

Normobarik oksijenin deneysel peritonitin tedavisindeki yeri ve tedavinin izlenmesinde rektal ateş, lökosit, CRP ve prokalsitoninin etkinliği

The therapeutic effect of normobaric oxygen in experimental peritonitis and the efficiency of rectal fever, WBC, CRP and procalcitonin in monitoring response of the therapy

Tayfun YÜCEL,¹ Doğan GÖNÜLLÜ,² Salih GÜÇLÜ,³ Mustafa ŞİT,² Rıza ADALETİ,⁴ Seza TETİKKURT,⁵ Ali ÖZCAN,⁶ Ferda Nihat KÖKSOY²

AMAÇ

Deneysel peritonitte, antibiyotik kullanımına normobarik oksijen (O₂) eklenmesinin, tedavideki yeri ve bu tedaviye cevabın izlenmesinde, ateş, lökosit, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitoninin etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Normal değerleri saptayan ön çalışmayı takiben gerçekleştirilen *E. coli* peritoniti deneyinde, “tedavisiz”, “normobarik O₂ tedavisi”, “antibiyotik tedavisi”, “antibiyotik ve normobarik O₂ tedavisi” olmak üzere dört grup oluşturuldu.

BULGULAR

Üçüncü ve dördüncü gün rektal ateşin ve kan lökosit değerinin düşmesi açısından grup 4’ün diğer gruplara üstünlük sağladığı gözlemlendi. Grup 4’de periton kültürü pozitifliği anlamlı derecede az bulunurken, patolojik incelemede kas inflamasyonu derecesi en düşük düzeyde bulundu. Kan CRP düzeyi tüm gruplarda anlamlı korelasyonlar gösteremedi. Kan prokalsitonin düzeyinde ise grup 4’de diğer gruplara göre anlamlı azalma saptandı. Üçüncü gün kan lökosit düzeyi arttıkça prokalsitonin ve CRP düzeyi arttı, beşinci gün ise kan lökosit düzeyi düşen gruplarda prokalsitonin düzeyi de düşerken, CRP değeri ile anlamlı bağlantı kurulamadı.

SONUÇ

Deneysel olarak karıncı sepsis tedavisinde, normobarik O₂ tedavisinin antibiyotik tedavisi ile birlikte kullanılmasının, tedavinin başarısını artırabileceği ve sepsis şiddetinin takibinde, kan lökosit ile prokalsitonin düzeyinin CRP’ye göre daha değerli olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: CRP; deneysel peritonit; lökosit; normobarik oksijen; prokalsitonin; rektal ateş; sıçan, Wistar-albino.

BACKGROUND

It was investigated the effect of using normobaric oxygen (NO) in addition to antibiotherapy in experimental peritonitis and the changes of rectal fever (RF), WBC, CRP and procalcitonin levels were evaluated.

METHODS

After the preliminary research of the normal values, rats were infected by *E. coli* intraperitoneally. Four groups were assigned into “no therapy”, “given NO”, “given antibiotic”, “given antibiotic + NO” groups.

RESULTS

The decline of RF and WBC levels on 3rd and 5th days was recorded in antibiotic + NO group versus the other groups. It was observed that group 4 was superior to the others. The positivity of periton cultures and the inflammation in the muscle were found to be less in antibiotic + NO group. No correlation was found between pathological and microbiological recovery and blood CRP level in all groups. But a significant decrease in blood procalcitonin level was determined in group 4 compared to the other groups. On day 3, procalcitonin and CRP levels increased with increasing WBC levels. On day 5, procalcitonin levels also decreased in groups with decreased WBC levels, but no significant correlation was found between CRP and WBC levels.

CONCLUSION

It was concluded that using of NO in addition to antibiotherapy could increase the success rate of experimental intraabdominal sepsis therapy and blood procalcitonin and WBC levels could be more beneficial than CRP levels in monitoring of the severity of the sepsis.

Key Words: CRP; experimental peritonitis; leukocyte; normobaric oxygen; rectal fever; procalcitonin; rat, Wistar-albino.

¹Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi, Sakarya; Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi ²1. Genel Cerrahi Kliniği, ³Patoloji Kliniği, İstanbul; ⁴Silifke Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Mersin; ⁵Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul; ⁶Ahenk Tıbbi Tam ve Araştırma Laboratuvarı, İstanbul.

¹Department of Health Care and Research Center, Sakarya University, Sakarya; Department of ²1. General Surgery and ³Pathology, Taksim Training and Research Hospital, İstanbul; ⁴Department of General Surgery, Silifke State Hospital, Mersin; Department of Microbiology Laboratory, Haydarpaşa Training and Research Hospital, İstanbul; ⁶Ahenk Medical Diagnosis and Research Laboratory, İstanbul, Turkey.

Akut süperatif peritonit yüksek mortalite oranıyla halen ciddi sorun olmaya devam etmektedir. Enfeksiyona sistemik yanıt olarak gelişen sepsis, son yıllarda patofizyolojisi daha iyi tanımlanmış olmasına, antimikrobik tedavideki olağanüstü ilerlemelere, diyagnostik yöntem ve teknolojideki gelişmelere rağmen, özellikle şok ve multiorgan sistem yetersizliği ile komplike olduğunda, yüksek mortaliteye sahip bir tablodur.

Enfeksiyonun bakteriyolojik kanıtları sepsisin klinik belirtileri ile aynı zamanda gelişmeyeceğinden sepsis tanısı için ön planda değildir, negatif bakteriyolojik sonuçlar, sepsisin ya da enfeksiyonun varlığını dışlamamaktadır. Ateş ve lökosit sayısı gibi rutin parametrelerin, sepsis için spesifitesi ve sensitivitesi çok düşük olduğundan, jeneralize enflamatuvar yanıtın enfeksiyöz etyolojisinin erken bir parametresinin bulunmasına gereksinim vardır.

Normal olarak tiroit bezinin C-hücrelerinde üretilen ve sağlıklı insanda ölçülemeyen-yükselmeyen prokalsitonin, son zamanlarda enfeksiyona sekonder gelişen sistemik enflamatuvar yanıtın saptanmasında dikkat çekmektedir. Çöpçü proteinleri olarak tanımlayabileceğimiz C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinleri, hücresel artıkların ve hücresel yıkım ürünlerinin fagositik hücrelerce alınarak retikuloendotelyal sistemde işlenmesini sağlarlar.

Bu çalışmada, sıçanlardaki deneysel peritonit modelinde, tek başına ve antibiyotikle birlikte kullanılan normobarik oksijenin (O_2) tedavideki yeri ve bu tedavinin izlenmesinde, ateş, lökosit sayısı, CRP ve prokalsitonin seviyelerinin etkinliklerini saptanması amaçlandı.

Ön çalışma

Bu ön deneysel çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak, sıçanlardaki rektal ateş, lökosit ve arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO_2), verilecek normobarik O_2 'nin kan arteriyel PaO_2 değerinde oluşturacağı değişikliği saptamak amacı ile gerçekleştirildi.

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden sağlanan ortalama ağırlıkları 177 gram (150-210 gr) olan 30 adet Wistar albino dişi sıçan kullanıldı. Eşit sayıda denekten oluşan üç grup ($n=10$) oluşturuldu, denekler çalışma süresince 12 saat gece, 12 saat gündüz diüurnal ortamda, %50 nem oranında $21^\circ C$ oda sıcaklığında, standart

sıçan yemi ve su ile beslenerek metal kafeslerde barındırıldı. Sıçanlara normobarik O_2 , tarafımızca geliştirilerek yaptırılan, sıçan kafesinin plastik kaplanmasıyla oluşturulan oksijen çadırına, merkezi O_2 sisteminden bağlantı sağlanması yoluyla, kontrollü bir şekilde verildi.

Grup 1: "Kontrol", grup 2: "3 lt/dak. 4x1 saat/gün 5 gün normobarik %100 O_2 verilenler", grup 3: "5 lt/dak. 4x1 saat/gün 5 gün normobarik %100 O_2 verilenler" olmak üzere gruplandı. Sıçanların günlük rektal ateşleri, 1., 3. ve 5. gün kan lökosit değerleri ve 5. gün abdominal aortadan ponksiyonla alınan kanda arteriyel PaO_2 değerleri belirlendi ve kaydedildi.

Gruplardaki deneklerin günlük ortalama rektal ateş değerleri açısından günlere göre fark bulunmadı. Tüm günlerin ateşlerinin ortalaması $37,94 \pm 0,22^\circ C$ (%95'lik güven aralığı $37,88-38,2^\circ C$) bulundu.

Gruplardaki sıçanların 1., 3. ve 5. gün ortalama lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ve ortalama değer $10,410 \pm 2,493/mm^3$ (%95'lik güven aralığı 9238-11570) olarak kaydedildi.

Sıçanlarda normal kan arteriyel PaO_2 değerleri, Tablo 1'de gösterilen değerlerde bulundu ve hem kontrol grubuna, hem de 3 lt/dak normobarik O_2 grubuna anlamlı fark gösteren 5 lt/dak O_2 değerinin (mmHg), ana çalışma için baz olacağı anlaşıldı (Dunn's testi, $p<0.05$).

GEREÇ VE YÖNTEM

Ana çalışma

Ortalama ağırlıkları 177 gram (150-210 gram) olan 40 adet Wistar albino cinsi dişi sıçan kullanıldı; 10'ar denekli 4 grup yapıldı ve standart *E. coli* (ATC 33218) süspansiyonunun 10^8 CFU/l cc dozda intraperitoneal olarak enjekte edilmesi ile sepsis modeli oluşturuldu.

Tablo 1. Deneklerin, verilen oksijene göre PaO_2 değerleri

| | Ort. \pm SD |
|----------------------------|-----------------------------------|
| Kontrol grubu | 83,0 \pm 4,9 |
| 3 lt/dk grubu | 95,2 \pm 3,1 |
| 5 lt/dk grubu | 107,4 \pm 5,5 |
| Kruskal-Wallis ve p değeri | 25,46 / <0,0001 |

Gruplar, grup1: “herhangi bir tedavi verilmeyenler”; grup 2: “günde 4 kez 1 saat süre ile 5 lt/dak hızında normobarik %100 O₂ verilenler”; grup 3: “ampisilin-sulbaktam 150 mg/kg/gün, iki eşit dozda intramüsküler (i.m.) uygulananlar”; grup 4: “ampisilin-sulbaktam 150 mg/kg/gün, iki eşit dozda i.m. ve günde 4 kez 1 saat süre ile 5 lt/dak hızında normobarik O₂ uygulananlar” şeklinde oluşturuldu. Gruplardaki işlemlerin 5 gün sürdürülmesi amaçlandı.

Normobarik O₂, kurulan O₂ çadırı yoluyla ve volüm ayarlanarak verildi.

Tüm sıçanların günlük rektal ateşleri ölçülerek kaydedildi; 1. gün kuyruk veninden kan örnekleri alınarak kan lökosit değerleri saptandı.

Üçüncü gün tüm sıçanlara 30 mg/kg subkutan ketamin HCl anestezisi uygulanarak, sıçanların karın ön duvarı tıraşlandıktan sonra povidon-iyodin solüsyonu ile temizliği takiben alt median 2 cm’lik orta hat insizyonu ile periton steril şartlarda açılarak karın içine 5 cc izotonik sodyum klorür verildi. Periton yıkantı suyu kültür amacıyla alındı, insizyon kapatıldıktan sonra, kuyruk veninden kan örneği alınarak kan örnekleri alındı.

Beşinci gün tüm sıçanlara 30 mg/kg subkutan ketamin HCl anestezisi uygulandı, periton steril şartlarda açılarak karın içine 5 cc izotonik sodyum klorür verildikten sonra periton yıkantı suyu kültür için alındı ve karın makroskopik olarak peritonit açısından değerlendirildi. Sıçanlar, arteriyel PaO₂, CRP ve prokalsitonin, lökosit bakmak üzere abdominal aortadan ponksiyonla kan örneği, histopatolojik inceleme için, peritonun her iki lateral duvarından periton dokusu alındıktan sonra kardiyak ponksiyonla sakrifiye edildi.

Mortal seyreden deneklerin ölüm saatleri kaydedildi, karın açılarak abdominal aort ponksiyonuyla lökosit, CRP, prokalsitonin ve kan arteriyel PaO₂ değerleri için kan örnekleri, periton kültürü için numune, patolojik inceleme amacıyla da periton dokusu alındı.

Mikrobiyolojik inceleme için alınan örnekler steril eküvyonlar içine konuldu. Örnekler, Tryptic soy broth besiyerine 1/10 (örnek/besiyeri) oranında inoküle edildi ve 37°C’de 24 saat süre ile inkübasyona; 24 saat inkübasyondan sonra ise koyun kanlı ağar, çikolatamsı ağar ve Mac Conkey ağar besiyerlerine ekim yapılarak 48 saat süre ile inkübasyona bırakıldı.

Üreme saptanan örneklerde gram boyaması yapıldı; mikroskopta morfolojik olarak incelendi ve değerlendirme doğrultusunda klasik yöntemlerle tanımlama yapıldı. Üreme saptanmayan sıvı besiyerleri tekrar 37°C’de inkübasyona bırakılarak ve her gün kontrol edilerek, üreme olmadığı takdirde inkübasyon süresi 7 güne kadar uzatıldı. Yedi gün inkübasyon sonunda tüm örnek inoküle edildi triptic soy ağar besiyerlerinden tekrar koyun kanlı ağar, çikolatamsı ağar ve Mac Conkey ağar besiyerlerine ekim yapılarak 48 saat süre ile inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda üremesi olmayan örnekler “üreme olmadı” diye kaydedildi ve üreme saptanan örneklerde ise, yukarıda değinildiği işlemlerle tanımlama (*identification*) yapıldı.

Periton lateral duvarından alınan örnekler, %10 formaldehit solüsyonunda tespit edilip doku takip cihazına konuldu; 16 saat süren fiksasyon sonrası hematoksilin-eozin ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi.

Örnekler, polimorfonükleer (PMN) lökosit düzeyi,^[1] çizgili kas dejenerasyonu, çizgili kasta enflamasyon dikkate alınarak incelendi. Bulgular (+), (++) , (+++), (++++) olarak sınıflandırılarak standardize edildi.

Üçüncü ve 5. gün alınan kan örneklerinde, CRP ve prokalsitonin düzeyleri saptandı.

CRP, immünoturbidometrik yöntemle Behlinger kiti^[2] kullanılarak ölçüldü ve mg/ml olarak kaydedildi.

Prokalsitonin, immünoluminometrik deneme (LUMI test PCT, Brahms Diagnostika GmbH, Berlin) yöntemiyle ölçüldü ve ng/ml olarak kaydedildi. Bu yöntemde, tepkime tamamlandığı zaman, fazla iz sürücü (*tracer*) boşaltılıp atıldı, test tüpünün duvarlarında kalan iz sürücü uygun bir lüminometre ve LUMI test basiskit ayıraçları kullanılarak yapılan ışıldama sinyalleri ölçümüyle sayıldı.^[3]

İstatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Grupların tekrarlayan ölçümlerinde Friedman testi, çoklu gruplar arası karşılaştırmalarda Tukey ve Kruskal Wallis testleri, alt grup karşılaştırmalarında Dunn’s çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, ikili grupların tekrarlayan ölçümlerinde Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ise χ^2 testi kullanıldı.

BULGULAR

Sıçanların ağırlık ortalamaları, gruplar arasında fark göstermedi. Sağkalım süreleri irdelendiğinde: tedavisiz grup olan grup 1'de 5. gün yaşayan sıçan olmadığı belirlendi. Yaşam süreleri açısından tüm tedavi grupları, tedavisiz gruba göre anlamlı fark sağladı (Tukey ANOVA testi, Tukey=32,8; $p<0,001$). Tedavisiz gruba normobarik O₂ grubu arasında $p=0,001$, antibiyotik ve antibiyotik+normobarik O₂ grupları arasında ise $p=0,000$ düzeyinde anlamlı sağkalım farkları saptandı; ayrıca, antibiyotik ve antibiyotik+normobarik O₂ grupları, normobarik O₂ grubuna $p=0,005$ düzeyinde üstünlük sağladı. Sıçanlarda periton kültür inceleme sonuçları Tablo 2'de gösterildi.

Gruplardaki sıçan sayıları ve mikrobiyolojik sonuçların nitel olması göz önüne alınarak sonuçların yüzde dağılımları ile istatistik değerlendirme (χ^2 testi) yapıldı. Tedavisiz ve normobarik O₂ gruplarının hepsinde periton kültürleri pozitif bulunurken; antibiyotik grubunda, antibiyotik+normobarik O₂ grubuna göre anlamlı derecede fazla üreme olduğu anlaşıldı ($\chi^2=3,8$; $p<0,05$). Yani, periton kültüründeki pozitifliği anlamlı düzeyde azaltan tek tedavi, antibiyotik+normobarik O₂ uygulaması oldu. Deneklerin (5. gün) patolojik inceleme sonuçları Tablo 3'de gösterildi.

Peritonda PMN infiltrasyonu ve kas dejenerasyonu açısından, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kas enflamasyonunu önleyebilme açısından ise, gruplar arasında istatistiksel farklılık bulundu; antibiyotik+normobarik O₂ tedavisinin, diğer üç gruba göre daha düşük derecede kas enflamasyonu sağladığı belirlendi ($\chi^2:16,0$; $p<0,05$).

Tablo 2. Periton kültür inceleme sonuçları (her grupta enfekte olan denek sayısı) (3. gün)

| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 |
|-----|-----------|-----------|---------|---------|
| (-) | 0 (%0) | 0 (%0) | 1 (%10) | 5 (%50) |
| (+) | 10 (%100) | 10 (%100) | 9 (%90) | 5 (%50) |

Grupların günlük ateş ortalamaları Şekil 1'de gösterildi.

Rektal ateşi düşürmek açısından, normobarik O₂ tedavisi yetersiz kaldı, antibiyotik tedavisi kısmi düzelme sağladı; antibiyotik+normobarik O₂ tedavisi ise, kontrol grubu ile anlamlı fark göstermeyecek kadar etkili seyretti. Ayrıca, antibiyotik+normobarik O₂ grubu, normobarik O₂ verilen gruba, 3. ve 4. günlerde (Dunn's testi, $p<0,05$) anlamlı farklar sağladı. Grupların ortalama lökosit değerlerinin 1., 3. ve 5. günlere göre değişimi Şekil 2'de sunuldu.

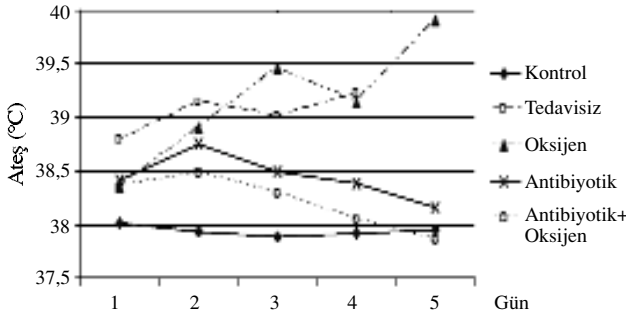
Antibiyotik+normobarik O₂ tedavisi, 1., 3. ve 5. günlerdeki lökosit sayılarıyla kontrol grubundan farklı olmayan (Dunn's testi, $p>0,05$) ve diğer gruplara göre anlamlı düzeyde (Dunn's testi, $p<0,001$) daha az lökosit değerleri gösterdi.

Tedavide, antibiyotik+normobarik O₂ uygulaması, en iyi lökosit sonuçlarını sağladı ve lökosit takibi, tedavinin etkinliğini başarılı bir şekilde gösterdi. Grupların ortalama CRP değerlerinin 3. ve 5. günlere göre değişimi Şekil 3'de sunuldu.

Grupların hiçbirinde 5. gün değerleri, 3. gün değerlerine göre anlamlı farklılık göstermedi; yani, CRP düzeylerinin hastalığın seyrine iştirak etmediği anlaşıldı. Grupların ortalama prokalsitonin değerlerinin 3. ve 5. günlere göre değişimi Şekil 4'de sunuldu.

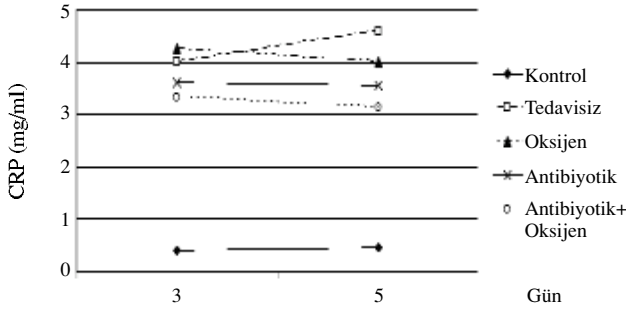
Tablo 3. Deneklerde patolojik inceleme sonuçları (patolojik lezyonların görüldüğü her gruptaki denek sayıları)

| | Derecesi | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 | χ^2 | p |
|-----------------------------|----------|--------|--------|--------|--------|----------|-------|
| Peritonda PMN infiltrasyonu | ++ | 2 | 3 | 2 | 4 | 6,42 | >0,05 |
| | +++ | 4 | 6 | 6 | 6 | | |
| | ++++ | 4 | 1 | 2 | 0 | | |
| Kas dejenerasyonu | ++ | 4 | 2 | 3 | 6 | 2,73 | >0,05 |
| | +++ | 6 | 8 | 7 | 4 | | |
| Kas enflamasyonu | + | 0 | 0 | 0 | 2 | 16,0 | <0,05 |
| | ++ | 4 | 3 | 5 | 8 | | |
| | +++ | 6 | 7 | 5 | 0 | | |

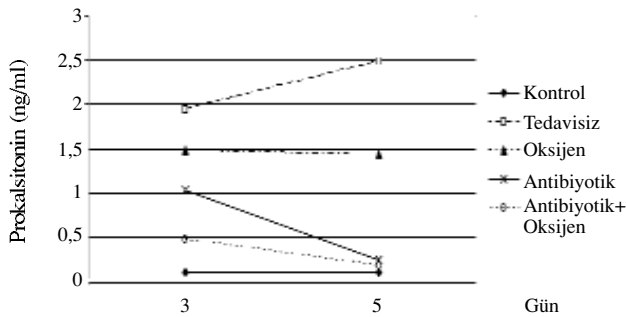


Şekil 1. Grupların günlere göre ateş ortalamaları.

Antibiyotik+normobarik O₂ grubunun 3. ve 5. gün prokalsitonin değerlerinin, kontrol grubuyla anlamlı fark göstermeyecek kadar başarılı olması ve 3. ile 5. günlerde tedavisiz ve normobarik O₂'li gruplara göre daha düşük prokalsitonin düzeyi ile seyretmesi dikkate değer bir bulgudur. Diğer grupların 3. gün prokalsitonin değerleri, kontrol grubu-

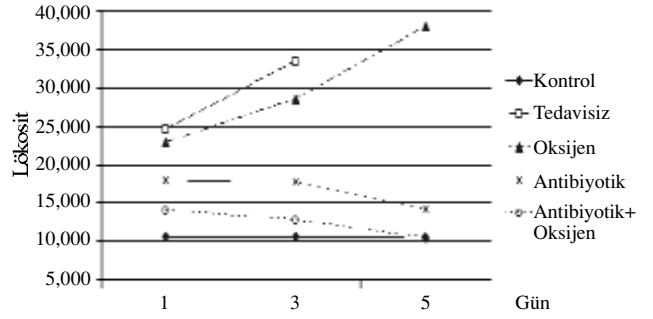


Şekil 3. Grupların 3. ve 5. gün CRP değişimleri.



| | | |
|---------------------|------|------|
| Kontrol | 0,1 | 0,1 |
| Tedavisiz | 1,95 | 2,49 |
| Oksijen | 1,47 | 1,43 |
| Antibiyotik | 1,02 | 0,24 |
| Antibiyotik+Oksijen | 0,46 | 0,17 |

Şekil 4. Grupların 3. ve 5. gün prokalsitonin değişimleri.



Şekil 2. Grupların ort. lökosit sayılarının günlere göre değişimi.

na göre anlamlı yükseklik gösterdi. Tablo 4'de deneklerin 3. ve 5. gün kan lökosit sayıları ile kan prokalsitonin ve CRP değerlerinin korelasyonu gösterilmiştir.

Üçüncü gün lökosit değeri arttıkça prokalsitonin ve CRP değerleri arttı. Lökosit artışına, prokalsitonin %91 gibi çok yüksek oranda paralellik gösterirken, CRP %33 oranda eşlik etti. Beşinci günde ise, lökosit değeri düştükçe prokalsitonin değeri düştü, fakat CRP'de anlamlı korelasyon ortaya çıkmadı.

TARTIŞMA

Peritonite bağlı septik şok, eksojen ve endojen mediyatörler arasındaki çok sayıda karmaşık etkileşimlerin ve bu uyarıcılara karşı konak tepkilerinin sonucunda gelişmektedir. Lokal yaralanmaya ve enfeksiyona karşı gelişen konak tepkileri, sistemik hastalığın ilerlemesine karşı lokal savunmayı oluşturmaktadır. Sistemik hastalık, lokal enfeksiyonun sınırlanamadığı durumlarda, salınan mediyatörlerin uygun olmayan etkilerinden kaynaklanabilmektedir.

Septik şokun tanı ve tedavi takibinin, hastalığın mortalitesi açısından önemi büyüktür.

Literatürde abdominal kaynaklı enfeksiyonların en sık görülen etkeni *E. coli* olarak gösterildiğinden çalışmamızda, aynı bakterinin patojen suşu kullanılarak Bosscha ve arkadaşlarının tanımladığı peritonit modeli oluşturulmuştur.^[4]

Deneklerin tanı ve takibinde, periton yıkantı suyunun mikrobiyolojik incelenmesi, periton örneklerinin patolojik incelenmesi, rektal ateş, kan lökosit sayımı, plazma CRP ve prokalsitonin ölçümleri kullanılmıştır.

Oluşturulan sepsis, *E. coli*'ye duyarlı ampisilin-sulbaktam monoterapisi ile tedavi edilmeye çalışıl-

Tablo 4. Deneklerin 3. ve 5. gün lökosit sayısı ile prokalsitonin ve CRP değerlerinin korelasyonu

| | | 3. gün | 3. gün | 5. gün | 5. gün |
|---------|---|-------------------|-----------------|-------------------|--------|
| | | Prokalsitonin | CRP | Prokalsitonin | CRP |
| Lökosit | r | 0,91 | 0,33 | 0,89 | 0,01 |
| | p | <0,0001 | <0,05 | <0,0001 | >0,05 |
| | n | 48 | 48 | 32 | 32 |

mış, tek başına ve antibiyotik tedavisine ilaveten kullanılan normobarik O₂'nin de tedavideki etkinliği değerlendirilmiştir.

Tek başına normobarik O₂'nin kullanımı, sınırlı düzeyde de olsa sağkalıma katkı sağlamış, antibiyotik içeren iki grupta ise bu katkı başarılı düzeyde gerçekleşmiştir. Antibiyotik grupları, sadece oksijen kullanılan gruba anlamlı üstünlük göstermiştir.

Peritoneal lavaj sıvısındaki kültür incelemelerinde, tedavisiz ve normobarik O₂'li grupların tamamında pozitiflik saptanırken, antibiyotik grubunda bir sıçanda, antibiyotik+normobarik O₂'li grubun ise yarısında negatiflik saptanmıştır. Kültür sonuçlarına göre, antibiyotik kullanımı kısmen, antibiyotiğe normobarik O₂'nin ilavesi ise anlamlı düzelme sağlamıştır.

Periton biyopsilerinin patolojik incelenmesinde, PMN infiltrasyonu ve kas dejenerasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, kas infiltrasyonu açısından, antibiyotik ve normobarik O₂ uygulamasının anlamlı düzelme sağladığı anlaşılmıştır.

Rektal ateş, Lavrentieva ve arkadaşlarının çalışmalarında, non-enfekte-enfekte SIRS ayrımında etkisiz bulunmuştur.^[5] Bizim çalışmamızda rektal ateş, tedavisiz ve normobarik O₂ alan gruplarda, gün geçtikçe yükselerek, diğer iki grupta ise tedaviyle birlikte anlamlı ölçekte azalarak seyretmiştir.

Rektal ateşi düzeltebilmek açısından, normobarik O₂ tedavisi yetersiz kalmış, antibiyotik tedavisi kısmi düzelme sağlamış, antibiyotik+normobarik O₂ tedavisi ise kontrol grubu ile anlamlı fark göstermeyecek kadar etkili seyretmiştir.

Peritonitle birlikte yükselme gösterdiği bilinen lökosit değerleri, deney grubumuzda da aynı seyri göstermiştir. 1., 3. ve 5. gün grupların lökosit sayıları arasında anlamlı fark ortaya çıkmış, aynı rektal ateşte olduğu gibi tedavisiz ve sadece normoba-

rik O₂ tedavili gruplarda değerler gün geçtikçe artarken, antibiyotik ve antibiyotik ve normobarik O₂ gruplarının değerleri zamanla anlamlı azalma göstermiştir. Antibiyotik ve normobarik O₂ tedavisi, tüm günlerde, kontrol grubundan anlamlı fark göstermeyecek kadar başarılı olmuştur.

Lavrentieva ve arkadaşları,^[5] bizim çalışmamızın tersine, lökosit seyrinin, enfekte SIRS'i tanımlamakta etkisiz kaldığını belirtmişlerdir.

C-reaktif protein sepsis endikatörü ve iyileşme takibi için kullanılmaktadır.^[6] Yine sepsis belirteci olarak son yıllarda üzerinde çok sayıda çalışma yapılan, ağır enfeksiyonlarda muhtemelen tiroit dışı dokular tarafından büyük miktarlarda üretilen ve patofizyolojisi tam bilinmeyen prokalsitonin, plazma kalsitonin seviyeleri veya aktivitesinde artışa neden olmamaktadır.^[7] 25-30 saat gibi uzun bir yarı ömrü vardır ve önceden total tirodektomi ameliyatı geçiren hastalarda bile ağır enfeksiyon sırasında yüksek seviyelerde prokalsitonin üretilmektedir.^[6] Prokalsitonin seviyesindeki artış, yalnız ağır bakteriyel, fungal ve parazitik enfeksiyonlara özgüdür. Lokalize veya sistemik bulguları olmayan ve viral enfeksiyonlar sırasında ya hiç, ya da çok az yükselme gösterebilir.^[8]

Ağır akut pankreatitte, hastalığın hafif safhasında CRP'nin maksimum değere ulaştığı ve etkin olmadığı, prokalsitonin ise enflamasyonun azalmasına ve artmasına paralel olarak değişim gösterdiği;^[9] IL-6 ile birlikte kullanılan prokalsitoninin enfekte nekrozu %91'lik negatif prediktivite ile belirleyebildiği gösterilmiştir.^[10]

Diğer üç çalışmada ise, SIRS ile sepsis arasında prokalsitonin düzeyi bakımından anlamlı farklılık bulunmuş, buna karşın, aynı anlamlılık CRP'de görülmemiştir.^[5,11,12]

Çalışmamızda da, 5. günde mikrobiyolojik, patolojik, rektal ateş, lökosit sayısı, prokalsitonin ol-

mak üzere tüm parametrelerin düzeldiği antibiyotik+normobarik O₂ grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermeye devam eden ve grupların günlük seyirlerine duyarsız kalan CRP, tedavi takibini göstermekte yetersiz kalmıştır.

Oberhoffer ve Zeni'nin çalışmalarında sepsisin ağır safhalarında artan prokalsitonin konsantrasyonları saptanmıştır.^[13,14] Diğer çalışmalarda da, sepsiste yüksek prokalsitonin konsantrasyonları, SIRS ve hafif enflamasyonlarda ise düşük prokalsitonin düzeyleri gözlemlenmiş;^[15-17] prokalsitoninin 1,1 ng/ml'den yüksek değerleri için, %92,8 gibi çok yüksek sepsis belirleme sensitivitesi^[18] ve %97,5 gibi yine çok yüksek prediktivite bildirilmiştir.^[5]

Prokalsitonine ilişkin 384 yayının incelendiği meta-analizde, prokalsitoninin bakteriyel sepsiste %84 oranında (%95 güvenlik aralığı: 0,75-0,90) tahmin değerine sahip olduğu belirlenmiştir.^[19]

Antibiyotik grubunda sadece 5. gün prokalsitonin değeri, kontrol grubuyla anlamlı fark göstermeyecek ve tedavisiz gruba üstünlük sağlayacak kadar tedavi etkinliği gösterirken, antibiyotiğe normobarik O₂'nin eklendiği grubun hem 3. hem de 5. gün değerlerinin kontrol grubuyla farksız düzeyde olması ve tedavisiz ve oksijen kullanılan gruplara üstünlük sağlaması, normobarik oksijenin antibiyotik tedavisine eklenmesinin, amaçlanan başarıyı yakaladığını düşündürmüştür. Prokalsitonin düzeyi klinik tabloya paralel seyir takip etmiş ve CRP düzeyine kıyasla iyi bir sepsis takip göstergesi olmuştur.

Bulgularımız ışığında, sepsisin şiddetinin takibi açısından lökosit ve prokalsitoninin CRP'ye göre daha değerli olduğu, deneysel karıncı sepsis tedavisinde, normobarik oksijenin tek başına istenen sonucu vermemekle birlikte, antibiyotik tedavisine eklenmesi halinde tedavi başarısını anlamlı düzeyde artırdığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Fidel PL Jr, Barousse M, Espinosa T, Ficarra M, Sturtevant J, Martin DH, et al. An intravaginal live Candida challenge in humans leads to new hypotheses for the immunopathogenesis of vulvovaginal candidiasis. *Infect Immun* 2004;72:2939-46.
2. Taylor JA, Bruton CJ, Anderson JK, Mole JE, De Beer FC, Baltz ML, et al. Amino acid sequence homology between rat and human C-reactive protein. *Biochem J* 1984;221:903-6.
3. Nakae H, Inaba H, Endo S. Usefulness of procalcitonin in Pseudomonas burn wound sepsis model. *Tohoku J Exp*

Med 1999;188:271-3.

4. Bosscha K, Nieuwenhuijs VB, Gooszen AW, van Duijvenbode-Beumer H, Visser MR, Verweij WR, et al. A standardised and reproducible model of intraabdominal infection and abscess formation in rats. *Eur J Surg* 2000;166:963-7.
5. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Lazaridis L, Tsotsolis N, Koumis J, Kyriazis G, et al. Inflammatory markers in patients with severe burn injury. What is the best indicator of sepsis? *Burns* 2007;33:189-94.
6. Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107:1028-31.
7. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin--a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997;25:329-34.
8. Chua AP, Lee KH. Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Infect* 2004;48:303-6.
9. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:222-7.
10. Riché FC, Cholley BP, Laisné MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003;133:257-62.
11. Endo S, Kasai T, Inada K. Evaluation of procalcitonin levels in patients with systemic inflammatory response syndrome as the diagnosis of infection and the severity of illness. [Article in Japanese] *Kansenshogaku Zasshi* 1999;73:197-204.
12. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:452-3.
13. Oberhoffer M, Bögel D, Meier-Hellmann A, Vogelsang H, Reinhart K. Procalcitonin is higher in non-survivors during the clinical course of sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1996;22:A245.
14. Zeni F, Viallon A, Assicot M, Tardy B, Vindimian M, Page Y. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Intens Care*. 1994;5(suppl 2):89-98.
15. Meisner M, Tschakowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999;3:45-50.
16. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1:331-3.
17. Gramm HJ, Dollinger P, Beier W. Procalcitonin ein neuer Marker der inflammatorischen wirtsantwort. *Chir Gastroenterol* 1995;11(Suppl 2):51-4.
18. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, Voros D, Mandragos K, Giamarellou H. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004;19:152-7.
19. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2007;50:34-41.