

Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Proteini Akılcı Kullanıyor muyuz?

Are We Using High Sensitivity C-reactive Protein Rationally ?

Özben Özden Işıklar*
Erkin Bozdemir**

Güneş Başol**
Ceyda Kabaroglu**

Burcu Barutçuoğlu**
Zuhal Parıldar**

Işıl Mutaf**

Dilek Özmen**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

*Biyokimya Anabilim Dalı, **Klinik Biyokimya Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: Kronik, düşük dereceli inflamasyonun ateroskleroz gelişiminin önemli bir bileşeni olduğunun gösterilmesinden sonra, C-reaktif protein (CRP) aterosklerotik damar hastalığı riskinin belirlenmesinde diğer risk faktörleriyle birlikte kullanılmaya başlanmıştır, ayrıca aterosklerotik damar hastalığı prognozunun saptanmasında uygulama alanı bulmuştur. CRP'nin vasküler amaçlı kullanımı saptama sınırı 0.3 mg/L'den düşük olan yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) ölçüm yöntemleriyle gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemler yüksek duyarlıklı olmayan (YDO) yöntemlere göre daha pahalı olduğundan YDO yöntemler ile ölçülebilen CRP değerlerinin belirlenmesinde tercih edilmemelidir. Bu retrospektif çalışmada, hs-CRP'nin etkin ölçüm aralığındaki kullanım oranının belirlenerek, ekonomik açıdan irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Bilim Dalı Laboratuvarının 2003-2006 yılları arasındaki hs-CRP ölçülen olgu sonuçları değerlendirildi. Bu dönemde kullanılan YDO yöntemlerin saptama sınırlarına göre hs-CRP sonuçlarının dağılımı belirlendi.

Bulgular: Dört yıllık süreçte hs-CRP ölçümü yapılan toplam 8673 adet hasta örneğinin, 5927'sinin (%68.34) 5 mg/L'nin altında, 2746'sının (%31.66) 5 mg/L ve üzerinde değere sahip olduğu görüldü. Bu oranların yıllar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0.050$). 2006 ikinci yarısında kullanılan CRP kitinin 1 mg/L olan saptama sınırının üzerindeki hs-CRP örnek oranının %75.53 olduğu belirlendi. hs-CRP istem sayılarının dört yıl süresince artış gösterdiği görüldü (sırayla 1024, 1246, 2796,3607 test).

Sonuç: hs-CRP istemi yapılan örneklerin önemli bir kısmının YDO yöntemler ile ölçülebilecek konsantrasyonlara sahip olmasına rağmen, test fiyatı 10 kat fazla olan (Bütçe uygulama talimatı; turbidimetrik CRP, mikro CRP) yüksek duyarlıklı yöntemin kullanılmasının ekonomik kayıba neden olduğu sonucuna varıldı. Önce YDO yöntem kullanılması ve saptama sınırının altındaki konsantrasyonlarda hs-CRP ölçümüne başvurulmasının daha ekonomik olacağı sonucuna varıldı. YDO yöntemlerinin saptama sınırlarının 1 mg/L gibi değerlere düşürülerek duyarlılıklarının yükseltilmesi, iki basamaklı ölçüm gerekliliği düşüncesini daha da kuvvetlendirmektedir.

Anahtar Sözcükler: C-reaktif protein, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, kardiyovasküler risk

ABSTRACT

Objective: After proving that chronic low grade inflammation is an important component of atherosclerotic process, C-reactive protein (CRP) has been started to be used for atherosclerotic vascular disease risk determination together with the other risk factors. In practice, to determine the prognosis of atherosclerotic vascular disease, CRP also is applicable. For vascular purposes, determination limit less than 0.3 mg/L high sensitivity CRP assays are developed. These methods are much more expensive than conventional non-high sensitivity methods and should not be preferred for levels detectable with conventional CRP. The aim of this retrospective study is to determine the application of hs-CRP at an effective measuring range and to investigate economic side of hs-CRP usage.

Material and Methods: Between 2003 and 2006 hs-CRP results were investigated. At this time period, according to detection limits of CRP, hs-CRP results distribution was designated.

Results: In four years, 5927 / 8673 (68.34%) patients had hs-CRP less than 5 mg/L and 2746 / 5927 (31.66%) had hs-CRP greater than 5 mg /L. There were no significant difference of these percentages between four years ($p>0.050$). In the second half of 2006, for patients CRP detection limit greater than 1 mg/L, hs-CRP measuring was 75.53 %. Number of test requests throughout four years gradually increased (1024, 1246, 2796,3607 tests, respectively).

Conclusion: According to the recent budget implementing directives, the price of a single test of hs-CRP is ten times greater than CRP (budget implementing directives; turbidimetric CRP versus micro CRP), and this study conveys a big economical lost due to the physician's request of high sensitive CRP although the sample concentration could be measured with methods that are not high sensitive. Measuring the concentration with a non-sensitive method first, and then if needed switching to a high sensitive method would be more rational and economical. Increasing most of the non high sensitivity methods' sensitivity by enabling them to be capable of detecting 1 mg/L as a concentration strengths our two step approach.

Key Words: C-reactive protein, high sensitivity C-reactive protein, cardiovascular risk

GİRİŞ

C-reaktif proteinin (CRP), 120 kDA ağırlığında, 5 polipeptid zincir içeren, pentamerik, birçok inflammatuvar durumda artan bir akut faz proteindir (1). İnfeksiyon, inflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum CRP düzeylerinde artışa yol açar (2).

Akut faz yanıtı sırasında, CRP serum konsantrasyonlarında hızla yükselme görülür. 24-48 saat içinde inflammatuvar yanıtın şiddetine bağlı olarak 1000 kat artış görülebilir. Kısa sürede eski değerlerine dönebilir. Serumda uygun saklama koşullarında uzun süre stabil kalan bir moleküldür. Diurnal veya mevsimsel değişiklik göstermez. Serum düzeyleri yaş ve cinsiyetten bağımsızdır. Kanda yarı ömrü yaklaşık 19 saattir (1,3,4).

Temel olarak karaciğerde sentez edilir. İnterlökin-6 ve tümör nekrotizan faktör alfa gibi proinflammatuvar sitokinler tarafından

sentezi düzenlenen, CRP'nin en önemli fonksiyonu, fosforilkolin, fosfatidilkolin, nükleik asitler gibi polianyonlara ve histonlar gibi polikasyonlara bağlanarak klasik kompleman yolunu aktive etmektir (5,6).

Düşük dereceli kronik inflamasyonun ateroskleroz gelişiminin önemli bir bileşeni olduğu gösterildikten sonra (7), CRP aterosklerotik damar hastalığı riskinin belirlenmesinde diğer risk faktörleriyle birlikte kullanılmaya başlanmış, ayrıca aterosklerotik damar hastalığı prognozunun saptanmasında uygulama alanı bulmuştur (8,9). CRP'nin vasküler özgüllüğüyle ilgili tartışmalar halen devam etmektedir (10). CRP'nin vasküler amaçlı kullanımı yüksek duyarlılık CRP (hs-CRP) ölçüm yöntemleriyle gerçekleştirilmeli ancak, American Heart Association (AHA) ve the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), infeksiyon, sistemik inflamasyon, travma varlığında kardiovasküler risk belirlenme

sinde hs-CRP'nin kullanımını önermemektedir (11). Açıklanamayan kronik CRP yüksekliğinde (>10mg/L) kardiovasküler olmayan etiyojilerin değerlendirilmesi gereklidir.

hs-CRP yöntemlerinin hastaya maliyeti yüksek olduğundan, yüksek duyarlıklı olmayan (YDO) yöntemler ile ölçülebilen CRP değerlerinin belirlenmesinde bu yöntemler tercih edilmemelidirler.

Bu retrospektif incelemede hs-CRP'nin etkin ölçüm aralığındaki kullanım oranının belirlenerek, ekonomik açıdan irdelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Bilim Dalı Laboratuvarının 2003-2006 yılları arasındaki 8673 adet hs-CRP olgu sonucu laboratuvar bilgi sisteminden (Bilfo Lab Master Pro-2004) elde edildi.

CRP immunoturbidimetrik metod ve hs-CRP "partikül enhanced immunoturbidimetrik" metod ile ölçülmüştür.

Dört yıllık dönemde kullanılan farklı YDO CRP kitlerinin ölçüm aralığı alt değerleri 0,2 ile 5 mg/L arasında değiştiğinden (Tablo 1),

tüm hs-CRP sonuçlarının dağılımı en yüksek alt saptama değeri olan 5 mg/L'den düşük ve yüksek olanlar olarak belirlendi. Ayrıca 2006 yılının ikinci yarısında elde edilen hs-CRP sonuçlarının dağılımı, bu dönemde kullanılan CRP kitinin ölçüm aralığı alt değeri olan 1 mg/L'ye göre saptandı. hs-CRP ölçümü için kullanılan kitler Tablo 2'de gösterilmektedir.

İstatistiksel analiz windows için SPSS versiyon 11 ile uygulandı. hs-CRP sonuçları dağılımının yıllar arasındaki farkının değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.050$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Dört yılda elde edilen hs-CRP sonuçlarının, 5 mg/L'ye göre dağılımları Tablo 3 ve Şekil 1'de verilmektedir. 2003 ve 2006 yılları arasında hs-CRP ölçümü >5 mg/L olan olguların oranı yıllara göre sırayla %31.25, %30.42, %31.97 ve %31.97 olup, tüm olgularda %31.66'dır. hs-CRP istem sayıları dört yıl süresince artış göstermekte fakat, 5 mg/L'den düşük ve yüksek olan hs-CRP sonuç oranları arasında yıllar arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ($p > 0.05$). 2006

Tablo 1. Kullanılan CRP kitleri.

CRP Kiti	Ölçüm Aralığı (mg/L)
Dialab CRP A00519	3 - 220
Roche Tina-quant CRP 1489054	3 - 240
Olympus CRP Latex OSR6185	5 - 170 (normal uygulama)
Olympus CRP Latex OSR6199	0.2 - 480 (normal uygulama)
Roche Tina-quant CRP Latex 03002039	1 - 258

2003 ve 2006 yılları arasında kullanılan farklı marka CRP kitleri ve ölçüm aralıkları.

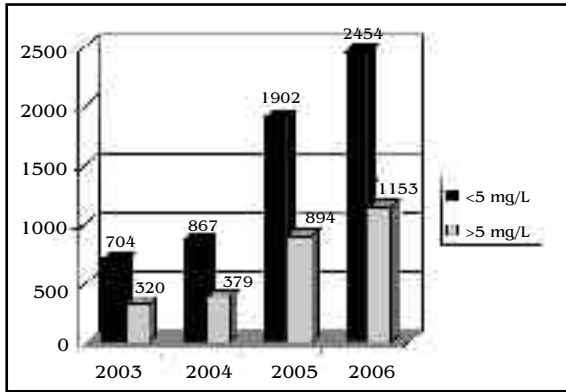
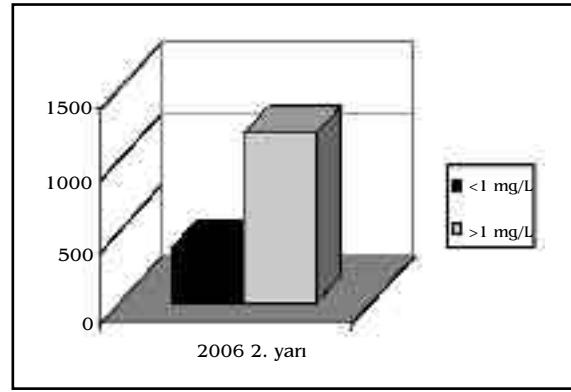
Tablo 2. Kullanılan hs-CRP kitleri.

hs-CRP Kiti	Ölçüm Aralığı (mg/L)
Olympus CRP Latex OSR6185	0,25 - 10 (duyarlı uygulama)
Olympus CRP Latex OSR6199	0,08 - 160 (yüksek duyarlı uygulama)
Roche Tina-quant CRP Latex 11972855	0,1 - 20

2003 ve 2006 yılları arasında kullanılan farklı marka hs-CRP kitleri ve ölçüm aralıkları.

Tablo 3. hs-CRP 2003-2006 yıllarında alt saptama sınırlarına göre olgu sayıları ve yüzdeleri,

Yıllar	hs-CRP (<5 mg/L)	hs-CRP (>5 mg/L)	Toplam
2003	704 (%68,75)	320 (%31,25)	1024
2004	867 (%69,58)	379 (%30,42)	1246
2005	1902 (%68,03)	894 (%31,97)	2796
2006	2454 (%68,03)	1153 (%31,97)	3607
2003-2006	5927 (%68,34)	2746 (%31,66)	8673
	hs-CRP (<1 mg/L)	hs-CRP (>1 mg/L)	
2006 2. yarısı	385 (%24,37)	1195 (%75,53)	1580

**Şekil 1.** Yıllara göre hs-CRP hasta sonuçlarının 5 mg/L'ye göre dağılımı.**Şekil 2.** 2006 yılı ikinci yarısında hs-CRP hasta sonuçlarının 1 mg/L'ye göre dağılımı.

yılının ikinci yarısında elde edilen sonuçların, bu dönemde kullanılan CRP kitinin ölçüm aralığı alt değerine (1 mg/L) göre dağılımı Tablo 3 ve Şekil 2'de yer almaktadır. Hs-CRP ölçümü >1 mg/L olan olguların oranı %75.53 olup hs-CRP >5 mg/L olan olgulardan yüksektir.

Olguların hs-CRP sonuçları incelendiğinde, hasta örneklerinin %31.66'sının, YDO yöntemlerle ölçülebilecek konsantrasyonlara sahip

olmasına rağmen, her yıl yayınlanan bütçe uygulama talimatlarında (BUT) test fiyatı yaklaşık 10 kat fazla olan yüksek duyarlıklı yöntemin tüm hastalarda kullanılmasının ekonomik kayba neden olduğu görülmektedir. Önce YDO yöntem kullanılmasının ve ölçüm aralığı altındaki konsantrasyonlarda hs-CRP ölçümüne başvurulmasının, daha ekonomik olacağı, aşağıdaki örnek olarak verilen 100 hasta üzerinden yapılan hesaplamada ortaya çıkmaktadır.

Doğrudan yüksek duyarlıklı yöntem kullanılması:

hs-CRP = 10 CRP (BUT fiyatları karşılaştırıldığında hs-CRP fiyatı CRP'nin yaklaşık 10 katıdır)

100 hasta x hs-CRP = 1000.00 CRP YTL

Önce YDO yöntem, sonra yüksek duyarlıklı yöntem kullanılması:

5 mg/L'ye göre

100 hasta x CRP = 100.00 CRP YTL

68 hasta x hs-CRP = 680.00 CRP YTL

Toplam = 780.00 CRP YTL

Ekonomik kazanç = %22.0*

1 mg/L'ye göre

100 hasta x CRP = 100.00 CRP YTL

24 hasta x hs-CRP = 240.00 CRP YTL

Toplam = 340.00 YTL

Ekonomik kazanç = %66.0**

* Yaklaşık %68 olgunun <5 mg/L altında olduğu göz önüne alındığında ekonomik kazanç %22'dir.

** Yaklaşık %24 olgunun <1 mg/L altında olduğu göz önüne alındığında ekonomik kazanç %66'dir.

TARTIŞMA

CRP ölçümü nde, daha hassas olan ve alt saptama sınırı ortalama 5 mg/L gibi değerlere düşüren, mikropartikül yakalama enzim immunassay, lateks enhanced nefelometri, latex enhanced turbidimetri gibi yeni yöntemlerin kullanılmaya başlanması ile konvansiyonel immunassay teknolojileri ile sınırlı kalmamıştır (12). Alt saptama sınırının düşürülüp daha hassas kitlerin üretilmesi ile CRP'nin kardiyovasküler hastalık riski belirlemesi gibi yeni kullanım alanları doğmuştur. hs-CRP'nin sağlıklı kadın ve erkeklerde ileride geçirilebilecek koroner kalp hastalığının güçlü bir göstergesi olduğu görülmüştür (13,14). Risk faktorlerinin taranması amacıyla hs-CRP ölçümü klinisyenler tarafından çok daha fazla başvurulmuş bir test olarak karşımıza çıkmaktadır. Laboratuvarımızda çalışılan örnek sayılarını incelediğimizde, Hs-CRP ölçümü yıllar içerisinde artarak 2006 yılında 2003 yılının yaklaşık 3.5 katı olduğu görülmektedir.

Olguların hs-CRP sonuçları incelendiğinde, hasta örneklerinin önemli bir kısmının, YDO yöntemlerle ölçülebilecek konsantrasyonlara sahip olmasına rağmen, test fiyatı yaklaşık 10 kat fazla olan yüksek duyarlıklı yöntemin tüm hastalarda kullanılmasının ekonomik kayba neden olduğu görülmektedir.

YDO yöntemlerin ölçüm aralığı alt değerlerinin 1 mg/L gibi konsantrasyonlara düşürülerek duyarlıklarının yükseltilmesi, iki basamaklı ölçümün gerekliliği düşüncesini daha da kuvvetlendirmektedir. Kullanılan kitlerin alt saptama sınırları göz önünde bulundurulduğunda 5 mg/L'ye göre gereksiz hs-CRP istemi ile maliyetin %22, 1 mg/L'göre gereksiz hs-CRP istemi ile maliyetin %66 azalması beklenmektedir. Ancak laboratuvarın kendi koşullarındaki alt saptama sınırı ve fonksiyonel duyarlılık değerlerinin belirlenmesi ihmal edilmemelidir.

Klinisyen hs-CRP isteminde bulunurken, hastasında CRP konsantrasyonunun yükselme-

sine (>5 mg/L) neden olabilen durumları her zaman fark edemeyeceği gibi, laboratuvarında kullanılmakta olan CRP yöntemlerinin analitik özellikleri hakkında bilgi sahibi olamayabilmektedir. Bu nedenlerle hs-CRP istemlerinde, hasta için uygun yöntemi klinik biyokimya uzmanı belirlemelidir.

Risk belirlenmesi için hs-CRP'nin kullanımında, hastalar metabolik olarak stabil olmalı ve önceki değerleriyle birlikte değerlendirilmelidir. En uygunu; 2 farklı haftada elde edilen hs-CRP sonuçları ortalamasının risk belirlemede kullanılmasıdır (11). Kardiyovasküler risk belirlenmesinde, AHA/CDC'nin hs-CRP için önerdiği eşik değerleri "< 1.0: düşük rölatif risk, 1.0 - 3.0: orta rölatif risk, > 3.0 mg/L: yüksek rölatif risk" şeklindedir (15).

Geniş ölçüm aralıklı (≤ 0.2 - ≥ 200 mg/L) yöntemler hem inflamasyon-infeksiyon, hem de vasküler risk belirleme için kullanılabilir olduğundan, iki ayrı yöntem gereksinimi ortadan kalkabilecektir (16,17).

Sonuç olarak, hs-CRP ölçümü, hastanın CRP'si belirlenen alt saptama sınırının altında ise yapılmalıdır. Basamaklı ölçüm daha ekonomik olduğundan tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. John Bernard Henry M.D. 21. Baskı. W.B. Saunders (2001). Richard A. Mc Pherson, Chapter 13: 249-263.
2. Pepys MB, Baltz MC. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv. Immunol 1983; 34: 141-212.
3. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. Clin Chem 2001; 47: 426-430.
4. Froehlich M, Sund M, Thorand B, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W. Lack of seasonal variation in C-reactive protein. Clin Chem 2002; 48: 575-577.
5. Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. Q J Med 2003; 96: 793-807.

6. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 6: 1019-1025.
7. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
8. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-397.
9. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
10. Sattar N, Lowe G D. High sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: an association built on unstable foundations. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 252-256.
11. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
12. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46: 461-468.
13. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397.
14. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485.
15. Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003; 107: 370-371.
16. Şişman AR, Küme T, Taş G, Akan P, Tuncel P. Comparison and evaluation of two C-reactive protein assays based on particle-enhanced immunoturbidimetry. *J Clin Lab Anal* 2007; 21: 71-76.
17. Rogowskia O, Veredb Y, Shapiraa I, Hirsha M, Zakutc V, Berlinera S. Introducing the wide range C-reactive protein (wr-CRP) into clinical use for the detection of microinflammation. *Clin Chem Acta* 2005; 358: 151-158.

Yazışma adresi:

Dr. Burcu Barutçuoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İzmir
Tel : 0.232 390 43 16
E-posta: burcu.barutcuoglu@ege.edu.tr
