

## Akut Faz proteinlerden Haptoglobinin Hastalıkların Tanı ve Ayırıcı Tanısındaki Önemi

Servet SEKİN Özgül Mukaddes ELİTOK Bülent ELİTOK  
Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı - DİYARBAKIR

### ÖZET

Son yıllarda çoğu ülkelerde Akut Faz Proteinler farklı hayvan türlerinin hastalıklarının tanısında sıkça kullanılmaktadır. Akut Faz Proteinler, pozitif akut faz proteinler ve negatif akut faz proteinler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Klinik açıdan hayvan hastalıklarının tanısında, prognozunun belirlenmesinde ve rasyonel sağaltım esaslarının tespitinde pozitif akut faz proteinler önemlidir. Pozitif akut faz proteinler içinde de haptoglobinin önemli parametredir. Ülkemizde de haptoglobinin hasta nedeniyle oluşan maddi ve manevi kayıplar önemli ölçüde azaltılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut faz proteinler, Haptoglobinin, Sığır, Koyun, Hastalık.

**Significance of Haptoglobin as an Acute Phase Protein on Diagnosis and Differential Diagnosis of Diseases.**

### ABSTRACT

Recently Acute Phase Proteins have been used for the diagnosis of diseases of different specie in most copuntry. Acute Phase Proteins are divided into two groups: Positive Acute Phase Proteins and Negative Acute Phase Proteins. Clinically, positive acute phase proteins provide significant information about diagnosis pronosis and effective treatment regimen for diseases of animal. Haptoglobin is the most important parameter of them. In our country mainly haptoglobin and other acute phase proteins measurement were used as routine laboratory assays might significantly drop the loss of production due to different diseases of animals.

**Key Words:** Acute phase proteins, Haptoglobin, Cattle, Sheep, Disease.

Enfeksiyöz hastalıklar hayvan yetiştiriciliğinde verimliliği olumsuz yönde etkileyen problemlerden biridir. Ülkemizde de kültür ırkı sığır yetiştiriciliğinde meydana gelen artış ve bu hayvanların enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olmaları nedeniyle özellikle enfeksiyöz hastalıklara bağlı önemli ekonomik kayıplarla karşılaşmaktadır. Gerek enfeksiyöz ve gerekse nonenfeksiyöz hastalıklarda erken ve doğru tanının konulmasıyla, rasyonel sağaltım ve etkin profilaktik tedbirler alınabilir ve böylece direkt ve indirekt ekonomik kayıplar en aza indirilebilir. Son yıllarda veteriner hekimlikte de bazı enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısında Akut Faz Proteinlerinden (AFP) yararlanılmaktadır. (1,11,12, 16,17,30,54,57).

AFP'ler organizmada enfeksiyon, yangı, doku hasarı, neoplastik gelişimler ve bazı immunolojik hastalıklarda kanda konsantrasyonları artan veya azalan bir grup proteinler olarak bilinmektedir (10,11,23,25,34,46,57,58). Organizmada hastalık esnasında homeostasisi düzeltme ve mikrobiyal gelişimi önlemeye hizmet eden fizyolojik bir savunma reaksiyonu meydana gelir. "Akut Faz Yanıt" adı verilen bu reaksiyonda önce hastalıklı vücut bölgesinde lokal bir tepki oluşur ve ortama bazı mediatörler salınır. Mediatörler farklı bölgelere kadar ulaşarak farklı hedef hücrelerdeki reseptörleri aktive ederler ve sistemik reaksiyonu başlatırlar. Bu reaksiyon; ateş, iştahsızlık, lökositöz, glikokortikoid ve adrenokortikotropik hormon salgılanmasının artışı, bölgeye bol kan akımının aktivasyonu, komplement sistemin aktivasyonu, serum kalsiyum, çinko, demir, A vitamini ve  $\alpha$ -tokoferol düzeylerinin düşmesi, negatif nitrojen dengesi ve bazı plazma proteinlerinin konsantrasyonlarının değişmesi şeklinde gözlenmektedir (2,15,16,23,61).

AFP'ler, Negatif ve Pozitif Akut Faz Proteinler olarak 2 gruba ayrılırlar: Plazma proteinlerinden bazılarında yangı, enfeksiyon veya doku hasarı esnasında kan konsantrasyonlarında düşme gözlenir. Bunlara negatif akut faz proteinleri (NAFP) adı verilmektedir: Albümin, transferrin ve prealbümin NAFP'lere örnektirler (6,23,25,34,36). Bazılarının konsantrasyonlarında ise artma gözlenir. Bunlara da Pozitif Akut Faz Proteinler (PAFP) adı verilmektedir (6,23,25,34,36). Hastalıkların tanı, ayırıcı tanı ve prognozunun belirlenmesi ile rasyonel sağaltım esaslarının tespitinde klinik açıdan önemli olanlar PAFP'lerdir. PAFP'ler hastalık esnasında kan konsantrasyonlarındaki artışın derecesine göre üç grup içinde sınıflandırılırlar (6,8,23,44,46,61) :

**1-Konsantrasyonlarında yaklaşık %50'lik artış gösteren PAFP'ler:**

- Seruloplazmin
- Komplement
- Ferritin
- Kininojen

**2- Konsantrasyonlarında 2-4 kat artış gösteren PAFP'ler:**

- Haptoglobinin
- Fibrinojen
- Seromukoid ( orosomukoid,  $\alpha_1$ - asit glikoprotein)
- $\alpha_1$  - antitripsin
- $\alpha_1$  - kemotripsin
- $C_1$  - esteraz inhibitör

**3-Konsantrasyonlarında 100-3000 kat artış gösteren PAFP'ler:**

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

Pozitif akut faz proteinlerin fonksiyonları özetle, hemoglobini bağlayarak demirin vücutta tutulmasını sağlamak, serbest radikalleri temizlemek, plazma lipidlerinin otooksidasyonunu önlemek, proteazların doku yıkımlayıcı etkilerini sınırlamak, fibroblastları aktive ederek dokuların onarımına yardımcı olmak, bakteriyel komponentleri bağlamak, kolesterol yıkımında rol almak, immunglobulin üretimini stimule etmek, komplement aktivitesi göstermek ve mikrobiyal gelişimi önlemek şeklinde sıralanabilir (15,23,25,34,36,40,61).

Akut faz proteinler karaciğerde üretilirler, bunların dolaşımdaki konsantrasyonları üretimleri ve katabolizmaları arasındaki dengeye bağlıdır.

Akut faz protein sentezini stimule eden mediatörler: Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), ve Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'dır. IL-1 makrofaj ve monositlerden salgılanır. AFP sentezini uyarması yanında hipozinkemi ve hipoferremiden de sorumludur. IL-6 AFP üretimini başlatır. T ve B-hücrelerini aktive eder. Dolaşımda bağlaça  $\alpha_2$  makroglobine bağlıdır, bu bağlanma onu proteazların yıkımlayıcı etkisinden korur.

Cachectin olarak da adlandırılan TNF- $\alpha$  ise endotoksinlerin etkisiyle makrofajlardan salgılanır. TNF- $\alpha$ 'nın dency hayvanlarına enjeksiyonunun tümörlerin küçülmesi ve nekrozu ile sonuçlandığı gözlenmiştir. Tanımlanan üç mediatörün AFP üretimini stimülasyonunda birlikte hareket ettikleri düşünülmektedir (3,6,14,15,19,23-25,28,35,39,40,61).

Veteriner hekimlik alanında üzerinde çalışılmış ve diagnostik değeri olan akut faz proteinler; Haptogloblin, Seruloplazmin, Fibrinojen,  $\alpha_1$ -Antitripsin, Seromukoid, C-Reaktif Protein (CRP) ve Serum Amyloid-A proteindir (SAA) (1,2,8,18,20,22,26,30,45-47,54,57,58,60).

Haptogloblin evcil hayvanlarda önemli bir akut faz proteindir (2, 10-12, 20, 37, 38, 41, 46, 47, 53, 54, 57, 60, 62). Haptogloblin dolaşımında hemoglobine bağlı olarak bulunur ve serum konsantrasyonu hemoglobin bağlama kapasitesi (Hemoglobin Binding Capacity, HbBC) olarak ölçülür (5,10,11,12,16,38,40,46,57). Bu temelden modifiye edilen pek çok yöntem vardır: Guaiaccol-hydrogen peroxide yöntemi (5,29,37,42,54,56), HPLC (52) ve farklı immunoassay yöntemler (21,32,41,62) gibi.

Sağlıklı sığırların plazmasındaki haptogloblin düzeyleri saptanamaz veya çok düşüktür (0.1 mg/ml HbBC) ve yangısal durumlarda artar (2,12,16,37,38,50,54,59).

Ruminantlarda pek çok bakteriyel ve yangısal hastalıklarda haptogloblin konsantrasyonunun arttığı bildirilmektedir (Tablo-1).

Absegeest (2) sağlıklı sığırların kanında haptogloblin saptamadığını, farklı yangısal hastalıklar (Pneumoni, Pleuropneumoni, Enteritis, Peritonitis, Endokarditis, Apse, Abomasal Ülser, Travma, Endometritis, Myokarditis) bulunan 50 sığırdaki haptogloblin düzeylerini 57,2 $\pm$ 7.5 HbBC/100 ml olarak bildirmektedir.

Makimura (38) haptogloblinin 46 sağlıklı sığırdaki 6.6 $\pm$ 1.0 mg/100 ml HbBC düzeyinde olduğunu, değişik yangısal hastalıklara (Travmatik Perikarditis, Mastitis, Pneumoni, Downer Cow, Hernia Diaframatika, Travmatik Hepatosplenitis) sahip 35 sığırdaki 192.3 mg/100 ml HbBC'ye kadar yükseldiğini saptamıştır.

Tablo-1: Sığırlarda bazı klinik vakalarda haptogloblin düzeylerinin değerlendirilmesi

Hastalıklar	Haptogloblin (HbBC)
Sağlıklı	0.1 mg/ml (16) saptanamadı (2,12,20) 6.1-6.9mg/100ml (38)
Pnömoni	↑ (2,12,20,38,60,63)
Pleurapnömoni	↑ (2)
Enteritis	↑ (2)
Peritonitis	↑ (2)
Endokarditis	↑ (2)
Abomasal ülser	↑ (2,16)
Apse	↑ (2,59)
Myokardit	↑ (2)
Travma	↑ (2)
Endometritis	↑ (2,54,55)
Retensiyon secundinarum	↑ (54,55)
Abort sonrası	↑ (55)
Mastitis	↑ (26,38,50,51,54,63)
Travmatik retiküloperitonitis	↑ (37,50)
Travmatik perikarditis	↑ (37,38)
Travmatik hepatosplenitis	↑ (38)
Abomasum deplasmanı	↑ (37)
Pyometra	↑ (37)
Hernia diaframatika	↑ (38)
Downer cow sendromu	↑ (38)
Akut fascioliasis	↑ (38)
Süt humması	↔ (54)
Ketozis	↔ (54)
Viral enfeksiyonlar	↑ (27) veya ↔ (16,43,54,59)

( ↑ : artma, ↔ : değişmemi)

Skinner (54) haptogloblin düzeylerinin sağlıklı sığırlarda 0.012 $\pm$ 0.005 g/L, hastalıklı (mastitis, endometritis, retensiyon sekundinarum) sığırlarda 0.76-1.12 g/L arasında değiştiğini ileri sürmektedir. Conner (12) buzağılarda yaptığı çalışmalarda, haptogloblin düzeylerinin endotoksin uygulanan deneklerde 69 $\pm$ 6.8 mg/100 ml<sup>-1</sup> ve experimental Pastorella hemolitik enfeksiyonu oluşturulan deneklerde 100 $\pm$ 9.7 mg/100 ml<sup>-1</sup> olarak bildirmektedir.

Hayvanlarda turpentin enjeksiyonu dency sel yangı oluşturmak ve akut faz yanıtı başlatmada kullanılan bir yöntemdir. Sığırlarda, turpentin enjeksiyonundan sonra haptogloblin konsantrasyonu artmakta ve turpentinin dozuna bağlı olarak daha yüksek düzeylere ulaşabilmektedir (7,10,48).

Koyunlarda yapılan araştırmalarda haptogloblinin bakteriyel enfeksiyonların tanısında kullanışlı bir parametre olduğu bildirilmektedir.

Skinner (57) farklı enfeksiyöz hastalıklar (Enteritis, Erysipelothrix rhusiopathiae artritisi, Listeria monocytogenes meningoensefalitisi, Piyemi, Bakteriyel eksudatif bronkopnömoni, Suppuratif bakteriyel meningitis, Pasteurella septisemi, Actinomyces pyogenes septisemi, Johne's Disease, Septik poliartritisi) bulunan koyunlarda haptogloblin düzeylerini 1.4 g/L HbBC ve kontrol grubu hayvanlarda 0-0.02 g/L HbBC olarak saptamıştır. Araştırmacı haptogloblinin koyunlarda akut enfeksiyon ve yangının kullanışlı bir indikatörü olduğunu,

bunun total lökosit sayısından daha güvenilir, nötrofil sayısı ile eşit değerlerde bir veri olarak değerlendirilebileceğini bildirmektedir. Pfeffer (46), deneysel pnömoni oluşturduğu koyunlarda haptogloblin düzeylerinin 2.4 mg/ml<sup>-1</sup> HbBC'ye kadar yükseldiğini, haptogloblin ölçümünün total lökosit ve nötrofil sayısı gibi parametrelerden daha kullanışlı olduğunu bildirmektedir. Aynı araştırmacı (47), mantar enjeksiyonu ile deneysel pleuritis, pleural adhezyon ve apse oluşturulan koyunlarda da haptogloblinin iyi bir yangı göstergesi olduğunu belirtmektedir. Haptogloblinin koyunların dystocia vakalarında da prognostik bir parametre olarak kullanılabileceği saptanmıştır (53). Köpeklerde de haptogloblin doku hasarı ve yangının bir göstergesidir. Conner (11) deneysel travma oluşturduğu köpeklerde haptogloblin düzeylerini ortalama 411 mg /100ml<sup>-1</sup> HbBC olarak bulmuştur. Solter (58) farklı yangısal hastalıklara (örjini belirlenemeyen topallık, gastrointestinal, solunum ve üriner sistem hastalıkları) sahip köpeklerde haptogloblin ölçümünün değerli bir tanısal veri olduğunu bildirmektedir. Evcil hayvanlarda haptogloblin bakteriyel enfeksiyonlar ve yangısal olguların bir göstergesi olarak kullanılabilen bir parametredir. Viral hastalıklarda ise bazı araştırmacılar haptogloblin düzeylerinde artış meydana gelmediğini (16,43,54,59) bazıları ise artış saptadıklarını (27) ileri sürmektedirler. Haptogloblin konsantrasyonu yangının başlangıcından sonraki 24 saat içinde artmaya başlar, 3 ile 5. günlerde pik yapar daha sonra tedricen düşerek 8-21. günlerde normal düzeylere iner (10,12,16,46,47). Haptogloblin çoğu araştırmacı tarafından bir akut faz proteini olarak tanımlanmakta birlikte, haptogloblinin subakut ve kronik yangılarda da kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ileri sürülmektedir (2). Haptogloblin düzeylerinde şekillenilen artışın yangının veya enfeksiyonun şiddeti ile doğru orantılı olduğu bildirilmektedir (10,16,23,54). Haptogloblin ölçümünden yararlanılarak hastalıkların değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, olgunun hemolitik hastalıklarla birarada bulunup bulunmadığıdır. Çünkü dolaşımda fazlaca bulunan hemoglobin haptoglobline bağlanır ve haptogloblin etkin bir şekilde dolaşımdan çekilir (32). Serbest hemoglobin enjeksiyonunun buzağı plazmasında haptogloblinin ortamdaki kaybolmasına neden olduğu görülmüştür (16). Kitagawa (31) canin dirofilariasisde; hemoglobiniürüli vakalarda haptogloblin konsantrasyonuna hemoglobiniürü görülmeyen dirofilariasis vakalarındaki kadar düşük bulunmuştur. Diğer akut faz proteinlerinden olan fibrinojen de evcil hayvanların enfeksiyöz ve yangısal hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır (4,10,13,18,33,40). Ancak fibrinojen konsantrasyonunun ölçümü haptogloblin ve seruloplazmin ile birarada değerlendirildiğinde enfeksiyöz ve yangısal hastalıkların tanısında daha güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir (16,23,46,47). Seruloplazmin, deneysel turpentin enjeksiyonundan sonra, sığırların ve koyunların enfeksiyöz ve yangısal hastalıklarında ve köpeklerde cerrahi travmayı takiben serum konsantrasyonu artan bir AFP'dir. Ancak haptogloblin ve seromükoidden farklı olarak yangının şiddetiyle orantılı bir artış göstermediği ileri sürülmektedir. (9,10,11,45,46,47). Seromükoidin (örismükoid, α<sub>1</sub>-asit glikoprotein) ruminantlarda haptogloblin ile fibrinojen ve karnivorlarda CRP ile birlikte kullanıldığında diagnostik değere sahip olduğu ileri sürülmektedir (10,11,16). Serum amiloid-A proteininin de sığırların yangısal hastalıklarının tanısında faydalı bir akut faz protein olduğu bildiriliyor

(2,6,28). SAA yangısal uyarımı takiben 2-5 saat içinde yükselerek 24 saat içinde pik düzeye ulaşır. Bu özelliğinden dolayı akut vakaların daha erken tanısına hizmet eder. Ayrıca haptogloblin ile birarada değerlendirildiğinde yangısal hastalıkların tanısında yardımcı olurken, haptogloblin/ Serum amiloid-A protein değerinin saptanmasının da akut ve kronik olguların ayırıcı tanısında değerli bilgiler verdiği belirtilmektedir (2,6,23). C-reaktif protein sığırlarda normalde de mevcut olduğundan sığırlar ve diğer ruminantlar için diagnostik bir değeri yoktur (16,23). Ancak köpekler için önemli bir AFP'dir. Köpeklerde yangısal olgular ve travmalarda serum düzeyinin arttığı bildirilmektedir (1,8,11,16,49). Sonuç olarak farklı hayvan türlerinde görülen çeşitli hastalıkların, erken devrede tanısının konulmasında pozitif akut faz proteinlerden yararlanılmaktadır. Kültür ırkı sığır yetiştiriciliği başta olmak üzere, farklı hayvan türlerinde görülen çeşitli hastalıkların tanısında ve dolayısıyla bu hastalıkların prognozunun belirlenmesi, rasyonel sağaltım ve profilaktik tedbirlerin alınmasında özellikle haptogloblin başta olmak üzere pozitif akut faz proteinlerden önemli derecede yararlanılmaktadır.

Ülkemizde de çeşitli hastalıkların tanısında anılan akut faz proteinlerin rutin laboratuvar muayeneleri olarak kullanılmasıyla maddi ve manevi kayıplar önemli derecede azaltılabilecektir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Alsemgeest S.P.M., Gruys E. (1990): Acute phase-proteins in the routine diagnosis of animal disease: a review. Tijdschrift voor Diergeneeskunde. 115: 939-947.
- 2- Alsemgeest, S.P.M., Kalsbeek, H.C., Wensing, Th., Koeman, J.P., Ederen, A.M., Gruys, E.(1994): Concentrations of serum amyloid-A (SAA) and Haptoglobin (Hp) as parameters of inflammatory diseases in cattle. Veterinary Quarterly. 16 (1): 21-23.
- 3- Alsemgeest S.P.M., Klooster G.A.E.van., Miert A.S.J.P.A.M. van., Huskamp Koch C.K., Gruys E. (1996). Primary bovine hepatocytes in the study of cytokine induced acute phase protein secretion in vitro. Vet. Immunol. Immunop. 53(1-2): 1179-184.
- 4- Auer D.E., Thompson H.L., Inglis S., Seawright A.A. (1989): Acute phase response in horses: changes in plasma cation concentrations after localised tissue injury. Vet. Rec. 124:235-239.
- 5- Batchelor J., Fuller J., Woodman D. D. (1989): A simple method for measurement of the haemoglobin binding capacity of canine haptoglobin. Lab. Anim. 23: 365-369.
- 6- Boosman R., Niewold T. A., Mutsaers C. W. A. A. M., Gruys (1989): E. Serum amyloid A concentrations in cows given endotoxin as an acute-phase stimulant. Am. J. Vet. Res., 50 (10): 1690-1694.
- 7- Bremner K. C. (1964): Studies on haptoglobin and haemopexin in the plasma of cattle. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 42: 643-656.
- 8- Caspi D., Snel F.W.J.J., Batt R.M. Bennet D., Rutteman G.R., Hartman E.G., Baltz M.L., Gruys E., Pepys M.B (1987): C-reactive protein in dogs. Am. J. Vet. Res., 48: 919-921.
- 9- Conner J. G., Eckersall P. D. (1986): Acute phase response and mastitis in the cow. Res. Vet. Sci. 41: 126-128.