

Eritrosit Sedimentasyonu Değerlendirmesinde Alternatif Yaklaşım ve Gelişmeler*

Recep ASLAN¹ Muhterem ERCAN¹

ÖZET

Temelini Fahreus ve Westergren'in çalışmalarının oluşturduğu eritrosit sedimentasyonu testi genelde nonspesifik patolojik bir indikatör olarak kabullenilmektedir. Kolay uygulanabilirliği ile kısa sürede yaygınlaşmasına karşın, araştırmacılar ve klinisyen hekimlerin çoğu bugün de aynı görüştedir.

Bu derleme, son yıllarda ESR'nin patolojilere spesifik yardımcı bir yöntem olup olamayacağını, ESR'nin ölçüm ve değerlendirilmesinde yeni yaklaşımların olabileceğini tartışan araştırmacıların çalışmalarını ele alarak konuya dikkat çekmeyi amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Eritrosit sedimentasyonu, Kalitatif, Kantitatif, Değişim

SUMMARY

Developments and Alterations on Erythrocyte Sedimentation Measuring

Erythrocyte sedimentation which based by Fahreus and Westergren's studies is generally accepted non specific pathologic indicator. Despite it has a practical usage this opinion is current conviction of investigators and medical doctors.

In this review erythrocyte sedimentation studies in recent years have new opinions and are discussed. We think to focus attentions of researchers on this developments.

Key words: Erythrocyte sedimentation, Qualitative, Quantitative, Alteration

GİRİŞ

Temelini Fahreus ve Westergren'in çalışmalarının oluşturduğu eritrosit sedimentasyonu genelde nonspesifik, patolojik bir indikatör olarak kabullenildi (1, 2). Uluslararası Hematoloji Standardizasyon Komitesi'nce (ICSH) tanımlanıp standardize edilen ESR'nin, oluşum mekanizması detaylarının netleşmediği, oldukça kompleks ve mikro boyutta reaksiyonlardan etkilenebileceği ileri sürülmektedir. Çökme hızının karakteri zıt fiziksel güçlerin interaksiyonuna bağlanmaktadır. Eritrosit dansitesinin ortamın dansitesinden daha yoğun olması, serum ortamının makromoleküllere kaldırma kuvveti uygulamasına, sonuçta zıt spinlerde güçlerin oluşmasına yol açmaktadır (4, 5, 7, 12). Normalde bu güçler hemen hemen dengededir (4).

Fizyolojik koşullarda plazma içinde homojen bir süspansiyon olarak bulunan kan şekilli elemanları, sodyum sitrat gibi maddelerle koagülasyonu engellenmiş kanın cam ya da plastik tüpe alınması ile sedimante olurlar. Sedimante olanlar başlıca; eritrosit, lökosit ve trombositlerdir, ancak çöküntünün büyük kısmının eritrositlerden oluşması nedeniyle olay eritrosit sedimentasyonu olarak adlandırılır. Klasik yaklaşımda

test, birim süre ya da birim kitle ölçümlerini baz almaktadır (4).

Sedimentasyon aşamaları:

Araştırmacıların çoğu, eritrosit sedimentasyonu mekanizmasının detaylarının net olarak bilinmediğini bunun oldukça kompleks ve mikro reaksiyonlardan etkilendiğine ilişkin görüşler bildirmektedir (2, 5, 7, 12, 13). Bilinen ve henüz bilinmeyen faktörlerin etkisi sonucunda oluşan sedimentasyon olayında üç farklı evrenin olduğu ileri sürülmektedir (7, 11, 12, 16).

1. Eritrositlerin Agregasyonu: Agregasyonunun başladığı ve sedimentasyon hızının yoğunlaştığı dönemdir. Konveksiyon evresi olarak da adlandırılan ilk 5-20 dakikalık bu sürede eritrositlerin birbirleri ile veya makromoleküller ile köprüler oluşturduğu düşünülmektedir (1). Oluşan agregasyonda, fibrinojen, immunglobulin ve albuminin köprülerinin ayrıca eritrosit deformabilitesi ve geometrisinin önemli rolünün olduğu bildirilmiştir (14). Agregasyonda, fibrinogen ve γ -globülinler gibi plazma asimetrik makromoleküllerinin dielektrik etkileri sonucu membran elektrik yükünün değişmesi (1) ve membran sialik asitlerinin negatif yük değişimleri ile oluşan rulo formasyonunun etkisi de

* Bu çalışma XIV. Ulusal Hematoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Van.

önemli kabul edilmektedir (4, 6). Hematokritin de agregasyonu etkilediği ancak mekanizmasının net olmadığı (12), agregasyonun artmasında yüksek fibrinojen ve plazma konsantrasyonunun etkili faktörler olduğu ileri sürülmektedir (8, 13). Hatta hipertansiyon olgularında eritrosit agregasyon yeteneğinin artması nedeniyle kardiyovasküler komplikasyon görülebildiği bildirilmektedir (11). Laser reflektometrik yöntemlerle kan viskoziteleri ölçülen hipertansif kişilerde eritrosit agregasyonu ve disagregasyon oranının normotensif olanlara oranla artmış olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle rulo formasyonuna yol açan her hangi bir faktörün ESR hızını artırdığı, sedimentasyon hızının rulo formasyonunun dolaylı göstergesi olduğu şeklinde yorumlar yapılmaktadır (12).

II. Agregatların Sedimentasyonu: Hızın maksimal düzeye ulaştığı ve doğrusal sabitesini bulduğu genellikle uzun süre devam eden süreçtir. Agregatlardan oluşan kümelerin çöktüğü bu evrede sedimentasyon doğrusal bir diagram çizer. Sedimentasyon evresinin patolojilere spesifik olarak değişebileceği ileri sürülebilmekte, tartışılması gereken önemli noktalardan olduğu vurgulanmaktadır (23, 24). Sedimentasyona uğrayan partiküllerin büyüklüğü eritrosit sedimentasyon süresine etkilidir. Partikül hacminin artması ya da relatif yüzey alanının azalması, rulo formasyonunun varlığında artan hacim nedeniyle agregasyon oluşmakta, sedimentasyon periyodu değişmektedir (4, 17).

III. Sedimente Olan Eritrositlerin Paketlenmeleri: Ortamdaki maddelerin düşüşünün sifıra ulaştığı ve sedimentasyon hızının oldukça azaldığı dönemdir.

ESR'yi etkileyen faktörler:

Eritrosit konsantrasyonu normalden daha az ise eritrositlere uygulanan kaldırma kuvvetinin azalmasına

yol açacağından sedimentasyonun hızlanacağı ileri sürülmektedir (24, 25). ESR konsantrasyonundaki değişimlerden eritrosit dansitesinin yanısıra eritrositlerin şekilleri de sorumlu tutulmaktadır (21, 25, 26, 27).

Eritrosit membranına yapışmış makromoleküller, membran yüzey yükü ve membran glikoproteinleri tarafından oluşturulan eritrosit deformabilitesi, bu faktörlerdeki değişimler ve patolojiler ile değişebilmektedir (25).

Fibrinojen ESR'de eritrositler ve plazmadan sonra sözü edilecek diğer önemli etkidir. Bir akut faz reaktanı olarak plazmada serbest olarak, eritrositler, plateletler bazen de lökositlere bağlı olarak bulunur. Fibrinojen sentezini artıran glukokortikoidler, İnterlökin-6, nikotin gibi mediatörler, fibrinojen sentezini artıran patolojiler ve alkolizm ESR'yi artırır. İnsülin, östrojen gibi hormonlar ve kan fibrinojen seviyesini azaltan etkenler ESR'yi de düşürmektedir (25).

ESR'deki değişimler genellikle plazma proteinlerindeki değişimleri de yansıtmaktadır. Plazmaya protein fraksiyonlarının ilavesi fibrinojenin doğurduğu etki kadar olmasa da sedimentasyonu yükseltmektedir (4). Akut faz globulinleri a ve g globulinler ile ESR arasında yakın ilişki olabileceği söylenmiştir (17, 21).

Açıklayıcı olması bakımından, plazmaya fibrinojen verilmesi plazma fibrinojen miktarını ve sedimentasyon hızını artırabilmekte ancak diğer plazma proteinleri ilavesi bu kadar etkili olmamaktadır (4, 7, 8). İnflamatuvar cevap esnasında organizmanın ihtiyacı doğrultusunda immunglobülinler ve fibrinojen yapımı arttığı bilinir, yine malinitelerde de bunlardan biri yada her ikisi birden artmaktadır (12, 19). Menstruasyonda uterusdaki kanamanın pıhtılaştırılarak durdurulması için artırılan fibrinojen salınımı, ESR'yi

Tablo 1. Eritrosit sedimentasyonunu etkileyen faktörler (4, 23, 24).

Eritrositlerin agregasyon kapasiteleri ve deformabiliteleri	Eritrositlere ilişkin faktörler
Eritrosit konsantrasyonu	Eritrositlere ilişkin faktörler
Plazma viskozitesi	Plazma faktörleri
Plazma fibrinojen konsantrasyonu	Plazma faktörleri
Diğer akut faz reaktanı proteinler	Plazma faktörleri
Plazma protein değişimleri	Plazma faktörleri
Sedimente olan partiküllerin büyüklüğü	Hematokrit
Tüpler, antikoagülünün miktarı, kanın bekleme süresi	Metoda ve manüplasyona bağlı faktörler
Yaş, cinsiyet,	Kişisel faktörler
Elektrik akımı & alanı	Çevresel faktörler

artırmaktadır (12).

Kullanılan metot ve uygulama ile tüplerin, antikoagulan madde miktarının, oda ısısının, bekleme süresi ve yaş, cinsiyet gibi kişisel faktörlerin etkisi bildirilmiştir (1,6,7).

Elektirik akımı yahut elektrik alanı eritrosit yüzeyinin negatif yüklü yapısını nötralize ederek eritrositlerin taşıdığı agregasyonu engelleyici -itici elektrostatik-gücü yok ederek, ESR'yi artırmaktadır (3).

İnterlökin I, termostat merkezi disrregülasyonu ile ilişkili bir mediatör olarak hipertermilerde ısı artmasından sorumlu tutulmaktadır. Bu mediatör diğer fonksiyonlarının yanı sıra rulo formasyonu oluşumunu teşvik ederek ESR'yi artırabildiği ifade edilmiştir (24).

ESR ölçüm metotları:

İyi bilinen ve tüm ülke kliniklerinde yaygın olarak kullanılan ESR yöntemi Westergreen'dir. Bunun yanı sıra rutin olarak kullanılmayan Linzenmeier-Raunert, Reichel, Wintrobe-Landsberg, Rourke-Ernstene, Cutler, Cesari gibi ESR tayin yöntemleri mevcuttur. Makro-ESR belirleme yöntemleri iki katagoride toplanabilir:

- Westergreen gibi birim sürede ne kadar çökme olduğuna dayanan yöntemler.

- Linzenmeier gibi birim çökmenin ne kadar sürede tamamlandığına dayalı yöntemler.

Bunun yanı sıra Landau-Adams, Molnar ve Frimberger metotları ile çocuklarda parmak ucundan deney hayvanlarında kulak venasından alınan kanla çalışan mikro sedimentasyon yöntemleri bulunmaktadır (4).

ESR patolojilere spesifik olarak değerlendirilebilir mi?

1966'lı yıllarda yapılan çalışmalarda makroglobulinlerdeki konsantrasyon artışının ESR değişikliklerine rol açtığı yolundaki veriler makromoleküllerin yapılarının her geçen gün netleşmesi ve daha objektif sonuçlar alınabilen duyarlı ve daha az süre gerektiren araçlar ve donanımların sağladığı olanaklar günümüz araştırmacılarınca yeniden önemseniyor (6).

ESR'nin gözle izlenmesi ve manual uygulamalar yerini elektronik ve komputere donanımlı ölçüm aygıtlarına bıraktıkça subjektivite sorununun ortadan kalkacağı ve yeni yaklaşımlara yol açacağı düşünülmektedir. Tıpta ağırlıklı ve yaygın kanı ve ESR'nin vücut ısı, nabız, lökosit sayım testi ve ölçümleri gibi nonspesifik olduğu yönünde olsa da bu ve benzeri nitelikte ESR tayin cihazları ESR'nin kalitatif ve kantitatif olarak belirlenmesinde önemli bir dönemi başlatacaktır (1, 2, 4).

Eritrosit sedimentasyonunun zamanla değişen seyrinin daha sık aralıklarla okunması, ve daha objektif okuma yöntemlerine geçilmesi ESR'ye yeni bir boyut getirme çalışmaları için gereklidir. Sedimentasyonda milimetrenin onda biri oranındaki değişiklikleri tesbit edebilen SEDİMAT 100 adı ile üretilen cihaz bir dakikalık aralıklarla ESR değişimlerini okuyabiliyor.

1992 yılında Çinli araştırmacılar ilginç bir yöntem

kullanarak agregasyon-sedimentasyon aşamalarında eritrosit membranı elektrik iletimini yazdırarak ESR ölçümü gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (13).

ESR'nin diferensiyel bir özelliğe sahip olabileceğine ilişkin yayınlarla artık sıkça karşılaşılabilir. 1990' da New York'ta yapılan bir çalışmada araştırmacılar plazma konsantrasyonunda -ESR'nin yükselmesinde etkili- serum proteinlerinin, konsantrasyonundaki artışın analizi ile ESR'nin yükselmesindeki patolojinin, bu proteinlerin ölçümleri ile bulunabileceğini öne sürmüşler, ve savlarını yüzlerce kanserli hastada deneyerek kanıtlamaya çalışmışlardır (8).

Konjestiv kalp yetmezliğinde eritrosit sedimentasyon hızını araştırmak için yapılan çalışmada araştırmacılar, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda ESR'nin hastalıkla anlamlı bir korelasyon içinde seyrettiği, hastalığın klinik bulgularını destekleyerek tanıda etkili olabileceğini bildirmişlerdir (5).

Araştırmacılar, dev hücreli arteritislerin (DHA) diagnozunda ESR'nin anlamlılığının araştırıldığı çalışmada, DHA'ya yatkınlığı düşünülen 40 hastada, klinik bulgular ve ESR'nin yardımı ile %76.7 doğru tanıya ulaşılabildiğini bildirmektedir (18, 20). Kesin teşhise biyopsi ile ulaşılan bu hastalarda viskozitesinin yükselmiş olması, ESR'lerinin de anlamlı olarak artabileceğini aklı getirmektedir. Otörler bu veriler doğrultusunda kendilerini ön tanıya götüren başlıca faktörlerden birinin ESR sonuçları olduğunu ileri sürmektedirler (18, 20).

YYÜ Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran bireylerden romatoid artrit tanısı konulan 19, tüberkülozlu 13 ve sağlıklı 14 kişinin ESR'lerinin beş dakika aralıklarla kaydedildiği çalışmada grupların ESR diyagramları istatistiksel anlamlı şekilde gruplara spesifik bulundu ($p < 0.001$) (23).

Sonuç olarak; anlaşılan o ki, çok kısa bir süre sonra klasik ESR belirleme metodları yerini çağdaş ESR yöntemlerine bırakacaktır. Sedimentasyonu oluşturan ve etkileyen faktörler büyük ölçüde belirlendiğine göre bu faktörlerin patolojiler, nonpatolojik hastalıklar ve fizyolojik oluşumlarla bağlantıları kurularak sedimlerin farklılaşmalarını spesifik olarak düşünülebilen programlar yapılabilir. ESR'nin bize sunduğu değerli ipuçlarının önemini daha hassas yaklaştığımız takdirde daha iyi anlayabileceğimizden kuşku duymuyoruz (2, 17, 18, 24, 25).

Kantitatif değerlendirmenin yanı sıra ESR'nin kalitatif nitelikleri önemsenerek hız grafilerinin değerlendirilmesi bu yönde atılmış önemli bir adım olacaktır. Bu adımı, ESR'yi daha sık aralıklarla daha hassas okuyan bilgisayar donanımlı cihazların yaygın olarak kullanılması izlerse yılların klasik testi ESR yeniden keşfedilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Mayer J., Pospisil Z., Litzman J.: The Mechanism of erythrocyte sedimentation in Westergreen's examination. *Biorheology*, 29; 261-271. USA 1992.

2. Imai K., Suzuki T.: The significance of erythrocyte sedimentation rate as a prognostic factor for patients with prostate cancer, *Jpn. J. Cancer Res.* 81, 971-974 October 1990.
3. Long M., Toyoma Y.: Effect of electric field on erythrocyte sedimentation rate II. Dependence on electric current. *Biorheol.*, 27:769-777, USA, 1990.
4. Wintrobe's Clinical Hematology Vol I, p 80-81 London, 1993.
5. Mahoney C., Ferguson J., Fischer C.: Red cell aggregation and the echogenicity of whole blood. *Ultrasound in Med & Biol.* Vol.18, pp 579-586, USA, 1992.
6. Kaliner A.: On the temporal development of erythrocyte sedimentation rate using sealed vacuum tubes. *Am. J. Hematol.*, 37, 1186-189, 1991.
7. Caswell M., Stuart J: Evaluation of a 200 mm long vacuum aspiration tube for measurement of erythrocyte sedimentation rate. *J Clin Pathol.*, 44, 429-230, 1991.
8. Ruhenstorh-Bauer G., Schedler K., Scherer R., Vesterberg O.: On the possibility of differential diagnosis at elevated erythrocyte sedimentation rate by analysis of the concentrations of blood plasma proteins, *J Clin. Chem. Clin. Biochem.*, Vol 28, 845-850, 1990.
9. Hanger Fracp H C.: Erythrocyte Sedimentation Rates in The Elderly. *NZ Med J.* 104: 134-6, 1991.
10. Dinant G.J., Habets GPA.: Discriminating ability of plasma viscosity and erythrocyte sedimentation rate. University of Limburg. 1992.
11. Gaedeke Norris M. K.: Assessing erythrocyte sedimentation rate. *Nursing Magazine* June, pp 28, 1991.
12. Debranın C.O.: On the erythrocyte sedimentation rate. *Medical Hypotheses.* 34, 2661, UK, 1991.
13. Zong Yao W.: A study of RBC aggregation-sedimentation with conductivity method. *Sci. China* Vol. 35, (8), 1992.
14. Reinhart W. H., Singh A.: Erythrocyte aggregation: The roles of cell deformability and geometry. *European J. Clin. Invest.* 20, 458-462, 1990.
15. Reinhart W. H., Singh A.: The influence of fractions of abnormal erythrocytes on aggregation. *European J. Clin. Invest.*, 21, 597-600, 1991.
16. Kallio T.: Assessment of blood echogenicity as an alternative measure to sedimentation rate. *B M J.* Volume 303 13, July 1991.
17. Walter H., Eugene J.K., Louie W. : Partitioning of cells in dextranpoly aqueous phase systems. *J. Chromatograp.*, 542, 397-411, 1991.
18. Christopher M., Carlos A., Walter L., Kevin M.: Temporal arteritis with low ESR. *Arteritis and Rheumatism*, 34(12), 1991.
19. Dinant G. J., Knottnerus J. A., Van Wesrck J.: Discriminating ability of the ESR, *British J. General Pract.*, Vol 41, 363-370, 1991.
20. Brittain G. P.H., McIlwaine G. G., Bell J. A., Gibson J. M.: Plasma viscosity or ESR in the diagnosis of giant cell arteritis, *British J. Ophthalmol.*, Vol 75, pp 656-659, 1991.
21. Jan K, M and Chien S.: Role of surface electric charge in RBC interactions, *J. Gen. Physiol.*, 66 1 638-653, 1973.
22. Konuk T.: *Pratik Fizyoloji*, sayfa 77-80, Ankara 1987.
23. Ercan M., Tekeoğlu İ., Öztürk G., Aslan R.: ESR'nin tüberkülozlu, romatoid artritli ve normal deneklerde analitik incelenmesi ve ESR'nin diagnostik değeri, *Van Tıp Derg.*; 1(2):15-18, 1994.
24. Ercan M., Öztürk G.: Kan viskozitesi ve patolojik ilişkileri, *Türk Hematol. Onkol Derg* (1996)'da baskıda.