T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI 100 MM/SAAT ÜZERİ OLAN HASTALARIN TANILARININ, KLİNİK VE LABORATUAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. AYSEL KISHIYEVA

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025

T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI 100 MM/SAAT ÜZERİ OLAN HASTALARIN TANILARININ, KLİNİK VE LABORATUAR PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. AYSEL KISHIYEVA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. GÖKHAN TAZEGÜL

İSTANBUL 2025

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum ve emeği geçen saygıdeğer hocalarıma, Marmara Dahiliye asistanlarının manevi babası - saygıdeğer ağabeyim Uzm.Dr.Abidin Gündoğdu'ya, 4 yıllık asistanlık hayatımda yol arkadaşım, nöbet arkadaşım olan kıdemlilerime ve biricik çömezlerime teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte uyum, saygı ve sevgi içinde çalıştığım Marmara Dahiliye Ailesine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, manevi desteğini her zaman hissettiğim ve çalışmalarımda değerli fikirleriyle yol gösteren tez danışmanım kiymetli ağabeyim Sayın Doç. Dr. Gökhan TAZEGÜL'e teşekkür ederim.

4 yıllık asistanlık sürecimde aile olmayı başardığımız , kötü ve iyi günlerde yan-yana olduğumuz eşkidemlerime teşekkür ederim . Canlarım, iyi ki vardınız, iyi ki varsınız. Sizsiz bu 4 yıl güzel ve keyifli olmazdı .

Düştüğümde, üzüldüğümde, kırıldığımda beni teselli eden , motive eden , bana inanan, beni destekleyen, hayatımın her evresinde yanımda olan, sırdaşım, derttaşım, kardeşim, yol arkadaşım, meslektaşım olan, yeri geldiğinde eşsiz motivasyonlarıyla psikoloğum olan - canım arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ve tabi ki de en büyük teşekkür beni ben yapan, kazandığım tüm başarılarımın mimarları, tüm hayatım boyunca, mesleki hayatımın tüm aşamalarında beni desteklemekten hiç vazgeçmeyen, her zaman yolumu aydınlatan, motivasyon kaynağım, her şeyim, canım aileme - annem Nüşabe, babam Mahir, kardeşim Tahir Kıshıyeve teşekkür ederim. Sizi seviyorum. Hep var olun, hep yanımda olun.

Aysel Kishiyeva

Haziran 2025

İÇİNDEKİLER **Sayfalar**

ÖNSÖZ ……..……..……...…i

TABLOLAR DİZİNİ ……..……iv

KISALTMALAR VE SİMGELER……...…….……...vi

ÖZET……..……...…...ix

ABSTRACT…….……xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ …….……..1

2. GENEL BİLGİLER……...…….……..…...3

2.1.İnflamasyon……...……..…….....3

2.1.1.İnflamasyonun hücresel mediatörleri…….....4

2.1.2. İnflamasyonun humoral mediatörleri……...6

2.1.2.1. Kompleman sistemi…….6

2.1.2.2. Sitokinler ve kemokinler……...……6

2.1.2.3. İmmunoglobulinler …….....……8

2.2. Akut faz yanıtı ve akut faz reaktanları …….9

2.2.1. Eritrosit sedimentasyon hızı……10

2.2.1.1. Tarihçe...…..……..…….11

2.2.1.2. ESH patofizyolojisi…….……12

2.2.1.3. ESH'ın ölçüm metodolojisi…….……13

2.2.1.4. ESH'ı etkileyen durumlar……..……..14

2.2.1.5. ESH sonuçlarının yorumlanması……..……..15

2.2.1.6. ESH'ın klinik kullanımı…….……16

2.2.1.7. ESH>100 mm/saat sebepleri …..……18

2.2.2. C-reaktif protein…….……19

2.2.3. Prokalsitonin……..……21

2.2.4. Serum amiloid A……..……..22

2.2.5. Demir homeostazında rol alan proteinler……..…….23

2.2.5.1. Hepsidin…….…….23

2.2.5.2. Haptoglobin……...……..24

2.2.5.3. Ferritin……...……..24

2.2.5.4. Transferin……...…….25
2.2.5.5. Seruloplazmin……..……...26
2.2.6. Albumin……..……...26
2.2.7. Fibrinojen……...……27
2.2.8. Diğer akut faz reaktanları……...……28
2.2.8.1. α1-antitripsin……..…….28
2.2.8.2. α2-asit glikoprotein…….28
2.2.8.3. α1-antikimotripisn……..…….29
2.2.8.4. α2-makroglobulin……29
3. GEREÇ VE YÖNTEM……30
3.1. Araştırma Grubu ve Tasarımı……...…….30
3.2. İstatistiksel Analiz……32
4. BULGULAR…….34
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuar Bulguları……34
4.2. ESH Yüksekliği Yapan Patolojiklerin Dağılımı……..37
4.3. Akut Faz Reaktanları ve İnflamatuar İndekslerin ESH 100mm/saat ve Üzeri Hastalarda Ayırıcı Tanıdakı Rolü……40
5. TARTIŞMA……..…….49
6. SONUÇ……..…….54
7. KAYNAKÇA ……..……...….55

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Tüm hastaların tam kan sayımı sonuçları

Tablo 4.2. Tüm hastaların biyokimyasal parametrelerine ait sonuçlar

Tablo 4.3. Tüm hastaların akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerine ait sonuçlar

Tablo 4.4. Hastalarda saptanan enfeksiyöz patolojilerin dağılımı

Tablo 4.5. Hastalarda saptanan otoimmün patolojilerin dağılımı

Tablo 4.6. Hastalarda saptanan malign patolojilerin dağılımı

Tablo 4.7. Hem öncesi hem sonrası ESH değeri olan hastalarda patolojilerin dağılımı

Tablo 4.8. Hastaların enfeksiyon hastalığı varlığına göre akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin dağılımı

Tablo 4.9. Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin enfeksiyon hastalığı varlığını tespit etme test istatistikleri

Tablo 4.10. Hastaların otoimmün hastalık varlığına göre akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin dağılımı

Tablo 4.11. Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin otoimmün hastalığın varlığını tespit etme test istatistikleri

Tablo 4.12. Hastaların malignite varlığına göre akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin dağılımı

Tablo 4.13. Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin malignite varlığını tespit etme test istatistikleri

Tablo 4.14. Hastaların renal hastalık varlığına göre akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin dağılımı

Tablo 4.15. Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin renal hastalık varlığını tespit etme test istatistikleri

Tablo 4.16. Hastaların kalp yetmezliği varlığına göre akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin dağılımı

Tablo 4.17. Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin kalp yetmezliği varlığını tespit etme test istatistikleri

KISALTMALAR VE SİMGELER

α1AGP: Alfa 1 asit glikoprotein

α2MG: Alfa 2 makroglobulin

α1AT: Alfa 1 antitripsin

AFAS: Antifosfolipid sendromu

AML: Akut miyeloid lösemi

APC: Antigen presenting cell/Antijen sunan hücre

APP: Acute phase protein/Akut faz proteini

APR: Acute phase reactant/Akut faz reaktanı

AS: Ankilozan spondilit

CD: Cluster of differentiation

CLSI: Klinik ve Laboratuar Standartları Enstitüsü

Cp: Seruloplazmin

CRP: C-reaktif protein

CSF: Colony Stimulating Factor

DNA: Deoxyribonucleic Acid

EAA: Eğri Altında Kalan Alan

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FMF: Ailevi akdeniz ateşi

GA: Güven Aralığı

GİS: Gastrointestinal sistem

HCT: Hematokrit

Hgb: Hemoglobin

Hp: Haptoglobin

hsCRP: High-sensitivity C- reactive protein/ Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein

ICSH: Uluslararası Hematoloji Standartizasyon Komitesi

IL: İnterlökin

IFNγ: İnterferon gamma

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

kDa: kilo Dalton

KKH: Kardiovasküler Hastalık

LBP: Lipopolisakarid bağlayıcı protein

Lps: Lipopolisakarid

LYM/Lymph: Lenfosit sayımı

MAC: Membran Attach Complex

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin/Ortalama Eritrosit Hemoglobini

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration/Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

MCV: Mean Corpuscular Volume/Ortalama Korpüsküler Hacmi

MHC: Major Histokompatibilite Complex

MBL: Mannoz Bağlayan Lektin

MDS: Myelodisplastik sendrom

mEq: milli ekivalan

MGUS: Monoclonal gammopathy of unknown signific/Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gammopati

MIP1: Makrofaj inhibitör protein 1

MLR: Monosit lenfosit oranı

mL: millilitre

MON: Monosit sayımı

mg: milligram

m^3: metre küp

NEU: Nötrofil sayımı

NF-kB: Nükleer faktör-kappa beta

NK: Natural Killer

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

OO: Olasılık Oranı

PCT: Prokalsitonin

PDW: Platelet dağılım genişliği

pg: picogram

PLR: Platelet lenfosit oranı

PLT: Platelet/ Trombosit

RBC: Red blood cell/ Kırmızı kan hücresi

RCT: Reverse cholesterol transport/ Ters kolesterol taşıması

ROS: Reactive oxygen species/Reaktif oksijen türleri

SAA: Serum amiloid A

SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi

SIRI: Sistemik inflamatuar yanıt indeksi

SLE: Sistemik lupus eritrematozus

TCR: T cell receptor/T hücre reseptörü

Th: T helper

TLR: Toll like receptor/Toll benzeri reseptör

TNFα: Tümör nekroz faktör alfa

%: Yüzde işareti

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç, genel dahiliye pratiğinde çok fazla rastlanan ESH > 100 mm/saat olan hastaların tetkik aşamalarını kolaylaştırmak için tanı prevelansını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırmada, hastanemize 01/01/2020-31/12/2023 tarihleri arasında başvuran, ESH düzeyi hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında çalışılmış ve >100 mm/saat saptanmış olan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet ve tıbbi özgeçmişleri (ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve diğer tibbi anamnez bilgileri) hasta kayıtlarından ve hastane bilgi yönetim sistemine işlenmiş elektronik sağlık kayıtlarından edinilerek değerlendirilerek, retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tıbbi kayıtları, ilk ESH >100 mm/saat değeri tespitinden sonraki bir yıllık sürede ESH yüksekliği ilişkili tanıları belirlemek için değerlendirilerek, bir yıl içerisindeki anamnez notları, laboratuvar sonuçları, radyoloji raporları, patoloji raporları değerlendirmeye tabi tutularak, ESH yüksekliği ile ilişkili olduğu bilinen veya muhtemel ilişkili olduğu tespit edilen tanılar kayıt altına alınmıştır. Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 26.0 kullanılmış ve P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Araştırma, ESH düzeyi 100 mm/saat ve üzeri olan 658 hastayı kapsamaktadır. Hastaların %52,3'ü kadın, %47,7'si erkek olup medyan yaşları 64'tür. Yüksek ESH ölçümlerinin büyük kısmı ayakta başvurularda (%76,3) gerçekleşmiştir. Hastaların medyan ESH değeri 116 mm/saat olarak saptanmıştır.ESH yüksekliği ile ilişkili patolojiler arasında enfeksiyon hastalıkları (%46,4), otoimmün hastalıklar (%20,5), maligniteler (%29,6), renal hastalıklar (%52,2) ve kalp yetmezliği (%18,7) en sık rastlananlardır. Malign hastalıklarda en yaygın olanı hematolojik malignitelerdir, özellikle multipl myelom (%11,9). Renal hastalık grubu içinde kronik böbrek hastalığı (%48,8) ön plandadır.Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indeksler hastalık grupları arasında karşılaştırılmış ve bazı gruplar için tanısal test istatistikleri hesaplanmıştır. Örneğin, otoimmün hastalıklarda medyan ESH düzeyinin daha düşük olduğu gözlenirken, enfeksiyon hastalığı olanlarda CRP

düzeyinin belirgin şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu retrospektif çalışmada, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 100 mm/saat ve üzerinde olan 658 hastanın tanı dağılımları incelenmiştir. Literatürde bu düzeyde ESH yüksekliğinde enfeksiyon hastalıkları en sık neden olarak bildirilirken, bu çalışmada renal hastalıklar %50'nin üzerinde bir oranla ilk sırada yer almıştır. Enfeksiyonlar ikinci sırada yer almakta olup, en sık pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi saptanmıştır. Maligniteler ve otoimmün hastalıklar daha düşük oranlarda görülmüş, en sık rastlanan maligniteler hematolojik neoplaziler ve GİS tümörleri; otoimmün hastalıklar arasında ise romatoid artrit olmuştur. İnflamatuvar belirteçlerden CRP, NLR ve PLR'nin, farklı hastalıkların ayırıcı tanısında katkı sağlayabileceği gözlemlenmiştir. Çalışmanın sınırlılıkları arasında tek merkezli oluşu, hasta sayısının kısıtlılığı ve tanı yöntemlerindeki farklılıklar yer almaktadır. Bulgular, aşırı yüksek ESH düzeyine sahip hastalarda tanısal süreci yönlendirecek önemli ipuçları sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut Faz Reaktanları, Eritrosit Sedimentasyon Hızı, İnflamasyon

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the prevalence of diagnoses in patients with an erythrocyte sedimentation rate (ESR) >100 mm/hour, which is commonly encountered in general internal medicine practice, in order to facilitate the diagnostic evaluation process.

Materials and methods: In this study, all patients who presented to our hospital between 01/01/2020 and 31/12/2023, whose ESR levels were measured in our hospital's Biochemistry Laboratory and found to be >100 mm/hour, were included. Patients' age, gender, and medical history (including comorbidities, medications, and other relevant clinical information) were obtained from patient records and electronic health records stored in the hospital information management system and were retrospectively analyzed. The medical records of the patients were reviewed for one year following the first recorded ESR >100 mm/hour in order to identify diagnoses associated with elevated ESR. During this one-year period, patient history notes, laboratory results, radiology reports, and pathology reports were evaluated, and diagnoses known or suspected to be associated with elevated ESR were recorded. Statistical analysis was performed using SPSS version 26.0, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Findings: The study encompasses 658 patients with an erythrocyte sedimentation rate (ESR) of 100 mm/hour or higher. Among the patients, 52.3% are women and 47.7% are men, with a median age of 64 years. The majority of the high ESR measurements occurred in outpatient visits (76.3%). The median ESR value among the patients was determined to be 116 mm/hour. Among the pathologies associated with elevated ESR, infectious diseases (46.4%), autoimmune diseases (20.5%), malignancies (29.6%), renal diseases (52.2%), and heart failure (18.7%) were the most frequently observed. Among malignancies, the most common were hematological malignancies, particularly multiple myeloma (11.9%). Within the renal disease group, chronic kidney disease (48.8%) was predominant. Acute phase reactants and inflammatory indices were compared between disease groups, and diagnostic test statistics were

calculated for some groups. For example, while it was observed that the median ESR level was lower in autoimmune diseases, CRP levels were significantly higher in patients with infectious diseases.

Conclusion: In this retrospective study, the diagnostic distributions of 658 patients with an erythrocyte sedimentation rate (ESR) of 100 mm/hour or higher were analyzed. While infectious diseases are reported as the most common cause of elevated ESR at this level in the literature, in this study, renal diseases ranked first with over 50%. Infections ranked second, with pneumonia, urinary tract infections, and bacteremia being the most frequently identified. Malignancies and autoimmune diseases were observed at lower rates, with the most common malignancies being hematological neoplasms and gastrointestinal tumors, and rheumatoid arthritis among autoimmune diseases. It was observed that inflammatory markers such as CRP, NLR, and PLR could contribute to the differential diagnosis of various diseases. Limitations of the study include its single-center nature, limited patient numbers, and differences in diagnostic methods. The findings provide significant clues to guide the diagnostic process in patients with extremely high ESR levels.

Keywords: Acute Phase Reactants, Erythrocyte Sedimentation Rate, Inflammation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamasyon, enfeksiyon, toksik ajanlar veya doku hasarı gibi uyaranlara karşı organizmanın savunma yanıtı olarak ortaya çıkan temel bir biyolojik süreçtir. İnflamatuvar yanıtın oluşması ve sürdürülmesinin hem hücresel hem de humoral çeşitli komponentleri mevcuttur (1). İnflamasyonun ilk kısmını tarif eden akut faz yanıtında yer alan ve çoğunluğu karaciğer tarafından sentezlenen akut faz reaktanları, inflamasyonun önemli biyobelirteçleri arasında yer alırlar. Akut faz reaktanları, inflamasyonun şiddeti ve süresi hakkında değerli bilgiler sunarak, enfeksiyon, doku hasarı veya sistemik inflamatuar hastalıkların varlığını belirlemeye yardımcı olur (2). Akut faz reaktanları arasında C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, hepsidin ve haptoglobin gibi proteinler bulunmaktadır. Bununla birlikte, inflamasyonun nonspesifik ancak güçlü göstergelerinden biri olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve maligniteler dahil olmak üzere birçok patolojinin varlığını işaret eden, çok eski bir testtir (3). ESH, eritrositlerin yerçekimi etkisiyle tüp dibine çökme hızını ölçen basit, ekonomik ve nonspesifik bir testtir. Yüksek ESH değerleri, inflamatuvar sürecin varlığını gösterebilirken, testin duyarlılığı ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle tek başına klinik karar vermede yetersiz kalabilmektedir. Bununla birlikte, ESH düzeyinin aşırı yüksek, yani 100 mm/saat üzerinde olması, yüksek tanısal öneme sahip olup, ciddi patolojik süreçlerin değerlendirilmesini gerektiren bir durumu işaret eder. Öyle ki, bu hastaların %95'inden fazlasında 5 ana grup hastalıktan birisi saptanmaktadır: hematolojik maligniteler ön planda olmak üzere maligniteler, enfeksiyon hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, renal hastalıklar ve kalp yetmezliği. Ancak ESH düzeyi 100 mm/saat ve üzerinde saptanan hastaların tanısal dağılımı hem yıllar içerisinde farklılıklar göstermektedir hem de bu hasta grubunda ayırıcı tanı açısından çeşitli belirteçlerin kullanımı açısından literatür bilgisi kısıtılıdır (4).

Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2020-2023 yılları arasında ESH düzeyi 100 mm/saat ve üzerinde saptanan hastaların verilerinin retrospektif olarak analiz edilmesi ile, ESH yüksekliğine neden olan hastalıkların spektrumunun belirlenmesi, bunun yanı sıra, sistemik inflamatuar indeksler olan nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve monosit-lenfosit oranı (MLR) gibi basit ancak sistemik inflamasyon açısından fikir veren kan sayımı parametreleri ile ESH 100 mm/saat üzeri saptanan hasta grubunda altta yatan patolojilerin tanısal ayrımında yönlendirici rolü olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamasyon

Günümüzde patojenler, toksik bileşikler ve hasarlı hücrelere karşı oluşan bağışıklık sisteminin biyolojik tepkisini ifade eden inflamasyon sözcüğü, Latince inflammare kelimesinden türetilmiş, tutuşturmak veya yakmak anlamına gelen bir kelimedir (1). İnflamasyonun ateşe benzetilmesi, geçmişten beri potansiyel bir tehdite karşı koruyuculuk sağlamak ve sonrasında ortadan kalkmak konusunda bir fikir olduğuna işaret etmektedir. Roma ansiklopedisti Aulus Cornelius Celsus (MÖ 25-MS 50), inflamasyonun dört temel belirtisini sıralayan ilk kişidir ve bu dört belirtiyi ısı artışı, ağrı, kızarıklık ve şişlik olarak tanımlamıştır (2). Daha sonraları, bu bulgulara ek olarak bir beşinci belirti olarak işlev kaybını da inflamasyonun tanımına eklenmiştir; bu ekleme bazı kaynaklarca 17. Yüzyılda yaşamış olan Thomas Sydenham'a, bazı kaynaklarda ise 19. Yüzyılda yaşamış olan Rudolf Virchow'a atfedilmektedir (3). Ancak bu tanımlamalar, inflamasyonun sebepleri veya patogenetik mekanizmasından daha çok sonuçlarını ele almaktadır. 19. Yüzyıl sonu ve 20. Yüzyıl başında, inflamasyonun gelişiminin en önemli hücresel elemanlarından fagositer hücrelerin keşfi ve fonksiyonlarının anlaşılmaya başlaması (4), ve aynı zaman aralığında kandan ayrıştırılan serumun bakterisidal aktivitelerinin keşfedilmesi ile inflamasyonun hücresel ve humoral komponentleri hakkında ilk patogenetik mekanizamalar keşfedilmeye başlanmıştır (5).

Modern moleküler biyoloji bilgileri ile, inflamasyonu enfeksiyon, toksik bileşikler, hasarlı hücreler gibi etkenlere yanıt olarak immün hücrelerin aktivasyonunu içeren, doku homeostazını geri kazandırmaya yönelik humoral ve hücresel koruyucu bir yanıt olarak tanımlamak mümkündür. Ancak inflamasyon sürecinin her zaman koruyucu olup olmadığı, birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Akut bir inflamasyon, patojenlerin uzaklaştırılması veya hasarlı dokuların iyileştirilmesi için yararlıdır ancak inflamasyon sürecin sonunda sonlanmalı ve uyaranının ortadan kalkması ile başlangıçtaki duruma geri dönmelidir. Alternatif durumlar, inflamasyonun

kronikleşmesi ve/veya diğer doku ve organlara zarar vermesi ile sonuçlanabilir (6). Akut inflamasyonun sonlanması süreci, doku homeostazını düzelten inflamasyon çözme süreçlerinin başlaması, kemoatraktanların sentez ve ekspresyonlarının azalması sonucu nötrofillerin dokuya geçişinin azaltılması veya durması, aktive nötrofillerin apoptoza yönlendirilmesi, kemokin ve sitokinlerin antiinflamatuar yanıt yönünde kontrregülasyonu ve makrofajların doku iyileşme sürecine yönelik sitokin profili sentezlemelerini içerir (7). Kronik inflamasyon, akut inflamasyonun doku hasarını ortadan kaldırmada başarısız olduğu veya sonlandırılamadığı durumlarda ortaya çıkar. Kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz, tip 2 diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus ve kanserler gibi çeşitli hastalıklar, patogenezlerinde kronik inflamasyonun varlığı ile karakterizedir. Kronik inflamasyon, yabancı cisimler veya mikroorganizmalar, ürik asit kristalleri, kolesterol kristalleri, silika gibi birçok inflamatuar tetikleyici ile ortaya çıkabilir (8). İnflamasyonda rol alan biyolojik süreçleri, hücresel ve humoral olarak iki ana başlıkta incelemek mümkündür.

2.1.1. İnflamasyonun hücresel mediatörleri

Hücresel mediatörler, inflamasyon sürecinde kritik rol oynarlar. İnflamasyonda rol alan immün hücreler kökenlerine göre iki ana sınıfa ayrılırlar. Bunlar fagositer hücreler (nötrofiller, makrofajlar), antijen sunan hücreler (dendritik hücreler) ve mast hücrelerini içeren myeloid kök hücreden köken alan myeloid hücreler ve B ve T lenfositlerini içeren lenfoid kök hücreden köken alan lenfoid hücrelerdir (9).

Patojenlerin vücuda giriş noktaları olan cilt, gastrointestinal, respiratuar ve genitoüriner yollarda sıklıkla bulunan dendritik hücreler, doğal immün yanıtın önemli bileşenlerinden biri olup, MHC sınıf I ve II molekülleri aracılığıyla diğer immün hücrelere antijen sunma görevini üstlenirler. Makrofajlar ise bu göreve ek olarak hem antijen sunma hem de inflamasyonun yönünü tayin etmede aktif rol alırlar. Her iki hücre grubu da

fagositer fonksiyonlar ile patojenlerin klirensinde ve sitokin salınımıyla inflamasyonun düzenlenmesinde aktif rol alırlar (10,11).

Nötrofiller, doğal immün sistemin erken fazında enfeksiyon ve inflamasyonun kontrolü ve hasarlı dokularda inflamasyonda efektör yanıt gösterilmesi açısından öncü rol oynarlar. Nötrofiller, aktif inflamasyon sahasına çeşitli humoral faktörler ile kemotaksis ile hızla göç ederler, fagositoz yolu ile hücre içi ve nötrofil ekstrasellüler tuzaklar ile DNA ve granüler proteinlerden oluşan tuzaklar aracılığıyla patojenleri hücre dışında öldürürler (12,13).

Lenfositler, antijenlere özgü reseptörler üreterek bağışıklık yanıtını özelleştirir. Lenfositler, antijenle karşılaşmadan önce farklı reseptörlerle donatılmıştır. Her lenfosit klonu, belirli bir antijene özgü reseptörlere sahiptir. Bir antijen, ona uygun lenfosit klonlarını seçerek bağışıklık yanıtını başlatır ve bu hücreler hızla çoğalarak güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşturur. Adaptif bağışıklık, belirli antijenlere özgü olarak çalıştığı için vücudu enfeksiyonlara karşı oldukça etkili bir şekilde korur. Lenfositler ise, inflamatuvar sürecin adaptif immün yanıt oluşumunda rol alan temel hücreleridir.

T ve B hücreleri, inflamasyonda kritik roller oynarlar. T hücreleri, hücresel immün yanıtın ana bileşenleridir; CD4+ T Hücreleri (Yardımcı T hücreleri), sitokin yanıtları ile adaptif immün yanıtın efektör rolünün belirlenmesinde ana rolü oynarlarken, CD8+ T Hücreleri (Sitotoksik T hücreleri), öldürücü fonksiyonları ile enfekte veya hasar görmüş hücrelerin öldürülmesinde rol oynarlar (14,15). B hücreleri ise, humoral adaptif immün yanıtın ana bileşenleridir ve antikor üretimi yoluyla rol alırlar. B hücrelerinin yüzeyinde membrana bağlı antikorlar bulunur ve bu antikorlar antijenleri tanıyıp hücre aktivasyonunu başlatır. Antijenler, serbest halde veya mikrop yüzeyinde bulunabilir ve B hücre reseptörüne bağlandıklarında B hücresinin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlarlar. Aktive olan B hücreleri, aynı antijen spesifikliğine sahip serbest dolaşan antikorlar salgılar (16).

2.1.2. İnflamasyonun humoral mediatörleri

2.1.2.1. Kompleman sistemi

Kompleman sistemi, doğal bağışıklığın önemli bileşenlerinden biri olup, enfeksiyon kontrolü ve immün regülasyonda rol oynayan bir humoral proteinler kaskadını ifade eder. Komplemanın ana rol aldığı mekanizmalar opsonizasyaon, hücre lizisi ve immünregülasyonu içermektedir (17). Kompleman sistemi, başlıca üç ana yol ile aktive olur: klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu. Bu yollar birbirinden farklı sinyallerle tetiklenerek bağışıklık yanıtını başlatır ve enfeksiyon kontrolü sağlar (18). Klasik yol, patojenlere karşı gelişen immünglobulinler ile tetiklenirken, lektin yolu, mannoz-bağlayıcı lektin (MBL) ve fikolinin mikrobiyal karbonhidratlarla etkileşimi sonucunda başlatılır, böylece ağırlıklı olarak peptid ve protein yapılara karşı geliştirilen immünoglobulinler ile yanıt verilemeyen patojenlerin polisakkaridlerine immün yanıt geliştirilmesinin önü açılır (19,20). Alternatif yol ise, spontan C3 hidrolizi doğrudan patojen yüzeyinde devam eden, klasik yoldan bağımsız aktive olan ve opsonizasyonunu arttıran bir yolaktır (21). Kompleman aktivitesi ile makrofajlar ve nötrofillerin fagositoz etkinlikleri güçlenir ve özellikle bazı gram negatif bakteriler C5b, C6, C7, C8 ve C9 proteinleri tarafından oluşturulan membran atak kompleksi (MAC) ile hücre zarında delikler açılması sonucu direkt olarak lizise uğrar (22).

2.1.2.2. Sitokin ve kemokinler

Herhangi bir inflamatuar reaksiyonun, inflamasyon tipinden bağımsız olarak tüm süreçlerinde hem immün hem de non-immün hücrelerce üretilen çeşitli protein ve glikoproteinler olan sitokin ve kemokinler, bağışıklığın augmentasyonu, supresyonu veya yönlendirilmesinde anahtar rol oynarlar. Proinflamatuar rol oynayan sitokinler arasında en iyi bilinen sitokinler IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNFa'dır. Bu sitokinler arasında TNF-α (Tümör Nekroz Faktörü Alfa) akut inflamasyonun tetkikleyicisi sayılabilecek özel bir role sahiptir. TNFa esas olarak aktif makrofajlar tarafından üretilmekle beraber,

Th lenfositler, NK hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri ve eozinofiller de sekrete edilebilir. TNFa, IL-1, IL-6 ve IL-8 ile birçok benzer fonksiyona sahip olmakla beraber, hücrelerde apoptoz ve nekroptoz sinyal yolaklarını aktive ederek özellikle enfeksiyonlarda hücre sağkalım ve ölüm dengesini sağlamakta eşsiz bir rol oynar (23). IL-1β, öncelikle monositler ve makrofajlar tarafından üretilir, ancak fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi non-immün hücreler de hücre hasarı, enfeksiyon veya invazyon gibi durumlar sırasında üretilir. IL-1 artışı vazodilatasyon, prostaglandin sentezinin arttırılması ve granülositlerin dokuya göçünde rol oynar, inflamasyonun başlamasında ana rollerden birini oynar, buna ek olarak karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezinde rol alır ve adaptif bağışıklığın yönlendirilmesinde de rol oynar (24). IL-6 makrofajlar, T ve B lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından üretilir; akut faz reaktanlarının üretiminin ana belirleyicisidir, ateş yanıtı oluşmasında IL-1'den sonra ikincil fonksiyonu mevcuttur. Bunlara ek olarak, adaptif immün sistemde oluşacak yanıtın şekillendirilmesinde ana belirleyicidir ve GM-CSF'e bir kofaktör olarak davranarak hematopoezi uyarır (25). IL-8 ise inflamasyon olan bölgeye nötrofil kemotaksisini sağlayan ve nötrofil aktivasyonunda rol oynayan önemli bir kemoatraktandır, aynı zamanda inflamasyon olan bölgede anjiyogenezi uyarır (26). IL-12 ise makrofaj aktivasyonu ve fonksiyonun arttırılması, IFN-γ üretiminin uyarılması ve bir hücresel immün yanıt uyarımı için Th1 hücrelere farklılaşmanın indüklenmesinin ana rol oynayıcılarından biridir (27). Kemokinler ise, akut inflamasyon sırasında immün hücrelerinin inflame bölgelere yönlendirilmesini sağlayan kritik moleküllerdir. Kemokinlerin çeşitli örneklerinden IL-8 (CXCL8), nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünü teşvik ederken, CCL2 (MCP-1) monositlerin dokuya girişini düzenler. CXCL10 (IP-10), T hücrelerinin inflamasyon bölgesine yönlendirilmesini sağlarken, CCL5 (RANTES), T hücreleri ve monositlerin göçünü destekler (28).

2.1.2.3. İmmünoglobulinler

İmmünoglobulinler, B lenfositler tarafından sentezlenen ve yüzey reseptörü olarak da kullanılan, plazma hücreleri tarafından sekrete edilen, bağışıklığın humoral komponentinin ana proteinleridir. Yapısal olarak immunoglobulinler iki ağır (H) ve iki hafif (L) zincirden oluşurlar; her zincirin bileşeninde amino terminali antijen ile epitop-paratop ilişkisi oluşturan değişken (V) bölgeyi bulundurur. Değişken bölgeler, farklı amino asit diziliminde büyük varyasyonlarla birçok antijene karşı yanıt geliştirilme olanağı sağlar. B hücre gelişiminde immünoglobulin üretiminin ilk fazı antijenden bağımsız olmakla beraber, antijen sunumu ve T hücre yardımı ile somatik hipermutasyonlar ile B hücreleri sunulan antijenlere spesifik immünoglobulin üretim yönünde geliştirilir (29). İmmunoglobulinler antijenleri tanıma sonrası nötralizasyon görevi dışında, antikor bağımlı hücresel öldürme, kompleman aktivasyonu ve immün sistemin diğer mekanizmalar ile uyarımları ile bağışıklık yanıtının oluşturulmasında ana rollerden birine sahiptir (30).

İnsanlarda ağır zincirlerine göre tanımlanmış 5 farklı immunoglobulin tanımlanmıştır. IgM, B hücre gelişimi sırasında ilk üretilen immünoglobulindir. Naif B hücreleri, yüzeylerinde monomerik IgM taşır ve antijen tanıma sinyaline katılır. IgM'nin fonksiyonları arasında antijen opsonizasyonu ve kompleman aktivasyonu yer alır, IgM sıklıkla bir antijene karşı birincil immün yanıtta sentezlenir ve antikorlar diğer izotiplere kıyasla daha polireaktif olma eğilimindedir. IgD, IgM ile beraber hücre sinyalizasyonda rol alır, dolaşımda bulunan IgD'nin rolü iyi bilinmemektedir. IgG insan kanında en fazla bulunan, en uzun serum yarı ömre sahiptir ve en kapsamlı immünoglobulin sınıfıdır. Farklı alt grupları olmakla beraber IgG immünoglobulinler, kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı hücresel öldürme, protein ve polisakkarit antijenlere yanıt oluşturma gibi birçok görevi yerine getirirler. Her ne kadar kanda en yüksek konsantrasyon IgG düzeylerinde izlense de, IgA mukoza yüzeylerinde ve salgılarda çok daha yüksektir. IgA, serumda genellikle monomer, mukozada ve salgılarda ise sekretuar IgA (sIgA) formu ile dimer yapıda bulunur. IgA, toksinler, virüsler

ve bakterilere karşı mukozal yüzeyleri korumada kritik bir rol oynar. Kompleman aktivasyonu IgA'nın efektör mekanizmaları arasında ana mekanizma olarak yer almasa da, nötralizasyona ek olarak nötrofiller üzerinde bulunan IgA reseptörleri antijen aracılı hücresel sitotoksisite ile efektör fonksiyonlar sağlanır. IgE, en düşük serum konsantrasyonuna ve en kısa yarı ömre sahip olan, ancak potent bir bir immünoglobulindir; aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonlarında, ayrıca paraziter enfeksiyonlarda bağışıklık yanıtında rol oynarlar. Farklı sınıflardaki immünoglobulinler farklı fonksiyonlar ile bu şekilde bağışıklığın humoral komponentinde ana rollerden birini oynarlar (31,32).

2.2. Akut faz yanıtı ve akut faz reaktanları

"Akut faz" terimi, kronikliğe bakılmaksızın hastalık süreçleri sırasında konsantrasyonu değişen bir grup proteini tanımlamak için kullanılmaktadır. Akut faz reaktanları (APR), karaciğer tarafından üretilen, inflamasyon sırasında çeşitli fonksiyonlar gösteren, serum konsantrasyonunda artış veya azalış yönünde önemli değişiklikler gösteren yaklaşık 30 farklı plazma proteini sınıfına verilen addır. Akut faz reaksiyonu, genellikle inflamatuar bir süreç başladığında ortaya çıkan fizyolojik bir durumdur, ancak doku hasarı ve travma ile de aktive olabilir. Akut faz yanıtının amacı homeostaziyi yeniden sağlamaktır. APR sırasında salınan akut faz proteinlerinin amacı, kan pıhtılaşmasına, enfeksiyona karşı savunmaya, metabolitleri, besinleri ve hormonları taşımaya ve homeostazın korunmasına katılmaktır (33). Makrofajlar, monositler ve inflamatuar yanıta katılan diğer hücreler tarafından üretilen sitokinler olan interlökin-6 (IL-6), IL-1, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) ve interferon-gama (IFN-gama) akut faz reaktanlarının sentezinde ana role sahiptir (34). Çoğu APR esas olarak karaciğer tarafından üretilir, ancak makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar ve yağ hücreleri gibi diğer hücre tipleri de sentezde rol oynamıştır (35).

Akut faz reaksiyonları, akut faz proteinlerinin konsantrasyonundaki değişime göre sınıflandırılabilir: 10-100 katlık bir yükselme majör olarak kabul edilir; 2-10 katlık bir yükselme orta olarak kabul edilir; ve 2 kattan daha az bir yükselme minör olarak kabul edilir. Majör bir APR'de yükselen APP'ler arasında C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloidi (SA) bulunur; orta dereceli bir APR'de yükselen APP'ler arasında α1-asit glikoprotein (AGP) bulunur; ve minör bir APR'de yükselen APP'ler arasında fibrinojen, haptoglobin (Hp) ve seruloplazmin (Cp) bulunur (36). Akut faz reaktanları, inflamasyon sırasında serum konsantrasyonlarına bağlı olarak pozitif veya negatif olarak sınıflandırılabilir. Pozitif akut faz reaktanlarının konsantrasyonları inflamasyon sırasında artarken, negatif akut faz reaktanlarının konsantrasyonları azalır. Pozitif akut faz reaktanları arasında C-reaktif protein, haptoglobin, anjiyotensinojen, alfa1-asit glikoprotein, serum amiloid A, lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP), ferritin, alfa1-antitripsin, hepsidin, fibrinojen, serum amiloid A, vitronektin ve prokalsitonin yer alırken; negatif akut faz reaktanları arasında albümin, transtiretin (prealbumin) ve transferin bulunmaktadır (37) .

Akut faz reaktanları, enfeksiyonlar, travma, akut artrit, sistemik otoimmün bozukluklar ve neoplazmalar gibi inflamatuar uyaranlara yanıt olarak artabilir veya azalabilir. Akut fazda eksprese edilen proteinler, inflamatuar hastalıkların tanısı için potansiyel biyobelirteçlerdir; akut faz reaksiyonları (APR'ler) genellikle birkaç gün ila birkaç hafta içinde homeostazdaki bir bozulmadan kurtulduktan sonra hızla stabilize olur; ancak akut faz proteinlerinin plazma düzeyleri genellikle uzun süreli enfeksiyonlar ve kanser gibi kronik hastalık durumlarında yüksek kalarak tanısal bir katkı sağlar (38).

2.2.1. Eritrosit sedimentasyon hızı

Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar veya tümörlerin neden olduğu inflamasyonda artışı gösterebilen yaygın bir laboratuvar tetkikidir. Herhangi bir hastalığa özgü olmamakla birlikte, artmış inflamatuar aktivitenin indirekt bir kanıtı olarak, tekrarlanabilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle uzun zamandır bir tanısal test olarak kabul edilmektedir

(39). Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), köklü bir geçmişe sahip ve yaygın olarak kullanılan bir test olsa da yeni yöntemler geliştirildikçe kullanımı azalmıştır. Ancak ESH hala temporal arterit, polimiyalji romatika ve romatoid artrit gibi bazı spesifik hastalıkların tanısal kriterleri arasında yer almaktadır (40). Test, yerçekiminin etkisi altında antikoagüle edilmiş kanın dikey bir sütununda eritrositlerin bir saat sonra düştüğü mesafeyi ölçer.

2.2.1.1. Tarihçe

Herhangi bir hastalığa bağlı olarak, kanın bir tüpte çökme hızında değişiklik oluştuğu ilk kez 18 Yüzyılda fark edilmiştir; bunu ilk fark eden kişi, İngiliz cerrah John Hunter (1728-1793) olmuştur. Hunter, ölümünden sonra yayınlanan "Kan, İltihap ve Silah Yaraları Üzerine Bir İnceleme" adlı eserinde bu konudan bahsetmiştir (41). 19. yüzyılın sonlarına doğru, Polonyalı hekim Edmund Faustyn Biernacki (1866-1911), ESH'ın klinik kullanımını geliştirmiş, ancak yayınları İngilizce konuşan tıp topluluklarında yaygın olarak bilinmemiştir. Yine de çalışmaları nedeniyle, ESR literatürde "Biernacki Reaksiyonu" olarak da adlandırılmaktadır (42). Biernacki tarafından klinik teşhislerde kullanılan ESH'ın uygulamaları, 20. Yüzyılda Dr. Alf Vilhelm Albertsson Westergren tarafından Westergren testi olarak bilinen ve standart bir tüp ve sodyum sitrat antikoagüle edilmiş kan kullanan standardize edilmiş metod ile ölçülmeye başlamıştır. Uluslararası Hematoloji Standardizasyon Komitesi (ICSH) tarafından ESH'ı ölçmek için önerilen Westergren yöntemi 1973 yılında altın standart olarak kabul edilmiştir (43). Günümüzde kapalı kan toplama tüpleri ve otomatik cihazlar kullanan daha yeni otomatik sistemler, özellikle laboratuvarlarda biyolojik tehlike riskini azaltmak ve ESH' ı sonuçlandırmak için gereken süreyi azaltmak amacıyla geliştirilmiş ise de, Westergren yöntemi hala altın standart değerini korumaktadır (44).

2.2.1.2. ESH patofizyolojisi

ESH testi, tam kan örneğindeki eritrositlerin Westergren tüpünün dibine çökme hızını ölçer. Test antikoagülanlı tam kandaki kırmızı kan hücrelerinin yerçekiminin etkisiyle bir saat boyunca standartlaştırılmış, dik, uzun bir tüpün tabanına düştüğü mesafeyi (milimetre cinsinden) ölçer. Günümüzde bu tüpler, 2,5 mm iç çapa ve 200 mm uzunluğa sahip cam veya plastikten yapılır (39). Bu "çökme" sürecine sedimantasyon denir.

ESH, tek bir belirtecin ölçüsü değil, fiziksel bir süreçtir. Normalde, kırmızı kan hücrelerinin yüzeylerinde birbirlerini itmelerine neden olan negatif yükler bulunur. Birçok plazma proteini, esas olarak fibrinojen ve immünoglobulinler, pozitif yüklere sahiptir ve bu, kırmızı kan hücrelerinin negatif yüzey yüklerini nötralize ederek ruloların oluşumuna olanak tanır. Bu nedenle, plazma proteinlerindeki artış, rulo oluşumlarını artırır ve ESH de buna bağlı olarak yükselir. (45) ESH'ın oluşumu yaklaşık 10 dakika kadar süren agregasyon (rulo oluşumu) fazı, yaklaşık 40 dakika kadar süren sedimentasyon fazı ve rulonun çökmesinin yavaşlayarak sonlanmasını içeren ve yaklaşık 10 dakika kadar süren paketleme fazı olarak üç fazdan oluşur (46). İlk aşamada eritrositler birbirine yapışarak rulolar oluşturur, ardından yerçekimi etkisiyle çökmeye başlar ve son aşamada tüpün dibinde yoğunlaşarak sedimentasyon sürecini tamamlar. Rulo oluşumu (ve dolayısıyla ESH), çeşitli inflamatuar durumlarda bulunan immünoglobulin ve akut faz proteinlerinin (protrombin, plazminojen, fibrinojen, C-reaktif protein, alfa-1 antitripsin, haptoglobin, tamamlayıcı proteinler) miktarlarından etkilenir. Dolayısıyla, ESH inflamasyon durumlarında, örneğin enfeksiyonlar, kanser veya otoimmün bozukluklarda, daha yüksek ölçülür. Kandaki protein miktarının artmasına neden olan bu durumlar, rulo oluşumuna ve daha hızlı sedimentasyona yol açarlar (47).

2.2.1.3. ESH'ın ölçüm metodolojisi

ESH, Westergren, Wintrobe, mikro-ESH ve otomatik makineler dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle ölçülebilir. Tarihsel olarak, Westergren yöntemi ESH'ı gerçekleştirmenin en yaygın kullanılan yöntemi olmuştur. Ancak, tüpe çekilen kan miktarı, çevredeki titreşimler, sıcaklık, numune toplama süresi, uygun antikoagülanların eklenmesi ve tüpün eğik koyulup koyulmadığı gibi teknik faktörler sonuçları değiştirebilir (48).

Westergren yöntemi, ESH'ı ölçmek için standardize edilmiş metoddur. Bu yöntemde 2,5 cm'lik iç deliğe sahip uzun bir tüpün tabanına kırmızı kan hücrelerinin yerleştiği mesafe ölçülür. Tüp, 0'dan 200 mm'ye kadar derecelendirilmiştir ve bir saatlik gözlemden sonra kırmızı kan hücreleri yerçekimi kuvveti nedeniyle tüpün tabanına yerleşirken, berrak plazma tüpün tepesinde kalır (49).

Linzenmeier yöntemi, Graphic veya Cutler yöntemi, Wintrobe-Landsberg yöntemi ve Landau yöntemi gibi birçok ek yöntem geliştirilmiş olsa da, günümüzde Westergren yöntemi standart kabul edilmekte, Wintrobe yöntemi ise daha küçük çaplı ve yalnızca 100 mm uzunluğunda tüpler kullanması nedeni ile tercih edilmektedir. Bu yöntem, Westergren yöntemine kıyasla daha az duyarlıdır. Bu nedenle, ESH ölçmenin daha hızlı ve daha güvenilir yollarını bulma çabasıyla daha yeni yöntemler geliştirilmiş, santrifüj ve otomatik makineler kullanılarak beş dakika kadar kısa bir sürede sonuç üretilebilen yöntemler geliştirilmiştir (39).

Mikro-ESH, kılcal tüpler ve daha hızlı test süreleri kullanılarak ESH elde edilmesine yönelik bir yöntemdir. Bu yöntem, parmak ucundan alınan dört damla kılcal kan kullanmaktadır ve ardından %3,8 sodyum sitrat çözeltisi ile bir slayt üzerinde 4:1 oranında karıştırılmaktadır. Numune daha sonra 7,5 santimetrelik heparin içermeyen mikrohematokrit kılcal tüpe çekilmektedir. Sonuçlar yalnızca 20 dakika içinde ölçülmekte ve bu mikro-ESH değerinden 1.saat ESH değerlerini tahmin etmek için hesaplama yapılmaktadır (50).

Uluslararası Hematoloji Standardizasyon Konseyi (ICSH), bir düzineden fazla otomatize yöntemin doğruluğunu ve tutarlılığını incelemiş ve otomatik ölçümlerinin Westergren yöntemi ile yüksek oranda tutarlı olduğunu göstermiştir. Birçok otomatik ölçüm metodu eritrosit rulo oluşumunun erken aşamalarındaki agregat ölçümlerine dayalı matematiksel olarak türetilen bir oranı hesaplayarak, 60 dakika sonraki ESH'yi tahmin etmeye çalışmaktadır (51). Günümüzde bu yöntemler de ESH ölçümünde rutin klinik pratikte güvenle kullanılmaktadır.

2.2.1.4. ESH'ı etkileyen durumlar

Eritrosit sedimantasyon hızı, klinisyenlerin 50 yıldan uzun süredir karar vermede kullandığı basit ve ucuz bir laboratuvar testidir. Ancak ESH testinin patofizyolojisi gereği, hastalıklar sebepli ESH yüksekliğinin yanı sıra birçok hasta ve test kaynaklı farklılık, ESH'ın yalancı yüksek veya düşük ölçülmesine neden olabilir. Test kaynaklı faktörler arasında oda sıcaklığındaki mevsimsel değişiklikler, numune toplama süresi, tüpün eğimi ve titreşim gibi teknik faktörler bulunur. ESR'nin daha yüksek sıcaklıklarda, tüpün doğrudan güneş ışığı aldığı durumlarda, azalmış plazma vizkositesi nedeni ile daha yüksek olması beklenir. Eğer ESH tüpü eğik tutulursa yüzey alanının artmasından ötürü ESH artabilir; tüpün dikeyden üç derecelik bir açıya sahip olması ESH'ı %30 oranında artırabilir. Benzer şekilde, test alanında yoğun titreşimler, çökme hızını arttırarak yalancı yüksek ESH okumalarına neden olur. ESH tüpünün uygunsuz şekilde hızlı veya fazla doldurulması, tüp içinde basınç oluşturan kabarcıkların oluşumuna neden olarak ESH'ı arttırabilir. ESH için alınan numunenin test öncesi çok uzun süre bekletilmesi, eritrositlerin küreleşmesine neden olarak rulo formasyonunu yavaşlatır ve ESH değerinin yalancı düşük saptanmasına neden olur, bu nedenle, testin kan alımından iki saat içinde çalışılması gerekmektedir. Pıhtılaşmış numunelerde de, serbest eritrositlerin rulo oluşumu geç olacağı için ESH yalancı düşük saptanır (52,53).

ESH'ı bir inflamatuar hastalık olmaksızın etkileyen hasta kaynaklı faktörler de mevcuttur. Bunların en başında yaş ve cinsiyet gelir. Hasta yaşı

arttıkça ESH'ın yükseldiği ve kadınlarda erkeklere oranlar ESH'ın daha yüksek olduğu bilinmektedir (54). İnflamatuar patolojilerin yanı sıra, ertirositlerdeki değişiklikler ESH'ı doğrudan etkiler. Anemi ve makrositoz ESH'ı artırır. Anemi durumunda, hematokritin azalması ile birlikte plazmanın yukarı doğru akış hızı değişir ve kırmızı kan hücresi kümeleri daha hızlı çöker. Makrositik eritrositler, daha küçük yüzey-hacim oranına sahip olduklarından, daha hızlı çökerler (55). Eritrositlerin sayıca fazla olmaları, düzensiz veya mikrositer şekle sahip olmaları da, ESH'ın azalmasına neden olabilir. Örneğin polisitemi hastalarında, çok fazla kırmızı kan hücresi, rulo ağının sıkılığını azaltır ve bu da ESH'ın yalancı olarak düşmesine neden olur (40). Orak hücre hastalığı gibi bazı hemoglobinopatiler ve sferositoz da rulo oluşumunu bozarak ESH'ı azaltabilir (39). Bunlara ek olarak, fibrinojeni artıran durumlar (örneğin, gebelik, diabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve kalp yetersizliği gibi) ESH'ın yükselmesine sebep olur. Kronik böbrek hastalığı olan hastaların büyük bir kısmında yüksek ESH düzeyleri saptanabilir (56).

2.2.1.5. ESH sonuçlarının yorumlanması

Tüm laboratuvar ölçümlerinde olduğu gibi, ESH için de belirlenmiş uluslararası kesme değerleri bulunmaktadır. Ancak ESH'ı etkileyen çokça faktör olduğu için, laboratuvarların kendi referans aralıklarını da belirlemeleri de önemlidir. Genel bir standart olarak, günümüzde hala altın standart ölçüm aracı olarak kullanılan Westergren yöntemi kullanılarak elde edilen eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) için normal değerler aşağıdaki gibidir:

- Erkek < 50 yaş: ≤ 15 mm/saat
- Kadın < 50 yaş: ≤ 20 mm/saat
- Erkek > 50 yaş: ≤ 20 mm/saat
- Kadın > 50 yaş: ≤ 30 mm/saat (57)

Bu referans aralıkları genel popülasyon için geçerli olmakla beraber; kadınlar, gebeler, yaşlılar ve obez kişilerde daha yüksek ESH değerlerine sahip olma eğilimindedir. Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH)

hesaplamasında kullanılan genel referans aralıklarının yanı sıra, yaş faktörünü içeren formüller de vardır:

- Kadınlar için: ESH ≈ yaş / 2
- Erkekler için: ESH ≈ (yaş + 10) / 2 (58)

Bu formüller, yaş ve cinsiyeti, normal yaşlanma süreciyle birlikte ESH seviyelerinin hafifçe yükselmesini de hesaba katarak bir normal aralık oluşturarak klinik değerlendirmede kolaylık sağlar. Ancak bu referans aralıkları Westergren metodu için oluşturulmuş olduğu için, otomatize cihazların kullanıldığı günümüzde ESH için kullanılan gerçek referans aralığı, testi gerçekleştiren laboratuvar tarafından belirlenmelidir.

2.2.1.6. ESH'ın klinik kullanımı

ESH, inflamasyon açısınıdan bir tarama testi olarak düşük sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. ESH artışı birçok klinik durumda ortaya çıkabilir ve tek başına bir laboratuvar tetkiki olarak anlamlı değildir. Aksine birçok malignite, enfeksiyonlar ve inflamatuar hastalıkları olan bazı hastalarda da normal ESH değerleri olabilir (39). Dolayısıyla asemptomatik bir hastada ESH bir tarama testi amacı ile kullanılmamalıdır. Yine de buna rağmen, aşırı yüksek bir ESH düzeyi (>100 mm/saat), diğer etkileyen durumlar da göz önüne alınarak değerlendirildiğinde inflamatuar bir durum açısından ilişkin şüphe endeksini arttırmalıdır. Ancak unutulmamalıdır ki ESH yüksekliği basit bir anemide gözlenebileceği gibi, fibrinojen seviyelerini yükselten inflamatuar olmayan diğer süreçler (gebelik, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetmezliği) de ESH'ı yükseltebilir.

Bir akut faz reaktanı olan ESH neredeyse tüm enfeksiyonlar esnasında yükselebilir. Ancak ESH yüksekliği, sıklıkla tüberküloz, osteomyelit, endokardit ve kalaazar gibi kronik enfeksiyonlarla geleneksel olarak ilişkilendirilmiştir. Ancak günümüzde vaka serilerinde aşırı yüksek ESH düzeyi sıklıkla pnömoni, bakteriyemi ve selülit tablolarında izlenmektedir. ESH'ı özellikle protez enfeksiyonları gibi kronik süreçler açısından tarama testi olarak öneren yaklaşımlar da mevcut olmakla beraber, iyi tanımlanmış

klinik ortamlarda bile ESH'ın tek başına herhangi bir enfeksiyon için bir tarama testi olarak kullanımı yeterli tanısal test gücüne sahip değildir (59 ve 40).

ESH bir çok otoimmün hastalıkta yükselmekte, tanısal ve prognostik bir belirteç olarak rol oynamaktadır. ESH hala polimiyalji romatika ve temporal arterit için tanı koyma aracı olarak kullanılmaktadır. Polimiyalji romatika, boyun, omuz ve kalça kuşağında şiddetli ağrı ve sabah sertliği karakterize olan, sistemik bulguların baskın olabildiği, anemi, sebebi bilinmeyen ateş, halsizlik ve kilo kaybının eşlik ettiği nonspesifik bir hastalık tablosu oluşturur (60)ESH, polimiyalji romatika hastalarına anlamlı düzeyde yüksektir, hastaların %80'inde 40 mm/saat üzeri, %20'sinde 100 mm/saat üzeri bulunur (61). Temporal arterit ise baş ağrısı, görme bozuklukları, hassas veya nodüler temporal arter palpasyonu, yüz ağrısı ve çene kladikasyosu ile karakterize, sistemik olarak anemi, ateş, kilo kaybı ve halsizlik gibi sistemik belirtilerin de sıklıkla eşlik ettiği bir vaskülitik tablodur. Temporal arteritli hastalarda da hastaların neredeyse tamamında ESH 50 mm/saat üzeri saptanır, ESH'ın 85 mm/saat üzeri saptanması kötü prognostik bir işarettir (62,63). Her iki hastalıkta da ESH'ın tanısal ve prognostik önemi olmakla beraber, kortikosteroid tedavisine başlandığında, ESH genellikle birkaç gün içinde düşmektedir. Birçok hastada, hastanın klinik durumu önemli ölçüde iyileşmiş olsa bile, ESH normalden daha yüksek bir seviyede durabileceği için, salt ESH yüksekliğinin tedavi düzenlemede rolü kısıtlıdır. Romatoid artritte de ESH tanısal olarak rolü olan belirteçler arasında olmakla beraber, esas rolü hastalık aktivite indeksi olan Disease Activity Score 28 Joints (DAS28) aktivite skorunda bir parametre olarak yer almasıdır (64).

Yüksek ESH düzeyi ile malignite tetkik edilen hastarlın büyük çoğunluğunda hematolojik maligniteler saptanmaktadır. Hematolojik hastalıklarda yüksek ESH düzeyleri en sık multipl myelom, MGUS ve Waldenstrom makroglobulinemisi gibi hipergamaglobulinemi ile birlikteliği olan tablolarda sıklıkla gözlenir. Akut myeloid lösemiler ve myelodisplazi de ESH yüksekliği saptanan hastalıklar arasında yer alır. Onkolojik

malignitelerde ise yüksek ESH, sıklıkla metastatik olmak ile beraber mide karsinomu, renal hücreli karsinom, kronik meme kanseri, kolorektal kanser ve prostat kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde izlenebilir ve genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir (65,59).

Kronik böbrek hastalığı ve EF'si düşük kalp yetmezliği, ESH'ın yükselmesine neden olan diğer nedenler arasında önemli yer tutmaktadırlar. Her iki hastalıkta da mevcutta olan kronik sistemik inflamatuar durum, enfeksiyonlara yatkınlık, plazma proteinlerindeki değişiklikler, anemiye yatkınlık ve doku düzeyi hipoksisi, son dönem böbrek yetmezliği için ise bunlara ek olarak üremik toksinlerin birikimi ESH'ın anlamlı şekilde yükselmesine neden olabilir (65).

2.2.1.7. ESH>100 mm/saat sebepleri

Her ne kadar ESH testinin duyarlılık ve özgüllüğü düşük de olsa, saatte 100 mm'den fazla ESH'a sahip hastaların %95'inden fazlasında altta yatan bir hastalık saptanmaktadır; hastaların %5'inden daha azında belirgin nedenin bulunamadığı farklı vaka serilerinde bildirilmiş, yıllar içinde bu oran %2'ye kadar düşmüştür (65). Dolayısıyla ESH'ın aşırı yükselmesi ciddi bir altta yatan hastalık için düşük bir yalancı pozitifliğe sahiptir ve hastaların altta yatan hastalık açısından tetkik edilmesi gerekir.

Geleneksel olarak bilinen aşırı yüksek ESH sebepleri multipl miyelom, lösemiler, tüberküloz, kalaazar, Hodgkin lenfoma ve metastatik tümörlerdir. Yıllar içerisinde hastalık gruplarının sıklığı değişmekle beraber, günümüzdeki yüksek hacimli çalışmalarda infeksiyöz sebepler en sık saptanan etyolojilerdir. Her ne kadar geçmişte bir tüberküloz tanı testi olarak kullanılmış olsa da, ESH'ı 100 mm/saat ve üzerine kadar yükseltebilen en sık sebepler pnömoni ve selülitlerdir. Bakteriyemiler, abseler ve osteomyelitler, daha az sıklıkla ilk 5 sebep arasında saptanmaktadır.

İkinci sıklıkta saptanan patoloji grupları arasında maligniteler ve inflamatuar hastalıklar birbirlerine yakın sıklıklarda izlenmektedir. Maligniteler içerisinde hematolojik maligniteler hastaların büyük bir kısmını,

bu grubun içerisinde de paraproteinemi/monoklonal gamopatiler ile seyreden patolojiler en sık saptanmaktadır. Onkolojik kanserlerde sıklıkla metastatik hastalıklar ESH'ı 100 mm/saat üzeri tespit edilmesine neden olmaktadır. İnflamatuar hastalıklarda ise her ne kadar ESH yüksekliği polimyaljia romatika ve temporal arterit için tanı testi olarak kullanılsa da, ESH 100 mm/saat üzeri en sık tespit edilen hastalıklar arasında romatoid artrit, SLE ve gut yer almaktadır. Vaskülitler ve polimyaljia romatika da bu hasta grubu içerisinde sıklıkla görülmektedir.

Organ yetmezliklerinde de aşırı yüksek ESH düzeyleri izlenebilmektedir. Renal hastalıklar da ESH'ın 100 mm/saat üzerinde olmasına neden olabilir, özellikle de kronik böbrek yetmezliği ve akut böbrek hasarı durumlarında ESH yüksekliği izlenebilmektedir, hastaların %25'ine kadar varan bir sıklıkta ESH'ın 100 mm/saat üzerinde olabileceği bildirilmektedir. Eski olgu serilerinde glomerülonefritler ve nefrotik sendromların sıklığı daha yüksek olmakla beraber, muhtemelen artmış farkındalık ve tedaviler sayesinde bu patolojilere sahip daha az hastanın ESH 100 mm/saat üzerinde olması izlenmektedir. Kalp yetmezliği hastalarında, özellikle azalmış EF'li kalp yetmezliği alt grubunda, hastaların %15'ine kadar varan sıklıklarda ESH'ın 100 mm/saat ve üzerinde olabileceği bildirilmektedir (65-66). ESH 100 mm/saat ve üzerinde saptanan hastaların da bu ana hastalık grupları açısından sağlık maliyeti ve tetkiklere ulaşım göz önünde bulundurularak tetkik edilmeleri gereklidir.

2.2.2. C-reaktif protein

C-reaktif protein (CRP), ilk olarak bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak gelişen inflamasyonun bir belirteci olarak tanımlanmıştır. İlk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından pnömokok pnömonisi olan hastaların serumunda keşfedilmiştir (34), ve isimlendirilirken de bu protein için, Streptococcus pneumoniae'nin C polisakkaritine yanıtla yükselen C-reaktif protein adı verilmiştir (35).

Merkezi bir gözenek etrafındaki beş protomer ile karakterize edilen, pentraksinler olarak adlandırılan, evrimsel olarak oldukça korunmuş bir protein ailesine ait olan CRP, 206 amino asitli bir polipeptit yapıya sahiptir. CRP'nin kan düzeyleri esasen karaciğerdeki sentez hızı ile belirlenir, ancak adipositler gibi birçok farklı hücre de CRP üretmeye indüklenebilirler. CRP üretiminin ana indükleyici sitokinleri, interlökin- (IL-) 6, daha sonra ise tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve IL-1'dir (35). CRP yaklaşık 19 saatlik bir yarı ömre sahiptir, herhangi bir uyarandan 12-24 saat sonra plazma düzeyleri yükselmeye başlar ve 2-3 gün içinde zirveye ulaşır (35). CRP'nin temel işlevleri, fagositozu ve patojenlere karşı doğal immüniteyi uyarmaktadır (34) CRP, opsonin gibi davranarak çeşitli patojenlere, hasarlı hücrelere ve hücre kalıntılarına bağlanabilir. CRP fagositozu indüklemenin yanı sıra, klasik C1q yoluyla kompleman sistemini klasik yoldan, faktör H üzerinden de alternatif yoldan aktive eder. (35).

Yaş, cinsiyet ve ırka göre hafif değişiklikler göstermekle beraber sağlıklı bireylerde, CRP'nin plazma düzeyleri genellikle 2 mg/L'nin altındadır ancak 10 mg/L'ye kadar çıkabilir. 2 mg/L ile 10 mg/L arasındaki değerlere sahip düşük CRP seviyeleri, sigara içme, üremi, kardiyak iskemi ve diğer düşük seviyeli enfeksiyöz olmayan inflamatuar durumlar gibi "metabolik inflamatuar" durumlarda görülebilir. CRP makrofajlar tarafından LDL alımında, proinflamatuar sitokinlerin salınımında ve monosit kemoatraktan protein-1, hücreler arası yapışma molekülü-1 ve vasküler hücresel yapışma molekülü-1 ekspresyonunda önemli bir rol oynar. Cesari ve arkadaşları, inflamasyon belirteçleri olan CRP, IL-6 ve TNF-α'nın yaşlı bireylerde kardiyovasküler olayların bağımsız öngörücüleri olduğunu belirtmişlerdir (35).

CRP'nin ESH' a göre 1) konsantrasyonunun tek belirleyicisinin, CRP üretimini uyaran inflamatuar sürecin yoğunluğu olması, 2) inflamasyonun başlamasından saatler içinde yükselerek daha duyarlı bir belirteç olması, 3) inflamasyonun çözülmesiyle hızla normale dönmesi, 4) fibrinojen ve immünoglobulinlerden etkilenmemesi ve 5) bakteriyel ve viral enfeksiyonları

ayırt etmede ESH'a göre daha hassas olması gibi çeşitli avantajları mevcuttur (35, 67, 68).

2.2.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 14,5 kDa'lık bir peptittir ve IL-6, IL-1 ve TNF-alfa tarafında salgılanması uyarılır. PCT'nin salgılanması, viral enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen interferon gama tarafından aktive edilmez ve bu da onu bakteriyel enfeksiyonların hassas bir belirteci haline getirir. Sistemik inflamatuar durumlarda ve özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda, PCT salgılanması IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi çeşitli sitokinler tarafından uyarılırken, viral enfeksiyonlarda ise PCT üretimi, artan interferon gama üretiminden dolayı azalır (69,70).

Prokalsitonin normal koşullar altında, tiroid bezinin parafoliküler (C hücreleri) hücreleri tarafından üretilir ve daha sonra kalsitonine dönüştürülerek C hücrelerinden salınır. Ancak, inflamasyon esnasında lipopolisakkaridler, mikrobiyal toksinler veya inflamatuar mediatörler akciğer, karaciğer, böbrek, adipositler, pankreas, kolon ve beyin gibi dokularda prokalsitonin genini aktive edebilir (71).

Yükselmiş PCT düzeyleri, polimiyaljiya romatika, inflamatuar bağırsak hastalığı, poliarteritis nodosa, sistemik lupus eritematozus, gut ve temporal arterit gibi enfeksiyöz olmayan inflamatuar durumlarda görülmez. Ancak, PCT yüksekliği şiddetli yanıklar veya büyük cerrahi müdahaleler gibi büyük travmalarda geçici olarak görülebilir. Bunlara ek olarak Addison krizi, sıtma, şiddetli fungal enfeksiyonlar ve tiroidin medüller karsinomu gibi durumlarda da yüksek PCT düzeyleri tespit edilebilir (72).

PCT'nin biyolojik belirteç olarak CRP ve ESR'ye göre çeşitli avantajları vardır. Prokalsitonin doğrudan dolaşımına salınır ve özellikle sepsis gibi sistemik enfeksiyonların erken tespiti için hassas bir belirteçtir. PCT'nin serum konsantrasyonları normalde <0,05 ng/mL'dir ve 3-4 saat içinde tespit edilebilir hale gelirken, 6-24 saat içinde zirveye ulaşır; bu hem CRP hem de ESH'dan daha erkendir (35). Prokalsitonin seviyeleri, antibiyotik tedavisini

yönlendirmek ve sonlandırmak için de etkin bir şekilde kullanılabilmektedir (34).

2.2.4. Serum amiloid A

Serum Amiloid A (SAA) proteinleri, monositler ve makrofajlar tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak sentezlenen akut faz apolipoproteinleri arasında yer alır. IL-6, IL-1 ve TNF-α gibi sitokinlerin etkisiyle karaciğerde sentezlenerek inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca, HDL metabolizmasıyla etkileşime girerek lipoprotein dinamiklerini modüle eder ve immün hücrelerin kemotaksisini destekleyerek enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmalarını güçlendirir (73). Sağlıklı bireylerde SAA seviyeleri genellikle düşük olup, akut inflamasyon sürecinde bu değerler 1000 kata kadar yükselebilmektedir.

SAA, immün yanıtın modülasyonu açısından makrofaj polarizasyonu ve Th17 hücre farklılaşmasını etkileyerek tümör mikroçevresinde proinflamatuvar bir ortam veya inflamatuvar romatizmal hastalıklarda inflamatuvar kaskadın aktivasyonunda kritik bir rol oynar. Kronik inflamasyon durumlarında, SAA'nın yıkım ürünleri amiloid fibrillerinin (yanlış katlanmış SAA) kalp, karaciğer, dil, dalak gibi organlarda hücre dışı olarak birikmesi sonucu oluşur. Bu durum, restriktif kardiyomiyopati, aritmi, makroglossi, hepatomegali, splenomegali, öksürük ve dispne gibi semptomlara yol açabilir (74,75).

SAA, plazmada bulunan HDL'ye bağlanan bir işleve de sahiptir. Akut faz yanıtı sırasında, HDL'deki apoA1 düzeyi azalırken SAA düzeyi artmakta ve baskın apolipoprotein haline gelmektedir. Bu değişim, HDL'nin kolesterolü karaciğere taşıma etkinliğini azaltarak ters kolesterol taşınmasını engeller. Kronik inflamatuar süreçlerde SAA yüksekliği monositler ve nötrofiller için güçlü bir kemotaktik ajan olması, LDL'nin damar duvarlarında daha yüksek biglikan düzeyleri ile bağlanmasını kolaylaştırması, proinflamatuar sitokin üretimini ve matriks

metaloproteinazların üretimini arttırarak plak stabilitesini bozması ile ateroskleroz sürecinde de çeşitli roller oynadığı gösterilmiştir (76,77).

Serum Amiloid A (SAA) ve C-Reaktif Protein (CRP), inflamatuvar yanıtın önemli biyobelirteçleri olup genellikle paralel değişimler gösterirler. Ancak bazı klinik durumlarda SAA düzeyleri belirgin şekilde yükselirken CRP düzeyleri normal sınırlarda kalabilir. Örneğin, viral enfeksiyonlar sırasında CRP genellikle düşük kalırken, SAA düzeyleri belirgin şekilde artabilir, bu da SAA'nın viral inflamasyonun daha hassas bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (77). Benzer şekilde, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) hastalarında yapılan araştırmalarda, ataksız dönemde bile SAA düzeylerinin diğer inflamatuvar belirteçlerle korelasyon gösterdiği, ancak CRP'nin bazı hastalarda düşük kaldığı bildirilmiştir (76). Ayrıca, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında (örneğin, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit), CRP düzeyleri bazı hastalarda düşük kalırken, SAA düzeyleri belirgin şekilde artabilir, bu da inflamasyonun erken evrelerinde SAA'nın daha duyarlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (77). Bu farklılıklar, inflamatuvar süreçlerin daha ayrıntılı değerlendirilmesi ve hastalık yönetiminde daha hassas biyobelirteçlerin seçilmesi açısından önemlidir.

2.2.5. Demir homeostazında rol alan proteinler

2.2.5.1. Hepsidin

Hepsidin, karaciğerde üretilen ve demir metabolizmasını düzenleyen bir peptid hormondur. Yapısal olarak 25 amino asitten oluşan küçük bir peptid olup, ferroportin adlı demir taşıyıcı proteini inhibe ederek demir homeostazını kontrol eder. Akut faz yanıtı sürecinde, artan hepsidin düzeyleri, ferroportinin inhibe edilmesini sağlayarak, intestinal dokudan demir emilimini engeller, bunun yanı sıra makrofajlardan demir salınımı da bloke edilir. Bu sayede, inflamatuar sürecin serbest demir ile aşırı indüklenmesinin önüne geçilir (77). Ancak kronik inflamatuar süreçlerde veya kronik böbrek yetmezliğinde yükselen hepsidin düzeyleri, demirin emilimini uzun süre engelleyerek kronik hastalık anemisine yol açmaktadır (78).

2.2.5.2. Haptoglobin

Haptoglobin, karaciğerde sentezlenen ve serumda 3-30 µmol/L konsantrasyonlarda bulunan bir glikoproteindir. Serum haptoglobininin (Hp) pozitif bir akut faz reaktanıdır; inflamasyon ve doku hasarı durumlarında Hp seviyeleri 3-8 kat artış göstermektedir ve plazmadan 3-5 gün içinde uzaklaştırılmaktadır (36).

Hp'nin temel fonksiyonu, serbest hemoglobini bağlayarak karaciğer ve dolaşımdaki monositler aracılığıyla uzaklaştırılmasını sağlamaktır. İn vivo hemoliz sırasında dolaşıma salınan serbest hemoglobini bağlayarak hem molekülünün oksidatif reaksiyonlara katılımınından doğan olası toksisiteyi ortadan kaldırır. (34) Haptoglobin, hemoglobine bağlandığı için intravasküler hemoliz sırasında seviyeleri azalır. Ancak pozitif akut faz proteini (APP) olarak, inflamasyon durumlarında sentezi artar. Bu nedenle, hem intravasküler hemoliz hem de inflamasyonun eşlik ettiği klinik durumlarda, haptoglobin seviyeleri normal sınırlarda gözlenebilir (34). Haptoglobin, sadece hemoglobinin uzaklaştırılması ile oksidan hasardan korumaz; ayrıca bazı patojenlerin büyümesini demire ulaşmalarına engel olarak inhibe eder. Özellikle demire bağımlı Gram-negatif bakteriler gibi bazı patojenlerin enfeksiyon oluşturma kapasitesi bu etki ile azaltılır (79). Haptoglobin bu doğrudan etkilerine ek olarak, serbest demiri ve hemoglobini bağlama kapasitesi ile, akut faz yanıtında yer alan hücrelerin TNF alfa ve IL-6 aşırı üretiminin de baskılanmasına neden olarak immün regülasyonda rol oynar (80).

2.2.5.3. Ferritin

Ferritin, demir depolayan ve kontrollü şekilde serbest bırakan bir hücre içi proteindir. Yapısal olarak, 24 alt birimden oluşan küresel bir protein kompleksi olup, demir iyonlarını depolayarak hücresel demir homeostazını sağlar. Ferritin, demiri güvenli şekilde depolayarak serbest demirin toksik etkilerini önler ve hücresel ihtiyaçlara göre kontrollü demir salınımı gerçekleştirir. Ayrıca, serbest demirin neden olduğu oksidatif stresin

önlenmesine yardımcı olur ve demir metabolizmasını düzenleyerek vücuttaki toplam demir miktarının dolaylı bir göstergesi olarak işlev görür. Ferritinin demir homeostazı dışında hücresel stres yanıtlarında da önemli rol oynar (81).

Ferritin de bir akut faz reaktanı olarak, diğer demir metabolizmasında görevli proteinler ile aynı şekilde yükselir, serum demir seviyelerinin düşürülerek patojenlerin demire erişimini sınırlar, serbest demire bağlı oksidatif hasarı azaltır ve aşırı immün aktivasyonun önlenmesinde rol oynar (82).

Ferritinin, diğer akut faz reaktanlarına nazaran bazı avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Daha uzun bir yarı ömre sahip olması nedeni ile, ferritin akut bir inflamatuar süreç sonrası daha uzun süre yüksek kalır, ancak inflamasyonun erken evrelerinde daha yavaş yükselir. Ferritin düzeyleri aynı zamanda hastanın demir durumundan da doğrudan etkilenmektedir. Son olarak ferritin, enfeksiyonlar, inflamatuar hastalıklar, malignite ve karaciğer hastalıkları gibi birçok durumda yükselebilir, bu da spesifik bir akut faz reaktanı olma yönünde kullanımını sınırlı kılar (83).

2.2.5.4. Transferrin

Transferrin, demir taşıyan bir glikoprotein olup, hücrelere demir iletimini sağlayarak demir homeostazını düzenler. İki homolog lobdan oluşan yapısı, her biri bir Fe^{3+} iyonu bağlayabilen N-terminal ve C-terminal bölgelerden meydana gelir. Transferrin, hücre yüzeyindeki transferrin reseptörlerine bağlanarak demiri hücre içine taşır ve endozomal asidifikasyon süreciyle demirin serbest bırakılmasını sağlar (84).

Transferrin de, diğer demir metabolizması proteinleri gibi, akut faz yanıtı sürecinde serbest demir oluşumunu engellemek ile görevli proteinler arasındadır. Transferrin, negatif akut faz proteini olarak sınıflandırılır, akut faz yanıtı sırasında IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle karaciğerde transferrin sentezi azalır, böylece serum demir seviyeleri düşer ve olası patojenlerin demire erişimi sınırlandırılır. Ayrıca, transferrin reseptör ekspresyonu inflamatuvar süreçlerde değişiklik göstererek hücresel demir

alımını etkileyebilir (85). Sepsis gibi sistemik inflamatuvar durumlarda, transferrin sialilasyonundaki değişiklikler hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterebilir ve prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebilir (86).

2.2.5.5. Seruloplazmin

Seruloplazmin, karaciğerde üretilen ve bakır taşıyan bir ferroksidaz olarak görev yapan bir akut faz proteinidir. Yapısal olarak çoklu bakır iyonları içeren bir glikoprotein olup, demir metabolizmasını düzenleyerek oksidatif stresin kontrol edilmesine yardımcı olur. Seruloplazmin, demirin ferröz (Fe^{2+}) formdan ferrik (Fe^{3+}) forma oksidasyonunu sağlayarak transferrine bağlanmasını kolaylaştırır ve böylece demir homeostazını korur. Akut faz yanıtı sırasında seruloplazmin seviyeleri yükselir, bu da diğer demir metabolizmasını etkileyen proteinler ile beraber etkinlik göstererek inflamasyonun kontrol edilmesine katkıda bulunur (87).

2.2.6. Albümin

Albümin, karaciğerde sentezlenen, plazmada en bol bulunan proteinlerden biridir, normalde serum proteinlerinin %50-60'ını oluşturur. Albümin, globüler bir protein olup 585 amino asitten oluşan tek zincirli bir polipeptittir, çeşitli moleküllerle bağlanma kapasitelerine sahip üç ana bölgeden oluşur ve yarı ömrü yaklaşık 19 gündür. Ana fonksiyonları plazma onkotik basıncını oluşturma, bir çok yağ asidi, hormonlar, bilirubin, ilaç gibi endojen ve ekzojen ligandın taşınması, serbest radikallerin bağlanarak hücresel hasarın önlenmesi gibi bir çok kritik etkiye sahiptir. Normal serum albümin aralığı 35-50 g/L arasında değişir. Düşük serum albümin seviyeleri, tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler hastalık (KKH) ve felç insidansında artışla ilişkilidir. Bu ilişki, diğer risk faktörleri ve önceden var olan hastalıklar için düzeltme yapıldıktan sonra bile devam etmektedir (88).

Akut faz yanıtı esnasında, albüminin kan düzeyleri azalır, bu nedenle albumin negatif bir akut faz reaktanı olarak adlandırılır. İnflamasyonda karaciğerden albumin sentezi, pozitif akut faz reaktanlarının sentezine öncelik verilerek kısmen kısıtlanır. IL-6, TNF-α ve IL-1 gibi proinflamatuar

sitokinler, hepatositlerde albümin üretiminin azalmasına katkıda bulunurlar (89). Akut inflamatuar süreçlerde artan kapiller geçirgenlik, albüminin plazma dışına çıkmasına neden olarak kan düzeylerinin düşmesine katkıda bulunur. Yine akut faz yanıtında potansiyel gastrointestinal ve renal kayıplar da albumin düzeylerinde azalmaya katkıda bulunabilir (91). Albumin ve albumin bazlı ölçüm araçları, akut pankreatit veya sepsis gibi akut inflamatuar hadiselerde mortalitenin bağımsız birer göstergeçleridir (91,92).

2.2.7. Fibrinojen

Fibrinojen, karaciğerde sentezlenen, yaklaşık 340 kDa (kilodalton) moleküler ağırlığa sahip, koagulasyon reaksiyonlarında kritik bir rol oynayan büyük bir plazma glikoproteinidir. Yapısal olarak üç polipeptid zincirinden oluşur ve plazmada çözünür halde bulunur. Trombin tarafından aktive edilerek, fibrin monomerlerine dönüşür ve koagulasyonun önemli aşamalarından birini oluşturur (88).

Fibrinojen, pozitif akut faz proteinlerinden biridir ve inflamasyon, enfeksiyon veya doku hasarı gibi durumlarda proinflamatuar sitokinlere cevaben karaciğer tarafından sentezi artırılır. Fibrinojenin ana görevi, hemostaz mekanizmasında oynadığı roldür: fibrinojen fibrin monomerleri oluşturarak trombüs oluşumunu indükler, endotel etkileşimi ile hem damar bütünlüğünün korunmasını, hem de kanama kontrolüne katklı sağlar. Bu rollerinin yanı sıra artan fibrinojen plazma vizkositesini arttırır, böylece eritrositlerin birbirine yaklaşması kolaylaşır ve eritrosit sedimentasyon hızı artar. Bu indirekt etki de fibrinojenin ana fonksiyonlarının desteklenmesini sağlar (89).

Fibrinojen ve fibrin yıkım ürünlerinin, hemostaz ve trombozdaki rolleri dışında, çeşitli dokularda inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını, böylece hemostaz ve inflamasyon arasında bir köprü görevi gördüğü bilinmektedir. Fibrinojen, çeşitli adhezyon molekülleri üzerinden ligand-reseptör ilişkileri ile hem vasküler endotelinde remodülasyon uyarılarını, hem de CD11/18 aracılı mekanizmalar ile monosit ve

makrofajlarda aktivasyon, sitokin üretimi ve fagositer fonksiyonlar açısından uyarıcıdır (91). Öyle ki, kanda artmış fibrinojen düzeyi hipertansiyon ve ateroskleroz gibi vasküler inflamatuar hastalıklar için; ve nörodejeneratif hastalıklar için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Benzer şekilde, D-dimer gibi fibrin yıkım ürünleri, günlük klinik pratikte hem inflamasyon göstergesi, hem de artmış koagülasyon aktivitesinin bir indikatörü olarak kullanılmaktadır (90).

2.2.8. Diğer akut faz reaktanları

2.2.8.1. α1-Antitripsin (AAT)

Alfa-1 antitripsin (AAT), karaciğerde sentezlenen ve serin proteaz inhibitörü (serpin) olarak görev yapan 394 amino asitten oluşan tek bir polipeptit glikoproteindir. AAT'nin sentezi, başlıca hepatositlerde gerçekleşse de, monositler, makrofajlar, pulmoner alveolar hücreler, bağırsak epitel hücreleri ve kornea epitel hücreleri tarafından da üretilebilir. Günlük sentez hızı yaklaşık 34 mg/kg olup, protein yarılanma ömrü 3-5 gündür. Sağlıklı bireylerde AAT'nin plazma konsantrasyonu genellikle 0,9-2 mg/ml arasında değişmektedir. AAT, insan kanında en bol bulunan serin proteaz inhibitörüdür ve dolaşımdaki kan, tükürük, gözyaşı, idrar ve safra gibi çeşitli vücut sıvılarında bulunur (92).

Akut inflamatuar yanıt sırasında, AAT düzeyleri 10 kat kadar artış gösterebilir ve temel fonksiyonları hücreleri, özellikle akciğer dokusunu, nötrofil elastaz aktivitesine karşı koruyarak proteolitik hasarın önlenmesi, proinflamatuar sitokin sekresyonunun regülasyonu ve serbest radikallere bağlı oksidatif hasarın engellenmesidir (93).

2.2.8.2. Alfa-1 Asit Glikoprotein (α1AGP)

Alfa-1 Asit Glikoprotein (α1AGP), karaciğerde üretilen ve immünomodülatör özelliklere sahip bir akut faz proteinidir. Yapısal olarak yüksek oranda glikozillenmiş bir protein olup, plazmada ilaç ve hormon taşıyıcı olarak görev yapar. α1AGP, sitokinlerin etkisiyle inflamasyon

sırasında yükselir ve immün yanıtın regülasyonunda katkıda bulunur. Akut faz yanıtında α1AGP seviyelerinin yükselmesi, hücrelerin oksidatif stres ve proteolitik hasardan korunmasını destekler mekanizmaları tetikler, doku tamir süreçlerinde rol oynar (94).

2.2.8.3. Alfa-1 Antikimotripsin (α1ACT)

Alfa-1 Antikimotripsin (α1ACT), karaciğerde sentezlenen ve serin proteazları inhibe eden bir akut faz proteinidir. Yapısal olarak serpin ailesine ait bir glikoprotein olup, özellikle elastaz ve kimotripsin gibi proteazları inhibe ederek doku hasarını önler. Akut inflamatuvar süreçlerde seviyeleri yükselerek inflamasyonun kontrol edilmesine ve doku korumasına katkıda bulunur. Ayrıca, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akut faz yanıtında α1ACT seviyelerinin yükselmesi, proteaz aktivitesinin dengelenmesine yardımcı olur (95).

2.2.8.4. α2 Makroglobulin (α2MG)

Alfa-2 Makroglobulin (α2MG), karaciğerde sentezlenen ve geniş spektrumlu bir proteaz inhibitörü olarak görev yapan büyük bir plazma proteinidir. Yapısal olarak tetramerik bir yapı sergileyen α2MG, proteazları yakalayarak onların substratlarını parçalamalarını engeller. Venüs sinekkapan mekanizması ile proteazları içine hapsederek inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesine yardımcı olur. Akut faz yanıtı sırasında α2MG seviyeleri yükselir, bu da doku hasarını önlemeye ve inflamasyonun kontrol edilmesine katkıda bulunur (96).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grubu ve Tasarımı

Bu araştırma, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Prof. Dr. Asaf Ataseven Ek Hizmet Binası'na 01/01/2020-31/12/2023 tarihleri arasında başvuran, ESH düzeyi hastanemiz Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmış ve 100 mm/saat üzeri saptanmış olan tüm hastaların verileri retrospektif olarak taranarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada değerlendirmeye alınması planlanmış olan tıbbi özgeçmişleri (ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve diğer tıbbi anamnez bilgileri) eksik olan hastalar, ESH 100 mm/saat ve üzeri saptanan tetkik ile 24 saat içerisinde yapılmış tam kan sayımları ve 48 saat içinde yapılmış akut faz reaktanı düzeyleri (CRP, prokalsitonin, ferritin, fibrinojen veya serum amiloid A'dan en az biri) eksik olan, ESH yüksekliğine sebep olan ve potansiyel tanılar hakkında tanısal sürecinde takip vizitleri yetersiz hastaların verileri çalışmadan hariç tutulmuştur. Araştırma verileri elektronik hasta dosyalarından retrospektif olarak edinilerek kayıt altına alınmıştır. Araştırma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.05.2024 tarihli 09.2024.576 sayılı onayını müteakip gerçekleştirilerek tamamlanmıştır (Ek-1).

Çalışmaya alınmaya uygun hastaların yaş, cinsiyet ve tıbbi özgeçmişleri (ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve diğer tıbbi anamnez bilgileri) hastane bilgi yönetim sistemine işlenmiş elektronik sağlık kayıtlarından anonimize edinilerek değerlendirilmiş ve retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait ESH düzeyi (tarih ile beraber), bir önceki ve sonraki ESH düzeyleri (tarih ile beraber), indeks ESH düzeyi ile 24 saat içerisinde sonuçlandırılmış tam kan sayımlarından hemoglobin konsantrasyonu (HGB, g/dL), hematokrit (HCT, %), ortalama korpüsküler hacim (MCV, fL), ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH, pg), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC, g/dL), nötrofil sayısı (NEU, k/µL), lenfosit sayısı (LYM, k/µL), monosit sayısı (MON, k/µL), lökosit sayısı (WBC, k/µL), eritrosit sayısı (RBC, milyon/µL), trombosit

sayısı (PLT, k/μL), indeks ESH düzeyi ile 48 saat içerisinde sonuçlandırılmış akut faz reaktanlarından CRP (mg/L), prokalsitonin (mg/l), ferritin (ng/mL), fibrinojen (mg/dl), serum amiloid A (mg/l), indeks ESH düzeyi ile bir hafta içerisinde sonuçlandırılmış biyokimyasal tetkiklerinden sodyum (Na, mEq/L), potasyum (K, mEq/L), klor (Cl, mmol/L), kalsiyum (Ca, mg/dl), albümin (g/L), aspartat transaminaz (AST, u/L), alanin transaminaz (ALT, u/L), laktat dehidrogenaz (LDH, U/L), kan üre azotu (BUN, mg/dL), kreatinin (Kre, mg/dL), ürik asit (mg/dl) sonuçları kayıt altına alınmıştır. Hemogram sonuçlarından nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) hesaplandı; sistemik immün-inflamasyon indeksi (Sİİ), nötrofil sayımı (x) trombosit sayımı (/) lenfosit sayımı ile (104), sistemik inflamatuar yanıt indeksi (SIRI) ise nötrofil sayımı (x) monosit sayımı (/) lenfosit sayımı ile hesaplandı (97).

Hastaların ESH yüksekliğini açıklar hastalıkların tanımlanmasında mevcut tüm mikrobiyolojik tetkikler, radyolojik görüntülemeler ve patoloji sonuçları hasta dosyaları taranarak kayıt altına alınmıştır. Hastaların ESH yüksekliğine sebep olan patolojilere ait altta yatan hastalık değerlendirmeleri:

- Enfeksiyonlar
    - Pnömoni
    - Bakteriyemi
    - Abseler, sellülit ve diğer yüzeyel doku enfeksiyonları
    - Osteomyelit
    - İdrar yolu enfeksiyonları
    - Tüberküloz
    - Diğer enfeksiyonlar
- İnflamatuar ve otoimmün hastalıklar
    - Romatoid artrit
    - Sistemik lupus eritematozus
    - Bağ doku hastalıkları
    - Vaskülitler
    - İnflamatuar bağırsak hastalıkları
    - Diğer inflamatuar hastalıklar

- Kanserler
    - Hematolojik kanserler
        - Plazma hücre hastalıkları
        - Diğer hematolojik kanserler
    - Solid organ kanserleri
        - Akciğer kanserleri
        - Prostat kanserleri
        - Meme kanserleri
        - Kolorektal kanserler
        - Gİ sistem kanserleri
        - Diğer solid organ maligniteleri
- Renal hastalıklar
    - Kronik böbrek hastalığı
    - Akut böbrek hasarı
    - Nefrotik düzeyde proteinüri
- Kalp yetmezliği
- Belirlenememiş/tanı bilinmeyen olarak 6 ana grupta sınıflandırılmıştır.

Hastalarda ESH yüksekliğine sebep olan patoloji sayısı ve hastaların önceki ve sonraki ESH düzeyleri değerlendirilerek, ESH düzeyinin 100 mm/saat üzeri düzeyinin indeks tarihinden önce ve sonra sebat edip etmediği de ayrıca analize dahil edilmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 26.0 versiyonu (SPSS Inc; Chicago, USA) kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ve histogramlar kullanılarak belirlenmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%) ile, sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca ve çeyrekler arası aralık ile ifade edilmişlerdir. İstatistiki analizde kategorik değişkenler için Pearson Ki-Kare testi ve Fisher’s Exact testi, sürekli değişkenler için ise normal dağılıma uyma durumuna göre Student T testi ve Mann- Whitney U

testleri kullanılmıştır. Laboratuvar parametrelerinin tanısal değerlerinin patolojiler ile ilişkilerini değerlendirmede tek değişkenli ve çok değişkenli binary lojistik regresyon analizleri; kesme değeri belirlemek ve eğri altında kalan alan (EAA) hesaplamak için Reciever Operator Characteristics Curve (ROC) analizi ve eğrisi yöntemi kullanılmıştır. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları

01/01/2020-31/12/2023 tarihleri arasında hastanemize başvuran, ESH düzeyi hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında çalışılmış ve 100 mm/saat ve üzerinde saptanmış olan 680 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir. 22 hastanın verilerine ulaşılamadığı için analizden çıkartılmış, nihai analize 658 hastanın verisi dahil edilmiştir. Çalışmaya verisi dahil edilen hastalardan, ESH 100 mm/saat ve üzeri saptanan tetkik ile 24 saat içerisinde yapılmış tam kan sayımları ve 48 saat içinde yapılmış akut faz reaktanı düzeyleri (CRP, prokalsitonin, ferritin, fibrinojen veya serum amiloid A'dan en az biri) eksik olan 7 hastanın, ESH yüksekliğine sebep olan ve potansiyel tanılar hakkında tanısal sürecinde takip vizitleri yetersiz ve bilgilerine ulaşılamayan 15 hastanın verileri çalışmadan hariç tutulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 658 hastanın 344'ü (%52,3) kadın, 314'ü (%47,7) erkekti; hastaların medyan yaşı ise 64 yıl (54-73 yıl) saptandı. Yüksek ESH ölçümlerinin 502'si (%76,3) ayaktan başvurulara, 156'sı (%23,7) ise yatarak tedavi gören hastalara ait ölçümlerden oluşmaktaydı.

ESH 100 mm/saat ve üzeri saptanan hastaların, medyan ESH değeri 116 mm/saat (106-134 mm/saat) idi. Toplam 658 hastanın 424'ünde (%64,4) önceki ESH ölçümleri, 404'ünde (%61,4) sonraki ESH ölçümleri de mevcuttu. Toplam 287 hastanın (tüm hastaların %43,6'sının) hem medyan 67 (21-217) gün, hem de medyan 48 (15-119) gün sonra ESH ölçümleri mevcuttu. Bu 287 hastanın ölçümlerinde, hastaların 126'sının (%43,9) hem önceki hem sonrası ESH düzeyleri 100 mm/saat'in altında, 44'ünün (%15,3) ESH düzeyi önceki ölçümde 100 mm/saat'in üzerinde sonraki ölçümünde 100 mm/saat'in altında, 61'inin (%21,3) ESH düzeyi önceki ölçümde 100 mm/saat'in altında sonraki ölçümde 100 mm/saat'in üzerinde, 56'sında ise (%19,5) hem önceki hem sonrası ESH düzeyleri 100 mm/saat'in üzerinde saptandı.

Hastaların laboratuvar parametrelerine ait sonuçlardan tam kan sayımı sonuçları Tablo 4.1'de, biyokimyasal parametreler Tablo 4.2'de ve akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslere ait sonuçlar Tablo 4.3'te sunulmuştur. Hasta grubunun medyan değerler incelendiğinde lökositoz veya nötrofili yoktur, MCV'ye göre normositer bir anemi mevcuttur ve trombosit düzeylerinin normal sınırlarda olduğu gözlenmektedir. Hastaların medyan CRP düzeyi 70,3 mg/L, medyan prokasitonin düzeyi ise 0,22 ng/mL saptanmıştır. Hasta grubunun biyokimyasal parametrelerinin medyan değerleri de referans aralıkları içerisinde seyretmektedir.

Tablo 4.1. Tüm hastaların tam kan sayımı sonuçları

Parametre	Hasta sayısı	
Lökosit sayısı (x10^3/ml)	658	7,4 (5,3-10,3)
Nötrofil sayısı (x10^3/ml)	658	4,9 (3,3-7,5)
Lenfosit sayısı (x10^3/ml)	658	1,4 (1,0-1,9)
Monosit sayısı (x10^3/ml)	658	0,6 (0,4-0,8)
Eozinofil sayısı (x10^3/ml)	658	0,11 (0,03-0,21)
Bazofil sayısı (x10^3/ml)	658	0,03 (0,02-0,05)
Eritrosit sayısı (x10^6/ml)	658	3,2 (2,7-3,6)
Hemoglobin (g/dl)	658	9,0 (7,9-10,1)
Hematokrit (%)	658	27,7 (24,6-31)
MCV (fl)	658	88,6 (84,3-93,6)
MCH (pg)	658	29 (27,3-30,9)
MCHC (g/dl)	658	32,7 (31,5-33,6)
RDW (%)	658	15,5 (14-17,2)
Trombosit sayısı(x10^3/ml)	658	280 (181-383)
MPV (fl)	658	10 (9,4-10,7)
Platelekrit (%)	658	0,3 (0,2-0,4)
PDW (fl)	658	10,7 (9,5-12,3)

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. MCV: mean corpuscular volume, ortalama korpüsküler hacim, MCH: mean corpuscular hemoglobin, ortalama korpüsküler hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration,ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu, RDW: red cell distribution width, eritrosit dağılım genişliği, MPV: mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi, PDW: platelet distribution width,trombosit dağılım genişliği

Tablo 4.2. Tüm hastaların biyokimyasal parametrelerine ait sonuçlar

Parametre	Hasta sayısı	
Sodyum (mmol/l)	658	137 (136-139)
Potasyum (mmol/l)	658	4,4 (4,2-4,7)
Klorür (mmol/l)	252	101 (98-104)
Magnezyum (mmol/l)	344	1,9 (1,7-2,1)
Fosfor (mmol/l)	384	3,6 (3,1-4,2)
Kalsiyum (mmol/l)	430	8,9 (8,3-9,3)
BUN (mg/dl)	658	21 (14-31)
Kreatinin (mg/dl)	658	1,01 (0,73-1,85)
Ürik asit (mg/dl)	281	5,6 (3,9-7,2)
AST (U/L)	658	17 (12-26)
ALT (U/L)	658	14 (10-24)
ALP (U/L)	334	103 (74-158)
GGT (U/L)	306	34 (19-82)
LDH (U/L)	315	202 (164-264)
Total bilirubin (mg/dl)	304	0,4 (0,26-0,64)
Direkt bilirubin (mg/dl)	307	0,19 (0,12-0,31)
Total protein (g/L)	363	6,7 (6,1-7,6)
Albumin (g/L)	429	3,4 (3-3,9)

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. CRP: C reaktif protein, BUN: Blood urea nitrogen, kan üre azotu, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, LDH: Laktat dehidrogenaz.

Tablo 4.3. Tüm hastaların akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerine ait sonuçlar

Parametre	Hasta sayısı	
ESH (mm/saat)	658	116 (106-134)
CRP (mg/L)	658	70,3 (38,9-109,7)
Prokalsitonin (mg/l)	165	0,22 (0,11-0,55)
NLR	658	3,37 (2,07-5,5)
MLR	658	0,42 (0,28-0,63)
PLR	658	191,45 (124,73-302,5)
SIRI	658	2,02 (1,05-3,99)
SII	658	951,31 (437,53-1880,61)

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı, MLR: Monosit-to-lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, platelet lenfosit oranı, SIRI: systemic inflamatory response index, sistemik inflamatuar yanıt indeksi, SII: systemic immune-inflammation index, sistemik immün-inflamasyon indeksi.

4.2. ESH yüksekliği yapan patolojilerin dağılımı

658 hastadan sadece 41 hastada (%6,1) ESR yüksekliğine neden olan etyolojik neden saptanamadı, kalan 617 hastanın en az bir patoloji mevcuttu; 252 (%38,3) hastada bir, 261 (%39,7) hastada iki, 92 (%14) hastada üç ve 13 (%2) hastada dört farklı ESH düzeyini 100 mm/saat ve üzerine çıkartan patoloji mevcuttu. 658 hastanın 305'inde (%46,4) enfeksiyon hastalıkları, 135'inde (%20,5) otoimmün hastalıklar, 195'inde maligniteler (%29,6), 344'ünde (%52,2) renal hastalıklar ve 123'ünde (%18,7) kalp yetmezliği saptandı. Hastalarda saptanan enfeksiyöz patolojilerin dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur. Hastalarda en sık saptanan 3 enfeksiyon pnömoniler, idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemilerdir. 26 (%3,9) hastada kronik viral enfeksiyon saptanmıştır.

Tablo 4.4. Hastalarda saptanan enfeksiyöz patolojilerin dağılımı

Enfeksiyöz hastalıklar	**305 (%46,4)**
Pnömoni	94 (%14,3)
İdrar yolu enfeksiyonları	66 (%10)
Bakteriyemi	32 (%4,9)
Abseler	20 (%3)
Hepatit B	18 (%2,7)
Tüberküloz	17 (%2,6)
Osteomiyelit	12 (%1,8)
Sellülit	4 (%0,6)
HIV	4 (%0,6)
Hepatit C	2 (%0,3)

Veriler sıklık (yüzde) olarak sunulmuştur. HIV: Human immunodeficiency virüs, insan bağışıklık yetmezliği virüsü.

Hastalarda saptanan otoimmün patolojilerin dağılımı Tablo 4.5'te sunulmuştur. Hastalarda en sık saptanan 3 otomimmün hastalık, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve vaskülitlerdir.

Tablo 4.5. Hastalarda saptanan otoimmün patolojilerin dağılımı

Otoimmün hastalıklar	**135 (%20,5)**
Romatoid artrit	51 (%7,8)
İnflamatuar bağırsak hastalıkları	17 (%2,6)
Vaskülitler	15 (%2,3)
Diğer bağ doku hastalıkları	12 (%1,8)
SLE	10 (%1,5)
AS	10 (%1,5)
FMF	8 (%1,2)
Gut	3(%0,5)
AFAS	2(%0,3)
Diğer otoimmün hastalıklar	14 (%2,1)

Veriler sıklık (yüzde) olarak sunulmuştur. SLE: Sistemik lupus eritematozus, AS: Ankilozan spondilit, FMF: Familial Mediterranean Fever, ailesel akdeniz ateşi, AFAS: Antiphospholipid syndrome, antifosfolipid sendromu.

Hastalarda saptanan malign patolojilerin dağılımı Tablo 4.6'da sunulmuştur. Malignite saptanan hastaların %63'ünde hematolojik malignite, kalanlarında ise solid organ maligniteleri mevcuttu. Hastalarda en sık saptanan maligniteler arasında plazma hücre hastalıkları yer almaktaydı. Bu hastalık grubu içinde 78 (%11,9) hastada multipl myelom, 6 (%0,9) hastada MGUS, 3 (%0,5) hastada izole plazmasitom ve 2 (%0,3) hastada Waldenstrom makroglobulinemisi saptandı. Solid organ maligniteleri arasında ise en sık saptanan tümörler gastrointestinal sistemin (üst gastrointestinal ve kolorektal) tümörleri idi. Son olarak, renal hastalık saptanan 344 hastanın 321'inde (tüm hastaların %48,8'i) kronik böbrek hastalığı, 80'inde (tüm hastaların %12,2'si) akut böbrek hasarı ve 98'inde (tüm hastaların %14,9'u) nefrotik düzeyde proteinüri saptandı.

Tablo 4.6. Hastalarda saptanan malign patolojilerin dağılımı

Maligniteler		**195 (%29,6)**
Hematolojik maligniteler		123 (%18,7)
	Plazma hücre hastalıkları	89 (%13,5)
	Lenfoma	13 (%2,0)
	AML	9 (%1,4)
	MDS	7 (%1,1)
	Diğer maligniteler	5 (%0,8)
Solid organ maligniteleri		72 (%10,9)
	Üst GİS tümörleri	16 (%2,4)
	Kolorektal kanser	12 (%1,8)
	Akciğer kanseri	9 (%1,4)
	Meme kanseri	8 (%1,2)
	Prostat kanseri	3 (%0,5)
	Diğer tümörler	24 (%3,6)

Veriler sıklık (yüzde) olarak sunulmuştur. AML: Akut miyeloid lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, GİS: Gastrointestinal sistem.

Çalışmada indeks kabul edilen ölçüme göre medyan 67 gün önce ve medyan 48 gün sonra ESH ölçümü olan 287 hastanın tanısal patolojilerinin dağılımı Tablo 4.7'de sunulmuştur. Hastalar önceki ve sonraki ölçümlerde ESH yüksekliğinin olup olmamasına göre hastaların enfeksiyöz hastalıklar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, renal hastalıklar ve kalp yetmezliği tanılarının mevcut olma yüzdelerinin dağılımı açısından benzer bulunmuştur.

Tablo 4.7. Hem öncesi hem sonrası ESH değeri olan hastalarda patolojilerin dağılımı

	Her iki ölçümde ESH<100 mm/saat (n=126)	Sadece önceki ESH>100 mm/saat (n=44)	Sadece sonraki ESH>100 mm/saat (n=61)	Her iki ölçümde ESH>100 mm/saat (n=56)	P değeri
Enfeksiyöz hastalıklar	52 (%41,3)	23 (%52,3)	28 (%45,9)	29 (%51,8)	0,46
Otoimmün hastalıklar	39 (%31,0)	7 (%15,9)	19 (%31,1)	12 (%21,4)	0,15
Maligniteler	32 (%25,4)	11(%25,0)	17 (%27,9)	23 (%41,1)	0,16
Renal hastalıklar	69 (%54,8)	24 (%54,5)	33 (%54,1)	28 (%50,0)	0,94
Kalp yetmezliği	28 (%22,2)	4 (%9,1)	10 (%16,4)	5 (%8,9)	0,06

Veriler sıklık (yüzde) olarak sunulmuştur. İstatistiksel analizde ki-kare testi kullanılmıştır. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı.

4.3. Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerin ESH 100 mm/saat ve üzeri hastalarda ayırıcı tanıdaki rolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların, belirlenmiş beş ana grup hastalıkta (enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, maligniteler, renal hastalıklar ve kalp yetmezliği) akut faz reaktanları ve inflamatuvar indeksleri ayrı ayrı karşılaştırılmış, ayrıca her bir hastalık grubu için akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerin tanısal test istatistikleri hesaplanmıştır.

Enfeksiyon hastalığı bulunan ve bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında enfeksiyöz hastalığı bulunan hastaların medyan CRP düzeyinin 22 mg/L daha yüksek olduğu (77,9 mg/L'ye 55 mg/L, p=0,008, Mann-Whitney U testi), NLR, PLR ve SII indekslerinin de enfeksiyon hastalığı bulunan hastalarda daha yüksek olduğu izlenmiştir (Tablo 4.8). Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin enfeksiyon hastalığı varlığını tespit etme test istatistikleri Tablo 4.9'da sunulmuştur. EAA değerleri herhangi bir değişken için kesme değeri üretmeye uygun olmamakla beraber, CRP'de 1 mg/dL artış enfeksiyon hastalığı tanısı ihtimalini %0,3 arttırmaktadır.

Tablo 4.8. Hastaların enfeksiyon hastalığı varlığına göre akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin dağılımı

Parametre	Enfeksiyon hastalığı yok (n=375)	Enfeksiyon hastalığı var (n=305)	P değeri
ESH (mm/saat)	115 (105-134)	116 (107-134)	0,166
CRP (mg/L)	55,01 (13,61-130,34)	77,93 (35,36-135,94)	**0,008**
Prokalsitonin (mg/l)	0,16 (0,09-0,53)	0,27 (0,13-0,57)	0,106
NLR	3,16 (1,93-5,25)	3,57 (2,30-5,88)	**0,011**
MLR	0,41 (0,27-0,63)	0,42 (0,30-0,62)	0,722
PLR	179,62 (118-290)	212,14 (133,07-316)	**0,032**
SIRI	1,92 (0,92-3,86)	2,14 (1,20-4,26)	0,082
SII	860,25 (396,76-2097,85)	1088 (570,76-2097,85)	**0,006**

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. İstatistiki testlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı, MLR: Monocyte-to-lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, platelet lenfosit oranı, SIRI: Systemic inflamatory response index, sistemik inflamatuar yanıt indeksi, SII: Systemic immune-inflammation index, sistemik immün-inflamasyon indeksi

Tablo 4.9. Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin enfeksiyon hastalığı varlığını tespit etme test istatistikleri

Parametre	OO (%95 GA)	EAA (%95 GA)	P değeri
ESH (mm/saat)	1,006 (0,99-1,017)	0,53 (0,48-0,57)	0,30
CRP (mg/L)	1,003 (1,001-1,005)	0,55 (0,51-0,60)	**0,007**
Prokalsitonin (mg/l)	0,98 (0,96-1,018)	0,58 (0,47-0,68)	0,45
NLR	1,034 (1,0-1,07)	0,55 (0,51-0,60)	0,053
MLR	0,97 (0,71-1,33)	0,50 (0,46-0,55)	0,86
PLR	1,0 (1,0-1,001)	0,54 (0,50-0,59)	0,34
SIRI	1,007 (0,98-1,035)	0,53 (0,49-0,58)	0,60
SII	1,0 (0,99-1,001)	0,56 (0,51-0,60)	0,12

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. İstatistiki testlerde olasılık oranı için tek değişkenli lojistik regresyon, eğri altında kalan alan hesaplanması için Reciever Operator Characteristics Curve testleri kullanılmıştır. P değeri tek değişkenli lojistik regresyonun istatiksel analiz sonucunu göstermektedir. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı, MLR: Monocyte-to-lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, platelet lenfosit oranı, SIRI: Systemic inflamatory response index, sistemik inflamatuar yanıt indeksi, SII: Systemic immune-inflammation index, sistemik immün-inflamasyon indeksi.

Otoimmün hastalığı bulunan ve bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında otoimmün hastalığı bulunan hastaların medyan ESH düzeyinin 3 mm/saat daha düşük olduğu (113 mm/saat'e 116 mm/saat, p=0,026, Mann-Whitney U testi), Sİİ indeksinin ise otoimmün hastalığı bulunan hastalarda daha yüksek olduğu izlenmiştir (Tablo 4.10). Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin enfeksiyon hastalığı varlığını tespit etme test istatistikleri Tablo 4.11'de sunulmuştur. EAA değerleri herhangi bir değişken için kesme değeri üretmeye uygun olmamakla beraber, ESH'de 1 mm/saat artış otoimmün hastalık tanısı ihtimalini %1,7 azaltmakta, PLR'de 1 birim artış ise otoimmün hastalık tanısı ihtimalini %0,1 arttırmaktadır.

Tablo 4.10. Hastaların otoimmün hastalık varlığına göre akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin dağılımı

Parametre	Otoimmün hastalık yok (n=523)	Otoimmün hastalığı var (n=135)	P değeri
ESH (mm/saat)	116 (106-136)	113 (104-125)	**0,026**
CRP (mg/L)	73,68 (27,8-135,94)	57,25 (14,86-127,42)	0,113
Prokalsitonin (mg/l)	0,22 (0,11-0,55)	0,21 (0,13-0,74)	0,679
NLR	3,37 (2,05-5,46)	3,5 (2,11-5,83)	0,603
MLR	0,43 (0,28-0,63)	0,37 (0,27-0,62)	0,252
PLR	190 (125,5-294)	205,71 (130,2-319,5)	0,082
SIRI	2,02 (1,02-3,97)	2,1 (1,13-4,02)	0,507
SII	920 (419,40-1771,84)	1039,5 (547,95-2188,65)	**0,031**

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. İstatistiki testlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı, MLR: Monocyte-to-lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, platelet lenfosit oranı, SIRI: Systemic inflamatory response index, sistemik inflamatuar yanıt indeksi, SII: Systemic immune-inflammation index, sistemik immün-inflamasyon indeksi

Tablo 4.11. Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin otoimmün hastalığın varlığını tespit etme test istatistikleri

Parametre	OO (%95 GA)	EAA (%95 GA)	P değeri
ESH (mm/saat)	0,983 (0,97-0,99)	0,43 (0,38-0,49)	**0,017**
CRP (mg/L)	0,99 (0,99-1,001)	0,45 (0,39-0,51)	0,27
Prokalsitonin (mg/l)	1,028 (0,99-1,060)	0,52 (0,40-0,65)	0,068
NLR	1,028 (0,99-1,066)	0,51 (0,45-0,57)	0,135
MLR	0,82 (0,52-1,29)	0,46 (0,41-0,52)	0,4
PLR	1,001 (1,0-1,002)	0,54 (0,49-0,60)	**0,012**
SIRI	0,99 (0,95-1,029)	0,51 (0,46-0,57)	0,66
SII	1,0 (0,99-1,0)	0,56 (0,50-0,61)	0,056

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. İstatistiki testlerde olasılık oranı için tek değişkenli lojistik regresyon, eğri altında kalan alan hesaplanması için Reciever Operator Characteristics Curve testleri kullanılmıştır. P değeri tek değişkenli lojistik regresyonun istatiksel analiz sonucunu göstermektedir. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı, MLR: Monocyte-to-lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, platelet lenfosit oranı, SIRI: Systemic inflamatory response index, sistemik inflamatuar yanıt indeksi, SII: Systemic immune-inflammation index, sistemik immün-inflamasyon indeksi.

Malign hastalığı bulunan ve bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında malign hastalığı bulunan hastaların medyan ESH düzeyinin 4 mm/saat daha yüksek olduğu (115 mm/saat'e 119 mm/saat, p=0,002, Mann-Whitney U testi), NLR, PLR, SİRİ ve Sİİ indekslerinin ise malignite bulunan hastalarda daha düşük olduğu izlenmiştir (Tablo 4.12). Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin enfeksiyon hastalığı varlığını tespit etme test istatistikleri Tablo 4.13'te sunulmuştur. EAA değerlerinde en yüksek ilişkiye sahip Sİİ'nin malignite ihtimalini tahmin için ideal kesme değeri %68 duyarlılık ve %62 özgüllük ile 750 saptanmıştır, diğer değişkenler için EAA düzeyleri kesme değeri üretmek için yeterli tanısal düzeyde değildir. Buna ek olarak ESH'de 1 mm/saat artış malignite tanısı ihtimalini %2,1 arttırmakta, NLR'de 1 birim artış malignite tanısı ihtimalini %7,9 azaltmakta, PLR'de 1 birim artış malignite tanısı ihtimalini %0,3 azaltmakta ve SII'de 1 birim artış malignite tanısı ihtimalini %0,02 azaltmaktadır.

Tablo 4.12. Hastaların malignite varlığına göre akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin dağılımı

Parametre	Malignite yok (n=463)	Malignite var (n=195)	P değeri
ESH (mm/saat)	115 (105-128)	119 (107-140)	**0,002**
CRP (mg/L)	71,64 (25,91-132,72)	54,93 (15,50-140,60)	0,338
Prokalsitonin (mg/l)	0,22 (0,12-0,57)	0,19 (0,10-0,51)	0,529
NLR	3,63 (2,38-5,89)	2,54 (1,44-4,60)	**0,0001**
MLR	0,42 (0,30-0,62)	0,40 (0,24-0,63)	0,127
PLR	207,5 (144,03-316,12)	144,21 (81,83-251,60)	**0,0001**
SIRI	2,28 (1,28-4,34)	1,35 (0,60-3,20)	**0,0001**
SII	1150,05 (635,66-2098,51)	466,61 (180,22-1152,11)	**0,0001**

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. İstatistiki testlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı, MLR: Monocyte-to-lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, platelet lenfosit oranı, SIRI: Systemic inflamatory response index, sistemik inflamatuar yanıt indeksi, SII: Systemic immune-inflammation index, sistemik immün-inflamasyon indeksi

Tablo 4.13. Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin malignite varlığını tespit etme test istatistikleri

Parametre	OO (%95 GA)	EAA (%95 GA)	P değeri
ESH (mm/saat)	1,021 (1,0-1,03)	0,57 (0,52-0,62)	**0,001**
CRP (mg/L)	0,99 (0,99-1,0)	0,47 (0,43-0,52)	0,14
Prokalsitonin (mg/l)	1,009 (0,98-1,03)	0,46 (0,36-0,56)	0,54
NLR	0,921 (0,87-0,96)	0,37 (0,32-0,42)	**0,001**
MLR	1,07 (0,77-1,49)	0,46 (0,41-0,51)	0,67
PLR	0,997 (0,991-0,999)	0,35 (0,30-0,40)	**0,0001**
SIRI	0,97 (0,94-1,01)	0,38 (0,33-0,43)	0,16
SII	0,9998 (0,9995-0,9998)	0,30 (0,26-0,35)	**0,0001**

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. İstatistiki testlerde olasılık oranı için tek değişkenli lojistik regresyon, eğri altında kalan alan hesaplanması için Reciever Operator Characteristics Curve testleri kullanılmıştır. P değeri tek değişkenli lojistik regresyonun istatiksel analiz sonucunu göstermektedir. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı, MLR: Monocyte-to-lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, platelet lenfosit oranı, SIRI: Systemic inflamatory response index, sistemik inflamatuar yanıt indeksi, SII: Systemic immune-inflammation index, sistemik immün-inflamasyon indeksi.

Renal hastalığı bulunan ve bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında renal hastalığı bulunan hastaların medyan prokalsitonin düzeyinin 0,13 (mg/L) daha yüksek olduğu (0,29 mg/L) 0,16 (mg/L) p=0,007, Mann-Whitney U testi), SİRİ indeksinin de renal hastalığı bulunan hastalarda daha yüksek olduğu izlenmiştir (Tablo 4.14). Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin enfeksiyon hastalığı varlığını tespit etme test istatistikleri Tablo 4.15'te sunulmuştur. EAA ve OO değerleri herhangi bir değişken için kesme değeri ve olasılık oranı üretmeye uygun saptanmamıştır.

Tablo 4.14. Hastaların renal hastalık varlığına göre akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin dağılımı

Parametre	Renal hastalık yok (n=314)	Renal hastalık var (n=344)	P değeri
ESH (mm/saat)	115 (106-134)	116 (106-133)	0,923
CRP (mg/L)	74,41 (25,50-138,91)	65,19 (21,57-127,92)	0,486
Prokalsitonin (mg/l)	0,16 (0,09-0,44)	0,29 (0,14-0,79)	**0,007**
NLR	3,33 (2,0-5,28)	3,48 (2,14-5,85)	0,187
MLR	0,40 (0,26-0,60)	0,42 (0,29-0,66)	0,176
PLR	196,76 (125,78-305,83)	185,69 (124,11-298,62)	0,604
SIRI	1,83 (0,92-3,54)	2,14 (1,15-4,38)	**0,01**
SII	963,41 (384,75-1810,58)	947,32 (480,26-1973,46)	0,296

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. İstatistiki testlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı, MLR: Monocyte-to-lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, platelet lenfosit oranı, SIRI: Systemic inflamatory response index, sistemik inflamatuar yanıt indeksi, SII: Systemic immune-inflammation index, sistemik immün-inflamasyon indeksi

Tablo 4.15. Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin renal hastalık varlığını tespit etme test istatistikleri

Parametre	OO (%95 GA)	EAA (%95 GA)	P değeri
ESH (mm/saat)	1,0 (0,98-1,01)	0,50 (0,45-0,54)	0,98
CRP (mg/L)	0,99 (0,97-1,00)	0,48 (0,44-0,52)	0,46
Prokalsitonin (mg/l)	1,006 (0,97-1,03)	0,62 (0,53-0,70)	0,67
NLR	1,01 (0,98-1,05)	0,53 (0,48-0,57)	0,36
MLR	1,3 (0,92-1,8)	0,53 (0,48-0,57)	0,129
PLR	1,0 (0,99-1,001)	0,48 (0,44-0,53)	0,38
SIRI	1,01 (0,99-1,04)	0,55 (0,51-0,60)	0,205
SII	1,0 (0,9-1,0)	0,52 (0,47-0,56)	0,75

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. İstatistiki testlerde olasılık oranı için tek değişkenli lojistik regresyon, eğri altında kalan alan hesaplanması için Reciever Operator Characteristics Curve testleri kullanılmıştır. P değeri tek değişkenli lojistik regresyonun istatiksel analiz sonucunu göstermektedir. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı, MLR: Monocyte-to-lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, platelet lenfosit oranı, SIRI: Systemic inflamatory response index, sistemik inflamatuar yanıt indeksi, SII: Systemic immune-inflammation index, sistemik immün-inflamasyon indeksi.

Kalp yetmezliği bulunan ve bulunmayan hastalar karşılaştırıldığında kalp yetmezliği bulunan hastaların medyan ESH düzeyinin 3 mm/saat daha düşük olduğu (133 mm/saat'e 116 mm/saat, p=0,033, Mann-Whitney U testi), NLR, MLR, PLR, SİRİ ve Sİİ indekslerinin ise kalp yetmezliği bulunan hastalarda daha yüksek olduğu izlenmiştir (Tablo 4.16). Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin enfeksiyon hastalığı varlığını tespit etme test istatistikleri Tablo 4.17'de sunulmuştur. EAA değerleri herhangi bir değişken için kesme değeri üretmeye uygun olmamakla beraber, ESH düzeyinde 1 mm/saat artış kalp yetmezliği tanısı ihtimalini %1,5 azaltmaktadır.

Tablo 4.16. Hastaların kalp yetmezliği varlığına göre akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin dağılımı

Parametre	Kalp yetmezliği yok (n=535)	Kalp yetmezliği var (n=123)	P değeri
ESH (mm/saat)	116 (106-135)	113 (105-127)	**0,033**
CRP (mg/L)	70,95 (20,57-131,43)	69,36 (29,08-141,12)	0,713
Prokalsitonin (mg/l)	0,21 (0,11-0,55)	0,23 (0,14-0,55)	0,488
NLR	3,25 (2,0-5,42)	3,94 (2,64-6,18)	**0,002**
MLR	0,41 (0,27-0,62)	0,44 (0,33-0,65)	**0,032**
PLR	186,92 (117,73-305,38)	205 (154,47-292)	**0,04**
SIRI	1,95 (0,93-3,80)	2,51 (1,51-4,89)	**0,001**
SII	916,50 (388,12-1770,76)	1210,9 (730,44-2083,18)	**0,0001**

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. İstatistiki testlerde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı, MLR: Monocyte-to-lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, platelet lenfosit oranı, SIRI: Systemic inflamatory response index, sistemik inflamatuar yanıt indeksi, SII: Systemic immune-inflammation index, sistemik immün-inflamasyon indeksi

Tablo 4.17. Akut faz reaktanları ve inflamatuvar indekslerinin kalp yetmezliği varlığını tespit etme test istatistikleri

Parametre	OO (%95 GA)	EAA (%95 GA)	P değeri
ESH (mm/saat)	0,985 (0,97-0,99)	0,43 (0,38-0,49)	**0,03**
CRP (mg/L)	1,001 (0,99-1,004)	0,51 (0,45-0,56)	0,35
Prokalsitonin (mg/l)	0,97 (0,92-1,03)	0,53 (0,43-0,63)	0,44
NLR	1,03 (0,99-1,07)	0,59 (0,53-0,64)	0,076
MLR	1,04 (0,70-1,52)	0,56 (0,51-0,61)	0,83
PLR	1,001 (0,99-1,002)	0,55 (0,50-0,61)	0,26
SIRI	1,01 (0,98-1,05)	0,60 (0,54-0,65)	0,24
SII	1,0 (0,99-1,0)	0,60 (0,55-0,65)	0,059

Veriler medyan (çeyreklerarası aralık) olarak sunulmuştur. İstatistiki testlerde olasılık oranı için tek değişkenli lojistik regresyon, eğri altında kalan alan hesaplanması için Reciever Operator Characteristics Curve testleri kullanılmıştır. P değeri tek değişkenli lojistik regresyonun istatiksel analiz sonucunu göstermektedir. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nötrofil lenfosit oranı, MLR: Monocyte-to-lymphocyte ratio, monosit lenfosit oranı, PLR: Platelet-to-lymphocyte ratio, platelet lenfosit oranı, SIRI: Systemic inflamatory response index, sistemik inflamatuar yanıt indeksi, SII: Systemic immune-inflammation index, sistemik immün-inflamasyon indeksi.

5. TARTIŞMA

ESH düzeyinin aşırı yüksek, yani 100 mm/saat üzerinde olması, yüksek tanısal öneme sahip bir hastalık indeksidir ve bu hastaların %95'inden fazlasında maligniteler, enfeksiyon hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, renal hastalıklar veya kalp yetmezliği saptanmaktadır. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2020-2023 yılları arasında ESH düzeyi 100 mm/saat ve üzerinde saptanan 658 hastanın verilerinin retrospektif analiz edildiği bu çalışmada, literatürdeki bulgulara aykırı bir şekilde en sık görülen patolojinin %50'den fazla bir sıklık ile renal hastalıklar olduğu saptanmıştır. İkinci sıklıkta enfeksiyon hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları içerisinde de en sık pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemiler izlenmektedir. Daha az sıklıkta otoimmün hastalıklar, otoimmün hastalıklar içerisinde en sık romatoid artrit, ve maligniteler, maligniteler içerisinde de daha sıklıkla hematolojik maligintelerden plazma hücre hastalıklarının, ancak yakın sıklıkta da solid organ tümörlerinden GİS malignitelerinin görüldüğü izlenmiştir.

Literatürde ESH düzeyinin aşırı yüksek olduğu hastalarda hastalık sıklıklarının dağılımı hakkında çeşitli çalışmalar mevcuttur. Literatürdeki en büyük vaka sayılı çalışmalardan birisi olan, Mayo Clinic'ten Daniels *ve ark.*'ın 2017'de yayınlanan, 2002-2011 yıları arasında ESH 100 mm/saat ve üzeri olan 4807 hastayı içeren çalışmalarında enfeksiyon hastalıkları %40 ile en sık görülen neden saptanmıştır, bu hastalık grubu alt grubunda en sık pnömoni, selülit ve bakteriyemi ön planda izlenmiştir. İkinci sıklıkta %38 ile otoimmün hastalıklar izlenmiş, bu grubun içerisinde de en sık romatoid artrit, polimiyalji romatika ve sistemik lupus eritematozus izlenmiştir. Dev hücreli arterit ve gut ise dördüncü ve beşinci sıklıkta izlenmiştir. Malignite %36 oranında görülmüş, görülen malignitelerin neredeyse hepsi hematolojik malignite olup en sık multipl miyelom ve MGUS saptanmıştır. Böbrek hastalıkları %23 oranında, kalp yetmezliği ise %11 oranında izlenmiştir. Hastaların %4'ünde bir patoloji saptanamamıştır (99). Ayrıca, Daniels ve ark.'ın çalışmasında derlediği 8964 hastayı içeren 16 çalışmanın verileri ağırlıklandırılarak incelendiğinde, ESH 100 mm/saat ve üzeri olan hastalarda en sık enfeksiyonlar (%36,8), ikinci sıklıkta maligniteler (%27,2), ardından otoimmün hastalıklar (%22,4) ve renal

hastalıklar (%11,3) saptanmış, hastaların sadece %3,2'sinde belirgin bir neden tespit edilememiştir. Suudi Arabistan'dan Yousuf *ve ark.*'ın 2010'da yayınladığı 508 hastayı içeren çalışmada, enfeksiyonlar ESH 100 mm/saat ve üzeri olan vakaların %38'ini, otoimmün hastalıklar ve maligniteler %15'ini, renal hastalıklar ise %8,4'ünü oluşturmuştur. Enfeksiyonlarda en sık osteomiyelit ve tüberküloz, otoimmün hastalıklarda romatoid artrit, malignitelerde ise lenfoma saptanmış, %2,4 hastada ise ESH yüksekliğine neden olan bir patoloji saptanamamıştır (100).

Ülkemizden ise en büyük hasta sayısına sahip veri ise, Özsoy *ve ark.*'ın 2015 ve 2020 yılları arasında başvuran ve ESH 100 mm/saat ve üzeri olan toplam 2442 hastayı (%51,1 kadın, medyan yaş 59) inceledikleri çalışmalarında, 1061 (%43,4) hastada malignite (en sık akciğer kanseri), 779 (%31,9) hastada enfeksiyon (en sık pnömoni) ve 336 (%13,8) hastada otoimmün hastalıklar (en sık inflamatuvar artritler) olarak izlenmiş, 266 (%10,9) hastada ise kesin bir tanı tespit edilemiştir (101). Yine ülkemizden Hologlu *ve ark.*'ın 2025'te yayınladığı 441 hastayı içeren çalışmalarında, ESH 100 mm/saat ve üzeri yapan en yaygın etiyolojik nedenler enfeksiyon hastalıkları (%34), maligniteler (%31,5), tanı konulamayan vakalar (%15,9), renal hastalıklar (%9,8), diğer nedenler (%5) ve romatolojik hastalıklar (%3,8) olarak belirlenmiştir. Enfeksiyon hastalıklarının yarısından fazlası pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonlarından, malignite olan hastaların yarısından fazlası multipl myelom ve GİS tümörlerinden, renal hastalıkların yarısından fazlası kronik böbrek hastalığından ve romatolojik hastalıkların %65'i romatoid artrit olan hastalardan oluşmaktaydı (102). Cengiz *ve ark.*'ın 2012'de yayınladığı ve 110 geriatrik hastada gerçekleştirdikleri çalışmada ise, önceki çalışmalarla benzer şekilde, aşırı yüksek ESH değerinin en yaygın nedeni enfeksiyonlar, enfeksiyonlar içinde de pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonları olarak tespit edilmiştir. İkinci en sık neden ise maligniteydi ve en sık görülen malignite ise multipl miyelomdur. Otoimmün hastalıklar arasında ise romatoid artrit ESH yükselmesine en sık neden olan hastalık olarak saptanmıştır (103). Uguz *ve ark.*'ın 65 yaş üzerindeki 205 hasta ile yaptığı çalışmalarında, en sık saptanan maligniteler akut myeloid lösemi, multipl miyelom ve akciğer kanseri olarak

izlenmiş olup, literatürde aşırı yüksek ESH sebebi malignite sıklıkları değişse de multipl miyelom ve akut lösemilerin en yaygın nedenler arasında yer aldığı konusunda neredeyse görüş birliği bulunmaktadır (104).

Literatürdeki çeşitli çalışmalarda, ESH aşırı yüksekliği yapan patolojiler arasında enfeksiyon hastalıkları en sık görülen hastalık grubudur. Neredeyse bütün çalışmalarda, enfeksiyon hastalıkları grubunda pnömoni en sık görülen patolojidir, ikinci sıklıkta ise bakteriyemiler, idrar yolu enfeksiyonları ve sellülit bildirilmiştir. Sadece Yousuf *ve ark.'*ın çalışmasında en sık izlenen enfeksiyonlar olarak osteomyelit ve tüberküloz bildirilmiştir (100). Bizim hasta popülasyonu verimiz, genel literatüre uymakla beraber, enfeksiyonlara bağlı aşırı yüksek ESH sebebi, hasta popülasyonuna göre belirgin farklılık gösterebilir, örneğin Güney Afrika'da üçüncü basamak bir merkezde yürütülen bir çalışmada, HIV pozitif hastaların yüksek prevalansı nedeniyle Mycobacterium tuberculosis en yaygın enfeksiyöz organizma olarak tanımlanmıştır (105). En sık karşılaşılan hastalık grubu literatürde çoğunlukla enfeksiyon hastalıkları olmakla beraber, Özsoy *ve ark.'*ın çalışmasında en sık saptanan hastalık grubu malignite saptanmıştır ve yazarlar en sık etyolojinin malignite görülüyor olmasının nedenini, merkezlerinin onkolojik bir referans merkezi olmasından kaynaklı hasta popülasyonu farkı olabileceğini ifade etmişlerdir (101). Bizim çalışmamızda da en sık saptanan hastalık grubu, literatürdekinden farklılık göstererek renal hastalıklar olarak izlenmiştir, bizim çalışmamızda da veri farklılığının sebebi benzer bir hasta popülasyonu farkı olabilir.

ESH aşırı yüksekliği yapan maligniteler arasında hematolojik malingitelerin, bu maligniteler arasında da en sık plazma hücre hastalıklarının izlendiği görülmektedir (100). Ancak bu veri tüm çalışmalarda devamlılık göstermemektedir; yine Özsoy *ve ark.'*ın çalışmasında en sık akciğer kanseri (101), Yousuf *ve ark.'*ın çalışmasında en sık lenfomalar izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da hematolojik maligniteler daha sık görülmekle beraber, solid organ maligniteleri de sık görülmekte ve bu maligniteler arasında GİS maligniteleri sık görülmektedir. Bu anlamda, verimiz Hologlu *ve ark.'*ın

verisine benzerlik göstermektedir (102). Otoimmün hastalıklar grubunda ise, ESH yüksekliğinin tanısal katkı sağladığı polimyaljiya romatika gibi hastalıklardan daha çok, literatürde neredeyse bütün çalışmalarda romatoid artritin en sık görülen otoimmün patoloji olduğu izlenmektedir (100-103). Çalışmamızdaki veriler de bu verilere benzerdir. Tanı konulamayan hasta sıklığı açısından ülkemizden üretilmiş veriler ve dünya verileri arasında ise bir uyumsuzluk görülmektedir: Daniels *ve ark.*'ın verisinde bu sıklık %4 ve %3,2 iken, ülkemizden verilerde %10 (101) ve %15 (102) saptanmaktadır. Çalışmamızın verileri bu anlamda dünya verilerine benzer saptanmıştır.

ESH aşırı yüksekliği olan hastalar arasında, hastaların tanısal dağılımlarını öngörmede farklı tetkiklerin kullanımına dair literatür bilgisi sınırlıdır. Çalışmamızda, medyan 67 gün önce ve medyan 48 gün sonra ESH ölçümleri olan 287 hastanın tanısal dağılımları, öncesi ve sonrası ESH aşırı yüksekliği bulunup bulunmamasına göre karşılaştırıldığında, öncesi ve sonrası ESH aşırı yüksekliği bulunup bulunmamasının tanısal dağılımda bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Diğer akut faz reaktanları veya inflamatuvar indekslerin bu konuda kullanımına dair ise literatürde kullanımına dair bilgi sınırlıdır. Daniels *ve ark.*'ın çalışmasında ortaya koyulan önemli verilerden birisi, ESH aşırı yüksekliği olan hastaların içinde ESH ile CRP arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamasıdır (100). Hologlu *ve ark.*'ın 2025'te yayınladığı 441 hastayı içeren çalışmalarında ise, ESH aşırı yüksekliği olan hastaların CRP düzeyleri ve NLR oranlarının hastaların tanılarına göre belirgin farklılık göstermekte olduğu istatistiki olarak gösterilmiştir (102). Bizim çalışmamızda ise, ESH aşırı yüksekliği olan hastalar arasında enfeksiyon hastalığının varlığı ayırıcı tanısında CRP yüksekliğinin, otoimmün hastalık varlığı ayırıcı tanısında sedimentasyon düşüklüğünün, malignite varlığı ayırıcı tanısı için ise sedimentasyon yüksekliğinin tanısal rolü olabileceği gösterilmiştir. PLR'nin ise her üç hastalık grubunun ayırıcı tanısında ise potansiyel rolü olabileceği (enfeksiyon hastalığı ve otoimmüniteler için yüksekliğinin, malign hastalıklar için ise düşüklüğünün) gösterilmiştir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması, çalışmanın kısıtlı sayıda hasta ile yapılmış olmasına ve çeşitli yanlılıklara maruz kalmasına neden olmuş olabilir. Yine çalışmanın retrospektif tasarımı nedeni ile hastaların tanıları için kullanılan tanı yöntemlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü bazı patolojilerin yeterince tespit edilememesine veya fazla tespit edilmesine neden olmuş olabilir. Ancak bu kısıtlılıklarına rağmen çalışmamız, hem ESH aşırı yüksekliği yapan hastaların tanısal dağılımı açısından, hem de çeşitli inflamatuvar belirteçlerin kullanımı açısından değerli bir literatür katkısı oluşturmaktadır. İnflamatuvar belirteçlerin ESH aşırı yüksek hastalarda ayırıcı tanıda rolü hakkında daha yüksek sayıda hasta içeren standart protokoller ile gerçekleştirilmiş ileri çalışmalar gereklidir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, ESH (eritrosit sedimentasyon hızı) düzeyi 100 mm/saat ve üzerinde olan 658 hastanın tanısal dağılımları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Elde edilen bulgular, literatürdeki çoğu çalışma ile belirli benzerlikler göstermekle birlikte, bazı önemli farklılıkları da ortaya koymaktadır. Literatürde, bu düzeyde ESH yüksekliği olan hastalarda enfeksiyon hastalıkları en sık karşılaşılan neden olarak öne çıkarken, bu çalışmada renal hastalıklar %50'nin üzerinde bir oranla ilk sırada yer almıştır. Bu farkın, hasta popülasyonu ve merkezin hasta profiline bağlı olduğu düşünülmektedir. İkinci sırada enfeksiyon hastalıkları yer almakta olup, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve bakteriyemi en sık saptanan enfeksiyonlar olmuştur. Maligniteler ve otoimmün hastalıklar ise daha düşük sıklıklarla izlenmiştir; maligniteler arasında hematolojik neoplaziler ve GİS tümörleri, otoimmün hastalıklar arasında ise en sık romatoid artrit tespit edilmiştir.

Literatürde farklı coğrafyalardan ve hasta gruplarından elde edilen veriler, ESH aşırı yüksekliğinin altta yatan nedenlerinin dağılımında önemli değişkenlikler olabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle bazı merkezlerde onkolojik ya da enfeksiyon hastalıkları açısından referans olma durumu, verilerin farklılaşmasına yol açmaktadır. Ayrıca, bu çalışmada ESH yüksekliği ile birlikte değerlendirilen inflamatuvar belirteçlerden CRP, NLR ve PLR'nin farklı hastalık gruplarının ayırıcı tanısında potansiyel katkılar sunabileceği gözlemlenmiştir. Örneğin, enfeksiyon hastalıkları varlığında CRP düzeylerinin yüksekliği, otoimmün hastalıklarda ESH düşüklüğü ve malignitelerde ESH yüksekliğinin tanısal ayırıcı rol oynayabileceği ortaya konmuştur.

Bu çalışmanın sınırlılıkları arasında tek merkezli ve retrospektif tasarımı, hasta sayısının sınırlı olması ve tanı yöntemlerindeki değişkenlikler yer almaktadır. Ancak elde edilen veriler, aşırı yüksek ESH düzeyine sahip hastalarda tanısal yaklaşımı yönlendirebilecek önemli ipuçları sunmaktadır. Gelecekte, bu konuda daha geniş hasta grupları ile yapılacak, prospektif ve çok merkezli çalışmalar, inflamatuvar belirteçlerin tanısal katkılarını daha net ortaya koyacaktır

7. KAYNAKLAR

1. TAPIA, Nilson, et al. Inflammation: Pathogenesis and biological markers. In: Obesity, Diabetes and Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Management. Cham: Springer International Publishing, 2023. p. 1-13.

2.Cavaillon JM. Once upon a time, inflammation. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2021 Apr 9;27:e20200147. doi: 10.1590/1678-9199-JVATITD-2020-0147. PMID: 33889184; PMCID: PMC8040910.

3.Rather LJ. Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. Bull N Y Acad Med 1971 Mar;47(3):303-22.

4.Cavaillon JM, Legout S. Centenary of the death of Elie Metchnikoff: a visionary and an outstanding team leader. Microbes Infect. 2016 Oct;18(10):577-94.

5.Cavaillon JM, Sansonetti P, Goldman M. 100th Anniversary of Jules Bordet's Nobel Prize: Tribute to a founding father of immunology. Front Immunol. 2019 Sep 11;10:2114.

6. Oronsky B, Caroen S, Reid T. What Exactly Is Inflammation (and What Is It Not?). Int J Mol sci 2022 Nov 28;23(23):14905. doi: 10.3390/ijms232314905. PMID: 36499232; PMCID: PMC9738871.

7. ÇELIK, Fatih. Hematokrit değerleri ile eritrosit sedimentasyon hızı arasındaki ilişkinin in vitro araştırılması. Master's Thesis. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

8. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208. PMID: 29467962; PMCID: PMC5805548.

9. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. Cell. 2010 Mar 19;140(6):871-82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029. PMID: 20303877.

10. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. Nat Rev Immunol. 2005 Dec;5(12):953-64. doi: 10.1038/nri1733. PMID: 16322748.

11. Mantovani A, Locati M, Sica A. Macrophage activation and polarization as an adaptive component of innate immunity. Adv Immunol. 2013;120:163-84. doi: 10.1016/b978-0-12-417028-5.00006-5. PMID: 24070384.

12. Sadik CD, Kim ND, Luster AD. Neutrophils cascading their way to inflammation. Trends Immunol. 2011 Oct;32(10):452-60. doi: 10.1016/j.it.2011.06.008. PMID: 21839682.

13. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol. 2013 Mar;13(3):159-75. doi: 10.1038/nri3399. PMID: 23435331.

14. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. Annu Rev Immunol. 2010;28:445-89. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101212. PMID: 20192806

15. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014 Mar 27;157(1):121-41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011. PMID: 24679531.

16. Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells. Annu Rev Immunol. 2012;30:221-41. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074934. PMID: 22172887.

17. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. Nat Immunol. 2010 Sep;11(9):785-97. doi: 10.1038/ni.1923. PMID: 20720586.

18.Walport MJ. Complement. First of two parts. N Engl J Med. 2001 Jan 4;344(2):105-16. doi: 10. Liu H, Ma Y, Pagliari LJ, Perlman H, Yu C, Lin A, Pope RM. TNF-alpha-induced apoptosis of macrophages following inhibition of NF-kappa B: a central role for disruption of mitochondria. J Immunol. 2004 Feb 1;172(3):1907-15. doi: 10.4049/jimmunol.172.3.1907. PMID: 14734776.1056/NEJM200101113440207. PMID: 11172139.

19. Barnum SR. Complement: a primer for the coming therapeutic revolution. Pharmacol Rev. 2017 Jan;69(1):60-79. doi: 10.1124/pr.116.013639. PMID: 28069732.

20. Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. Cell Res. 2010 Jan;20(1):34-50. doi: 10.1038/cr.2009.139. PMID: 19918215.

21. Muller F, Mutch NJ. Complement and coagulation—cross talk in thrombosis. Br J Haematol. 2015 Jun;171(4):571-83. doi: 10.1111/bjh.13662. PMID: 25808505.

22.Ricklin D, Reis ES, Lambris JD. Complement in disease: a defence system turning offensive. Nat Rev Immunol. 2017 Jul;17(7):461-76. doi: 10.1038/nri.2017.58. PMID: 28593866.

23.Liu H, Ma Y, Pagliari LJ, Perlman H, Yu C, Lin A, Pope RM. TNF-alpha-induced apoptosis of macrophages following inhibition of NF-kappa B: a central role for disruption of mitochondria. J Immunol. 2004 Feb 1;172(3):1907-15. doi: 10.4049/jimmunol.172.3.1907. PMID: 14734776.

24.Dinarello, C.A., Simon, A., and Van Der Meer, J.W., 2012. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat. Rev. Drug Discov., 11: 633-652.

25.Fontes, J.A., Rose, N.R., and Čiháková, D., 2015. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. Cytokine, 74: 62-68.

26.Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: An evolving chemokine. Cytokine. 2022 May;153:155828. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155828. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35247648.

27.Hamza T, Barnett JB, Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. Int J Mol Sci. 2010 Feb 26;11(3):789-806. doi: 10.3390/ijms11030789. PMID: 20479986; PMCID: PMC2869233.

28.Merecz K, Hikisz P, Tarasiuk-Zawadzka A, Fichna J, Jacenik D. Chemokines with CXC motif and their receptors in neuroendocrine neoplasms. Endocr Relat Cancer. 2025 May 5;32(6):e240190. doi: 10.1530/ERC-24-0190. PMID: 40265616.

29.Schroeder Jr, Harry W., and Lisa Cavacini. "Structure and function of immunoglobulins." Journal of allergy and clinical immunology 125.2 (2010): S41-S52.

30.Kanda Y, Yamada T, Mori K, Okazaki A, Inoue M, Kitajima-Miyama K, Kuni-Kamochi R, Nakano R, Yano K, Kakita S, Shitara K, Satoh M. Comparison of biological activity among nonfucosylated therapeutic IgG1 antibodies with three different N-linked Fc oligosaccharides: the high-mannose, hybrid, and complex types. Glycobiology. 2007 Jan;17(1):104-18. doi: 10.1093/glycob/cwl057. Epub 2006 Sep 29. Erratum in: Glycobiology. 2007 Oct;17(10):1030. PMID: 17012310.

31.Harb J, Wilson BS, Hermouet S. Editorial: Structure, Isotypes, Targets, and Post-translational Modifications of Immunoglobulins and Their Role in Infection, Inflammation and Autoimmunity. Front Immunol. 2020 Aug 7;11:1761. doi: 10.3389/fimmu.2020.01761. PMID: 32849630; PMCID: PMC7426392.

32.Novak J, Berthelot L, Hermouet S. Editorial: Structure, isotypes, targets, and post-translational modifications of immunoglobulins and their role in

infection, inflammation and autoimmunity, Volume II. Front Immunol. 2022 Oct 17;13:1041613. doi: 10.3389/fimmu.2022.1041613. PMID: 36325328; PMCID: PMC9619208.

33. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. N Engl J Med. 2023;388(12):1123-1135. doi: 10.1056/NEJMra2206346.

34.Physiology, Acute Phase Reactants Radhika Gulhar; Muhammad A. Ashraf; Ishwarlal Jialal.

35. Markanday, Anurag. "Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians." Open forum infectious diseases. Vol. 2. No. 3. Oxford University Press, 2015.

36. Types of acute phase reactants and their importance in vaccination Rafaat H. Khalil Nabil Al-Humadi

37. Kushner I, Rzewnicki D. The acute phase response: An overview. Clin Chem Lab Med. 2023;61(4):523-531. doi: 10.1515/cclm-2023-0045.

38.Cho SY. Novel biomarkers for acute phase reactants. Clin Exp Emerg Med. 2024;11(3):336-345. doi: 10.15441/ceem.24.336.

39. Tishkowski, K., & Gupta, V. (2020). Erythrocyte sedimentation rate.

40. BRIGDEN, Malcolm L. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. American family physician, 1999, 60.5: 1443-1450.

41. Turk JL. Inflammation: John Hunter's "A treatise on the blood, inflammation and gun-shot wounds". Int J Exp Pathol. 1994 Dec;75(6):385-395. PMID: 7734328. PMCID: PMC2001919.

42 .Grzybowski A, Sak JJ. Who discovered the erythrocyte sedimentation rate? J Rheumatol. 2011 Jul;38(7):1521-1522. doi: 10.3899/jrheum.101312. PMID: 21724706.

43.Jou JM, Lewis SM, Briggs C, Lee SH, De La Salle B, McFadden S. ICSH review of the measurement of the erythrocyte sedimentation rate. Int J Lab Hematol. 2011 Apr;33(2):125-132. doi: 10.1111/j.1751-553X.2011.01302.x

44. Lapić I, Piva E, Spolaore F, Tosato F, Pelloso M, Plebani M. Automated measurement of the erythrocyte sedimentation rate: method validation and comparison. Clin Chem Lab Med. 2019;57(6):865-872. doi: 10.1515/cclm-2019-0204.

45. Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2025. PMID: 32491417.

46. Higuchi M, Watanabe N. A rapid and accurate method for estimating the erythrocyte sedimentation rate using a hematocrit-corrected optical aggregation index. PLoS One. 2022 Jul;17(7):e0270977. doi: 10.1371/journal.pone.0270977.

47. Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation: Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. Am J Clin Pathol. 2020 Jan;153(1):14-29. doi: 10.1093/ajcp/aqz142

48. Narang V, Grover S, Kang AK, Garg A, Sood N. Comparative analysis of erythrocyte sedimentation rate measured by automated and manual methods in anemic patients. J Lab Physicians. 2020;12(4):239-243. doi: 10.1055/s-0040-1721155.

49.Walle M, Alemayehu E, Tesfaye A, Arkew M, Asmerom H, Agidew MM, Getu F. Comparison of erythrocyte sedimentation rate measurement between Westergren method and automated method among patients attending Jigjiga University Sheik Hassen Yabare Referral Hospital, Jigjiga, Ethiopia. Front Med (Lausanne). 2024 Aug;11:1414097.

50.Adhikari BC, Patra S, Chanda C, Shrivastava RK. Erythrocyte Sedimentation Rate, Measurement by Capillary Tube Method (Micro-ESR): Best Method for Neonates and Small Children. J Med Sci Clin Res. 2017 May;5(5):140-147.

51.Kratz A, Plebani M, Peng M, Lee YK, McCafferty R, Machin SJ. ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate. Int J Lab Hematol. 2023;45(2):123-135.

52.Taye MA. Sedimentation rate of erythrocyte from physics prospective. Eur Phys J E Soft Matter. 2020 Mar 23;43(3):19. doi: 10.1140/epje/i2020-11943-2. PMID: 32201913.

53.Hu QL, Li ZJ, Lin L, Zhang L, Lv YJ, Wu LF, Chen MY. Effect of storage temperature and time on erythrocyte sedimentation rate. Eur J Med Res. 2022 May 28;27(1):76. doi: 10.1186/s40001-022-00701-3. PMID: 35643539; PMCID: PMC9148503.

54.Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PL, Glas CA, van de Laar MA. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. BMC Musculoskelet Disord.

2014 Nov 6;15:368. doi: 10.1186/1471-2474-15-368. PMID: 25373740; PMCID: PMC4228188.

55.Danesh, J., et al. "Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease." European heart journal 21.7 (2000): 515-520.

56.Buckenmayer A, Dahmen L, Hoyer J, Kamalanabhaiah S, Haas CS. Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Renal Insufficiency and Renal Replacement Therapy. Lab Med. 2022 Sep 1;53(5):483-487. doi: 10.1093/labmed/lmac018. PMID: 35657732.

57.Tishkowski K, Zubair M. Erythrocyte Sedimentation Rate. [Updated 2023 Apr 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.

58.Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. Hematology. 2007 Aug;12(4):353-7. doi: 10.1080/10245330701340734. PMID: 17654065.

59.Kornum JB, Farkas DK, Sværke C, Severinsen MT, Thomsen RW, Sørensen HT. Cancer Risk and Prognosis after a Hospital Contact for an Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019 Jan;28(1):225-232. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0376. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30352816.

60.Carvajal Alegria G, Nicolas M, van Sleen Y. Biomarkers in the era of targeted therapy in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: is it possible to replace acute-phase reactants? Front Immunol. 2023 Jun 15;14:1202160. doi: 10.3389/fimmu.2023.1202160. PMID: 37398679; PMCID: PMC10313393.

61.Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Ranzi A, Niccoli L, Padula A, Boiardi L. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. Semin Arthritis Rheum. 2000 Aug;30(1):17-24.

62.Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, Mahr A, Mukhtyar C, Reynolds G, de Souza AWS, Brouwer E, Bukhari M, Buttgereit F, Byrne D, Cid MC, Cimmino M, Direskeneli H, Gilbert K, Kermani TA, Khan A, Lanyon P, Luqmani R, Mallen C, Mason JC, Matteson EL, Merkel PA, Mollan S, Neill L, Sullivan EO, Sandovici M, Schmidt WA, Watts R, Whitlock M, Yacyshyn E, Ytterberg S, Dasgupta B. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis. Rheumatology (Oxford). 2020 Mar 01;59(3):e1-e23

63.Kermani TA, Schmidt J, Crowson CS, Ytterberg SR, Hunder GG, Matteson EL, Warrington KJ. Utility of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the diagnosis of giant cell arteritis. Semin Arthritis Rheum. 2012 Jun;41(6):866-71

64.Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584. PMID: 20872595.

65.Cankurtaran M, Ulger Z, Halil M, et al. How to assess high erythrocyte sedimentation rate (ESR) in elderly? Arch Gerontol Geriatr. 2010;50(3):323-326.

66.Levay PF, Retief JH. Causes of high erythrocyte sedimentation rates in an inpatient population. S Afr Med J. 2005;95(1):45-46.

67. 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 Nov;92(11):1636-1643. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.07.018. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29101933.

68. Bartlett M, Cho HJ, Talledo J, Alaiev D, Israilov S, Chandra K, et al. Choosing Wisely and reducing the simultaneous ordering of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein testing in a large safety net system. Am J Clin Pathol. 2023 Dec;160(6):585-592. doi: 10.1093/ajcp/aqad093.

69. Yang X, Zeng J, Yu X, Wang Z, Wang D, Zhou Q, Bai T, Xu Y. PCT, IL-6, and IL-10 facilitate early diagnosis and pathogen classifications in bloodstream infection. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2023;22:103. doi: 10.1186/s12941-023-00653-4.

70.Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Med. 2011;9:107. doi: 10.1186/1741-7015-9-107.

71. Becker KL, Snider RH, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. Crit Care Med. 2008;36(3):941-952.

72. Mućka S, Jakubiak GK, Pawlas N. Procalcitonin: Infection or Maybe Something More? Noninfectious Causes of Increased Serum Procalcitonin Concentration: Updated Knowledge. Life (Basel). 2025;15(3):446. doi: 10.3390/life15030446.

73.Chang Y, Liu Y, Zou Y, Ye RD. Recent Advances in Studies of Serum Amyloid A: Implications in Inflammation, Immunity and Tumor Metastasis. Int J Mol Sci. 2025 Jan 24;26(3):987. doi: 10.3390/ijms26030987. PMID: 39940756; PMCID: PMC11817213.

74.den Hartigh LJ, May KS, Zhang XS, Chait A, Blaser MJ. Serum amyloid A and metabolic disease: evidence for a critical role in chronic inflammatory conditions. Front Cardiovasc Med. 2023 Jun 15;10:1197432. doi: 10.3389/fcvm.2023.1197432. PMID: 37396595; PMCID: PMC10311072.

75. Webb NR. High-Density Lipoproteins and Serum Amyloid A (SAA). Curr Atheroscler Rep. 2021;23(7):1-10.

76. Chami B, Barrie N, Cai X, Wang X, Paul M, Morton-Chandra R, et al. Serum Amyloid A Receptor Blockade and Incorporation into High-Density Lipoprotein Modulates Its Pro-Inflammatory and Pro-Thrombotic Activities on Vascular Endothelial Cells. Int J Mol Sci. 2015;16(5):11101-11124.

77. Ganz T. Hepcidin and Iron Regulation, 10 Years Later. Blood. 2011;117(17):4425-4433

78. Langer AL, Ginzburg YZ. Role of Hepcidin-Ferroportin Axis in the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Anemia of Chronic Inflammation. Hemodialysis International. 2017;21(S37-S46).

79. Rohde KH, Dyer DW. Analysis of Haptoglobin and Hemoglobin-Haptoglobin Interactions with the Neisseria meningitidis TonB-Dependent Receptor HpuAB by Flow Cytometry. Infect Immun. 2004;72(5):2494-2506

80.Lazalde B, Huerta-Guerrero HM, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Haptoglobin 2-2 genotype is associated with TNF-α and IL-6 levels in subjects with obesity. Dis Markers. 2014;2014:912756

81.Yanatori I, Nishina S, Kishi F, Hino K. Newly uncovered biochemical and functional aspects of ferritin. FASEB J. 2023;37(9):e300918R.

82.Fu, S., Chen, J., Liu, B. et al. Systemic inflammation modulates the ability of serum ferritin to predict all-cause and cardiovascular mortality in peritoneal dialysis patients. BMC Nephrol 21, 237 (2020).

83.Kumachev A, Frost DW. Hyperferritinemia. CMAJ. 2021 Oct 4;193(39):E1534. doi: 10.1503/cmaj.210359. PMID: 34607847; PMCID: PMC8568085.

84.Yang HW, MacGillivray RTA, Chen J, et al. Crystal structures of two mutants (K206Q, H207E) of the N-lobe of human transferrin with increased affinity for iron. Protein Sci. 2000;9(1):49-52.

85.Malik IA, Naz N, Sheikh N, et al. Comparison of changes in gene expression of transferrin receptor-1 and other iron-regulatory proteins in rat liver and brain during acute-phase response. Cell Tissue Res. 2011;344(3):299-312

86. Gornik O, Gornik I, Kolednjak IZ, et al. Change of transferrin sialylation differs between mild sepsis and severe sepsis and septic shock. Intern Med. 2011;50(8):861-869.

87.Ganguly K, Levänen B, Palmberg L, et al. Ceruloplasmin, a marker of oxidative stress, inflammation and airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2018;19(1):1-10.

88.AHMED, M. S., et al. Acute phase reactants as novel predictors of cardiovascular disease. International Scholarly Research Notices, 2012, 2012.1: 953461

89.Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity, and cancer. Int Immunol. 2021;33(3):127-148

90.Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. Int Emerg Med. 2012;7(3):193-199

91. G., Akın, M., & Yıldırım, B. (2021). Comparative evaluation of various scoring systems to predict prognosis in patients with acute biliary pancreatitis. akademik gastroenteroloji dergisi, 20(1), 32-43.

92.Di Rosa, M., Sabbatinelli, J., Giuliani, A. et al. Inflammation scores based on C-reactive protein and albumin predict mortality in hospitalized older patients independent of the admission diagnosis. Immun Ageing 21, 67 (2024).

93. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, et al. The discovery of α1-antitrypsin and its role in health and disease. Respir Med. 2011;105(8):1129-1139. doi:10.1016/j.rmed.2011.02.007.

94.Stockley RA, Turner AM. Alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical variability, evidence of inflammation and treatment approaches. Respir Res. 2014;15(1):49. doi:10.1186/1465-9921-15-49.

95.Fernandes CL, Ligabue-Braun R, Verli H. Structural glycobiology of human α1-acid glycoprotein and its implications for pharmacokinetics and inflammation. Glycobiology. 2015;25(10):1125-1133. doi:10.1093/glycob/cwv041.

96. Kambe T, Takahashi K, Ishii T, et al. Alpha-1-antichymotrypsin as a biomarker in inflammatory diseases and neurodegenerative disorders. Clin Chim Acta. 2010;411(19-20):1503-1511.

97.Vandooren J, Itoh Y. Alpha-2-Macroglobulin in Inflammation, Immunity and Infections. Front Immunol. 2021;12:803244. doi:10.3389/fimmu.2021.803244.

98.Dang H, Mao W, Wang S, Sha J, Lu M, Cong L, Meng X, Li H. Systemic inflammation response index as a prognostic predictor in patients with acute ischemic stroke: A propensity score matching analysis. Front Neurol. 2023 Jan 10;13:1049241. doi: 10.3389/fneur.2022.1049241. PMID: 36703636; PMCID: PMC9871574.

99.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 Nov;92(11):1636-1643. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.07.018. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29101933

100. Yousuf M, Akhter J, Al-Khairy K, Al-Saadan MA, Bin-Salih S. Extremely elevated erythrocyte sedimentation rate: etiology at a tertiary care center in Saudi Arabia. Saudi Med J. 2010 Nov;31(11):1227-31. PMID: 21063653.

101. Özsoy Z, Bilgin E, Aksun MS, Eroğlu İ, Kalyoncu U. Extremely high erythrocyte sedimentation rate revisited in rheumatic diseases: a singlecenter experience. Turk J Med Sci. 2022 Dec;52(6):1889-1899. doi: 10.55730/1300-0144.5536. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36945971; PMCID: PMC10390174.

102.Hologlu EN, Uzunlulu M, Torun C. Extremely elevated erythrocyte sedimentation rates: Associations with patients' diagnoses and clinical characteristics. Rom J Intern Med. 2025 Mar 31;63(1):70-78. doi: 10.2478/rjim-2024-0034. PMID: 39721052.

103.Cengiz OK, Esmen SE, Varli M, Yalcin A, Aras S, Atmis V, Atli T. Markedly elevated erythrocyte sedimentation rate in older adults: How significant clinically? Eur Geriatr Med. 2013;4(1):28-31

104.Uğuz N, Çelik T, Torun-Güngör O, Bal C, Bakır F, Kazancı F, Yiğitoğlu R. Yaşlı hastalarda yüksek eritrosit sedimentasyon hızının nedenlerinin incelenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(3): 135-40.

105.Levay PF, Retief JH. Causes of high erythrocyte sedimentation rates in an inpatient population. S Afr Med J. 2005 Jan;95(1):45-6. PMID: 15762248.