

# C-reaktivni protein i serumski amiloid A kao biomarkeri bolesti pasa i ljudi



Nejra Hadžimusić

## Uvod

Za obranu organizma od raznih etioloških činitelja, kao i za tijek i krajnji ishod poremećaja i održavanja homeostatske ravnoteže, osobito je važno prvih nekoliko sati do nekoliko dana, koliko traje rana faza opće obrambene reakcije organizma. Ovaj odgovor organizma poznat kao akutno-fazni odgovor (Engl. *Acute phase response*, APR), odnosno, odgovor akutne faze, predstavlja reakciju organizma na lokalne ili sistemske poremećaje homeostaze prouzročene infektivnim mikrobima, parazitarnom invazijom, oštećenjem tkiva, traumom ili kirurškim zahvatom i neoplastičnim rastom ili imunološkim poremećajima (Cerón i sur., 2005., Galezowski i sur., 2010., Serin i Ulutas, 2010.).

## Koncentracija proteina akutne fazi kod različitih bolesti

Uloga odgovora akutne faze očituje se u prevenciji daljnjeg oštećenja organa, izolaciji i uništavanju infektivnog uzročnika, uklanjanju štetnih molekula i staničnog debrisa te aktivaciji procesa obnavljanja koji je neophodan za normalnu funkciju organa (Jain i sur., 2011.). U glavnu skupinu proteina akutne faze ubrajaju se C-reaktivni

protein (CRP) i serumski amiloid A (SAA). Povišene se koncentracije CRP-a i SAA-a javljaju u životinja prilikom velikog broja različitih patoloških stanja (Tabela 1.). Sukladno s tim, s obzirom na vrlo slabu dijagnostičku specifičnost, povišene koncentracije ovih proteina ne pružaju informacije o uzroku bolesti te se ne mogu koristiti u svrhu primarnog dijagnostičkog testa za određenu bolest (Tabela 2.). Ipak, visoko su specifični za otkrivanje stanja koja mijenjaju zdravlje životinje te pružaju dokaze o postojanju subkliničke upale ili infekcije, no, na žalost njihove koncentracije nisu indikativne za otkrivanje uzročnika bolesti.

U humanoj medicini mnogi stručnjaci smatraju koncentraciju CRP-a pouzdanim činiteljem diferencijalne dijagnostike virusne od bakterijske infekcije. Tako, na primjer, bakterijski meningitis prati signifikantno povećanje serumske koncentracije CRP-a, dok promjene koncentracije prilikom meningitisa virusne etiologije nisu zapažene (Petersen i sur., 2004.). Vrijeme trajanja povišene koncentracije CRP-a smatra se posljedicom kliničkog tijeka bolesti. Prema nekim autorima koncentracija CRP-a u serumu omogućava i diferencijalnu dijagnostiku između bakterijske i virusne pneumonije (Sasaki i sur., 2002.), dok s druge strane neki autori smatraju

Dr. sc. Nejra HADŽIMUSIĆ, dr. med. vet., docentica, (dopisni autor, e-mail: nejra.hadzimusic@vfs.unsa.ba), Veterinarski fakultet Univerziteta u Sarajevu, Bosna i Hercegovina

**Tabela 1.** Koncentracije APP-a u eksperimentalnim uvjetima i tijekom bolesnih stanja različitih vrsta životinja [Cray i sur., 2009.].

Etiologija APR	Vrsta	Znatne promjene u APP
	Pas	↑ CRP i Cp kod babezioze
		↑ CRP kod pasa eksperimentalno invadiranih s <i>Ehrlichia canis</i>
		↑ CRP kod pasa prirodno invadiranih s <i>Leishmania</i> spp.
	Mačka	↑ SAA, AGP i Hp kod zaraznog peritonitisa
	Konj	↑ SAA kod kolika
		↑ SAA kod bakterijske infekcije
	Krava	↑ Hp, SAA i Fb kod infekcija goveđim koronavirusom i adenovirusom
	Svinja	↑ CRP i SAA kod eksperimentalne infekcije s respiratornim patogenom <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>
		↑ Hp tijekom infekcije koronavirusom
		↑ CRP, SAA i Hp kod virusnih infekcija i mikoplazmoze
Upala	Pas	↑ CRP i AGP nakon aplikacije terpentinskog ulja
		↑ Hp i Fb kod hiperadrenokorticisma
		↑ CRP kod akutnog pankreatitisa
		↑ CRP kod upalne bolesti crijeva
		↑ CRP, Fb, Hp i SAA prilikom eksperimentalno izazvanog oštećenja sluznice želuca
		↑ CRP kod kirurškog zahvata
		↑ CRP kod kronične bolesti srčanih zalistaka
		↑ CRP kod idiopatskog poliartritisa
	Mačka	↑ CRP kod panikulitisa
		↑ SAA kod akutnog panreatitisa
	Konj	↑ SAA, AGP i Hp nakon kirurškog zahvata ili aplikacije LPS-a ili terpentina
		↑ SAA kod upala zglobova
	Svinja	↑ SAA nakon kirurškog zahvata
		↑ SAA nakon eksperimentalno izazvanog neinfektivnog artritisa
		↑ CRP i Hp nakon aplikacije turpentina
	Neoplazije	Pas
↑ CRP, SAA i Hp kod svinja s ugrizima repa i ušiju te kod artritisa		
↑ CRP kod multicentričnog limfoma		
↑ CRP i Hp kod limfatične neoplazije		
↑ CRP kod hemangiosarkoma		
Mačka		↑ CRP i ↑ SAA kod mamarnih tumora
		↑ CRP, Hp i Cp kod hematoloških i neoplastičnih patoloških stanja
		↑ SAA kod limfoma i malignog mezotelioma
		↑ AGP kod limfoma
		↑ AGP kod karcinoma i sarkoma

↑ označava porast koncentracije; APR, odgovor akutne faze; APP, proteini akutne faze; CRP, C-reaktivni protein; SAA, serumski amiloid A; Cp, ceruloplazmin; AGP, kiseli alfa glikoprotein; Hp, haptoglobin; Fb, fibrinogen.

**Tabela 2.** Raspon porasta CRP-a i SAA-a tijekom različitih bolesti/uzročnika (Cerón i sur., 2005.)

Bolest/uzročnik	APP	Raspon porasta koncentracije istraživanog APP-a
Babezioza	CRP	Nije navedeno
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	CRP	95×
	SAA	20×
<i>Ehrlichia canis</i>	CRP	3,3-6,5×
<i>Escherichia coli</i>	CRP	3,5-4×
Lišmanijoz	CRP	25-30×
	SAA	80-90× †
Leptospiroza	CRP	16-80× (prouzročena eksperimentalno)
		30× (prirodna infekcija)
Parvoviroza	CRP	20×
	SAA	30-800×
Tripanozomijaza	CRP	20×

APP označava protein akutne faze; CRP, C-reaktivni protein; SAA, serumski amiloid A; † Neke životinje s lišmanijozom su imale koncentraciju SAA unutar normalnih vrijednosti

da diferencijalna dijagnostika na osnovu koncentracije CRP-a nije moguća (Peterson i sur., 2004., van der Meer i sur., 2005.). Suprotni rezultati ispitivanja postoje i na području kardiovaskularnih bolesti, gdje neki istraživači smatraju da blago povišene koncentracije CRP-a mogu ukazivati na povećan rizik od srčanih bolesti u ljudi (Clearfield, 2005., Bahadursingh i sur., 2009.). Najnovija istraživanja jasno pokazuju da je povećanje koncentracije CRP-a u okviru referentnog intervala povezano s budućim koronarnim patološkim procesima kod naizgled zdravih muškaraca i žena (Ignjatović, 2005.). Uprkos činjenici da je CRP pouzdan marker rizika poremećaja rada srca u ljudi, prilikom istraživanja na psima utvrđeno je da mu nedostaje osjetljivost i specifičnost za otkrivanje kronične bolesti srčanih zalistaka (Engl. *Chronic valvular disease*, CVD) zbog širokog preklapanja intervala vrijednosti CRP-a kod zdravih pasa i onih oboljelih od CVD-a. Iako su kod pasa s CVD-om utvrđene povišene koncentracije CRP-a, one se nisu mogle povezati s prisustvom

poremećaja rada srca ili stupnja šuma (Rush i sur., 2006.).

Povišena koncentracija CRP-a predviđa razvoj dijabetesa tip-2 neovisno o predisponirajućim činiteljima rizika u ljudi i podržava stav da je upala povezana s inzulinskom rezistencijom (Festa i sur., 2002.).

Interleukin-6 (IL-6) ima središnju ulogu u normalnom sazrijevanju B-stanica, ali i u proliferaciji maligno promijenjenih B-stanica, poput non-Hodgkin-ovog limfoma (NHL) i multiplog mijeloma. U ljudi s dijagnosticiranim NHL-om je uočena značajna veza između koncentracije CRP-s i razine IL-6 (Legouffe i sur., 1998.). Određivanje serumске koncentracije CRP-a u pacijenata oboljelih od NHL-a smatra se prognostički važnim. Naime, pacijenti sa znatno povišenom koncentracijom CRP-a imali su srednju vrijednost preživljavanja 8,5 mjeseci, za razliku od grupe pacijenata s koncentracijom CRP-a manjom od 10 mg/L, kad je njih 75% živjelo i 32 mjeseca nakon postavljene dijagnoze (Legouffe i sur., 1998.).

Ljudi invadirani protozom *Plasmodium falciparum*, uzročnikom malarije imali su povišene koncentracije CRP-a prilikom pojave prvih simptoma (Graninger i sur., 1992.). Težina falciparum malarije ljudi je određivana na osnovu koncentracije CRP-a, s obzirom da se na osnovu kliničke procjene stanja pacijenta često ne može predvidjeti razvoj komplikacija (Gillespie i sur., 1991.).

Uvid u liječenje kala-azar, kroničnog i potencijalno fatalne parazitske bolesti visceralnih organa, naročito jetre, slezene, koštane srži i limfnih čvorova, zbog infekcije s parazitom *Leishmania donovani*, pružale su invazivne metode: česte aspiracije koštane srži ili slezene. Određivanje koncentracije CRP-a pokazalo se učinkovitim za praćenje bolesti te se ranije spomenuti invazivni dijagnostički testovi ne moraju koristiti (Singh i sur., 1999.).

Do sada provedena istraživanja na psima pokazuju da se koncentracija CRP-a povećava zbog kirurške traume i upale (Conner i sur., 1988.). Inokulacija terpentinskog ulja psima prouzročila je povišenje koncentracije CRP-a, pri čemu je najviša koncentracija zabilježena drugog dana od inokulacije. Znatno niže koncentracije CRP-a utvrđene su u pasa mlađih od mjesec dana, u usporedbi s psima starosti 3 ili 18 mjeseci, što ukazuje da vrlo mladi psi imaju ograničen kapacitet produkcije CRP-a (Hayashi i sur., 2001.). Povišena koncentracija CRP-a zabilježena je kod mnogih bolesti s upalnim promjenama i tkivnim oštećenjima, posebice tijekom neoplastičnih i imuno-posredovanih bolesti (Nakamura i sur., 2008.). Isti autori navode kako je manje vjerovatno da će koncentracija CRP-a biti povišena tijekom neuroloških poremećaja i poremećaja gornjeg respiratornog sustava te lokaliziranih tumora. Studija koja je određivanjem koncentracije serumskih proteina akutne faze istraživala ishod dva različita terapijska protokola

tijekom invazije pasa s *Leishmania infantum*, uspjela je predvidjeti recidive na temelju povišenih koncentracija ovih proteina (Martínez-Subiela i sur., 2003.). Recidive prilikom eksperimentalne invazije s *Trypanosoma brucei* na temelju koncentracije CRP-s odredili su Ndung'u i sur. (1991.).

Visoke koncentracije CRP-a su zabilježene prilikom invazije/infekcije s *Ehrlichia canis*, *Leishmania infantum* (Martínez-Subiela i Cerón, 2005.) babezioze (Ulutas i sur., 2005., Matijatko i sur., 2007.), leptospiroze (Yamamoto i sur., 1993.), generazirane demodikoze (Ulutas i sur., 2011.), kod akutnog oštećenja mukoze želuca (Otabe i sur., 2000.), parvovirusnog i hemoragičnog enteritisa (Nakamura i sur., 2008.), akutnog pankreatitisa, autoimune hemolitične anemije (Galezowski i sur., 2010.), piometre (Fransson i sur., 2007., Nakamura i sur., 2008.), autoimunog poliartritisa (Kjelgaard-Hansen i sur., 2006.), artritisa, glomerulonefritisa, alergija (Onishi i sur., 2000.), neoplazija (Shimada i sur., 2002., Tecles i sur., 2005.) te različitih kirurških trauma (Hayashi i sur., 2001., Nakamura i sur., 2008.).

Koncentracija CRP-a u pasa je značajan činitelj prilikom klasifikacije efuzije (izljeva) (Parra i sur., 2006.), kod diferenciranja piometre od cistične hiperplazije endometrija/mukometre (Fransson i sur., 2003.), a svoje mjesto nalazi i u laboratorijskim testovima za procjenu učinkovitosti liječenja pacijenata s upalnim bolestima crijeva (Engl. *Inflammatory bowel disease*, IBD) (Köster i sur., 2009.). S druge strane, neurološka stanja poput epilepsije, atlanto-aksijalne suplaksacije, hidrocefalusa i nekrotizirajućeg meningoencefalitisa, kao i endokrini poremećaji poput hipotiroidizma i hiperadrenokorticismu u većini slučajeva ne pokazuju povišene vrijednosti CRP-a (Nakamura i sur., 2008.).

Psi podvrgnuti kirurškom zahvatu ili inficirani s *Bordetella bronchiseptica* imali su najvišu koncentraciju CRP-a prvog dana od stimulusa; s druge strane, psi s

infekcijama prouzročnim intracelularnim mikroorganizmima, poput *Trypanosoma brucei* ili *Ehrlichia canis* imali su najviše koncentraciju CRP-a između 4. i 10. dana od invazije (Cerón i sur., 2005.).

Prednost proteina akutne faze nad leukogramom je dokazana u brojnim istraživanjima (Nakamura i sur., 2008., Cheng i sur., 2009.). Studija koja je evaluirala upalu u pasa, zabilježila je znatne promjene u koncentraciji proteina akutne faze, dok su promjene leukograma izostale (Cray i sur., 2009.). Isto tako, psi s idiopatskim poliartritisom su pozitivno reagirali na liječenje steroidima, što se očitovalo smanjenjem simptoma i znatnim smanjenjem koncentracije CRP-a, dok je leukogram ostao nepromijenjen (Ohno i sur., 2006.). U mačaka s pankreatitisom, koncentracija SAA-a je bila povećana s prvom pojavom simptoma, dok je leukogram bio normalan (Cray i sur., 2009.). Nestajanjem simptoma kod ovih mačaka koncentracija SAA se vratila u normalne vrijednosti, dok je broj leukocita tek počeo rasti. Ovakav nalaz je rezultat brzog porasta proteina akutne faze (nekoliko sati), u odnosu na duže vrijeme koje je potrebno za proliferaciju stanica koštane srži.

Određivanje proteina akutne faze smatra se pouzdanijim od određivanja sedimentacije eritrocita (SE). Prednost SE jest, osim jednostavnosti izvođenja, i činjenica da su laboratoriji odavno upoznati s ovom metodom. Unatoč tome, određivanje koncentracije CRP-a ima nekoliko prednosti. SE je indirektno mjerenje koncentracije proteina akutne faze i ovisi o veličini, broju i obliku eritrocita, kao i nekim sastojcima plazme, poput imunoglobulina. Zbog toga rezultati mogu biti neprecizni i navesti na pogrešne zaključke. Kada je prvi put uvedena kao metoda 1920. godine, SE je smatrana naprednom metodom. Danas kada postoji mogućnost direktnog određivanja fibrinogena ili koncentracije CRP-a, ova metoda se smatra zastarjelom.

Promjenu zdravstvenog stanja pacijenta u pravcu poboljšanja ili pogoršanja prati SE, međutim, to se odvija znatno sporije u usporedbi s promjenama koncentracije CRP-a. Prema istraživanju nekih autora do porasta SE dolazi tek 2 do 4 dana nakon porasta CRP-a (Paul i sur., 2011.). Isto tako, SE nije pouzdana metoda procjene upalnog stanja koje prati promijenjen ili smanjen broj eritrocita. U takvim slučajevima se u svrhu monitoringa upalnog stanja može koristiti CRP. Prednost CRP-a prema SE uočava se i činjenicom da se SE povećava sa starošću jedinke, dok koncentracija CRP-a ostaje nepromijenjena (Gabay i Kushner, 2001.). Naime, Jovanović (2004.) navodi tek blago povišenje koncentracije CRP-a u starijih osoba.

Broj istraživanja proteina akutne faze koji obuhvaća SAA je znatno manji, nego što je slučaj s CRP-om, koji je primarni protein akutne faze u pasa. Ipak, nekoliko studija se bavilo i određivanjem koncentracije SAA u različitim patološkim stanjima te je otkriveno znatno povećanje koncentracije u pasa inficiranih s *B. bronchiseptica* i parvovirusom (Cerón i sur., 2005.), dok je određivanje koncentracije SAA bilo manje osjetljivo prilikom identificiranja životinja invadiranih s *Leishmaniom*, u usporedbi s drugim proteinima akutne faze. Ipak, Eckersall (2006.) navodi znatno povećanje koncentracije SAA tijekom lišmanioze. Povezanost između serumske koncentracije SAA i amiloidoze je pronađena kod pasmine Shar Pei, ali još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (Eckersall, 2006.).

Novija istraživanja su pokazala da se povišena koncentracija SAA javlja s mnogim upalnim stanjima uključujući i kardiovaskularne bolesti (Chait i sur., 2005.). Tako je uočena korelacija koncentracije SAA s težinom koronarne arterijske ateroskleroze ljudi (Mezaki i sur., 2003.) i nekih kardiovaskularnih činitelja rizika poput pretilosti, inzulinske rezistencije,

dijabetesa i reumatoidnog artritisa (Wang i sur., 2008.). SAA i Hp određivani su u pasa s piometrom prije i poslije ovariohisterektomije. Najviše koncentracije SAA određene su unutar 24 sata od kirurškog zahvata, nakon čega su se postupno vraćale u prvobitne vrijednosti kod onih životinja koje nisu imale postoperativne komplikacije (Cray i sur., 2009.).

Koncentracije APP-a su važne za otkrivanje upalnog procesa životinja u kojih koštana srž ne može normalno odgovoriti na upalnu reakciju, kao što je slučaj kod mijelosupresije koja se javlja posljedično hemoterapeuticima ili za vrijeme leukemije (Cerón i sur., 2005.).

Općenito, povećanje koncentracije CRP-a i SAA-a, ali i ostalih pozitivnih proteina akutne faze (npr. Hp, AGP i Cp) može se odrediti prilikom većine akutnih i kroničnih infekcija/invazija (Cerón i sur., 2005.). Nadalje, opisana je korelacija između koncentracije APP-a i težine bolesti, pri čemu su serumske koncentracije APP-a znatno više kod teških patoloških stanja ili prilikom komplikacija (Matijatko i sur., 2002.) te u životinja s izraženim kliničkim znacima u usporedbi s onima u ljudi kod kojih bolest ima subklinički tijek (Martínez-Subiela i sur., 2002.).

Tijekom nekih patoloških stanja poput sistemskog eritemskog lupusa, skleroderme, Sjögrenovog sindroma i polimiozitisa, koncentracije CRP-a i SAA-a ostaju normalne ili tek neznatno povišene, uprkos prisustvu jake upale, koju prati i povišena vrijednost SE (Gabay i Kushner, 2001.).

## Indeks akutne faze

Neki su autori u goveda i svinja odredili takozvani „indeks akutne faze“ (Engl. *Acute phase index*, API), koji se koristi s ciljem prosuđivanja zdravstvenog stanja i odgovora na terapiju (Toussaint i sur., 2000., Martínez-Subiela i Cerón, 2005.). U pasa je API određen prilikom

invazije s *Leishmania infantum*. Određena su 2 različita API-a (Martínez-Subiela i Cerón, 2005.):

- Indeks-1 akutne faze, određen je omjerom pozitivnog i negativnog proteina akutne faze. Indeks je izračunat za svaki pozitivni protein akutne faze.

$$API = \frac{\text{Pozitivni APP (g/100 ml)}}{\text{Negativni APP (g/100 ml)}} \times 10^6$$

- Indeks-2 akutne faze je određen omjerom između dva pozitivna i jednog negativnog proteina akutne faze.

$$API = \frac{\text{Pozitivni APP (g/100 ml)} \times \text{Pozitivni APP (g/100 ml)}}{\text{Negativni APP (g/100 ml)}} \times 10^6$$

U radu Martínez-Subiela i Cerón (2005.) optimalni proteini za izračunavanje APP indeksa kod invazije pasa s *Leishmania infantum* su CRP i Cp, odnosno indeks  $\frac{CRP \times Cp}{Alb}$  je pokazao najveću specifičnost u usporedbi s ostalim izračunatim indeksima. Ovaj nalaz upućuje da bi izračunavanje API-a moglo poslužiti kao vrlo značajan biomarker za procjenu ranog odgovora na terapiju prilikom lišmanijoze.

## Sažetak

Odgovor akutne faze upalne reakcije očituje se povećanom sintezom specifičnih proteina poznatih pod nazivom proteini akutne faze. U proteine akutne faze ubrajaju se C-reaktivni protein, serumski amiloid A, haptoglobin, alfa-1-glikoprotein, fibrinogen,  $\alpha$  1 kiseli glikoprotein, ceruloplazmin i drugi. Ove proteine najvećim dijelom sintetiziraju hepatociti. U ovom preglednom radu praćene su vrijednosti koncentracija navedenih proteina akutne faze u različitim patoloških stanja pasa i ljudi. Dosadašnja istraživanja ukazuju na značenje ovih proteina pri dijagnosticiranju i praćenju tijeka i ishoda različitih bolesti.

**Ključne riječi:** odgovor akutne faze, C-reaktivni protein, serumski amiloid A, biomarkeri

## Literatura

1. BAHADURSINGH, S., K. BEHARRY, K. MAHARAJ, C. MOOTOO, P. SHARMA, J. SINGH, K. TEELUCKSINGH and R. TILLUCKDHARRY (2009): C-reactive protein: adjunct to cardiovascular risk assessment. *West Indian. Med. J.* 58, 551-555.
2. CERÓN, J. J., P. D. ECKERSALL and S. MARTÍNEZ-SUBIELA (2005): Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet. Clin. Pathol.* 34, 85-99.
3. CHAIT, A., C. Y. HAN, J. F. ORAM and J. W. HEINECKE (2005): Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J. Lipid. Res.* 46, 389-403.
4. CHENG, T., K. A. MATHEWS, A. C. G. ABRAMS-OGG and R. D. WOOD (2009): Relationship between assays of inflammation and coagulation: A novel interpretation of the canine activated clotting time. *Can. J. Vet. Res.* 73, 97-102.
5. CLEARFIELD, M. B. (2005): C-Reactive Protein: A New Risk Assessment Tool for Cardiovascular Disease. *JAOA* 105, 409-416.
6. CONNER, J. G., P. D. ECKERSALL, J. FERGUSON and T. A. DOUGLAS (1988): Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Res. Vet. Sci.* 45, 107-110.
7. CRAY, C., J. ZAIAS and N. H. ALTMAN (2009): Acute phase response in animals: A Review. *AALAS* 6, 517-526.
8. ECKERSALL, P. D. (2006): Acute phase proteins as biomarkers of disease in companion and laboratory animals. In: Proceedings of the Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists and American Society for Veterinary Clinical Pathology, Tucson, Arizona.
9. FESTA, A., R. P. TRACY and S. M. HAFFNER (2002): Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 51, 1131-1137.
10. FRANSSON, B. A., A. S. LAGERSTEDT, A. BERGSTROM, R. HAGMAN, J. S. PARK, B. P. CHEW, M. A. EVANS and C. A. RAGLE (2007): C-reactive protein, tumor necrosis factor  $\alpha$ , and interleukin-6 in dogs with pyometra and SIRs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 17, 373-381.
11. FRANSSON, B. A. and C. A. RAGLE (2003): Canine pyometra: An update on pathogenesis and treatment. *Compendium Small animal/exotics.* 25, 602-612.
12. GABAY, C. and I. KUSHNER (2001): Acute-phase proteins. *Encyclopedia of Life Science.*
13. GALEZOWSKI, A. M., E. C. R. SNEAD, B. A. KIDNEY and M. L. JACKSON (2010): C-reactive protein as a prognostic indicator in dogs with acute abdomen syndrome. *J. Vet. Diagn. Invest.* 22, 395-401.
14. GILLESPIE, S., C. DOW, J. RAYNES, R. BEHRENS, P. L. CHIODINI and MCADAM K. (1991): Measurement of acute phase proteins for assessing severity of *Plasmodium falciparum* malaria. *J. Clin. Pathol.* 44, 228-311.
15. GRANINGER, W., F. THALHAMMER, U. HOLLENSTEIN, G. M. ZOTTER and P. G. KREMSNER (1992): Serum protein concentrations in *Plasmodium falciparum* malaria. *Acta Trop.* 52, 121-128.
16. HAYASHI, S., T. JINBO and K. IGUCHI (2001): A Comparison of the Concentrations of C-Reactive Protein and alpha-Acid Glycoprotein in the Serum of Young and Adult Dogs with Acute Inflammation. *Vet. Res. Commun.* 25, 117-126.
17. IGUNJATOVIĆ, S. (2005): Određivanje visoko osjetljivog C-reaktivnog protein: klinički i analitički kvalitet. *Jugoslav. Med. Biohem.* 24, 85-93.
18. JAIN, S., V. GAUTAM and S. NASEEM (2011): Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J. Pharm. Bioall. Sci.* 3, 118-127.
19. JOVANOVIĆ, D. B. (2004): Klinički značaj određivanja serum-amiloida A. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 132, 267-271.
20. KJELGAARD-HANSEN, M., A. L. JENSEN, G. A. HOUSER, L. R. JESSEN and A. T. KRISTENSEN (2006): Use of Serum C-Reactive Protein as an Early Marker of Inflammatory Activity in Canine Type II Immune-Mediated Polyarthritis: Case Report. *Acta Vet. Scand.* 48, 9.
21. KÖSTER, L. S., M. VAN SCHOOR, P. N. THOMPSON, P. T. MATIJILA and M. KJELGAARD-HANSEN (2009): C-reactive protein in canine babesiosis caused by *Babesia rossi* and its association with outcome. *S. Afr. Vet. Ass.* 80, 87-91.
22. LEGOUFFE, E., C. RODRIGUEZ, M. C. PICOT, B. RICHARD, B. KLEIN, J. F. ROSSI and T. C. COMMES (1998): Reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma.* 31, 351-357.
23. MARTÍNEZ SUBIELA, S. and J. J. CERÓN (2005): Evaluation of acute phase protein indexes in dogs with leishmaniasis at diagnosis, during and after short-term treatment. *Vet. Med – Czech* 50, 39-46.
24. MARTÍNEZ SUBIELA, S., F. TECLES, J. J. CERÓN and P. D. ECKERSALL (2002): Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Vet. Rec.* 150, 241-244.
25. MARTÍNEZ-SUBIELA, S., L. J. BERNAL and J. J. CERÓN (2003): Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis during short-term treatment. *Am. J. Vet. Res.* 64, 1021-1026.
26. MATIJATKO, V., N. KUČER, R. BARIĆ-RAFAJ, J. FORŠEK, I. KIŠ, D. POTOČNJAK, G. RAZDOROV and V. MRLJAK (2002): CRP concentrations in dogs with uncomplicated babesiosis. In: Proceedings of the Third Colloquium on Food Safety and Acute phase Proteins. Doorn, Netherlands (55-56).
27. MATIJATKO, V., V. MRLJAK, I. KIŠ, N. KUČER, J. FORŠEK, T. ŽIVIČNJAK, Ž. ROMIĆ, Z. ŠIMEC and J. J. CERÓN (2007): Evidence of an acute phase response in dogs naturally infected with *Babesia canis*. *Vet. Parasitol.* 144, 242-250.
28. MEZAKI, T., T. MATSUBARA, T. HORI, K. HIGUCHI, A. NAKAMURA, I. NAKAGAWA, S. IMAI, K. OZAKI, K. TSUCHIDA, A. NASUNO, T. TANAKA, K. KUBOTA, M. NAKANO, T. MILDA and Y. AIZAWA (2003): Plasma levels of soluble thrombomodulin, C-reactive protein and serum amyloid A protein in the atherosclerotic coronary circulation. *Jpn. Heart J.* 44, 601-612.
29. NAKAMURA, M., M. TAKAHASHI, K. OHNO, A. KOSHINO, K. NAKASHIMA, A. SETOGUCHI, Y. FUJINO and H. TSUJIMOTO (2008): C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *J. Vet. Med. Sci.* 70, 127-131.
30. NDUNG'U, J. M., P. D. ECKERSALL and F. W. JENNINGS (1991): Elevation of the concentration

- of acute phase protein in dogs infected with *Trypanosoma brucei*. *Acta Trop.* 49, 77-86.
31. OHNO, K., Y. YOKOYAMA, K. NAKASHIMA, A. SETOGUCHI, Y. FUJINO and H. TSUJIMOTO (2006): C-reactive protein concentration in canine idiopathic polyarthritis. *J. Vet. Med. Sci.* 68, 1275-1279.
  32. ONISHI, T., H. INOKUMA, K. OHNO, S. SOEDA, K. NOGUCHI and K. SASAKI (2000): C-reactive protein concentrations in normal and diseased dogs – measured by laser nephelometric immunoassay. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.* 53, 595-601.
  33. OTABE, K., T. ITO, T. SUGIMOTO and S. YAMAMOTO (2000): C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally-induced acute gastric mucosal injury. *Lab. Anim.* 34, 434-438.
  34. PARRA, M. D., K. PAPASOULIOTIS and J. J. CERÓN (2006): Concentrations of C-reactive protein in effusions in dogs. *Vet. Rec.* 58, 753-757.
  35. PAUL, C., L. O. HANSSON, S. L. SEIERSTAD and K. KRIZ (2011): Canine C-Reactive Protein - A Clinical Guide. *LifeAssays AB Lund, Sweden Art. No: 40301-10* First edition.
  36. PETERSEN, H. H., J. P. NIELSEN and P. M. H. HEEGAARD (2004): Application of acute phase measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.* 35, 163-187.
  37. RUSH, J. E., N. D. LEE, L. M. FREEMAN and B. BREWER (2006): C-reactive protein concentration in dogs with chronic valvular disease. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 635-639.
  38. SASAKI, K., I. FUJITA, Y. HAMASAKI and S. MIYAZAKI (2002): Differentiating between bacterial and viral infection by measuring both C-reactive protein and 2'-5'-oligoadenylate synthetase as inflammatory markers. *J. Infect. Chemo.* 8, 76-80.
  39. SERIN, G. and P. A. ULUTAS (2010): Measurement of serum acute phase proteins to monitor postoperative recovery in anaestrous bitches after ovariohysterectomy. *Vet. Rec.* 166, 20-22.
  40. SHIMADA, T., Y. ISHIDA, M. SHIMIZU, M. NOMURA, K. KAWATO, K. IGUCHI and T. JINBO (2002): Monitoring C-reactive protein in beagle dogs experimentally inoculated with *Ehrlichia canis*. *Vet. Res. Commun.* 26, 171-177.
  41. SINGH, U. K., A. K. PATWARI, R. K. SINHA and R. KUMAR (1999): Prognostic value of serum C-reactive protein in Kala-azar. *J. Trop. Pediat.* 45, 226-228.
  42. TECLES, F., E. SPIRANELLI, U. BONFANTI, J. J. CERÓN and S. PALTRINIERI (2005): Preliminary Studies of Serum Acute-Phase Protein Concentrations in Hematologic and Neoplastic Diseases of the Dog. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 865-870.
  43. TOUSSAINT, M. J. M., P. D. ECKERSALL, M. ALAVA, F. MADEC, R. H. MELOEN and E. GRUYS (2000): Acute phase proteins assays as tool in assessment of health in pigs. In: *Proceedings from IX Congress of International Society of Animal Clinical Biochemistry, Toulouse, France, Revue de Médecine Vétérinaire* (151, 780).
  44. ULUTAS, B., G. BAYRAMLI, P. A. ULUTAS and T. KARAGENC (2005): Serum Concentration of some Acute Phase Proteins in Naturally Occurring Canine Babesiosis: A Preliminary Study. *Vet. Clin. Pathol.* 34, 144-147.
  45. ULUTAS, B., K. URAL and P. A. ULUTAS (2011): Acute phase response with special reference to C-reactive protein in dogs with generalized demodicosis. *Acta Sci. Vet.* 39, 980.
  46. VAN DER MEER, V., A. K. NEVEN, P. J. VAN DEN BROEK and W. J. J. ASSENDELFT (2005): Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ.* doi:10.1136/bmj.38483.478183.EB
  47. WANG, X., H. CHAI, Z. WANG, P. H. LIN, Q. YAO and C. CHEN (2008): Serum amyloid A induces endothelial dysfunction in porcine coronary arteries and human coronary artery endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, H2399-H2408.
  48. YAMAMOTO, S., T. SHIDA, S. MIYAJI, H. SANTSUKA, H. FUJISE, K. MUKAWA, E. FURUKAWA, T. NAGAE and M. NAIKI (1993): Changes in Serum C-Reactive Protein Levels in Dogs with various Disorders and Surgical Traumas. *Vet. Res. Commun.* 17, 85-93.

## C-Reactive Protein and Serum Amyloid A as Biomarkers for Canine and Human Diseases

Nejra HADŽIMUSIĆ, DVM, PhD, Assistant Professor, Faculty of Veterinary Medicine University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

The acute phase response of inflammatory reaction is manifested by increased synthesis of specific proteins known as acute phase proteins. Acute phase proteins include the C-reactive protein, serum amyloid A, haptoglobin, alpha-1-glycoprotein, fibrinogen, alpha 1 acid glycoprotein, ceruloplasmin and others. These proteins are mostly synthesised by the hepatocytes. This review article outlines

the concentration values of these acute phase proteins monitored in pathological conditions in dogs and humans. Recent studies indicated the significance of these proteins for diagnosis and monitoring the course and outcome of different diseases.

**Key words:** *Acute phase response, C-reactive protein, Serum amyloid A, Biomarkers*