

## Patofiziologija sedimentacije eritrocita

Zdenko Kovač

Zavod za patofiziologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, KBC Rebro

Izvorni znanstveni rad

UDK 616-092-008.816

Prispjelo: 25. svibnja 1989.

Laboratorijski test sedimentacije eritrocita osniva se na razdvajanju staničnog od plazminog dijela krvi pod utjecajem gravitacije. U sedimentacijskoj cjevčici spontano nastaju agregati eritrocita, koji su odgovorni za sigmoidnu kinetiku sedimentiranja krvi. Energija udruživanja stanica u agregate je očitovanje agregatogenog djelovanja plazminih sastojaka, koji su promjenljivi u patogenetskom tečaju pojedinih bolesti. Budući da se koreliranje promjena sedimentacije eritrocita i bolesti osniva na nespecifičnim učincima raznorodnih molekula, taj test je stoga nespecifična dijagnostička laboratorijska metoda. Ovaj pregledni tekst daje presjek suvremenih spoznaja o zakonitostima i značaju sedimentacije eritrocita. Obradom teorijskofizičkih zakonitosti sedimentiranja, morfologi-

jom i kinetikom stanične sedimentacije tekst analizira eksperimentalne podatke o utjecaju pojedinih čimbenika na sveukupni fenomen. U odsječku patogeneze i kliničkog značaja, složeni doprinosi pojedinih promjena u plazminom i staničnom dijelu krvi su stavljeni u teorijski okvir zakonitosti sedimentiranja. Klinički značaj testa je u njegovoj pretražnoj reaktivnoj širini, dok je diferencijalno-dijagnostička vrijednost neznatna. Promijenjena brzina sedimentacije je zbirni pokazatelj opće sklonosti udruživanja stanica u agregate, i stoga služi kao jednostavni i široko dostupni pokazatelj promjena u krvi. Razvitak specifičnih dijagnostičkih zahvata nije smanjio uporabu testa upravo zbog tog svojstva.

**Gljučne riječi:** eritrociti, patofiziologija, sedimentacija

Razdvajanje krvi na stanični i plazmin dio pod utjecajem gravitacije slijedi fizičke zakonitosti sedimentiranja čestica u fluidu. Te zakonitosti su dijelom promijenjene zbog dodatnih složenih učinaka koji nastaju zbog spomenutog agregiranja stanica.<sup>26,38,41</sup> U standardiziranim uvjetima procjena brzine tog razdvajanja ima patofiziološku i kliničku vrijednost, a naziva se testom sedimentacije eritrocita.\* Promjene brzine sedimentacije odražavaju niz fizičkih svojstava krvi. One ukazuju na promijenjenu ravnotežu gravitacijskih, elektrostatskih i viskoznih sila među krvnim sastojcima. Isto tako, neki fizički statički čimbenici, kao broj stanica, oblik stanica, membranska svojstva i drugi, mogu utjecati na sedimentaciju.<sup>27,49</sup> Kritični događaj koji određuje brzinu sedimentiranja je stvaranje agregata eritrocita: kvantitativni porast organiziranih nakupina stanica povećava brzinu sedimentacije krvi približno kvadratnom funkcijom ovisnosti. Stvaranje eritrocitnih stupaca pospešuju makromolekule plazme, kao fibrinogen, proteini akutne faze, imunoglobulini.<sup>1,7,27,48</sup> Sedimentacija eritrocita je zbirni odraz stanja krvi i stoga predstavlja nespecifični točkasti klinički podatak. Dijagnostička vrijednost je u pretražnoj širini testa. Odstupanja od normalnih vrijednosti opominju liječnika da se u organizmu događa nekakav patofiziološki proces, koji bi u odsutnosti drugih pokazatelja, što u praksi nije rijedak slučaj, mogao ostati nezamijećen. Rezultat testa ne govori o kojem se procesu radi. Stoga je njegova specifična dijagnostička vrijednost neznatna.<sup>19,28</sup> Budući da je test sedimentacije eritrocita jednostavna, široko primjenljiva, reproducibilna i jeftina laboratorijska metoda, vrlo je zastup-

ljen u liječnikovoj svakodnevnoj djelatnosti, od ambulante do bolničkih ustanova. Test spada među tri najčešća i kliničkom informacijom najsadržajnije testa.<sup>19</sup> Uprkos znatnim naprecima u razvitku postupka s višim stupnjem diferencijalno-dijagnostičkog razlučivanja, upotreba testa se nije smanjila, što ukazuje na njegovu upotrebnu praktičnu vrijednost.<sup>11,28</sup> Taj jednostavni monitor stanja krvi će i dalje ostati nezamjenljiv upravo zbog svoje osjetljivosti na vrlo raznorodne promjene u kvalitetama staničnog i plazminog dijela krvi.

Krv u kojoj je spriječeno zgrušavanje razdvaja se tako da plazma promiče prema gore, a stanice se zbog svoje veće gustoće spuštaju prema dolje. Ta pojava, kada se događa u uspravnoj kalibriranoj cjevčici zadanog promjera, jasno se očituje kao makromorfološko odvajanje staničnog crvenog taloga od nadtaloga plazme. Granica razlučivanja je redovito jasna. Brzina sedimentacije se izražava kao milimetarska vrijednost razine razlučivanja od početne razine krvi po satu. Međunarodni odbor za standardizaciju testova u hematologiji je izdao preporuke za izvođenje testa kako bi se osigurala ujednačenost i ispodredivost podataka.<sup>21,28,47</sup> Prihvaćena je Westergena metoda uz posebni naglasak na kvalitetama postupka, od svojstva pribora do samog postupka izvođenja. Minimalna odstupanja mogu znatno utjecati na ishod i time dovesti do krive interpretacije nalaza.

\* Sedimentacija eritrocita je *sensu stricto* pogrešan naziv, budući da se testom mjeri brzina sedimentiranja svih krvnih stanica a ne samo eritrocita. Međutim, uvriježenost pojma u literaturi i praksi opravdava njegovu uporabu u ovom obliku.

Ovaj pregledni tekst obuhvaća patofiziološku pozadinu promijenjene sedimentacije eritrocita. Složenost patofizioloških događanja odgovornih za promjenu sedimentiranja dozvoljava samo okvirni zaključak o mehanizmu. Fenomen sedimentiranja krvi je obrađen kroz teorijskofizičke osnove sedimentiranja čestica, morfološka događanja pri sedimentiranju, kroz čimbenike koji utječu na brzinu stvaranja eritrocitnih stupaca, te kinetička svojstva testa. Taj test je pokazatelj zbirnih promjena u krvnoj plazmi i krvnim stanicama. Veliki broj patofizioloških događanja u tjelesnim tekućinama i tkivima utječe na kvalitete krvi. Stoga sedimentacija eritrocita predstavlja osjetljivi nespecifični senzor, koji često ukazuje na patofiziološke procese već u pretkliničkom stadiju bolesti. Izolirani nalaz povišene sedimentacije eritrocita opominje liječnika da se u pacijentu događaju promjene, usprkos odsustva drugih kliničkih i laboratorijskih pokazatelja. Isto tako, test služi kao kontrolni pokazatelj oporavka u rekonvalescentnom stadiju bolesti. Sedimentacijska vrijednost u pozivnim granicama može, ali ne mora, biti pokazatelj odsustva patofizioloških procesa. To je tako zbog složenosti čimbenika koji određuju sedimentiranje eritrocita u testu, čiji se pojedini doprinosi mogu poništavati ili umanjivati i time dati prividno normalan rezultat. Stoga je pravo značenje sedimentacije eritrocita u dijagnostičkom postupku ispravno tražiti u sustavu drugih laboratorijskih i kliničkih pokazatelja, koji s nezavisnih polazišta odražavaju osnovni patofiziološki proces.

### TEORIJSKOFIZIČKE OSNOVE SEDIMENTIRANJA

Na kuglastu česticu u fluidu djeluje više sila, koje određuju njezino fizičko ponašanje. Težina predstavlja privlačnu silu između mase Zemlje i čestice. Istodobno, čestica je pod utjecajem sile uzgona fluida koja je suprotnog smjera. Zbirni učinak dviju sila  $F$ , je opisan izrazom [1]

$$F = 4/3 R^3 (\rho_c - \rho_f) g \pi \quad [1]$$

gdje je  $R$  polumjer čestice,  $\rho_c$  gustoća čestice,  $\rho_f$  gustoća fluida, a  $g$  ubrzanje težinom. Razlika u gustoći fluida i čestice određuje smjer rezultante sile. Ako je gustoća čestice veća od gustoće fluida, smjer zbirne sile je prema dolje, u smjeru gravitacije. Obrnuto, kada je gustoća fluida veća od gustoće čestice, smjer je suprotan, čestica se istiskuje iz fluida. U bilo kojem slučaju kada je sila veća od nule, ona se očituje ubrzanjem čestice, koje ima smjer paralelan sa smjerom rezultante sile. Gibanjem čestice u fluidu se javljaju zakoonne sile, sile trenja  $F_t$ , koje se definiraju izrazom [2]

$$F_t = 6 \pi \eta R v \quad [2]$$

gdje je  $v$  brzina čestice a  $\eta$  viskoznost fluida. Sile trenja su, dakle, funkcija brzine gibanja. Kada čestica miruje, te sile se ne očituju. Što je veća brzina, to su veće sile trenja. Budući da su uzročna sila gibanja, težina i sile trenja suprotnog smjera, u jednom trenutku dolazi do izjednačenja, čime se one poništavaju, to jest, rezultatna sila je jednaka nuli. U tom trenutku čestica prestaje ubrzanje čestice i ona se nastavlja kretati jednoličnom brzinom. Vrijednost postignute jednolične brzine kretanja se može izlučiti iz gornjih izraza [1] i [2] njihovim izjednačava-

njem, što upravo opisuje trenutak poravnavanja sila. Jednolična brzina  $v_j$ , glasi:

$$v_j = 2/9 (\rho_c - \rho_f) R^2 g / \eta \quad [3]$$

Jednadžba ukazuje da je brzina sedimentiranja kvadratna funkcija polumjera čestice. Pri istovjetnim uvjetima povećanje polumjera dovodi do izrazitog povećanja brzine sedimentiranja. To je potrebno naglasiti budući da se pri sedimentaciji eritrocita pojavljuju udruživanje stanica (vidi kasnije), koje ima učinak na brzinu sedimentiranja. Iako stupci eritrocita nisu kuglaste tvorbe, njihovo fizičko ponašanje dobro korelira gornjem izrazu.<sup>37</sup> Izraz [3] pretpostavlja da sile trenja nastaju isključivo kao rezultat viskoznosti fluida, što je ispravno za lamirani tok tekućine oko čestice. Pri većim brzinama javlja se virovito kretanje fluida, što dodatno povećava sile trenja. Međutim, u realnim uvjetima sedimentacije eritrocita, brzine kretanja su izvan tog područja, zbog čega su te sile irelevantne za raspravu. Promicanjem čestice kroz fluid, molekule fluida se razmiču, sudarajući se sa susjednim česticama, i onda lančano s bočnim stijen-kama i dnom sedimentacijskog sustava. U takvom ograničenom prostoru stvara se zbog toga dodatno povećanje sile trenja, koje je za standardizirane uvjete testa uvijek manje od 5%.<sup>26,38</sup>

Izraz [3] dobro opisuje sedimentaciju usamljene kuglaste čestice. U suspenzijskim otopinama, gdje je veliki broj sedimentacijskih čestica, nastaju dodatni fenomeni udruživanjem čestica, elektrostatskim učincima i relativnim odnosom sveukupnog volumena čestica i okolnog fluida. Budući da su ti učinci uvijek određeni konstitutivnim svojstvima pojedinog sedimentacijskog sustava, zbirna teorijska analiza ima malu vrijednost. Više valjane informacije se može dobiti empirijskom analizom pojedinog sustava. Sedimentacija krvnih stanica u Westergrenovu cilindru ima posebnost da zbirni stanični volumen izrazito varira, od 20 do 50 vol/vol%, za različita patofiziološka stanja. Svojstva plazme, od sastava do izvedenih biofizičkih svojstava, izrazito variraju u fiziološkim, a posebice u patofiziološkim stanjima. Stoga gornja teorijska analiza ima ograničenu vrijednost, budući da je veliki broj nepoznanica u konkretnom pojedinom tastu.

Eritrociti su električki negativne stanice u Fiziološkim uvjetima. Negativni naboj je najvećim dijelom izraz sadržaja sijalinske kiseline u ugljikohidratnim dijelovima glikoproteinskih molekula.<sup>12,16</sup> Taj negativni zeta potencijal ostvaruje odbojnu elektrostatsku silu među stanicama. Vrijednost te sile,  $F_c$ , je određena Coulombovim zakonom, koji glasi

$$F_c = q_1 q_2 \epsilon^{-1} d^{-2} \quad [4]$$

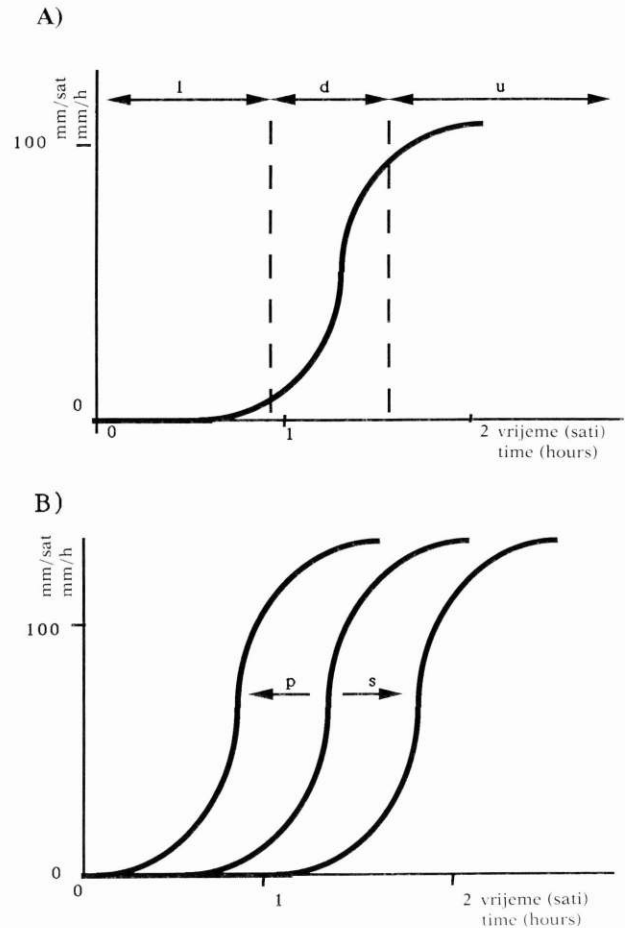
gdje su  $q_1$  i  $q_2$  netto naboji stanica,  $d$  udaljenost između stanica, a  $\epsilon$  dielektrična konstanta medija. Budući da se sastav plazme često i brzo mijenja, vrijednost dielektrične konstante plazme se također mijenja. Glikoproteini zbog raspodjele naboja po površini molekule imaju jak dipolni učinak, što zbirno utječe na dielektričnu konstantu. Prisutnost enzima u plazmi, kao neuraminidaze i drugih, može utjecati na sveukupnu silu u izrazu [4], posredno otcjepljivanjem pojedinih molekula sa stanica ili njihovim cijepanjem u plazmi. Takav očekivani učinak je i eksperimentalno dokazan.<sup>28</sup>

## KINETIKA I MORFOLOGIJA SEDIMENTACIJE ERITROCITA

Prilikom sedimentacije krvnih stanica krv se razdvaja na stanični i plazmin dio. Veća gustoća stanica ostvaruje silu koja potiskuje stanice prema dolje, a plazma se probija između stanica prema gore. Brzina promicanja plazme između silazećih stanica je funkcija razlike u unutarstaničnoj gustoći i gustoći plazme, viskoznosti plazme, razmacima između stanica i elektrostatskim svojstvima plazme. Mjerenjem prevaljenog milimetarskog puta po vremenu dobiva se krivulja sedimentacije eritrocita. Krivulja razdvajanja stanične gornje razine od početne razine krvi je pokazana na **sluci 1**. Sigmoidna krivulja se dijeli u tri vremenska odsječka. Latencija predstavlja vremensku zadržku, u kojoj se tek pri kraju primjećuje početno razdvajanje krvi. Za vrijeme dekantacije nakon ubrzanja postiže se jednolična brzina, a zatim usporavanja sedimentacije. U tom odsječku gornja razina stanica prevladuje najveći dio silaznog puta. Odsječak usporavanja i konačno zaustavljanje sedimentacije staničnog dijela krvi nastaje zbog lijevanja stanica na dno čjevčice. Time stanice zauzimaju volumen približan volumenu hematokrita i naslanjaju se jedna na drugu. Sedimentacija započinje suspenzijom krvnih stanica u razrijeđenoj (80%) krvnoj plazmi, u kojoj je spriječeno zgrušavanje. U suspenziji stanice zauzimaju slučajnu prostornu raspodjelu. U sedimentacijskom sustavu nakon kratkog vremena nastaje spontano prestrojavanje stanica. Stanice se slažu u stupce eritrocita, koji podsjećaju na stupce kovanog novca. Te tvorbe se nazivaju stupčaste nakupine eritrocita, agregati eritrocita ili rouleaux\* tvorbe. Nakupine su 50–200  $\mu\text{m}$  duge i oko 8  $\mu\text{m}$  u promjeru. Stvaranje agregata ima snažan učinak na sedimentaciju eritrocita. Naime, udruživanjem stanica povećava se njihov globalni volumen, te se stoga spuštanje stanica jako ubrzava, približno kao kvadratna funkcija, koja je zadana izrazom [3]. Neposrednim mikroskopskim promatranjem sedimentacije krvnih stanica, nadeno je da se u vrijeme latencije stanice presvrstavaju u agregate. Kada je većina krvnih stanica udružena u agregate, nastaje veliko ubrzanje spuštanja tvorbi u sedimentacijskom sustavu, a to se očituje kao prijelaz u slijedeći, dekantacijski dio krivulje (slika 1). Očito da je dužina latencije funkcija sposobnosti obrazovanja eritrocitnih agregata. Ako se oni brže stvaraju, brže se javlja dekantacija i sveukupna sedimentacija krvi je fenomenološki povišena. Smanjeno stvaranje agregata dovodi do snižene sedimentacije, budući da stanice ostaju slučajno porazmještene u suspenziji, čime pružaju znatno veći otpor sedimentiranju. Za vrijeme dekantacije najveći dio eritrocita je u nakupinama, te je stoga i brzina sedimentacije najveća, kao što to predviđa izraz [3]. **Slika 1b** pokazuje idealizirane pomake krivulja pri sniženoj i povišenoj sedimentaciji eritrocita. Postoji dodatni niz čimbenika koji mogu mijenjati oblik sigmoidne krivulje, čineći je strmijom ili položnijom, što u jednosatnom očitavanju brzine može značiti povišenu ili sniženu sedimentaciju.

Stupce eritrocita, agregate, treba razlučivati od aglutinata, nakupina stanica, koje nastaju posredovanjem specifičnih polivaljanih protutijela, koja vežući više liganada stvaraju relativno nepovratne,

\* Izraz *rouleaux* je uvriježen u međunarodnoj literaturi bez obzira na jezičnu osnovu članka, te se stoga ovdje koristi u istom obliku.



SLIKA 1.

**SIGMOIDNA KINETIKA SEDIMENTACIJE ERITROCITA**  
 A) Vremenski odsječci krivulje; l – označava latenciju, d – dekantaciju, u – usporavanje. B) Trajanje odsječaka kinetičke krivulje sedimentacije je promjenljivo. Pri povišenoj sedimentaciji latencija je jako skraćena. Cijela krivulja se pomiče ulijevo; p – strelica označava pomak krivulje pri povišenoj sedimentaciji i pospješeno stvaranju agregata eritrocita. Pri sniženoj sedimentaciji latencija je vrlo produžena, a cijela krivulja je pomaknuta udesno; s – strelica označava pomake krivulje pri smanjenoj sedimentaciji eritrocita.

FIGURE 1.

**SIGMOIDAL KINETICS OF ERYTHROCYTE SEDIMENTATION**  
 A) Time segments of the curve; l = latency, d = decantation, u = deceleration. B) Duration of the segments of the kinetic sedimentation curve is variable. In higher sedimentation rate, the latency is highly reduced. The whole curve shifts to the left; the p arrow denotes the shift in higher sedimentation rate and favourable aggregation. In low sedimentation rate, the latency is very prolonged and the whole curve shifts to the right; the s arrow denotes the shift in lower erythrocyte sedimentation rate.

stabilne aglutinate. Aglutinati su nepravilne tvorbe različite veličine, koje se u praksi najčešće susreću pri transfuzijskim reakcijama. Za razliku od njih, stvaranje agregata je povratno. Ti pravilno organizirani stupci eritrocita nastaju bez »vezivne« medustanične molekule, zbog čega su i sile među stanicama slabe. Djelovanjem vrlo diskretnih sila raslojavanje dolazi do odvajanja susjednih eritrocita i razlaganja agregata. Stvaranje i razlaganje agregata je dinamičan ravnotežan proces, čiji smjer ovisi o odnosu sila udruživanja i razlaganja (vidi kasnije). Stupci eritrocita se stvaraju i zaživotno u krvnoj struji, kada su za to povoljni uvjeti. Pri usporenom krvotoku agregati

se mogu vidjeti mikroskopom u površinskim kapilarama.<sup>32</sup> Time se mijenjaju reološka svojstva krvi. S povećanjem otpora stvara se daljnje usporavanje protoka s posljedičnom hipoksijom. Iako je teško kvantitizirati doprinos stvaranja agregata u patogenezi pojedinih patofizioloških stanja, postoji suglasnost da isti mogu imati značaj barem u nekim stadijima bolesti. U normalnoj fiziologiji krvotoka, krv se protokom kroz pojedine odsječke krvožilnog sustava neprestano miješa, čime se raslojavaju spontano stvoreni agregati. *In vitro* laboratorijski test sedimentacije eritrocita mjeri sveukupnu sklonost staničnom udruživanju u nekolajućoj krvi, te su zato favorizirani uvjeti za agregaciju. Stvaranje agregata u testu, mjeri je nedinamičkih agregatogenih parametara plazme i stanica. Ta svojstva se mijenjaju od jednog do drugog patofiziološkog stanja, te stoga sedimentacija eritrocita pokazuje promjenljivi zbirni odraz opće tendencije udruživanja stanica, i time je pokazatelj nekog patogenetskog stadija pojedine bolesti.

### PATOGENETSKI UVJETI STVARANJA AGREGATA

Gljučni događaj koji određuje sigmoidnu kinetiku u testu sedimentacije eritrocita je udruživanje stanica u stupčaste valjke.<sup>16,26,41</sup> Stvorene rouleaux tvorbe izrazito pospješuju brzinu silaza stanica. Iz toga izlazi da je pod uvjetima testa kritična sila koja određuje vrijednost nalaza upravo sila udruživanja stanica. Stoga se i koreliranje prema nekim patogenetskim događanjima treba osnivati na tim fenomenima. Zašto nastaju agregati stanica u suspenziji, postaje ključnim pitanjem za razumijevanje testa. Veliki broj eksperimentalnih sustava i mnoštvo kliničke empirije ukazuju da obrazovanje eritrocitnih agregata ovisi o dvije skupine čimbenika; nekim kvalitetama samih stanica i svojstvima plazme. **Tablica 1.** sabire stanična i plazminska svojstva koja utječu na stvaranje agregata. Vidljivo je da strukturno vrlo raznorodne molekule mogu ubrzavati sedimentaciju eritrocita. Primjerice, viši šećer, dekstran i fibrinogen koji je strukturno bjelančevina, u ekvimolarnim koncentracijama podjednako pospješuju stvaranje rouleaux tvorbi eritrocita.<sup>14,30</sup> Očito da pokretanje udruživanja eritrocita nije samo konstitutivno svojstvo pojedinih makromolekula plazme, već je nastanak agregata znatno složeniji postupak. Usprkos djelomičnom razumijevanju mehanizama obrazovanja agregata, dvije uzajamno neisključive teorije zadovoljavaju suvremeno činjenično stanje sedimentacije eritrocita. Teorija prostornog isključivanja (engleski: steric exclusion theory) pretpostavlja da pri određenim koncentracijama makromolekula u polarnim otopinama nastaje međumolekulsko strukturiranje, posredovanjem slabih privlačnih sila. Makromolekule obrazuju molekulsku strukturu, sličnu polimeriziranom gelu, samo znatno nestabilniju zbog niže energije vezanja.<sup>14,33,39</sup> Takvo strukturiranje molekula bi potiskivalo heterologne elemente u suspenziji i smještalo ih u volumen, koji u slučaju krvi izgleda kao stupci eritrocita. Kolanjem u krvi strukturalizacija molekula prestano bi se priječila silama raslojavanja, a mirovanje krvi bi pospješilo molekulsko udruživanje i njihov agregatogeni učinak. Teorija pretpostavlja da se strukturno različite molekule mogu udruživati, te da su udružene sile slabe, suvremenim metodama teško mjerljive. Zagovornici teori-

je pretpostavljaju da se dominantno radi o slabim hidrofobnim silama, što bi objasnilo činjenicu da otopine vrlo različitih molekula mogu djelovati agregatogeno.<sup>10,16,33</sup> Druga teorija pretpostavlja da molekule koje pokreću stvaranje agregata djeluju kao ligandi između membrana susjednih stanica. Višestrukim kooperativnim premošćivanjem bi se ostvarila dovoljna energija udruživanja susjednih stanica i time makromorfološko stvaranje stupčastih tvorbi.<sup>22,23,42</sup> Teorija premošćenja se osniva na pokusima s dekstranom kao agregatogenim sredstvom.<sup>23</sup> Visokomolekulski dekstran i još neke druge makromolekule, kao heparin i polilizin, pokreću stvaranje agregata pri mikromolarnim koncentracijama. Teorija premošćivanja pretpostavlja da se te molekule precipitiraju na površini stanica, čime se stvara molekulski film koji bi proizvodio silu udruživanja sa susjednom stanicom.<sup>22</sup> Mjerena udaljenost između membrana susjednih stanica je jednolična cijelom kontaktnom površinom i iznosi 30, odnosno 25 nm, za agregate inducirane dekstranom 500 kD odnosno dekstranom 150 kD.<sup>9</sup> Autori taj rezultat objašnjavaju različitom dužinom mosta dekstranske molekule. Upotrebom niskomolekulskog dekstrana, dekstrana s molekulskom masom  $4,2 \times 10^4$  daltona, nisu se pokrenuli agregati niti pri visokim koncentracijama, što se objasnilo nemogućnošću premošćenja stanica kratkom molekulom. Teorija premošćivanja pretpostavlja da strukturno različite molekule mogu djelovati kao ligandi i proizvoditi energiju udruživanja.

Osnovna razlika između dvije teorije je priroda agregacijske energije u stvaranju agregata; da li je udružna sila posljedica vezanja premošćujućih molekula – agregina, ili je ona rezultat prostornog isključivanja stanica u makromolekulskoj otopini. Energija vezivanja agreginskih molekula na stanice je mala, a sveukupno vezivanje se ne može zasititi povišenom koncentracijom liganda, što ukazuje na nepostojanje receptora za agregine na eritrocitima.<sup>26,27,41</sup> Stoga je jednako vjerojatno da potencijalne agreginske molekule, umjesto premošćivanja susjednih stanica, sudjeluju u stvaranju agregata prostornim isključivanjem eritrocita. Iako je priroda sila udruživanja neizvjesna, moguće je teorijski analizirati energijske barijere koje je potrebno nadvladati da bi nastalo udruživanje. Prema izrazu [4] negativni zeta potencijal stvara odbojnu silu  $F_e$ . Mehanička raslojavanja strujanjima u tekućini ostvaruju dezagregacijsku silu  $F_m$ . Dodatno, za prilagodavanje bikonkavnih eritrocita pri slaganju u stupčaste tvorbe potrebno je nadvladati silu  $F_p$ , koja predstavlja energiju prilagodbe membrana. Ukupna agregacijska sila,  $F_a$ , stoga predstavlja razliku između udružene sile,  $F_u$  (bilo da je ona posljedica prostornog isključivanja, premošćenja ili oba učinka istodobno) i sila koje priječe stvaranje agregata (sila  $F_e$ ,  $F_m$  i  $F_p$ ). Dakle,

$$F_a = F_u - (F_e + F_m + F_p) \quad [5]$$

Kada je  $F_a$  veća od nule, stanice se spontano udružuju u agregate, a pri negativnoj vrijednosti stanice ostaju nasumce raspoređene u suspenziji. Time sklonost stvaranju agregata i ubrzanju sedimentacije eritrocita predstavlja osjetljivu ravnotežu gornjih sila. Promjena jedne od njih će pomaknuti ravnotežu u jednom ili drugom smjeru. U patofiziološkim uvjetima zbirna tendencija je rezultat utjecaja više komponenata. Pri usporenom strujanju krvi pospješuje se stvaranje agregata budući da se smanjuje  $F_m$  u izrazu [5]. Znatno je veća  $F_p$  zbog čega je smanjena se-

**TABLICA 1.**  
**KRVNI SASTOJCI I SVOJSTVA KOJI MOGU UTJECATI NA BRZINU SEDIMENTACIJE ERITROCITA**

**TABLE 1.**  
**BLOOD ELEMENTS AND FEATURES INFLUENCING ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE**

Sastojak krvi Blood element	Mehanizam djelovanja Acting mechanism	Literaturni izvor Literature source
Plazmini sastojci Fibrinogen i razgradni produkti. Dekstran. Proteini akutne faze. Reumatoidni faktor. Immunoglobulini.	Prostorno isključivanje ili/i premošćivanje susjednih stanica. Promjene dielektričnih svojstava plazme*.	9, 17, 20, 23, 27, 29, 30, 34, 45, 48
Plasma elements Fibrinogen and the products of its disintegration. Dextran. Acute phase proteins. Rheumatoid factor. Immunoglobulins.	Spatial exclusion or/and bridging of adjacent cells. Changes in dielectric plasma features*.	
Amfifilni lijekovi. Albumini. Hijaluronska kiselina.	Promjena oblika eritrocita**.	10, 18, 43, 44
Amphiphilic drugs. Albumins. Hyaluronic acid.	Changed erythrocyte form**.	
Stanična svojstva Broj stanica: Oligocitemija Policitemija	Prošireni prostori između stanica. Volumni udjel stanica povišen, zbog čega stvareni agregati usporeno sedimentiraju #.	27, 34, 49 27, 34, 49
Cell features Number of cells: Oligocythemia Polycythemia	Larger space between cells. Higher cell share in the volume, causing slower aggregate sedimentation #.	
Oblik stanica Sferociti, ehinociti, drepanociti, stomatociti.	Smanjeno stvaranje agregata zbog povišenog $F_p$ utjecaja u izrazu [5].	18, 31, 44, 49
Cell form Spherocytes, echinocytes, drepanocytes, stomatocytes.	Decreased aggregation due to a higher $F_p$ influence in the formula [5].	

\* Dielektrična svojstva plazme, izražena konstantom  $\epsilon$  u izrazu [4], funkcija su sastava plazme. Sastojci plazme uz agregatogeni učinak istodobno utječu i na ovo svojstvo. Dielectrical plasma features, expressed by the  $\epsilon$  constant in the formula [4], are a function of plasma structure. Plasma elements have the ability to induce aggregation.

\*\* Svaka promjena oblika eritrocita dovodi do povišenja  $F_p$  u izrazu [5], čime se usporuje sedimentacija eritrocita. Vidjeti tekst za mehanizam promjene oblika.

Any change in the form of erythrocytes causes an increase in  $F_p$  in the formula [5], thereby slowing down the erythrocyte sedimentation. See the text for the mechanism of the form change.

# Smanjeni broj stanica ubrzava, a policitemija usporava sedimentaciju eritrocita. Mehanizmi tih učinaka su opisani u tekstu.

Decreased number of cells accelerates erythrocyte sedimentation, whereas polycythemia slows it down. The mechanisms of these actions are described in the text.

dimentacija eritrocita.<sup>27,28</sup> Obradom eritrocita neuraminidazom, smanjuje se elektrostatska sila  $F_e$  među stanicama, čime se pospješuje stvaranje agregata.<sup>12,16</sup> Promjene u sastavu plazme mogu povećavati ili snižavati silu udruživanja  $F_u$ .

U tablici 1. istaknuto je da kvalitativne i kvantitativne promjene sastojaka plazme mogu povećavati silu udruživanja stanica. Istodobno, takvim promjenama mijenjaju se i dielektrična svojstva plazme, koja mogu imati agregacijski ili antiagregacijski učinak, prema izrazima [4] i [5], zavisno da li se »konstanta« povišuje ili snižuje. Treća varijabla koja utječe na sedimentaciju je visoka viskoznost plazme. Promjenama sastava plazme mijenja se njena relativna viskoznost. Različiti su utjecaji na viskoznost pojedinih sastojaka plazme. Relativni doprinosi viskoznosti fibrinogena, globulina i albumina u ekvimolarnim koncentracijama se odnose kao 5,4:1,7:1,0.<sup>20</sup> Povećavanjem koncentracije fibrinogena, povećava se udruživanje stanica, ali se istodobno povećava i relativna viskoznost plazme, čime se proizvode vektorski učinci suprotnih smjerova (isporedi utjecaje prema izrazima [3] i [5]). Sveukupni učinak fibrinogena je povećano udruživanje stanica i ubrza-

na sedimentacija, što pokazuje da stvorena sila udruživanja ponderira više od povećane viskoznosti u ovom sustavu. Takav ishod i predviđa izraz [3], budući da je jednolična brzina,  $v_p$ , kvadratna funkcija veličine agregata, a s viskoznošću stoji u linearnom recipročnom odnosu.

Drugi plazmini sastojci; proteini akutne faze, reumatoidni čimbenik, imunoglobulini, dekstran i drugi, imaju istovjetne, višestране učinke na sedimentaciju eritrocita.<sup>9,17,29,45</sup> Analiza njihovih pojedinih doprinosa promjeni sedimentacije prelazi okvire ovog teksta. Proteini akutne faze (ceruloplazmin,  $\alpha 1$ -antitripsin,  $\alpha 1$ -antikimotripsin, haptoglobin, C-reaktivni protein i drugi) imaju posebno značajan učinak na sedimentaciju eritrocita.<sup>8,27,46,48</sup> U razvitku upalne reakcije ili reakcijom organizma na ozljedu, koncentracija tih tvari unutar 24 sata poraste najmanje desetorostruko, čime se i fizička svojstva plazme, uključujući agregativnost stanica, viskoznost i dielektrična svojstva, također izrazito mijenjaju. Prema izrazima [3], [4] i [5] moguće je analizirati akutnoupalne proteinske učinke. Sveukupni učinak naglog porasta koncentracije tih proteina je povišenje sedimentacije eritrocita. Albumini djeluju na sedimentaciju po-

TABLICA 2.  
MEHANIZMI PROMJENE SEDIMENTACIJE ERITROCITA U NEKIM KLINIČKIM STANJIMA

TABLE 2.  
MECHANISMS OF ERYTHROCYTE SEDIMENTATION CHANGE IN SOME CLINICAL CONDITIONS

Kliničko stanje Clinical condition	Uzročna promjena Cause of change
<b>Povišena sedimentacija</b> <b>Higher sedimentation rate</b>	
Akutna infekcija (virusna, bakterijska)	Proteini akutne faze, imunoglobulini*
Acute infection (viral, bacterial)	Acute phase proteins, immunoglobulins
Anemije Anemias	Oligocitemija** Oligocythemia
Maligne bolesti: Malignant diseases:	
Solidni tumori Solid tumours	Oligocitemija, kaheksija # Oligocythemia, cachexia
Leukemije Leukemias	Oligocitemija, strane stanice # # Oligocythemia, foreign cells
Kronične upale Chronic inflammations	
Polymyalgia rheumatica, Arteritis temporalis	Reumatoidni čimbenik* Rheumatoid factor
Mijelomatozna bolest Myelomatoid disease	Paraproteinemija* Paraproteinemia
Amiloidoza Amyloidosis	Paraproteinemija* Paraproteinemia
<b>Snižena sedimentacija</b> <b>Lower sedimentation rate</b>	
Polycythemia rubra vera	Polycitemija* # Polycythemia
Prirodene srčane anomalije Congenital heart anomalies	
Hipokromna mikrocitna anemija Hypochromatic microcytic anemia	Oblik stanica** Cell shape
«Sickle cell» anemija Sickle cell anemia	

\* Učinci plazminih sastojaka na udruživanje stanica su raspravljani u tekstu i sabrani u izrazu [5].

The influence of plasma elements on the cell junction is discussed in the text and summarized in the formula [5].

\*\* Vidjeti tekst i tablicu 1, za učinak oligocitemije.

See the text and Table 1, for the effect of oligocythemia.

# Kaheksija ima posredan učinak, preko hipoproteinemije i oligocitemije.

Cachexia has an indirect effect, through hypoproteinemia and oligocythemia.

# # Leukemične stanice potencijalno mogu imati drugačija svojstva udruživanja i sedimentiranja. U literaturi nije nađen rad koji bi se specifično bavio tim problemom.

Leukemic cells can potentially have different features of joining and sedimentation. There are no reports in literature dealing specifically with this problem.

\* # Vidjeti tekst i tablicu 1, za objašnjenje učinka velikog volumnog udjela stanica.

See the text and Table 1, for the explanation of the effect of high cell share in the volume.

\*\* Iako su to anemije, ta klinička stanja proizvode usporenje sedimentacije kao posljedica promijenjenog oblika stanica, zbog čega se povećava  $F_p$  u izrazu [5], što dovodi do antiagregacijskog učinka.

Although anemias, these clinical conditions lead to slower sedimentation as a consequence of a cell form change which causes an increase in  $F_p$  in the formula [5], thus producing an antiaggregational effect.

sredno, preko lizolecitina.<sup>2,3</sup> Fiziološki, albumin služi kao lecitinski nosač u plazmi. Slobodni lizolecitin izaziva na eritrocitima relativnu sferocitozu, što smanjuje agregabilnost stanica, povisujući  $F_p$  u izrazu [5]. Budući da je količina slobodnog lecitina, među ostalim, funkcija koncentracije nosača, hipalbuminemija usporuje sedimentaciju eritrocita preko relativne hiperlizolecitinemije. Lijekovi s lipofilnim ili amfifilnim biofičkim svojstvima mogu mijenjati oblik eritrocita pri milimolarnim koncentracijama.<sup>10,18,43,44</sup> Anionske i neutralne amfifilne molekule uzrokuju površinske promjene eritrocita njihovim preobličanjem u ehinocite, a kationske molekule potiču stvaranje stomatocita. Selektivni učinak se objašnjava usjedanjem molekule u unutarnji, odnosno izvanjski sloj membranskog dvosloja, koji bi bio zadan biofizičkim svojstvima molekule i strukturom membrane. Promijenjeni oblici eritrocita, povišenjem  $F_p$  u iz-

razu [5], kočē sllaganje stanica u agregate i time usporavaju sedimentaciju eritrocita.<sup>31</sup> Sličan učinak na sedimentaciju imaju i prirodene promjene oblika eritrocita.

Promicanje plazme prema gore, između staničnih stupaca u sedimentaciji, složena je funkcija brojnih čimbenika, čije pojedine utjecaje opisuju izrazi [3], [4] i uopćeno zbirni izraz [5]. Za hematokritsku vrijednost 0,40 do 0,45 te su jednadžbe dobra pravila o ponašanju stanica u sedimentacijskom sustavu. Međutim, u slučajevima velikih odstupanja volumnog udjela stanica u krvi, javljaju se dodatni složeni utjecaji. Pri policitemiji sedimentacija eritrocita je izrazito usporena. Na molekulsko-staničnoj razini opet se obrazuju rouleaux tvorbe, ali tako organizirane stanice ne sedimentiraju budući da se gornji stupci naslanjaju na one ispod sebe, skupno zauzimajući gotovo cijeli volumen krvi. Plazma se nalazi u prosto-

rima između stanica, što se makromorfološki očituje kao nerazdvajanje krvi, a sedimentacija je u prvom redu minimalna ili odsutna. U policitemičnoj krvi agregati u Westergrenovoj cjevčici tvore »strukturu« sličnu tkivu spužve, u kojem se plazma nalazi zarobljena u slobodnim prostorima. Neizvjesno je koliki utjecaj ima slično organiziranje stanica pri *in vivo* povećanju otpora u policitemijama. Oligocitemije imaju suprotan učinak. Sedimentacija eritrocita je ekstremno povišena. Stvoreni agregati neometano od susjednih agregata sedimentiraju, tako da se sedimentacijski sustav ponaša približno idealiziranom pravilu opisanom u izrazu [3]. Mehanizmi koji dovode do takvog ponašanja nisu razjašnjeni. Izvjesno je da značajnu ulogu igra međustanična udaljenost, koja je funkcija hematokrita. U ranijem teorijskom razmatranju ovaj doprinos je bio zanemaren. Međutim, prilikom promjena volumnog udjela stanica mijenjaju se i drugi brojni čimbenici, kao zbirna elektrostatika interakcija stanica ili utjecaj stanica na pokretljivost molekula u plazmi, koji bi mogli utjecati na sveukupni ishod.

### KLINIČKI ZNAČAJ SEDIMENTACIJE ERITROCITA

Iako već šezdesetak godina liječnici koriste test sedimentacije eritrocita u svakodnevnom dijagnostičkom radu, očito je da koreliranje tog točkastog podatka s patogeneza bolesti nema jednostavan niti jednoznačan smisao. Prethodna rasprava ukazala je da promjena jednog čimbenika može dovesti do više učinaka, koji se zbrajaju ili/i oduzimaju. Budući da se u organizmu istodobno događaju brojni procesi, u koreliranju kliničkog stanja i sedimentacije eritrocita, nalaz treba promatrati kao zbirni ishod većeg broja utjecaja. Mnogostrukost raznovrsnih učinaka određuje nespecifičnost testa. Stoga, iako su ustanovljene povezanosti povišene sedimentacije i nekih stanja, kao stresa,<sup>11,35</sup> povišene tjelesne temperature,<sup>4</sup> dobi,<sup>28,40</sup> ti podaci ne govore koji patogenetski parametar ima dominantan učinak na sedimentaciju, već predstavljaju empirijske korelacije. Razjašnjenje primarne patogeneze i pratećih patogenetskih učinaka takvih složenih stanja će objasniti molekulska i staničnu razinu tih korelacija. U **tablici 2.** navedeni su mehanizmi promijenjene sedimentacije eritrocita u nekim kliničkim stanjima. Oni predstavljaju dominantni doprinos pojedinog patogenetskog čimbenika na sedimentaciju. Pri tome je potrebno naglasiti da istodobno u sedimentacijskom sustavu se vjerojatno događaju i drugi utjecaji, koji, međutim, ponderiraju manje od navedenog mehanizma. Stoga navedene mehanizme treba shvatiti kao svjesno pojednostavljivanje realnosti kliničke patofiziologije promatrane bolesti. U bolesnika sa sedimentacijom eritrocita 100 mm/h ili više, izmjerenom pri prijemu u bolnicu, retrospektivnom studijom je utvrđena veća vjerojatnost loše prognoze *quoad vitam*, bez obzira na prirodu osnovne bolesti.<sup>13</sup> Prevalencija bolesnika s krajnje visokom sedimentacijom je 1–5%.<sup>13,15,36</sup> Infekcije su najčešći uzrok visoke sedimentacije (33%). Maligne i bubrežne bolesti sudjeluju sa po 17%, upalne kronične bolesti 14%, ostale bolesti 10%, a nedijagnosticirana stanja 9%.<sup>36</sup> Vrijednost sedimentacije eritrocita dobro korelira s kliničkim pokazateljima aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu.<sup>50</sup>

Jednostavnost izvođenja testa i nespecifična pretražnja reaktivnosti ustanovili su njegovu svako-

dnevnu primjenu. Nalaz u pozitivnim granicama može značiti odsutnost većeg odstupanja relevantnih čimbenika. Međutim, normalna vrijednost može sakriti dva suprotna jednako »jaka« učinka. Povišena ili snižena sedimentacija zahtijeva detaljnu obradu. Posebnu pozornost treba usmjeriti na slučaj izolirane visoke sedimentacije, bez drugih subjektivnih, kliničkih i laboratorijskih poremećaja. Longitudinalnim dvogodišnjim praćenjem grupe od 780 bolesnika s takvim nalazom, otkrivena je u 85% slučajeva neka bolest (infektivna, reumatska ili neoplazma), koja je u vrijeme prvotnog sedimentacijskog nalaza bila neprepoznatljiva.<sup>50</sup> Stoga je usamljeni nalaz povišene sedimentacije opravdano smatrati bolesnim stanjem. Podatak da promjena sedimentacije može biti prvi senzor diskretnih dolazećih promjena, ukazuje da normalna pozitivna vrijednost predstavlja osjetljivu ravnotežu sila ubrzanja i usporenja oblikovanja agregata i brzine sedimentacije. Minimalne kvalitativne i kvantitativne promjene u serumu i stanicama, koje su ispod osjetljivosti za njih specifičnih laboratorijskih testova, mogu narušiti ravnotežu tih sila i očitovati se kao ubrzana sedimentacija. Time promjene sedimentacije, bez obzira na njihovu nespecifičnost, predstavljaju važan liječnikov parametar u dijagnostici i praćenju bolesti.

### LITERATURA

1. Aillaud MF, Pignol F, Alessi MC, Harle JR, Escande M, Mongin M, Juhan — Vague I. Increase in plasma concentration of plasminogen activator, fibrinogen, von Willebrand factor, factor VIII:C in erythrocyte sedimentation rate with age. *Tromb Haemost* 1986; 55:330–2.
2. Berlin R, Böttiger LE, Vikrot O. Lysolecithin as a factor influencing sedimentation rate. *Acta Med Scand* 1973; 194:371–8.
3. Böttiger LE. Erythrocyte sedimentation ratio and plasma lipids. *Acta Med Scand* 1973; 193:53–8.
4. Böttiger LE, Molim L. Fever and elevated sedimentation rate. A cross study through a medical department. *Acta Med Scand* 1964; 176:639–42.
5. Brooks DE. The effect of neutral polymers on the electrokinetic potential of cells and other charged particles: II A model for the effect of adsorbed polymer on the diffuse double layer. *J Colloid Interface Sci* 1973; 43:687–99.
6. Bull SB, Brailsford JD. The zeta sedimentation ratio. *Blood* 1972; 40:550–5.
7. Bychkov SM, Kuzmina SA. Role of glycosaminoglycans and proteoglycans in red cell aggregation and adhesion. *Bull Exp Biol Med* 1977; 83:320–4.
8. Carr WP. Acute phase proteins. *Clin Rheum Dis* 1983; 9:227–35.
9. Chein S, Jan K. Ultrastructural basis of the mechanism of rouleaux formation. *Microvasc Res* 1973; 5:155–64.
10. Deuticke B. Transformation and restoration of biconcave shape of human erythrocyte by amphiphilic agents and changes in ionic environment. *Biochem Biophys Acta* 1968; 163:494–500.
11. Evans CG. The erythrocyte sedimentation rate — its use in general practice. *Practitioner* 1986; 230:913–5.
12. Eylar EH, Madoff MA, Brody A, Oncley JL. The contribution of sialic to the surface charge of the erythrocyte. *J Biol Chem* 1962; 237:1992–2000.
13. Fichner RE, Page MI. The clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986; 146:1581–3.
14. Fisher D. The separation of cells and organelles by partitioning in two polymer aqueous. *Biochem J* 1981; 196:1–10.
15. Ford MJ, Ines JA, Perrish FM. The significance of gross elevation of erythrocyte sedimentation rate in general medicine unit. *Eur J Clin Invest* 1979; 9:191–4.
16. Forsdyke DR, Ford PM. Rouleaux formation as a measure of the phase separation ability of plasma. *J Theor Biol* 1983; 103:467–72.
17. Forsdyke DR, Ford PM. Segregation into rouleaux of erythrocytes from different species (Evidence against agglutinin hypothesis of rouleaux formation). *Biochem J* 1983; 214:258–62.
18. Fujii T, Sato T, Tamura A, Watatsuki M, Kanaho Y. Shape changes of human erythrocytes induced by various amphipathic drug action on the membrane of intact cell. *Biochem Pharmacol* 1979; 28:613–9.

19. Gergely T, Kinast H, Pointner H, Wegmann R, Gabl F, Deutsch E. Der Wert klinisch-chemischer Analysen. Dtsch Med Wschr 1980; 105:406–9.
20. Harkness J, Wittington RB. Variations of human plasma and serum viscosities with protein content. 4th European Confer. Microcirculation, Cambridge Bibl Anet 1966; 9:266–78.
21. International Committee for Standardisation in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology). Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. J. Clin Pathol 1988; 41:1203–12.
22. Jan K. Red cell interaction in macromolecular suspension. Biorheology 1979; 16:137–48.
23. Jan K, Usami S, Chien S. The disaggregation effect of dextran 40 on red cell aggregation in macromolecular suspensions. Biorheology 1982; 19:543–54.
24. Kelly CA, McClelland J, Fails B, Walker M. Erythrocyte sedimentation rate, plasma and serum viscosity as measures of disease activity in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1987; 26:136–8.
25. Kernick DJ, Rowlands S, Skibo L. Experiments on rouleaux formation. Can J Physiol Pharmacol 1973; 51:690–9.
26. Kovač Z. Sedimentacija eritrocita (Prvi dio). Liječ Vjesn 1986; 108:442–5.
27. Kovač Z. Sedimentacija eritrocita (Drugi dio). Liječ Vjesn 1987; 109:34–6.
28. Kovač Z. Sedimentacija eritrocita (Treći dio). Liječ Vjesn 1987; 109:96–8.
29. Kovama T, Kukuchi Y. Reduced cell filtrability due to red cell plasma protein interaction. Biorheology 1982; 19:579–84.
30. Marsh NA. The accelerating effect of fibrinogen and early fibrinogen degradation on erythrocyte sedimentation. Tromb Haemost 1970; 42:757–63.
31. Meiselman HJ. Rheology of shape-transformed human red cells. Biorheology 1978; 12:225–9.
32. Merrill EW. Rheology of blood. Physiol Rev 1969; 49:863–88.
33. Morris JE. Steric exclusion of cells. Exp Cell Res 1979; 120:141–53.
34. Morris MW, Pinals DA. The zeta sedimentation ratio (ZSR) and activity of disease in rheumatoid arthritis. Am J Clin Pathol 1977; 68:760–5.
35. Palmblad J, Karlsson CG, Levi L, Lidberg L. The erythrocyte sedimentation rate and stress. Acta Scand 1979; 205:517–21.
36. Payne RW. Causes of grossly elevated erythrocyte sedimentation rate. Practitioner 1968; 200:415–7.
37. Puccini C, Stasiw DM, Cerny LC. The erythrocyte sedimentation curve: A semiempirical approach. Biorheology 1977; 14:43–9.
38. Rovel A, L'Huillier JF, Vigneron C. Mechanisms of erythrocyte sedimentation. Biomedicine 1978; 28: 248–55.
39. Schmid — Schönbein H, Gallasch G, Volger E, Klose HJ. Micro-rheology and protein chemistry of pathological red cell aggregation (blood sludge) studied in vitro. Biorheology 1973; 10:213–27.
40. Sharland DE. Erythrocyte sedimentation rate. The normal value in the elderly. J Am Geriatr Soc 1980; 28:346–50.
41. Skelak R, Zadra PR, Jan KM, Chen S. Mechanics of rouleaux formation. Biophys J 1981; 35:771–81.
42. Strauss RG. In vitro comparison of erythrocyte sedimenting properties of dextran, hydroxyethyl starch and a new low-molecular-weight hydroxyethyl starch. Vox Sang 1979; 37:268–71.
43. Suda T, Maeda N, Shimizu D, Kamitsubo E, Shiga T. Decreased viscosity of human erythrocyte suspension due to drug induced spherocytosis. Biorheology 1982; 19:555–9.
44. Suda T, Shimizu D, Maeda N, Shiga T. Decreased viscosity of human erythrocyte suspension induced by chlorpromazine and isoxsuprine. Biochem Pharmacol 1981; 30:2057–61.
45. Taldstat I, Scheie P, Dalen H, Roh J. Influence of plasma proteins on erythrocyte morphology and sedimentation. Scand J Haematol 1983; 31:478–81.
46. Taldstat I, Haugen HJ. The relationship between erythrocyte sedimentation rate (ESR) and plasma proteins in clinical materials and methods. Scand J Lab Invest 1979; 39:123–8.
47. Vives — Corrons JL, Jou JM. Metodo recomendado por el ICSH para la determinacion da le velocidad de sedimentacion globular (VSG). Sangre (Barc) 1982; 27:573–8.
48. Walsh L, Davies P, McConkey B. Relationship between erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1979; 38:362–3.
49. Zacharski LR. The erythrocyte sedimentation rate. Br J Hosp Med 1976; 16:53–62.
50. Zacharski LR, Kyle RA. Significance of extreme elevation of erythrocyte sedimentation rate. JAMA 1967; 202:116–8.

## Abstract

### PATHOPHYSIOLOGY OF ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE

Zdenko Kovač

Department of Pathophysiology, Medical Faculty, University of Zagreb

Erythrocyte sedimentation rate (ESR) is a simple laboratory test which reflects separation of plasma and blood cells due to gravitation force. Erythrocytes spontaneously form aggregates which contribute to the overall sigmoidal kinetics of sedimentation. Cell aggregation energy is a manifestation of aggregative properties of various plasma constituents. Since many different molecules can influence aggregation, ESR is a nonspecific test, and therefore, correlations to disease processes represent a complex interrelationship. This article reviews our contemporary understanding of the rules and processes underlying eryt-

throcyte sedimentation phenomenology. The text describes relevant theoretical physical laws, morphology and kinetics of ESR. Relevant experimental data concerning the influences of particular factors on sedimentation rate are reviewed. Pathogenesis and clinical significance of sedimentation phenomenology are analysed through complex contributions of the plasma and cell perturbations, which rule the overall sedimentation. Clinical handiness of the test is in its broad scanning reactivity. ESR perturbations reveal the perturbation of a least one of the acting factors. On the other hand, its relative significance in differential diagnosis is minimal. High or low ESR is a common denominator of a general cell aggregation tendency, and therefore it should be considered as a simple monitor of blood changes. For that reason, development of new and more specific diagnostic techniques has not made the test obsolete.

**Key words:** erythrocyte sedimentation, physiopathology

**Received:** 25th May, 1990