



KLİNİK ÇALIŞMA

C-REAKTİF PROTEİN, PROKALSİTONİN VE ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI'NIN KLİNİK PRATİKTE KULLANIMI

Dr. Hamza YAZGAN¹, Dr. Zerrin YAZGAN², Dr. Lokman UZUN³, Dr. Ahmet GÜREL⁴

¹Özel Sema Hastanesi, Padiyatri, İstanbul, Türkiye ²Özel Umut Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları, İstanbul, Türkiye ³Özel Sema Hastanesi, Kulak Burun Boğaz, İstanbul, Türkiye ⁴Özel Sema Hastanesi, Biyokimya, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Gerek polikliniklerde, gerekse acillerde ve servislerde en çok istenen tetkikler arasında C-reaktif protein (CRP), eritrosit çökme hızı (ESH) ve giderek artan oranda prokalsitonin (PCT) gelmektedir. Ciddi enfeksiyonların varlığı, takibi, viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımı yanı sıra, non-enfeksiyöz inflamasyonların belirlenmesinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde, yersiz ve uzun süreli antibiyotik kullanımını yönetmede bu akut faz reaktanlarının doğru yorumlanması önemlidir. Akut faz reaktanı olarak bilinen bu testlerin klinik pratikteki yeri ve önemini tartışmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: C-Reaktif Protein, Prokalsitonin, Eritrosit Sedimentasyon Hızı

THE USE OF C-REACTIVE PROTEIN, PROCALCITONIN AND ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE IN CLINICAL PRACTICE

SUMMARY

C-Reactive Protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESH) and Procalcitonin (PCT) are the most frequently ordered tests in outpatient, emergency room and inpatient settings. The correct interpretation of these acute-phase reactants are important when differentiating between viral and bacterial infections when serious infections are present, identifying non-infectious inflammations, monitoring response to treatment and managing inappropriate antibiotic use. This study looks at the appropriate use and importance of these acute-phase reactants in clinical practice.

Keywords: C-Reactive Protein, Procalcitonin, Erythrocyte Sedimentation Rate

GİRİŞ

Enfeksiyonlar, immünolojik süreçler, doku hasarları ve inflamatuvar olaylar organizmada saatler ya da günler içinde sistemik bir yanıtı neden olur. Bu tabloya akut faz yanıtı, ortaya çıkan maddelere akut faz reaktanları denir^{1,2,3}. Akut faz yanıtının görevi; patojenleri izole etmek ve etkisizleştirmek, doku hasarını en aza indirerek başka patojen girişini engellemek, onarımı başlatmak ve böylece konak hemostatik mekanizmalarının hızlı bir biçimde normal fizyolojik fonksiyonunu kazanmasını sağlamaktır. Akut faz yanıtı metabolik, endokrinolojik, nörolojik ve immünolojik olayları içerir⁴. Bu dönemde serum veya plazma düzeyinde artışı ya da azalışı saptanan proteinlere de akut faz proteinleri ya da akut faz reaktanları adı verilmektedir⁵. Bilinen 30'un üzerinde akut faz reaktanı vardır. Akut faz yanıtı esnasında, bazı akut faz proteinlerinin sentezinde ve plazma düzeyinde artışa, bazı akut faz proteinlerinin sentezinde ve plazma düzeyinde ise azalışına neden olur.

Plazma düzeyi en az % 25 artarlara “pozitif akut faz reaktanı (AFR)”, en az % 25 azalanlara ise “negatif AFR” denir. CRP, serum amiloid A (SAA), seruloplazmin, haptoglobulin ve ferritin gibi akut faz reaktanlarının çoğu artarken; α fetoprotein, IGF-1, albümin ve transferrin gibi bazıları da azalır. Uyarıya bağlı olarak aktive olan makrofajlardan salınan sitokinler reaksiyonları başlatır^{4,6}. Akut faz reaktanları inflamasyon ve doku yıkımı devam ettiği sürece sentezlenirken, inflamasyon ve doku yıkımı bitince bir kısmı hızlı ve bir kısmı tedrici olarak normal değerlere döner. Akut faz reaktanları sadece akut olaylarda değil aynı zamanda kronik süreçlerde de salınır. Bu yazıda; pratikte kullanım kolaylığı olan C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin (PCT) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) güncel literatür eşliğinde gözden geçirildi.

C-Reaktif Protein (CRP)

İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumunda S.pneumoniae'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna CRP adını vermişlerdir^{7,8}. Her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kilodalton olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir. Sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda ve gün içerisinde değişiklik göstermeden bulunur^{9,10}. Serum düzeyi inflamasyonun

İletişim kurulacak yazar: Dr. Hamza Yazgan, Özel Sema Hastanesi, Padiyatri, İstanbul, Türkiye, E-mail: hzyazgan@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 12 Ekim 2011, revizyonun gönderildiği tarih: 16 Şubat 2012, yayın için kabul edilme tarihi: 05 Mart 2012



başlamadan 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal değerinin 1000 katına kadar yükselebilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 18-19 saat arasında olup inflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner^{10,11,12}. Serum seviyesi laboratuarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetten, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden etkilenmemesi önemli özellikleridir⁹. Özel metotlarla ölçülebilen yüksek hassasiyete sahip (hs-CRP) bir CRP türevi de klinikte kullanılmaktadır. Hs-CRP genellikle koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığından şüphelenilen durumlarda kullanılmaktadır. Yüksek hs-CRP klasik risk faktörlerine ek bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir¹³. Nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından strese cevap olarak sitokinler salınır. Özellikle interlökin -6, interlökin -1 ve Tümör nekrozis faktör- α hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler¹⁴. CRP Proinflamatuvar ve antinflamatuvar etkiye sahiptir. Proinflamatuvar etkileri kompleman sisteminin aktivasyonu, doku faktörü ve inflamatuvar sitokinlerin monositlerden indüksiyonunu sağlarken, en önemli rolü antiinflamatuvar etkisidir^{15,16}. Kalsiyum varlığında fosfokolin parçalarına bağlanabilir. Fosfokolin mikrobiyal polisakkaritlerde bulunduğu konak savunmasına, nekrotik ve apoptotik hücrelerin temizlenmesine imkân sağlar¹⁷. Klinikte viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, enfeksiyonların tedaviye cevabını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde kullanılır. 100 mg/L'nin üzerinde bir değer % 88 oranında bakteriyel bir enfeksiyonu düşündürür¹⁸. 10-50 mg/L arasında hem bakteriyel ve hem de Adenovirus, sitomegalovirus, kabakulak ve bazı organ tutulumu yapan virüslerde yüksek olabilir. Viral enfeksiyonlarda bakteriyel enfeksiyonlara oranla daha düşük bulunmaktadır^{12,19}. Bazı durumlarda bakteriyel enfeksiyonun ilk saatlerinde CRP normal olabilir. Şüpheli durumlarda seri ölçümler yapılmalıdır²⁰. CRP enfeksiyonun belirlenmesinde ESH ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir²¹. Ayrıca serum CRP'nin nonenfeksiyöz hastalıkların patogenezinde de etkili olabileceği değişik çalışmalarla incelenmiştir²². Örneğin çocukluk çağında sık görülen PFAPA'da, enfeksiyon tespit edilmemesine rağmen CRP değeri 100mg/L nin üstüne çıkabilmekte ve 2-3.günlerde pik yapabilmektedir²³. Çocuklarda yapılan bir çalışmada sonradan ortaya çıkan mastoidektomi için prediktif olduğu belirtilmiştir²⁴. Akut romatizmal ateşte eritrosit sedimentasyon hızı ile birlikte CRP ve

lökosit sayısında artış oluğu bildirilmiştir²⁵. Alerjik rinit, nazal polipli kronik rinosinüzitli ve nazal polipsiz KRS gruplarında periferik kan hs-CRP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır²⁶. Başka bir çalışmada tonsillit ve tonsillar hiperplasi hastalarda CRP düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır²⁷.

Prokalsitonin (PCT)

PCT troid bezinin C hücrelerinden salgılanan kalsitonin'in öncü maddesidir. Normal şartlar altında serum seviyesi çok düşüktür. Kalsitonin hiperkalsemiye cevap olarak artarken, prokalsitonin bundan etkilenmez²⁸. Enfeksiyon ve inflamasyon esnasında karaciğer, pankreas, akciğer gibi organlarda sentezlendiğinin bilinmesine rağmen mekanizma tam olarak aydınlatılmamıştır^{29,30}. PCT'nin üretimi endotoksinler veya bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen mediyatörlerce (TNF- α , IL-1, IL-6) sağlanır. Serum düzeyi bakteriyel enfeksiyonların yaygınlığı ve şiddeti ile kuvvetli ilişim gösterir. Ayrıca viral enfeksiyonlar sırasında artan interferon gamma (INF- γ) PCT üretimini baskılar. Buna bağlı olarak viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında faydalı olabilir³¹. Oto-immun hastalığı olan kişilerin ateş ataklarının enfeksiyon ataklarından ayırmada kullanılabilir. Enfeksiyon ataklarında PCT yüksek seyretmesine rağmen oto-immun hatalık alevlenmesinde normal olarak kalmaktadır³². PCT inflamasyondan 4 saat sonra artmaya başlar ve yaklaşık 6 saat içinde pik yapar, inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra hızla normal değerlerine döner³³. Klinikte ilk 48 saat içinde seri ölçümlerle antibiyotik başlama veya başlamama kararı vermede önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir³⁴. PFAPA sendromunda ataklar sırasında PCT değerinin normal kaldığı saptanmıştır³⁵. Bakteriyel tonsillofarenjitisin tespitinde prokalsitoninin CRP' ye göre daha fazla spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir³⁶.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) akut faz yanıtını değerlendirmede sık kullanılan testlerden biridir³⁷. ESH inflamasyonun başlangıcından 24 saat sonra yükselir ve düzelmeye bir ay kadar sürebilir³⁸. Testin esası antikoagülan eklenmiş, iyi karıştırılmış venöz kan, özel tüpte dik pozisyonda tutulduğunda, eritrositler plazmadan daha fazla özgül ağırlığa sahip olduklarından yer çekimi etkisi ile aşağı doğru çökmesidir. Eritrositlerin çökme hızı en çok fibrinojen düzeyinden, daha az olarak da diğer globülin düzeyinden etkilenir. Birçok durumdan etkilediğinden nonspesifik bir testtir³⁹. Tablo 1' de



sedimentasyon üzerine etkili faktörler gösterilmiştir. Daha hassas laboratuvar testlerinin geliştirilmesi yaygın kullanımını azaltmıştır. Temporal arterit ve polimyaljiya romatika da güvenilir olduğu bildirilmiştir, ancak ESH'nin normal olması bu hastalıkları dışlamaz⁴⁰. Asemptomatik kişilerde ESH'nin 100 mm/saat ve üzerinde olması hastalık endeksi olarak kabul edilmiş ve daha ileri testler yapılması önerilmiştir.⁴¹.

Sonuç olarak; Ciddi enfeksiyonların varlığı, takibi, viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısı, non-efeksiyöz inflamasyonların

belirlenmesinde, tedaviye yanıtın izlenmesinde, yersiz ve uzun süreli antibiyotik kullanımını yönetmede, bu akut faz reaktanlarının doğru yorumlanması önemlidir. Bu testler pek çok durumda yükselebildiğinden, tek bir hastalığa özgül olmadığından tanı amaçlı kullanılmayıp, klinik şüpheleri destekleyici veya tanısı konulmuş çeşitli hastalıkların seyrini takip için kullanılır.

Tablo 1: ESH artıran ve azaltan faktörler

ESH artıran faktörler	ESH azaltan faktörler
Yüksek fibrinojen seviyesi	Yüksek lokositoz
Enfeksiyonlar	Polisitemi
İnflamasyonlar	Sferositoz, Akantositoz, Mikrositoz
Maliniteler	Protein anomalileri (hipofibrinojenemi, hipogammaglobulinemi, hiperviskosite..)
Yaşlılık	Yenidoğanlar
Bayan cinsiyet	Konjestif kap yetmezlikleri
Hamilelik	ACTH, kortizol, etambutol, kinin ve salisilat
Anemi	
Makrositoz	
Teknik nedenler (dilisyon problemi, numunenin ısınması, ESR tübünün dik olmaması...)	

ESH: Eritrosit Çökme Hızı

KAYNAKLAR

1. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Vongpatanasin W, Wians FH, Grundy SM, Lomes JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):464-469.
2. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15(2): 74-80.
3. Yaylı G. İnfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein, sedimentasyon ve lokositler. *Ankem Derg.* 2005; 19(Suppl. 2): 80-4.
4. Saez-Lorens X, Lagrutta F. The acute phase reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12(1): 83-7.
5. Batirel A, Gencer S, Ozer S. Enfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA). *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi.* 2003; 14(3):220-4.
6. Gruys E, Toussaint M.J.M., Niewold T.A., Koopmans S.J. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci* 2005 6B(11):1045-1056
7. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-30.



8. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805–1812.
9. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(12):580–586.
10. Hamm CW, Nef HM, Rolf A, Möllmann H. Calcium and C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:465-467.
11. Mahmoud FA, Rivera NI: The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;4(3):250-5.
12. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513.
13. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, et al. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med* 1999; 189:599.
14. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38:189.
15. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, et al. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med* 2006; 17:430.
16. Pečavar B, Nadrah K, Papst L, Ceč V, Kotar T, Matičič M, Meglič-Volkar J, Vidmar L, Beović B. Clinical characteristics of adult patients with influenza-like illness hospitalized in general ward during Influenza A H1N1 pandemic 2009/2010. *Wien Klin Wochenschr.* 2011 Sep 22. [Epub ahead of print]
17. Kono T, Otsuka M. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatr Int* 1999; 41: 496-9.
18. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep.* 2002;4(3):250–255.
19. Lee LA, Huang CG, Chen NH, Wang CL, Fang TJ, Li HY. Severity of obstructive sleep apnea syndrome and high-sensitivity C-reactive protein reduced after relocation pharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(4):632-8.
20. Jostein AF. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Pædiatrica* 2007; 96:1670-1673.
21. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38:483–93.
22. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
23. Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28:458–61.
24. Schuetz et al. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine* 2011, 9:107.
25. Erol Nurdan, Türkmen Aysu, Özgüner Ahmet, Yavrucu Serpil. Akut Romatizmal Ateş: 60 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi. *Kartal Eğitim Araştırma Tıp Dergisi.* 2002 (3) 165-169.
26. Yıldırım YS, Apuhan T, Koçoğlu E, Simşek T, Kazaz H. Kulak Burun Bogaz İhtis Derg. 2011 Sep-Oct;21(5):266-9.
27. Oliver Reichel, Doris Mayr, Jan WinterhoV, Richard de la Chaux, Hjalmar Hagedorn, Alexander Berghaus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2007) 264:277–284.
28. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38:483–93.
29. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
30. Nijsten MW, Olinga P. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28:458–61.
31. Schuetz et al. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine* 2011, 9:107.
32. Joo K, Park W, Lim MJ, Kwon SR, Yoon J. Serum procalcitonin for differentiating bacterial infection from disease flares in patients with autoimmune diseases. *J Korean Med Sci.* 2011 ;26(9):1147-51.
33. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79: 1605-8.
34. Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N, et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care* 2011;26:331.e1–e7.
35. Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, Shibata M, Kano G, Osone S, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 621–2.
36. Elsammak M, Hanna H, Ghazal A, Edeen FB, Kandil M. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Feb;25(2):174-6.
37. Saadeh C. The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications. *South Med J* 1998; 3:220-5.
38. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate: guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986;104:515-23.
39. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate: still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998;103:257-74.
40. Fauchald P, Rygvold O, Oystese B. Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica: clinical and biopsy findings. *Ann Intern Med* 1972;77:845-52.
41. Goodman BW Jr. Temporal arteritis. *Am J Med* 1979;67:839-52.