

## BÖLÜM 2

# KEŞFİ, YAPISI VE SIRA DIŞI FONKSİYONLARI İLE YÜKSEK DUYARLIKLIL C-REAKTİF PROTEİN (hsCRP) VE SAĞLIK BİLİMLERİNDE YENİ KULLANIM ALANLARI

Dr. Öğr. Üyesi Hasan Basri SAVAŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

### CRP

CRP, akut hastalık döneminde serumda var olan ve S. Pnömoni'nin hücre duvarındaki c-polisakkarid'e bağlanabilen, ilk olarak 1930'da tanımlanan bir maddedir. 1941 yılında, bir protein olduğu kanıtlandı ve bu proteine c-reaktif protein (CRP) adı verildi. CRP, Pentamer yapılı, halkasal beş eşit alt birimden oluşan, 120 kDa ağırlığında bir maddedir (1). CRP, karaciğerde üretilmektedir ve bir akut faz proteindir (2). CRP ölçümü için yapılan ilk çalışmalar, yarı kantitatif presipitat testleri idi. Ama takip eden tanımlamalar ve güvenilir serum antikorlarının yapılması sayesinde; Oldukça spesifik, sensitif ve tekrarlanabilir, kantitatif metotlar oluştu. İlk akut faz reaktanı (AFR) olan CRP; konsantrasyonunda büyük artışlarla klinikteki birçok durum için bir gösterge olmaktadır (3). Önce, CRP, komplemanı, C1q'dan başlatarak, klasik yol ile aktive eder. Antikorlar gibi, CRP, inflamatuvar reaksiyona cevap gibi, opsonizasyon, fagositoz ve lizisi başlatabilir (4). Belki de

---

<sup>1</sup> Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Alanya, Antalya

CRP'nin ana rolü; potansiyel olarak toksik olan ve kendiliğinden oluşan maddelerin doku hasarını önlemek, onları bağlamak, detoksifiye etmek veya kandan temizlemektir. CRP, opsonizasyon sürecinde metabolize edilir. C-reaktif protein, AFR'nın en sensitif olanlarından biridir.

### **CRP'nin klinikte kullanımları**

Akut MI sonrası, stres, travma, infeksiyon sonrası, inflamasyon ve cerrahi sonrası, tümöral faaliyetlerde sonrasında, CRP çok büyük artışlar gösterebilir. Artış 24-48 saat içinde gerçekleşir ve normalin 2000 katına çıkan değerler görülebilir (5). Artış non-spesifiktir. Klinik hikâye olmadan yorumlanamaz. Hatta değerlendirme yapılırken, önceki CRP değerleri ile de karşılaştırma yapılmalıdır. Kordon kanı normalde çok düşük CRP düzeyine sahiptir. (1-35 mikrogram/dL) Ama intrauterin infeksiyonlarda çok yüksek düzeylere çıkabilir. (260000 mikrogram/dL). Travmada ve majör cerrahilerde CRP 2-3 hafta yüksek seyrettiğinden, hasta takibinde kullanımı önemini yitirmektedir. Sigara kullanımı hem hsCRP seviyelerini yükseltir hem de sempatovagal dengeyi bozar (6).

### **CRP ve hsCRP ölçümünde yeni metotlar**

CRP ölçümünde daha önceleri konvansiyel immunassay yöntemleri kullanılmaktaydı. Daha hassas olan, mikropartikül yakalama enzim immunassay, lateks enhanced türbidimetri, lateks enhanced nefelometri gibi yeni yöntemlerin gelişmesi sayesinde ölçümün alt sınırı çok düşmüştür (7). CRP'nin referans aralığı; 100-500 mikrogram/dL'dir. hsCRP tanımı ise; 30 mikrogram/dL'nin altındaki CRP ölçümlerini tanımlar (8). Laboratuvar pratiğindeki ölçümlerde, CRP ve hsCRP ayrı kitler kullanılarak yapılır.

## Kalp Damar Hastalıklarında hsCRP Kullanımı

CRP ilk olarak enfeksiyon hastalarını değerlendirmek üzere bir akut faz reaktanı olarak geliştirildi. Şimdi görülmüştür ki düşük konsantrasyonlu CRP değerleri ('high sensitive' veya hsCRP olarak da adlandırılır.) aterosklerotik sürecin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (9). hsCRP'nin tekrarlanırlığı araştırılmış ve % 63 olarak, Kolesterolle yakın bir değerde bulunmuştur. hsCRP'nin ölçülebilir stabilite olduğu sonucuna ulaşılmıştır (10). Akut ve kronik aterosklerozun her ikisi de inflamatuvar bir süreç içerirler. Bu inflamatuvar süreçler süreç içinde; tissue necrosis factor (TNF) ve Interleukin 1 (IL-1) uyarılır. Bunların IL-6'yı uyurup KC'den CRP salınmasına neden oldukları düşünülür (11). Şu anda açıktır ki; CRP, inflamatuvar ve protrombik cevabı kendiliğinden arttırabilir. Aterosklerotik risk değerlendirmesi yapılacak hastalarda, hsCRP'yi, hesaplanmış LDL sonuçları ile birlikte kullanmak, risk tahmini ve önlem açısından faydalı olabilir. Başka bir risk unsuru olmayan hastalarda rutinde; hsCRP ile risk taraması yapılması önerilmemektedir (12). Bunlara rağmen, LDL mi, yoksa hsCRP mi iskemik kalp hastalıklarını önceden tahmin edebilmek ve kestirebilmek için daha değerlidir? Diye karşılaştırıldığında, hsCRP'nin, LDL'den daha değerli bir prediktif parametre olduğu görülmektedir (13). hsCRP ile HDL arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki, hsCRP ile LDL kolesterol, trigliserit ve total kolesterol arasında aynı yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (14). 3 mg/L'nin üstündeki CRP değerleri kardiyak riskin arttığını göstermektedir. 1-3 mg/L arası orta risk, 1 mg/L'nin altındaki CRP değerleri, ateroskleroz açısından düşük risk olarak değerlendirilir. Akut Koroner Sendromla (AKS) gelen hastalarda ilk ölçülen hsCRP değeri uzun süreli prognoz ve olaysız sağ kalım açısından önemlidir (15). AKS'da, Kardiyak Troponinlerin ölçümü, kısa süreli prognoz göstergesi olabilir. hsCRP ölçümü ise uzun süreli prognozu gösterir (16). Serum Amiloid Protein A,

hsCRP ile sinerjistik olan bir akut faz proteindir. Fakat kullanımı hsCRP'den daha azdır. Sıklıkla hsCRP ile birlikte kullanılabilir (7). Yaşlı hastalarda, hsCRP'nin yaşa bağlı olarak daha yüksek değerlerde olduğu gösterilmiştir. hsCRP; ucuz, standardize edilmiş ve geniş bir kullanıma sahip olması nedeniyle yaşlı bireylerde, endotelialdisfonksiyona bağlı olarak yükseldiğinden, bir belirteç olabilir (18). Psöriyazisin artmış kalp-damar hastalıklarında artmış riske eşlik ettiği gösterildi. Fakat hafif ve orta şiddetli psöriyazis vakalarında, hsCRP artışı ile Psöriyazis arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (19).

Neticede, ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişki net olarak aydınlatılmıştır (20). Bu ilişki sayesinde kardiyak olayları belirlemede, hsCRP'nin önemli bir rolü olduğu sonucu ortaya koyulmuştur (21, 22). Polikistik Over Senromunda (PCOS), kronik inflamasyon bulguları ortaya çıkmaktadır. hsCRP değerleri artmıştır. Bu durumun sonucu olarak, PCOS'lu hastalarda, kardiyovasküler hastalık riskini arttıran düşük seviyeli hsCRP artışı tespit edilmiştir (23).

### **Klinikte hsCRP kullanımını için yapılan diğer çalışmalar**

Depresif bozukluğu olan hastaların hsCRP değerleri ölçülmüş ve depresif hastaların hsCRP değerlerinde, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (24). İnme ile hsCRP arasındaki ilişki incelenmiş ve % 95 güven aralığında, 1.9 (1.1-3.3) arasında görece risk ortaya konulmuştur. Yüksek hsCRP düzeyleri, inme riski artışı ile ilişkili bulunmuştur (25). Periferik damar hastalıkları açısından yapılan beş yıllık takipte, periferik damar hastalığı gelişen grubun hsCRP değerleri, periferik damar hastalığı değişmeyen grubun hsCRP riskinden daha yüksek bulunmuştur (26). Metabolik sendrom tanısı olan hastalarda hsCRP değerleri daha yüksek çıkmaktadır. Bu hastalarda aort esnekliği

azalmaktadır. Arteriyel sertlik ortaya çıkmaktadır (27). Psödo-eksfoliatif Glokom (PEXG) hastalarında, hsCRP düzeyi, Primer Açık Açılı Glokom (PAAG) grubundan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ( $p<0.01$ ) (28). Kemik spesifik alkalen fosfataz ile hsCRP arasında pozitif korelasyon tespit edilmesi sebebiyle, hsCRP'nin kemik turnover için bir gösterge olabileceği düşünülmüştür (29). Diabetes Mellitus (DM) tanısı almış hastalar üzerinde Diyabetik Ayak açısından yapılan incelemede, ülser gelişen hasta grubunda, ülser gelişmemiş hastalara göre daha yüksek hsCRP değerleri tespit edilmiştir (30). Miadından önce yenidoğanlarda (pretermelerde), hsCRP'nin, serum Amiloid A ile birlikte kullanılması, pretermelerin bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarına daha iyi tanı konulmasına ve izlemlerinin daha iyi yapılmasına imkân sağlamaktadır (31).

## SONUÇ

CRP ve hsCRP, bütün bu gelişmelerin ışığında, her geçen gün klinik branşların daha çok ilgisini çekmektedir. 2003 yılı ile 2006 yılı arasında yapılan karşılaştırma sonucu hsCRP ölçüm sayısının üç kat arttığı tespit edilmiştir. hsCRP'nin kullanımı arttıkça, daha ucuz olan ve daha yüksek değerleri tespit edebilen CRP ile ölçülebilecek değerlerde de yanlış bir kullanımla hsCRP tercih edilmiştir. Oysa basamaklı ölçüm yapılırsa ve önce CRP tercih edilirse, sonuç CRP'nin tespit edebileceği aralıkların altında ise hsCRP ölçümü yapılması daha akılcı olacaktır (32).

## KAYNAKLAR

1. John Bernard Henry. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 21. Baskı. W.B. Saunders (2001). Richard A. McPherson, Chapter 13: 249-263.
2. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. J Biol Chem 2004;279:48487-90
3. Edward T.H. (2004-06-01). "CRP as a Mediator of Disease". *Circulation* 109 (21\_suppl\_1): II-11-14.

4. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct pro inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
5. Aylin Yıldırım, Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP), *Türk Kardiyol Dern Arş – Arch Turk Soc Cardiol* 2005; 33:360-371
6. Ömer Alyan, Fehmi Kaçmaz, Özcan Özdemir, Zülküf Karahan, Dr. Tunçay Taşkesen, Hikmet İyem, Sait Alan, Aziz Karadede, Erdoğan İlkey, Sigara içenlerde artmış yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeyleri ve bozulmuş otonomik aktivite, *Türk Kardiyol Dern Arş – Arch Turk Soc Cardiol* 2008; 36:368-375
7. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000;46: 461-468.
8. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4. Edition, Elsevier Saunders, Page: 556.
9. Nader Rifai, Russell P. Tracy, Paul M. Ridker, Clinical Efficacy of an Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Assay, *Clinical Chemistry*, 1999; 45: 12:2136-2141
10. Ira S. Ockene Charles E. Matthews, Nader Rifai, Paul M. Ridker, George Reed and Edward Stanek, Variability and Classification Accuracy of Serial High-Sensitivity C-Reactive Protein Measurements in Healthy Adults, *Clinical Chemistry*, 2001; 47: 3: 444-450.
11. Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann N Y Acad Sci* 1995;762:102-7
12. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-52
13. Datta S, Iqbal Z, Prasad KR. Comparison Between Serum hsCRP and LDL Cholesterol for Search of a Better Predictor for Ischemic Heart Disease. *Indian J Clin Biochem*. 2011 Apr;26(2):210-3. Epub 2011 Jan 19.
14. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Zhu S, Toyoshima H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int Jour Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(4): 443-9.
15. Teoman Kılıç, Ertan Ural, Gökhan Öner, Tayfun Şahin, Metehan Kılıç, Şadan Yavuz, Muhip Kanko, Göksel Kahraman, Ulaş Bildirici, Kamil Berki, Dilek Ural. Akut koroner sendromlu hastalarda yüksek duyarlı C-reaktif proteinin uzun dönem prognozu belirlemede hangi kestirim değeri daha değerlidir? *The Anatolian Journal of Cardiology* 2009; 9(4):280-289

16. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4. Edition, Elsevier Saunders, Page: 1633
17. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Callif R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome; a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:916-24
18. Güler Buğdaycı, Arife Polat Düzgün, Yüksel Koca, Sevilay Sezer, Turan Turhan, Metabolik Sendromu Olan Ve Olmayan Yaşlı Bireylerde Hs-Crp'nin Önemi, *Türk Geriatri Dergisi*, 2005, Cilt 8, Sayı 2, Sayfa(lar) 057-060
19. Didem Didar Balcı, Zafer Yönden, Çiğdem Asena Doğramacı, Nizami Duran Hafif ve Orta Şiddetli Psoriasis Hastalarında Serum Yüksek Sensitif C Reaktif Protein ve Homosistein Düzeyleri, *TURKDERM*. Yıl: 2009 Cilt: 43 Sayı: 2 53-57
20. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
21. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103: 1194-7.
22. Aylin Yıldırım, Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP), *Türk Kardiyol Dern Arş – Arch Turk Soc Cardiol* 2005; 33:360-371
23. Deniz Kanber Açar, Pervin Vural, Cemil Akgül. Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Kronik İnflamasyon Belirteçleri Olan Hs-Crp, Sıcam-1, Svcam-1 Ve Se-Selektin Düzeyleri, *İst Tıp Fak Derg* 2010; 73:4
24. Havva Cilan, Oktay Oymak, Tayfun Turan, Bayram Yıldız, Zaliha Candan, Cengiz Utaş. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde Diyaliz Tedavisi Gören Hastalarda Beslenme Durumu ve Depresif Bozukluk. *Erciyes Medical Journal / Erciyes Tıp Dergisi*. 2009, Vol. 31 Issue 3, p237-243.
25. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke* 2001;32:2575-9.
26. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97:425-8.
27. Yeşim Güray, Meltem Refiker, Burcu Demirkan, Ümit Güray, Ayça Boyacı, Şule Korkmaz. Metabolik sendromlu hastalarda aort gerilimi ve esneyebilirliği, *Türk KardiyolDern Arş – Arch Turk Soc Cardiol* 2010;38(1):14-19
28. Çiğdem Tanrıverdi Coşkun, Psödoeoksfoliatif Glokom Ve Primer Açık Açık Glokomlu Olgularda Plazma Homosistein, HsCRP, Fibrinojen, Vitamin B12 Ve Folik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2009.

29. Kim BJ, Yu YM, Kim EN, Chung YE, Koh JM, Kim GS. Relation ship between serum hsCRP concentration and biochemical bone turnover markers in healthy pre- and post menopausal women. *ClinEndocrinol (Oxf)*. 2007 Jul;67(1):152-8.
30. Ahmad J, Zubair M, Malik A, Siddiqui MA, Wangnoo SK. Cathepsin-D, adiponectin, TNF- $\alpha$ , IL-6 and hsCRP plasma levels in subjects with diabetic foot and possible correlation with clinical variables: a multi centric study. *Foot (Edinb)*. 2012 Sep;22(3):194-9. doi: 10.1016/j.foot.2012.03.015. Epub 2012 May 3.
31. Lannergård A, Larsson A, Friman G, Ewald U. Human serum amyloid A (SAA) and high sensitive C-reactive protein (hsCRP) in preterm new born infants with nosocomial infections. *ActaPaediatr*. 2008 Aug;97(8):1061-5. Epub 2008 May 29.
32. Özben Özden Işıklar, Güneş Başol, Burcu Barutçuoğlu, Erkin Bozdemir, Ceyda Kabaroğlu, Zuhâl Parıldar, Işıl Mutaf, Dilek Özmen. Yüksek Duyarlılık C-reaktif Proteini Akılcı Kullanıyor muyuz? *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007; 5(1): 27-32