



Akut Faz Reaktanları (Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP)

Acute Phase Reactants (Erythrocyte Sedimentation Rate, CRP)

Mustafa Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Soru: Çocuklarda eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi akut faz reaktanları enfeksiyon pratiğinde nasıl kullanmalıyız?
Question: How do we use the acute phase reactants such as erythrocyte sedimentation rate, CRP in pediatric infectious diseases practice?

Yanıt

Akut faz reaktanları (AFR) inflamasyon durumlarında serum konsantrasyonları inflamasyona yanıt olarak en az %25 artan (pozitif AFR) veya azalan (negatif AFR) proteinlerdir. Pozitif AFR'ler arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), (C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), serum amiloid A (SAA), ferritin, vb. sayılabilir. Bunlar arasında enfeksiyon ve inflamasyon değerlendirilmesinde CRP, PCT ve ESH en fazla kullanılanlardır. Negatif AFR'lere enfeksiyon/inflamasyon durumlarında daha az başvurulur ve bunlar arasında albumin ve transferin sayılabilir. AFR'ler, karaciğerden enfeksiyon ve inflamasyonun tetiklenmesiyle ve esas olarak bazı sitokinlere bağlı olarak (interlökin 6 başta olmak üzere IL-1 β , TNF- α , İF- γ gibi) salınır, böylece konak enfeksiyon ve inflamasyonu önlemeye çalışır. İnflamatuvar yanıt, enfeksiyon veya travma, malignansi veya otoimmün hastalıklar gibi enfeksiyon dışı inflamasyona bağlı olarak gelişebilir. AFR enfeksiyon ve diğer inflamatuvar olayların varlığı ve yoğunluğunu gösterir ancak bunların hangi hastalığa bağlı olduğunu spesifik olarak göstermez. Sıklıkla bakteriyel enfeksiyonlarda viral enfeksiyondan daha fazla yükselmeye meyledir. Burada sadece ESH ve CRP den bahsedilecektir.

CRP

CRP normal düzeyi genellikle < 0.3 mg/dL olarak kabul edilir. CRP'de yaşa ve cinsiyete bağlı da bazı farklılıklar olabilir, normalin üst sınırı erkeklerde (yaş/50) mg/dL, kadınlarda (yaş/50) +

0.6 mg/dL olarak kabul edilir. Hafif CRP yüksekliği 0.3-1 mg/dL olarak düşünülürken, >1 mg/dL genellikle önemli inflamatuvar olayı gösterir. CRP'de önemli yükselme (> 10 mg/dL) enfeksiyonu özellikle de bakteriyel enfeksiyonu gösterir. Hafif (0.3-1 mg/dL) CRP yüksekliği, periodontit, obezite, sigara içimi, diabetes mellitus, üremi, hipertansiyon, fiziksel aktivite, oral hormon tedavisi, uyku bozukluğu, kronik yorgunluk, alkol alımı, depresyon, yaşlılık gibi noninflamatuvar veya hafif düzeyli inflamatuvar durumlarda görülebilir ve bazı yazarlar bu durumu parainflamasyon veya metainflamasyon (metabolik olarak tetiklenen inflamasyon) olarak adlandırır. Bu durumun enfeksiyon veya gerçek inflamasyonla ilgisi yoktur.

CRP inflamasyon başlamasından sonra birkaç saat içinde serumda yükselmeye başlar. CRP'nin enfeksiyona bağlı olarak ikiye katlanma süresi yaklaşık 8 saat, serum yarılanma ömrü ise yaklaşık 19 saattir. Kişilerin kendi CRP değerlerinde başkalarına göre normal bireysel farklılıklar olabilir. Genellikle \geq 1 mg/dL önemli inflamasyon veya enfeksiyonu gösterir. CRP enfeksiyonda hızla yükselir, sıklıkla bir gün içinde anormal yüksek sonuçlara ulaşılır. Genellikle klinik bulgu saptandığı gün CRP de yüksek bulunur.

Yenidoğan bebeklerde enfeksiyon değerlendirilmesinde en uygun AFR CRP'dir. Normalin üst sınırının yenidoğan döneminde 1 mg/dL olduğu kabul edilir. CRP plasentadan geçmez veya minimal düzeyde geçer. Bu nedenle fetüs ve yenidoğanda yükselmesi anne kaynaklı değildir. Prematüreliliğin derecesi veya gestasyonel yaş CRP'yi etkilemez. Yenidoğanda CRP enfeksiyo-

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Mustafa Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa-Türkiye

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr

©Telif Hakkı 2017
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric
Infectious Diseases Society -Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

nun yanı sıra inflamasyon veya doku hasarı yapan nonenfeksiyöz (asfiksi, respiratuvar distres sendromu, intrakraniyal hemoraji, mekonyum aspirasyon pnömonisi, annede preeklampsi gibi) durumlarda da yükselebilir. Yaşamın ilk 48 saatinde CRP'nin normal düzeyinde dalgalanmalar olabilir. Hasta fakat septik olmayan yenidoğanlarda enfeksiyon açısından yanlış CRP yüksekliği %5-15 olguda gözlemlenir.

Cerrahi operasyondan sonra 4-6 saat içinde serum CRP yükselmeye başlar ve operasyondan sonra 2-3 gün içinde pik yapar (2.5-3.5 mg/dL gibi). Postop dönemde bu değerlerin üzerinde CRP yüksekliği genellikle ek inflamatuvar olayın veya eklenen enfeksiyonun olduğunu destekler. Ancak kan örneğinin lipemik veya hemolizli olması yanlış pozitif sonuca yol açabilir.

CRP ve ESH yüksekliğinin gerçek inflamatuvar durumlarda paralel gitmesi beklenir. Ancak ESH'yi etkileyen bazı faktörlerin varlığında (anemi, son dönem böbrek hastalığı, monoklonal immünoglobülin yüksekliği gibi) eğer eşlik eden enfeksiyon veya başka inflamatuvar olay söz konusu değilse CRP'de yükselme olmadan ESH yükselebilir. Ayrıca aktif sistemik lupus eritematozusta (SLE) anlamlı CRP yüksekliği olmadan yüksek ESH gözlemlenir. Ancak aktif SLE'de serozit veya kronik sinovit varsa CRP de oldukça yüksek olabilir. Serozit veya sinoviti olmayan ateşli SLE hastasında önemli CRP yüksekliği (> 6-7mg/dL) olaya bakteriyel enfeksiyonun eşlik ettiğini destekler. CRP'nin yarılanma ömrünün kısa olması ve enfeksiyon/inflamatuvar durum başladıktan sonra saatler içinde yükselmeye başlaması özellikle enfeksiyonlarda tedavinin değerlendirilmesinde önemlidir. Bu çerçevede tedaviye yanıtın değerlendirilmesi açısından 1-2 günlük aralarla CRP'nin değerlendirilmesi tedavi için yol gösterici olabilir.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

ESH yüksekliği, sistemik ve lokalize inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarda, malign neoplazmlarda doku hasarı, doku iskemisi ve travmada yükselebilir ancak enfeksiyonlarda diğer nedenlerde olduğundan daha fazla yükselmeye meyledir. Yaş ve cinsiyete göre ESH değişebilir. Üst sınır olarak erkeklerde (yaş/2), kadınlarda (yaş + 10)/2 mm/saat kabul edilebilir. ESH yarılanma ömrü 4-6 gün kadardır. ESH takibi genellikle haftalık sürelerle yapılabilir. Bazı eritrosit anormallikleri (orak hücreli anemi, anizositoz, sferotuz, mikrositoz, polisitemi gibi) aşırı lökositoz, aşırı yüksek serum safra asit düzeyleri, kalp yetmezliği, hipofibrinojenemi, kaşeksi, pıhtılı kan veya kanın ölçüm öncesi fazla bekletilmesi, düşük oda ısısı gibi faktörler ESH'yi azaltır ve inflamasyon varsa beklenenden düşük değerler bildirilmesine yol açabilir.

ESH ölçümünde EDTA'lı veya sitratlı tüp kullanılır, kan alındıktan sonra en geç 4-6 saat içinde çalışılmalıdır. Ölçüm milimetre/saat olarak bildirilir. Bazı ticari sistemler sonucu 4-20 dakika gibi daha erken sürede de bildirebilir. Kadınlarda sedimentasyon düzeyi erkekler göre daha yüksektir, menstruasyon, gebelik, oral kontraseptif kullanımında geçici yükseklikler saptanabilir. Gebe-

lerde ESH, gebeliğin ikinci yarısında genellikle daha fazla olmakla birlikte gebelik döneminde anemi yoksa bile 14-70 mm/saate kadar yüksek olabilir. Normal ESH değerleri genellikle erkeklerde 50 yaş altında < 15, 50 yaş üzerinde < 20, kadınlarda 50 yaş altında < 20, 50 yaş üzerinde < 30, yenidoğanda ilk günlerde 0-2 mm/sa, yenidoğan-ergenlik arasında 3-13mm/saattir.

ESH özellikle kronik enfeksiyonlarda (osteomyelit, septik artirit ve bazen tüberküloz gibi) ve otoimmün hastalıklarda (özellikle polimyaljia romatika, temporal arterit, JRA, SLE, gibi) yüksek olup, yüksek olduğu durumlarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Çocuklarda romatoid artirit, kawasaki hastalığı ve bazen SLE gibi non enfeksiyöz inflamatuvar/otoimmün durumlarda ESH tanısı ve tedavi izleminde kullanılabilir. Sistemik juvenil idiyopatik artirit (sJIA)'te ESH genellikle 100 mm/saati geçer ve tedaviye yanıtın göstergesi olarak izlenebilir, aktif hastalıkta normal ESH beklenmez. sJIA'da klinik düzelme saptanmadan sedimentasyonun trombosit sayısı ile birlikte beklenmedik düşüşü (normal düzeylere inmesi) makrofaj aktivasyon sendromunu akla getirmelidir. Makrofaj aktivasyon sendromunda feritin/ESH oranı > /80 olması makrofaj aktivasyon sendromu için bir biomarker olabilir.

Solid tümörlerde sedimentasyonun yüksek olması (genellikle >100 mm/sa) metastazı destekleyebilir. Yenidoğan döneminde ESH ilk günlerde 1-2 mm/sa, 8. günde 4 mm/sa, 14. günde 17 mm/sa olabilir.

CRP, genel olarak ESH'den daha iyi bir inflamasyon göstergesidir. ESH'nin yükselmesi tipik olarak iki tip proteinin (globülinler ve/veya fibronesen) yüksekliğine bağlıdır. Bunlar arasındaki farkı ayırt etmek için fibronesen ve/veya globülin (serum protein elektroforezi gibi) bakmak yararlı olabilir. ESH inflamasyon, enfeksiyon durumları yanı sıra inflamasyon olmadan da yükselebilir.

CRP yüksek olmadan sadece ESH'nin yükselmesi enfeksiyon ve diğer inflamatuvar faktör dışı ESH yüksekliğini işaret eder. Anemi, gebelik, yaşlılık gibi durumlarda orta düzeyde sedimentasyon yüksekliği olabilir. Makrositoz, kalp yetmezliği, gebelik, son dönem böbrek hastalığı, maligniteler, fibrojen ve diğer akut faz reaktanlarını artırarak ESH'yi artırır. İleri yaş, anemi, makrositoz, yüksek ortam ısısı, sedimentasyon tüpünün eğik tutulması ESH'yi artıran enfeksiyon ve klasik inflamasyon dışı diğer faktörler arasındadır. Bunun yanı sıra aşırı lökositoz, polistemia, sferositoz, akantositoz, mikrositoz gibi eritrosit anormallikleri hipofibrinojenemi, hipogamaglobulinemi ve hiperviskozite yapan disproteinemiler ve kanın test öncesinde yeterince karışmaması, pıhtılı kan ve test tezgahında vibrasyon ESH'yi azaltan faktörler arasındadır.

ESH'yi artırıcı AFR olan proteinlerinin artması ve ESH'yi etkilemesi için genellikle en azından 24 saat gerekir. Aynı durum iyileşme süreci için de geçerlidir.

Kaynaklar

1. Kushner I. Acute phase reactants. Furst DE, Romain PL (eds). https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?source=search_result&search=Acute%20phase%20reactants&selectedTitle=1~150 (Erişim tarihi: Ocak 2017).
2. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
3. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al (Eds). *Infectious diseases of the fetus and newborn Infant*. 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:222-76.
4. C-reactive protein, serum. *Immunology: C-reactive protein, serum*. In: Jacobs DS, DeMott WR, Oxley DK (eds). *Laboratory test handbook*. 5th edition. LexiComp: Cleveland; 2001:523-4.
5. <http://emedicine.medscape.com/article/2085201-overview> (Erişim tarihi: 16 Şubat 2017).
6. Eritrosit sedimentasyon hızı. *Klinik laboratuvar testleri, Bursa GVNTIP Laboratuvarı*. s.1-4.
7. Kimura Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Clinical manifestations and diagnosis. Klein-Gitelman M, TePas E (eds). <https://www.uptodate.com/contents/systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-clinical-manifestations-and-diagnosis>. (Erişim tarihi: Ocak 2017).