

## ENFEKSİYON GÖSTERGESİ OLARAK AKUT FAZ REAKTANLARI: C-REAKTİF PROTEİN (CRP) VE SERUM AMİLOİD A (SAA)

Ayşe BATIREL<sup>1</sup>, Serap GENÇER<sup>1</sup>, Serdar ÖZER<sup>1</sup>

### AKUT FAZ YANITI

Akut faz yanıtı (AFY) doku hasarı, enfeksiyon ve travmaya karşı konakçının bir dizi inflamatuvar yanıtıdır ve ateşe neden olan pirojenik sitokinler aracılığıyla meydana gelmektedir<sup>1</sup>. Görevi patojenleri izole ve nötralize etmek, doku hasarını minimuma indirerek başka patojen girişini engellemek, onarımı başlatmak ve böylece konakçı homeostatik mekanizmalarının hızlı bir biçimde normal fizyolojik fonksiyonu kazanmasını sağlamaktır<sup>2</sup>. AFY, kısa dönemde bir survi mekanizması olmasına rağmen, kronik inflamasyonda uzun süreli devamı olumsuz klinik sonuçlar doğurabilir<sup>3</sup>.

Bakteriyel, daha az oranda viral enfeksiyonlar, travma, malign neoplasmlar, yanıklar, doku infarktları, immunolojik ve inflamatuvar olaylar, yoğun egzersiz ve doğum AFY'na neden olan uyarılardır<sup>1</sup>. Gizli enfeksiyonu ya da romatoid artrit, Crohn hastalığı, otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalığı olanlarda da akut faz değişikliklerine rastlanabilir. Akut faz değişiklikleri sessiz hastalık veya bazı kanserlerin (renal hücreli karsinom ve Hodgkin hastalığı gibi) belirtisi de olabilir. Hastalığın lokalize veya jeneralize doğasından bağımsız olarak, AFY genel bir konakçı reaksiyonudur<sup>3</sup>.

### AKUT FAZ REAKTANLARI

Akut inflamatuvar uyarıya karşı oluşan sistemik yanıtlardan en yoğun araştırılanlardan biri karaciğerin akut faz proteinlerinin sentezindeki değişiklidir<sup>4</sup>. AFY, bazı akut faz proteinlerinin sentezinde artışa, bazı akut faz proteinlerinin sentezinde ise azalışa neden olur (Tablo I). Sentezi artanlara "Pozitif akut faz reaktanı (AFR)", azalanlara ise "Negatif AFR" denir.

Gerçek akut faz reaktanları:

- Serum amiloid A proteini (SAA)
- C-reaktif protein (CRP)

Akut faz proteinleri (AFP) içinde CRP ve SAA, yükseklikleri hastalık göstergesi olduğundan, klinik açıdan en önemlileridir. Yüksek CRP ve SAA düzeyi ateş ve nötrofili yokluğunda bile gizli enfeksiyon veya malignitenin göstergesi olabilir. Bu proteinler yapısal olarak benzerdir. CRP özellikle hepatik akut faz protein yanıtının belirtisi olarak yararlıdır ve çoğu klinik laboratuvarında kolaylıkla ölçülebilir<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Akut faz proteinlerinin çoğu inflamasyon ve doku onarımını modüle eder. CRP'nin temel görevi patojen mikroorganizmalarda fosfokolinin, hasarlı veya nekrotik konakçı hücrelerinde de fosfolipidlerin bağlanmasıdır. Bu bağlanmayla CRP, kompleman sistemi aktive edip, fagosit adhezyonunu sağlayarak patojenik mikropların veya nekrotik hücrelerin konakçıdan uzaklaştırılması işlemini başlatır. Bu aktivite, CRP'nin uyardığı inflamatuvar sitokinlerin ve monositler tarafından doku faktörlerinin üretimiyle daha da potansiyelize olur. Yine de CRP'nin kesin fonksiyonu henüz belirsizdir; çünkü bazı in vivo çalışmalarda antiinflamatuvar özellikleri olduğu gösterilmiştir<sup>4</sup>.

**Tablo 1.** Pozitif ve negatif akut faz proteinleri

Pozitif akut faz proteinleri	
CRP*	$\alpha_2$ -Makroglobulin
SAA*	Ferritin
Haptoglobin	Fosfolipaz A <sub>2</sub>
$\alpha_1$ -Asit glikoprotein	Plazminojen aktivatör inhibitörü 1
$\alpha_1$ -Proteaz inhibitörü	Fibronektin
Fibrinojen	Hemopeksin
Seruloplazmin	Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü
Kompleman (C3&C4)	Inter- proteaz inhibitörü
C1-Esteraz inhibitörü	Mannoz bağlayan protein
C <sub>4b</sub> -Bağlayan protein	Lipopolisakkarit bağlayan protein
Negatif akut faz proteinleri	
Albumin	Transtretin
Transferrin	$\alpha_2$ -HS glikoprotein

\*CRP: C-reaktif protein , SAA: Serum amiloid A proteini

Diğer bir major akut faz proteini olan SAA'nın fagositik hücrelerin ve lenfositlerin adhezyon ve kemotaksisini arttırdığı bildirilmiştir<sup>5</sup>. Ayrıca, makrofajların üzerinde SAA'nın özgül bağlanma bölgeleri olduğuna dair kanıtlar vardır. SAA'dan zengin HDL'ler inflamasyon bölgesinde kolesterolün makrofajlara transferini sağlarlar<sup>6</sup>. SAA, arter duvarlarında, LDL'lerin oksidasyonunu da arttırmaktadır<sup>7</sup>.

AFY özgül olmamasına rağmen, tanısal yöntemlerin bir parçası olarak kullanılabilir. AFP'lerinin ölçümü, inflamatuvar olan ve olmayan olayları veya yüksek ya da düşük AFY ile seyreden klinik durumları ayırt etmede yararlı olabilir. İnflamasyonun yayılımı hastalığın seyrinin ve tedaviye yanıtın izlenmesinde önemlidir. AFP anlık hastalık aktivitesini gösteren değişkenler olarak tanımlanmıştır. Hastalığın seyrini izlemeye seri ölçümler yararlıdır. Ayrıca prognozu belirlemede kullanılabilir<sup>8</sup>.



## C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

Pnömonokların C polisakaridi ile etkileştiğinden bu adı almıştır ve tanımlanan ilk akut faz proteindir. CRP düzeyi, dolaylı gösterge olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'ndan farklı olarak AFY'nin dolaysız göstergesidir. CRP ölçümü, eritrositlerin şekli ve sayısından, immünoglobülin düzeylerinden veya renal fonksiyondan etkilenmez. Fibrinojenle kıyaslandığında, CRP'nin kinetik profili hızlı, dinamik aralığı da geniştir. Normal koşullarda sağlıklı bireylerde serum veya plazmada CRP çok düşük konsantrasyonlarda (genelde 100 mg/ml'den küçük) bulunur. İmmünkompetan hastalarda inflamatuvar reaksiyonun ya da doku hasarının başlamasından 4-6 saat sonra CRP düzeyi yükselmeye başlar, 24-48 saat içinde zirve değerleri bazal değerlerinin 100-1000 katına çıkar, yarı ömrü yaklaşık 19 saattir<sup>1</sup>. İmmunokompetan hastalarda, serum CRP konsantrasyonlarının inflamasyonun ciddiyetini yansıttığına inanılır. Son araştırmalar, CRP'nin nötrofil yüzeylerine bağlanıp bunların endotelial hücrelere adhezyonunu önleyerek inflamatuvar bölgede lökosit birikmesini azalttığını göstermiştir<sup>9</sup>.

ESH maksimum 150 mm'ye kadar ölçülebilirken, CRP çok daha yüksek değerlerde doğru olarak ölçülebilir. CRP, ESH veya lökosit sayısına göre akut inflamatuvar olayların daha duyarlı ve güvenilir bir göstergesidir. Serum/plazma CRP düzeyleri ESH'ndan daha hızlı yükselir ve hastalık sonrasında ESH normale dönmeden günler önce CRP düzeyleri hızla düşerek referans aralığına ulaşır<sup>4</sup>.

Yirmi ile 70 yaşları arasındaki sağlıklı insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ölçülen CRP'nin normal değerleri 5.5 mg/Lt'yi geçmemiştir. Çok sayıda araştırmaya rağmen, CRP'nin in vivo biyolojik fonksiyonu ve önemi hala tam olarak anlaşılamamıştır. İn vitro deneylerin sonuçlarına dayanarak, CRP'nin konak savunmasında ve doku onarımında rolü olduğu sonucuna varılabilir. CRP Ca<sup>2+</sup> bağımlı olarak çeşitli ligandlara bağlanabilir. Bunlardan en önemlisi, bakterilerin, mantarların ve parazitlerin hücre duvarında bulunan C-polisakaritlerinin parçası olan fosforilkolindir ki bu aynı zamanda insan hücre duvarındaki fosfolipidlerin de bileşenidir. Ek olarak histonlara ve U1 küçük ribonükleoproteine de bağlanabilir. Bağlanma sonrasında, CRP-ligand kompleksi presipitasyon ve klasik yoldan kompleman aktivasyonu gibi bir dizi reaksiyona neden olabilir. Birikmiş CRP, LDL ve VLDL'ye bağlanır. CRP monosit ve nötrofillere de bağlanır. Ayrıca süperoksit üretimini, nötrofil kemotaksisini, "platelet-activating factor (PAF)" aracılıklı trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>1</sup>.

CRP değerleri hastanın yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişmektedir. CRP'nin serum ve plazma düzeyleri infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda (romatoid artrit, kardiyovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık) özgül olmayarak yükselirken inflamatuvar

hastalıkların tümünde yükselmeyebilir. Örneğin skleroderma, ülseratif kolit ve SLE'de CRP normal sınırlardadır. Bakteriyel enfeksiyonların akut evresinde CRP düzeyleri orta derece ya da fazla miktarda yükselirken, viral enfeksiyonlarda normal ya da hafif artmış olarak saptanmıştır<sup>10</sup>. İmmünkompetan çocuklar ve lösemili çocuklarda bakteriyemi sırasındaki CRP düzeylerindeki artışlar benzerdir<sup>11</sup>. Çalışmalar lösemili hastalarda CRP düzeylerindeki 100 mg/Lt'nin üzerindeki artışların, nötropenik bile olsalar, virüs dışı enfeksiyonların güçlü bir göstergesi olduğunu göstermiştir<sup>12</sup>. Nötropenik enfeksiyonun ilk 24 saati içinde CRP düzeylerinin hızla yükseldiği ile ilişkili çeşitli çalışmalara karşın<sup>11</sup>, febril nötropenide CRP'nin klinik değeri sorgulanmaktadır. CRP düzeyindeki artışlar özgül değildir ve hastanın kliniği ile birlikte yorumlanmalıdır.

## SERUM AMİLOİD A (SAA) PROTEİNİ

Günümüze dek tanımlanmış olan en duyarlı AFP'dir. HDL'ye apoprotein olarak bağlanan bir AFP'dir. Molekül ağırlığı 11.4-12.5 kDa'dur<sup>13</sup>. SAA ailesi, akut faz SAA'ları (A-SAA) ve yapısal SAA'lar (C-SAA) olmak üzere 2 farklı grup apolipoproteinlerden oluşur. A-SAA'lar inflamasyon sırasında in vivo konsantrasyonları ~1000 kat artan majör AFR'dir. AFY sırasında C-SAA'lar minimum etkilenir. Karaciğer A-SAA ve C-SAA'ların primer sentez bölgesi olmasına karşın, ekstrahepatik üretim de bildirilmiştir. Çeşitli sitokinler, öncelikle interlökin-1 (IL-1) ve (IL-6) ile tümör nekroz faktörü (TNF), SAA sentezinin başlatılmasında rol oynar<sup>14</sup>.

A-SAA'nın inflamasyon sırasında konak savunmasındaki asıl rolü tanımlanamamış olmasına karşın, klinik önemi olan birçok fonksiyonu belirlenmiştir. Bunlar yağ metabolizması ve transportu, ekstraselüler matriksi parçalayan enzimlerin uyarılması, inflamatuvar hücrelerin inflamasyon bölgesine kemotaksisinin sağlanmasıdır. A-SAA birçok kronik inflamatuvar hastalığın patogenezinde de rol oynamaktadır. Amiloidozda depolanan amiloid A proteinin prekürsürüdür. Ayrıca ateroskleroz ve romatoid artrit patogenezinde de yer alır. Yaşları 20 ile 70 arasında değişen kişilerdeki ortalama konsantrasyonu 2.5 mg/Lt'nin altındadır ve %95 üst güvenlik sınırı 15 mg/Lt'dir. Artan yaşla birlikte değişiklik saptanmamıştır. Başka bir çalışmada 50 sağlıklı insandan ardarda 3 kez alınan örneklerde ortalama bazal SAA 0.7 mg/Lt, %95 üst sınırı ise 2.6 mg/Lt bulunmuştur. SAA düzeyleri, infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların tanısında ve izleminde kullanılmaktadır. Duyarlılığı nedeniyle bu amaçla kullanımı yaygınlaşmalıdır. Potansiyel olarak hayatı tehdit edici fizyolojik olaylarda A-SAA'nın indüksiyonu, AFY'nda koruyucu bir rolü olduğunu düşündürmektedir<sup>13</sup>.



A-SAA'nın bildirilen 2 immunolojik fonksiyonu mevcuttur. Birincisi, A-SAA, doku hasarı sonrasındaki onarımda önemli olan kollagenaz, stromelisin, matriks metalloproteinazları 2 ve 3 gibi enzimleri indükler<sup>14</sup>. Uzun süreli A-SAA ve bir sonuç olarak bu enzimlerin üretimi romatid artrit gibi dejeneratif hastalıklarda rol oynayabilir. İkincisi, in vitro çalışmalar A-SAA'nın, monositler, PNL'ler, mast hücreleri ve T lenfositler gibi immun hücreler için kemoatraktan olarak rol oynadığını kanıtlamıştır. İki çalışmada A-SAA'nın proinflamatuvar sitokinleri indüklediği bildirilmiştir<sup>15,16</sup>. Bu da A-SAA'nın sitokin-benzeri özellikleri olduğunu desteklemektedir.

A-SAA'nın T hücre-makrofaj etkileşimini ve yardımcı T hücresi fonksiyonunu etkileyerek antijenlere karşı in vitro immun yanıtı baskıladığı bildirilmiştir. A-SAA, lenfositlerin güçlü bir inhibitörüdür. A-SAA'nın farelerdeki IL-1 ve TNF'ye bağlı ateşi inhibe etmesi gözlemine dayanarak SAA ve immunoregulator sitokinler arasında geri besleme ilişkisi olduğu iddia edilmiştir<sup>17</sup>.

SAA, trombosit agregasyonunu da inhibe eder. Böylece SAA, AFY sırasındaki pro-inflamatuvar olayları "down-regüle" eder. A-SAA nötrofillere bağlanarak, oksidatif yanma yanıtını inhibe eder ve böylece inflamasyon sırasındaki oksidatif doku hasarını önlemeye yardımcı olur. Fakat bu etki konsantrasyon bağımlıdır<sup>18</sup>. A-SAA, lokal konsantrasyonlara göre farklı etkilere neden olur. Bu AF proteinine özgü anti-inflamatuvar etkiler sistemik değil, selektif ve özgül olabilir.

Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz inflamasyona yanıt olarak SAA konsantrasyonları 6-8 saat içinde normal değerlerinin 1000 katına çıkabilmektedir. Yarı ömrü kısa ve bazal değerleri çok düşük olduğundan minör hastalık değişikliklerine duyarlıdır<sup>14</sup>. SAA düzeyinin yüksekliği alta yatan inflamatuvar reaksiyonun yaygınlığına bağlıdır. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar SAA sentezinde dramatik artışa neden olurlar. Enfeksiyon gerilediğinde SAA konsantrasyonunda hızlı bir düşüş gözlenir<sup>19-21</sup>.

SAA düzeyi ölçümleri inflamatuvar olayların aktivite ve yaygınlığını belirlemek, inflamatuvar ve noninflamatuvar hastalıkların ayırımını yapmak ve bu hastalıkların seyrini izlemek, tedavi girişimlerinin başarısını değerlendirmek ve inflamatuvar hastalıkların prognozunu belirlemek amacıyla kullanılabilir.

Yenidoğan ve çocuklarda CRP ve SAA yaşa bağımlı değişim göstermektedir. Yenidoğanların %50'sinden fazlasında SAA düzeyleri CRP'ye eşit ya da daha fazladır. Çocuklarda CRP, SAA'dan daha yüksek düzeydedir. SAA'nın neonatal enfeksiyonların tanı ve tedavisinde de önemli bir yer arzettiği düşünülmektedir<sup>22</sup>.

Febril nötropenik çocuklarda sitokin ve akut faz reaktan düzeyleri incelendiğinde, CRP ve SAA'nın birlikte yükseldiği fakat hiçbirinin febril epizodların kategorilerini ayırt etmede kesinlik arzemediği görülmüştür. Bakteriyeminin erken tespitinde SAA, CRP'den daha duyarlı bulunmuştur. Gerçek bakteriyemisi olan grupta hiç normal SAA düzeyi saptanamazken, %32 oranında normal CRP düzeyi saptanması; bu hasta grubunda enfeksiyon göstergesi olarak SAA'nın daha duyarlı bir parametre olduğunu göstermiştir<sup>23</sup>.

Lösemi, lenfoma veya solid tümörlü çocuklarda bazal CRP değerinin 40 mg/Lt'nin altında olduğu gösterilmiştir. Ne kemoterapi ne de tek başına malignite CRP değerini 40 mg/Lt'nin üzerine çıkarmamıştır<sup>24</sup>.

Nötropenik hastalarda seri CRP ölçümlerinin klinik değeri araştırılmış ve febril nötropenik atakların tedavisine yanıtın izlenmesinde CRP'nin yararlı bir parametre olduğu belirtilmiştir<sup>25</sup>. Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon olan veya olmayan, bakteriyemik seyreden veya seyretmeyen febril ataklar arasında CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiş; ayrıca CRP düzeyinde artışla 3 gün içinde febril atak gelişeceği öngörülememiştir. Başka bir deyişle, seri CRP ölçümleri 3 gün içinde enfeksiyon gelişeceğinin göstergesi olarak veya enfeksiyon tipini ayırtetmede yararlı bulunmamıştır<sup>26</sup>.

SAA viral enfeksiyonlarda ve renal allograft rejeksiyonunda, CRP'den daha yararlı bulunmuştur<sup>27</sup>. Çeşitli akut viral enfeksiyonlarda (Influenza, Rhinovirus, Kızamık, Rubella, CMV, VZV ve HIV) artmış SAA düzeyleri bildirilmiştir<sup>28</sup>. İnfluenza A enfeksiyonu geçiren yaşlılarda, özellikle de hospitalizasyon gerektirenlerde, CRP ve SAA düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştur<sup>29</sup>. Klinik olarak ayırıcı tanının zor olduğu ve viral izolasyonun mümkün olmadığı akut viral enfeksiyonlarda yararlı bir inflamatuvar gösterge olmuştur<sup>30</sup>.

SAA, CRP'ye göre daha erken ve daha hızlı yükselir. Enfeksiyonun gerilediği veya antimikrobiyal tedavinin etkili olduğu, SAA düzeylerindeki hızlı düşüşle anlaşılabilir<sup>20,21,28</sup>. Çeşitli enfeksiyonlarda CRP ve SAA'nın enfeksiyon göstergesi olarak değerinin incelendiği çalışmalarda, enfeksiyonların akut evresinde yükseldikleri, konvalesan evrede azaldıkları ve birbirleriyle net bir pozitif korelasyon gösterdikleri ortaya konmuştur. SAA konsantrasyonlarının CRP düzeylerinden 5-11 kat daha fazla olduğu ve viral enfeksiyonların akut fazında %98 oranında belirgin yükseldiği gözlenmiştir. Üstelik bakteriyel enfeksiyon göstergesi olarak da SAA'nın karaciğer tarafından üretilen en duyarlı akut faz reaktanı olduğu ve CRP'den daha hızlı kaybolduğu da gözlenmiştir<sup>19,28</sup>.

Yaşlı hastalarda prognostik belirteç olarak CRP ve SAA'nın araştırıldığı bir çalışmada, CRP ve SAA yükselmelerinin



birbiriyle korele bir şekilde ciddi hastalık ve kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir. Başlangıç SAA düzeyinin CRP düzeyine oranı enfeksiyonu olan olgularda 2.2, sadece inflamasyonu olan olgularda 1.6 bulunmuştur<sup>31</sup>.

Menenjitli hastaların serum ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) CRP ve SAA düzeyleri incelendiğinde, BOS'taki CRP düzeyleri bakteriyel menenjitlerde virallere oranla daha yüksektir. Fakat menenjit dışı bakteriyel enfeksiyonlarda da BOS'da CRP yükselmektedir. Bakteriyel, viral ya da mikotik menenjitlerin tümünde SAA düzeyleri yüksek bulunmuştur<sup>32</sup>.

Akut diyareyle birlikte sistemik enfeksiyonu olan çocuklarda ortalama CRP ve SAA düzeyleri sistemik enfeksiyonu olmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur<sup>33</sup>. Akciğer hasarı (destrüksiyonu) olan post-primer pulmoner tüberkülozda CRP ve SAA düzeyleri çok yüksek bulunmuştur. Bunun sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Tedavi başlanmasından kısa süre sonra CRP ve SAA düzeyleri hızla düşmüştür<sup>34</sup>.

Enfeksiyonu olan kontrolsüz diyabetik hastalarda CRP ve SAA düzeyleri normalin 10-100 katına yükselmektedir. Diyabet kontrol altına alındığında, enfeksiyonun gerilemesiyle birlikte CRP ve SAA düzeyleri giderek azalmaktadır<sup>35</sup>. Üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda da antimikrobiyal tedavi izlemi için CRP ve SAA en güvenilir parametrelerdir<sup>20</sup>.

Febril nötropenik hastalarda çeşitli risk faktörlerini incelediğimiz bir çalışmamızda, febril atağın ilk 48 saati içerisindeki CRP değerlerinin enfeksiyonu göstermede anlamlı ( $p=0.001$ ), fakat mortaliteyi öngörmeye anlamsız ( $p=0.595$ ) olduğu belirlenmişti<sup>36</sup>. Bu sonuçtan yola çıkarak, febril nötropenik hastalarda ardışık günlerdeki CRP ve SAA düzeylerini incelediğimiz bir başka çalışmamızda, febril atağın ilk gününde SAA düzeylerinde daha fazla artış olmasına rağmen literatürle uyumlu olarak SAA ile CRP arasında net bir korelasyon olduğu saptandı. Başlangıç SAA ve CRP düzeyleri enfeksiyon ve mortaliteyi prediktif etmede anlamlı bulunmadı. Ancak tüm olgularda seyir sırasında anlamlı bir düşüş kaydedilmesinde tespit edemediğimiz muhtemel enfeksiyonların rolü olabileceği düşünüldü. Başlangıç ve son gün değerleri karşılaştırıldığında, SAA'nın CRP'den daha hassas olduğu görüldü<sup>37</sup>.

CRP ile yapılan çalışmalar hem pratik hem de düşük maliyetli olması sebebiyle birçok merkezde rutin izlem parametresi olarak kabul görmüştür. Enfeksiyonun en iyi bilinen ve en yaygın kullanılan göstergesi CRP olmasına rağmen, bazı durumlarda enfeksiyonun erken tanısında CRP tek başına yetersiz kalmaktadır. Semptomlar çoğunlukla CRP yükselmesinden önce oluşur. Bu nedenle birçok çalışmada çeşitli hastalıkların tanısı ve izleminde

SAA'nın önemi vurgulanmıştır. CRP düzeyi, bakteriyel enfeksiyonlarda hassas bir inflamasyon göstergesi olarak kullanılmakta fakat akut viral enfeksiyonlarda, bakteriyel olanlara oranla minimal yükselme göstermektedir. SAA, CRP'den daha erken ve daha fazla yükselir ve CRP'den farklı olarak, hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlarda aynı yükselme trendini izler. CRP ve SAA, inflamatuvar aktiviteyi değerlendirmede en hassas göstergelerdir ve bu iki parametrenin paralel kullanımı enfeksiyonların tanısında akut faz proteinlerinin duyarlılığını artırabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response. In: Mackowiak PA (ed). Fever, Basic Mechanisms and Management. 2<sup>nd</sup> ed, Philadelphia, Lipincott-Raven, 1997: 165-76.
2. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today 1994; 15: 74-8.
3. Dinarello CA. The acute phase response. In: Bennett JC, Plum F (eds). Cecil Textbook of Medicine. 20<sup>th</sup> ed, Philadelphia, WB Saunders, 1996: 1535-7.
4. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999; 340: 448-54.
5. Xu L, Badolato R, Murphy WJ, et al. A novel biologic function of serum amyloid A induction of T lymphocyte migration and adhesion. J Immunol 1995; 155: 1184-90.
6. Kisilevsky R, Subrahmanyam L. Serum amyloid A changes high density lipoprotein's cellular affinity. Lab Invest 1992; 66: 778.
7. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: Basic mechanisms—oxidation, inflammation and genetics. Circulation 1995; 91: 2488-96.
8. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. Bailliere's Clinical Rheumatology. 1994; 8-3: 531-41.
9. Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. J Clin Invest 1997; 100: 522-9.
10. Sasaki K, Fujita I, Hamasaki Y, Miyazaki S. Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both C-reactive protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers. J Infect Chemother 2002; 8: 76-80.
11. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in the early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. J Pediatr 1988; 113: 641-5.
12. Rose PE, Johnson SA, Meakin M, Mackie PH, Stuart J. Serial Study of C-reactive protein during infection in leukemia. J Clin Pathol 1981; 34: 263-6.
13. Marhaug G, Dowton SB. Serum amyloid A: An acute-phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. Bailliere's Clinical Rheumatology 1994; 8: 545-66.
14. Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. Eur J Biochem 1999; 265: 501-23.
15. Patel H, Fellowes R, Coade S, Woo P. Human serum amyloid A has cytokine-like properties. Scand J Immunol 1998; 48: 410-8.
16. Pregiadi PL, Cahalon L, Hershkovitz R, et al. Serum amyloid A complexed with extracellular matrix induces the secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$  by human T-lymphocytes. Lett Peptide Sci 1998; 5: 349-55.
17. Shainkin KR, Berlyne G, Zimlichman S, Sorin HR, Nyska M, Danon A. Acute phase protein, serum amyloid A, inhibits IL-1 and TNF-induced fever and hypothalamic PGE2 in mice. Scand J Immunol 1991; 34: 179-83.



18. Gatt ME, Urieli SS, Preciado PL, et al. Effect of serum amyloid A on selected in vitro functions of isolated human neutrophils. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 414-20.
19. Nakayama T, Sonoda S, Urano T, et al. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin Chem* 1993; 39: 293-7.
20. Casl MT, Sablejar MM, Kovacevic S, et al. Clinical relevance of serum amyloid A protein monitoring in urinary tract infections. *Ann Clin Biochem* 1993; 32: 272-7.
21. Marhaug G, Permin H, Husby G. Amyloid-related serum protein (SAA) as an indicator of lung infection in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 861-6.
22. Bruun CF, Sanchez JC, Hochstrasser DF, Marhaug G, Husby G. A two-dimensional electrophoretic study of serum amyloid A and C-reactive protein in infants and children. *Electrophoresis* 1998; 19: 776-81.
23. Riikonen P, Saarinen UM, Teppo AM, Metsarinne K, Fyhrquist F, Jalanko H. Cytokine and acute-phase reactant levels in serum of children with cancer admitted for fever and neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 166: 432-6.
24. Santolaya ME, Cofre J, Beresi V. C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 589-95.
25. Manian FA. Aprospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 114-21.
26. Yonemori K, Kanda Y, Yamamoto R, et al. Clinical value of serial measurement of serum C-reactive protein level in neutropenic patients. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 607-14.
27. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): A concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 381-8.
28. Miwata H, Yamada T, Okada M, et al. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Arch Dis Childhood* 1993; 68: 210-4.
29. Falsey AR, Walsh EE, Francis CW, et al. Response of C-reactive protein and serum amyloid A to influenza A infection in older adults. *J Infect Dis* 2001; 183: 995-9.
30. Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, a1-acid glycoprotein and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 129-7.
31. Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, et al. Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1997; 26: 153-8.
32. Shimetani N, Ichikawa K, Shibuya M, et al. Quantitative levels of serum amyloid A protein and other proteins in cerebrospinal fluid and serum of patients with meningitis. *Rinsho Byori* 1998; 46: 930-5.
33. Darling JC, Filteau SM, Kitundu JA, Kingamkono RR, Msengi AE, Tomkins AM. Acute phase proteins as markers of systemic illness in acute diarrhoea. *Acta Paediatr* 1999; 88: 259-64.
34. De Beer FC, Nel AE, Gie RP, Donald PR, Strachan AF. Serum amyloid A protein and C-reactive protein levels in pulmonary tuberculosis: relationship to amyloidosis. *Thorax* 1984; 39: 196-200.
35. Van Eeden SF, Strachan AF, Hough SF. Circulating acute phase reactive proteins as indicators of infection in poorly controlled diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 5: 99-105.
36. Gençer S, Salepçi T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect* 2003; 47: 65-72.
37. Batırel A, Gençer S, Özer S. Febril nötropenik hastalarda serum amiloid A (SAA) ve C-reaktif protein (CRP)'in enfeksiyon ve mortalite göstergesi olarak incelenmesi. 5. Febril Nötropeni Simpozyumu, Antalya, 20-23 Şubat 2003. Poster No: P-46.