

Romatolojide Laboratuvar Testlerinin Kullanımı

Dr. Mehmet SOY

Romatoloji Uzmanı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dr. Yusuf ÜSTÜ

Aile Hekimliği Uzmanı

Şifaatli Devlet Hastanesi

Dr. Hüseyin MERCİMEK

Aile Hekimliği Uzmanı

Çiğiltepe Lojman Dispanseri

Laboratuvar testleri, birçok klinik bilimden olduğu gibi romatolojide de sıklıkla başvuru, destekleyici tanı ve takip yöntemlerindendir. Bildiğimiz gibi bir hastalığın tanısı hikaye, fizik bakı ve laboratuvar süreçlerinden oluşmaktadır. Hastalıkların çoğunda, öykü ve fizik bakı tanının ana basamaklarıdır. Bunlar olmaksızın sadece laboratuvar testleri ile tanıya gitmek tehlikelidir. Ancak gerek birinci basamakta, gerekse ikinci ve üçüncü basamakta tanının ana basamakları yeterince uygulanmamakta ve ağırlıklı olarak laboratuvar testlerine öncelik verilerek tanı konmaya çalışılmaktadır. Bu durum bazen tanının yanlış konmasına, gecikmesine ve hatta gereksiz tedaviler yapılmasına neden olmaktadır. Ayrıca laboratuvar testleri ucuz da değildir ve çoğunun sarf malzemesi yurtdışından gelmektedir. Bu nedenle her basamaktaki hekimin laboratuvar testlerini iyi bir anamnez ve fizik bakıdan

sonra ve lüzum halinde istemesi doğru olacaktır. Bu yazıda ağırlıklı olarak birinci basamakta tanıda kullanılabilecek basit ve ucuz testlerin kullanımı ile ilgili bilgiler verilmesine özen gösterilmiştir.

Bir hastalığın teşhisinde kullanılacak laboratuvar yönteminde bulunması gereken özellikler şöyle özetlenebilir:

1- Kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması,

2- Ucuz olması,

3- Sensitivite (duyarlılığı) ve spesivitesi (özgülüğü) yüksek olmalıdır. Yani testin araştırılan hastalığın büyük kısmında pozitif olması, o hastalık dışındaki grupların büyük kısmında ise negatif olması gereklidir.

Romatoloji pratiğinde sıklıkla başvuru laboratuvar testler

Akut faz yanıtları, hematolojik testler, idrar incelemeleri, biyokimyasal testler, mikrobiyolojik incelemeler, oto antikor testleri ve

radyolojik görüntüleme yöntemleri, romatolojik hastalıkların tanı ve takibinde sıklıkla başvurulanan testlerdir.

Akut Faz Yanıtları

Akut faz reaktanları inflamasyon veya doku nekrozu varlığında karaciğerden hızlıca sentezlenen heterojen bir grup proteinden oluşur. Başlıcaları:

ESH ve CRP:

Koagülasyon Proteinleri: Fibrinojen, Protrombin

Transport Proteinleri: Haptogloblin, Seruloplazmin

Kompleman Komponentleri: C₃, C₄, C₁ kompleman inhibitörü

Proteinaz İnhibitörleri: alfa1 proteaz inhibitörü

Ferritin

Serum Amyloid - A Proteini

Uygulamada en sık kullandığımız eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP'dir.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

200 mm uzunluğunda, 2,5 mm iç çapındaki cam çubuğa çekilen ve 0,4cc sodyumsitrat ile antikoagüle edilen 1,6cc tam kanın yer çekimine dik olarak 1 saat süreyle maruz bırakılması sonucu gözlenen eritrosit çökme mesafesinin mm olarak ifadesidir. Bu yöntem uluslararası standart olarak kabul edilen Westergren yöntemidir. Modifiye yöntemlerinde EDTA kullanılır ve aynı şekilde değerlendirilir. 0-150 mm/s arasında değerler elde edilebilir. Normal sınırları erkeklerde 13 kadınlarda ise 20 mm/s kadardır.

ESH'nin romatojide çok özel bir yeri vardır;

1- Hızlı sonuç alınır.

2- Oldukça ucuzdur.

3- Her yerde yapılabilir.

4- Birçok romatolojik hastalıkta artar.

Bu özel testin duyarlılığı (sensitivite) yüksek ancak özgünlüğü (spesivite) oldukça düşüktür. Genel olarak, inflamasyon ve doku harabiyetinin olduğu her durumda artar.

Yaşla beraber normal değerleri artar. (Kadın için (Yaş+10) / 2, Erkek için Yaş / 2'dir) Her hastaya yaptırılmalıdır.

Uygulamada diğer testlerde de geçerli olduğu gibi ancak klinik verilerle değerlendirilmelidir. Örneğin, yaşlı bir hasta, ekstremitelerde distallerinde ödem, artrit, omuz-kalça eklemlerinde ağrı tanımlıyorsa ve ESH yüksekse öncelikle polimiyaljiya romatika düşünülür. Öte yandan aynı kişi öksürük, balgam, gece terlemesi tanımlıyorsa akciğer tüberkülozu daha öncelikle akla gelmelidir.

Standart olmayan tüplerin kullanılması, bozuk veya uygun olmayan miktarlarda antikoagülan konması, kanın iyi karıştırılmaması, kan alındıktan sonra 2 saat içinde çalışılmaması, ESH'nin ölçümünde hatalara neden olur.

Hemen her romatolojik hastalığın aktif evresinde artar. Bir çoğu için testin özgünlüğü yüksek ancak duyarlılığı düşüktür.

C-Reaktif Protein (CRP)

Çoğunlukla ESH'a paralel olarak artmaktadır. ESH'na üstünlükleri vardır.

1- Enflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 48 saatte 100-1000 kat kadar artar.

2- Yaşla, cinsle farklılık göstermez.

3- Eritrositlerin (-) yüklerini etkileyen dolaşımı ile enflamasyon olmasa bile ESH'nin yükselmesine yol açan proteinlerin (hipergamaglobinemi gibi) varlığından etkilenmez.

Ancak bu testin de duyarlılığı yüksek, özgünlüğü düşüktür. Klinik olmadan testin (+) çıkması romatolojik hastalığı düşündürmemelidir.

ESH ve CRP'nin yüksekliği ancak hastanın klinik özellikleri ile birlikte değerlendirildiğinde anlam kazanır. Aşağıdaki romatolojik hastalıklarda tanı ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde önemlidirler;

Akut Romatizmal Ateş: ESH ve CRP'de ol-

dukc a büyük oranlarda artışlara neden olabilir.

FMF: Atak döneminde sedimantasyon hızı, CRP, fibrinojen ve lökosit sayısı artar. Ara dönemde normale iner.

Romatoid Artrit: ESH ve CRP sinoviyal  tflamasyon ile korelasyon gösterir. Kliniği uygun kişide ( n planda el ve ayak PIP, MKF, bilekler eklemlerini simetrik olarak tutan, poliartrit tablosu) tanıyı destekler. Ancak az sayıda olguda aktif hastalığa rağmen ESH normal olabilir. Remisyonadaki hastada ESH 30mm/s altında olmalıdır.

Polimiyalgiya Romatika ve Dev Hücreli Arterit (Temporal Arterit): Bu iki hastalığın tanısında ESH kritik öneme sahiptir. Ancak %10 kadarında ESH normal olabilir.

Ankilozan Spondilit: CRP yüksekliği daha önemli olabilir, birçok olguda hafif-orta düzeyde yükseklik saptanır. Bazı olgularda ise aktif hastalığa rağmen akut faz yanıtı olmayabilir.

SLE: Olguların  oğunda ESH yüksektir. Ancak aktif hastalık olmasına rağmen CRP yüksekliği olmayabilir. Hatta bazı otörler SLE'de CRP yüksek ve klinikte uygunsa sekonder enfeksiyon düşünülmesini önerirler.

Behçet Hastalığı (BH): Olguların çoğunda akut faz yanıtı normal sınırlardadır. BH olduğu bilinen kişide ESH y kseke ve başka nedeni de açıklanamıyorsa mutlaka tromboflebit veya anevrizma veya diğer iç organ tutulumları araştırılmalıdır. Ancak MSS tutulumu ve göz tutulumunda genelde normaldir.

Birçok vaskülitte de ESH ve CRP yüksek saptanır. Ancak MSS vaskülitleri, Henoch Schönlein Purpurası, Buerger Hastalığı olgularının büyük kısmında akut faz yanıtı bulunmaz.

Diğer akut faz reaktanlarının çoğunun birinci basamakta kullanımı pratik değildir. Klinikte ferritinin aşırı yükselmesi (1000'-

nin üstüne çıkması) klinik uygunsa Still hastalığını destekler.

ASO: Streptokok enzimlerinden streptolizin O'ya karşı gelişen bir antikordur. Yaş, mevsim ve coğrafi koşullardan etkilenir. Asla tek başına değil, ancak klinik belirti ve bulgularla beraber değerlendirilmelidir.

Romatolojide önem kazandığı durumlar:

ARA: Bir hafta ara ile bakılan titrelerde 2 kat ve üstü artış varsa anlamlıdır. Uygun kliniği olan (artrit veya artralji, ateş, cilt altı nodülleri, kalp üfürümü, EKG'de P-R uzaması veya diğer bloklar, perikardiyal sıvı gibi) hastada ARA yönünden anlamlıdır. Tek başına ASO yüksekliği kesinlikle ARA demek değildir ve sadece kişinin streptokokal enfeksiyon geçirdiğinin veya geçirmekte olduğunun göstergesidir.

Eritema Nodosum (EN): En sık EN nedeni poststreptokokkal ÜSYE'dur. Pretibial ağrılı sert nodüller ile karakterizedir.

Poststreptokoksik Reaktif Artrit: Erişkinlerde görülen ve streptokok enfeksiyonu sonrası gelişen, non destrüktif, kardiak tutulumun olmadığı bir poliartrit tablosudur.

Kliniğimize başvuran olgularda sıklıkla karşılaştığımız hata FMF ve JRA'nın ARA olarak değerlendirilip tedavi ve profilaksi verilmesidir.

Kliniği uygun olmayan kişilerden rastgele ASO istenmesi, gereksiz olan hastaların hastanelere akın etmesine, antibiyotik tedavileri verilmesine ya da ARA tanısı konarak depo penisilin profilaksisi verilmesine neden olmaktadır. Hemen her üst solunum yolu enfeksiyonunda yaygın vücut ağrısına kadar olabilen ağrıların olabileceğinin; A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu geçirenlerin ancak %3 kadarının ARA geçirebileceği, bu olgularında büyük çoğunluğunun il oğrenim-lise çağındaki kişiler olduğu ve her ASO yüksekliğinin ARA demek olmadığının unutulmaması gereklidir. Ayırı-

ca başka nedenlerden dolayı olan birçok artrit akut fazında ASO reaktif olarak yükselebilir. Mümkünse ASO yüksekliğinin tek ölçümle değil bir haftalık ara ile enaz iki ölçümle değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Kan Sayımı: Her hastaya yaptırılmalıdır.

Anemi: Kronik romatolojik hastalıkların hemen hepsinde çeşitli düzeylerde anemi saptanır. Çoğunluğu kronik hastalık anemisi şeklindedir (HCT: %30 civarında, MCV ve demir düşük, demir bağlama normal, ferritin normal-yüksek). SLE olgularının %10 kadarında Coomb's+otoimmün hemolitik anemi (retikülositoz, PY'da anizositoz, poikilositoz...) görülür. Yine olguların bir kısmında kullanılan ilaçların yan etkisi olarak kemik iliği depresyonu sonucu veya GIS kanaması sonucu demir eksikliği anemisi olabilir.

Lökopeni: SLE başta olmak üzere bazı romatolojik hastalıklarda $4500/\text{mm}^3$ altında lenfosit sayısı görülür ve tanı ve aktivasyon için önemli bir kriterdir. Uygun kliniği olan bir hastada (malar raş, artrit, oral ülser, fotosensitivite...) özellikle de lenfosit sayısının $1000/\text{mm}^3$ olması tanı için oldukça anlamlıdır. RA'de daha sık olarak lökopeni ilaca bağlı kemik iliği depresyonu sonucu gözlenir. Bir kısım olguda ise Felty Sendromu (RA+Splenomegali+Lökopeni) sonucu gözlenir. Bunun dışındaki birçok romatolojik hastalığın akut döneminde lökositöz gözlenir. Eozinofili ise allerjik astım öyküsü ve akciğerde gezici infiltrasyonları olan bir olguda Churg-Strauss Sendromu için anlamlıdır.

Trombositopeni: Kliniği uygun kişilerde, $100000/\text{mm}^3$ altında sayım, SLE ve Antifosfolipid Sendromu (tekrarlayan düşük, tekrarlayan trombotik ataklar...) için tanı koydurucudur. Trombositöz ise daha çok RA'de görülür ve sinovitin şiddeti ile korelasyon gösterir.

Tam İdrar Tetkiki (TİT):

TİT bazı önemli romatolojik hastalıkların tanı ve takibinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Burada takip ettiğimiz ana parametreler proteinüri ve idrar sedimidir. Her hastaya yaptırılmalıdır.

Proteinüri: SLE tanısının en önemli basamaklarından biridir. 24 saatte $150\text{mg}/\text{gün'e}$ kadar normal sayılır. 500mg ve üstü ise patolojiktir ve SLE'nin renal tutulum kriterlerindendir. Yine ülkemizde oldukça sık görülen FMF'e sekonder amiloidozisin ilk bulgusudur. Yine bazı ilaçların (D-Penisilamin, Altın Tuzları...) renal toksisitesinin takibinde kullanılır. Klorpromazin, yüksek doz penisilin, sülfonamidler, sefalosporinler, iyotlu kontrast maddeler yanlış + sonuçlara neden olabilir.

Silendirüri: Özellikle SLE gibi böbrek tutulumu ile seyreden hastalıklarda önemlidir. Granüler veya hyalen her türlü silendir saptanabilir.

Hematüri: SLE, Henoch Schönlein gibi GN yapan durumlarda, ilaçlara bağlı tubulointerstitial nefritlerde, Ankilozan spondilit gibi hastalıklara eşlik eden IgA nefropatisinde olabilir. Yine siklofosamid tedavisinin mesaneye etkisi sonucu da olabilir.

Otoantikörler

RF: IgG'nin Fc kısmına karşı gelişen, çoğu IgM yapısında antikörlerdir. RA'lilerin %70-90'ında + saptanır. RA için duyarlılığı yüksek ancak özgünlüğü oldukça düşüktür. Yani RA'liler arasında yüksek oranda + saptanır ancak rastgele seçilen kişilerde + saptanması o kişilerin RA olma olasılığını artırmaz. Sağlıklı kişide ancak yüksek titrede + saptanması daha anlamlı olabilir. RA dışında: Diğer otoimmün romatolojik hastalıklar (Sjögren, SLE, ...), HCV enfeksiyonu, ARA, bakteriyel endokardit, TBC, Sifiliz, Lepre, Brucelloz birçok akut viral enfeksiyon sırasında, sağlıklı popülasyonda (yaşla beraber

artar: %2-25) + saptanabilir. Yani uygun klinik olmadan asla RF pozitifliği ile hastayı yanlış yönlendirmemek gerekir.

Antinükleer Antikor (ANA): Çeşitli hücre komponentlerine karşı oluşan bir gurup antikorlardır (antidsDNA, antiSm, antiRo, antiLa, antiScl 70...). Titresi çok önemlidir. 1/160 ve üstü titreleri + olarak değerlendirmek gerekir. SLE araştırmasında oldukça işe yarar. Bu olguların %95'inde ANA + saptanır. Yani duyarlılığı oldukça yüksektir. Diğer bir deyişle negatif ANA testi SLE olasılığını büyük oranda düşürür ancak asla sıfırlamaz. Öte yandan özgünlüğü oldukça düşüktür. ANA + saptanan rastgele seçilen olguların en fazla %10 kadarında SLE grubu bir hastalık saptanır. AntidsDNA ve antiSm antikorlarının SLE için duyarlılıkları düşük ancak özgünlükleri oldukça yüksektir ve + saptanmaları SLE açısından oldukça anlamlıdır. SLE dışında ANA + saptanabildiği durumlar: Sağlıklı popülasyonun %5 kadarı (yaşlılarda %15), diğer otoimmün romatizmal hastalıklar, Hashimoto tiroiditi, primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit, ilaçlar (prokainamid, D-penisilamin, metil dopa, fenitoin...) ANA uygun kliniği olan kişilerden istenmelidir.

Diğer otoantikorlar oldukça birinci basamakta istenmemesi ancak ilgili uzmanca istenip değerlendirilmesi gereklidir.

Mikrobiyolojik Yöntemler:

Reaktif ve enfeksiyöz artritlerin tanısında çok işe yararlar. Hemokültür, sinoviyal sıvı ponksiyonu ve kültürü gibi işlemler spesifik uzmanca yapılmalıdır. Burada önemli olan Brucella, Salmonella, Gonore gibi enfeksiyonların atlanmamasıdır. Uygun kliniği olan hastalardan uygun testler istenebilir.

Radyolojik Yöntemler:

Birinci basamakta işe yarayabilecek radyolojik görüntüleme yöntemleri daha ziyade düz grafiler ve bazen USG incelemesidir.

Eklemler grafilerinin iki yönlü ve mukayeseli istenmesi gerekir.

RA ile uyumlu kliniği olan hastada el ve ayakların grafileri çekilir. Burada bilekler, PIP ve MKF eklemleri oluşturan kemik uçlarında osteoporoz, kistik rezorpsiyonlar, eklem aralıklarında daralma gibi özellikler aranır. İnflamatuar karakterde bel ağrısı (sinsi, uzun süreli inaktivasyondan sonra belirginleşen hareketle rahatlayan, genç yaş..) olan kişiden sakroiliak eklem grafisi istenir ve sakroiliak eklem yüzlerinde skleroz, eklem aralıklarında daralma veya tam kapanma aranır. Osteoporoz yönünden dorsal vertebra grafileri ve femur başlarını görece şekilde kalça grafileri istenir ve vertebralarda dansite azalması, yükseklik kaybı aranır ve femur boynundaki trabeküler yapının dıştan itibaren azaldığı görülür. Kemik dansitometrisinin gereksiz şekil ve sıklıkta ve mümkünse 1. basamakta istenmesi uygun olur. Diz ağrıları olan, yaşlı, şişman bir kadında gonartroz ve muhtemel kondrokalsinoz tanısı için diz grafileri yardımcı olabilir. **USG:** Yumuşak dokuları (örneğin Baker kisti rüptürü) ve bazan eklem içini değerlendirmede yararlıdır.

Sonuç olarak 1. basamakta öncelikle çok kolaylıkla yapılabilen, ucuz testler tercih edilmelidir. Uygun kliniği olan kişide yukarıdaki testlerdeki pozitiflik ya da şüpheli durumda hasta romatoloji kliniğine yönlendirilmelidir. Pahalı ve yorumunu yapamayacağınız testleri istememelisiniz.

Kaynaklar

1. John J Cush, Arthur F Kavanaugh. *Rheumatology*. William Wilkins. USA, 1999.
2. John H Klippel. *Primer on the Rheumatic Disease*. Arthritis Foundation Atlanta 1997.
3. G. Gümüşdiş, E. Doğan Avcıgil. *Klinik Romatoloji (Ege Romatoloji)* 1999.