

Laboratorinė medicina.
2022, t. 24, Nr. 1(91), p. 32–39.

Eritrocitų nusėdimo greičio tyrimas šiandien – ar jis vis dar naudingas bei reikalingas?

Šarūnas Koženevskis¹
Rėda Matuzevičienė^{2,3}

Santrauka

Įvadas. Eritrocitų nusėdimo greitis – vienas iš bene dažniausiai gydytojams į pagalbą pasitelkiamų laboratorinių rodiklių esant įvairioms klinikinėms situacijoms, ypač įtariant uždegiminės kilmės būklę. Tai jau seniai žinomas tyrimas, turintis nemažai privalumų, kas ir leidžia jam jau daugelį metų išlaikyti savo vietą tarp įvairių kitų laboratorinių tyrimų. Vis dėlto pastaruoju metu vis labiau pradedama abejoti šiuo tyrimu, o abejones dar labiau paskatina tiek pranašesni tokie klinikiniai biožymenys kaip C reaktyvusis baltymas ar prokalцитoninas, kurie taip pat suteikia nemažai informacijos apie uždegiminio proceso aktyvumą organizme, tiek atsirandantys nauji alternatyvūs tyrimai sparčiai besivystant ir tobulėjant medicinai. Ir toliau ryškėjant eritrocitų nusėdimo greičio tyrimo trūkumams, vis dažniau keliamas šio laboratorinio rodiklio naudingumo ir reikalingumo klausimas.

Darbo tikslas – pabandyti atsakyti į klausimą, ar šiandien eritrocitų nusėdimo greičio tyrimas vis dar išlieka naudingas bei reikalingas klinikinėje praktikoje.

Darbo uždaviniai. Aptarti eritrocitų nusėdimo greičio tyrimo ypatumus ir istorinius aspektus, tyrimo privalumus ir trūkumus, taikymą klinikinėje praktikoje, vietą lyginant su kitais panašią klinikinę informaciją suteikiančiais tyrimais, galimų tyrimo modifikacijų privalumus ir trūkumus bei paties tyrimo ateities tendencijas.

Darbo metodika. Mokslinės literatūros duomenų bazėje „PubMed“ buvo ieškoma per paskutiniuosius 10 metų pristatytų, o esant būtinybei įtraukiama ir į šį laikotarpį nepatenkančių publikacijų, kuriomis remiantis buvo parengta literatūros apžvalga, leidžianti įgyvendinti išsikelto darbo tikslą bei uždavinius.

Išvados. Nors pastaruoju metu eritrocitų nusėdimo greičio tyrimas kelia vis daugiau diskusijų, šis laboratorinis rodiklis vis dar gali būti labai naudingas bei reikalingas, ypač susidūrus su tam tikromis specifinėmis klinikinėmis situacijomis.

Reikšminiai žodžiai: eritrocitų nusėdimo greitis, laboratoriniai rodikliai, uždegiminis procesas, diferencinė diagnostika, literatūros apžvalga.

ĮVADAS

Gydytojams konsultuojant pacientus bei atliekant diferencinę diagnostiką paprastai neapsieinama be įvairių ru-

tininių laboratorinių tyrimų [1]. Įtardamas uždegiminės kilmės paciento būklę, gydytojas renkasi ištirti tam tikrus uždegimo žymenis, o vienas iš tokių rodiklių galėtų būti eritrocitų

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas:
sarunas.kozenevskis@mf.stud.vu.lt

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra
Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

³Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centras
Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Centre of Laboratory Medicine



Pavieniui išsidėstę raudonieji kraujo kūneliai „Monetų stulpelį“ suformavę eritrocitai

1 pav. Pirmoji eritrocitų nusėdimo fazė, kai pavieniui išsidėstę raudonieji kraujo kūneliai suformuoja „monetų stulpelius“

Fig. 1. The first erythrocyte sedimentation phase during which the individual erythrocytes form rouleaux

nusėdimo greitis (sutrumpintai ENG), kurio padidėjimas dažniausiai ir yra siejamas su įvairiomis uždegiminėmis ligomis [1]. Šio rodiklio tyrimas yra standartizuotas, klinikinėje praktikoje plačiai prieinamas tiek šeimos gydytojui pirminėje ambulatorinėje asmens sveikatos priežiūros grandyje, tiek ligoninėse dirbantiems specialistams, kartu šis metodas yra sąlyginai nebrangus, todėl jis yra patogus pasirinkimas kasdieniame gydytojo darbe [2]. Tačiau, kad ir turėdamas privalumų, eritrocitų nusėdimo greičio tyrimas neišvengia ir trūkumų, o vienas iš tokių, apie kurį yra rašoma mokslinėje literatūroje, yra tas, jog ENG pokyčiams gali turėti įtakos ne tik įvairios patofiziologinės, bet ir fiziologinės būklės, kas iš dalies susiaurina šio tyrimo naudojimą tik tam tikrose specifinėse klinikinėse situacijose [3]. Be to, jau kuris laikas yra žinomi bei iš esmės kiekvieną dieną naudojami tokie laboratoriniai rodikliai, kaip C reaktyvusis baltymas (sutrumpintai CRP) ar prokalcitoninas, kurie taip pat atspindi uždegiminį aktyvumą organizme, atsiranda ir vis naujų alternatyvių tyrimų, todėl kyla klausimas, ar šiais laikais eritrocitų nusėdimo greičio tyrimas vis dar išlieka naudingas bei reikalingas klinikinėje praktikoje [4]. Taigi, šiame straipsnyje bus apžvel-

giamas eritrocitų nusėdimo greičio tyrimas, jo ypatumai ir istoriniai aspektai, privalumai bei trūkumai, taikymas įvairiose klinikinėse situacijose, taip pat bus aptariama tyrimo vieta tarp kitų panašią klinikinę informaciją suteikiančių tyrimų, galimų tyrimo modifikacijų privalumai ir trūkumai, paminimos ir paties tyrimo ateities tendencijos.

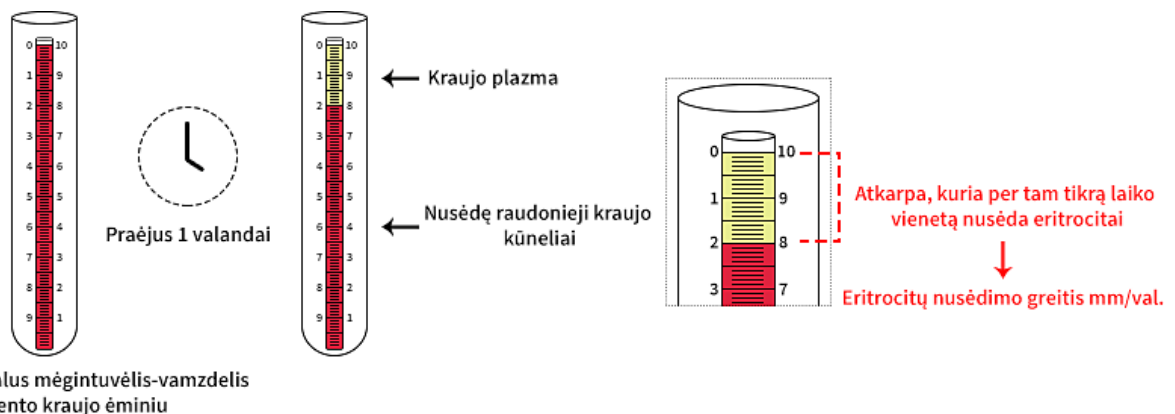
TYRIMO YPATUMAI IR ISTORINIAI ASPEKTAI

Šiandien eritrocitų nusėdimas vis dar tebėra ne iki galo suprastas procesas, kurį galima išskaidyti į tris fazes [5]. Pirmoji, arba eritrocitų agregacijos, fazė atspindi laikotarpį, kai pavieniui išsidėstę raudonieji kraujo kūneliai suformuoja vadinamuosius „monetų stulpelius“ – šią fazę iliustruojanti schema pateikiama 1 paveiksle [5].

Antrojoje, arba precipitavimo, fazėje vyksta ryškus ir greitas nusėdimas, o galutinėje, arba pakavimosi, fazėje minėti raudonųjų kraujo kūnelių agregatai susikaupia pačioje mėgintuvėlio apačioje [5]. Nors pirmojoje eritrocitų nusėdimo proceso fazėje pats nusėdimas nėra toks žymus, tačiau ši

stadija ir jos metu susiformavusių raudonųjų kraujo kūnelių agregatų dydis yra be galo svarbūs galutiniam šio proceso rezultatui [5]. Trumpai susipažinus su esminiais eritrocitų nusėdimo proceso ypatumais, galima pereiti prie paties eritrocitų nusėdimo greičio – laboratorinio rodiklio, kuris yra nustatomas nuo paciento kraujo ėminio kartu su papildomai pridėtu antikoagulantu, neleidžiančiu kraujui sukrešėti, surinkimo į specialų vertikalų mėgintuvėlį-vamzdelį praėjus tam tikram laiko tarpui (įprastai 1 valandai) matuojant atstumą nuo nulinės tokio mėgintuvėlio-vamzdelio ribos iki žemiau nusėdusių raudonųjų kraujo kūnelių viršutinės linijos [6–8]. Būtent taip yra gaunamas eritrocitų nusėdimo greičio vertinimas milimetrais per valandą. Tiesa, šiais laikais automatiniais analizatoriais rezultatai galima gauti ir greičiau, pavyzdžiui, net ir per 5 minutes [8]. Minėtoji eritrocitų nusėdimo greičio nustatymo metodologija yra žinoma Westergreno vardu, o paties tyrimo principą atspindinti schema pateikiama 2 paveiksle [8].

Tikėtina, jog vienas iš pirmųjų, susiejusių ENG pokyčius su uždegiminėmis būklėmis, buvo britų chirurgas ir anatomas Johnas Hunteris (1728–1793), tai aprašęs jau po mirties išleistame savo moksliniame veikalė apie kraują, uždegimą ir šautines žaizdas [9]. Tačiau įdomu tai, jog, kalbant apie šio laboratorinio rodiklio atsiradimą ir pirmuosius taikymo klinikinėje praktikoje žingsnius, nuomonės mokslinėje literatūroje kiek išsiskiria. Dažnai šie įvardyti nuopelnai yra priskiriami lenkų gydytojui Edmundui Faustynui Biernackiui (1866–1911), kuris 1897 m. pristatė savo stebėjimų išvadą, pabrėždamas klinikinę eritrocitų nusėdimo greičio kitimų svarbą [10]. 1918 m. švedų hematologas Robertas Sanno Fåhræusas (1888–1968) pristatė savo darbo rezultatus, at-



2 pav. Supaprastinta eritrocitų nusėdimo greičio nustatymo schema

Fig. 2. Simplified scheme for the determination of the erythrocyte sedimentation rate

kreipdamas dėmesį į nesilaikiančių ir besilaikiančių moterų ENG skirtumus ir svarstydamas galimybę panaudoti šį tyrimą kaip nėsutumo rodiklį [11]. Praėjus trejiems metams, kitas švedų gydytojas, vidaus ligų specialistas Alfas Vilhelmas Albertssonas Westergrenas (1891–1968), vertinęs ENG pokyčius plaučių tuberkulioze sergantiems pacientams, pateikė savo eritrocitų nusėdimo greičio, kaip tam tikro fenomeno, aprašymą, kuris buvo labai panašus į minėtų to meto jo kolegų išvalgas [11]. Svarbu tai, jog būtent Westergrenas nustatė eritrocitų nusėdimo greičio tyrimo standartus (kartu ir natrio citrato, kaip antikoagulianto, naudojimą tyrimui atlikti), kurių yra laikomasi iki pat šių dienų, o pats tyrimas dar gali būti vadinamas istoriniu Fåhræus–Westergreno arba Westergreno vardu [11, 12].

TYRIMO PRIVALUMAI IR TRŪKUMAI

Apibrėžtų eritrocitų nusėdimo greičio ištyrimo standartų buvimas, arba tyrimo standartizuotumas – vienas iš pirmųjų šio tyrimo privalumų [2]. Jau minėta Westergreno metodika šiandien yra auksinis ENG nustatymo standartas, tačiau įvairūs kiti metodai – nuo nedidelių to paties Westergreno metodo modifikacijų iki metodologijų, kurios yra paremtos visiškai skirtingais principais – taip pat yra prieinami ir kiek detaliau jie bus apžvelgiami kitame šio straipsnio skyrelyje [13]. Be to, iš esamų aiškių tyrimo standartų dėsningai išplaukia ir kitas privalumas – supaprastintas bei gana nesudėtingas ENG nustatymas klinikinėje praktikoje [14]. Dar vienas eritrocitų nusėdimo greičio tyrimo privalumas yra sąlyginai nedidelė kaina [2, 14]. Tai atsispindi ir 2015 metais kanadiečių pristatytoje sisteminėje apžvalgoje bei ekonominėje analizėje, kurioje buvo palyginti eritrocitų nusėdimo greičio ir C reaktyviojo baltymo tyrimo kainų skirtumai ir nustatyta, jog keturiose iš penkių tarpusavyje lygintų Kanados provincijų ENG rodiklio ištyrimas kainavo mažiau negu CRB nustatymas, o vidutinė kaina buvo atitinkamai 5,83 ir 9,57 dolerio [15]. Priimtinu pasirinkimu kasdieniame gydytojo darbe šį tyrimą daro ir atlikimo greitis [14]. Naudojant jau aptartą Westergreno metodiką, eritrocitų nusėdimo greičio ištyrimo rezultatai galėtų būti sužinoti per 1 valandą, tačiau dabar sparčiai besivystančios technologijos leidžia sulaukti tyrimo išvados ir daug greičiau [8]. Kaip dar vieną tyrimo privalumą galima pami-

1 lentelė. Eritrocitų nusėdimo greičio tyrimo privalumai ir trūkumai
Table 1. Advantages and disadvantages of erythrocyte sedimentation rate assay

Tyrimo privalumai	Tyrimo trūkumai
Standartizuotas ištyrimas	Nepakankamas tyrimo jautrumas
Tyrimo paprastumas ir nesudėtingumas	Nepakankamas tyrimo specifiškumas
Sąlyginai nedidelė tyrimo kaina	Sąlyginai lėtas laboratorinio rodiklio reagavimas į uždegimą, ypač į silpną uždegiminį procesą
Pakankamai greitas atlikimas	Sąlyginai lėtas laboratorinio rodiklio sumažėjimas bei grįžimas arčiau normos ribų įveikus uždegimą
Platus prieinamumas	Galimybė klinikinėje praktikoje rinktis jautresnius ir specifiškesnius uždegiminio aktyvumo organizme laboratorinius rodiklius
Suakaupta ilgametė patirtis tyrinėjant šį laboratorinį rodiklį	

nėti ir pakankamai platų prieinamumą klinikinėje praktikoje, dėl to praktiškai visų sričių specialistai gali paskirti šio laboratorinio rodiklio tyrimą [2]. Mažų mažiausiai per 100 metų suakaupta patirtis leido pakankamai gerai ištyrinėti šį rodiklį, kartu ir išsamiai jį aptarti mokslinėje literatūroje [14].

Kalbant apie tyrimo trūkumus, pradėti reikėtų nuo to, jog eritrocitų nusėdimo greičio kitimams įtakos gali turėti ūmios fazės baltymų koncentracija kraujo plazmoje – didėjant šių baltymų kiekiui (kaip atsakui į uždegimą), didėja ir ENG rodiklis [8, 16]. Vienas iš didžiausių įtaką eritrocitų nusėdimo greičio pokyčiams turinčių minėtų baltymų yra fibrinogenas, tačiau jis yra žinomas kaip gana lėtai reaguojantis ūmios fazės baltymas, dėl to ir ENG kitimas (reaguojant į uždegimą) yra palyginti lėtas ir iš esmės nepakankamai jautrus nedideliame uždegimui [16]. Mokslinėje literatūroje rašoma, jog pirminis eritrocitų nusėdimo greičio rodiklio padidėjimas įprastai yra pastebimas per pirmąsias 24–48 valandas nuo uždegiminio proceso pradžios, o šio laboratorinio rodiklio sumažėjimas bei grįžimas arčiau normos ribų reikšmių yra kiek lėtesnis ir yra fiksuojamas tik praėjus kuriam laikui po uždegimo įveikimo [16]. Svarbu ir tai, jog eritrocitų nusėdimo greičio pokyčiams reikšmės gali turėti ne tik patologinės, bet ir fiziologinės būklės [3, 16]. Vienas iš pavyz-

džių galėtų būti amžius – kartu su vyresniu amžiumi didėja ir eritrocitų nusėdimo greitis [14]. Be to, šio rodiklio kitimams įtakos gali turėti ir tokie gyvenimo būdo veiksniai kaip fizinis aktyvumas, rūkymas, alkoholio vartojimas ar kiti [14]. Visa tai lemia nepakankamą ENG rodiklio specifiškumą klinikinėje praktikoje [17]. Pabrėžtina ir tai, jog atradus ir pritaikius naudoti kasdieniame gydytojo darbe jautresnius ir specifiškesnius uždegiminio aktyvumo organizme laboratorinius rodiklius, kurie šiek tiek detaliau bus aptarti kitame šio apžvalginio straipsnio skyrelyje, dar labiau suaktyvėjo diskusijos, ar eritrocitų nusėdimo greičio rodiklis neprarado savo aktualumo [4, 16].

TYRIMO PRITAIKYMAS KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

Prieš detaliau aptariant, kaip eritrocitų nusėdimo greičio tyrimas galėtų pagelbėti gydytojui įvairiose klinikinėse situacijose, būtų prasminga suvokti šio tyrimo normos ribų reikšmes (gautas remiantis Westergreno metodika), kurios, kaip jau minėta, gali skirtis ne tik priklausomai nuo amžiaus, bet ir nuo lyties (žr. 2 lentelę) [18–20].

Konkrečiau panagrinėsime, ką kliniciškai sako arba kokią įtarimą turėtų sukelti minimas normos ribų reikšmės viršijantis eritrocitų nusėdimo greičio tyrimo rezultatas.

2 lentelė. Eritrocitų nusėdimo greičio tyrimo pamatinės biologinės vertės
Table 2. Normal reference values for the erythrocyte sedimentation rate assay

Amžiaus grupė ir lytis		Tyrimo pamatinės biologinės vertės
0–1 mėn.		0–2 mm/val.
1 mėn.–12 metų		10–20 mm/val.
> 12 metų, bet < 50 metų	Moterys	20 mm/val.
	Vyrai	15 mm/val.
> 50 metų	Moterys	30 mm/val.
	Vyrai	20 mm/val.

Visų pirma, svarbu atkreipti dėmesį į tai, jog nežymus ENG rodiklio padidėjimas gali būti nulemtas vyresnio amžiaus ir moteriškosios lyties, ką puikiai iliustruoja tarp skirtingų amžiaus grupių bei lyčių kintančios tyrimo normos ribų reikšmės [12, 21]. Vis dėlto vyresnis amžius ir moteriškoji lytis nėra vieninteliai veiksniai, lemiantys sąlyginai nedidelį eritrocitų nusėdimo greičio padidėjimą – tam įtakos gali turėti ir anemija, raudonųjų kraujo kūnelių patologiniai pokyčiai, įskaitant ir makrocitozę [12]. Be to, visada reikėtų pagalvoti ir apie su tyrimo atlikimu susijusius techninius veiksnys: netinkamą praskiedimą, per didelę mėginio temperatūrą ar ne visai tinkamą specialaus vertikalios mėgintuvėlio-vamzdelio pakreipimą atliekant tyrimą [12]. Būklės, susijusios su padidėjusia fibrinogeno koncentracija kraujo plazmoje – dar viena labai svarbi sąlyginai neženkliai eritrocitų nusėdimo greitį didinančių būklių grupė, prie kurios būtų galima priskirti nėštumą, tiesa, didėjant gestacijai amžiui, pastebimas vis ryškesnis ENG padidėjimas, taip pat uždegiminį ar infekcinį procesą, onkologines ligas, cukrinį diabetą, inkstų, širdies bei kolageno (kraujagyslines), dar kitaip žinomas kaip jungiamojo audinio, ligas [12, 22, 23]. Taigi, nežymų ENG rodiklio padidėjimą gali lemti labai įvairūs veiksniai, o tam tikrais atvejais tie patys veiksniai gali sukelti ir daug ryškesnius eritrocitų nusėdimo greičio pokyčius, ir gydytojui tai tikrai nepalengvina diferencinės diagnostikos eigos [12].

Klinikinėje praktikoje susidūrus su normos ribų reikšmės gerokai viršijančiu eritrocitų nusėdimo greičio tyrimo rezultatu, ypač kai ENG vertė yra didesnė negu 100 milimetrų per valandą, labai svarbu kuo anksčiau nustatyti priežastį, nes toks šio tyrimo rezultatas gali būti nulemtas jau pažengusių būklių, kurios paprastai yra siejamos su prastesne prognoze [12, 24]. Pirmiausia į gana ženkliai eritrocitų nusėdimo greitį didinančių būklių kategoriją patenka įvairios infekcijos, iš kurių paminėtina pneumonija, bakterinis odos uždegimas, bakterinė abscesas ar osteomielitas [24]. Antroji tokių patologijų grupė galėtų būti uždegiminės autoimuninės ligos – reumatoidinis artritas, reumatinė polimialgija, sisteminė raudonoji vilkligė, gigantinių ląstelių (temporalinis) arteritas bei podagra [12, 24]. Trečiajai ligų kategorijai galėtų priklausyti onkologinės ligos, ypač piktybinės ir tokios kaip mielominė liga, monokloninė neapibrėžtos reikšmės gamopatija, Valdenštremo

3 lentelė. Keletas būklių ir veiksnių, galinčių lemti padidėjusį ar sumažėjusį eritrocitų nusėdimo greitį

Table 3. Some conditions and factors that may lead to an increased or a decreased erythrocyte sedimentation rate

Tyrimo rezultato pokytis ir jo ryškumas	Tyrimo rezultato pokyčio priežastys
Nežymus padidėjimas	Vyresnis amžius, moteriškoji lytis, anemija, eritrocitų patologiniai pokyčiai, su tyrimo atlikimu susiję techniniai veiksniai, nėštumas, uždegiminis ar infekcinis procesas, onkologinės ligos, cukrinis diabetas, inkstų ligos, širdies ligos, kolageno (kraujagyslinės) ligos
Žymus padidėjimas	Įvairios infekcijos, uždegiminės autoimuninės ligos, onkologinės ligos (ypač piktybinės), inkstų ligos
Sumažėjimas	Policitemija, įvairios hemoglobulinopatijos ir būklės, kurioms būdingi pakitę eritrocitai, tam tikrų medikamentų vartojimas, hipo- ar afibrinogenemija arba hipo- ar agamaglobulinemija

makroglobulinemija ar kitos šiai ligų kategorijai priskiriamos patologijos [12, 24]. Nepamirštinos ir įvairios inkstų ligos: lėtinė inkstų liga (ypač galutinės stadijos), ūminis inkstų pažeidimas, nefrozinis sindromas, glomerulonefritas taip pat gali būti smarkiai padidėjusio ENG priežastis [12, 24]. Nors kai kurios ligos ar jų kategorijos gali lemti įvairaus ryškumo eritrocitų nusėdimo greičio padidėjimą, kas vėlgi kliniciui kelia tam tikrų iššūkių ar išbandymų diferencinės diagnostikos kelyje, itin smarkiai padidėjęs ENG rodiklis įprastai yra siejamas su gana mažu klaidingai teigiamų rezultatų dažniu bei reikšmingomis patologijomis, kurių paieška turėtų apimti įvairias organų sistemas, telkiant dėmesį į minimas dažniausias ryškaus eritrocitų nusėdimo greičio padidėjimo priežastis, tačiau niekada be pagrindo neatmetant ir kitų, galbūt kiek retesnių, tačiau taip pat galimų būklių [24].

Nors gydytojams kasdieniame darbe kiek reikšmingesnis bei sąlyginai dažnesnis yra normos ribų reikšmės viršijantis eritrocitų nusėdimo greičio tyrimo rezultatas, yra ir tokių būklių bei veiksnių, kurie mažina ENG rodiklį ir apie kuriuos taip pat pravartu žinoti [8, 12]. Visų pirma, eritrocitų nusėdimo greitis gali sumažėti susidūrus su policitemija – būkle, kuriai būdingas padidėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis [8, 12]. Be to, ENG rodiklį gali mažinti įvairios hemoglobulinopatijos ir būklės, kurioms būdingi pakitę eritrocitai, ir vienas iš pavyzdžių galėtų būti pjautuvinė anemija [8, 12]. Tam tikrų medikamentų, pavyzdžiui statinų ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, vartojimas taip pat gali prisidėti prie eritrocitų nusėdimo greičio sumažėjimo [25]. Klinikinėje praktikoje svarbu nepamiršti ir to, jog susidūrus su hipo- ar afibrinogenemija arba hipo- ar agamaglobuli-

nemija ir esant aktyviam uždegiminiam procesui organizme, ENG vertė gali būti apgaulingai maža ir kiek iškreipti bendrą vaizdą bei pasunkinti tolesnę diferencinę diagnostiką [8]. Žinoma, kaip ir aptariant ENG rodiklio padidėjimą, taip ir šiuo atveju minimi veiksniai sudaro tik nedidelę dalį tų būklių bei veiksnių, kurie gali mažinti eritrocitų nusėdimo greitį ir kuriuos visada reikėtų turėti galvoje [8, 12].

TYRIMO VIETA KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

Kaip jau buvo minėta, eritrocitų nusėdimo greitis nėra vienintelis tyrimas, galintis atspindėti uždegiminio proceso aktyvumą organizme. Tokių tyrimų yra ir daugiau, o vieni iš jų galėtų būti C reaktyvusis baltymas (CRB) bei procalcitoninas – du laboratoriniai rodikliai, su kuriais ENG rodiklis yra gana dažnai palyginamas siekiant nustatyti pastarojo, taip pat ir kitų tyrimų svarbą klinikinėje praktikoje [26].

Pirmiausia svarbu paminėti, jog C reaktyvusis baltymas yra sintetinamas kepenyse, tad įvairių priežasčių nulemtas ryškus kepenų funkcijos sutrikimas gali turėti įtakos šio baltymo gamybai, kartu tai atspindėtų ir laboratoriniuose tyrimuose – vienu metu esant dideliame kepenų funkcijos nepakankamumui ir aktyviam uždegiminiam procesui organizme, CRB rodiklis gali kiek ryškiau ir nepadidėti [8]. C reaktyviojo baltymo kiekis kraujo serume pradeda didėti praėjus maždaug 4–6 valandoms nuo uždegiminio proceso pradžios, kas 8 valandas šio rodiklio koncentracija dvigubėja, o maksimalus kiekis pasiekiamas po 35–60 valandų [27]. Dėl sąlyginai trumpo pusinio gyvavimo laiko CRB koncentracija, organizmui įvei-

kus uždegimą, gana greitai grįžta arčiau normos ribų reikšmių – minima, jog tai gali įvykti per 3–7 dienas, o eritrocitų nusėdimo greičiui susinorminti gali prireikti ir daugiau laiko [8, 28]. Taigi aiškėja, jog C reaktyvusis baltymas yra kiek tinkamesnis pasirinkimas esant ūmesnei patologijai, o eritrocitų nusėdimo greičio rodiklis kiek priimtinesnis stebint lėtinės ligas [8]. Tiesa, vienoje studijoje, nagrinėjusioje CRB ir ENG tyrimus esant ūminėms ir lėtinėms būklėms, ryškesnių vieno ar kito rodiklio pranašumų susiduriant tiek su vieno, tiek ir su kito tipo patologijomis nebuvo nustatyta [29]. Įdomu ir tai, jog keletas į ligoninę paguldytų pacientų tyrimų fiksuvo net iki 12 % neatitikimą tarp CRB ir ENG rodiklių, kai tam tikrų būklių atvejais vienas iš žymenų padidėjo, o kitas – nebūtinai [12]. Kaip ir eritrocitų nusėdimo greitis, C reaktyvusis baltymas nėra labai specifinis laboratorinis rodiklis, galintis padidėti esant įvairioms būklėms, tačiau labai ryškus CRB padidėjimas, ypač viršijantis 100–500 mg/l (normos atveju šio rodiklio vertė neturėtų viršyti 5 mg/l), paprastai yra gana stipriai siejamas su galima bakterine infekcija tam tikroje organizmo vietoje [12, 27, 29]. Visgi C reaktyvusis baltymas yra laikomas geresniu uždegiminio proceso indikatoriumi negu eritrocitų nusėdimo greitis, taip pat jis yra jautresnis bei daug greičiau reaguoja į besikeičiančią klinikinę situaciją [30]. Platus prieinamumas klinikinėje praktikoje bei gana nedidelė tyrimo kaina – dar du veiksniai, būdingi C reaktyviojo baltymo tyrimui, kaip ir eritrocitų nusėdimo greičio tyrimui [31].

Kitas laboratorinis rodiklis, kurį taip pat reikėtų aptarti, yra prokalцитoninas – kalcitonino, kurį dėl hormoninės stimuliacijos poveikio gamina skydliaukės C ląstelės, prohormonas [32]. Esant pakankamai ryškiam uždegiminiam procesui organizme, ypač susidūrus su sunkia bakterine infekcija, šį prohormoną pradeda išskirti įvairių tipų ląstelės iš daugelio organų, taip kraujo serume didėja šio rodiklio koncentracija, kuri normos atveju neturėtų būti didesnė negu 0,05–0,1 ng/ml [32–35]. Teigiama, jog esant sisteminei uždegiminei būklei prokalцитonino kiekis kraujo serume pradeda didėti praėjus maždaug 2–4 valandoms nuo tokio uždegiminio proceso pradžios, o maksimali šio laboratorinio rodiklio koncentracija pasiekama po 8–24 valandų, t. y. greičiau nei kitų rodiklių – tiek C reaktyviojo baltymo, tiek ir eritrocitų nusėdimo greičio [32, 36]. Paskyrus tinkamą gy-

4 lentelė. Eritrocitų nusėdimo greičio ir C reaktyviojo baltymo rodiklių palyginimas

Table 4. Comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein parameters

Lyginamasis požymis	Abiejų rodiklių palyginimas
Rodiklio jautrumas ir specifiskumas	Nors abu laboratoriniai rodikliai nėra labai jautrūs ir specifiški bei gali padidėti esant įvairioms būklėms, visgi CRB yra laikomas geresniu uždegiminio proceso indikatoriumi, kartu ir šiek tiek jautresniu bei greičiau į besikeičiančią klinikinę situaciją reaguojančiu rodikliu negu ENG
Rodiklio reagavimas į uždegiminį procesą ir grįžimas arčiau normos ribų reikšmių	CRB į uždegiminį procesą pradeda reaguoti anksčiau negu ENG, taip pat greičiau įvyksta ir šio rodiklio grįžimas arčiau normos ribų reikšmių, kai organizmas susitvarko su uždegimu
Rodiklio panaudojimas esant ūminei ir lėtinei patologijai	Manoma, jog CRB yra kiek tinkamesnis pasirinkimas esant ūmesnei patologijai, o ENG – stebint lėtinės ligas
Rodiklio kitimo koreliacija su kitu rodikliu	Tam tikrais atvejais galimas CRB ir ENG neatitikimas: yra būklių, kurioms esant vienas iš rodiklių padidėja, o kitas – nebūtinai
Rodiklio prieinamumas klinikinėje praktikoje ir tyrimo kaina	Pakankamai platus prieinamumas klinikinėje praktikoje ir sąlyginai nedidelė tyrimo kaina – abiem šiems laboratoriniams rodikliams būdingos savybės

CRB – C reaktyvusis baltymas, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

dyma, prokalцитonino kiekis kraujo serume mažėja maždaug 50 % per dieną, o organizmui galutinai susitvarkius su uždegimu, kalcitonino prohormono koncentracija kraujyje gana greitai normalizuojasi – kai kur minimas 12–36 valandų laikotarpis, reikalingas šio rodiklio koncentracijai sugrįžti arčiau normos ribų reikšmių [32, 37, 38]. Kaip ir kiti aptariami laboratoriniai rodikliai, prokalцитoninas pasižymi sąlyginai nepakankamu jautrumu bei specifiskumu, tačiau klinikinėje praktikoje visgi yra tam tikrų būklių, su kuriomis susidūrus šis rodiklis gali būti labai naudingas – tai sepsis, bakterinės kilmės meningitas, taip pat minima ir pneumonija bei kitos įvairios būklės [33]. Dar vienas įdomus dalykas yra susijęs su naujagimiais – per pirmąsias tris jų gyvenimo dienas

prokalцитonino koncentracija gali smarkiai padidėti, tačiau per kelias kitas dienas šio rodiklio koncentracija paprastai sugrįžta arčiau normos ribų reikšmių – visa tai taip pat reikėtų turėti omenyje vertinant naujagimio laboratorinių tyrimų rezultatus ir siejant juos su galimais būklės pokyčiais [36]. Palyginti didelė šio rodiklio tyrimo kaina yra nurodoma kaip viena iš galimų kliūčių plačiau naudoti prokalцитoniną kaip laboratorinį rodiklį klinikinėje praktikoje, nors priduriama, jog vis dar išlieka poreikis įsivertinti šio tyrimo kainos ir naudos santykį [36]. Be to, tam tikrų klausimų kelia ir prokalцитonino ištyrimo prieinamumas kasdieniame gydytojo darbe, ypač lyginant šį rodiklį su C reaktyviuoju baltymu ar eritrocitų nusėdimo greičiu [39].

5 lentelė. Eritrocitų nusėdimo greičio ir prokalцитonino rodiklių palyginimas

Table 5. Comparison of erythrocyte sedimentation rate and procalcitonin parameters

Lyginamasis požymis	Abiejų rodiklių palyginimas
Rodiklio jautrumas ir specifiskumas	Prokalцитoninas, kaip ir eritrocitų nusėdimo greitis, nėra pakankamai jautrus bei specifiškas laboratorinis rodiklis klinikinėje praktikoje, tačiau viena iš būklių, su kuria susidūrus šis rodiklis gali būti ypač naudingas, yra sepsis
Rodiklio reagavimas į uždegiminį procesą	Esant sisteminei uždegiminei būklei, ypač susidūrus su sunkia bakterine infekcija, prokalцитonino koncentracija kraujo serume pradeda didėti daug anksčiau negu ENG
Rodiklio grįžimas arčiau normos ribų reikšmių	Paskyrus tinkamą gydymą, kalcitonino prohormono kiekis kraujyje sparčiau mažėja bei greičiau normalizuojasi, palyginti su ENG
Rodiklio tyrimo kaina	ENG tyrimas yra pigesnis negu prokalцитonino tyrimas
Rodiklio prieinamumas klinikinėje praktikoje	Prokalцитonino tyrimo prieinamumas kasdieniame gydytojo darbe kelia tam tikrų klausimų, o ENG tyrimas yra prieinamas labai plačiai

ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

TYRIMO MODIFIKACIJŲ PRIVALUMAI IR TRŪKUMAI

Siekiant sumažinti originalios, pirmą kartą jau minėto švedų gydytojo Westergreno eritrocitų nusėdimo greičiui įvertinti pasiūlytos metodikos trūkumus, kartu išsaugant jos privalumus, pastaruosius du dešimtmečius stengiamasi išvystyti bei klinikinėje praktikoje pritaikyti pusiau arba visiškai automatizuotus ENG nustatymo metodus [40, 41]. Tokių tyrimo modifikacijų ar netgi alternatyvių eritrocitų nusėdimo greičio nustatymo metodų poreikis ypač išaugo atsižvelgiant į tai, jog ENG įvertinti tradicine Westergreno metodika reikia kiek daugiau laiko, taip pat santykinai didesnio kraujo kiekio, kartu didėja ir tikimybė tyrimą atliekantiems asmenims užsikrėsti per kraują plintančiomis infekcinėmis ligomis [42, 43]. Mokslinėje literatūroje rašoma, jog pasauliniu mastu maždaug du trečdaliai laboratorijų šiuo metu eritrocitų nusėdimo greičiui nustatyti naudoja metodus, kurie varijuoja nuo minimaliai pakeistos istorinės Westergreno metodikos iki metodologijų, kurios remiasi kiek skirtingais principais, pavyzdžiui, į pagalbą pasitelkiant centrifugavimą ar fotometrinę reologiją [13, 44]. Stebint tokią statistiką natūraliai kyla klausimas, kodėl dauguma laboratorijų pereina prie ENG tyrimo modifikacijų ar alternatyvių metodų, ir viena svarbiausių priežasčių yra siekis padidinti laboratorijose dirbančių asmenų saugumą, naudojant uždaresnes tyrimo atlikimo sistemas [13, 44]. Kaip tokių metodų privalumas minima ir tyrimo atlikimo trukmė – ji trumpėja nuo vienos valandos iki tam tikro minučių ar netgi iki tam tikro sekundžių skaičiaus [13]. Dar vienas privalumas yra susijęs su galimybe atliekant tyrimą naudoti standartinius mėgintuvėlius su etilendiamintetraacto rūgštimi (sutrumpintai EDTA), kas užtikrina didesnę mėginio stabilumą, leidžia panaudoti vieną mėginį ne tik eritrocitų nusėdimo greičiui vertinti, bet ir kitiems pageidaujamiems hematologiniams tyrimams, taip sumažinant santykinai didesnio kraujo kiekio poreikį įvairiems tyrimams atlikti [13, 45]. Be to, aktualu ir tai, jog didėjantis tyrimų automatizavimas mažina žmoniškųjų klaidų tikimybę, kartu didina ekonominį našumą [13]. Tačiau ENG tyrimo modifikacijų ar alternatyvių

6 lentelė. Eritrocitų nusėdimo greičio tyrimo modifikacijų privalumai ir trūkumai

Table 6. Advantages and disadvantages of erythrocyte sedimentation rate assay modifications

Tyrimo modifikacijų privalumai	Tyrimo modifikacijų trūkumai
Taikant šiuos metodus galima padidinti laboratorijose dirbančių asmenų saugumą	Galimi dideli gaunamų rezultatų skirtumai – tiek lyginant su tradicine Westergreno metodika, tiek ir tarpusavyje su kitais alternatyviais metodais
Šie metodai leidžia tyrimo atlikimo trukmę sumažinti nuo vienos valandos iki minučių ar sekundžių	
Galimybė tyrimui naudoti standartinius mėgintuvėlius su EDTA, kas užtikrina didesnę mėginio stabilumą, leidžia panaudoti vieną mėginį ne tik ENG vertinti, bet ir kitiems hematologiniams tyrimams, taip sumažinant santykinai didesnio kraujo kiekio poreikį įvairiems tyrimams atlikti	Vyraujant tokiems skirtumams, darosi labai sudėtinga palyginti skirtingais metodais apskaičiuotą ENG, ypač kai jam nustatyti taikomos alternatyvios metodikos
Didėjant tyrimų automatizavimui, mažėja žmoniškųjų klaidų tikimybė, kartu didėja ekonominis našumas	

EDTA – etilendiamintetraacto rūgštis, ENG – eritrocitų nusėdimo greitis

metodų taikymas klinikinėje praktikoje turi ir trūkumų, iš kurių vienas pagrindinių yra galimi dideli gaunamų rezultatų skirtumai, kai vieno tyrimo atsakymas gali skirtis ne tik nuo rezultato, gauto originalia Westergreno metodika, bet ir nuo rezultato, gauto visai kitu metodu [13]. Vyraujant tokiems skirtumams, kasdieniame gydytojo darbe darosi labai sudėtinga palyginti skirtingais metodais apskaičiuotą eritrocitų nusėdimo greitį, ypač kai jam nustatyti yra pritaikomos alternatyvios metodikos [44, 45]. Dėl to rekomenduojama kiekvieną potencialiai naują ENG tyrimo metodologiją prieš pradedant ją taikyti klinikinėje praktikoje pirmiausia palyginti su referentine Westergreno metodika ir įvertinti gaunamų rezultatų koreliaciją [45].

TYRIMO ATEITIES TENDENCIJOS

Pastaruoju metu vis dažniau eritrocitų nusėdimo greičio tyrimui yra klajuojama pasenusio ir abejotina klinikinę naudą turinčio laboratorinio rodiklio etiketė, tačiau toks požiūris nėra visiškai teisingas [16]. Tam tikrose klinikinėse situacijose sprendimas atlikti ENG tyrimą leistų išvengti papildomų bei galbūt tais atvejais visai nereikalingų kitų diagnostinių tyrimų, kartu sumažėtų ir patiriamos medicininės išlaidos [46]. Pabrėžiama ir tai, jog kartais atitinkamas eritrocitų nusėdimo greičio tyrimo rezultatas gali suteikti papildomo užtikrintumo ar nusiramino tiek pačiam pacientui, tiek jį gydančiam gydytojui, kas taip

pat yra labai svarbu tam tikros klinikinės situacijos dėlioneje [46]. Tinkamai atliekamas ENG vertinimas, kai atsižvelgiama į paciento nurodomus simptomus ar kitus surinktus jo anamnezės duomenis, gali labai pagerinti tolesnę paciento priežiūros taktiką [46]. Visa tai puikiai įrodo, jog eritrocitų nusėdimo greičio tyrimas turėtų būti vertinamas ne tik kaip praeityje buvęs reikšmingas laboratorinis, bet ir kaip klinikinis rodiklis, galintis padėti tiek praktikuojantiems, tiek būsimiems gydytojams, ypač šiandien, kai taip sparčiai tobulėja įvairios medicinos technologijos, atsiranda vis naujos šio tyrimo modifikacijos ar netgi ir alternatyvūs eritrocitų nusėdimo greičio nustatymo metodai [16, 46].

IŠVADOS

Nepaisant trūkumų, kurie buvo aptarti šiame apžvalginiame straipsnyje, ENG vis dar išlaiko savo poziciją tarp kitų laboratorinių tyrimų. Nors pastaruoju metu šis tyrimas kelia vis daugiau klausimų, tam tikrose klinikinėse situacijose, ypač susidūrus su labai padidėjusiu eritrocitų nusėdimo greičiu, kas, pavyzdžiui, gali būti esant tam tikroms reumatinėms ligoms ar kitoms įvairioms būklėms, šis klinikinis rodiklis išlieka ypač naudingas ir lemia tolesnius klinicisto veiksmus siekiant visais įmanomais būdais pagelbėti pacientui. ♦

Gauta: 2021 12 28
Priimta spaudai: 2022 03 30

Summary

MEASUREMENT OF THE ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE TODAY – IS IT STILL USEFUL AND NECESSARY?

Šarūnas Koženevskis, Rėda Matuzevičienė

Introduction. Erythrocyte sedimentation rate is one of the most commonly used laboratory parameters that can help physicians in a variety of clinical situations, particularly when a condition of an inflammatory origin is suspected. This is a long-known assay that has a number of advantages, which allow it to maintain its place among various other laboratory assays for many years now. Recently, however, there are growing doubts about this assay, both in terms of superior clinical biomarkers such as C-reactive protein or procalcitonin, which also provide sufficient information on the activity of the in-

flammatory process in the body, and the emergence of new alternative assays. As the limitations of the erythrocyte sedimentation rate assay continue to become more apparent, the question of the usefulness and necessity of this laboratory biomarker is increasingly being raised.

Aim. To try to answer the question of whether an assay of erythrocyte sedimentation rate is still useful and necessary in clinical practice.

Objectives. To discuss the features and historical aspects of the erythrocyte sedimentation rate assay, its advantages and disadvantages, its application in clinical

practice, its place in comparison with other assays providing similar clinical information, the advantages and disadvantages of possible assay modifications and future trends in the use of the assay itself.

Methods. The PubMed database was searched for publications that had been presented in the last 10 years, and, if necessary, articles that did not fall within this period have been included as well. On the basis of these publications, a review of literature was prepared.

Conclusions. Although an assay of erythrocyte sedimentation rate has been the subject of increasing debate recently, this laboratory parameter may still be very useful and necessary, especially in certain clinical situations.

Keywords: erythrocyte sedimentation rate, laboratory parameters, inflammatory process, differential diagnosis, literature review.

LITERATŪRA

1. Taye MA. Sedimentation rate of erythrocyte from physics prospective. *Eur Phys J E Soft Matter* 2020; 43(3): 19.
2. Fest J, Ruiter R, Mooijaart SP, Ikram MA, van Eijck CHJ, Stricker BH. Erythrocyte sedimentation rate as an independent prognostic marker for mortality: a prospective population-based cohort study. *J Intern Med* 2019; 285(3): 341–8.
3. Lapić I, Rogić D, Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1146–8.
4. Fruchtman Y, Perry ZH, Moser A. [Is there still a place to use erythrocyte sedimentation rate in the 21st century?]. *Harefuah* 2019; 158(11): 732–6.
5. Koepke JA, National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference and selected procedure for the erythrocyte sedimentation rate (ESR) test: approved standard. Wayne, Pa.: NCCLS, 2000.
6. Hale AJ, Ricotta DN, Freed JA. Evaluating the erythrocyte sedimentation rate. *JAMA* 2019; 321(14): 1404–5.
7. Reference method for the erythrocyte sedimentation rate (ESR) test on human blood. *Br J Haematol* 1973; 24(5): 671–3.
8. Litao MKS, Kamat D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice. *Pediatr Ann* 2014; 43(10): 417–20.
9. Madrenas J, Potter P, Cairns E. Giving credit where credit is due: John Hunter and the discovery of erythrocyte sedimentation rate. *Lancet* 2005; 366(9503): 2140–1.
10. Grzybowski A, Sak J. A short history of the discovery of the erythrocyte sedimentation rate. *Int J Lab Hematol* 2012; 34(4): 442–4.
11. Grzybowski A, Sak JJ. Who discovered the erythrocyte sedimentation rate? *J Rheumatol* 2011; 38(7): 1521–2; author reply 1523.
12. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaikso F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *WMJ* 2016; 115(6): 317–21.
13. Kratz A, Plebani M, Peng M, Lee YK, McCafferty R, Machin SJ, et al. ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate. *Int J Lab Hematol* 2017; 39(5): 448–57.
14. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Vazquez-Temprano N, Tuñez C, Rey D, García-Iglesias C, et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: new evidence for an old test. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(34): e16816.
15. Assasi N, Blackhouse G, Campbell K, Hopkins RB, Levine M, Richter T, et al. Comparative value of erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) testing in combination versus individually for the diagnosis of undifferentiated patients with suspected inflammatory disease or serious infection: a systematic review and economic analysis. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015 [cited 2022 Feb 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333365/>
16. Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute inflammation. *Am J Clin Pathol* 2020; 153(1): 14–29.
17. Guarner J, Dolan HK, Cole L. Erythrocyte sedimentation rate: journey verifying a new method for an imperfect test. *Am J Clin Pathol* 2015; 144(4): 536–8.
18. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100(1): 30–6.
19. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician* 1999; 60(5): 1443–50.
20. Böttiger LE, Svedberg CA. Normal erythrocyte sedimentation rate and age. *Br Med J* 1967; 2(5544): 85–7.
21. Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PLCM, Glas CAW, van de Laar MAFJ. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 368.
22. Butnor KJ, Khoor A. Collagen vascular diseases and disorders of connective tissue. *Dail Hammar's Pulm Pathol* 2008; 722–59.
23. van den Broe NR, Letsky EA. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJOG* 2001; 108(11): 1164–7.
24. 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; 92(11): 1636–43.
25. Hegg R, Lee AG, Tagg NT, Zimmerman MB. Statin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with lower erythrocyte sedimentation rate in patients with giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol* 2011; 31(2): 135–8.
26. Soleimani Z, Amighi F, Vakili Z, Momen-Heravi M, Moravveji SA. Diagnostic value of procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), quantitative C-reactive protein (CRP) and clinical findings associated with osteomyelitis in patients with diabetic foot. *Hum Antibodies* 2021; 29(2): 115–21.

27. DeWitt S, Chavez SA, Perkins J, Long B, Koyfman A. Evaluation of fever in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2017; 35(11): 1755–8.
28. Dyer EM, Waterfield T, Baynes H. How to use C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019; 104(3): 150–3.
29. Ali A, Abbasi AS, Amjad T, Saleem F. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein as marker of acute versus chronic medical conditions. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2019; 31(1): 39–45.
30. Harrison M. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. *Aust Prescr* 2015; 38(3): 93–4.
31. Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 124021.
32. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2014; 4(3): 195–9.
33. Tujula B, Hämäläinen S, Kokki H, Pulkki K, Kokki M. Review of clinical practice guidelines on the use of procalcitonin in infections. *Infect Dis Lond Engl* 2020; 52(4): 227–34.
34. Mierzchała-Pasierb M, Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring – procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther* 2019; 51(4): 299–305.
35. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: where are we now? *Crit Care Clin* 2020; 36(1): 23–40.
36. Aloisio E, Dolci A, Panteghini M. Procalcitonin: between evidence and critical issues. *Clin Chim Acta* 2019; 496: 7–12.
37. El Kassas GM, Shehata MA, El Wakeel MA, Amer AF, Elzaree FA, Darwish MK, et al. Role of procalcitonin as an inflammatory marker in a sample of Egyptian children with simple obesity. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6(8): 1349–53.
38. Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Coz Yataco A. Procalcitonin: a promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci* 2020; 17(3): 332–7.
39. Fisher KA, Landyn V, Lindenauer PK, Walkey AJ. Procalcitonin test availability: a survey of acute care hospitals in Massachusetts. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(9): 1489–91.
40. Lapić I, Piva E, Spolaore F, Musso G, Tosato F, Pelloso M, et al. Ves-Matic CUBE 200: is modified Westergren method for erythrocyte sedimentation rate a valid alternative to the gold standard? *J Clin Pathol* 2019; 72(10): 716–9.
41. Lapić I, Miloš M, Tosato F, Piva E, Zadro R, Rogić D, et al. Analytical validation of the iSED automated analyzer for erythrocyte sedimentation rate. *Int J Lab Hematol* 2020; 42(2): 109–15.
42. Maki R, Tabe Y, Yamamoto T, Takemura H, Sawada T, Esaki T, et al. Accuracy study of a novel alternate method measuring erythrocyte sedimentation rate for prototype hematology analyzer Celltac . *Int J Lab Hematol* 2021; 43(4): 588–96.
43. Boğdaycıoğlu N, Yilmaz FM, Sezer S, Oğuz E. Comparison of iSED and Ves-Matic Cube 200 erythrocyte sedimentation rate measurements with Westergren method. *J Clin Lab Anal* 2015; 29(5): 397–404.
44. Schapkaitz E, RabuRabu S, Engelbrecht M. Differences in erythrocyte sedimentation rates using a modified Westergren method and an alternate method. *J Clin Lab Anal* 2019; 33(2): e22661.
45. 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(9): 1364–73.
46. Solberg BL, Olson RJ. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate: a case study. *Clin Lab Sci* 2014; 27(2): 72–7.