

Çekal Ligasyon ve E. Coli Süspansiyonu Verilerek Sepsis Oluşturulmuş Ratlarda LBP, TNF- α , IL-6 ve CRP Düzeyleri

LBP, TNF- α and CRP Levels in a Caecal Ligation and E. Coli Model of Sepsis in Rats

Baysal Karaca*
Ayşe Ansoy**

Nuriye Uzuncan*
Ayten Coşkuner***

Osman Evliyaoglu*
Onur Özgenç***

*SSK İzmir Eğitim Hastanesi Biyokimya Kliniği

**Celal Bayar Üniv. Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

***SSK İzmir Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Sepsis 'enfeksiyonlara karşı sistemik bir yanıt' şeklinde tanımlanmakta olup günümüzde bu vakalarda gram-negatif bakterilere sık olarak rastlanmaktadır. Bir akut faz reaktanı olan Lipopolisaccharide binding protein (LPB) ve C-Reaktif Protein (CRP) ile septik hücrelerin en önemli mediatör maddelerinden biri olan Tümör nekroz faktör (TNF) ve diğer sitokinlerden IL-6, endotoksin varlığında kan seviyelerinin arttığı ileri sürülmektedir.

Biz çalışmamızda çekal ligasyon yöntemi ile ve E. Coli verilerek sepsis oluşturulmuş toplam 21 ratta hücresel yanıtı görebilmek ve kontrol grubu ile aralarındaki farkı gözleyebilmek amacıyla LBP, TNF, IL-6 ve CRP serum düzeylerini çalıştık. Hemokültüründe; E. Coli üreyen II. grupta, gram pozitif normal flora üreyen I. grup ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Anahtar Sözcükler: Çekal Ligasyon, LBP, TNF, IL-6, CRP

ABSTRACT

Sepsis is defined as systemic response against infections and frequently caused by gram negative bacteria. It is proposed that the blood levels of acute phase reactants such as Lipopolisaccharide Binding Protein (LBP), C-reactive protein (CRP), mediators of septic cells such as Tumor Necrosis Factor (TNF) and cytokine IL-6 increases in case of an endotoxin.

In order to evaluate the cellular response and the difference between case and control groups, we determined the serum levels of LBP, TNF, IL-6 and CRP levels in 21 rats which were undergone caecal ligation puncture procedure and intraperitoneal E.Coli injection to evolve sepsis. There was not a statistically significant difference between control group. Group I whose hemoculture result was normal flora and group II whose hemoculture result was E. Coli positive ($p>0.05$).

Key Words: Caecal Ligation, LBP, TNF, IL-6, CRP

GİRİŞ

"American College of Chest Physicians" ve "Society of Critical Care Medicine" sepsisi tanımlamada kullanılan kavramları açıklığa kavuşturmak amacıyla 1991 yılında yaptıkları konferansta aldıkları kararla sepsisi 'Enfeksiyona karşı sistemik bir yanıt' şeklinde tanımlamışlar (1-2). Belirtileri sistemik enflamatuar yanıt sendromu ile aynı olmakla beraber, her zaman bir enfeksiyon kaynağı ile beraber görünür diye belirtmişlerdir.

Gram negatif bakteri duvarının belirli bir kısmının, sepsiste etkili olan çeşitli hücrelerin uyarılmasından sorumlu olduğu gösterilmiştir. Lipid A adı verilen bir madde, ester ve amidlere benzer pirofosfatlar ve yağ asitleri içeren ester benzeri bir glikozamin yapısındadır ve lipopolisakkarit bakteri duvarının yapısına girer. Bu toksinin deney hayvanlarına enjeksiyonu sepsis belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açar, yüksek dozları ise fataldir.

Tümör nekroz faktörünün (TNF) septik sürecin en önemli mediatör maddelerinden biri olduğuna inanılmaktadır. Bunun nedeni, enjekte edildiğinde sepsise benzeyen bir sendrom ortaya çıkmasıdır. Çeşitli hücreler endotoksin varlığında TNF ve diğer sitokinleri salgılar (3). IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin düzeyi yükselir bunun yanı sıra kompleman sistemi ve kan pıhtılaşma zinciri aktifleşir. Araşidonik asid parçalanır ve bunun sonucunda lökotrienler, prostoglandinler ve tromboksan A₂ salınır. Sepsise bağlı olaylar nedeni ile daha önce hasar görmüş endotel bazal membranına trombositlerin yapışması, buraya fibrin oturmasına yol açabilir. TNF nin endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve hücre membranına bağlı bir protein olan trombomodülin, trombin ile birleşerek güçlü bir antikoagülan madde olan C-proteininin aktifleşmesine neden olur (4). Tüm bu olayların net sonucu, pıhtılaşmanın kolaylaşmasıdır. Bu tablonun daha da karmaşık hale gelmesine yol açan bir olguda sepsis mediatörlerinin karşılıklı etkileşimidir. Bu etkileşim her birin salınımını ve etkinliğini değiştirir.

bilir. Sepsiste görülen kendine özgün hemodinamik bozukluk, endotel hasarı ve bunlara bağlı olarak ortaya çıkan organ yetmezliğinin, mediatörlerin neden olduğu bir olay zinciri sonunda ortaya çıkması nedeni ile son derece önemlidir (5,6,7).

Yapılan çeşitli çalışmalarda lipopolisakkarid bağliyan protein (LBP) başta gram (-) enfeksiyonlar olmak üzere, peritonitte (8), akut respiratuar distres sendromunda (ARDS) (9), sistemik inflamatuvar cevap sendromunda (SIRS) (10) arttığı görülmüştür. Özellikle sepsis tanısı ve prognozunda kullanılmak istenmiştir. LBP'nin üretimini Lipopolisakkarid (LPS), IL-1, IL-6, TNF kontrol eder (11). LBP LPS'yi mCD14'e bağlayarak monositleri aktive eder (12) ayrıca LPS'yi lipoproteinlere taşıyarak (13) detoksifiye eder. LBP gram (-)'lerle savaşmak için gerekli (14) fakat fazla miktarda LPS bulunursa bu antijen tek başına gerekli yanıtı başlatabilir (15). Ayrıca LBP bağliyan protein gram (-) bakteriyemilerde kullanılmış ve tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir (16).

Çalışmamızda LBP'nin gram (-) sepsis oluşturulan destek hayvanlarında CRP, IL-6 ve TNF- ile ilişkilerini inceledik ve LBP'nin bakteriyel enfeksiyonlarda marker olarak güvenilirliğini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma SSK İzmir Eğitim Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümünde planlandı ve 30 adet rat üzerinde yapıldı. Çekal ligasyon (17) yöntemi ile sepsis oluşturulan 20 adet rat'tan operasyondan 1 ay önce kan alınarak kontrol grubu (ligasyon öncesi grup) oluşturuldu. E. Coli enjekte edilerek sepsis oluşturulan 10 rat 1. grubumuzu, çekal ligasyon yöntemi ile sepsis oluşturulmuş 20 rat'tan operasyon sonunda alınan kanlar 2. grubumuzu oluşturdu. Operasyon sonrası 24. saatte E. Coli verilen 1. grupta 2 adet rat ex oldu ve geri kalan 8 rat üzerinde değerlendirme yapıldı. 2. grupta ise 7 adet rat ex oldu ve kalan 13 rat değerlendirmeye alındı. Operasyon sonrası 24. saate her iki grubun kanları alındı. Alınan kanların 2 cc'lik kısmı hemokültür

yapmada kullanıldı, kalan kısmı ise santrifüjlenerek serumları ayrıldı. Serumlar çalışma süresince -80 °C'de korundu.

Biyokimyasal parametrelerden, LBP, Peroksidaz enziminin adamantil dioksitan'ın fosfat esteri gibi bir florasan molekül ile vermiş olduğu reaksiyon ürünü olan ışık şiddetinin ölçülmesi esasına dayanan immünokemilüminesan yöntemle (18) İmmulite-One cihazında (DPC), IL-6 ve TNF- α , antikor-antijen-enzim işaretli antikor oluşumuna substrat ilave edilmesi ve enzim işaretli antikor kompleksi ile doğru orantılı olan rengin kolorimetrik olarak ölçümü esasına dayanan (19) ELISA yöntemi ile, CRP immünotürbidimetrik yöntemle, Üre ve Kreatinin ise kolorimetrik yöntemle Technicon RA-XT otoanalizöründe çalışıldı. Hemokültür beyin-kalp infizyon buyonu olarak manuel bir şekilde hazırlan bes ortamında yapıldı.

İstatistiksel hesaplar SPSS 11.0 programı kullanılarak Paired Samples Student T Test ve Spearman rank coefficient of correlation (CC) uygulandı.

BULGULAR

Her iki grubun istatistiksel genel tanımları Tablo 1'de gösterildi. Yapılan çalışma sonucunda; birinci grup hemokültüründe E. Coli üredi, ikinci grupta ise gram (+) normal flora üredi. LBP, CRP, IL-6, TNF- α ve kreatinin değerlerinde, deney grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Üre değerlerinde ise her iki grupta da kontrol grubuna göre belirgin bir düşüş gözlemlendi ($p<0.01$).

TARTIŞMA

Günümüzde sepsis vakalarına gram-negatif bakterilerle sık olarak karşılaşılmaktadır. Parçalanmış gram-negatif bakteri ile temas, pıhtılaşma ve kompleman sistemlerinin aktive olmasını sağlar ve nötrofil aktifleşmesi, agregasyon, degranülasyon oksijen radikallerinin ve proteazların salınımı, trombosit aktifleşmesi ve agregasyonuna neden olur. Ayrıca makrofajlardan araşidonik asit metabolizması, tromboksan A_2 , prostoglandin ve lökotrienlerin salınımı ile T-hücrelerinden IL-2, interferon, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GMCS-F) salınımı gerçekleşir. Sonuçta endotel hücre hasarı ve sepsis görülür. Daha sonra bir den fazla bölgede kalıcı hasar ve tedaviye yanıtız hipotansiyon sonucu tek başına veya birçok organ sistemi yetmezliği ile birlikte septik sok gelişir (20)

Yapılan çalışmalarda ciddi sepsis ve yaşlı hastalarda LBP'nin düşük olduğu bulunmuştur. Bu proteinin üretimindeki artma bakteriyel enfeksiyonun kanıtı olduğu düşünülürken, şiddetli bakteriyel sepsis olgularında hastalığın derecesiyle ters orantılı olarak azaldığı görülmüş (21). LBP üretimindeki baskılanmanın şiddetli enfektif stimülusta ve hasta direnç düşüklüğünde gözlenmesi; bakteriyel sepsis kliniğinde mortaliteyi gösteren bir parametre olarak kullanılabilir. Ertel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, şiddetli sepsiste, doku nekrozu ve multipl organ yetmezliğini geciktirmek için, vücut bir konpansasyon mekanizması gereği inflamasyonu azaltmaya çalışır, bunu da IL-6 ve TNF- α kan seviyesini düşük tutarak sağlar (22). Çalışmamızda oluşturulan

Tablo 1. Kontrol ve çalışma gruplarının ortalama ve standart sapma değerleri.

	LBP pg/dl	IL-6 pg/ml	TNF- α pg/ml	CRP mg/dl	Kreatinin mg/dl	Üre mg/dl
Kontrol grubu (ligasyon Öncesi) (n= 20)	0.6 (0.2)	82.7 (7.2)	13.7 (5.3)	0.4 (0.3)	0.7 (0.1)	121.5 (39)
E. Coli verilen grup (n= 8)	0.8 (0.2)	85.3 (9.3)	12.8 (5.4)	0.5 (0.4)	0.7 (0.2)	57 (12.3)
E. Coli verilmeyen grup (n= 13)	0.7 (0.3)	84.3 (7.6)	14.1 (6.1)	0.6 (0.4)	0.8 (0.2)	68.3 (17.7)
p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

sepsiste, kullanılan ratların hemokültüründe E. Coli üretilmiştir fakat buna rağmen LBP, TNF- α , CRP ve IL-6 gibi reaktanlarda artış gözlenmedi ve çalışmanın sonlandırılmasında n önce yaklaşık %30 mortalite oranının varlığı oluşturulan enfeksiyonun şiddetli olduğunu göstermiştir (23). Lipopolisakkarid (LPS) seviyelerinin sepsiste LBP ile korelasyonunun bulunmaması (21,24) belli bir eşik değerden sonra LPS'nin LBP üretimini baskıladığını kanıtlar. Ayrıca LPS'nin sTNF-75'i artırarak TNF'yi inhibe etmesi ve enflamasyonun şiddetini kontrol altında tutması (25) aşırı endotoksin alımının reaktanları baskılamasını destekler niteliktedir. Ayrıca monositin TNF- α 'nın salgılanması için LBP tarafından aktivasyona ihtiyaç duyması (26), proinflatuar sitokinlerle LBP arasındaki ilişkiyi daha iyi ortaya koyar

LBP'nin gram (-) bakteriyel enfeksiyonun gösterilmesinde yeni bir marker olarak kullanılabileceği savunulmaktadır (27). Fakat akut pankreatitte (28) ve romatoid artrit (29,30) görülen non enfeksiyöz enflamasyonda da LBP'nin artması, bu proteinin clas I akut faz reaktanı gibi değerlendirilmesine yol açmıştır (31,32). Çalışmamızda intraperitoneal E. Coli verilen ratların hemokültüründe bakteri üretilmesinin e rağmen diğer akut faz reaktanları ile birlikte LBP'nde artış göstermemesi, LBP'nin bakteriyel enfeksiyona özgün olmadığı ve akut enflamatuar yanıtta rol aldığını düşündürmüştür (33). LBP'nin karaciğerden başka intestinal lümende de üretildiğinin bulunması ve gram (-) bakterilere karşı bariyer oluşturduğunun bulunması (34,35), bu proteinin savunma sisteminin bir parçası olduğunu gösterir (36).

Endotokseminin 12 saat içerisinde LBP üretimini tetiklediği belirtilmiştir ve üretimin hızını belirleyen faktörün endotoksine maruziyet süresinin birincil rol üslendiği bulunmuştur (37). Yani enfektif ajanla etkileşim süresinin uzunluğu LBP üretiminin artışı sağladığını söyleyebiliriz. Yapılan çalışmada bolus tarzında ve intraperitoneal veriler E. Coli süspansiyonu, mikrobun aniden kana geçerek LBP üretimine yeterli zaman bırakmadığı söylenebilir. Ayrıca LBP'nin ölü bakterilere çok

fazla duyarlı olması ve canlılara karşı duyarlı olmayışı (38), ratlara verdiğimiz canlı E. Coli süspansiyonunun yeterli LBP üretimini sağlamamasını açıklar.

Çalışmada; kontrol gurubuna göre, çalışma grupları (çekal ligasyon yapılmış ve E. Coli uygulanmış iki grub) serum üre düzeylerini anlamlı olarak düşük ($p < 0.01$) bulunması, deney hayvanlarında akut karaciğer yetersizliği geliştiğini ve bu yetmezliğin beklenen LBP artışının gerçekleşmediğini göstermesi açısından önemlidir. Ciddi sepsiste serum düzeyleri düşük olan diğer proteinler bu açıdan da izlenmelidir.

Sonuç olarak LBP'nin bakteriyel bir marker olarak kullanılmasını şüpheli bulduğumuzu ve diğer akut faz reaktanlarıyla birlikte değerlendirilmesi gerektiğini savunmaktayız

KAYNAKLAR

1. Bone RC, Balk RA, Carra FB. American Collage of Chest Physicians/ Society Critical Medicine Concensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101(6): 1644-1655.
2. Sepsis Critical Care Medicine 1992; 20(6): 864-874.
3. Wolff SM, Biological effects of Bacterial Endotoxin in Man. Journal of Infectious Diseases 1973; 128: 259-264.
4. Cerra F. Hipermetabolizma Organ Failure and Metabolic Support. Surgery 1987; 101: 1-14.
5. Haris RL, Musher DM, Bloom K. Manifestations of Sepsis. Archives of Internal Qwertuyı Medicine 1987; 147: 1895-1906.
6. Franson TR, Hierhozer WJ, LaBrecque DR, Frequency and charecteristics at hyperbilirubinemia associated with bacteraemia, Reviews of Infections Diseases 1985; 7: 1-9.
7. Gleckman R., Hibert D. Afebrile Bacteraemia: Aphenomenon in Geriatric Patients- journal of The American Assocation. 1982; 248: 1478-81.
8. Schafer K, Schumann RR, Stoteknuel S, Bohler J, Schollmeyer P, Dobos GJ. Lipopolysaccharide binding protein a marker for intraperitoneal bacterial infection in patients with CAPD peritonitis, 1: Adv Perit Dial 1997; 13: 210-3.
9. Martin TR, Rubenfeld GD, Ruzinski JT, Goodman RB, Steinberg KP, Leturcq DJ, Moriarty AM, Raghu G, Baughman RP, Hudson LD. Relationship between soluble CD14, Lipopolysaccharide binding protein, and the alveolar inflammatory response in patients

- with acute respiratory distress syndrome, 1: *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Mar; 155(3): 937-44.
10. Myc A, Buck J, Gonin J, Reynolds B, Hammerling U, Emanuel D. The level of lipopolysaccharide-binding protein is significantly increased in plasma in patients with the systemic inflammatory response syndrome, 1: *Clin Diagn Lab Immunol* 1997 Mar; 4(2): 113-6.
 11. Wan Y, Freeswick PD, Khemlani LS, Kispert Ph., Wang SC, Su GL, Billiar TR. Role of Lipopolysaccharide (LPS), interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor, and dexamethasone in regulation of LPS-binding protein expression in normal hepatocytes and hepatocytes from LPS-treated rats, 1: *Infect Immun* 1995 Jul; 63(7): 2435-42.
 12. Schutt C. Fighting infection: The role of lipopolysaccharide binding proteins CD14 and LBP, 1: *Pathobiology* 1999; 67 (5-6): 227-9.
 13. Vesey CJ, Kitchens RL, Wolfbauer G, Albers JJ, Munford RS. Lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein release lipopolysaccharides from gram-negative bacterial membranes, 6. *Infect Immun* 2000 May; 68(5): 2410-7.
 14. Jack RS, Fan X, Bernheiden M, Rune G, Ehlers M, Weber A, Kirsch G, Mentel R, Furl R, Freudenberg M, Schmitz G, Stelter F, Schutt C, Lipopolysaccharide-binding protein is required to combat a murine gram-negative bacterial infection, 1: *Nature* 1997 Oct 16; 389 (6652): 742-5.
 15. Malhotra R, Bird ML. L-selectin: a novel receptor for lipopolysaccharide and its potential role in bacterial sepsis, 1: *Bioessays* 1997 Oct; 19(10): 919-23.
 16. Lamping N, Dettmer R, Schroder NW, Pfeil D, Hallatschek W, Burger R, Schumann RR. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria, 1: *J Clin Invest* 1998 May 15; 101(10): 2065-71.
 17. Wang P, Chaudry IH. A Single Hit Model of Polymicrobial Sepsis: Cecal Ligation and Puncture, *Sepsis* 1988; 2: 223-233.
 18. Laurence AK, Amadeo JP. *Clinical Chemistry* 1996; 259-268.
 19. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Third Edition. 1999; 602-603.
 20. Centers for Disease Control. *Morbidity and Mortality Weekly Report* Jan 19, 1990; 39(2).
 21. Opal SM, Scannon P, Carroll S, Palardy J, Parejo N. The interaction of LPS-Binding Protein (LBP) and Endotoxin as Determinants of Outcome in severe Sepsis, *IDSA* Nov. '98.
 22. Ertel W, Kremer JP, Kenney J, Steckholzer U, Jarrar D, Trentz O, Schildberg FW. Downregulation of Proinflammatory Cytokine Release in Whole Blood from Septic Patients. *Blood* 1995; 85(5): 134-7.
 23. Blairon I, Wittebole X, Laterre PF., Lipopolysaccharide-binding protein serum levels in patients with severe sepsis due to gram-positive and fungal infections. *J Infect Dis* 2003 Jan 15; 187(2): 287-91.
 24. Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, Parejo NA, Pribble JP, Lemke JH., Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock, 1: *J Infect Dis* 1999 Nov.; 180(5): 1584-9.
 25. Leeuwenberg JF, Dentener MA, Buurman WA. Lipopolysaccharide LPS-mediated soluble TNF receptor release and TNF receptor expression by monocytes. Role of CD14, LPS binding protein, and bacterial/permeability, increasing protein, 1: *J Immunol* 1994 May 15; 152(10): 5070-6.
 26. Gallay P, Barras C, Tobias PS, Calandra T, Glauser MP, Heumann D. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein in human serum determines the tumor necrosis factor response of monocytes to LPS, 1: *J Infect Dis* 1994 Nov.; 170(5): 1319-22.
 27. Oude Nijhuis CS, Vellenga E, Daenen SM, Van Der Graaf WT, Gietema JA, Groen HJ, Kamps WA, De Bont ES. Lipopolysaccharide-binding protein: a possible diagnostic marker for gram-negative bacteremia in neutropenic cancer patients. *Intensive Care Med* 2003 Dec; 29(12): 2157-61.
 28. Erwin PJ, Lewis H, Dolan S, Tobias PS, Schumann RR, Lamping N, Wisdom GB, Rowlands BJ, Halliday MI. Lipopolysaccharide binding protein in acute pancreatitis, 1: *Crit Care Med* 2000 Jan; 28(1): 104-9.
 29. Heumann D, Bas S, Gallay P, Le Roy D, Barras C. Lipopolysaccharide binding protein as a marker of inflammation in synovial fluid of patients with arthritis: correlation with interleukin 6 and C-reactive protein. *J Rheumatol* 1995 Jul.; 22(7): 1224-9.
 30. Yu S, Nakashima N, Xu BH, Matsuda T, Izumihara A, Sunahara N, Nakamura T, Tsukano M, Matsuyama T. Pathological significance of elevated soluble CD14 production in rheumatoid arthritis in the presence of soluble CD14, Lipopolysaccharides at low concentrations activate fibroblasts, 1: *Rheumatol Int* 1998; 17(6): 237-43.
 31. Schumann RR, Kirsching CJ, Unbehauen A, Aberle HP, Knope HP, Lamping N, Ulevitch RJ, Herrmann F. The lipopolysaccharide-binding protein is a secretory class I acute-phase protein whose gene is transcriptionally activated by APRF/STAT3 and other cytokine-inducible nuclear proteins, 1: *Mol Cell Biol* 1996 Jul; 16(7): 3490-503.
 32. Prucha M, Herold I, Zazula R, Dubska L, Dostal M, Hildebrand T, Hyaneck J. Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients. *Crit Care* 2003 Dec; 7(6): R154-9. Epub 2003 Oct 01.

33. Steyaert S, Vanlandschoot P, Van Vlierberghe H, Diepolder H, Leroux-Roels G. Soluble CD14 levels are increased and inversely correlated with the levels of hepatitis B surface antigen in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol* 2003 Oct; 71(2): 188-94.
34. Vreugdenhil AC, Snock AM, Greve JW, Buurman WA. Lipopolysaccharide-binding protein is vectorally secreted and transported by cultured intestinal epithelial cells and is present in the intestinal mucus of mice. *J Immunol* 2000 Oct. 15; 16(8): 4561-6.
35. Vreugdenhil AC, Dentener MA, Snoek AM, Greve JW, Buurman WA. Lipopolysaccharide binding protein and serum amyloid A secretion by human intestinal epithelial cells during the acute phaseresponse, *J Immunol* 1999 Sep 1; 163(5): 2792-8.
36. Knapp S, de Vos AF, Florquin S, Golenbock DT, Van Der Poll T. Lipopolysaccharide-binding protein is an essential component of the innate immune response to *Escherichia coli* peritonitis in mice. *Infect Immun* 2003 Dec; 71(12): 6747-53.
37. Scannon PJ, Lipopolysaccharide-Binding Protein: Biological Characterization of the Inflammatory Response, *Lipopolysaccharide* Oct.'98.
38. Lengacher S, Jongeneel CV, LeRoy D, Lee JD, Kravchenko V, Ulevitch RJ, Glauser MP, Heumann D. Reactivity of murine and human recombinant LPS binding protein (LPB) within LPS and gram negative bacteria, *J Inflamm* 1995-96; 47(4): 165-72.

Yazışma adresi:

Dr. Baysal Karaca
SSK İzmir Eğitim Hastanesi Biyokimya Kliniği,
Bozyaka-İzmir
Tel: 0.232. 250 50 50/1221
GSM: 0.533. 419 25 56
Fax: 0.232. 261 44 44
e-posta: baysal.karaca@isbank.net.tr
