

Akut Brusellozlu Hastalarda Akut Faz Reaktanlarının Düzeyi

Levels of Acute Phase Reactants in Patients with Acute Brucellosis

Mehmet Uluğ¹, Nuray Can-Uluğ², Şehabettin Selek³

¹Özel Ümit Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

²Özel Ümit Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

³Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Özet

Amaç: İnfeksiyon, doku hasarı, immünolojik tepkimeler ve inflamatuvar süreç organizmada kısa sürede ortaya çıkan ve genel olarak akut faz yanıtı denen sistemik bir yanıtı yol açar. Bu çalışmada akut brusellozlu hastalarda C-reaktif protein (CRP), ferritin ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının düzeyinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bu çalışma, İnfeksiyon Hastalıkları ve Nöroloji Kliniklerinde, Nisan 2007 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında izlenen 48 akut bruselloz olgusu (27 kadın, 21 erkek) ve 42 sağlıklı (22 kadın, 20 erkek) kişiden oluşan kontrol grubuyla yapılmıştır.

Bulgular: Brusellozlu hastalarda albümin düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük ($p<0.001$), CRP ve ferritin düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$ ve $p=0.03$).

Sonuçlar: Akut brusellozlu hastalarda serum CRP ve ferritin düzeyinin arttığı, albümin düzeyinin ise azaldığı tespit edilmiştir. *Klinik Dergisi 2010; 23(2): 48-50.*

Anahtar Sözcükler: Bruselloz, akut faz reaktanları, C-reaktif protein, ferritin.

Abstract

Objective: Infection, tissue damage, immunologic reactions and the inflammatory process rapidly cause a systemic response in the organism, generally termed as acute phase response. The aim of this study was to evaluate the levels of acute phase reactants such as C-reactive protein (CRP), ferritin and fibrinogen in patients with acute brucellosis.

Methods: This study was carried out in 48 patients (27 female, 21 male) with acute brucellosis who were followed at the Departments of Infectious Diseases and Neurology, between April 2007 and August 2008, and in 42 healthy controls (22 female, 20 male).

Results: Serum albumin levels significantly decreased ($p<0.001$), whereas CRP and ferritin levels significantly increased ($p<0.001$ and $p=0.03$) in patients with acute brucellosis.

Conclusions: It was concluded that serum levels of CRP and ferritin increased, while albumin decreased in patients with acute brucellosis. *Klinik Dergisi 2010; 23(2): 48-50.*

Key Words: Brucellosis, acute phase reactants, C-reactive protein, ferritin.

Giriş

İnfeksiyon, doku hasarı, immünolojik tepkimeler ve inflamatuvar süreç organizmada saatler ya da günler içinde ortaya çıkan sistemik bir yanıtı yol açar. Bu yanıtı genel olarak akut faz yanıtı (AFY) denir (1). AFY'nin görevi patojenleri izole etmek ve etkisizleştirmek, doku hasarını en aza indirerek başka patojen girişini engellemek, onarımı başlatmak ve böylece konak hemostatik mekanizmalarının hızlı bir biçimde normal fizyolojik fonksiyonu kazanmasını sağlamaktır (2). Bakteriyel, daha az oranda viral infeksiyonlar, travma, malign neoplazmlar, yanıklar, doku infarktları, immünolojik ve inflamatuvar olaylar, yo-

ğun egzersiz ve doğum AFY'ye neden olan uyarılardır. Hastalığın lokalize ve jeneralize doğasından bağımsız olarak, AFY genel bir konak reaksiyonudur (3). Bu dönemde serum veya plazma düzeyinde artışı ya da azalışı saptanan proteinlere de akut faz proteinleri ya da akut faz reaktanları adı verilmektedir. Bunların sentezi doku makrofajlarından salınan sitokinlerin etkisiyle karaciğerde olur ve nonspesifik olarak inflamasyonun varlığını ve şiddetini yansıtır (1). AFY'ye bağlı olarak sentezi artarlara pozitif, azalanlara ise negatif akut faz reaktanı denir.

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakterilerin neden olduğu zoonotik bir infeksiyon hastalığı olup, insanlarda yaygın

XIV. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented in the XIVth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (25-29 March 2009, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Mehmet Uluğ, Özel Ümit Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye
Tel./Phone: +90 222 310 28 67 Faks/Fax: +90 222 335 01 70 E-posta/E-mail: mehmetulug21@yahoo.com

doi:10.5152/kd.2010.15

olarak yüksek morbidite ve düşük de olsa mortaliteye neden olmaktadır (4). Hastaların çoğunda en belirgin klinik semptomlar ve bulgular yüksek ateş, kas-eklem ağrısı, halsizlik ve iştahsızlıktır (5). Hastalığın özgün tanısı, kan, kemik iliği, beyin-omurilik sıvısı, eklem sıvısı, periton ve plevra sıvısı gibi klinik örneklerde *Brucella* cinsi bakterilerin üretilmesi veya uygun klinik tablo varlığında serolojik olarak desteklenmesiyle konulmaktadır (6). Bruselloz da bir enfeksiyon hastalığı olması nedeniyle AFY'ye bağlı olarak, akut faz reaktanlarının düzeyinde artış veya azalış görülebilmektedir.

Bu çalışmada, brusellozlu hastalarda akut faz reaktanlarından C-reaktif protein (CRP), ferritin, fibrinojen ve albümin düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak, bu reaktanların akut brusellozlu hastalardaki düzeyinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmaya, Midyat Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Nöroloji Polikliniklerine, Nisan 2007-Ağustos 2008 tarihleri arasında başvuran ve belirtilerinin başlangıcı sekiz haftadan daha kısa olup akut bruselloz tanısı alan 48 hasta (27 kadın, 21 erkek) ile kontrol grubu olarak klinik ve laboratuvar muayeneleri sonucu herhangi bir hastalık belirtisi saptanmayan 42 sağlıklı kişi (22 kadın, 20 erkek) alınmıştır. Subakut, kronik ve gebe olgular, çalışılan parametrelerin düzeyinde değişiklikler yapabileceğinden çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Alınan kan örnekleri 5000 devirde 5 dakika süreyle santrifüje edilmiş ve ayrılan serumlar analiz edilinceye kadar -20°C'de saklanmıştır. Plazma örneklerinden ise fibrinojen düzeyine bakılmıştır.

Veriler "SPSS 13.0 for Windows" programına kaydedilmiş, gruplar arasındaki farkı analiz etmek için istatistik yöntemi olarak Student t testi kullanılmıştır. *p* değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Akut brusellozlu hastaların yaş ortalaması 33.9±15 yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 31.5±15.6 yıl olarak tespit edilmiştir. Tablo 1'de her iki grupta serum CRP, albümin, ferritin ve plazma fibrinojen düzeylerinin ortalama değerleriyle istatistiksel anlamlılık değerleri gösterilmiştir. Brusellozlu olgularda serum CRP ve ferritin düzeyleri anlamlı olarak yüksek (*p*<0.001 ve *p*=0.03), serum albümin düzeyi ise düşük bulunmuştur (*p*<0.001). Plazma fibrinojen düzeyi değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilememiştir (*p*=0.246). Serum demir düzeyi, her iki grup kar-

şılaştırıldığında, bruselloz olgularında belirgin bir düşüklük tespit edilmiştir (*p*<0.001). Bruselloz olgularında, ferritin akut faz reaktanı olarak yükselmekle birlikte çok yüksek değerler bildirilmemesine karşın sunulan çalışmada bir erkek olguda çok yüksek ferritin düzeyi (856 ng/ml) saptanmıştır.

İrdeleme

Akut faz proteinleri, inflamasyon devam ettiği süre boyunca sentezlenirler. Uyarılara karşı duyarlılıkları, sentez hızları, serum konsantrasyonları, molekül büyüklükleri ve katabolizmaları farklılıklar gösterir. Akut olaylarda serum düzeylerindeki artışları genellikle inflamasyonun şiddetine ve yaygınlığına paralellik gösterirken, kronik inflamasyonlarda sentezde baskılanma veya tüketimlerinde artışa bağlı olarak aktivite ve yaygınlığını tam olarak gösteremeyebilirler. Konak savunmasında fagositoz üzerine pozitif etki gösterirler, inflamatuvar hücrelerden salınan proteazları ve oksijen radikallerini inhibe ederek doku hasarını sınırlarlar, hasar gören dokuların onarımında rol alırlar (1,7).

İnsan CRP'si bir β-globülinidir. Temel görevi patojen mikroorganizmalarda fosfokolinin, hasarlı veya nekrotik konakçı hücrelerinde de fosfolipidlerin bağlanmasıdır. Bu bağlanmayla CRP, kompleman sistemini aktive edip, fagosit aderansını sağlayarak patojen mikropların veya nekrotik hücrelerin noktadan uzaklaştırılması işlemi başlatır. Bu aktivite, CRP'nin uyardığı inflamatuvar sitokinlerin ve monositler tarafından doku faktörlerinin üretimiyle daha da potansiyelize olur (1,8). Normal koşullarda sağlıklı bireylerde serum veya plazmada CRP çok düşük konsantrasyonlarda (100 mg/ml'den küçük) bulunur. İmmünokompetan hastalarda inflamatuvar reaksiyonun ya da doku hasarının başlamasından 4-6 saat sonra CRP düzeyi yükselmeye başlar, 24-48 saat içinde zirve değerleri bazal değerlerinin 100-1000 katına çıkar ve yarı ömrü yetişkinlerde yaklaşık 19, yenidoğanlarda 12 saattir (3,9,10). Bakteriyel enfeksiyonların akut evresinde CRP düzeyleri orta derece ya da fazla miktarda yükselirken, viral enfeksiyonlarda normal ya da hafif artmış olarak saptanmaktadır (11). Sunulan çalışmada da, Bayraktar ve arkadaşları (9)'nın çalışmasında olduğu gibi brusellozlu olgularda serum CRP düzeyi yüksek bulunmuştur.

Brusellozlu olgularda, diğer akut faz proteinleri gibi orta derecede ferritin yüksekliği de görülebilmektedir (4,12). Bu olgularda ferritin yükselmesinin nonspesifik doku hasarına, demir metabolizmasındaki ve/veya hematopoezdeki anormalliklere bağlı olarak meydana geldiği belirtilmektedir (9,13). Bu çalışmada tespit edilen ferritin yüksekliği, Bayraktar

Tablo 1. Bruselloz Olgularında Akut Faz Reaktanlarının Sağlıklı Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=48) Ortalama±SS*	Kontrol Grubu (n=42) Ortalama±SS*	<i>p</i>
C-reaktif protein (0-8 mg/dl)	45.1±22.9	7.9±3.5	<i>p</i> <0.001
Ferritin (30-400 ng/ml)	216.7±60.6	179.7±55	<i>p</i> =0.03
Fibrinojen (200-400 mg/dl)	198.5±53.5	184.5±57.6	<i>p</i> =0.246
Albümin (3.5-5.2 mg/dl)	2.3±0.5	3.6±0.6	<i>p</i> <0.001

*SS: Standard sapma.

ve arkadaşları (9)'nın çalışmasıyla da uyumlu bulunmuştur. Efe ve arkadaşları (13)'nin çalışmasında ise üç olguda aşırı ferritin yüksekliği saptanmışken, sunulan çalışmada bir erkek olguda çok yüksek ferritin düzeyi (856 ng/ml) bulunmuştur. Bu yükseklik, bakteri yüküne dokuların aşırı inflamatuvar yanıt vermesiyle ilgili olabilir. Bununla birlikte, bruselloz çok çeşitli semptom ve bulgularla seyrettiği için, aşırı ferritin yüksekliği saptanan olgular hemokromatoz ve erişkin Still hastalığıyla da karışabilmektedir. Ancak her iki çalışmada da tespit edilen olgularda, bruselloz tanısı uygun klinik bulgularla birlikte serolojik olarak konulmuş ve hastalar verilen bruselloz tedavisine çok iyi yanıt vermişlerdir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, serum demir düzeylerinin ortalama değerlerinin, brusellozlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir (9,14). Sunulan çalışmada da literatürle uyumlu olarak serum demir düzeyi düşük bulunmuştur.

Plazmada dolaşan eriyebilir fibrinojen, disülfid bağları ile kovalan olarak bağlanmış, birbirinden farklı üç çift polipeptid zincirinden oluşan bir glikoproteindir. Her üç zincir de karaciğerde sentezlenmektedir (15). Hepatik mRNA içeriğindeki ani bir değişim, AFY boyunca fibrinojenin üç polipeptid zincirinin sentezi ve sekresyonunda artışla sonuçlanır. Fibrinojen, bir pozitif akut faz proteini olduğundan plazma seviyesi, ilk 24 saatte 3-4 kat artar ve inflamatuvar uyarıyı takiben üç gün sonra en yüksek değere ulaşır (8). Bu çalışmada ise akut brusellozlu olgular ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Albümin ise negatif bir akut faz proteini olduğu için AFY sırasında serum ve plazma konsantrasyonu azalır (1,3,8). Serum seviyesi açlık, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve bağırsak malabsorpsiyonu durumunda da azalmaktadır. Sunulan çalışmada akut brusellozlu olgularda serum albümin düzeyi düşük bulunmuştur. Bu durum, bu hastalarda görülen karaciğer tutulumuna ve iştahsızlığa bağlı alım yetersizliğine bağlı olabilir.

Sonuç olarak, akut brusellozlu olgularda AFY belirteci olan serum CRP ve ferritin düzeylerinin yükseldiği, serum albümin düzeyinin ise düştüğü saptanmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Yaylı G. Enfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein, sedimantasyon ve lökositler. *Ankem Derg.* 2005; 19(Suppl. 2): 80-4.
2. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994; 15(2): 74-80.
3. Batirel A, Gençer S, Özer S. Enfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA). *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi.* 2003; 14(3): 220-4.
4. Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye'de bruselloz: Genel bakış. *Klimik Derg.* 2006; 19(3): 87-97.
5. Celen MK, Ulug M, Ayaz C, Geyik MF, Hosoğlu S. Brucellar epididymo-orchitis in southeastern part of Turkey: an 8-year experience. *Braz J Infect Dis.* 2010; 14(1): 109-15.
6. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2669-74.
7. Ishak R, Hassan K. The erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, plasma fibrinogen and viscosity in chronic renal disease patients with infection. *Malays J Pathol.* 1989; 11: 29-31.
8. Ay M, Gürbilek M, Vatansev H. Akut faz proteinleri. *Genel Tıp Derg.* 1998; 8(3): 125-32.
9. Bayraktar M, Bayraktar N, Bayındır Y, Durmaz R. Brusellozlu hastalarda serum C-reaktif protein, demir ve ferritin düzeylerinin tanı ve izlemedeki değeri. *Ankem Derg.* 2005; 19(2): 61-3.
10. Özden M, Kalkan A, Demirdag K, Kilic SS, Denk A, Yuca P. Hepatocyte growth factor (HGF) in patients with acute brucellosis. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36(2): 109-13.
11. Sasaki K, Fujita I, Hamasaki Y, Miyazaki S. Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both C-reactive protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers. *J Infect Chemother.* 2002; 8(1): 76-80.
12. Shalev H, Abromson O, Levy J. Hematologic manifestations of brucellosis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13(6): 543-5.
13. Efe S, Karahocagil MK, Dilek İ, Akdeniz H. Bruselloz olgularında yüksek ferritin düzeyleri: 3 olgu sunumu. *Van Tıp Derg.* 2007; 14(3): 87-9.
14. Di-Mario A, Sica S, Zini G, Salutati P, Leone G. Microangiopathic hemolytic anemia and severe thrombocytopenia in Brucella infection. *Ann Hematol.* 1995; 70(1): 59-60.
15. Muşabak U, Şengül A, İnal A. Bazı akut faz reaktanlarının gözden geçirilmesi ve ateroskleroz gelişimindeki rolleri. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi.* 2003; 3(2): 95-9.