

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ ОДРЕЂИВАЊА СЕРУМ-АМИЛОИДА А

Дијана Б. ЈОВАНОВИЋ

Институт за урологију у нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Серум-амилоид А (SAA) је протеин акутне фазе прве класе, а пронађен је пре око четвртине века. Његова концентрација у серуму варира у зависности од општег стања болесника, активности болести, односно терапије коју добија. Концентрација SAA расте благо до значајно (100-1000 mg/l) код бактеријских и гљивичних инфекција, инвазивних малигних болести и повреда ткива у акутном инфаркту миокарда и аутоимунским болестима као што су реуматоидни артритис и васкулитис. Благо повећање (10-100 mg/l) је често код вирусних инфекција, системског еритемског лупуса, локализованог запаљења или ткивног оштећења код циститиса или инфаркта мозга. SAA као сензитивни, неинвазивни параметар почео је да се користи код трансплантације органа где су потребне рана и тачна дијагноза и правовремена примена терапије. Осим код одбацивања трансплантираног бубрега, SAA се користи и код одбацивања јетре, симултане трансплантације панкреаса и бубрега и трансплантације костне сржи (акутне тзв. *graft vs. host disease*). Комбиновано одређивање С-реактивног протеина (CRP) и SAA може пружити важне информације код акутног одбацивања трансплантираног бубрега. Стандардна имunosупресивна терапија са циклоспорином и преднизолоном значајно супримира акутни фазни одговор CRP, како за саму операцију трансплантације, тако и за акутно одбацивање, међутим, не и одговор на инфекције. Супротно томе, одговор SAA на саму операцију трансплантације, акутно одбацивање и инфекцију постоји и поред примене циклоспорина и стероида. Ово различито понашање SAA у односу на CRP код болесника код којих се примењују циклоспорини помаже у раздвајању инфекције и одбацивања. И поред тога што су и CRP и SAA сензитивни и брзи реактанти, њихове концентрације у серуму не могу бити од дијагностичког значаја саме за себе, већ у комбинацији са одређивањем концентрације креатинина у серуму и клиничком сликом, када пружају значајне информације, како за постављање дијагнозе, тако и за одређивање терапије.

Кључне речи: серум-амилоид А, инфекције, одбацивање транспланта, одбацивање бубрега, имunosупресивна терапија.

УВОД

Протеини акутне фазе су значајни индикатори присуства, интензитета и трајања инфекције, запаљењских и исхемијских процеса [1]. Они се користе за постављање дијагнозе, прогнозирање исхода и контролу успеха лечења. Стимулуси за синтезу протеина акутне фазе могу бити инфекција, повреда ткива, хемијска или физичка траума или неоплазма [2, 3].

Синтеза протеина акутне фазе повећава се на рачун синтезе албумина. Време потребно за пораст концентрације протеина који се може открити, или максимални пораст, разликује се код различитих протеина акутне фазе [4]. После појаве запаљењских стимулуса, цитокини као интерлеукин 1 (IL-1), интерлеукин 6 (IL-6) и фактор некрозе тумора α (TNF- α) повећавају се после два-три сата [2] и најјачи су стимулуси за синтезу протеина акутне фазе у хуманим хепатоцитима уз онкостатин М, леукемијски инхибитори фактор и цилијарни неутрофилни фактор [4]. Серум-амилоид А (SAA) и С-реактивни протеин (CRP) почињу да расту после 3-6 сати, достижу максимум за два-три дана, враћају се на базалне вредности за пет до седам дана и представљају одговор акутне фазе прве класе. Касније се појављују и други протеини који представљају одговор акутне фазе, као што су α_1 антитрипсин, α_1 антихимотрипсин, α_1 кисели гликопротеин, церулоплазмин и хаптоглобин, који постижу свој врхунац за три до пет дана [2]. Поред ових, треба поменути и фибриноген, друге инхибиторе протеиназа, компоненте комплемента, протеине коагулације и хемопексин, који припадају хуманим протеинима акутне фазе [4].

Следећа класификација заснива се на величини промене концентрације протеина акутне фазе у плазми [5]:

- група 1 – протеини са променама до два пута изнад нормалних вредности, као што су комплемент С3 и церулоплазмин;
- група 2 – протеини са повећањем између два и десет пута изнад нормалних вредности, као што су фибриноген и хаптоглобин;
- група 3 – протеини као што су SAA и CRP, који могу достићи вредности и неколико стотина пута веће у односу на нормалне вредности у акутном запаљењу [2].

СЕРУМ-АМИЛОИД А

Серум-амилоид А је пронађен пре око четвртине века као компонента плазме која дели антигеност са амилоидом АА, главном фибриларном компонентом у реактивним депозитима амилоида АА [6]. Иако је његова права биохемијска природа нејасна, скорије је утврђено да се концентрација овог једињења плазме повећава у запаљењским стањима. SAA је идентификован као аполипопротеин липопротеина високе густине (HDL) [7]. У пракси се обраћа пажња на SAA не само као на фибрилогени прекурсор код АА амилоидозе, већ и на његову улогу у запаљењским реакцијама, метаболизму липопротеина или атерогенези [8-10]. Упркос чињеници да је користан маркер запаљења, SAA се не употребљава у рутинским клиничким тестовима, што је последица техничких потешкоћа [2].

Структура

SAA, полиморфни протеин, састоји се од неколико генетски детерминисаних изотопа [8]. Код људи постоје три изотопа у плазми: SAA-1, SAA-2 и SAA-4. Ген који кодира SAA-3 није изражен [11]. SAA-1 и SAA-2 су плазма-прекурсор амилоидних фибрила, понашају се као реактанти акутне фазе у плазми и изражавају се као SAA. SAA-1 има три (α , β , γ), а SAA-2 две (α , β) најчешће алелске варијанте [12]. SAA акутне фазе је једноланчани полипептид са 104 аминокиселинских остатака коме често недостаје аминотерминални аргинин као последица посттранслацијских промена. SAA-4 је саставни део аполипопротеина HDL и не понаша се као реактант акутне фазе, а како је његова концентрација десет пута већа од SAA акутне фазе, потребно га је избећи у мерењу.

Синтеза и метаболизам

Механизми којима запаљењски стимулус индучују синтезу SAA предмет су бројних студија у последње време. Синтеза SAA у различитим ткивима стимулирана је запаљењским цитокинима, као што су IL-1, IL-6 и TNF- α [13]. Највећа количина SAA плазме настаје у јетри. Претходна истраживања су показала ванбубрежну синтезу SAA [14], али су његова количина и биолошки значај непознати. Одмах по ослобађању SAA из ћелија он се везује за HDL и тако циркулише. Из циркулације брзо нестаје – његов полуживот код мишева је 30-50 минута [15] – брже него аполипопротеин A-1 (*apo-A1*), главни протеински састојак HDL. Фагоцитне ћелије могу везати или фагоцитовати SAA заједно са HDL, а лизозомска протеиназа га може разградити. Да ли извесни део SAA остаје у ткивима и наставља да функционише независно од HDL није познато [2].

Серум-амилоид A у клиничкој пракси

Концентрација SAA код здравих особа је нижа од 10 mg/l (код већине је нижа од 3 mg/l), не зависи од пола, али је код старијих лако повишена [16]. Његова концентрација у серуму варира у зависности од општег стања болесника, активности болести, односно терапије коју добија, а битна је и разлика у концентрацији SAA у односу на претходни дан [17]. Концентрација SAA може бити повишена до неколико хиљада милиграма по литру у зависности од јачине инфекције. Свако запаљењско стање, као што су инфекција, траума или инвазивне малигне болести, могу узроковати повећање концентрације SAA у плазми. Међутим, постоје варијације у концентрацији у зависности од поремећаја. Тако, концентрација SAA расте благо до значајно (100-1000 mg/l) код бактеријских [18] и гљивичних инфекција, инвазивних малигних болести, повреда ткива у акутном инфаркту миокарда и аутоимунским болестима као што су реуматоидни артритис и васкулитис. Благо повећање (10-100 mg/l) је често код вирусних инфекција, системског еритемског лупуса, локализоване

инфламације или ткивног оштећења код циститиса или инфаркта мозга. Пораст концентрације SAA до високих вредности код ових болести може указати на истовремену бактеријску инфекцију и озбиљније оштећење ткива [2].

Серум-амилоид A и инфекција

Бактеријске инфекције су често јачи стимулус за синтезу протеина акутне фазе него вирусне или паразитске инфекције. Код вирусних инфекција, као што су богиње, заушке, цитомегаловирусна инфекција, инфлуенца, параинфлуенца, респирациона синцицијална вирусна инфекција и асепсисни менингитис, концентрације SAA су ниже од 100 mg/l [19]; само код аденовирусне инфекције утврђено је повећање до 141 mg/l [20]. Значајно више концентрације утврђене су код Кавасакијеве (*Kawasaki*) болести (1630 mg/l), док је код већине деце са вирусним хепатитисом B и C концентрација SAA скоро нормална [19].

Ниво SAA у серуму повећан је и код бројних хроничних запаљењских и малигних болести које могу претходити амилоидози [21]. Ове запаљењске болести су: реуматоидни артритис, јувенилни хронични артритис и анкилозирајући спондилитис, псоријатична артропатија, Рајтеров (*Reiter*) синдром, Стиллова (*Still*) болест одраслих, Бехчетов (*Behçet*) синдром и Кронова (*Crohn*) болест. Неоплазме удружене са SAA пореклом из амилоида су Хочкинова (*Hodgkin*) болест, карцином бубрега и леукемија власстих ћелија (*hairy cell leukemia*). Концентрација SAA на почетку болести код неоплазми има прогностички значај: ниже вредности имају бољу прогнозу [4].

SAA је једини протеин акутне фазе који може да диференцира бактеријске и гљивичне инфекције од грознице неинфективног узрока. SAA има највећу амплитуду и најбржи одговор на инфекцију, али веома малу амплитуду на пирексију непознатог узрока [17].

Код болесника са бактеријским инфекцијама и CRP је користан показатељ запаљења, али за вирусне инфекције није утврђен такав показатељ. Вирусне инфекције узрокују слаб одговор CRP, тако да се пораст концентрације CRP користи за одвајање бактеријских од вирусних инфекција [22].

Улога серум-амилоида A у атерогенези

Неке студије наглашавају улогу запаљењских процеса у патогенези атеросклерозе, па самим тим и улогу одређивања концентрације SAA. Ендотелне ћелије експресијом адхезионих молекула одређују тип леукоцита који улазе у субендотелијум. Експериментални подаци су потврдили да је оксидативни стрес и активирање инфламационих гена основни механизам у стварању аортне „масне пруге” (*fatty streak*) [4, 23].

Серум-амилоид A и старе особе

Према мишљењу неких аутора, пораст концентрација SAA код здравих особа није зависио од го-

дина [4], међутим, има и оних који налазе благи пораст SAA код старијих особа [16]. Код осамдесетогодишњака с окултним запаљењским или неопластичним болестима нађене су високе концентрације SAA [21, 24].

Хогарт (*Hogarth*) и сарадници [25] описују SAA и CRP као прогностичке маркере код старих особа, нарочито код старијих од 69 година. Специфични знаци и симптоми су често одсутни код ових болесника, тако да стандардне лабораторијске анализе често нису од велике помоћи. Одређивање CRP као маркера инфекције код старијих болесника боље је од мерења других протеина акутне фазе и седиментације еритроцита. Међутим, SAA има већу амплитуду и вероватно бржи скок од CRP. Могло би се рећи да за старе болеснике важи да:

- високе почетне вредности и максимум CRP и SAA говоре о озбиљном органском обољењу и предвиђају лошију прогнозу, мада SAA не предвиђа смртни исход;
- почетне и максималне вредности CRP су биле значајно више код болесника који су умрли него код преживелих;
- повишене вредности CRP и SAA утичу на дужину боравка у болници и рану поновну хоспитализацију;
- повишен SAA био је већи код болесника са инфекцијама него са другим болестима, што није случај са CRP.

Серум-амилоид А као показатељ одбацивања транспланта

Рана и тачна дијагноза одбацивања транспланта код трансплантације органа је значајна због правремене примене терапије. Мори (*Maury*) и сарадници [26-28] су још почетком осамдесетих година прошлог века препоручили одређивање SAA као сензитивног, неинвазивног параметра за време одбацивања трансплантираног бубрега. Касније су и други аутори потврдили ове налазе [29, 30]. Концентрација SAA се повећава код 97% епизода одбацивања, достижући веће вредности код ирверзибилног него код реверзибилног одбацивања [26]. У скоројјој проспективној анализи десет различитих дијагностичких процедура за одређивање функције графта, SAA је наведен као један од најранијих предиктора одбацивања [30].

Осим одбацивања трансплантираног бубрега, када је неопходно дневно одређивање SAA, он се може користити као сензитивни показатељ и код одбацивања јетре [31, 32], али и истовремене трансплантације панкреаса и бубрега [18]. Концентрација SAA се повећава код трансплантације костне сржи код акутне тзв. *graft vs. host disease*, док је код хроничне нема [4, 33].

Како системске бактеријске инфекције дају јак одговор акутне фазе, то само одређивање SAA не омогућава разликовање акутног одбацивања од системске, бактеријске инфекције [18]. Тако је поред SAA потребно одређивати и неке друге показатеље одбацивања, односно инфекције.

Серум-амилоид А као показатељ акутног одбацивања трансплантираног бубрега

Надгледање болесника са трансплантираним бубрегом захтева рано препознавање и адекватну терапију одбацивања транспланта. Поред директног праћења функције бубрега, проучавани су различити потенцијални показатељи одбацивања у серуму и урину, али ниједан није био и високоспецифичан и високосензитиван [34]. Међутим, постоје докази да високосензитивни главни протеини акутне фазе – CRP [35-37] и SAA [27, 28, 38] – могу пружити важне информације код акутног одбацивања трансплантираног бубрега. Пре увођења циклоспорина, CRP је могао пружити важне информације по питању одбацивања. Међутим, доказано је да стандардна имуносупресивна терапија циклоспорином и преднизолоном значајно супримира пораст CRP као показатељ акутне фазе, како у одговору на саму операцију трансплантације, тако и код акутног одбацивања [36], али не и код инфекције. Супротно томе, повећање концентрације SAA после трансплантације, акутног одбацивања и инфекције није супримиран и поред примене циклоспорина и стероида [22, 27, 28, 34, 38].

Вредности SAA се обично повећавају и пре одбацивања [39], а брзо одређивање имунонефелометријским есејом за око један сат омогућава брзу дијагнозу и терапију [40]. Нормална концентрација SAA је нижа од 10 mg/l, а може да се повећа и више од 100 mg/l у свим епизодама одбацивања. Одговор CRP на одбацивање је незнатан или одсутан. Ово различито понашање SAA у односу на CRP код болесника који су на терапији циклоспорином помаже у раздвајању инфекције и одбацивања. И поред тога што су и CRP и SAA сензитивни и брзи реактанти, њихове концентрације у серуму не могу бити од дијагностичког значаја саме за себе, већ у комбинацији с одређивањем концентрације креатинина у серуму и клиничком сликом, када пружају значајне информације, како за дијагнозу, тако и за терапију [34].

Предност серум-амилоида А у поређењу са С-реактивним протеином

У току инфекције се поред повећања SAA може утврдити и повећање CRP, јер се синтеза оба ова протеина акутне фазе регулише сличним цитокинима. Много година је CRP био добро познат као најпоузданији показатељ запаљења.

Амплитуда пораста концентрације SAA је слична или већа од оне код CRP. Код болесника са тешким опекотинама постоји већи одговор SAA од одговора CRP [41]. Код вирусних инфекција SAA је често благо повишен, док је CRP на нивоу детекције или испод ње. Неки научници препоручују употребу SAA код тестирања инфекција узрокованих аденовирусима, богињама, заушкама, варичелом, рубеолом, грипом и другим [19, 20, 42]. Како је ниво SAA десет пута већи од CRP, лакше га је утврдити иако је благо повишен. Још једна претпоставка је да је мПНК SAA дужег полуживота од CRP, што је виђено у култури ћелија.

лија јетре, те се *CRP* брже враћа на основне вредности него *SAA* [2].

Новије студије говоре да је *SAA* много бољи предиктор лошије прогнозе код старијих болесника него *CRP* [43]. *SAA* може да открије благе инфекције и исхемијска ткивна оштећења која се могу видети код старих особа и болесника с хроничним болестима, као што су дијабетес мелитус или терминална бубрежна инсуфицијенција. Благо повишен *CRP* може бити фактор ризика или показатељ исхода болести код кардиоваскуларних поремећаја [44]. Код Кроне болести и улцерозног колитиса *SAA* је бољи показатељ активности болести од *CRP* [45].

Највећа разлика између концентрације *SAA* и *CRP* нађена је код болесника са трансплантираним бубрегом [26, 28, 46]. Код одбацавања трансплантираног бубрега *SAA* се значајно повећава. Повећање креатинина је благо, мада је најбоља потврда одбацавања бубрега. *SAA* се значајно повећава, али га је потребно одређивати заједно са креатинином. *CRP* показује слаб одговор не само у почетној фази, већ и касније. Један од разлога овог слабог одговора *CRP* је употреба циклоспорина [47] и кортикостероида преко механизма који није познат. Релативно низак одговор *CRP* уочен је и код болесника са цистном фиброзом, системским лупусом еритематодесом и бронхијском астмом који користе кортикостероидну терапију. Исто је нађено и код болесника са псоријазом и гломерулонефритисом резистентним на кортикостероиде када им је преписана терапија циклоспорином. Међутим, нема података о повезаности одговора *CRP* и *SAA* у лечењу другим имуносупресивима, што је потребно испитати у даљим студијама [2].

ЗАКЉУЧАК

Серум-амилоид А је протеин акутне фазе који је значајан за потврђивање дијагнозе, а нарочито диференцијалне дијагнозе (заједно са другим показатељима, посебно *CRP*) вирусних, бактеријских и гљивичних инфекција, повреда ткива, аутоимунских болести, али и неких хроничних болести, као што су инвазивне малигне болести. У новије време се као сензитивни, неинвазивни параметар користи код акутног одбацавања трансплантираних органа, како код одбацавања трансплантираног бубрега, тако и код одбацавања јетре, симултане трансплантације панкреаса и бубрега и код трансплантације коштане сржи. Упркос чињеници да је користан показатељ, *SAA* се још не употребљава у рутинским клиничким тестовима, што је потребно, уколико је могуће, у будућности изменити.

ЛИТЕРАТУРА

- Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998; 35:745-53.
- Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med* 1999; 4:381-8.
- Mozes G, Friedman N, Shainkin-Kestenbaum R. Serum amyloid A: an extremely sensitive marker for intensity of tissue damage in trauma patients and indicator of acute response in various diseases. *J Trauma* 1989; 29:71-4.
- Malle E, DeBeer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:427-35.
- Kushner I. The acute phase response: an overview. *Methods Enzymol* 1988; 163:373-83.
- Husby G, Natvig JB. A serum component related to nonimmunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. *J Clin Invest* 1974; 53:1054-61.
- Benditt EP, Eriksen N. Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74:4025-8.
- Husby G, Marhaug G, Dowton, B, Sletten K, Sipe JD. Serum amyloid A (SAA) protein: biochemistry, genetics and the pathogenesis of AA amyloidosis. *Amyloid Int Exp Clin Invest* 1994; 1:119-37.
- Malle E, deBeer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:427-35.
- Malle E, Steinmetz A, Raynes JG. Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein. *Atherosclerosis* 1993; 102:131-46.
- Kluve-Beckerman B, Drumm ML, Nenson MD. Nonexpression of the serum amyloid A three (SAA3) gene. *DNA Cell Biol* 1991; 10:651-61.
- Baba S, Takahashi T, Kasama T, Fujie M, Shirasawa H. A novel polymorphism of human serum amyloid A protein, SAA1g, is characterized by alanines at both residues 52 and 57. *Arch Biochem Biophys* 1993; 303:361-6.
- Baumann H, Gaudie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15:74-80.
- Meek RL, Beneditt EP. Amyloid A gene family expression in different mouse tissues. *J Exp Med* 1986; 164:2006-17.
- Kluve-Beckerman B, Yamada T, Hardwick J, Liepnieks JJ, Benson MD. Differential plasma clearance of murine acute-phase amyloid A proteins SAA1 and SAA2. *Biochem J* 1997; 322:663-9.
- Yamada T, Uchiyama K, Yakata M, Gejyo F. Sandwich enzyme immunoassay for serum amyloid A protein (SAA). *Clin Chim Acta* 1989; 178:169-76.
- Casl MT, Rogina B, Glojnaric-Spasic I, Minigo H, Planinc-Perica A, Jakšić B. The differential diagnostic capacity of serum amyloid A protein between infectious and non-infectious febrile episodes of neutropenic patients with acute leukemia. *Leuk Res* 1994; 9:665-70.
- Muller TF, Trosch F, Ebel H, Grussner RWG, Faiber H, Groke B, Greger B, Lange H. Pancreas-specific protein (PASP), serum amyloid A (SAA), and neopterin (NEOP) in the diagnosis of rejection after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Int* 1997; 10:185-91.
- Miwata H, Yamada T, Okada M, Kudo T, Kimura H, Morishima T. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Arch Dis Childhood* 1993; 68:210-4.
- Nakayama T, Sonoda S, Urano T, Yamada T, Okada M. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin Chem* 1993; 39:293-7.
- Benson MD, Cohen AS. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum* 1979; 22:36-42.
- Miwata H, Yamada T, Okada M, Kudo T, Kimura H, Morishima T. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Arch Dis Child* 1993; 68:210-4.
- Berliner JA, Navib M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusic AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91:2488-96.
- Rosenthal CJ, Franklin EC. Variation with age and disease of an amyloid A protein-related serum component. *J Clin Invest* 1975; 55:746-53.
- Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr JM, Bulpitt CJ, Pepys MB. Acute phase proteins, C-reactive protein and se-

- rum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age and Aging* 1997; 26:153-8.
26. Maury CRJ, Teppo AM, Eklund B, Ahonen J. Serum amyloid A protein: a sensitive indicator of renal allograft rejection in humans. *Transplantation* 1983; 36:501-4.
 27. Maury CRJ, Teppo AM, Ahonen J, Van Willebrand E. Measurements of serum amyloid A protein concentrations as test of renal allograft rejection in patients with initially non-functioning grafts. *Br Med J* 1984; 288:360-1.
 28. Maury CPJ, Teppo AM. Comparative study of serum amyloid-related protein SAA, C-reactive protein, and β 2-microglobulin as markers of renal allograft rejection. *Clin Nephrol* 1984; 22: 284-92.
 29. Hocke G, Ebel H, Bittner K, Muller T, Kaffarnik H, Steinmetz A. A rapid laser immunonephelometric assay for serum amyloid A (SAA) and its application to the diagnosis of the kidney allograft rejection. *Klin Wochenschr* 1989; 67:447-51.
 30. Muller T, Schindler S, Springer H, Steinmetz A, Hocke G, Ebel H, Gamsa D, Lange H. Prospective analysis of 10 different parameters of acute renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1992; 24:2731-4.
 31. Maury CRJ, Hockerstedt K, Teppo AM, Lautenschlager I, Scheinin TM. Changes in serum amyloid A protein and beta-2-microglobulin in association with liver allograft rejection. *Transplantation* 1984; 38:551-3.
 32. Feussner G, Stech C, Dobmeyer J, Schaefer H, Otto G, Ziegler R. Serum amyloid A protein (SAA): a marker for liver allograft rejection in humans. *Clin Invest* 1994; 72:1007-11.
 33. Uguccioni M, Meliconi R, Lalli E, Nesci S, Delfini C, Lucarelli G, Gasbarrini G, Facchini A. Serum amyloid A protein concentrations in bone marrow transplantation for β thalassemia. *J Clin Pathol* 1992; 45:348-51.
 34. Hartmann A, Eide TC, Fauchald P, Bentdal O, Herbert J, Ruth Gallimore J, Pepys MB. Serum amyloid A protein is a clinically useful indicator of acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:161-6.
 35. Dyck RF. C-reactive protein: a better indicator of complications other than acute rejection in renal allograft recipients? *Clin Biochem* 1988; 21:359-62.
 36. Cohen DJ, Benvenisty AI, Meyer E, Hardy MA. Serum C-reactive protein concentrations in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1988; 45:919-22.
 37. Lalla MLT, Eklund B, Ahonen J. The clinical significance of serum C-reactive protein after renal transplantation. *Transplant Proc* 1988; 20:402-4.
 38. Casl MT, Bulatović G, Prlić P, Sabljarić Matovinović M. Serum amyloid A protein monitoring for early prediction of kidney allograft rejection. *Nephron* 1995; 70:112-3.
 39. Maury CRJ, Teppo AM, Ahonen J, Van Willebrand E. Evaluation of serum amyloid A protein as a marker of allograft rejection in patients with initially nonfunctioning renal transplants. *Transplant Proc* 1986; 18(1):86-7.
 40. Hocke G, Ebel H, Bittner K, Muller T, Kaffarnik H, Steinmetz A. A rapid laser immunonephelometric assay for serum amyloid A (SAA) and its application to the diagnosis of kidney allograft rejection. *Klin Wochenschr* 1989; 67:447-51.
 41. Casl MT, Coen D, Simic D. Serum amyloid A protein in the prediction of postburn complications and fatal outcome in patients with severe burns. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34:31-5.
 42. Whicher JT, Chambers RE, Higgison J, Nashef L, Higgins PG. Acute phase response of serum amyloid A protein and C-reactive protein to the common cold and influenza. *J Clin Pathol* 1985; 38:312-6.
 43. Lozanski G, Jiang SL, Samols D, Kushner I. C-reactive protein and serum amyloid A mRNA stability following induction by cytokines. *Cytokine* 1996; 8:534-40.
 44. Danesh J, Collons R, Appleby P, Petro R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *J Am Med Assoc* 1998; 279:1477-82.
 45. Niederau C, Backmerhoff F, Schumacher B, Niederau C. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepatology* 1997; 44:90-107.
 46. Ogata F, Kohoda Y, Suzuki M, Hirasawa Y. High levels of serum amyloid A persists for a long time after kidney transplantation. *Nephron* 1990; 53:216-7.
 47. Cohen DJ, Benvenisty AI, Meyer E, Cianci J, Kelly J, Hardy MA. Failure of C-reactive protein concentration to rise with acute rejection in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1986; 18:713-5.

SERUM AMYLOID A IN CLINICAL PRACTICE

Dijana B. JOVANOVIĆ

Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Serum amyloid A (SAA) is an acute phase first class protein discovered a quarter of the century ago. Its concentration depends on clinical findings of the patient, illness activity and the therapy applied. SAA increases moderately to markedly (100-1000 mg/l) in bacterial and fungal infections, invasive malignant diseases, tissue injuries in the acute myocardial infarction and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and vasculitis. Mild elevation (10-100 mg/l) is often seen in viral infections, systemic lupus erythematosus and localized inflammation or tissue injuries in cystitis and cerebral infarction. SAA as sensitive, non-invasive parameter is used in organ transplantation where early and correct diagnosis is needed as well as where prompt therapy is required. Besides acute kidney allograft rejection, SAA is used in the diagnosis of rejection after liver transplantation, simultaneous pancreas and kidney transplantation and also in bone marrow transplantation (acute „graft vs. host disease“). Simultaneous determination of C-reactive protein (CRP) and SAA may point to acute kidney allograft rejection. Standard immunosuppressive therapy with cyclosporine A and prednisolone significantly suppresses the acute

phase CRP reaction both in operation itself and acute rejection, but not in infection. On the other hand, SAA rejection in operation, acute allograft rejection and infection is present in spite of cyclosporine A and steroids therapy. Different reaction of SAA and CRP in transplant patients to cyclosporine A therapy helps in differentiation between the infection and rejection. Although CRP and SAA are sensitive and acute phase reactants, their serum concentrations cannot be valued as prognostic and diagnostic criteria without creatinine serum concentration and clinical findings. In addition, they offer important information for clinical diagnosis as well as the kind of therapy.

Key words: serum amyloid A, infections, allograft rejection, kidney rejection, immunosuppressive therapy.

Dijana B. JOVANOVIĆ
 Institut za urologiju i nefrologiju
 Klinički centar Srbije
 Pasterova 2, 11000 Beograd
 Tel: 011 2686-740
 E-mail: dijanaj@eunet.yu