

## İnfeksiyon ve Kanserde C-Reaktif Protein

**Uz.Dr. Nuray BÜYÜKBERBER\***  
**Uz.Dr. Alper SEVİNÇ\*\***

### İNFeksiYON VE KANSERDE C-REAKTİF PROTEİN

İnfeksiyon, malignite veya travmaya karşı vücutta sistemik fizyolojik veya metabolik kompleks bir cevap vardır. Bu reaksiyonların amacı doku hasarını azaltmak, infektif organizmaları izole etmek ve ortadan kaldırmak ve tamir mekanizmalarını aktive etmektir<sup>1,2</sup>. Akut faz cevabı, ateş, lökositöz ve bazı plazma proteinlerinin düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde akut faz cevabı alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtır. Bu nedenle akut faz reaktanlarının monitörizasyonu hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir kriter sağlar<sup>1,2,3,4</sup>. C-reaktif protein (CRP), akut faz reaktanı gibi davrandığı tespit edilen ilk proteindir. İlk kez pnömokokların somatik C-polisakkaridlerine bağlanıp presipite ettiği tespit edildiği için bu isim verilmiştir<sup>2</sup>. CRP, yapısında fosfokolin bulunduran fosfolipid, bazı plazma proteinleri ve apoptotik veya hasarlı plazma membranlarına bağlanır, fakat sağlam hücreye bağlanmaz. Ek olarak CRP hücrelerin ölümü veya hasarı ile ortaya çıkan bazı küçük ribonükleoprotein partiküllerini de spesifik olarak bağlar fakat diğer in-sutu komplemanlara bağlanmaz. Çeşitli ligandlarına bağlanmış CRP, klasik kompleman pathway'ini aktive edebilir ve inflamasyonu tetikler. CRP'nin en anlamlı biyolojik fonksiyonu hücrel artıkları böylece tanıtmak ve bunların güvenle temizlenmesini uyarmaktır denilebilir. Deneysel çalışmalarda CRP'nin fosfokolin eksprese eden pnömokoklar ve *Haemophilus influenzae* enfeksiyonlarına karşı primitif defans mekanizması olarak rol alabileceği gösterilmiştir<sup>4,5</sup>. Ek olarak, CRP'nin in-vivo polimorfik migrasyon ve

\*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

\*\*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, GAZİANTEP

infiltrasyonu suprese edici kapasitesi anti-inflamatuar etki sağlayabilir<sup>6,7</sup>. Buna karşın, CRP, dokuda hasar yapıcı bir potansiyele de sahiptir. CRP'nin proinflamatuar etkisi ve bağladığı fosfolipid ve lipoproteinler proatherojenik olabilir. Ayrıca CRP'nin makrofajlardan salınımını uyardığı doku faktörleri de protrombotik olabilirler<sup>8</sup>.

CRP normal sağlıklı insanlarda eser bir proteindir. Normal değeri 0.3-1.7 mg/L arasında olup ortalama 0.8 mg/L'dir. Kadın ve erkekler arasında veya yaşla CRP düzeyleri değişmemektedir. CRP yenidoğanda düşük iken birkaç gün içinde erişkin değerlerine yükselir. Seri çalışmalarda 3 mg/L üzerindeki CRP değerlerinin normal olmadığı, bu kişilerde açık olmasa bile subklinik bir patolojinin olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı gibi görünen kişilerdeki yüksek CRP düzeyleri ateroskleroz veya osteoartrit gibi sık görülen fakat subklinik kalan patolojilerle ilgili olabilir<sup>1,2,3,9</sup>.

Sağlıklı kişilerde serum konsantrasyonları çok düşük olduğu halde immün yeterli hastalarda akut faz cevabının başlamasıyla serum CRP konsantrasyonu hızla yükselir ve 24 saat içinde 1000 kat artabilir<sup>2</sup>. Akut myokard infarktüsü, travma veya cerrahi gibi akut ciddi bir uyarıdan 48 saat sonra 300 mg/L'i aşabilir. Aynı şekilde komplike olmayan bir injurinin veya infeksiyonun etkili tedavisi de CRP konsantrasyonunu etkili şekilde aynı hızla düşürür<sup>1,2,3,9,10</sup>.

CRP'nin değişme hızı ve artış oranları serum amiloid A proteini dışındaki diğer akut faz reaktanlarından farklıdır. Serum amiloid A proteini CRP'e benzer davranır. CRP'nin sirkülasyondaki yarılanma zamanı 19 saattir ve akut faz cevabı veya ona neden olan olay devam ettikçe yüksekliğini korur. Pıhtılaşma faktörleri, kompleman proteinleri, proteinaz inhibitörleri ve transport proteinleri gibi öteki akut faz reaktanlarının aksine CRP, lokal olarak sekestre edilmez, tüketilmez, fragmente olmaz veya kompleks oluşturmaz. Bu aynı zamanda CRP'nin dolaşımdaki miktarını belirleyen en önemli faktörün onun sentez hızı olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle serum CRP düzeyi akut faz uyarısının yaygınlığını ve aktivitesini çok iyi yansıtır<sup>1,2,3,5,6</sup>. Bu

özelliği klinik pratikte en sık kullanılan akut faz reaktanı olarak tercih edilmesini sağlamaktadır. İlaçlar veya öteki tedaviler hastalık sürecini etkilemek dışında serum CRP düzeyini etkilemezler. Sadece siklosporin ve steroid kombinasyonu renal allograft rejeksiyonuna CRP cevabını baskılar. Karaciğerden sentezlenen bir protein olması nedeniyle ciddi hepatosellüler yetmezlikte sentezinin bozulması da serum CRP düzeyini etkiler<sup>1,2,3,5,7,9</sup>.

Enfeksiyonların, major travmaların, inflamatuvar hastalıkların, ve malignitelerin çoğu yüksek CRP düzeyleriyle birlikte dir. Bu nedenle CRP üretimi non-spesifik bir cevap olarak tanısal amaçlı olarak kullanılamaz. Ancak CRP tam bir klinik değerlendirme ışığında hastanın değerlendirmesinde ek yararlar sağlar<sup>1,2,3,5,9</sup>. Tablo 1'de görüleceği gibi CRP genellikle birçok hastalığın yaygınlık ve aktivitesini gösterir.

**Tablo I. Serum CRP artışı ile birlikte olan hastalıklar.**

Enfeksiyonlar	
Enfeksiyonların allerjik komplikasyonları	Romatizmal ateş Eritema nodosum leprosum
İnflamatuvar hastalıklar	Romatoid artrit Juvenil kronik artrit Sistemik vaskülitler Polimyalgia romatika Reiter hastalığı Crohn hastalığı Ailevi Akdeniz ateşi
Nekroz	Myokard infarktüsü Tümör embolizasyonu Akut pankreatit
Travma	Cerrahi girişim Yanıklar Kırıklar
Malign neoplazmlar	Lenfoma, Hodgkin hastalığı Karsinoma, sarkoma

CRP gibi ateş de vücudun inflamasyona bir cevabıdır ve hastanın klinik takibinde çok önemli bir parametredir. Ateşe neden olan sitokinler CRP

üretimini de tetikler ve bu nedenle ateş ile CRP arasında bir ilişki vardır. Ancak CRP'nin termoregülasyon değişikliklerine çok sıkı ayak uydurmadığı bilinmektedir. Bu nedenle CRP konsantrasyonu ile vücut ısısından çok altta yatan uyarının ilişkisi ön plandadır. Ayrıca vücudun inflamasyona cevabının bozulduğu immunsuprese, yaşlı ve yenidoğanlarda da ateşin yokluğuna karşın CRP cevabı vardır<sup>11,12,13</sup>.

CRP insan serumunda son derece stabil bir proteindir. Aseptik koşullarda, 4°C'de 3 yıldan daha uzun bir süre immünreaktivitesinde değişiklik göstermeksizin saklanabilir. Hemolizsiz ve kontamine edilmemiş kan örneği birkaç saat içinde santrifüj edilmelidir. Aynı gün değerlendirilecek serum örnekleri oda ısısında bekletilebilir. Ertesi günü bekleyecek örnekler 4°C'de bekletilirken daha uzun süreli saklanacak örnekler dondurulmalıdır<sup>5,6</sup>.

CRP günümüzde çoğu otomatize edilmiş, ticari kitleri bulunan ve bir çoğu Amerika FDA kurumunca (Food and Drug Administration-USA) onaylı chemiluminescent enzyme immunometric assay (IMMULITE), immunoradiometric assay, latex-enhanced turbidimetric immunoassay, immunoluminometric assay, automated high-sensitivity nephelometric CRP assay (BN II), automated microparticle capture enzyme immunoassay (IMx assay) yöntemleriyle yüksek duyarlılıkta ölçülebilmektedir.

### **CRP ve İnfeksiyon**

Sistemik mikrobiyal infeksiyonların çoğu yüksek serum CRP düzeyleri ile birlikte. Genellikle serum CRP konsantrasyonları ile hastalığın ciddiyeti ve tedaviye cevabı arasında mükemmel bir korelasyon vardır. Minör veya lokalize düşük grade'li enfeksiyonlar CRP üretimini uyaramaz. Akut sistemik Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyel infeksiyonlar CRP üretimini en çok uyaran infeksiyonlardır. Sistemik fungal infeksiyonlar özellikle immun yetmezlikli hastalarda yüksek CRP düzeyleri ile birlikte. Ancak tüberküloz, lepra gibi kronik bakteriyel infeksiyonlar daha az bir CRP artışıyla birlikte. Komplike olmayan viral enfeksiyonlarda CRP çok hafif yükselebilir veya

yükselmez. Bu hastalardaki belirgin CRP yükselmeleri sekonder bakteriyel bir infeksiyonu akla getirmelidir. İmmun suprese hastalardaki sistemik *Cytomegalo* virus veya *Herpes simplex* virus infeksiyonları belirgin CRP cevabına neden olabilirler. Paraziter infeksiyonlara CRP cevabı konusunda yeterli bilgi yoktur. Fakat malarya özellikle *P. falciparum* infeksiyonları, ayrıca immünsuprese hastalarda pneumocystis ve toxoplasma infeksiyonları yüksek CRP düzeyleri ile birlikte dir<sup>5,13,14</sup>.

CRP değerleri hastanın immunolojik durumuna göre değişiklikler gösterebilir. Bakteremi sırasında immün yeterli çocuklarla lösemili çocuklar arasında CRP düzeylerindeki artışın benzer olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>. Daha önceki çalışmalarda lösemili hastalardaki 100 mg/L eşik değerinin üzerindeki CRP artışlarının nötropenik hastalarda bile nonviral infeksiyonların güçlü bir göstergesi olduğu bildirilmiştir<sup>11,16,17,18</sup>.

Uygun ve yeterli antibiyotik tedavisi ile CRP'nin 24 saat içerisindeki hızlı düşüşü prognostik bir değer taşır ve objektif olarak ortaya konulmamış infeksiyonun tanısını destekler. CRP'nin normale dönüşü genellikle infeksiyonun tedavi edildiğini gösterir ve antimikrobiyal tedavinin sonlandırılması için bir fikir verebilir<sup>13</sup>. Ek olarak immünsuprese ve özellikle nötropenik hastalarda antibiyotik tedavisinin bitiminde hala sebat eden CRP yüksekliği relaps veya rekürrens infeksiyonun ön habercisi olabilir<sup>13,14,15,16,17,18,19,20</sup>.

Bakteriyel bir infeksiyonun abse formasyonu gibi komplike hale gelmesi veya antibiyotik tedavisiyle tam eradike edilememesi durumunda CRP yüksek kalabilir veya hızlı düşüş yerine yavaş ve lineer bir düşüş trendine girebilir. Böyle bir durumda antibiyotiklerin dozajı, mikroorganizmalar için duyarlılığı veya infeksiyon dışında altta yatan malignite gibi başka bir patolojinin varlığı düşünülmeli ve sorgulanmalıdır. Ciddi bakteriyel infeksiyonların veya postoperatif ispat edilmiş infeksiyonların antibiyotik ile tedavisi sırasında CRP'nin dört gün boyunca yüksek kalması antibiyotik tedavisinin başarısız olduğunun önemli bir göstergesi sayılmaktadır<sup>13,16,19,20</sup>.

### CRP ve Kanser

Kanser hastasında infeksiyon tanısında CRP nin kullanılması altta yatan malignite nedeniyle oldukça karışıktır. Çünkü altta yatan malignite zaten hepatositlerden CRP sentezini artırmaktadır. Özellikle yaygın ve metastatik olmak üzere malign tümörlerin çoğunda akut faz cevabı olarak CRP yükselir<sup>21</sup>. Epitelial over kanserinde, metastatik renal kanserde, ileri evre pankreas kanserinde, kolorektal kanserde, non-Hodgkin lenfomada, meme kanserinde tedavi öncesi ve sonrası takipte yüksek CRP değerlerinin kötü prognozun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir<sup>22,23,24,25,26</sup>. Prostat karsinomu, mesane karsinomu gibi bazı malignitelerde CRP düzeyi ile tümör yükü ve prognoz arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Meme kanserinde ise CRP'nin prognostik yada prediktif değeri olmadığı gösterilmiştir<sup>27</sup>. Nötropenik olmayan solid tümörlü hastalarda CRP'nin bir infeksiyon markeri olabileceği konusunda ise çok az çalışma vardır. Özellikle nötropenik olmayan kanser hastasında araya giren infeksiyonların değerlendirilmesinde CRP'nin mutlak değeri altta yatan malignite nedeniyle tam tanımlanamamıştır. Sitotoksik tedavilerin tümör yıkımına bağlı olarak CRP düzeylerini hafifçe yükselttiği tespit edilmiştir<sup>28</sup>. Ayrıca CRP, malignitenin progresyon veya regresyonunu göstermede diğer tümör belirleyicileri kadar duyarlıdır. Ancak non-spesifik bir akut faz reaktanı olması nedeniyle tanı ve takipteki değeri dikkatli ele alınmalıdır.

### Kaynaklar

1. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74.
2. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982;389:39.
3. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl J Med* 1999;340:448.
4. Hack CE, Wolbink GJ, Schalkwijk C, Speijer H, Hermens WT, van den Bosch H. A role for secretory phospholipase A2 and C-reactive protein in the removal of injured cells. *Immunol Today* 1997;18:111.

5. Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Internal Med* 1992;37:313.
6. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141.
7. Baumann H, Gaudie J. Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol Biol Med* 1990;7:147.
8. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513.
9. Morley JJ, Kushner. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci* 1982;389:406-418.
10. Volanakis J. Acute phase proteins in rheumatic disease. In: Koopman W (ed.) *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997:p505.
11. Gozzard DI, French EA, Blecher TE, Powell RJ. C-reactive protein levels in neutropenic patients with pyrexia. *Clin Lab Haematol* 1985;7:307.
12. Grutzmeier S, von Schenck H. C-reactive protein during chemotherapy for acute leukemia with special reference to non-infective causes of fever. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1986;3:71.
13. Hansson LO, Lindquist L. C-reactive protein: its role in the diagnosis and follow-up of infectious diseases. *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:196.
14. Peltola H, Holmberg C. Rapidity of C-reactive protein in detecting potential septicemia. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:374.
15. Peltola H, Saarinen UM, Siimes MA. C-reactive protein in rapid diagnosis and follow-up of bacterial septicemia in children with leukemia. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:370.
16. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995;21:114.
17. Rose PE, Johnsdon SA, Meakin M, Mackie PH, Stuart J. Serial study of C-reactive protein during infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1981;34:263.
18. Mackie PH, Crockson RA, Stuart J. C-reactive protein for rapid diagnosis of infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1979;32:1253.
19. 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.

20. Rintala E, Irlala K, Nikoskelainen J. Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol* 1992;11:973.
21. Weinstein PS, Skinner M, Sipe JD, Lokich JJ, Zamcheck N, Cohen AS. Acute-phase proteins or tumour markers: the role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases. *Scand J Immunol* 1984;19:193.
22. Kodama J, Miyagi Y, Seki N, Tokumo K, Yoshinouchi M, Kobashi Y, Okuda H, Kudo T. Serum C-reactive protein as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gyn* 1999;82:107.
23. Fujikawa K, Matsui Y, Oka H, Fukuzawa S, Takeuchi H. Serum C-reactive protein level and the impact of cytoreductive surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urology* 1999;162:1934.
24. Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, Carter DC. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1995;75:2077.
25. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;176:335.
26. Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, Commes T. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leukemia Lymphoma* 1998;31:351.
27. Heys SD, Ogston KN, Simpson WG, Walker LG, Hutcheon AW, Sarkar TK, Eremin O. Acute phase proteins in patients with large and locally advanced breast cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy: response and survival. *Int J Oncol* 1998;13:589.
28. Milroy R, Shapiro D, Shenkin A, Banham SW. Acute phase reaction during chemotherapy in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1989;59:933.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Nuray BUYUKBERBER  
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
Moleküler Bakteriyoloji Laboratuvarı  
Gaziantep/TURKIYE  
Tel: +90 342 3601314  
Fax: +90 342 3601617  
E-mail: [buyukberber@gantep.edu.tr](mailto:buyukberber@gantep.edu.tr)