

# AKUT FAZ REAKTANLARI

Dr. Gökhan KESER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Romatoloji, İzmir

**N**edeni ne olursa olsun, vücudumuzda sistemik bir inflamasyon (yangı) geliştiğinde, başta interlökin (IL)-6 olmak üzere, IL-1 ve tümör nekroz faktör (TNF)- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle, karaciğerden, akut faz proteinleri (reaktanları) olarak bilinen 30 kadar protein sentezlenerek dolaşıma salınır ve bu proteinlerin serum düzeyleri yükselir. Akut faz proteinlerinin sentezinden sorumlu sitokinlerin başlıca sentez yeri, inflamasyon alanındaki makrofajlardır; ama fibroblast ve endotel hücrelerce de üretilirler. Akut faz proteinlerinin başlıca sentez yeri karaciğer olmakla birlikte, monosit ve makrofaj dizini hücrelerin de, çeşitli kompleman komponentleri ve  $\alpha$ 1-antitripsin gibi akut faz proteinlerini üretebileceği gösterilmiştir.

Akut faz nitelmesine karşın, akut faz proteinleri kronik inflamasyonda da vardır. Akut faz proteinleri, pozitif ve negatif akut faz proteinleri olmak üzere ikiye ayrılır:

## 1) Pozitif akut faz proteinleri

Inflamasyon sonucunda düzeyi artan pozitif akut faz proteinleri'nin en önemlileri; C-Reaktif protein (CRP), fibrinojen, ferritin, serum amiloid A (S-AA) proteini,  $\alpha$ -1 antikom tripsin,  $\alpha$ -1 antitripsin, haptoglobülin ve seruloplazmindir. Pozitif akut faz proteinleri, yangının düzeyini yansıtan göstergelerdir ve vücutta bir şeylerin ters gittiğini gösterirler. Yalnızca sistemik otoimmün inflamatuvar romatolojik hastalıklarda değil, enfeksiyonlarda ve malignitelerde de, serum düzeyleri yükselir. Yani, akut faz proteinleri her hangi bir patoloji için özgül olmayan göstergelerdir. Bu nedenle, akut faz proteinleri yüksek olan bir hastada, hekimin öncelikli görevi bu yüksekliğin nedenini araştırmak ve bulmaktır. Akut faz yanıtları yüksekliğinin nedeni olabilecek bir malignite veya enfeksiyöz bir patoloji ısrarla bulunamıyorsa, bu durumda sistemik otoimmün inflamatuvar patolojiler ön plana çıkacaktır. Konuya romatolojik açıdan yaklaşırsak, romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik nekrotizan vaskülit ve benzeri çeşitli hastalıklarda akut faz yanıtlarının yükselmesi beklenir. Dolayısıyla, bu ve benzeri patolojilerin düşünüldüğü bir olguda, akut faz yanıtlarının yüksekliği, tanıyı destekler. Ancak, akut faz yanıtları sadece kuşku bir tanıyı desteklemekle kalmaz; ayrıca zaten tanı almış hastalarda hastalık aktivitesini ve uygulanan tedaviye alınan yanıtı da gösterir.

## 2) Negatif akut faz proteinleri

Yangıda düzeyleri artan pozitif akut faz proteinleri dışında, yangı sırasında sentezleri ve sonuçta düzeyleri azalan akut faz proteinleri de vardır. Negatif akut faz proteinlerinin başlıcaları; albümin, prealbümin, transferrin ve retinol bağlayıcı proteindir.

## C-Reaktif Protein (CRP)

Akut faz proteinlerinin prototipidir. Pentamerik bir protein olup, tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur. Pnömokokların "Capsul" antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. Aslında çok çeşitli bakteri, mantar ve parazitlerin hücre duvarlarındaki polisakkaridlere bağlanabilir. Klasik kompleman yolunu aktive edebilir ve hem pro hem antiinflamatuvar yolaktaki immün sistem hücrelerinin Fc- $\gamma$  reseptörlerine bağlanarak onlarla etkileşerek, davranışlarını modüle edebilir. Böylece CRP, bağlandığı mikroorganizmaların immün sistem tarafından yok edilmesini kolaylaştırır. CRP, doğal ve kazanılmış immünite arasında bir köprü kurar ve erken ve etkin bir inflamatuvar yanıt sağlayabilir. Diğer yandan, CRP özellikle, doku yıkımı alanlarında açığa çıkan fosforilkolin ve diğer fosfolipidlere ve histon proteinlerine de bağlanabilir.

CRP normal insan serumunda, 0.5 ng/dl gibi çok düşük değerlerde. Yangının ortaya çıkışından yalnızca 6 saat kadar sonra, serum düzeyi yükselmeye başlar. En yüksek düzeyde bile, yıkımı değişmediği için, serum CRP düzeyini belirleyen tek şey, hepatositlerden sentez hızıdır. Yarı ömrü kısa olduğu için, inflamasyon sonlanınca, hızla normale döner. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetinden etkilenmemesi, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden (dolayısıyla mono veya poliklonal gamapatiden) etkilenmemesi CRP'nin üstünlükleridir.

CRP serum düzeyindeki 0.2-1 mg/dl gibi hafif artışlar minör inflamasyonu gösterir ve obezite, sigara içimi, diyabet gibi faktörler bile bu şekilde hafif düzeyde artışlara neden olabilir. CRP'nin yükselmesine neden olan çok sayıda patoloji olmasına karşın, 100 mg/dl ve üzeri çok yüksek serum düzeyleri varlığında ilk akla gelmesi gereken bakteriyel enfeksiyonlardır. Diğer bir anlatımla, hastada sistemik vaskülit tanısı bile olsa, bu kadar yüksek düzeylerin varlığında, sekonder bakteriyel enfeksiyon olasılığı mutlaka dışlanmalıdır.

## Fibrinojen

Hemostazda, doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemlidir. Plazma düzeyi 200-400 mg/dl'dir. Akut faz yanıtı olarak ilk düşünülecek test değildir. Yangıda geç yükselmesi, yarı ömrü uzun olduğu için yangı geçtikten sonra hemen düşmemesi, donmuş plazmada stabilitesinin bozulması ve bu nedenle saklanmış plazmada bakılamaması, dezavantajlarıdır. Yangıda fibrinojen düzeyinin yükselmesi, eritrosit sedimentasyon hızındaki yükselmeden sorumlu faktörlerden biridir.

## Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Akut faz proteinlerindeki artış ve sonuçta inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir laboratuvar testidir. Bu

testin ana prensibi, 0.4 cc sitrat ile 1.6 cc kanın karıştırılması ve bu karışımdaki eritrositlerin bir saat içinde, Westergreen tübündeki çökme miktarının saptanmasıdır. Erkeklerde saatte 15 mm'ye, kadınlarda da saatte 20 mm'ye kadarki değerler normal kabul edilir. Bununla birlikte, ESH yaşla artar. Kaba bir formülle, erkeklerde yaşın yarısına kadar olan ESH değerlerinin normal olduğu kabul edilebilir. Kadınlarda ise, hastanın yaşına 10 eklenerek bulunan rakamın yarısına kadar olan değerler  $(Yaş+10)/2$  normal kabul edilebilir.

İnflamasyon varlığında ESH'nın artmasından, kanda düzeyi yükselen fibrinojen,  $\alpha$ -2 makroglobülin ve immünglobülinler ön planda sorumludur. Bu nedenle, mono ve poliklonal gamapatilerde, ESH yükselir. ESH'ni etkileyebilen diğer bir olay da, eritrositlerin sayısı, şekli ve boyutudur. Eritrosit sayısının azalması, genel olarak ESH'nda artışa yol açar. Buna karşılık; orak hücreli anemi ve herediter sferositoz gibi anemilerde ESH yükselmez. Hepatik ve kardiyak yetmezlik gibi patolojilerde ve polistemide ise ESH düşüktür.

ESH, plazma fibrinojen düzeyine bağımlı olduğu için, CRP'e göre daha geç yükselir ve düzelmesi de daha uzun sürede olur. ESH'nın yavaş yükselmesi ve patoloji geçtikten sonra da yavaş normale dönmesi, yaş, cinsiyet, tokluk, gebelik gibi çeşitli faktörlerden etkilenmesi ve saklanmış örneklerde bakılamayışı dezavantajlardır. Benzer şekilde, ESH eritrosit sayısından, serum protein düzeyinden ve romatoid faktör (Rf) titresinden de etkilenir. Ancak, eritrosit sayısından, serum protein düzeyi ve Rf titresinden etkilenme ancak farklı hastaların karşılaştırılmasında bir dezavantaj yaratır. Oysa, aynı hastanın zaman içinde yapılan ESH ölçümlerinde, bu dezavantaj aslında avantaj dönüşür. Örneğin vaskülit tedavisi ile o hastanın anemisi düzeldikçe, poliklonal gamapatisi veya Rf titresini azaldıkça, ESH da düşecektir. Yani, ESH'nın vaskülit aktivitesindeki değişime duyarlılığı iyidir. Çeşitli dezavantajlarına karşılık, ESH'nın üstünlüğü, çok basit ve ucuz bir test olması ve kolay bakılabilmesidir.

Özellikle yaşlı hastalarda, örneğin polimiyaljiya romatika veya dev hücreli vaskülit (DHV) olgularında, hastalık aktivitesini yansıtmada, CRP ESH'ndan daha duyarlıdır. Ancak, özellikle bazı DHV ve Takayasu arteriti olgularında, hastalık aktif olmasına karşılık, CRP ve ESH değerlerinin normal bulunabileceği unutulmamalıdır. Yani, özellikle bu iki vaskülit grubunda, hastalık aktivitesini ve İnflamasyonu yansıtmada, CRP ve ESH her zaman güvenilir değildir.

### Plazma Viskozitesi (PV)

ESH gibi özellikle plazma fibrinojen değişiminden etkilenir ve ESH gibi, inflamasyona yanıtta benzer davranışa sahiptir. Yaş, cinsiyet, eritrosit sayısı ve büyüklük ve morfolojisi gibi faktörlerden etkilenmemesi ESH'na üstünlüktür. Yaşlıda bir miktar artabilir. Ayrıca saklanan örneklerden de çalışılabilir. Bu nedenlerle, ESH'nın yerine kullanımı giderek yaygınlaşan bir ölçüm olduğu söylenmektedir. PV, viskometre ile hızla ölçülebilmekte ve sonuç 1.5-1.9 viskozite ünitesi olarak verilmektedir. Sistemik vaskülitlerde PV'nin artması beklenir.

### Serum Amiloid A (SAA)

Aslında yüksek dansiteli bir apolipoprotein olup, CRP'ye benzer şekilde, IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle hepatositlerden sentezlenir. Aslında tüm akut faz reaktanları arasında, akut inflamasyonda serum düzeyi en hızlı yükselen ve en güvenilir akut faz proteindir. İnflamasyon

sona erdiğinde de, düzeyi hızla normale döner. Ancak tüm bu üstünlüklerine karşılık, bakılmasının çok zor ve pahalı olması nedeniyle rutin uygulamada çok yaygın kullanılamaz.

Kronik inflamasyon sürecinde, uzun yıllar sonrasında gelişebilen ve reaktif (sekonder) amiloidoz olarak da bilinen AA tipi amiloidozdan da aslında seum düzeyi yıllarca yüksek seyreden SAA sorumludur. AA amiloid fibrilleri, dolaşımdaki SAA'nın parçalanmasıyla oluşan bazı fragmanlardan türer.

### Ferritin

Normal insanda depo demirini yansıtır. Normal değerleri; erkeklerde 27-329 ng/ml, kadınlarda 9-125 ng/ml'dir. Karaciğer hasarında ve hematolojik malignitelerde de yükselmekle birlikte, inflamasyon varlığında pozitif akut faz yanıtı olarak yükselir. Serum ferritin düzeyinin yükseldiği en iyi bilinen sistemik inflamatuvar hastalık erişkin Still hastalığı olmakla birlikte, sistemik vaskülitlerde de ferritin düzeyinin yükselmesi beklenir.

### Serum Protein Elektrofrezisi (SPEP)

Pahalı, ama akut faz yanıtını doğrudan ölçen bir testtir. Serum proteinlerinin fiziksel özelliklerine göre ayrılması söz konusudur. Pozitif elektroda en yakın ve aynı zamanda en büyük olan bant albümin'dir. Sonraki 5 bant ise sırasıyla alfa-1 ( $\alpha$ -1), alfa-2 ( $\alpha$ -2), beta-1 ( $\beta$ -1), beta-2 ( $\beta$ -2) ve gama ( $\gamma$ ) bantlarıdır. Her bir bantın içerdiği başlıca proteinler:

- $\alpha$ -1 bandı  $\Rightarrow$   $\alpha$ 1-antitripsin, tiroid bağlayıcı globülin, transkortin
- $\alpha$ -2 bandı  $\Rightarrow$  seruloplazmin,  $\alpha$ -2 makroglobülin, haptoglobülin
- $\beta$ -1 bandı  $\Rightarrow$  transferrin
- $\beta$ -2 bandı  $\Rightarrow$   $\beta$ -lipoproteinler
- $\gamma$  bandı  $\Rightarrow$  İmmünglobülin (Ig)'ler

Ancak; IgA, IgM ve bazen IgG ve kompleman proteinleri beta bandında bulunabilir. CRP ise, beta ve gama bantları arasındaki alanda bulunur.

İnflamasyondaki tipik SPEP örneği  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 ve  $\gamma$  bantlarında artış; albumin bandında azalış şeklindedir.

SPEP'de  $\gamma$  bantındaki artış monoklonal ve poliklonal olabilir: Sistemik inflamasyonda, etyoloji kronik bir enfeksiyon veya otoimmün bir patoloji ise genelde poliklonal bir artış beklenir. Burda kastedilen şey, farklı B lenfosit ve sonuçta plazma hücre klonlarının aktivasyonu sonucunda farklı klonlardan üretilen Ig'lerin varlığıdır. Böylece, bu Ig'lerin elektroforetik ortamda göçleri de farklı hızda olacağı için tabanı geniş ve daha sığ bir artış gözlenir. Oysa, multiple miyelom ve benzeri plazma hücre diskrazilerinde, tek bir klondan köken alan aynı doğada çok sayıda Ig üretileceği ve bunların hepsi elektroforetik ortamda aynı noktaya göçedeceği için, dar tabanlı ve sivri bir artış gözlenir.

### Hepsidin

Karaciğerde sentezlenen ve daha yenilerde tanımlanan bir pozitif akut faz proteindir. İnflamasyon sürecinde düzeyi artan hepsidin, demirin hem gastrointestinal sistemden emilimini, hem de makrofajlardan salınmasını ve dolayısı ile kullanımını engeller. Sonuç olarak, kronik inflamasyonda ortaya çıkan, kronik hastalık (inflamasyon) anemisine katkıda bulunur.

### Kompleman proteinleri

Pratik uygulamada, serum C3 ve C4 kompleman düzeylerine bakılmasının temel nedeni, C3 ve C4 düzeylerinde

oluşabilecek düşmeleri saptamaktır. Çünkü, özellikle patogenezinde immün kompleks oluşumu ve aktivasyonu olan sistemik lupus eritematozus ve bazı sistemik vaskülitlerde, immün kompleks oluşum sürecinde kullanılmaya ve tükenmeye bağlı olarak serum C3 ve C4 düzeyleri düşük bulunabilir. Doğal olarak, düşük C3 ve C4 düzeyleri bu hastalıklarda aktivasyonu gösterir.

Ancak bazan da, serum C3 ve C4 düzeylerinin yüksek bulunması olasıdır. Bunun nedeni, aslında C3 ve C4 proteinlerinin aynı zamanda birer pozitif akut faz protein olmasıdır. Yani, sistemik inflamasyon varlığında, serum C3 ve C4 düzeyleri artabilir ve bu durum klinisyenin kafasını karıştırabilir. Fakat, serum C3 ve C4 protein düzeylerinde inflamasyona bağlı artışın çok yavaş olması ve düzeylerin harcanmaya bağlı olarak da düşmesi nedeniyle, serum C3 ve C4 düzeylerinin günlük uygulamada akut faz reaktanı olarak kullanımı pratik değildir ve bu amaçla kullanılmazlar.

### **Proinflamatuvar sitokin ve solubl adezyon molekül serum düzeyleri**

Akut faz yanıtını çok iyi yansıtmasına karşılık, kısa yarı ömürleri, bloke eden faktörler ve doğal inhibitörlerinin varlığı ve teknik ve parasal nedenlerle günlük uygulamada uygun değildirler.

### **Kaynaklar**

1. Kushner I, Ballou SP: Acute Phase Reactants and the concept of inflammation. Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS (eds). Kelley Textbook of Rheumatology 8. Baskı, 2008, sf:676-776.
2. Paulus HE, Brahn E. Is erythrocyte sedimentation rate the preferable measure of the acute phase response in RA? J Rheumatol 2003; 31:838-840
3. O'Connel TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. Am Fam Physician 2005; 71:105-12.
4. Means RT. Hepcidin and cytokines in anemia. Hematology 2004; 9(5/6):357-62.