

Sedimentasyon & CRP; Geçmişten Geleceğe

Sedimentation & CRP; From Past to Future

Ahmet Çayakar 

1 İç Hastalıkları Bölümü, Medical Park, Uşak/Türkiye

ÖZET

İnflamasyon dokulara zarar veren herhangi bir olaya karşı hasarı olabildiğince sınırlı tutmak ve nedeni ortadan kaldırmak üzerine kurulu bir düzendir. Bu süreçte baş tehditleri içeriden metabolik, romatizmal ve malign hastalıklar, dışarıdan ise travma ve enfeksiyon etkenleri oluşturmaktadır. Pratik hekimlik hayatında inflamasyonu kantitatif olarak değerlendirmek adına sıklıkla sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) testleri kullanılmaktadır. Sedimentasyon için normal değer 50 yaş altı erkeklerde < 15 - kadınlarda < 20, 50 yaş üzerinde ise erkeklerde < 20 ve kadınlarda < 30 mm/saat şeklinde olması beklenir. Pek çok fizyolojik durum, testin gerçekleştirilme şekli ve çevresel koşullar sonucu etkiler. İnflamatuvar prosesin başlangıcında yanlış negatif ya da sonunda yanlış pozitif sonuçlarla da karşılaşılabilir. Sedimentasyon değeri spesifik ve diagnostik olmamakla birlikte prognostik de olabilmektedir. Ayrıca hastalık varlığı, ciddiyeti ve aktivitesi hakkında fikir sunarak tekrarlanan ölçümleriyle hastalık takiplerinde yardımcı olabilmektedir. Yarılanma ömrünün 4-6 gün kadar sürmesi nedeniyle takibinin genellikle haftalık sürelerle yapılmasının uygun olacağı belirtilir. Bir çeşit akut faz proteini olan C-reaktif proteinin sağlıklı bireylerdeki değeri ise ortalama 0,8 mg/L olup toplumun çoğunluğunda 3 mg/L'nin altında seyretmektedir. Aterosklerozda intima tabakasında birikerek tüm aşamalarda aktif rol oynadığının anlaşılmasıyla yüksek hassasiyetli (high sensitive) C reaktif protein (Hs-CRP) şeklindeki daha düşük değerlerinin hassas bir şekilde ölçümü de devreye girmiştir. Burada 1,0 mg/L'den daha az değer kardiyovasküler olay açısından düşük riski, 3,0 mg/L üzerindeki sonuç yüksek riski ve aradaki değerler ise ortalama riski ifade etmektedir. İkiye katlanma süresinin 8 saat sürmesi nedeniyle CRP yarı ömrünün 19 saat kadar olduğu belirtilmektedir. Konsantrasyonları ile hastalığın ciddiyeti ve iki gün aralarla yapılan tedaviye cevap kontrolleri arasında mükemmel korelasyon söz konusudur. Gerçek inflamatuvar durumlarda her iki testin de birbirine paralel gitmesi beklenmekle birlikte izole yükseklikler de izlenebilmektedir. Bu makalede tarihsel perspektifleriyle birlikte her iki testin özellikleri belirtilerek efektif şekilde kullanılmalrı ve değerlendirilmeleri anlatılmaya çalışılmıştır. .

Anahtar Kelimeler: sedimentasyon, C-reaktif protein, yapı, fonksiyon

ABSTRACT

Inflammation is a system that is designed to keep the damage as limited as possible against any harmful event to the tissues and to eliminate the cause. In this process, the main threats are metabolic, rheumatic, malignant diseases and external factors like trauma and infection. In practical life, sedimentation and C-reactive protein (CRP) tests are frequently used to quantitatively evaluate inflammation. Under 50 years age population, the normal value of the sedimentation rate is under 15 for males and 20 for females. Above 50 years of age this numbers is expected to be less than 20 in males and 30 mm/h in females. Many physiological situations, the way the test is performed and environmental conditions affect the result. At the beginning of the inflammatory process false-negative results or false-positive results at the end may be encountered. Sedimentation value is not specific and diagnostic but may be prognostic. It can also help in disease follow-up with repeated measures by providing insight about the presence, severity and activity of the disease. Since the half-life is about 4 to 6 days, it is generally advisable to follow up with weekly periods. The value of C-reactive protein, which is a kind of acute phase protein, in healthy individuals is 0, 8 mg/L and in the majority of the population is below 3 mg/L. Accurate measurement of lower values in the form of high sensitive C reactive protein (Hs-CRP) has also been introduced by after understanding that it plays an active role in all stages of atherosclerosis. Here, less than 1,0 mg/L value is associated with a lower risk of cardiovascular events and more than 3,0 mg/L value signs a higher risk. Intermediate weight indicates the middle risk. It is stated that the half-life of CRP is about 19 hours because the doubling time is 8 hours. There is an excellent correlation between the concentration of the CRP, disease severity and the response to treatment with the two-day intervals. In real inflammatory conditions, both tests are expected to go parallel to each other but also they can be seen at isolated heights. In this article, it is tried to explain features, correct usage and evaluation of both tests with their historical perspectives.

Keywords: sedimentation, C-reactive protein, structure, function

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ahmet Çayakar, MD, İç Hastalıkları Kliniği, Özel Medical Park Hastanesi Uşak/Türkiye

E-Posta/E-Mail: ahmetcayakar@hotmail.com || Tel: +90 505 648 7760

Received/Geliş Tarihi: 02.04.2019 || Accepted/Kabul Tarihi: 21.06.2019

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

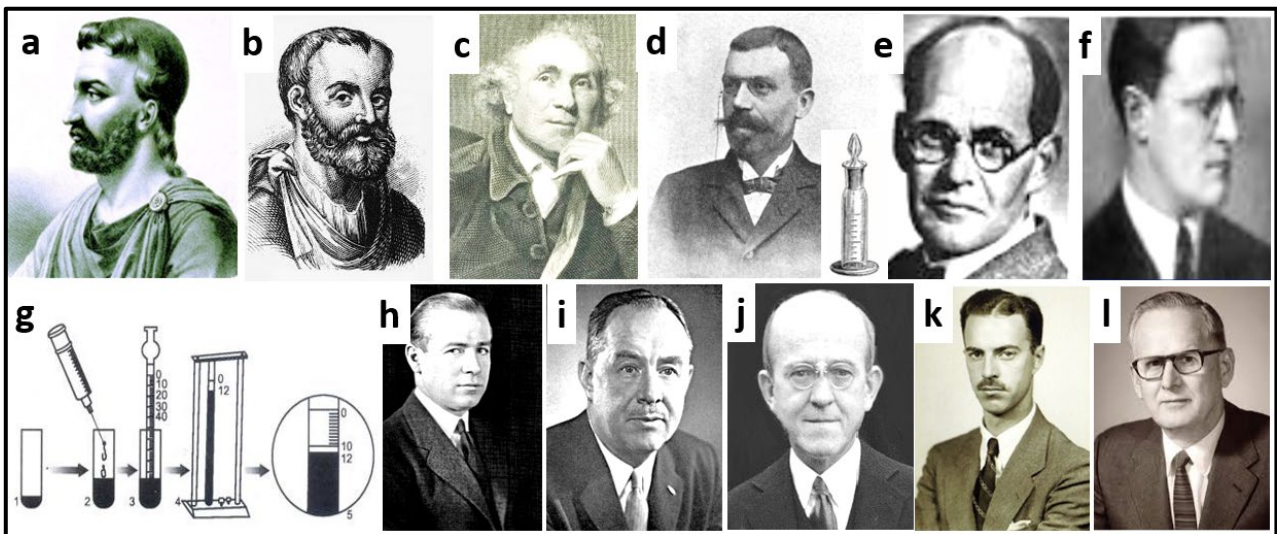


İnflamasyon; dokulara zarar veren herhangi bir olaya karşı vücudumuzu koruma çabasına verilen genel isim olup işleyişindeki temel hedef, hasarı olabildiğince sınırlı tutmak ve nedeni ortadan kaldırmak üzerine kuruludur. Akut olan lokal şekli kendisini eskiden beri bildiğimiz ağrı, şişlik, kızarıklık ve ısı artışı gibi semptomlarla gösterir. Bu aşamada ayrıca sitokinlerin etkisiyle nöroendokrin, hematopoetik ve metabolik değişiklikler ortaya çıkarak karaciğerde çeşitli proteinlerin sentezinde artma ya da azalma da gerçekleşmektedir. Neticede hastalar üzerinde zamanla halsizlik, iştahsızlık ve ateş yüksekliği gibi sistemik etkiler gelişmektedir (1). Pratik iç hastalıkları işleyişinde pıhtılaşması önlenmiş dik bir tüpteki eritrositlerin dibe doğru çökme derecesini değerlendirdiğimiz sedimentasyon hızı en eski analiz yöntemidir ve inflamatuvar süreci kantitatif değerlendirebilmek adına sıklıkla C-reaktif protein (CRP) ile birlikte kullanılmaktadır. Bu makalede, tarihsel perspektifleriyle birlikte bu testlerin özellikleri, efektif şekilde kullanılmaları üzerinde durulmuş ve değerlendirilme aşamasındaki püf noktaları anlatılmaya çalışılmıştır.

'Inflammation' sözcüğünün kökeni Latince (flamma: ateş) ifadesine dayanmaktadır. Bu konudaki tutarlı ilk tarifi Romalı Celcus'un (MÖ 50-28) rubor, tumor, color ve dolor kelimelerini kullanarak yaptığını görmekteyiz (Resim 1-a) (2). Galen (MS 130-210) bu durumun gerçekte vücudumuzun yaralanmalara karşı geliştirdiği doğal savunma mekanizması olabileceğini belirtmiştir (Resim 1-b). On

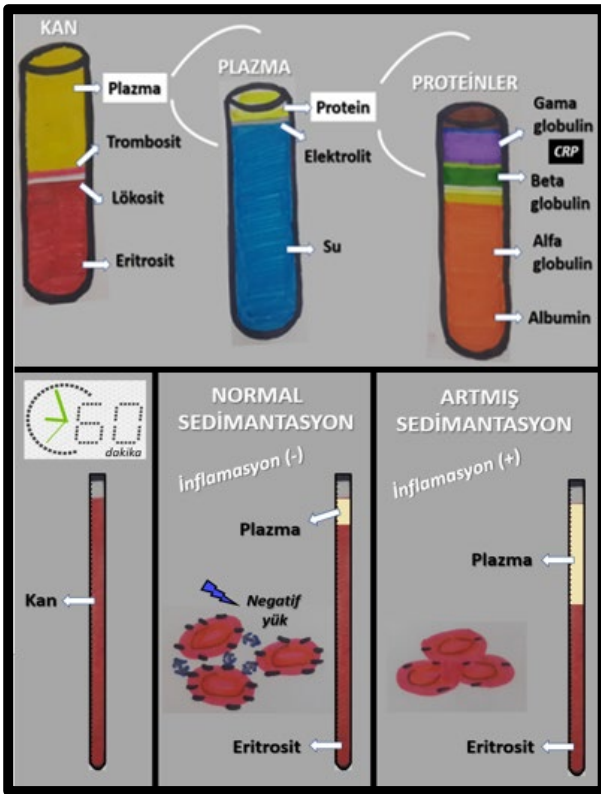
sekizinci yüzyıla doğru İskoç cerrah John Hunter (1728-1793) başta olmak üzere çağdaşı olan hekimler, gebelerin ve ateşli hastalarının tüp içine alınan kanlarında diğer insanlara göre farklı çökme geliştiğini ve değişik tabakalar ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir (Resim 1-c). Polonyalı Edmund Faustinus Biernacki (1866-1911) 1894 yılında romatizmal ateş başta olmak üzere birçok hastalıkta özel bir cam tüp ile sedimentasyon hızlarını ölçmüş ve kendi dilinde yazdığı makale ile ulaştığı farklı sonuçları yayınlamıştır (Resim 1-d) (3). 1918 yılında İsveç'te Robert Sanno Fahraeus (1888-1968) bu yöntemi gebelik testi olarak dahi kullanmayı denemiştir (Resim 1-e). Yine İsveçli Alf Vilhem Albertsson Westergren (1891-1968) (Resim 1-f), tüberkülozlu hastalar üzerinde çalışmış ve 1926 yılında analiz ettiği tüplerin içindeki kana sodyum sitratı antikoagülan olarak katarak kendi adı ile anılan yöntemi şekillendirmiştir (Resim 1-g) (4). Amerikalı William Smith Tillett (1892-1974) (Resim 1-h) ve gelecekte streptokinazı keşfedecek olan Thomas Francis (1900-1969) (Resim 1-i), 1930'lu yıllarda Pnömonik pnömonili hastalardaki immün cevabı incelerken hasta serumlarında çözünebilir bir ekstraktın hücre duvarındaki polisakkarit yapı ile presipite olduğunu gözlemlemiş ve bu maddeye 'Fraction C' ismini vermişlerdir (5). Kliniği iyileşen hastalarda saptanamayan bu reaksiyon, daha sonraları farklı etkenlerle ve değişik hastalıklarda da rapor edilmiştir. Ayrıca ilginç bir şekilde sıtma, tüberküloz ve viral enfeksiyonlarda ise artışının belirgin olarak gerçekleşmediği anlaşılmıştır.

Resim 1. Sedimentasyon ve CRP Tarihi



Sonuçta bu olayın spesifik antijen-antikor eşleşmesinden ziyade nonspesifik fizikokimyasal bir reaksiyon olduğu kanaatine varılmıştır. Bakteriyolog Oswald Theodore Avery (1877-1955) (Resim 1-j) ve Colin MacLeod (1909-1972) (Resim 1-k) başta olmak üzere bilim insanları 'CRP: C reaktif protein' olarak da isimlendirilen bu maddenin protein tabiatını ve reaksiyonda kalsiyumun gerekliliği gibi değişik özelliklerini 1941 yılına doğru açığa çıkarabilmişlerdir. Nihayet takvim yaprakları 1947 senesini gösterdiğinde Maclyn McCarty (1911-2005) CRP'yi laboratuvarında kristalize edebildiğini tüm bilim çevresine duyurmuştur (Resim 1-l).

Şekil 1. Sedimentasyon Testi



Sedimentasyon

Westergren yönteminde alınan 1,6 ml kan, 0,4 ml %3,8'lik sodyum sitrat solüsyonu ile karıştırılarak 2,5 mm çapındaki ve üzeri 0'dan 200 mm'ye kadar derecelendirilmiş 30 cm uzunluğundaki bir pipete çekilir (6). Ardından oda sıcaklığında dik olacak şekilde bir saat boyunca bekletilir. Kanın alındıktan sonra en geç 4-6 saat içinde çalışılması tavsiye edilir. Çökme sonrası plazma ile şekilli elemanların sınırındaki elde edilen değer, milimetre olarak sonucu yansıtmaktadır. Günümüzde aynı mantıkla daha hızlı ve güvenilir sonuç veren otomatik cihazlar kullanılmaktadır.

Düzeneğe yerleştirilen birçok siyah kapaklı hazır tüpün birbirinden bağımsızca değerlendirilebildiği bu testte, çökme hızı çevredeki dikey duran kızılötesi bariyer sensör tarafından her üç dakikada bir ölçülmekte ve elde edilen değer bilgisayar işlemcisi tarafından kaydedilerek ölçüm denklemi oluşturulmaktadır. Normal sedimentasyon değeri yaş ve cinsiyete göre değişebilmektedir. Genel kural 50 yaş altı erkeklerde < 15 - kadınlarda < 20, 50 yaş üzerinde ise erkeklerde < 20 ve kadınlarda < 30 mm/saat şeklinde olmalıdır. Pratik hayat için üst sınır, akılda daha kalıcı bir yöntemle, erkeklerde (Yaş / 2) ve kadınlarda [(Yaş+10) / 2] mm/saat şeklinde kabul edilebilir (7). Yarılanma ömrünün 4-6 gün kadar olması göz önüne alınarak sedimentasyon hızı takibinin haftalık olarak yapılmasının uygun olacağı söylenebilir. Ayrıca inflamatuvar prosesin başlangıcında yanlış negatif ve sonunda da yanlış pozitif saptanabileceği bilinmelidir (8).

Eritrosit çeperleri normalde negatif yüklü olup birbirlerini itmektedir. Bu olayda eritrosit sayısı, çapı, şekli ve plazma viskozitesi etkileyici faktörler olarak sıralanabilir. İnflamasyon başlangıcından sonraki 7-10. günde zirve yapan fibrinojen başta olmak üzere akut faz proteinleri, eritrositlerin üzerindeki sialik asit kalıntılarını nötralize ederek negatif yükü değiştirirler ve eritrositlerin birbirini çeker duruma gelmelerini sağlayarak çökme hızını arttırdılar (Şekil 1) (9). Fizik kurallarıyla işleyen bu çökmenin miktarı $V=2r^2 (d_1-d_2)g / 9n$ şeklinde formülize edilebilmektedir. Burada r: eritrositlerin yarıçapını, d1: eritrositlerin yoğunluğunu, d2: plazma yoğunluğunu, g: yer çekim gücünü ve n: plazma viskozitesini göstermektedir. Gerçek inflamatuvar durumlarda her iki testin birbirine paralel gitmesi beklenir. Bu nedenle karşılaştığımız izole sedimentasyon yüksekliği non-enfeksiyöz ve diğer non-inflamatuvar nedenleri işaret etmelidir. Bu aşamada yapılacak olan protein elektroforezi tip ayrımı yaparak monoklonal gamopatileri açığa çıkarabilir. Sedimentasyon sonucunu değerlendirilirken ilk planda; testin 23 °C'den fazla ortamda yapılmasının, eğik tutulan tüpün ve sitrat oranındaki fazlalığın sonuç değerinde artışa neden olabilecekleri bilinmelidir. Örneğin; tüp dik pozisyon yerine 3 ° fazla bir sapma ile tutulursa yaklaşık %30 oranında fazladan yüksek değer ile karşılaşılır. Genel olarak zenci ırkta sonuçlar 2-13 mm/saat daha yüksek saptanabilmektedir. Kadınlarda elde edilen değerler erkeklere göre daha yüksektir ve menstrasyon halinin ya

da oral kontraseptif kullanımının da geçici yükseklikler yapabileceği bildirilmektedir. Gebelerde ikinci yarıda daha fazla olmak üzere anemi yokluğunda dahi 14-70 mm/saate kadar varan yüksek sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu durumun doğumdan bir ay sonra normale dönmesi beklenir (10). Anemi varlığında ve yaşlı nüfusta orta düzeyde bir sedimentasyon yüksekliği beklenen sonuçtur. Ayrıca eritrositlerdeki makrositoz yapısı, obesite, hiperlipidemi, hipotiroidi ve nefropati sonucu hipoalbuminemi varlığı da yüksek sonuçlar için diğer nedenleri oluşturmaktadır. Son dönemde diabetes mellitus tanısına sahip bireylerdeki artan sedimentasyon değerinin arka planında, hücre membranı yapısal proteinlerindeki değişim, sialik asitteki bozulma ve yüksek saptanan fibrinojen düzeylerinin bulunduğu anlaşılmıştır. Dekstran tedavisi, teofilin ya da metildopa kullanımının da yine sedimentasyon hızını arttırılabileceği akılda tutulmalıdır.

Hastalardaki gerçek sedimentasyon yüksekliği yapan nedenleri değerlendirdiğimizde karşımıza sıklıkla enfeksiyonlar, maligniteler, infarktüs, yanık gibi doku hasarı durumları ve romatizmal hadiselerin çıktığı gözlenir (11). Ölçümlerde saptanan 100 mm/saat ve üstü gibi aşırı yüksekliklerde kabaca dört kategoride sınıflandırılmaya gidilir. Birinci sırada sıklık sırasına göre pnömoni, sellülit, bakteriyemi, abse ve osteomyelit gibi enfeksiyon tabloları bulunur. İkinci kategoriye polimiyaljiya romatika (PMR), dev hücreli arterit (DHA), gut ve komplike olmuş romatoid artrit (RA) ya da sistemik lupus eritematozis (SLE) şeklindeki romatizmal hastalıklar şekillendirir. Üçüncü sıradaki maligniteler arasında en önde multipl myelom yer almakta olup diğerlerini solid tümörler, anlamı belirlenemeyen monoklonal gammopati, Waldenström makroglobulinemisi, akut miyeloid lösemi ve myelodisplastik sendrom oluşturmaktadır. Son kategori olarak ise renal problemler sıralanır. Burada da en sık kronik ya da akut böbrek hasarı, glomerulonefrit ve nefrotik sendrom tanıları yer almaktadır (12). Belirgin yüksekliklerde tüm incelemelere rağmen etiyolojinin saptanamadığı grup genelde %2'nin altında kalmaktadır. Sedimentasyon hızındaki değişim spesifik ve diagnostik değildir ancak prognostik olabilir. Hastalık varlığını, ciddiyetini ortaya koyarak aktivitesi hakkında fikir sunar ve tekrarlanan ölçümleriyle takipte yardımcı olabilir. Asemptomatik kişide sistemik bir hastalık varlığını ekarte etmek adına kullanılması önerilmemektedir. Tanı amaçlı olarak ise ancak subakut tiroidit, PMR ve DHA'da yararlı

olabileceği söylenebilir. Sedimentasyon hızını en fazla yükselten hastalıkların başındaki PMR'de %7-20 oranında yükseklik gözlenmeyebileceği ve izlem aşamasında CRP'nin daha etkin konumda yer aldığı bilinmelidir (13). DHA'da ise normal sedimentasyon sonucu ile karşılaşma oranının %5 civarı olduğu belirtilmektedir. Juvenil idiyopatik artrit (JIA) sedimentasyon yüksekliği 100 mm/saat'i geçebilmekte ve tedaviye yanıtın göstergesi olarak kullanılmaktadır. Aktif hastalık esnasında normal bir değer beklenen sonuç değildir. Klinik düzelme saptanmadan sedimentasyonun trombosit sayısı ile birlikte beklenmedik düşüşü klinisyene makrofaj aktivasyon sendromunu düşündürmektedir (14). Sinovit ve serozit dışında anlamlı CRP yüksekliği gözlenmeyen aktif SLE'yi değerlendirmede, interlökin (IL) 6 artışını saptama ya da sedimentasyon hızını takip etmek yararlı olabilir (15). Bu noktada ateş yüksekliği olan SLE hastasındaki CRP artışında, sinovit ya da serozit yoksa ilk planda patojeni bakteri olan bir enfeksiyon tablosunun düşünülmesi gerekliliği genel bir kural olarak kabul edilmelidir. Sjögren, skleroderma, dermatomiyozit, hiperglobulinemi ve immunkomplekslerin varlığında CRP normal seyrederken sedimentasyon değeri artabilmektedir. Düşük şiddette eklem protezi enfeksiyonlarında sedimentasyon yüksekliği CRP'den daha iyi bir seçenek olarak öne geçmektedir (16). Ancak normal bir sedimentasyon sonucunun kronik osteomyeliti ya da pulmoner tüberkülozu ekarte ettirmeyeceği de bilinmelidir. Nitekim riketsiya, sıtma, tifo, akut viral hepatit ve enfeksiyöz mononükleoz gibi hastalıklarda da normal sonuçlarla karşılaşılabilir. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi birlikteliğinde, feritin değerinin yükselmesi nedeniyle sedimentasyon bakışının değeri artmaktadır. Kanserli hastalarda sedimentasyon hızının artmayabileceği bilinmeli ve normal bir sonucun da metastaz olmadığını işaret ettiği düşünülmemelidir. Meme kanseri başta olmak üzere solid tümörlü kişilerdeki yapılan çalışmalarda sedimentasyon değerinin oldukça yüksek saptanması genelde kötü prognozu ve metastazi çağrıştırmaktadır (17). Bu çerçevede, şüphe içeren bulguları değerlendirirken okült kanserin ekarte edilmesi aşamasında sedimentasyon değerine güvenmenin iyi bir yöntem olmadığı söylenebilir.

Tersi bir durum olarak sedimentasyon değerindeki azalma klinik açıdan bazı durumlarda anlam kazanabilir. Öncelikle; ölçüm için fazla beklenilmesi, kanın test öncesinde yeterince karışmaması, pıhtı varlığı, düşük oda ısısı ve testin

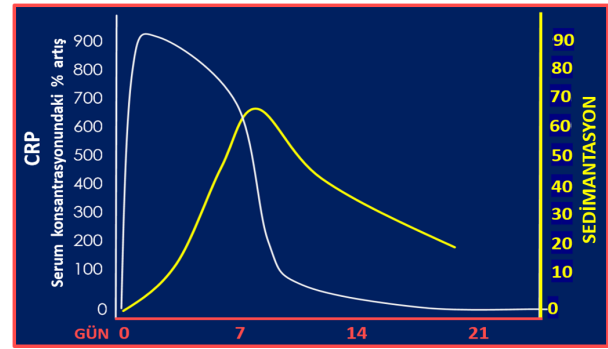
uygulandığı tezgahdaki vibrasyon gibi faktörlerin hatalı düşük sonuçlara yol açacağı vurgulanmalıdır. Lökositöz varlığı; polisitemi, anizositoz, mikrositoz, sferositoz, akantositöz ve orak hücre şeklindeki eritrosit anormallikleri; hipofibrinojenemi, serum safra asit miktarındaki aşırı artış; hipogamaglobulinemi ve hiperviskozite yapan disproteinemiler sedimentasyon hızını inflamasyon olsa dahi düşürebilirler. Ayrıca yüksek irtifa, kaşekşi ya da muhtemel protein sentezindeki azalmadan dolayı kronik karaciğer hastalığında da sedimentasyon hızında azalma gözlenebilmektedir.

Konjestif kalp yetmezliğindeki sedimentasyon değeri değişimi ve prognoz öngörücülüğü tartışmalıdır. Bu konudaki ilk çalışmalar 1930-40'lı yıllarda yapılmış ve sedimentasyon değerini azaltan durumlar listesine kalp yetmezliği de eklenmiştir. Muhtemel açıklayıcı mekanizma olarak da o dönemdeki tek tedavi ajanı olan diüretik kullanımı sonrası konsantrasyondaki artış ile birlikte eritrositlerin birbirlerini daha güçlü itmesi sunulmuştur. Bu çalışmada çok düşük sedimentasyon değerine sahip olanların oranı %20 civarında saptanmış ve ilginç olarak düşük sonuç ile kötü prognoz arasında bir ilişki kurulmuştur. Nörohormonal aktivasyon ile ilişkisi olan TNF α'nın 1975'li yıllardaki keşfi ve endotel disfonksiyonu sonrasında damar duvarında instabilite yaparak aterosklerozda artışa neden olduğunun anlaşılması bu yolda önemli bir dönemeçi oluşturmuştur. Sonrasında yapılan çalışmalarda da ciddi semptomatik kalp yetmezliği hastalarında TNF α, IL-1 ve 6 gibi sitokinlerin artarak nükleer faktör kappa beta (Nf-κβ)'yı aktive ettikleri ve renal eritropoetin üretimini inhibe ederek kemik iliği eritroid öncül hücrelerinde proliferasyonu azalttıkları açığa çıkarılmıştır. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörlerinin 1990'lı yıllara doğru kullanıma girmesi ve ek olarak TNF α'yı azalttıklarının gösterilmesiyle birlikte tedavi konusunda çığır açılmıştır. Bu medikal tedaviyi ortalama %85 oranında almakta olan ve ödemi bulunmayan stabil durumdaki kalp yetmezliği hastalarını inceleyen bir araştırma nihayet 2000 yılında yayınlanmıştır. İnflamatuar belirteçler, sedimentasyon değerleri ve prognozların değerlendirildiği bu çalışmada; sedimentasyon sonucu 5 mm/saat'den az olan hasta grubunun ancak %16 oranında olduğu gözlenmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon değeri ile de korele olmadığı anlaşılan sedimentasyon değerinin artması halinde bilinenin aksine sağ kalım oranlarının azaldığı

görülmüştür. Buradaki sınır değer de 25 mm/saat olarak kabul edildiği açıklanmıştır (18). RA'lı hastalarda kalp yetmezliği insidansının 2 kat yüksek olduğu bilinen bir konudur. Bu alanda yapılan çalışmada da sedimentasyon değerlerinin yeni konulan kalp yetmezliği teşhisinden önceki 6 aylık dönemde belirgin bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Anemi oranlarının ise izlem süresindeki diğer periyotlarla karşılaştırıldığında yetmezlik tanısından sonraki 6 aylık dönemde en yüksek seviyelerde saptandığı belirtilmiştir. Buradan yapılan çıkarımla, RA'lı hastaları klinik olarak değerlendirirken yüksek sedimentasyon varlığında kardiyovasküler duruma dikkat edilmesi gerektiği öğütlenmiştir (19).

Bu konuda ayrıca, antikoagülan ve kortikosteroid tedavisinin sedimentasyon hızını düşürürken nonsteroid antiinflatuar ilaçların ya da asetil salisilik asit kullanımının etkisiz kaldıklarının önemi vurgulanmalıdır.

Şekil 2. CRP ve Sedimentasyon Zaman Grafiği



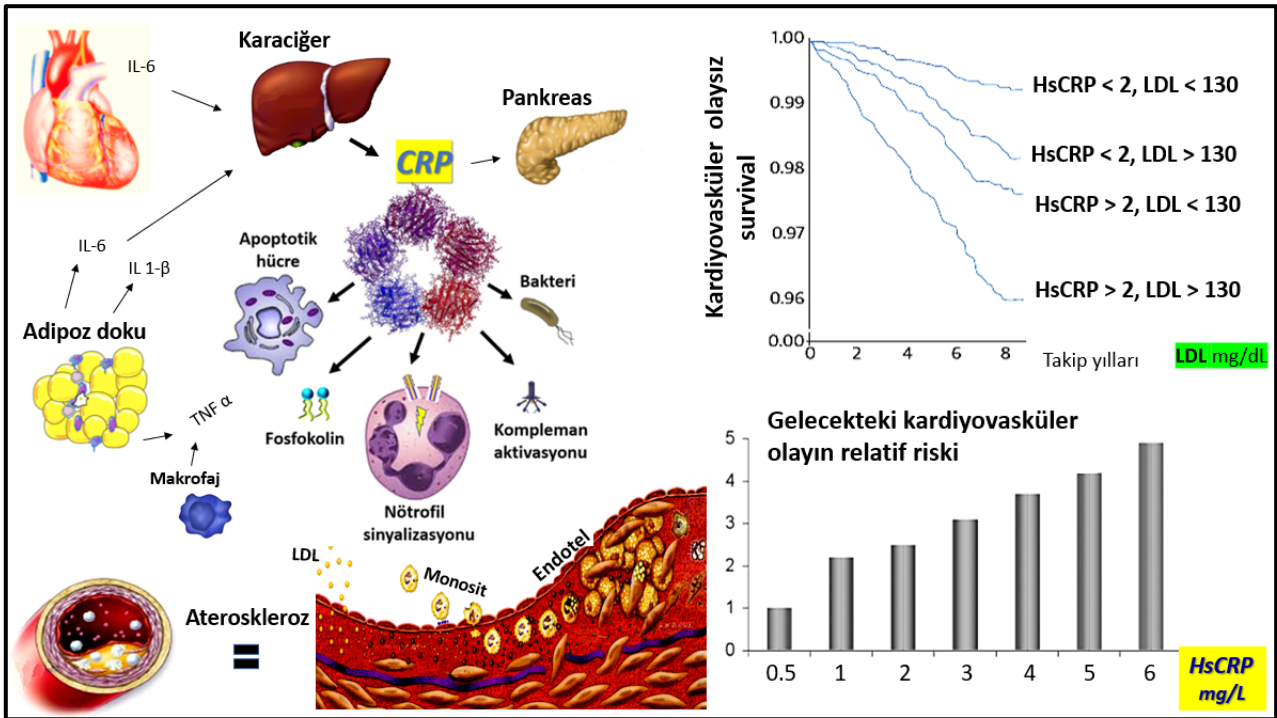
CRP

Her biri 206 aminoasit içeren ve birbirlerine simetrik şekilde disülfit köprülerle bağlı 5 alt üniteden meydana gelmiş olan CRP, doğal immunitenin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Yüksek yük içermekte ve merkezinde siklik multimerik bir pore şekillenmiş durumdadır. Ağırlığı 115.000 dalton kadar olup ilgili geni ise 1. kromozomun q21-q2 loküsünde bulunmaktadır (20). CRP, ilk tanımlanan akut faz reaktanıdır ve ismini Streptococcus pneumoniae'nin 'C polisakarit' yapısını presipite etmesinden dolayı almıştır. İnflamasyonun ortaya çıkışının ardından serum miktarı birkaç saat içerisinde esas olarak IL-6'nın etkisi, TNF α ve IL-1β'nin da katkılarıyla yüzlerce kata ulaşmaktadır (Şekil 2). Ana sentez yeri karaciğer olmakla birlikte lenfosit, monosit, adiposit, nöron, akciğer epiteli, aterosklerotik plak, böbreğin glomerul ve tübül hücreleri tarafından lokal olarak da üretildiği gösterilmiştir. Bu

sebeple teorik olarak karaciğer yetmezliğinde beklentinin altında yükselme ile karşılaşabileceği aklımızda yer etmelidir. Subunitlerdeki hidrofobik bölmelerin fosfokolin yapılarına karşı olan yüksek afiniteleri sayesinde çeşitli fosfolipidlere, plazma lipoproteinlerine, parçalanmış hücre membranına, ribonükleoprotein partiküllerine ve apoptotik hücelere bağlanmaktadır. Ekzojen mikroorganizmaların glikan ve fosfolipid yapılarının ligand olarak kullanılmasıyla klasik kompleman yolundaki C1q proteini ile etkileşime geçmekte ve fagositik hücrelerin hedeflerine olan opsonizasyonunda artış sağlayarak membran atak kompleksini şekillendirmektedir. Bu sayede nekrotik ya da apoptotik hücrelerin eliminasyonu gerçekleşmekte ve makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerle birlikte IL-6

reseptörü salgılanması da artmaktadır (Şekil 3). İlginç olan bir nokta, CRP'nin ek olarak antiinflamatuvar yönde de görev alabilmesidir. Bu etki immün hücrelerin apoptozis sürecinde oynadığı rol, L-selektin'in yüzey ekspresyonundaki azalma ile nötrofillerin damar duvarına adezyonunu zayıflatması ve süperoksit anyon üretimindeki inhibisyonu ile sağlanmaktadır. Bu çerçevede SLE' deki zayıf CRP yanıtının apoptotik hücreler ve immunkomplekslerin eliminasyonunda defekt oluşturarak self immün yanıtı kolaylaştırdığı düşünülmektedir (21). Bazı görüşlere göre de, şu ana kadar herhangi bir mutasyonu saptanmamış olsa dahi, CRP' deki disfonksiyon otoimmünitenin patogenezinde rol oynayabilmektedir.

Şekil 3. CRP Etkileşimi ve Hs-CRP ile Kardiyovasküler Olay İlişkisi



Ölçüm amacıyla alınan kan örneğinin birkaç saat içinde santrifüj edilerek serumu ayrılmalıdır. Aynı gün değerlendirilecek olan serum örnekleri oda ısısında bekletilebilir. Çünkü numuneler 20-25 °C'de 5 gün, 2-8 °C'de 30 gün ve eksi 20 °C'de 365 gün boyunca stabil durumda saklanabilir. Test açlık, tokluk ya da mevsim döngülerinden etkilenmez ancak kan örneğinin lipemik veya hemolizli oluşu yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır. İmmünolojik yöntemle yapılan analizin maliyeti sedimentasyon testine göre daha yüksektir. Testin amacı serumda antijen olarak kabul edilen C reaktif proteinlerin spesifik antikorlar ile

reaksiyona sokulması sonrası turbidimetrik olarak 340 nm dalga boyunda ölçeceğimiz çöktelinin oluşturulmasıdır. Geniş aralıkta ölçüm yapan bu bahsettiğimiz standart yöntemde düşük CRP miktarı söz konusu ise hassasiyet azalmaktadır (22). Ancak analizdeki kalibrasyon değiştirilerek daha düşük konsantrasyonlardaki proteinin doğru bir şekilde ölçümü yapılabilir. Bu teste yüksek duyarlı CRP (High sensitive-HsCRP) ismi verilir ve bilhassa sağlıklı kişilerdeki kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirlemek için kullanılır. CRP plasentadan geçemez ve sedimentasyondan testinden farklı olarak yaşlanma ya da

gebelik dönemlerinde belirgin bir değişime uğramaz. Sağlıklı insanlardaki ortalama değeri 0,8 mg/L olup toplumun çoğunluğunda 3 mg/L'nin altında saptanmaktadır (23). Nonspesifik bir belirteç olarak kabul edilen CRP, 10 mg/L (1 mg/dL)'den daha yüksek olarak saptandığında inflamasyon veya enfeksiyon varlığına yönelik şüphe daha da artmalıdır. Toplumdaki sağlıklı kabul edilen kişiler arasında elde edilen farklı değerler genetik yapıdaki polimorfizmler ve yaşam şekli arasındaki ilişkiye bağlanmaktadır (24). Normal limit değerinin altında kabul ettiğimiz CRP miktarı da kadınlarda, oral kontraseptif kullanımında, sigara içenlerde, periodontal hastalık, metabolik sendrom, obezite ya da diabetes mellitus varlığında daha üst değerlerde saptanmaktadır.

Hasta olan kişilerdeki yüksekliği değerlendirdiğimizde başta bakteriyel etkenlerin sorumlu tutulduğu enfeksiyon tabloları, maligniteler, doku infarktı, cerrahi manipülasyon, travma, fraktür ve yanık varlığı görülmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlarda ciddi inflamasyon söz konusudur ve değerler 50-200 mg/L düzeyini görür. Ölçülen 200-300 mg/L gibi yüksek bir sonucun sepsis habercisi olabileceği kabul edilmektedir. Pratik hayat için erişkin kişilerde 100 mg/L'den fazla olan bir değer %80 ihtimalle bakteriyel enfeksiyonu işaret ettiği söylenebilir. Viral enfeksiyonlar gibi daha hafif inflamatuvar uyarılarda miktar genelde 10-70 mg/L civarında seyretmektedir (25). Ancak son dönemde kimi viral enfeksiyonlarda > 100 mg/L şeklindeki sonuçlarla karşılaşıldığı da bildirilmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde 100 mg/L'den fazla elde edilen bir sonuç şaşırtıcı değildir. İmmun suprese konumdaki hastalarda sistemik Herpes simplex ya da Cytomegalo virus enfeksiyonlarında belirgin CRP cevabı gözlenebilmektedir. Paraziter enfeksiyonlardaki yanıt konusunda yeterli bilgi birikimi yoktur ancak özellikle Plasmodium falciparum, Pneumocystis carinii ve Toxoplasma gondii enfeksiyonları yüksek CRP düzeyleri ile birlikte anılmaktadır. Romatizmal hastalıklarda CRP değeri genelde 50-200 mg/L aralığında seyreder. Bağ dokusu hastalıkları orta derece bir artış gözlenir iken sistemik vaskülit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı alevlenmesinde değer 100 mg/L'yi aşmaktadır. RA, JIA, periyodik ateş sendromları, akut romatizmal ateş, reaktif artrit, psöriatik artrit, vaskülitler ve Behçet hastalığında hastalık aktivitesini değerlendirmede yoğun olarak kullanılmaktadır. Ancak skleroderma ve dermatomyozitte aktivite göstergesi olarak işe

yaramamaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında bilhassa Crohn hastalığında daha değerli bir kullanım alanına sahiptir. Onkolojik hastalıklarda orta derece bir artış gözlenir. Ayrıca uygulanan sitotoksik tedavi ile birlikte tümör yıkımı gerçekleşmesiyle de CRP düzeylerinin hafifçe yükselebileceği bilinmelidir. Lösemik hastalarda genel olarak CRP değeri normal kalmaktadır bu nedenle karşılaşılan yüksek sonuçta akla bakteriyel enfeksiyonların gelmesi gerektiği vurgulanır. Ayrıca bu belirteç Hodking dışı lenfomada prognoz açısından da bilgi sunabilmektedir. Ölçülen düzeyi 29 mg/L'den fazla olan hastaların prognozunun 10 mg/L'den daha az değere sahip olanlara göre daha kötü seyrettiği anlaşılmıştır. Miyokard infarktüsü ve pankreatit kliniğinde orta derece bir artış gelişir. Yaralanma durumlarında 100 mg/L'den daha yüksek değerler ile karşılaşılabılır. 300 mg/L gibi oldukça yüksek değerler ise yanık ya da major travmalarda söz konusudur.

CRP'nin ikiye katlanma süresi yaklaşık 8 saat sürmekte ve karaciğerdeki katabolizması nedeniyle yarılanma ömrü 19 saat olmaktadır. Yarı ömrü sağlıklı ya da hastalığı olan kişilerde aynı kalmaktadır. Bu nedenle bir hastada klinik bulgular saptandığı vakit anormal yüksek sonucun da buna eşlik etmesi beklenir. Ancak yine de tek bir CRP ölçümünün enfeksiyon olmadığını öngörmeye yeterli olmayabileceği ve ikinci günde ölçümün tekrar edilmesinin daha etkin olacağı bildirilmektedir. CRP değeri post-op 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 2-3. günde zirveye ulaşır (26). Bu değer de genelde 25 ya da 35 mg/L civarında seyretmektedir. Bir çalışmada yüksek CRP varlığında uygulanan operasyon sonrasındaki 5 gün boyunca düşme elde edilememesinin akla hemen enfeksiyonu getirmemesi gerektiği ancak 5. gün sonrasında devam eden yüksek değerlerde ya da tekrar bir artış trendi gelişmesinde enfeksiyonun düşünülmesi gerektiğini bildirilmiştir (27). CRP konsantrasyonları ile hastalık ciddiyeti ve tedaviye cevap arasında mükemmel bir korelasyon söz konusudur. CRP/albumin oranı yoğun bakımdaki hastaların 1 aylık mortalitesini öngörmeye işe yaramaktadır (28). Tedavi yanıtı konusunda 1-2 günlük aralıklarla CRP'nin kontrolünün yol gösterici olacağı söylenebilir. Örneğin; yüksek değere sahip bir kişinin ertesi günkü değerinde azalma olmaz ise inflamatuvar durumda bir değişiklik olmadığı ya da azalmaya başlamış ise inflamatuvar nedenin ortadan kalktığı şeklinde yorumlar yapabiliriz (29). Enfeksiyonların antibiyotik ile tedavisi sırasında CRP'nin dört gün boyunca

yüksek kalması tedavinin başarısız olduğunun önemli bir göstergesi sayılmalıdır. Sedimentasyon yüksekliğine CRP artışının eşlik etmediği durumlara osteomyelit, septik artrit, iskemik inme, maligniteler, hipoalbuminemi ve renal disfonksiyon örnek olarak verilebilir (30). Bu noktadaki değerlendirmede inflamasyonun zamanlaması da önemli bir husustur. Örneğin, inflamatuvar hadise bitmiş ancak sedimentasyon değerinin normale dönmesinin henüz tamamlanmamış olabilir (31).

Normalde akut faz yanıtı romatolojik ayırıcı tanıda non-inflamatuvar hadiseleri ayırmak için kullanılmaktadır. Bu amaçla da CRP belirteç olarak, RA'nın osteoartritten ayırımındaki fonksiyonu ile başta gelir (32). Her ne kadar osteoartrit non-inflamatuvar bir hastalık tabiatında olsa da değerlendirme aşamasında bazı alt tiplerinin sinovyal inflamasyona yol açarak hafif CRP yüksekliği yapabileceği bilinmelidir. Neticede kimi hastalarda tutukluk ve yumuşak doku şişliği gelişebilmektedir (33). RA'nın başlangıç aşamasında %40'a yakın oranda normal CRP ve sedimentasyon değerleri ile karşılaşılsa da sağlıklı kan donörlerinin ileriye dönük takip çalışmalarından RA geliştiren kişilerin tanılarında önceki iki yıllık zaman diliminde CRP değerlerinin serolojik anormallik taşımaları dahi yüksek seyrettiği gözlenmiştir (34). American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 yılından itibaren RA tanısının oluşturulmasında CRP ve sedimentasyon ölçümünü tanı kriterleri içerisine almıştır. Son dönemde CRP'nin hastalık izlemindeki rolü, yüksek saptandığı hallerde radyolojik progresyon ve yeni eklem tutulumunun daha fazla olduğunun gösterilmesiyle ön plana çıkarılmıştır. Nitekim, hastalık aktivite skoru (Disease Activity Score-DAS28) CRP ile de hesaplanmaya başlanmıştır. RA'nın remisyona girdiğinin anlaşılmasında sedimentasyon hızının limit değerleri erkeklerde 20 - kadınlarda 30 mm/saat, CRP için ise 10 mg/L şeklinde belirlenmiştir. Septik artritin tanısında CRP seviyesinin tanıya yardımcı olma başarısı sedimentasyona kıyasla daha yüksektir. Ancak inflamatuvar artrit ile ayırmda ya da RA, SLE ve vaskülit alevlenmeleri ile bakteriyel enfeksiyon karmaşasında yol gösterici olan prokalsitoninin gerisinde kalmaktadır (35). CRP değerinin 100 mg/L'den fazla olmasının septik artrit için sensitivitesi %80'ler civarı iken spesifitesi %27-70 aralığındadır. Prostetik eklem enfeksiyonu için ise CRP >100 mg/L ve ESH > 30 mm/saat birlikteliğinin sensitivitesi %96 olarak bildirilmiştir (36). SLE

alevlenmelerindeki sedimentasyon ve IL-6 artışına rağmen CRP yanıtının sessiz kalmasında miktarı artan IFN α 'nın inhibe edici etkisinin, gelişen otoantikörlerin ya da gen polimorfizmlerinin sorumlu olabilecekleri bildirilmektedir (37). CRP ayrıca ankilozan spondilitte aksiyel spondiloartropatinin ASAS (Assessment of Spondiloarthritis International Society) sınıflama kriterlerinde de kendine yer bulmuştur. Ancak hem kendisi hem de sedimentasyon değerleri hastalık aktivitesi ile zayıf ilişkilidir çünkü bu testler vakaların neredeyse yarısında normal olarak saptanmaktadır. Yüksek değerlerin özellikle periferik eklem tutulumu ve üveit kliniği ile ilişkili olduğu gözlenmektedir. Genel bir ifadeyle; 200 mg/L'den daha yüksek değerlere sahip olan ve nonspesifik semptomlarla romatolojik ayırıcı tanısı yapılan hastalarda ileri görüntüleme teknikleriyle enfeksiyon ve malignite ilişkili tabloların ekarte edilmelerinin gerektiği vurgulanmaktadır (38). Ayrıca dermatomyozit, skleroderma, graft versus host hastalığında ve kolitis ülserozada CRP değerlerinin normal kalabileceğinin bilinmesi de önemlidir.

Hs-CRP :

Aslına bakılırsa ateroskleroz hayatın erken döneminde başlayıp yaşam süresince ilerleyen ve inflamatuvar natürü de olan bir hastalık olarak kabul edilmelidir (39). Patofizyolojik olarak üretilen CRP'nin intima tabakasında birikerek endotel disfonksiyonuna neden olduğunu ve plak oluşumu ya da rüptürü dahil tüm aşamalarda aktif rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. Son çalışmalar pentamerik yapının biyoaktif lipidler aracılığıyla konformasyonel değişime uğrayarak monomerik subunitlerine ayrıştığını ve bunların da plaktaki inflamasyona etki ettiğini göstermektedir (40). CRP, endoteldeki transkripsiyon aşamasına NF- κ B aktivasyonu aracılığıyla müdahale ederek monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu arada damar içindeki lökositlerin endotele adezyonu ve transmigrasyonlarında kritik öneme sahip soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ve E-selectin sentezinde de artış gelişmektedir. Yapılan araştırmalarda miyokard infarktüsünden yıllar sonra dahi sICAM-1 ve CRP düzeylerinin yüksek saptandığı gözlenmiştir. Platelet agregasyonu ile birlikte lökositlerin damar duvarıyla etkileşimini engelleme görevi olan nitrik oksit sentezindeki inhibe edici rolüne diğer proinflamatuvar

sitokinlerin etkileri de eklenince inflamatuvar süreç zamanla subendotelial dokuya aktarılmış olur. CRP'nin ayrıca aterom plağındaki okside low density lipoprotein (LDL)'nin fosfokolin yapılarına bağlanmasıyla kompleman sistemi de aktive edilmektedir. Diğer taraftan da monositlerin LDL uptake hızı artırılarak köpük hücrelerine dönüşümleri indüklenir. Bu süreçte son olarak, platelet aktivatör inhibitör (PAI-1) ekspresyonunun artırılması ve mononükleer hücrelerden doku faktörü salgısının uyarılmasıyla da prokoagülan ortamın şekillendirildiği söylenmelidir (41).

Metabolik sendroma odaklandığımızda ilk kez 1988 yılında insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterize protrombotik-proinflamatuvar bir durum olarak tarif edildiğini görürüz. Neticede; diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışın önemi vurgulanıp zamanla LDL başta olmak üzere kolesterol ile mücadele edilmesi konsepti şekillenmiştir. Ancak ileriki yıllarda yapılan analizlerde akut miyokard infarktüsü ya da iskemik serebrovasküler hastalıkların neredeyse yarısının sağlıklı diye bilinen ve kolesterol değerleri normal olan kişilerde gerçekleştiğini görmek kafa karışıklığını da beraberinde getirmiştir (42). Zaman içinde akut koroner sendrom ya da stabil olmayan angina pectoris tanılı hastalarda artan CRP miktarının plak rüptürü ve vasküler tromboz ile ilişkisinin ortaya konulması dikkatleri giderek bu yöne doğru çekmiş ve yürütülen araştırmalar sonucunda genişleyen adipoz doku ile CRP arasındaki bağlantı ortaya çıkarılmıştır. Teknik olarak hassas ölçüm avantajının devreye girmesiyle birlikte klasik biyokimya testinde normal CRP değerine sahip stabil durumdaki kalp hastalarında Hs-CRP miktarındaki artışın; lipolitik aktiviteyle birlikte daha fazla salgılanmış olan TNF α , IL-6, fibrinojen ve PAI-1 etkileri sonucunda geliştiği anlaşılmıştır (43). Yürütülmüş olan çeşitli çalışmalarda normal sınırın üst düzeyinde seyreden Hs-CRP'li kişilerdeki kalp krizi geçirme riskinin 1.5-4 kat ve takip eden yıllarda kalp yetmezliği gelişme riskinin ise 2 kat daha fazla olduğu hesaplanmıştır (44). Yüksek Hs-CRP'li kalp yetmezliği hastalarının tekrar hastaneye yatış ve mortalite oranları da değerlendirildiğinde yine 2 kat daha fazla bir oran ile karşılaşılmıştır. Normatansif olup yüksek değere sahip olan bireylerdeki 10 yıl sonrasındaki hipertansiyon gelişim sıklığının değerlendirildiği anket çalışmasında 3 kat daha fazla bir oran elde edilmesi bu konuda pekiştirici olmuştur

(45). Özellikle bayanlarda inme riskindeki artış ile ilişkili saptanmıştır (46). Ayrıca sessiz olan inflamasyon sürecinde insüline olan duyarlılığın azaldığı ve yüksek Hs-CRP'ye sahip olmanın bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerde diabetes mellitus gelişme riskini 4-6 kat arttırdığı da ortaya koyulmuştur (47).

Peki, kendini sağlıklı hissedilen bireylerdeki ölçümlerde hangi Hs-CRP değerinde risk artışı başlamaktadır? Şu an için bu soruya verilecek cevap : 'Cinsiyet farkı gözetmeksizin bulunan 1,0 mg/L'den daha az bir değer düşük riski, 3,0 mg/L üzerindeki sonuç yüksek riski ve aradaki değerler ise ortalama riski ifade eder.' şeklindedir (48) (Şekil 3). Seviyede muhtemelen genetik yük ve fazla kilolu olmak, hipertansiyon varlığı, sigara kullanımı ya da az egzersiz yapılması gibi yaşam şekilleri belirleyici olmaktadır. Ortalama değerler orta yaş grubu Amerikalılarda 1,5 mg/L olduğu ve toplumun dörtte birinin yüksek risk grubuna girdiği belirtilmektedir (49) 10 mg/L'den daha yüksek bir sonuçla karşılaşıldığında ise akıllara ilk planda akut enfeksiyon gelmesinden ötürü risk değerlendirmesi yapılmayarak testin 2-3 hafta sonra tekrarlanması önerilmektedir.

Pratik hekimlikte JUPITER (Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) başta olmak üzere çeşitli klinik çalışmanın verileriyle primer korunma amaçlı, statin tedavisinin önerilmediği 50 yaş üstü erkek ve 60 yaş üstü kadınlara ya da metabolik sendromu olan bireylere Hs-CRP bakışının yapılabileceği söylenmektedir (50). Ayrıca henüz hastalık gelişmemiş asemptomatik bireylerdeki yakın gelecekteki olay riskini öngörmek açısından Amerikan Kalp Birliği'nin geliştirdiği Framingham Heart Study değerlendirmesinde 10 yıllık riski %10-19 olan (Orta risk) ya da Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin korunma klavuzu olan SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) sisteminde orta riskte (%1-5) olan bireylerde Hs-CRP ölçümünün yapılması önerilmektedir.

Son olarak, birçok bilim insanının kafasını meşgul eden 'Acaba, ateroskleroz patofizyolojisinde bahsettiğimiz süregelen mikroinflamatuvar sürece medikal yolla müdahale edilmesi kardiyovasküler sağlığa artı yönde bir katkı sağlayabilir mi?' sorusuna değinmek yerinde olacaktır. Daha önceki bilgilerimizden bu yönde non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar ve TNF α 'nın koruyucu etkisi olmadığı anlaşılmıştı. Cevap için nötrofil göçünü ve stabil olmayan

aterosklerotik plaktaki nötrofil aktivasyonunu engelleyebilme mantığıyla 0,5 mg/gün kolşisin kullanımıyla LoDoCo (Low-Dose Colchicine) çalışması düzenlenmiştir. Bu çalışmada 280'e yakın hasta 2 yıl süreyle izlenmiş ve non-fatal kardiyovasküler olay sıklığında azalma gözlemlenmiştir. Ancak gerek çift kör olmayıp gerek plasebo kolu bulunmaması ve inflamatuvar biomarkerların değerlendirilmeye alınmaması gibi çeşitli nedenlerle bu çalışma birçok eleştiriye maruz kalmıştır (51). Sonrasında Harvard Üniversitesi'nden Paul M. Ridker ve arkadaşları reziduel inflamatuvar riski düşürmek mantığıyla stabil koroner arter hastalığı olup diabetes mellütüs ya da metabolik sendromu tanısına da sahip olan kişiler üzerinde metotreksatin etkisinin gözlemlendiği plasebo kontrollü 4 yıllık CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) çalışmanın sonuçlarını açıklamışlardır. Primer sonlanım noktası olarak major olumsuz kardiyovasküler olayların alınıp 1700 kişinin değerlendirilmesi sonrasında HsCRP düzeylerinde ya da olay sıklığında olumlu yönde anlamlı bir farklılık elde edilemediği hayal kırıklığıyla bildirilmiştir (52). Bu arada yapılan araştırmalarda hipoksi, lümendeki akım dengesizliği ve kolesterol kristallerine karşı olan inflamatuvar yanıt esnasında IL-1 ekspresyonunda artış saptanmıştır. Ardından gözler ateroskleroz üzerinde IL-6 upregülasyonu sağlama, adezyon molekülleri ekspresyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu arttırması gibi etkileri açığa çıkarılan IL-1 yoluna çevrilmiştir. IL-1β inhibisyonu sonucunda IL-6 ve Hs-CRP düzeylerinde azaltma elde edilebileceği hipotezi oluşturulmasıyla da nihayet çift kol, randomize ve plasebo kontrollü CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) çalışması tasarlanmıştır. Burada miyokard infarktüsü geçirmiş olan ve HsCRP düzeyi \geq 2mg/L düzeylerinde seyreden 10.000'e yakın hasta ortalama 3,7 yıl süreyle üç ayda bir 50-150 ve 300 mg doz şemasının uygulandığı kollarla takip edilmiştir. Sonuçlar analiz edildiğinde 50 mg ile olan tedavi kolunun etkisiz kaldığı anlaşılmıştır. Ancak 300 mg kullanımı ile belirgin bir fayda sağlandığı gözlenmiş ve IL-6 düzeyinde %45 ve Hs-CRP düzeylerinde de %50'ye yakın azalma elde edildiği bildirilmiştir. Major kardiyovasküler olaylarda da yaklaşık %15'lik bir gerileme elde edilebildiğinin açıklanmasıyla da bilim dünyasında sansasyonel bir etki açığa çıkmıştır (53).

Yakın geleceğin bu açılan perspektif doğrultusunda bilim insanlarının alacakları yol ve kullanımı kolay ucuz ilaç

geliştirilme aşamaları açısından merakla takip edileceğini düşünmek hayal olmayacaktır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding : none

doi: <https://doi.org/10.33713/aegetbd.548235>

KAYNAKLAR

1. Neto NSR, Carvalho JF. The use of inflammatory laboratory tests in rheumatology. *Bras J Rheumatol* 2009; 49(4): 413-30
2. Maria Antonelli and Irving Kushner. It's time to redefine inflammation. *The FASEB J*. 2017; 31, 1787-1791
3. Grzybowski A, Sak JJ. Who Discovered the Erythrocyte Sedimentation Rate? *J Rheumatol* 2011; 38:7, Pages 1521-1522
4. Kucharz EJ. Sesquicentennial of the birth of Edmund Faustinus Biernacki, a discoverer of the erythrocyte sedimentation rate. *Reumatologia* 2017; 55, 1: 24-28
5. Ablj HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. *European Journal of Internal Medicine* 2002; 13, Pages 412-422
6. Bochen K, Krasowska A, Milaniuk S, Kulczynska M, Prystupa A, Dzida G. Erythrocyte sedimentation rate . an old marker with new applications. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 2011; Vol 5, No 2, 50-55
7. Miller A, Green M, Robinson, D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J (ClinRes Ed)* 1983; 286 (6361): 266
8. Colombet et al. Agreement between Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Hospital Practice. *The American Journal of Medicine* 2010; September Vol 123, No 9
9. Costenbader KH, Chibnik LB, Schur PH. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 746-749
10. Beşışık SK. Eritrosit sedimentasyon hızı. *Nobel Med* 2005; Cilt 1, Sayı 1, Pages 4-9
11. Calderon AJ, Wener MH. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein. *Hosp Med Clin* 2012; 1, e313-e337
12. Daniels LM, Tosh PK, Fiala JA, Schleck CD, Mandrekar JN, Beckman TJ. Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rates: Associations With Patients' Diagnoses, Demographic Characteristics, and Comorbidities. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(11):1636-1643
13. Manzo C, Milchert M. Polymyalgia rheumatica with normal values of both erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein concentration at the time of diagnosis: a four-point guidance. *Reumatologia* 2018; 56, 1: 1-2
14. Hacımustafoğlu M. Akut Faz Reaktanları (Eritrosit

Sedimentasyon Hızı, CRP). J Pediatr Inf 2017; 11: 53-55

15. Gaitonde S, Samols D, Kushner I. C-Reactive Protein and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism* 2008; December Vol. 59, No. 12, Pages 1814-1820

16. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Australian Prescriber* 2015; June Vol 38: No 3, 93-94

17. Aysalar U, Sandıkçı S, Akpınar E, Saatçi E. Eritrosit Sedimentasyon Hızı ve C-Reaktif Protein: Hala Değerli mi? *Türk Aile Hek Derg* 2007; 11(4): 154-162

18. Sharma et al. The Relationship of the Erythrocyte Sedimentation Rate to Inflammatory Cytokines and Survival in Patients With Chronic Heart Failure Treated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; August Vol.36, No.2, Pages 523-528

19. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Jacobsen SJ, Roger VL, Gabriel SE. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:76-80

20. Genest J. C-reactive protein: Risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol* 2010; 26 (Suppl A): 41A . 44A

21. Amezcua-Guerra LM, Castillo-Martinez D, Bojalil R. The Story Behind the Acute-phase Reactants. *J Rheumatol* 2010; 37:2

22. Sisman AR, Kume T, Akan P, Tuncel p. C-Reaktif Protein: Klinik Önem, Ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007; 5(1): 33-41

23. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: acritical update. *Journal of Clinical Investigation* 2003; Vol. 111, No. 12,1805-1812

24. Marnell L, Mold C, Du Clos DW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical Immunology* 2005; 117, 104-111

25. Haran JP, Suner S, Gardiner F. Correlation of C-reactive protein to severity of symptoms in acute influenza A infection. *J Emerg Trauma Shock* 2012; Apr-Jun; 5(2): 149-152

26. Husain TM, Kim DH. C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Orthopaedics. *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal* 2002; 15: 13-16

27. Rao JRM, Syam D Gopal SD. C-Reactive Protein . A critical Review. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci* 2015; 4(12): 55-61

28. Park JE et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J. Clin. Med.* 2018; 7, 333

29. Yücel E. C-Reaktif Protein (CRP) ve Diğer Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004; 11(1): 42-52

30. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaikow F, Mazza JJ, Yale SH. M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ* 2016; December Vol:115, No:6, Pages 317-321

31. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology* 2007; August,

12(4): 353-357

32. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26: 814-819

33. Hanada M, Takahashi M, Furuhashi H, Koyama H, Matsuyama Y. Elevated erythrocyte sedimentation rate and high-sensitivity C-reactive protein in osteoarthritis of the knee: relationship with clinical findings and radiographic severity. *Annals of Clinical Biochemistry* 2016; Vol. 53(5) 548-553

34. Nielen et al. Increased Levels of C-Reactive Protein in Serum From Blood Donors Before the Onset of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004; August Vol. 50, No. 8

35. Doğan ŞK. Tur BS. Akut Faz Proteinleri. *Romatoloji E-Kitap. Türkiye Romatoloji Araştırma ve Savaş Derneği* 2018. ISBN 978-605-81727-0-8. Available from : <http://www.trasdromatolojiekkitap.org/>

36. Costales C, Butler-Wu SM. A real pain: diagnostic quandaries and septic arthritis. *J Clin Microbiol* 2018; February Volume 56, Issue 224

37. Enocsson H, et al. Interferon-alpha mediates suppression of C-reactive protein: explanation for muted C-reactive protein response in lupus flares? *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60(12):3755-60

38. Bitik et al. Differential diagnosis of elevated acute phase Reactants. *Eur J Rheumatol* 2015; 4: 131-4

39. Kritchevsky SB. Inflammatory markers and Cardiovascular health in older adults. *Cardiovascular Research* 2005; 666, 265-275

40. Thiele JR, Zeller J, Bannasch H, Stark GB, Peter K, Eisenhardt SU. Targeting C-Reactive Protein in Inflammatory Disease by Preventing Conformational Changes. *Mediators of Inflammation* 2015; 1-9

41. Fay WP. Linking inflammation and thrombosis: Role of C-reactive protein. *World J Cardiol* 2010; November 26; 2(11): 365-369

42. Medscape. Erişim tarihi: Thursday, February 28, 2019. An Expert Interview With Paul M. Ridker, MD, on hs-CRP

43. Kushner I, Samols D, Magrey M. A Unifying Biologic Explanation for "High-Sensitivity" C-Reactive Protein and "Low-Grade" Inflammation. *Arthritis Care & Research* 2010; April Vol. 62, No. 4, Pages 442-446

44. Ridker PM. A Test in Context. High-Sensitivity C-Reactive Protein *Journal of the American College of Cardiology* 2016; February Vol: 67, No: 6, Pages 712-723

45. Cortez AF, Muxfeldt ES. The Role of C . reactive protein in the Cardiovascular Risk and its Association with Hypertension. *JSM Atheroscler* 2016; 1(3): 1015

46. Jimenez et al. Association Between Markers of Inflammation and Total Stroke by Hypertensive Status Among Women. *American Journal of Hypertension* 2016; September, 29(9),

Pages 1117-1124

47. Pfützner A, Schöndorf T, Hanefeld M, Forst T. High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Cardiovascular Risk in Diabetic and Nondiabetic Patients: Effects of Insulin-Sensitizing Treatment with Pioglitazone. *J Diabetes Sci Technol* 2010; May, Vol 4, Issue 3, Pages 706-716
48. Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001; 103:1813-1818
49. Ridker PM. C-Reactive Protein A Simple Test to Help Predict Risk of Heart Attack and Stroke. *Circulation* 2003; 108:e81-e85
50. Ridker PM. The JUPITER Trial Results, Controversies, and Implications for Prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2:279-285
51. Nidorf SM et al. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; January, Vol. 61, No. 4 : 404-10
52. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019; 380: 752-762
53. Ridker PM et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *The Lancet* 2018; January Vol 391, Pages 320-328..