekeri değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.9’da sunulmuştur. Her bir ölçümün İndüksiyon, Cilt Kesisi Pompa Giriş, Pompa Çıkış Cerrahi Bitiş değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 4.9. Grupların kan şekeri değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Kan Şekeri (mg/dL)	Grup I	Grup II	Grup III
KŞind	122,58±46,01	104,89±26,23	113±33,92
KŞck	126,72±35,63	111,06±35,14	109,61±32,44
KŞkpbg	139,28±37,41	114,47±26,18	117,17±31,25
KŞkpbç	188,83±40,54	174,44±55,88	162,56±46,97
KŞcs	187,56±38,68	169,56±41,2	167,28±48,93



Şekil 4.9. Kan şekeri değerleri.

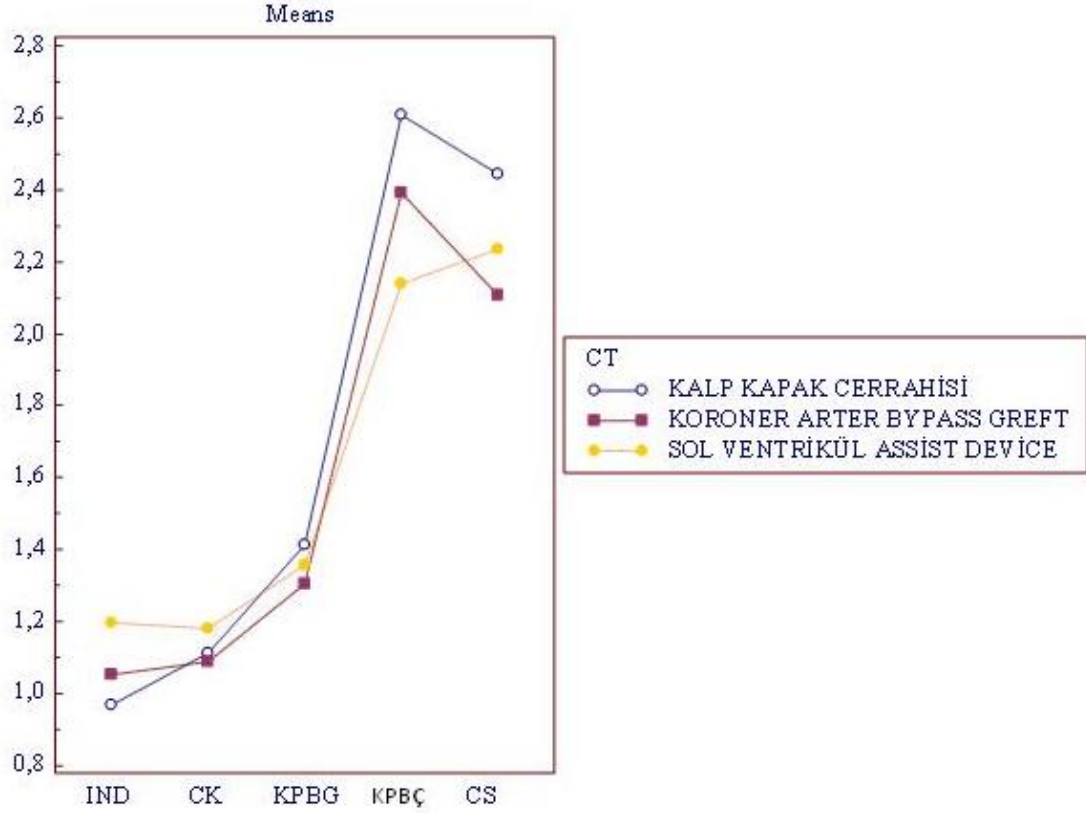
Grupların kan laktat değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.10'da sunulmuştur. Her bir ölçümün İndüksiyon, Cilt Kesisi, Pompa Giriş, Pompa Çıkış, Cerrahi Bitiş değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 4.10. Grupların laktat değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Laktad (mmol/L)	Grup I	Grup II	Grup III
Lind	1,02±0,45	0,99±0,32	1,2±0,71
Lck	1,07±0,59	1,11±0,34	1,18±0,76
Lkpbğ	1,29±0,63	1,35±0,56	1,34±0,72
Lkpbç	2,39±1,01	2,69±1,43	2,15±1,22
Lcs	2,14±0,93	2,49±1,21	2,19±1,19

Grupların laktat değerleri

Grupların kan laktat değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Şekil 4.10'da sunulmuştur. Her bir ölçümün İndüksiyon, Cilt Kesisi, Pompa Giriş, Pompa Çıkış, Cerrahi Bitiş değerlerinin ortalama değerleri verilmiştir.



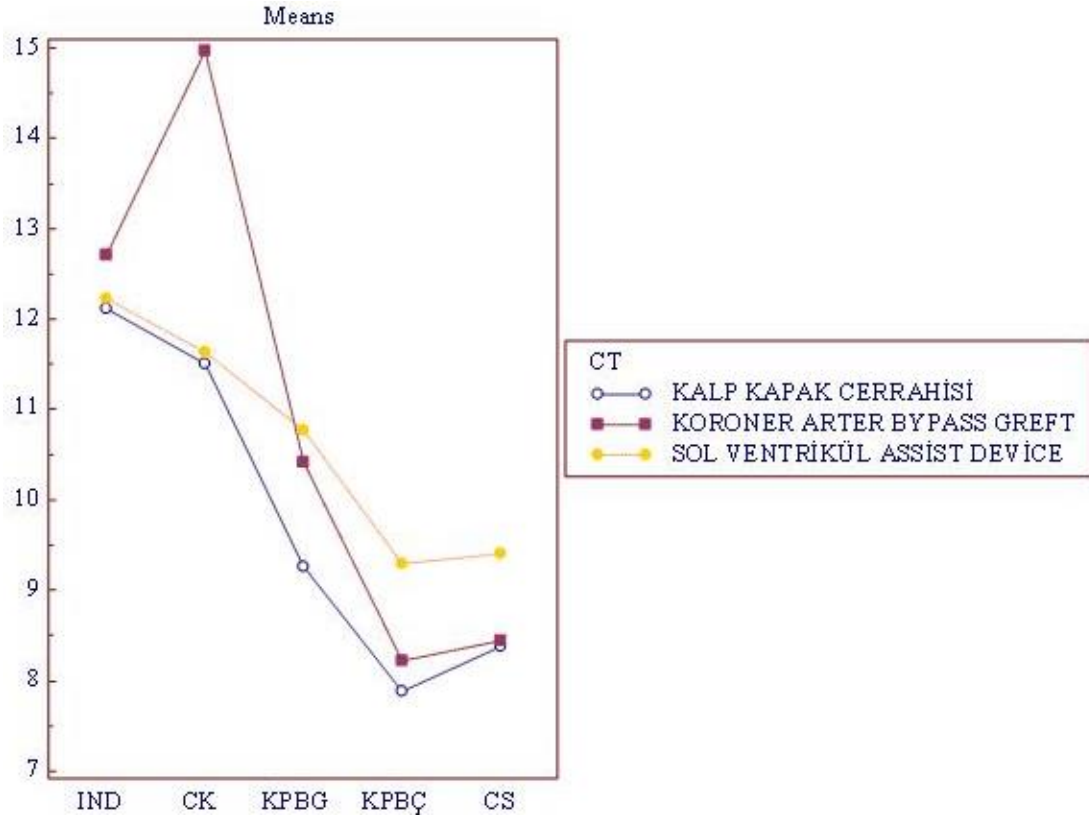
Şekil 4.10. Grupların laktat değerleri.

Grupların hemoglobin değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.11'de sunulmuştur. Her bir ölçümün İndüksiyon, Cilt Kesisi, Pompa Giriş, Pompa Çıkış, Cerrahi Bitiş değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 4.11. Grupların hemoglobin değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Hemoglobin (g/dl)	Grup I	Grup II	Grup III
Hbind	12,63±1,68	12,08±2,14	12,4±2,3
Hbck	14,83±1,85	11,68±1,94	11,63±2,73
Hbkpbğ	10,43±2,52	9,53±2,86	11±2,85
Hbkpbç	8,33±1,33	7,92±1,54	9,27±1,28
Hbcs	8,57±1,15	8,5±1,55	9,38±1,4

Grupların hemoglobin değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Şekil 4.11’de sunulmuştur. Her bir ölçümün İndüksiyon, Cilt Kesisi, Pompa Giriş, Pompa Çıkış, Cerrahi Bitiş değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.



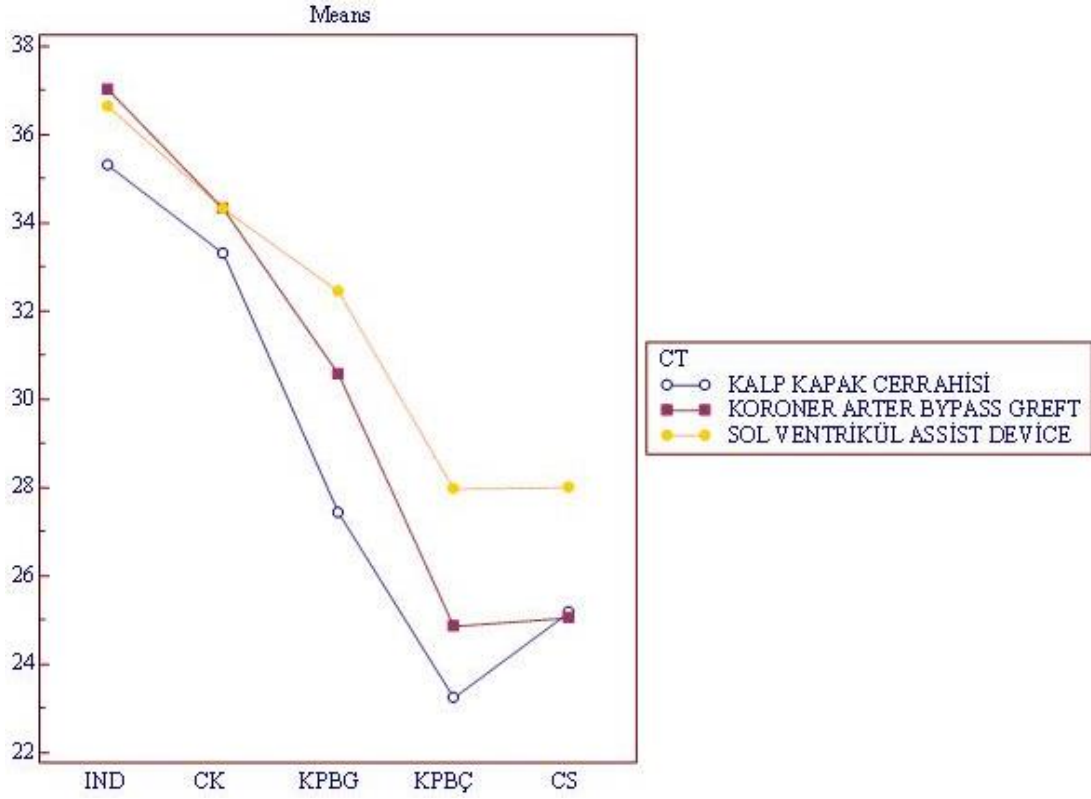
Şekil 4.11. Grupların hb değerleri.

Grupların hematokrit değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.12’de sunulmuştur. Her bir ölçümün İndüksiyon, Cilt Kesisi, Pompa Giriş, Pompa Çıkış, Cerrahi Bitiş değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 4.12. Grupların değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler.

Hematokrit (%)	Grup I	Grup II	Grup III
HCTind	37,03±5,22	35,29±6,17	36,62±6,79
HCTck	34,3±6,14	33,31±5,16	34,32±8,08
HCTkpbğ	30,57±7,45	27,44±8,02	32,43±8,52
HCTkpbç	24,84±4,16	23,25±4,81	27,95±4,76
HCTcs	25,06±3,39	25,19±4,68	28±4,53

Grupların hematokrit değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Şekil 4.12’de sunulmuştur. Her bir ölçümün İndüksiyon, Cilt Kesisi, Pompa Giriş, Pompa Çıkış, Cerrahi Bitiş değerlerinin ortalama değerleri verilmiştir.



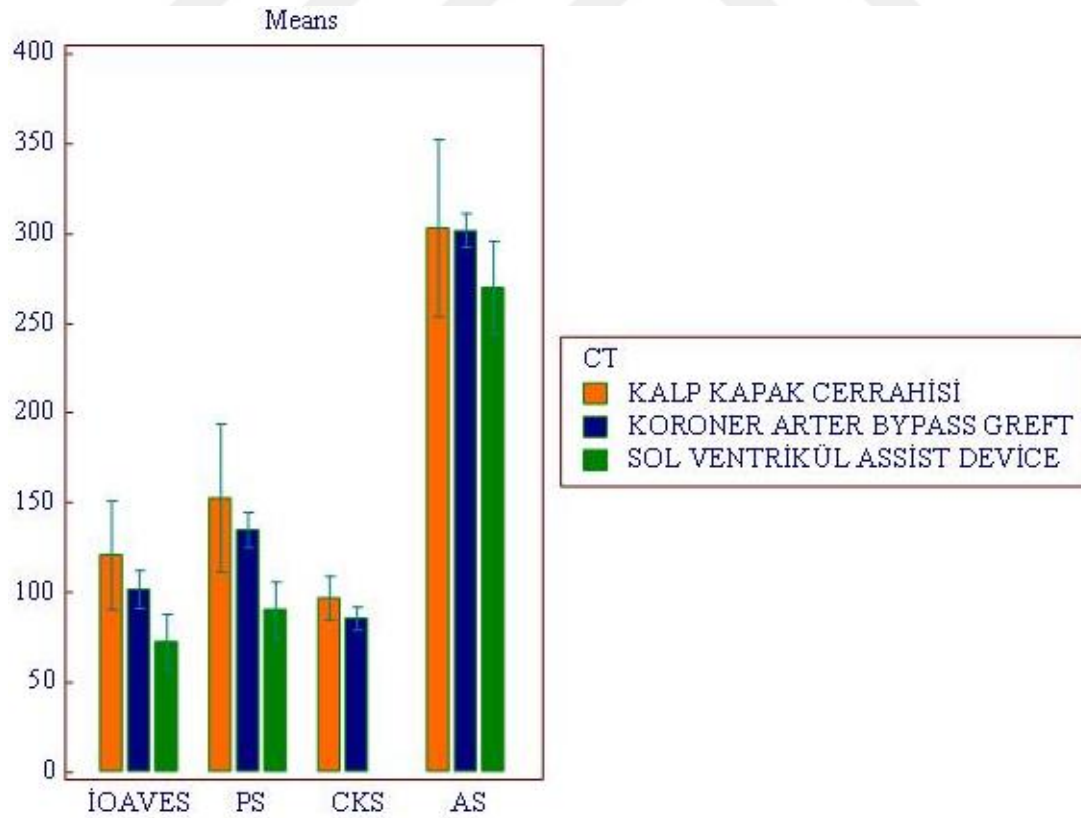
Şekil 4.12. Grupların hematokrit değerleri.

Grupların İOAVE süre, pompa süresi, cross-klemp süresi ve anestezi süresi değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.13’de sunulmuştur. Her bir ölçümün indüksiyon, cilt kesisi, KPB giriş, KPB çıkış, cerrahi sonu değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 4.13. Grupların İOAVE süre, KPB süresi, cross klemp süresi ve anestezi süresi değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler.

		n	Ortalama	SS
İOAVE (dakika)	Grup I	37	101,62	31,32
	Grup II	18	120,83	60,45
	Grup III	21	72,86	34,08
PS (dakika)	Grup I	37	135,14	28,93
	Grup II	18	152,78	83,05
	Grup III	21	90,24	35,12
CKS (dakika)	Grup I	37	85,41	18,94
	Grup II	18	97,11	24,61
	Grup III	-	-	-
AS (dakika)	Grup I	37	301,76	27,84
	Grup II	18	303,06	99,28
	Grup III	21	270	57,47

Grupların İOAVE süre, KPB süresi, cross-klemp süresi ve anestezi süresi değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Şekil 4.13’de sunulmuştur. Her bir ölçümün indüksiyon, cilt kesisi, KPB giriş, KPB çıkış, cerrahi sonu değerlerinin ortalama değerleri verilmiştir.



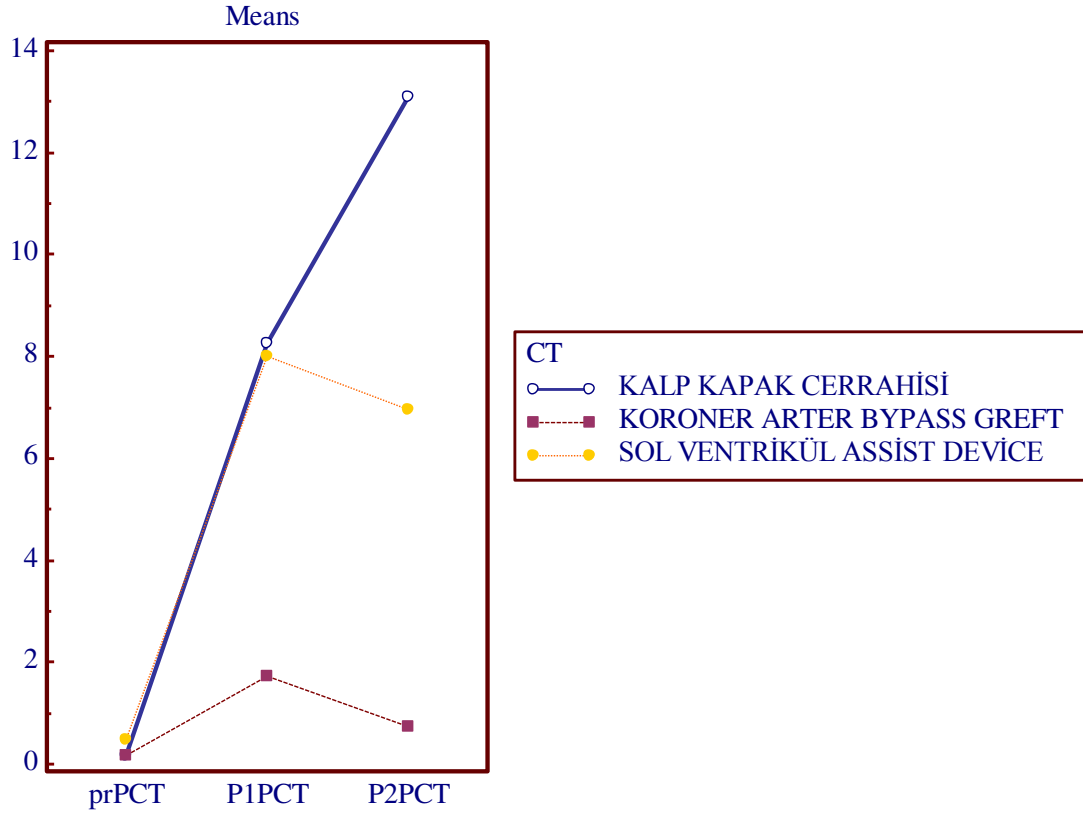
Şekil 4.13. Grupların İOAVE süre, KPB süresi, cross klemp süresi ve anestezi süresi değerleri.

Her grup için preoperatif (prPCT) alınan, postoperatif 24. saatte (P1PCT) alınan ve postoperatif 48. saat (P2PCT) prokalsitonin değerleri arasındaki farklar Tablo 4.14’de incelenmiştir. Grup I prokalsitonin değeri preop ölçümünde en düşük, P1PCT ölçümde en yüksek iken, P2PCT ölçümde P1PCT ölçümüne göre azalma göstermiştir. Grup II’de ise prokalsitonin değeri P1PCT Ölçüm ve P2PCT ölçümde preop ölçümüne göre artış göstermekte, P1PCT ve P2PCT ölçümler arasında fark bulunmamaktadır. Grup III’te Grup I’deki gibi prokalsitonin değeri preop ölçümünde en düşük, P1PCT ölçümde en yüksek iken, P2PCT ölçümde P1PCT ölçümüne göre azalma göstermiştir.

Tablo 4.14. Her grup için prPCT, P1PCT ve P2PCT prokalsitonin değerleri arasındaki farklar.

	Grup I			Grup II			Grup III		
	n	Ort ± SS	Medyan (Min-Maks)	n	Ort±SS	Medyan (Min-Maks)	n	Ort±SS	Medyan (Min-Maks)
(1) prPCT	36	0,18 ±0,38	0,08 (0,01-2,2)	18	0,16±0,38	0,06 (0,01-1,67)	21	0,48±1,59	0,11 (0,01-7,4)
(2) P1PCT	33	1,72±2,18	0,7 (0,13-9,3)	17	8,25±23,99	0,78 (0,3-100)	21	8±13,11	2,87 (0,29-55,9)
(3) P2PCT	33	0,74±1,15	0,32 (0,03-6,05)	17	13,09±32,76	0,73 (0,19-100)	21	6,97±15,89	1,9 (0,19-72,8)
p	<0,001			<0,001			<0,001		
p1-2	<0,001			<0,001			<0,001		
p1-3	0,002			0,001			0,004		
P2-3	<0,001			0,648			0,016		

Her grup için prPCT, P1PCT ve P2PCT değerleri arasındaki farklar Şekil 4.14’de incelenmiştir.



Şekil 4.14. Grupların prPCT, P1PCT ve P2PCT değerleri.

P1PCT ölçümü 0,5’den büyük ve küçük olan hastaların Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi, Yoğun Bakım Süresi ve Hastanede Yatış Süresine göre farkları Tablo 4.15’de sunulmuştur. P1PCT ölçümü 0,5’den büyük ve küçük olan hastaların yalnızca Yoğun Bakım Süresi farklı bulunmuş, prokalsitonin değeri büyük olan hastaların yoğun bakım süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. P1PCT ölçümü 0,5’den büyük ve küçük olan hastaların Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi ve Hastanede Yatış Süresi farklı bulunmamıştır.

Tablo 4.15. P1PCT ölçümü yüksek olan ve olmayan hastaların Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi, Yoğun Bakım Süresi ve Hastanede Yatış Süresine göre farkları.

	p1pct	n	Ort±SS	Medyan (Min-Maks)	p
PMVS (saat)	<0,5	16	25,13±36,54	18(4-160)	0,824
	≥0,5	55	37,29±103,97	18(4-768)	
PİİS (saat)	<0,5	16	42,13±55,64	10(0-200)	0,513
	≥0,5	55	65,22±113,21	30(0-768)	
YBS (gün)	<0,5	16	4,63±3,46	3,5(2-15)	0,046*
	≥0,5	55	6,55±5,26	6(0-32)	
HYS (gün)	<0,5	16	10,25±4,73	8,5(6-23)	0,087
	≥0,5	55	18,56±15,41	11(5-67)	

* p<0,05

P2PCT ölçümü 0,5'den büyük ve küçük olan hastaların Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi, Yoğun Bakım Süresi ve Hastanede Yatış Süresine göre farkları Tablo 4.16'da sunulmuştur. Postop 2. prokalsitonin ölçümü 0,5'den büyük olan hastaların 0,5'den küçük olanlara göre Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Yoğun Bakım Süresi ve Hastanede Yatış Süresi daha uzun bulunmuştur. P2PCT ölçümü 0,5'den büyük olan hastaların 0,5'den küçük olanlara göre Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi farklı bulunmamıştır.

Tablo 4.16. P2PCT Ölçümü yüksek olan ve olmayan hastaların Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi, Yoğun Bakım Süresi ve Hastanede Yatış Süresine göre farkları.

	p2pct	n	Ort±SS	Medyan (Min-Maks)	p
PMVS (saat)	<0,5	31	19,29±27,59	16(4-160)	0,041*
	≥0,5	40	46,08±120,98	20(4-768)	
PİİS (saat)	<0,5	31	31,58±45,35	8(0-200)	0,062
	≥0,5	40	79,95±128,55	59(0-768)	
YBS (gün)	<0,5	31	4,29±2,93	3(2-15)	0,001*
	≥0,5	40	7,45±5,78	6(0-32)	
HYS (gün)	<0,5	31	10,74±5,6	8(5-26)	0,012*
	≥0,5	40	21,15±17	12(6-67)	

* p<0,05

Üç grup için mva süresi, anestezi süresi, cross klemp süresi, pompa süresinin CRP ile ilişkisi Tablo 4.17’de sunulmuştur. Sonuca göre yalnızca Grup III’ün postop2 CRP ölçümünün İOAVE süre ile pozitif yönlü anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur. Diğer ölçümler arasında ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.17. Üç grup için mva süresi, anestezi süresi, cross klemp süresi, pompa süresinin CRP ile ilişkisi.

			İOAVES (dakika)	KPBS (dakika)	CKS (dakika)	AS (dakika)
Grup I	prCRP (mg/dL)	r	0,04	0,006	0,02	-0,002
		p	0,815	0,97	0,906	0,99
		n	37	37	37	37
	P1CRP (mg/dL)	r	0,216	0,231	0,173	0,303
		p	0,22	0,19	0,328	0,082
		n	34	34	34	34
	P2CRP (mg/dL)	r	0,029	0,077	-0,061	0,15
		p	0,866	0,651	0,719	0,377
		n	37	37	37	37
Grup II	prCRP (mg/dL)	r	0,351	0,267	0,371	0,251
		p	0,154	0,284	0,13	0,314
		n	18	18	18	18
	P1CRP (mg/dL)	r	-0,112	-0,039	0,215	0,043
		p	0,659	0,877	0,391	0,864
		n	18	18	18	18
	P2CRP (mg/dL)	r	-0,268	-0,272	-0,055	-0,386
		p	0,283	0,275	0,829	0,114
		n	18	18	18	18
Grup III	prCRP (mg/dL)	r	-0,099	-0,064		-0,007
		p	0,668	0,781	-	0,974
		n	21	21		21
	P1CRP (mg/dL)	r	0,224	0,242		0,014
		p	0,328	0,291	-	0,952
		n	21	21		21
	P2CRP (mg/dL)	r	,456*	0,411		0,019
		p	0,038	0,064	-	0,935
		n	21	21		21

* $p<0,05$

Üç grubun PCT ölçümlerinin İOAVE süre, KPBS, CKS ve AS ölçümleri ile ilişkisi incelenmiştir. Yapılan korelasyon testlerine göre Grup II'deki P1PCT ölçümü ile MVA ($r=0,485$; $p=0,048$), PS ($r=0,486$; $p=0,048$) ve AS ($r=0,727$; $p=0,001$) ölçümleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Yine Grup II'de P2PCT ölçümü ile AS ($r=0,511$; $p=0,036$) ölçümleri arasında pozitif yönlü korelasyon sağlamıştır. Tablo 4.18'de sunulmuştur.

Tablo 4.18. Grupların İOAVE, KPBS, CK ve anestezi süreleri ile PCT düzeylerinin ilişkisi.

Grup	PCT		İOAVES (dakika)	KPBS (dakika)	CKS (dakika)	AS (dakika)
Grup I	prPCT (ng/ml)	r	0,06	0,191	0,11	0,025
		p	0,728	0,264	0,523	0,884
		n	36	36	36	36
	P1PCT (ng/ml)	r	-0,281	-0,156	-0,149	-0,104
		p	0,113	0,385	0,409	0,563
		n	33	33	33	33
	P2PCT (ng/ml)	r	-0,281	-0,084	-0,173	-0,021
		p	0,114	0,644	0,336	0,908
		n	33	33	33	33
Grup II	prPCT (ng/ml)	r	-0,07	-0,07	0,025	0,14
		p	0,784	0,784	0,922	0,579
		n	18	18	18	18
	P1PCT (ng/ml)	r	,485*	,486*	0,414	,727**
		p	0,048	0,048	0,098	0,001
		n	17	17	17	17
	P2PCT (ng/ml)	r	0,447	0,472	0,18	,511*
		p	0,072	0,056	0,488	0,036
		n	17	17	17	17
Grup III	prPCT (ng/ml)	r	0,005	0,031		0,039
		p	0,983	0,893		0,866
		n	21	21		21
	P1PCT (ng/ml)	r	0,229	0,216		0,075
		p	0,317	0,347		0,747
		n	21	21		21
	P2PCT (ng/ml)	r	0,213	0,212		0,098
		p	0,354	0,356		0,673
		n	21	21		21

Hastaların PCT ölçümlerinin postoperatif komplikasyonlarla ilişkisi incelenmiştir. Tablo 4.19’da sunulmuştur. Yapılan korelasyon testlerine göre gelişen komplikasyonlarda her bir komplikasyon için prokalsitonin ölçümleri ile anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Yalnızca P2PCT ölçümü ile genel komplikasyon gelişimi açısından pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,023$).

Tablo 4.19. Prokalsitonin düzeylerinin postoperatif genel komplikasyon gelişimi ile ilişkisi.

		Prpct			p1pct			p2pct		
		<0,5 %	>=0,5 %	p	<0,5 %	>=0,5 %	p	<0,5 %	>=0,5 %	p
Komplikasyon	Yok	83,1%	75,0%	0,541	93,8%	78,2%	0,272	93,5%	72,5%	0,023
	Var	16,9%	25,0%		6,3%	21,8%		6,5%	27,5%	

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Açık kalp cerrahisinde perioperatif morbidite ve mortaliteden büyük oranda hastanın kardiyak rezervi sorumludur. Ayrıca hastanın yaşı, ek hastalıklarının varlığı, hastanın fonksiyonel kapasitesi, uygulanacak cerrahinin tipi ve süresi önemini korumaktadır. Anestezist ve cerrahın preoperatif hazırlığı, perioperatif monitörizasyon ve postoperatif yaklaşım erken dönemde gelişebilecek olası komplikasyonların önlenmesinde rol oynar (22, 91).

Bu risk faktörlerinin yanı sıra, perioperatif dönemde çeşitli risk skor sistemleri bulunmaktadır. Bu skor sistemleri erken postoperatif dönemde uzayabilecek kardiyovasküler destek, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri ve beklenen mortalite ve morbiditeyi, tesbit etmede fayda sağlamaktadır (29, 91).

Açık kalp cerrahisinde perioperatif miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği tanısında EKG, hemodinamik monitörizasyon, CK-MB, troponinler ve BNP yaygın olarak kullanılmaktadır (91, 92, 93). Açık kalp cerrahisinde kardiyak spesifik belirteçlerin yanında açık kalp cerrahisinin sistemik etkilerini belirlemek için birçok enflamasyon belirteci kullanılmaktadır. Enfeksiyon spesifik bir belirteç olan prokalsitoninin kalp cerrahisi, kalp dışı cerrahi, multitravma ve çeşitli enflamatuvar durumlarda kanda yüksek seviyelerde tesbit edilmiştir.

Multipl travma hastalarında artmış PCT değerleri gözlenmekte ve ilk 24 saat içinde PCT değeri 5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Pik değerler ilk 12-24 saat içerisinde gözlenir. Yüksek değerler genellikle ciddi yaralarda görülür (72). İlk 12-24 saat içerisinde gözlenen yüksek PCT değerleri ile mortalite arasında yüksek ilişki bulunmuştur (72). Yapılan çalışmalarda, abdominal travma ve bunun derecesinin aynı zamanda pulmoner disfonksiyonun PCT üzerine belirgin etkisi gözlenmiştir. Bunun yanında göğüs travmaları, ekstremit travmaları ve böbrek, karaciğer disfonksiyonlarının PCT değerleri üzerine bir etkisi bulunmamıştır (72). Prokalsitonin multipl travmalı hastalarda risk profilini değerlendirmede efektif bir markırdır (72).

Wilding ve ark. yaptığı bir çalışmada, ağır travmalı hastalarda travmanın yarattığı inflamatuvar değişikliklerden dolayı PCT değerlerinin artabileceği belirtilmiş

olup bu hastalarda aynı anda gelişebilecek bakteriyel veya viral enfeksiyonları PCT değerlerine bakarak ayırt etmenin zor olduğu belirtilmiştir (87).

Prokalsitonin enfeksiyonun bakteriyel ve nonbakteriyel orijinini ayırt etmede riskli hastalarda diyagnostik bir parametredir (74) Cerrahi sonrası, özellikle majör operasyonlar sonrasında ve immün sistemi baskılanmış hastalarda, enfeksiyon gelişme riski daha fazladır. Bu yüzden bu grup hastalarda eğer cerrahi travma prokalsitonin değerlerini önemli derecede etkilemiyorsa, enfeksiyonun orijinini ayırt etmede prokalsitonin değerleri önemli olabilir. Yapılan çalışmalar prokalsitonin değerlerini en çok etkileyen faktörün bakteriyel endotoksin olduğunu göstermiştir (88). Bunun yanı sıra cerrahi travma da prokalsitonin değerlerini enfeksiyon kadar olmasa da etkileyebilir. Özellikle özefajektomi sonrasında ciddi PCT yükselmesi gözlenmiştir. Buna sebep olarak da operasyon sırasındaki transiyent bakteriyel kontaminasyona bağlı olarak gelişen bakteriyel translokasyon gösterilmiştir. Cerrahi travma sonrasında prokalsitonin değerini yükselten diğer bir sebep yara iyileşmesi sırasında açığa çıkan sitokinler olabilir (74).

Cerrahi sonrasında prokalsitonin kinetiği üzerine fazla çalışma yoktur. En önemli çalışmalardan biri Meisner ve ark.'nın farklı cerrahi türleri sonrasındaki prokalsitonin kinetiğini inceleyen çalışmadır. Bu çalışmada farklı cerrahi prosedürler uygulanan 130 hastadaki PCT kinetikleri araştırılmıştır. Minör ve aseptik cerrahinin PCT üzerine etkisinin olmadığı, buna karşın abdominotorasik ve major cerrahiler sonrasında yüksek PCT değerlerinin geliştiği görülmüştür (74). PCT minor ve aseptik cerrahiler sonrasında kendiliğinden 1 ng/ml, kardiyak cerrahi sonrasında 2 ng/ml değerlerine ulaşabilir. Bununla birlikte komplike olmayan cerrahiler sonrasında 10 ng/ml değerlerine ulaşan PCT konsantrasyonları elde edilen hastalar enfeksiyon yönünden dikkatlice araştırılmalıdırlar.

Kardiyopulmoner bypass cerrahisinin prokalsitonin değerleri üzerine etkisini araştıran Aouifi ve ark. yaptıkları çalışmada 36 hastayı 3 ayrı gruba ayırarak incelemişlerdir. 1. grupta koroner artere bypass greft ve kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalar, 2. Grupta yalnızca koroner artere bypass greft uygulananlar, 3. grupta kapak cerrahisi uygulanan hastalar bulunmaktadır. Bu 3 grup hastada prokalsitonin değerleri preoperatif ve postoperatif 5 gün boyunca incelenmiştir. Her

3 grupta da prokalsitonin değerlerinde artış gözlenmekte, 5 ng/ml'yi geçmemekte ve pik değerine postoperatif 1. günde ulaşmaktadır.

PCT değerlerinin postoperatif 5. günde normal değerlerine geri döndüğü gözlenmiştir. Postoperatif komplikasyon gelişen 10 hastada (7 dolaşım yetmezliği, 2 aktif endokardit, 1 septik şok) ciddi yüksek PCT değerleri elde edilmiştir. Bu hastalarda serum PCT değerleri 6,2-230 ng/ml aralığında değişmektedir. Bu çalışmanın sonucunda, postoperatif 5 ng/ml'nin üzerindeki PCT konsantrasyonlarında postoperatif komplikasyondan şüphelenilmesi gerektiği ve PCT'nin postoperatif komplikasyonları takip etmede CRP'den daha üstün bir belirteç olduğu belirtilmiştir (89).

Meisner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KPB uygulanan hastaların %59'unda PCT'de bir artış bulmuş. Boeken ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise kardiyak cerrahi sonrası serum PCT'sinde anlamlı bir artış bulunmamış ve KPB ile yapılan kardiyak cerrahinin PCT'yi etkilemediği sonucuna varmış. Ancak, söz konusu çalışmada, serum PCT'si operasyondan önce, CPB başlamasından 10 dakika sonra, CPB'nin sonunda, protamin uygulamasından 30 dakika sonra, YB'a başvuru anında ve ikinci postoperatif günün sabahında ölçülmüş. Postoperatif ilk günde örnek alınmamış. Bu nedenle, muhtemelen operasyondan sonraki ilk günde gözlenen pik PCT konsantrasyonları bu çalışmada atlanmış olabilir.

Franke ve arkadaşları, off-pump koroner arter bypass (OPCABG) cerrahisi sonrası ile karşılaştırıldığında, KPB ile CABG sonrası hastalarda daha yüksek PCT seviyeleri bildirmişler. Kilger ve arkadaşları, OPCABG sonrası hastalarda, minimal invaziv direk koroner arter bypass (MIDCABG) yapılan hastalardan daha yüksek postoperatif PCT seviyeleri bulmuşlar. Median prokalsitonin seviyeleri OPCABG grubunda 2.0ng/ml ve MIDCABG grubunda 0.7 ng/ml imiş.

Kallel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, KPB ile yapılan CABG ve kalp kapak cerrahisi uygulanan 40 hastanın cerrahi öncesi, postoperatif 4. saat, 24. saat, 48. saat, 72. saat ve 96. saat serum örneklerinde prokalsitonin değerleri çalışılmış. Postoperatif birinci günde prokalsitonin değeri pik yapmış (0.96 ± 1.00 ng/mL), postoperatif diğer günlerde prokalsitonin düzeyi giderek düşmüş ve her ili grup karşılaştırıldığında prokalsitonin düzeyinin cerrahi tipi ile korelasyon göstermediği saptanmış (94).

Serum PCT seviyelerinde daha belirgin bir artış ayrıca, atriotoromi içeren cerrahilerle karşılaştırıldığında, ventrikülektomi içeren prosedürler sonrasında bildirilmiş. Pediatrik hastalarda PCT seviyeleri, Fallot Tetralojisinin cerrahi onarımı sonrasında, ventriküler septal defekt ya da atrial septal defekt onarımından daha belirgin şekilde yükselmiş (95, 96).

Bizim yaptığımız çalışmada KPB ile CABG, kalp kapak cerrahisi ve LVAD yapılan 3 grupta da prokalsitonin değerleri preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 2. gün incelenmiştir. Her 3 grupta da prokalsitonin değerlerinde artış bulunmakta pik değerine postoperatif 1. günde ulaşmaktadır. KPB ile CABG yapılan 1. grupta postoperatif 1. günde ortalama değer 1,72 ng/ml ($p<0,001$) iken maksimum değer 9,3 ng/ml olmakta iken, kalp kapak cerrahisi yapılan 2. grupta ortalama değer 8,25 ng/ml ($p<0,001$) iken maksimum değere 100 ng/ml olmakta, LVAD implantasyonu yapılan 3. grupta ise ortalama değer 8 ng/ml ($p<0,001$) iken maksimum değer 55,9 ng/ml olmaktadır. Postoperatif 2. günde prokalsitonin değerleri her 3 grupta da düşme eğiliminde olmaktadır.

Postoperatif komplikasyon gelişen 15 hasta bulunmaktadır. Komplikasyon gelişen bu hastalarda komplikasyon geliştiği dönemde yüksek serum PCT düzeyleri tesbit ettik. Mevcut komplikasyonlar yeni komplikasyonlara yol açtıkları dönemde kanda yüksek prokalsitonin seviyeleri tesbit edilmiştir. Bu hastalarda serum prokalsitonin değerleri 1,07-100 ng/ml aralığında değişmektedir.

Aouifi ve ark. yaptıkları çalışmada serum PCT konsantrasyonu ile KPB süresi ($r^2=0.14$), aortik cross-klemp süresi ($r^2=0.14$), mekanik ventilasyon süresi ($r^2=0.12$) yada anestezi süresi ($r^2=0.19$) arasında anlamlı bir korelasyon yokmuş.

Prat ve ark. off-pump CABG, KPB ile CABG ve kalp kapak replasmanı yapılan hastalarda yaptıkları çalışmada; preop, postop 1. ve postop 2. günlerde serum prokalsitonin düzeylerini çalışmışlar, aortik cross-klemp süresi ve KPB süresi ile anlamlı bir ilişki bulamamışlar.

Yapılan bu çalışmaların aksine Hammer ve ark. konjenital kardiyak cerrahi yapılan 37 çocuk hastada aortik cross-klemp süresi ve KPB süresi ile serum prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlar. Yine aynı çalışmacılar KPB sırasındaki vücut sıcaklığı ve vücut sıcaklığı değişimi ile prokalsitonin arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlar (96). Benzer bir çalışmada

Beghetti ve ark. kardiyak cerrahi geçiren 25 çocuk hastada aortik cross-klemp süresi ($p=0,001$) ve KPB süresi ($p=0,003$) ile serum prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlar (97).

Minami ve ark. pediatrik kardiyak cerrahi geçiren 52 hastada yaptıkları bir çalışmada yine Hammer ve ark. ile Beghetti ve ark.'nın çalışmasına benzer sonuçlar bulmuşlar. 52 hastanın preoperatif, postoperatif 1, 2, 4 ve 6. günlerde serum prokalsitonin düzeylerini çalışmışlar. Aortik cross-klemp süresi ($p<0,001$) ve KPB süresi ($p<0,001$) ile serum prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlar (98).

Sharma ve ark. son dönemde yaptıkları çalışmada, açık kalp cerrahisi yapılan 100 yetişkin hastada aortik cross-klemp süresi, KPB süresi ve anestezi süresi ile serum prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlar (99).

Loebe ve ark. yaptıkları geniş çaplı çalışmada KPB ile CABG, kalp kapak replasmanı, aort cerrahisi ve CABG+kalp kapak replasmanı yapılan 691 hastanın preoperatif prokalsitonin düzeyleri çalışılmış. Yaşayan hastaların serum prokalsitonin düzeyleri yoğun bakımdan çıkıncaya kadar her gün, ölenlerin serum prokalsitonin düzeyleri öldüğü güne kadar her gün çalışılmış. KPB süresi ve serum prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş ($p<0,01$). Yine hastaların cerrahi tipi, vazopressör destek ihtiyacı ve İABP destek ihtiyacı ile anlamlı bir ilişki bulunmuş (100).

Biz çalışmamızda her üç grubu KPB, aortik cross-klemp süresi, anestezi süresi ve İOAVE süre ile postoperatif serum prokalsitonin düzeyleri ile ilişkisi yönünden çalıştık. CABG yapılan Grup I ve LVAD implantasyonu yapılan Grup III'teki hastaların belirtilen sürelerle postoperatif serum prokalsitonin düzeyleri arasında korelasyon ve anlamlı bir ilişki bulamadık. Biz çalışmamızda LVAD implantasyonuna yapılan hastalarda yabancı yüzey temasının devamına bağlı serum PCT düzeylerinin daha geç düşmesini veya nispeten yüksek seyretmesini bekliyorduk ancak bu sonuca ulaşamadık. Kalp kapak cerrahisi yapılan Grup II'deki hastaların ise İOAVE süre ($r=0,485$; $p=0,048$), KPB süresi ($r=0,486$; $p=0,048$) ve anestezi süresi ($r=0,727$; $p=0,001$) ile serum prokalsitonin düzeyleri ile pozitif yönlü korelasyon ve anlamlı ilişki saptadık. Yine Grup II'deki postoperatif 2. günde çalışılan serum prokalsitonin düzeyi ile anestezi süresi ($r=0,511$; $p=0,036$) arasında

pozitif yönlü korelasyon ve anlamlı ilişki saptadık. Bu bizim için anestezi süresi uzun olan hastalarda serum PCT düzeylerinde beklenen düşme olmadığında, oluşabilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olmamız gerektiği konusunda uyarıcı bir durumdur. Grup I ve Grup II'deki hastaların aortik cross-klemp süreleri ile postoperatif serum prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon ve ilişki saptayamadık. Grup III'te ise cerrahi teknik gereği aortik cross-klemp uygulaması olmadığı için bu ölçüm ile korelasyon ve ilişki araştırılmamıştır. Grup I ve Grup II'deki hastaların aortik cross-klemp süresiyle ilişkili kardiyak iskemik dönemin postoperatif serum PCT düzeyleri ile ilişkisini saptayamadık. Çalışmamızda Grup II'deki bir hastada perioperatif kalp yetmezliği nedeniyle İABP desteği ihtiyacı olmuş, bu hasta postoperatif 6. saat tamponad nedeniyle reopere olmuş ve postoperatif 1. gün prokalsitonin düzeyin 100 ng/ml ölçülmüştür. Hastanın postoperatif 1. gününde dolaşım yetmezliği belirginleşmiş ve ECMO implantasyonu gerçekleştirilmiş bu işlemde 24 saat sonra alınan kanda serum prokalsitonin düzeyi yine 100 ng/ml ölçülmüştür. Bu hasta postoperatif 7. gün dolaşım yetmezliği, sepsis ve ABY nedeniyle kaybedilmiş bu dönemde de serum prokalsitonin düzeyleri yüksek tespit edilmiştir.

Serum PCT seviyeleri ile sepsis sendromlarının ve organ disfonksiyonunun ciddiyeti arasındaki ilişki, PCT değerlerinin olası tanısal değeri ile ilgili merak uyandırmıştır. PCT seviyelerinin, klinik uygulamada kullanılan APACHE II (90) ve SAPS II'yi içeren pek çok hastalık ciddiyet skorlama sistemi ile korele olduğu gösterilmiştir. Komplikasyon olan 10 hastanın yüksek postoperatif SAPS II skoru, uzamış mekanik ventilasyonu ve yoğun bakım yatış süresi mevcutmuş. Bu 10 hastadan 3 tanesi, sepsis ile prezente olmuş (75, 90). Ek olarak, PCT seviyeleri SOFA skoru ile tespit edilen organ disfonksiyonunu derecesi ile iyi şekilde korelemiştir. Meisner ve arkadaşları, CPB geçiren 208 hastada, postoperatif gün ilk 2 gün içinde maksimum SOFA skorunun PCT seviyeleri ile iyi derecede korele olduğunu göstermiş (75). Dahası, pek çok çalışma kardiyak cerrahi sonrası sağkalan hastalarla karşılaştırıldığında, sağ kalmayan hastalarda daha yüksek PCT seviyeleri olduğunu bildirmiş. Ancak bu açıdan PCT'nin ayırt edici gücü, daha az araştırılmıştır (101-104). Celebi ve arkadaşları, kardiyak cerrahi geçiren çocuklarda mortalite için postoperatif PCT'nin prediktif değerini rapor etmiş. Mortalitenin öngörülmesi

açısından, 34.2 ng/ml'lik bir cutoff değerinde, PCT'nin %100'lük bir sensitivitesi ve %90'lık bir spesifitesi varken, 5 ng/ml'lik cutoff değerinde sensitivite %100 ve spesifite %65 imiş. Ve yaptıkları çalışmada postoperatif serum prokalsitonin düzeyleri ile mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi, genel mortalite ve organ yetmezliği gelişimi ile pozitif korelasyon ve anlamlı ilişki saptamışlar, yüksek prokalsitonin düzeylerinin postoperatif organ yetmezliği ve mortalitenin en iyi belirteci olduğu sonucuna varmışlar (105). Capcı ve arkadaşlarının pediatrik kalp cerrahisi yapılan 34 çocuk hastada yaptıkları çalışmada prokalsitonin düzeylerinin artışı ile serum ALT, AST, BUN ve kreatinin düzeylerinin artışı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve bunun enfeksiyon ve organ yetmezliğinin erken tanısı için uyarıcı olabileceği öner sürülmüş (106).

PCT seviyelerinin ayrıca, postoperatif komplikasyonların gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Leckarny ve arkadaşları, sorunsuz bir postoperatif seyir geçiren hastalarla karşılaştırıldığında, postoperatif myokard enfarktüsü geçiren hastalarda, daha yüksek ortalama PCT seviyeleri tanımlamış (107). Meisner ve arkadaşları, postoperatif PCT seviyeleri ile SIRS gelişimi, respiratuar yetmezlik ve pozitif inotropik destek gereksinimi arasında bir korelasyon olduğunu göstermiş (75). Buna benzer şekilde, Dörge ve arkadaşları, komplike olmayan postoperatif süreç geçiren hastalarla karşılaştırıldığında, postoperatif organ yetmezliği gelişenlerde daha yüksek PCT seviyeleri bildirmiş (103). Adamik ve arkadaşları, CPB sonrası olaysız bir derlenme geçiren hastalarda PCT seviyelerinin değişmeden kaldığını, komplikasyonu olan hastalarda özellikle de respiratuar ve dolaşımsal yetmezliğe ek olarak renal ve hepatik disfonksiyon gelişenlerde, PCT'nin yükseldiğini bildirmiş (108).

Sharma ve ark. son dönemde yaptıkları çalışmada, açık kalp cerrahisi yapılan 100 yetişkin hastada postoperatif alınan kan örneklerinde belirlenen serum prokalsitonin düzeyleri ile yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi ve postoperatif inotropik ajan ihtiyacı açısından korelasyon ve anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır (99). Minami ve ark. pediatrik kardiyak cerrahi geçiren 52 hastada yaptıkları bir çalışmada postoperatif serum prokalsitonin düzeyleri ile postoperatif mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakımda kalış süresinin ilişkili olduğunu bulmuşlar (98). Beghetti ve ark. kardiyak cerrahi geçiren 25 çocuk hastada

postoperatif serum prokalsitonin düzeyleri ile postoperatif yoğun bakımda kalış süresi ve postoperatif inotropik ajan ihtiyacı arasında bir ilişki saptamışlar (97).

Bizim çalışmamızda postoperatif 1. gün serum prokalsitonin ölçümü 0,5'den büyük ve küçük olan hastaların yalnızca Yoğun Bakım Süresi farklı bulunmuş, prokalsitonin değeri büyük olan hastaların yoğun bakım süresinin daha uzun olduğu görülmüştür ($p=0,046$). Postoperatif 1. gün serum prokalsitonin ölçümü 0,5'den büyük ve küçük olan hastaların Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotropik Ajan İhtiyacı Süresi ve Hastanede Yatış Süresi farklı bulunmamıştır.

Postoperatif 2. gün serum prokalsitonin ölçümü 0,5'den büyük olan hastaların 0,5'den küçük olanlara göre Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi ($p=0,041$), Yoğun Bakım Süresi ($p=0,001$) ve Hastanede Yatış Süresi ($p=0,012$) daha uzun bulunmuştur. Postoperatif 2. gün serum prokalsitonin ölçümü 0,5'den büyük olan hastaların 0,5'den küçük olanlara göre Postoperatif İnotropik Ajan İhtiyacı Süresi farklı bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda hastaların serum prokalsitonin düzeylerinin postoperatif komplikasyonlarla ilişkisi incelendi. Yapılan korelasyon testlerine göre sepsis, ARDS, ABY, lokal enfeksiyon ve düşük debi gibi her bir komplikasyon için postoperatif 1. gün ve 2. gün serum prokalsitonin ölçümleri ile anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Çalışmamızda nitelik belirtmeden hastada komplikasyon gelişip gelişmediği sorgulandığında, postoperatif 2. gün serum prokalsitonin düzeyi ile komplikasyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,023$). Bu bize açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda serum PCT düzeylerinde beklenen düşme olmadığında bir komplikasyon gelişebileceğini göstermektedir. Bu hastaların yakın takibi gerekir ve detaylı tetkiklere ihtiyaç duyulabilir.

Çalışmamızda Grup I'de yara yeri enfeksiyonu veya mediastinit gelişen 3 hastanın postoperatif ilk iki gün ve komplikasyon geliştiği dönemde serum prokalsitonin düzeyleri normal veya hafif yüksek (max. 0,7 ng/dl) ölçüldü. Bu bize sistemik olmayan enfeksiyonlardaki serum PCT düzeylerinde yükselme olmamasının tanıyı ekarte ettirmediğini bir kez daha gösterdi. Grup II'de perioperatif kalp yetmezliği nedeniyle cerrahisi ECMO implantasyonu ile tamamlanan 1 hasta ile postoperatif 4. saatte tamponad gelişip postoperatif ECMO implantasyonu yapılan

hastanın her ikisinde de postoperatif serum prokalsitonin düzeyleri 100 ng/ml ölçülmüş olup, her iki hasta da postoperatif 7. gün exitus olmuş ve o güne kadar ölçülen değerleri yüksek seyretmiştir. Grup III'de postoperatif erken dönem sepsis gelişen 4 hasta ve ABY gelişen 2 hastanın postoperatif 1. gün serum prokalsitonin düzeyleri grubun ortalamasına paralel seyretmiş ancak postoperatif 2. gün serum prokalsitonin düzeylerinde beklenen düşme olmamış veya yükselme eğiliminde tespit edildi. Hastalarda postoperatif 3., 4., 5. günlerde bahsi geçen komplikasyonlar gelişmiş ve serum prokalsitonin düzeyleri yüksek ölçülmüştür (1,88-6,07 ng/ml). Yine grup III'te düşük akım gelişen 3 hastada da postoperatif serum prokalsitonin düzeyleri yüksek ölçülmüş (2,87-77 ng/ml).

Rungatscher ve ark. yaptıkları çalışmada pediatrik kardiyak cerrahi geçiren ve cerrahisi çeşitli sebeplerle arteriovenöz ECMO ile tamamlanan 20 hastada serum prokalsitonin düzeylerini yüksek bulmuşlar ve bu yüksek düzeylerin multi organ yetmezliği ile ilişkili olduğunu saptamışlar. Yine bu çalışmada ECMO'dan ayrılan hastaların serum prokalsitonin düzeyleri düşük seyrederken, ECMO'dan ayrılamayan hastalarda serum prokalsitonin düzeyleri yüksek ölçülmüş. Yazarlar prognoz açısından ECMO'lu hastalarda prokalsitonin düzeyi iyi bir belirteç olarak değerlendirmişler fakat enfeksiyonun tanı ve takibi için prokalsitonin ve CRP'yi güvenli bulmamışlar (109).

Bizim çalışmamızda cerrahisi ECMO implantasyonu ile tamamlanan 2 hastada da serum prokalsitonin düzeyleri 1 ve 2. günden itibaren 100 ng/ml ölçülmüş ve gelişen diğer komplikasyonlarla bu değerler değişmemiştir. Her iki hastada postoperatif 7. gününde kaybedildi.

Holek ve ark. yaptıkları çalışmada LVAD implantasyonu yapılan 25 hastanın preoperatif ve postoperatif 1,2,14,30. günlerde serum prokalsitonin düzeyleri ölçülmüş. İlk 2 günde prokalsitonin düzeylerinin yükselme eğiliminde olduğu tespit edilmiş ve bu değer diğer KPB ile yapılan cerrahilerden yüksekmiş. Bu yüksekliğin nonfizyolojik yüzeyle temas ile ilgili olduğunu düşünmüşler ama 14 ve 30. günlerdeki serum prokalsitonin düzeylerinin normal olduğunu bulmuşlar ve sadece postoperatif komplikasyon gelişen hastaların serum prokalsitonin düzeylerini yüksek bulmuşlar. Bu da serum prokalsitonin düzeyinin nonfizyolojik yüzeyle temastan çok komplikasyonlarla ilişkili olduğu fikrini ortaya koymuş (110).

Bizim yaptığımız çalışmada da serum prokalsitonin düzeyleri LVAD implantasyonu yapılan hastalarda KPB ile CABG yapılan hastalara göre daha yüksek bulundu. Ve yine bizim çalışmamızda postoperatif 1. gün serum prokalsitonin düzeyleri yüksek iken postoperatif 2. günde bu değer düşme eğilimindeydi.

Aouifi ve ark. yaptıkları çalışmada cerrahi sonrası, baseline değerlerle karşılaştırıldığında CRP anlamlı olarak yükselmiş. Pik serum CRP konsantrasyonları, CPB olmaksızın yapılan CABG sonrası 1. günde (194 [75] mg/l) ve CPB ile yapılan kardiyak cerrahi sonrası ikinci günde (CPB ile birlikte olan CABG’de 158 [79] mg/l ve valvüler cerrahide 185 [62] mg/l) gözlenmiş. Daha sonra, CRP konsantrasyonları yavaş şekilde düşmüş ancak 8. günde hala normale dönmemiş. Cerrahi teknikler arasında anlamlı farklılıklar yokmuş ve komplikasyonu olmayan hastalarda, pik serum PCT ve CRP konsantrasyonları arasında ilişki yokmuş. Serum CRP konsantrasyonu komplikasyonu olan ve olmayan hastalar arasında değişiklik göstermemiş (89).

Macrina ve ark. yaptıkları çalışmada KPB ile kardiyak cerrahi yapılan hastalarda serum prokalsitonin ve CRP değerlerini çalışmışlar, Prokalsitonin düzeyleri postoperatif 1. günde en yüksek iken, CRP düzeyleri postoperatif 2. günde yüksekmiş. Postoperatif 8 gün alınan serum örneklerinde prokalsitonin düzeyi komplike olmayan hastalarda normal iken komplikasyon gelişen hastalarda yüksekmiş. Serum CRP düzeyleri ise 8. günde hala kanda yüksek seyrederken komplikasyonları tanımda prokalsitonin kadar güvenilir bulunmamış (111).

Davidson ve ark. yaptıkları çalışmada açık kalp cerrahisi yapılan 55’i KPB ile olmak üzere 69 çocuk hastada serum prokalsitonin ve CRP değerleri karşılaştırılmış, vakaların inotropik ajan ihtiyacı ile prokalsitonin düzeyi ile kuvvetli ilişkili olduğu, entübasyon süresi, yoğun bakım ve hastanede kalış süresi açısından serum prokalsitonin düzeyi ile zayıf ilişkili olduğu saptanmış. Bu belirtilen özellikler ile CRP düzeyleri arasında ilişki ve korelasyon saptanmamış. Yine enfeksiyonu tanımda serum prokalsitonin düzeyi CRP düzeyinden daha kullanışlı ve faydalı bulunmuş (112).

Beghetti ve arkadaşları yaptıkları çalışmada açık kalp cerrahisi yapılan 25 çocuk hastayı incelenmişler, aortik cross-klemp süresi, KPB süresi ile serum prokalsitonin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlar. Yine çalışmacılar

serum CRP düzeylerini de yüksek bulmuşlar, bu yüksekliğin 5 gün civarında sürdüğünü tespit etmişler ancak aortik cross-klemp ve KPB süresi ile aralarında bir ilişki tespit edememişler. Bununla birlikte çalışmacılar Prokalsitoninin CRP'den daha iyi bir enfeksiyon ve enflamasyon belirteci olduğunu öne sürmüşler (97).

Bizim çalışmamızda grupların preoperatif serum CRP düzeyleri arasında fark yoktu, serum CRP düzeyleri postoperatif 2. günde hala daha yükselme eğiliminde idi. Her üç grup ayrı ayrı incelendiğinde postoperatif serum CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark ve korelasyon saptanamadı. Yine her 3 grup ayrı ayrı incelendiğinde vakaların KPB süreleri, aortik cross-klemp süresi ve anestezi süresi ile anlamlı bir ilişki ve korelasyon saptanamadı. Yalnızca LVAD implantasyonu yapılan grup III'teki hastaların postoperatif 2. gün serum CRP düzeyi ile intraoperatif MVA süresi ile pozitif yönlü korelasyon ($r=0,456$) ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,038$). Çalışmamızda Grup II'deki 2 hastanın cerrahisi ECMO implantasyonu ile tamamlanmış ve bu hastaların postoperatif serum prokalsitonin düzeyleri 100 ng/ml ölçülmüştü ve bu iki hastada postoperatif 7. günde exitus olmuşlardı. Aynı hastaların serum CRP düzeyleri 4,24 mg/dL ve 3,5 mg/dL ölçülmüş ve bu değerler komplike durumu tanımada yetersiz ve geç kalmıştır. Grup III'de postoperatif erken dönem sepsis gelişen 4 hasta ve ABY gelişen 2 hastanın postoperatif 1. gün serum CRP düzeyleri grubun ortalamasına paralel seyretmiş ancak postoperatif 2. gün serum CRP düzeylerinde yükselme devam etmişti ancak belirtilen cerrahi tipinde normal seyrinde de serum CRP düzeyleri sonuçlara paraleldi. Hastalarda postoperatif 3., 4., 5. günlerde bahsi geçen komplikasyonlar gelişmiş ve serum CRP düzeyleri yüksek ölçülmüştür. Grup III'te düşük akım gelişen 3 hastada da postoperatif serum CRP düzeyleri yüksek ölçüldü fakat bu değerler vakaların normal seyrinden farklı değildi. Bu da bize CRP'nin prokalsitonine göre seviyesi geç yükselen, geç düşen ve spesifitesi daha düşük bir belirteç olduğu yönünde yönlendirebilir.

Açık kalp cerrahisinde postoperatif komplikasyonları tanımada yapısal bozuklukları tanımada EKO, iskemi ve kalp yetersizliğini tanımada CKMB, troponinler, BNP ve EKG faydalı ve önemli bulgular vermektedir. Bir diğer postoperatif durum olan enflamasyon ve enfeksiyonu tanımada alınan kan örneklerinden CRP, lökosit ve sitokinler kullanılmaktadır. Kalsitonin prohormonu olan ve ilk çıktığı dönemlerde özellikler endotoksinemiye duyarlı olduğu bilinen

prokalsitoninin daha sonra yapılan çalışmalarda diğer enflamasyon durumlarında da serum düzeylerinin yükselebildiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Biz çalışmamızda kardiyak cerrahi sonrası prokalsitoninin seyrini tanımlamak ve bu hastalarda postoperatif olası komplikasyonları öngörmek açısından prokalsitonin değerlerini ölçmek istedik. Çalışmamızda hastaların hemoglobin, hematokrit, kan şekeri, lactat, parmak ucu SpO₂, ETCO₂ ve hemodinamik verilerini kaydettik ve serum prokalsitonin düzeyleri ile aralarında korelasyon bulamadık. Çalışmamızda postoperatif serum prokalsitonin seviyelerinin cerrahi tiplere göre değişiklik gösterdiğini bulduk. Kalp kapak replasmanı ve LVAD implantasyonu uygulanan hastaların postoperatif serum PCT değerleri KPB ile CABG yapılan hastalara göre daha yüksekti. Çalışmamızda postoperatif serum prokalsitonin düzeylerinin kalp kapak cerrahisi dışında İOAVE süre, KPB süresi, anestezi süresi ve aortik cross-klamp süresi ile ilgili ilişki saptayamadık. Kalp kapak cerrahisi geçiren hastaların İOAVE süre, anestezi süresi ve KPB süresi ile anlamlı ilişkili olduğunu saptadık. Yine postoperatif serum PCT düzeylerinde beklenen düşme olmazsa bunun gelişebilecek bir komplikasyonun habercisi olabileceği sonucuna vardık. Bu sonuçlar hem yoğun bakım maliyetlerinin hem de yoğun bakım enfeksiyonu gibi yeni komplikasyonların ipuçlarını bize vermektedir. Postoperatif geç dönem prokalsitonin düzeylerinin postoperatif genel komplikasyon gelişimi, hastanede kalış süresi, yoğun bakımda kalış süresi ve postoperatif MV süresi ile ilişkili olduğunu bulduk. Bu durumun bizim için yoğun bakım ve hastane maliyetleri, hastane enfeksiyonları ve VIP gibi durumlar için ipucu olabileceğini düşünüyoruz. Tüm bunları belirlerken hem erken tanıda hem de klinik seyrin takibinde prokalsitoninin CRP'den daha iyi bir belirteç olabileceği görüşündeyiz.

6. ÖZET

Açık Kalp Cerrahisi Yapılan Hastalarda Serum Prokalsitonin Düzeyleri ve Bunun Mortalite ve Morbidite İle İlişkisi

Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak, kardiyovasküler cerrahi kliniği tarafından 2015 yılında KPB ile CABG, kalp kapak cerrahisi ve LVAD implantasyonu planlanan, yetişkin 29'u kadın 47'si erkek toplam 76 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar cerrahi tipine göre; KPB ile CABG 37 hasta, kalp kapak replasmanı 18 hasta ve LVAD implantasyonu 21 hasta olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Off-pump CABG yapılan hastalar, aynı seansta CABG ve kapak replasmanı yapılan hastalar, aynı seansta kapak ve büyük damar cerrahisi yapılan hastalar, sadece büyük damar cerrahisi yapılan hastalar, acil cerrahi endikasyonlu hastalar, konjenital defekte bağlı cerrahisi planlanan hastalar, nakil cerrahisi yapılan hastalar, çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar, çocuk hastalar, cerrahi girişinde belirgin hemodinamik instabilitesi olan hastalar ve cerrahi salonuna ECMO ile getirilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olgular operasyon odasına alındıktan sonra 3 elektrotlu DII ve V5 derivasyonlarını içeren EKG, nabız oksimetri ile standart monitorizasyon uygulandı. Aseptik koşullarda 16 G kanül ile periferik venöz, lokal anestezi sonrası 20 G kanül ile radial arterden kanülasyon yapılarak invaziv arteriyel basınç monitorizasyonu uygulandı. İndüksiyon anında, KPB giriş ve çıkışında, aortik cross-klemp uygulama ve kaldırma anında ve cerrahi bitişinde hastaların hemodinamik verileri, AKG değerleri, İOAVE süre, AS, CKS, KPB süreleri kaydedildi. Hastaların preoperatif indüksiyon öncesi, postoperatif 24 saat, postoperatif 48 saatte ve komplikasyon geliştiğinde serum prokalsitonin ve CRP düzeyleri çalışıldı.

Anestezi indüksiyonu sırasında; hastalara %100 oksijen ile solutulurken 0,07–0,1 mg/kg midazolam, 3–7 mg/kg tiyopental, 2–20 µg/kg fentanyl ve 0,6 mg/kg rocuronium iv bolus olarak verildi. Orotrakeal entübasyon yapılarak olgular intermittant pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) modunda FiO₂ %50 oksijen/hava, solunum sayısı ortalama 12/dakika, PEEP:5 mmHg, Pmax:30 mmHg, tidal volüm 6-

8 ml/kg değerleri ile anestezi cihazına (Dräger Fabius GS Premium, Drägerwerk AG & Co.) bağlandılar.

Olguların tümü intratrakeal genel anestezi altında operasyona alındı. Entübasyon sonrası idrar çıkışının takibi için mesane kateterizasyonu, antibiyotik profilaksisi ve vücut sıcaklığı takibi için hem nazofaringeal hem de rektal ısı problemleri yerleştirildi.

Operasyon sırasında anestezi idamesi hemodinamik durumuna göre 0,25 µg/kg/dakika remifentanyl infüzyonu ve %1 minimum alveoler konsantrasyon (MAC) sevofluran ile sağlandı. İv sıvı tedavisi uygulandı.

Hastalara aseptik koşullarda vena jugularis interna ile santral venöz basınç kateteri (Certofix® trio, B.Braun Melsungen AG) veya endikasyonuna göre schwan ganz kateteri yerleştirilerek; SVB ve PAB takibi yapıldı ve olguların verileri kayıt altına alındı.

KPB dışında orta arter basıncı (OAB) 65–100 mmHg, kalp hızı (KH) 60-100 atım/dakika değerleri arasında tutulmaya çalışıldı. Hematokrit değeri %21 ve üzeri tutacak miktarda eritrosit süspansiyonu ve cvp, nabız, kan basıncı, cerrahi kanama ve ACT düzeyleri, koagülasyon parametreleri izlenerek taze donmuş plazma replasmanı yapıldı.

Hastalar hemodinamik olarak stabil, normotermik (>36°C) olduklarında, belirgin aritmi olmaması, göğüs tüpü drenajlarının kabul edilebilir seviyede olması, kas gücünün yeterli kooperasyon kurulabilir düzeyde şuurlu ve arter kan gazında oksijenizasyon ve karbondioksit düzeyleri normal sınırlarda olduklarında weaning işlemine başlandı ve uygun hastalar extübe edildiler.

Olgulara ait preoperatif ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi gibi demografik özellikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Üç grubun yaş, cinsiyet ve EF ölçümleri arasındaki farklar incelenmiştir. Grup I ve Grup II'nin ortalama yaş ölçümleri, Grup III'ten yüksek bulunmuştur. Yine Grup I ve Grup II'nin ortalama EF ölçümleri, Grup III'ten yüksek bulunmuştur.

Her grup için preoperatif, postoperatif 24. saat ve postoperatif 48. saatte alınan prokalsitonin değerleri arasındaki farklar incelenmiştir. Grup I prokalsitonin değeri preop ölçümünde en düşük, postoperatif 1. gün ölçümde en yüksek iken, postoperatif 2. gün ölçümde postoperatif 1. gün ölçüme göre azalma göstermiştir. Grup II'de ise

prokalsitonin değeri postoperatif 1. gün ölçüm ve postoperatif 2. gün ölçümde preoperatif ölçümüne göre artış göstermekte, postoperatif 1. gün ve postoperatif 2. gün ölçümler arasında fark bulunmamaktadır. Grup III'te Grup I'deki gibi prokalsitonin değeri preop ölçümünde en düşük, postoperatif 1. ölçümde en yüksek iken, postoperatif 2. ölçümde postoperatif 1'e göre azalma göstermiştir.

Postoperatif 1. gün prokalsitonin ölçümü 0,5'den büyük ve küçük olan hastaların hastaların postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi, Yoğun Bakım Süresi ve Hastanede Yatış Süresine göre farkları çalışılmıştır. P2PCT ölçümü 0,5'den büyük ve küçük olan hastaların yalnızca Yoğun Bakım Süresi farklı bulunmuş, prokalsitonin değeri büyük olan hastaların yoğun bakım süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Postop1. prokalsitonin ölçümü 0,5'den büyük ve küçük olan hastaların Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi ve Hastanede Yatış Süresi farklı bulunmamıştır.

P2PCT ölçümü 0,5'den büyük ve küçük olan hastaların Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi, Yoğun Bakım Süresi ve Hastanede Yatış Süresine göre farkları çalışılmıştır. P2PCT ölçümü 0,5'den büyük olan hastaların 0,5'den küçük olanlara göre Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Yoğun Bakım Süresi ve Hastanede Yatış Süresi daha uzun bulunmuştur. P2PCT ölçümü 0,5'den büyük olan hastaların 0,5'den küçük olanlara göre Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresi farklı bulunmamıştır.

Grupların preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 2. gün Prokalsitonin, Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süresi, Postoperatif İnotrop İhtiyacı, Yoğun Bakım Süresi ve Hastanede Yatış Süresine göre farkları çalışılmıştır. Grupların preoperatif prokalsitonin ölçümleri arasında fark bulunmamıştır. Gruplardan en az birinin P1PCT değeri farklı bulunurken, ikili karşılaştırmalarda Grup III'deki P1PCT değerinin Grup I'den yüksek olduğu görülmüştür. Gruplardan en az birinin P2PCT değeri farklı bulunurken, ikili karşılaştırmalarda Grup I'in P2PCT değerinin Grup II ve Grup III'den düşük olduğu görülmüştür. Grupların Postoperatif Mekanik Ventilasyon Süreleri arasında fark bulunmamıştır. Gruplardan en az birinin Postoperatif İnotropik Ajan İhtiyacı Süresi farklı bulunurken, ikili karşılaştırmalarda Grup I'in Postoperatif İnotrop İhtiyacı Süresinin Grup II ve Grup III'den düşük olduğu görülmüştür. Gruplardan en az birinin Yoğun Bakım Süresi farklı

bulunurken, ikili karşılaştırmalarda Grup III'ün değerinin Grup I ve Grup II'den yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde gruplardan en az birinin Hastanede Yatış Süresi farklı bulunurken, ikili karşılaştırmalarda Grup III'ün hastanede yatış süresinin Grup I ve Grup II'den yüksek olduğu görülmüştür.

Üç grup için İOAVE süre, anestezi süresi, cross klemp süresi, pompa süresinin CRP ile ilişkisi çalışılmıştır. Sonuca göre yalnızca Grup III'ün postoperatif 2. gün CRP ölçümünün intraoperatif akciğerlerin ventile edilmediği süre ile pozitif yönlü anlamlı ilişkisi olduğu bulunmuştur. Diğer ölçümler arasında ilişki bulunmamıştır.

Üç grubun PCT ölçümlerinin İOAVE süre, PS, CKS ve AS ölçümleri ile ilişkisi incelenmiştir. Yapılan korelasyon testlerine göre Grup II'deki P1PCT ölçümü ile İOAVE süre, PS ve AS ölçümleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Yine Grup II'de P2PCT ölçümü ile AS ölçümleri arasında pozitif yönlü korelasyon sağlamıştır.

Hastaların PCT ölçümlerinin postoperatif komplikasyonlarla ilişkisi incelenmiştir. Yapılan korelasyon testlerine göre gelişen komplikasyonlarda her bir komplikasyon için prokalsitonin ölçümleri ile anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Yalnızca P2PCT ölçümü ile genel komplikasyon gelişimi açısından pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Açık kalp cerrahisi, Prokalsitonin, Mortalite, Morbidite.

7. ABSTRACT

Serum Procalcitonin Levels in Patients Undergoing Open Heart Surgery and its Relation to Mortality and Morbidity

Our study was conducted on a total of 76 adult patients; 29 female and 47 male who underwent CABG with cardiopulmonary bypass, LVAD implantation and cardiac valve surgery by cardiovascular surgery clinic in 2015, after receiving the approval of Akdeniz University Medical Faculty Ethics Committee. The patients were divided into 3 groups according to types of surgery. 37 patients in CABG with cardiopulmonary bypass, 21 patients in LVAD implantation and cardiac valve replacement surgery 18 patients.

The patients who were excluded from this study were off-pump CABGs, patients who received both cardiac valve and big vessel surgery at the same time , emergency surgery patients, patients who underwent surgery due to congenital defects, transplantation surgery, pediatric patients, patients who did not consent to this study, patients who were haemodynamically unstable before surgery and patients who were brought to operating room with an ECMO.

The cases underwent standart monitoring with pulse-oximeter and a 3-lead ECG involving DII and V5 derivations. A 16G cannula was inserted into periferic veins under aseptic conditions. After the administration of a local anesthetic, a 20G cannula was inserted into radial artery for invasive arterial blood pressure monitorization. The haemodynamic datas, ABG values, IOAVE, AS, CKS, and cardiopulmonary bypass times were recorded each time, at induction, start and end of CPB, during and after aortic cross clamping and after operation. The CRP and serum procalcitonin values of the patients were measured preoperatively, before induction, 24 hours post-operatively, 48 hours post-operatively and every time a complication arise.

While the patients were receiving 100% oxygen, 0,07–0,1 mg/kg midazolam, 3–7 mg/kg thiopental, 2–20 µg/kg fentanyl and 0,6 mg/kg rocuronium were administered for induction of anesthesia. Following orotracheal intubation, patients were mechanically ventilated (Dräger Fabius GS Premium, Drägerwerk AG & Co.)

under IPPV mode with 50% FiO₂, 12/minute respiratory rate, 5 cm-H₂O PEEP, Pmax:30 cm-H₂O and 6-8 ml/kg tidal volume values.

All patients were operated under intratracheal general anesthesia. After the intubation, the bladder was catheterised to monitor the urine output, prophylactic antibiotics were administered and both nasopharyngeal and rectal temperature probes were inserted for temperature monitorisation.

During the operation, the anesthesia was maintained with 0.25 µg/kg/minute remifentanyl infusion and 1 MAC sevoflurane. Intravenous fluids were given.

Under aseptic conditions, a central venous pressure catheter (Certofix[®] trio, B.Braun Melsungen AG) was inserted into the vena jugularis interna or a swan-ganz catheter was inserted when indicated. Central venous pressure and pulmonary artery pressure values were collected.

When off-pump, a mean arterial pressure of 65-100 mmHg and heart rate of 60-100 beat per minute were maintained. Erythrocyte suspension was given to maintain a hematocrit value of at least 21%. Fresh frozen plasma was given whenever needed depending on CVP value, heart rate, arterial pressure and the amount of hemorrhage from the operation site.

Hemodynamically stable, normothermic patients with no evident arrhythmia, with acceptable levels of drainage from chest tubes, good muscle power, good consciousness, normal oxygen and carbondioxide values in ABG's were weaned and appropriate patients were extubated.

There were no meaningful statistical difference on the demographics of patients such as weight, height, BMI. The difference between EF, age and sex of the three groups was evaluated. At least one of the groups differed in terms of age and EF. The average age of the groups I and II were higher than group III. The average EF values of group I and II were found to be higher than group III.

The differences were evaluated in every group for preoperative procalcitonin, postoperative 24 hour procalcitonin and postoperative 48 hour procalcitonin levels. The procalcitonin levels for group I were the lowest in preoperative measurement and highest in postoperative 24 hour measurement. The procalcitonin levels showed a decline in group I postoperative 48 hour measurement in contrast to postoperative 24 hour measurement. In group II procalcitonin levels showed an increase in

postoperative 24 and 48 hours relative to preoperative levels while there was no difference between postoperative 24 hour and 48 hour measurements. In group III, like group II, procalcitonin levels were the lowest in preoperative measurement and highest in postoperative 24 hours while postoperative 48 hour measurement showed a decrease relative to postoperative 24 hour measurement.

The difference between post-operative mechanical ventilation duration, post-operative inotrope dependency duration, ICU stay time and hospitalisation times were evaluated for patients with postoperative 24 hour procalcitonin levels below 0.5 and over 0.5 . The only significant difference between patients with P1PCT levels higher and lower than 0.5 were ICU stay time with higher procalcitonin levels correlating with higher ICU stay duration. There was no difference between post-operative mechanical ventilation duration, post-operative inotrope dependency duration and hospitalisation times between patients whose procalcitonin levels were higher or lower than 0.5

The difference between post-operative mechanical ventilation duration, post-operative inotrope dependency duration, ICU and hospital stay times were evaluated for patients with postoperative 48 hour procalcitonin levels below 0.5 and over 0.5. Patients with higher than 0.5 P2PCT measurements were found to have longer ICU stay times, postoperative mechanical ventilation durations and hospitalisation times. There was no difference between patients with P2PCT levels below and over 0.5 regarding postoperative inotrope dependency durations.

The difference between groups in 24 hour and 48 hour postoperative procalcitonin levels, postoperative mechanical ventilation duration, postoperative inotrope dependency times, ICU and hospital stay times were studied. No difference was found between preoperative procalcitonin levels. The P1PCT levels of at least one group was found to be different while group III s P1PCT levels were found to be higher than group I during pairwise comparisons. The P2PCT levels of at least one group was found to be different while group I s P2PCT levels were found to be lower than group II and group III during pairwise comparisons. No difference was observed between postoperative mechanical ventilation durations between the groups. The post-operative inotrope dependency times of at least one group was found to be different while during pairwise comparison, group I s post operative inotrope

dependency duration was found to be lower than group II and group III. The ICU stay time of at least one group was found to be different while during pairwise comparison, group III s ICU stay time was found to be higher than Group I and II. Similarly, hospitalisation time of at least one group was found to be different while during pairwise comparison, group III s hospitalisation time was found to be higher than Group I and II.

For all 3 groups, the relation of IOAVE time, anesthesia time, cross clamp time and CPB time to CRP was studied. According to the results, only the postoperative 48 hour measurement of CRP was found to be significantly positively correlated to the period when lungs were not ventilated. No other correlation between measurements was found.

The relation between PCT levels and IOVA time, PS, cross clamp time and AS measurements were studied. According to correlation test that were done, there was found to be a positive correlation between Group II s P1PCT levels and IOAVE time, PS and AS measurements. Again, a positive correlation between Group II s P2PCT levels and AS measurements were observed.

The correlation of patients PCT levels and postoperative complications was studied. According to the correlation test that were done, no correlation between a specific complication and procalcitonin level was observed. It was only observed that a correlation exists between P2PCT levels and general complication risk.

Key words: Open heart surgery, Procalcitonin, Mortality, Morbidity.

8. KAYNAKLAR

1. Can İ, Oto A. Aterotromboz Epidemiyolojisi ve Kardiyovasküler Devamlılık Kavramı. Türk Kardiyoloji Derneği Seminerleri Dergisi. Temel Bilimlerden Kliniğe Aterotromboz. Nisan 2004; Cilt 4; Sayı 2:180-5.
2. Ross R, Glomset JA. The Pathogenesis of Atherosclerosis. N Engl J Med 1976; 295: 420-5.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 334: 1385-9.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Diseases (LİPİT) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
5. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: result of AFCAPS/texCAPS. Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279: 1615-22.
8. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). Eur Heart J 1998; 19: 1632-41.
9. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. Circulation 1998; 97: 1876-87.
10. Keil U, Liese AD, Hense HW. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Result from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. Eur Heart J 1988; 9: 1197-207.
11. Davies MJ, Treasure T, Richardson PD. The pathogenesis of spontaneous arterial dissection. Heart 1996; 75: 434-5.
12. Muller DWM, Topol EJ. selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. Ann Intern Med 1990; 113: 949-60.

13. Türk Kardiyoloji Derneği koroner arter hastalığına yaklaşım ve tedavi kılavuzu. T Kardiyoloji Dern 1999
<http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k06/37a7a.htm?wbun=1303>.
14. Heper C. Koroner arter bypass greftleme (KABG) ameliyatları
www.kardiyo.net/kitap/kabg/sthtml.
15. Eagle KA, Guyton RA, ACC/AHA 2004 Guideline Update for coronary artery bypass graft surgery ACC – www.acc.org AHA www.americanheart.org.
16. Soler-Soler J. Valve disease. Heart 2000; 83: 721-5.
17. Novara GM, Mills RM. Aortic valve disease. Reviewed July 22, 2004.
18. Chow CM Yau T, Cartier R. Valvular Heart Disease and Elderly Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2002.
19. Rahiimtoola SH. Valvular heart disease. In: Stein J ed Internal Medicine 4th ed. St Louis 1994; 202-34.
20. Allard M, Boutin C, Burwash IG, Butany J. Surgical Management of Valvular Heart Disease Can J Cardiol 2004(E); 7E-E42.
21. Shipton B, Wahba H, Valvular Heart Disease: review and update. Am Fam Physician 2001; 63: 2201-8.
22. James A. Dinardo preoperatif değerlendirme. Kalp Cerrahisinde Aestezi. P: 1-14.
23. Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease in the 21. Century. Hellenic J Cardiol 2002; 43: 183-8.
24. Lung B, Vahanian A. The long term outcome of balloon valvuloplasty for mitral stenosis. Curr Cardiol Rep 2002; 4(2): 118-24.
25. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anesthesia for cardiovascular surgery. Clinical Anesthesiology. 3th ed. USA, Lange 2002; 433-77.
26. Freed LA, Levy D, Levine RA. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med 1991; 341(1): 1-7.
27. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgozoğlu L, Aksoy M, Erol MK, ve ark. Türkiye'deki erişkin popülasyonda kalp yetersizliği prevalans ve prediktorleri: Heart failure prevalence and predictors in Turkey (HAPPY) çalışması. Turk Kardiyol Dern Ars 2012; 40: 298-308.
28. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008; 10(10): 933-89.
29. Fonseca C, Morais H, Mota T, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A, Ceia F. EPICA Investigators. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. Eur J Heart Fail 2004; 6(6): 795-800, 821-2.

30. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC Jr, Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007; 115(12): 1563-70.
31. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 113(24): 2851-60.
32. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119(14): 1977-2016. 44.
33. Steiner J, Guglin M. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. *Int J Cardiol* 2008; 129(1): 5-14.
34. Zoghi M, Cavoşoğlu Y, Yilmaz MB, Nalbantgil S, Eren M, Mebazaa A. Practical approach to acute heart failure with algorithms. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9(6): 436-46.
35. Lam CS, Burnett JC Jr, Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(11): 1193-202.
36. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure: different phenotypes of the same disease? *Eur J Heart Fail* 2007; 9(2): 136-43.
37. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail* 2007; 13(7): 569-76.
38. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25(14): 1214-20.
39. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co 1994; 253-6.
40. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Friões F, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail* 2000; 6(4): 306-13.
41. Villacastín J, Bover R, Castellano NP, Moreno J, Morales R, García- Espinosa A. Risk stratification and prevention of sudden death in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(8): 768-82.
42. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP. Limitations of the New York Heart Association functional

- classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93(4): 476-82.
43. Parmley WW. Cost-effective management of heart failure. *Clinical Cardiology* 1996; 3: 240-2.
 44. Copeland JG. Advanced medical therapy does not render heart transplantation obsolete for ambulatory end-stage heart failure patients: a debate. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2001; 7: 725-8.
 45. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 361–71.
 46. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 997–1003.
 47. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 970–5.
 48. Packer M, Narahara KA, Elkayam U, Sullivan JM, Pearle DL, Creager MA. Double blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. Principal Investigators of the REFLECT Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 65–72.
 49. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR. Comparison of the effects of captopril and enoximone in patients with severe heart failure: a placebo controlled double-blind study. *Int J Cardiol* 1989; 24: 311–6.
 50. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, for the MIRACLE study group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
 51. Abraham WT, Young JB, Leon AR. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-8.
 52. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure: biventricular pacing and beyond. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 346-52.
 53. Writing Group Members, Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125(1): 188-97.
 54. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *Engl J Med* 2003; 348(20): 2007-18.

55. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al, MPH The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official.
56. Taylor DO. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report--2008. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2008; 27(9): 943- 56.
57. Mancini D, Burkhoff D. Mechanical device based methods of managing and treating heart failure. Circulation 2005; 112: 438–48.
58. Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, Jayaraman T, Burkhoff D, Rosemblyt N, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. Cell 2000; 101: 365–76.
59. McCarthy PM, Savage RM, Fraser CD, Vargo R, James KB, Goormastic M, et al. Hemodynamic and physiologic changes during support with an implantable left ventricular assist device. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995; 109: 409–17.
60. Klotz S, Barbone A, Reiken S, Holmes JW, Naka Y, Oz MC, et al. Left ventricular assist device support normalizes left and right ventricular betaadrenergic pathway properties. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 668–76.
61. Holman WL, Kormos RL, Naftel DC. Predictors of death and transplant in patients with a mechanical circulatory support device: a multi-institutional study. J Heart Lung Transplant 2009; 28(1), 44-50.
62. American College of Cardiology. Position report on cardiac rehabilitation; Recommendations of the American college of cardiology on cardiovascular rehabilitation. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 451.
63. Robbins SL, Kumar V. Robbins and Kumar Basic Pathology 1990; 10: 366-400.
64. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Hurst's The Heart 2002; 48: 1507-24.
65. Livesay JJ, Cooley DA, Hallman GL, Reul GJ, Ott DA, Duncan JM, Fraizer OH. Early and late result of coronary endarterectomy. J Thorac Surg 1986; 92; 733-807 59.
66. Lyte BW, Cosgrove DM. Coronary arter bypass surgery. In Wells SA, ed. Current problems in surgery. St. Louis: Mosby-Year Book 1992; 29: 733-807.
67. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. Ann Clin Biochem 2001; 38: 483-93.
68. Altındış M, Özdemir M. Bir bakteri infeksiyon belirleyicisi: Prokalsitonin. Enfeksiyon Dergisi 2003; 17(2): 251-7.
69. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 679-88.
70. Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. Crit Care Med 2000; 28: 586-8. 99.

71. Oberhoffer M, Vogelsang H, Meier–Hellmann A, Jager L, Reinhart K. Antikatacalcin–antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content. *Shock* 1997; A487 (Suppl 1).
72. 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.
73. Meisner M, Tschaikowsky K, Spiessl CH, Schüttler J. Procalcitonin–A marker or modulator of the acute immune response. *Intens Care Med* 1996; 22 (Suppl 1).
74. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intens Care Med* 1998; 24: 680-4.
75. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1094-1102.
76. Lips C, Van der Sluys VJ, Van der Donk JA, Van Dam RH, Hackeng WHL. Common precursor molecule as origin for the ectopic hormone producing tumour syndrome. *Lancet* 1978 Jan 7; 1 (8054): 16-8.
77. Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with plasmodium falciparum malaria. *J Infec Dis* 2001; 183: 1161-4.
78. Smith MD, Suputtamongkol Y. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infec Dis* 1995; 20: 641-5.
79. Gerard Y, Hober D, Petitjen J, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y, Wattré P. High serum procalcitonin level in a four-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis (letter). *Infection* 1995; 23: 310-1.
80. Carlstedt F, Lind L. Hypocalcemic Syndromes. *Critical Care Clinics* 2001; 17: 1.
81. Albert RK, Slutsky A, Ranieri M. *Clinical Critical Care Medicine*, Akpir K, Tuğrul S (Çeviri) Klinik Yoğun Bakım 2009.
82. Brunkhorst FM, Forcyki ZF, Wagner J. Frühe identifizierung der biliaren akuten pankreatitis durch procalcitonin-immunreaktivitat-vorläufige ergebnisse *Chir Gastroenterol* 1995; 11(Suppl2): 42-6.
83. Girardin E, Gueran T, Galetto–Lacour A, Zamora S, Suter S, Gervaix A. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid test for the manager urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis* 2001; 20: 507-11.
84. Sitter T, Schmidt M, Schneider S, Schiffel H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *JN* 2002; 15(3): 297-301.
85. Gendrel D, Raymond J. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-2.

86. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Oldhafer K, Schlitt HJ. Procalcitonin differentiates infection and rejection after solid organ transplantation. *Intens Care Med* 1997; 23: 62-p513.
87. Wilding E, Pusch F, Aichelburg A, Zimpfer M, Weinstabl C. Procalcitonin is elevated in patients after severe injury. *Intens Care Med* 1997; 23: 62-p514.
88. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intens Care Med* 1998; 24: 185-8.
89. Aouifi A, Piriou V. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesthesia* 1999; 83(4): 602-7.101.
90. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, Celard M, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ: Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000, 28:3171-3176.
91. Greenberg BH, Hermann DD. Kalp yetersizliği güncel tanı ve tedavisi. 35-38.
92. Weber M, Arnold R, Raum, Elsaesser A. Relation of BNP to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 2005; 26(10): 1023-30.
93. Stzefko K. BNP as a marker of perioperative cardiac damage after CABG: preliminary study. *Point of Care* 2005; 4(1): 20-3.
94. Kallel S, Abid M, Jarraya A, Abdenadher M, Mnif E, Frikha I, Ayadi F, Karoui A. Kinetics, diagnostic and prognostic value of procalcitonin after cardiac surgery. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012 Oct 1; 70(5): 567-80. doi: 10.1684/abc.2012.0745.
95. Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, Daebritz S, Kozlik-Feldmann R, Netz H: Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Cardiol* 2004; 59: 624-9.
96. Hammer S, Loeff M, Reichensperner H, Daebritz S, Tiete A, Kozlik-Feldmann R, Reichart B, Netz H. Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 349-54.
97. Beghetti M, Rimensberger PC, Kalangos A, Habre W, Gervaix A. Kinetics of procalcitonin, interleukin 6 and C-reactive protein after cardiopulmonary-bypass in children. *Cardiol Young* 2003; 13: 161-7.
98. Minami E, Ito S, Sugiura T, Fujita Y, Sasano H, Sobue K. Markedly elevated procalcitonin in early postoperative period in pediatric open heart surgery: a prospective cohort study. *Journal of Intensive Care* 2014; 2(1): 38.
99. Sharma P, Patel K, Baria K, Lakhia K, Malhorta A, Shah K, Patel S. Procalcitonin level of prediction of postoperative infection in cardiac surgery. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2016; 24: 344-9.
100. Loebe M, Locziewski S, Brunkhorst FM, Harke C, Hetzer R. Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery – first

- results of the procalcitonin in heart surgery study (ProHearts). *Intensive Care Med* 2000; 26: 193-8.
101. Sablotzki A, Borgermann J, Baulig W, Friedrich I, Spillner J, Silber RE, Czeslick E. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and markers of acute-phase response in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49: 273-8.
 102. Sablotzki A, Dehne MG, Friedrich I, Grond S, Zickmann B, Muhling J, Silber RE, Czeslick EG. Different expression of cytokines in survivors and non-survivors from MODS following cardiovascular surgery. *Eur J Med Res* 2003; 8: 71-6.
 103. Dörge H, Schondube FA, Dorge P, Seipelt R, Voss M, Messmer BJ. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in cardiac surgery but not specific for infection. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 322-6.
 104. Fritz HG, Brandes H, Bredle DL, Bitterlich A, Vollandt R, Specht M, Franke UF, Wahlers T, Meier-Hellmann A. Post-operative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1276-83.
 105. Celebi S, Koner O, Menda F, Balci H, Hatemi A, Korkut K, Esen F. Procalcitonin kinetics in pediatric patients with systemic inflammatory response after open heart surgery. *Intensive Care Med* 2006; 32: 881-7.
 106. Çapci S, Ünlü A, Paşaoğlu İ, Demircin M, Yildiz O. Pediatrik kalp cerrahisi uygulana hastalarda postoperatif enfeksiyonların belirlenmesinde serum prokalsitonin düzeyinin rolü. *Anatol J Clin Invest* 2012; 6(2): 124-33.
 107. Lecharny JB, Khater D, Bronchard B, Philip I, Durand G, Desmonts JM, Dehoux M. Hyperprocalcitoninemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 323-5.
 108. Adamik B, Kubler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kubler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1259-67.
 109. Rungatscher A, Merlini A, De Rita F, Lucchese G, Barozzi L, Faggian G, Mazzucco A, Luciani GB. Diagnosis of infection in paediatric veno-arterial cardiac extracorporeal membrane oxygenation: role of procalcitonin and C-reactive protein. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43(5): 1043-9. doi: 10.1093/ejcts/ezs524. Epub 2012 Sep 30.
 110. Holek M, Kettner J, Franeková J, Jabor A. Procalcitonin levels in patients undergoing left ventricular assist device implantation *Critical Care* 2015; 19(Suppl 1): P61 DOI: 10.1186/cc14141[©] Holek et al.; licensee BioMed Central Ltd. 2015 Published: 16 March 2015.

111. Macrina F, Tritapepe L, Pompei F, Sciangula A, Evangelista E, Toscano F, Criniti A, Brancaccio G, Puddu PE. Procalcitonin is useful whereas C-reactive protein is not, to predict complications following coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 2005; 20(3): 169-75.
112. Davidson J, Suhong T, Hauck A, Lawson DS, da Cruz E, Kaufman J. Kinetics of procalcitonin and C-reactive protein and the relationship to postoperative infection in young infants undergoing cardiovascular surgery *Pediatr Res* 2013; 74(4): 413–9. Published online 2013 Jul 17. doi: 10.1038/pr.2013.124.

