

# Akut Faz Proteinlerinin Hayvanlarda Önemi

Neslihan Tařçene

şap Enstitüsü Müdürlüğü, Çankaya - Ankara

Geliř Tarihi / Received: 31.03.2017, Kabul Tarihi / Accepted: 28.04.2017

**Özet:** Akut faz yanıt, travma, enfeksiyon, stres, neoplazi ve enflamasyon ile aktif hale gelen, kompleks bir erken savunma sistemidir. Spesifik olmamasına rağmen, doğrudan immün sistemin parçası olarak görev alır. Bu da, fiziksel ve moleküler bariyerlerin oluşumuyla enfeksiyonlardan korunma, inflamasyon prosesinin başlaması, potensiyel patojenlerin temizlenmesi ve iyileşme sürecinin tamamlanması şeklinde gerçekleşir. Akut faz yanıtın bir parçası olan akut faz proteinleri, beşeri hekimliğinde çok sık kullanılmaktayken son zamanlarda hayvan türlerinin çoğunda kullanılmaktadır. Akut faz proteinlerinden haptoglobin, serum amiloid A ve fibrinojen gibi plazma proteinlerinde, inflamasyon veya travma sonrası konsantrasyonlarında gözlenen artış, hastalıkların tanısı ve prognozunda kullanılmaktadır. Araştırmalar, plazma ya da serumdaki akut faz proteinlerinin konsantrasyon tespitinin, prognoz ve hastalığın izlenmesinde değerli bilgiler verdiğini göstermiştir. Farklı hayvan türlerinde, akut faz protein yanıtı türe özgü göstermektedir ve bu proteinler için valide edilmiş immünoassay metotlar kullanılmalıdır. İleriki çalışmalarda, hayvanlarda hastalıkların kronik ve subklinik dönemleri ile akut faz proteinleri arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi açısından çeşitli hastalıklarda hayvan türlerine göre bunların düzeylerinin belirlenmesinin daha önemli olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut faz proteinleri, serum amyloid A, haptoglobin, fibrinojen, transferrin, seruloplazmin.

## Importance of Acute Phase Proteins in Animals

**Abstract:** The acute phase response is a complex systemic early defense system activated by trauma, infection, stress, neoplasia and inflammation. Although nonspecific, it serves as a core of the innate immune response involving physical and molecular barriers and responses that serve to prevent infection, clear potential pathogens, initiate inflammatory processes and contribute to resolution and the healing process. Acute phase proteins have been a focus of many applications in human diagnostic medicine and recently have been identified in common animal species. Potential applications to diagnosis, prognosis, assessment of animal health and laboratory animal welfare acute phase proteins such as haptoglobin, serum amyloid A and fibrinogen are plasma proteins which increase in concentration following infection, inflammation or trauma. Investigations have shown that the quantification of their concentration in plasma or serum can provide valuable diagnostic information in the detection, prognosis and monitoring of disease. Species differences in the acute phase protein response profile mean that each species should be examined individually and that immunoassays for the proteins should be carefully validated before use. Future prospects for investigation of the acute phase proteins for animals include assessment of the affects of association between subclinical levels of the proteins and chronic diseases.

**Key words:** Acute phase proteins, serum amyloid A, fibrinogen, haptoglobin, transferrin, ceruloplasmin.

## Akut Faz Yanıt

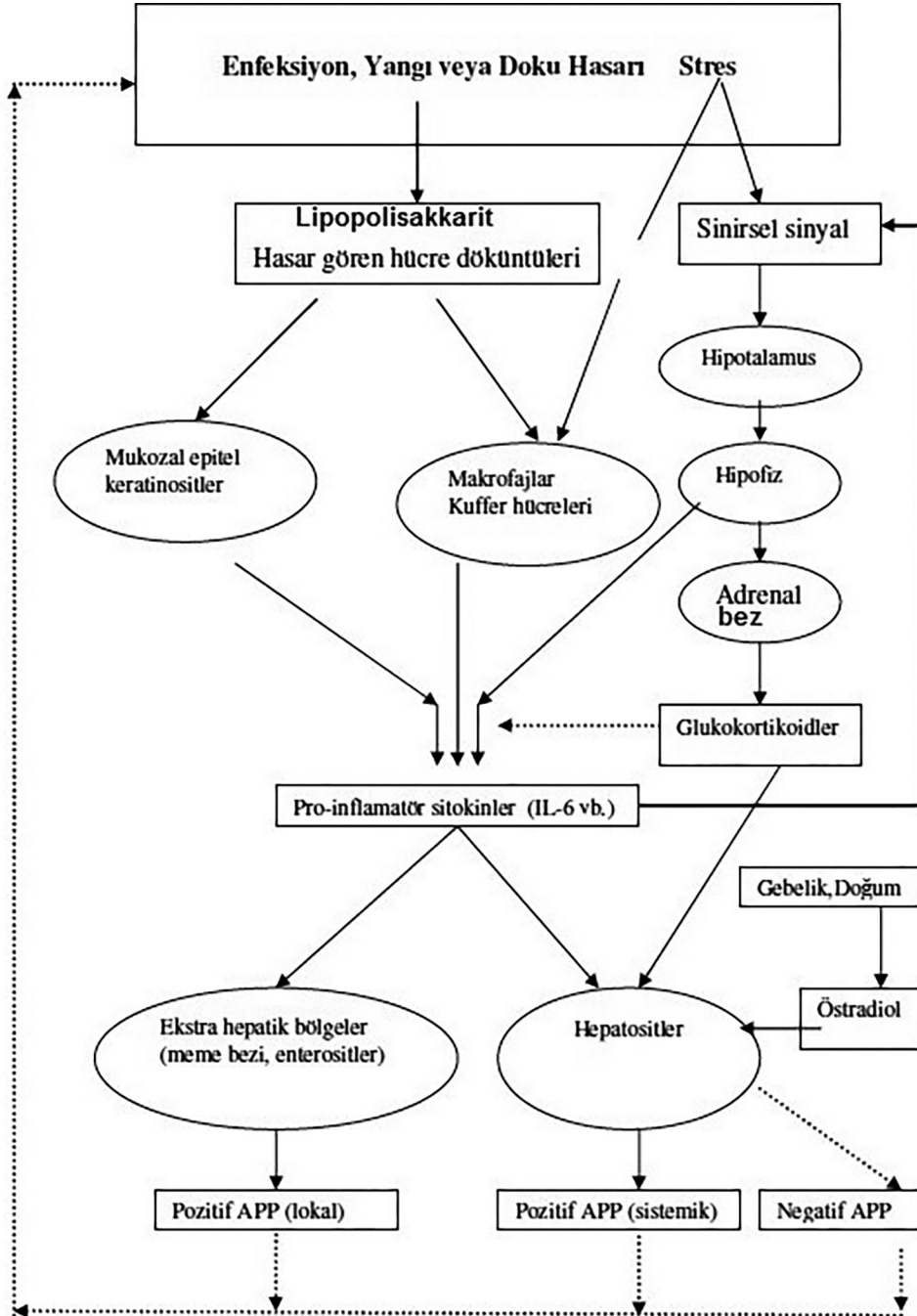
Akut faz yanıt, enfektif, immunolojik, neoplastik, travmatik, paraziter veya diğer nedenlere bağı doku hasarının oluşmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkan spesifik olmayan bir reaksiyondur. Akut yangıya organizmanın yanıtı olarak salgılanan en önemli yapılar; sitokinler, akut faz proteinleri ve lökositlerdir. Akut faz yanıt, doku hasarının olduğu bölgede aktive edilmiş lökositlerden salınan interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör (TNF $\alpha$ ) gibi proinflamator sitokinler tarafından stimüle edilir. Bu sitokinler, enfeksiyöz hasta-

lıklara ve yangıya karşı primer yanıtı yönetir ve sistemik reaksiyonları geniş bir aralıkta stimüle eder. Karaciğerde bu sitokinler, akut faz proteini (AFP) olarak bilinen glikoproteinlerin üretimini ve plazma salınımını stimüle ederler [13, 19, 21].

Akut yangıda yükselen ateşi takiben, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve hidrokortizon hormonlarının düzeyi artar. Bu hormonlar da lökosit ve karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezlerini arttırırlar. Ayrıca akut faz proteinlerinin yapımı bazı mediyatörler aracılığıyla da arttırılır veya azaltılır. Bu mediyatörlerin başlıcaları; sitokinler,

interlökin 1 $\beta$ , tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$ , IL-6, interferon- $\gamma$  (IFN), büyüme faktörü (TGF)- $\beta$  ve IL-8'dir ve bunlar doku makrofajlarınca uyarılırlar.

Akut yangı sonucunda bazı akut faz proteinlerinin konsantrasyonu artarken bazılarının azalır [14,17,16].



Şekil 1. Akut faz yanıt [19]

## Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri, temel olarak karaciğerden sentezlenir ve büyük kısmı glikoprotein yapısındadır. Akut faz proteinlerin salgılanması proinflamatör sitokinler tarafından düzenlenir. Doku hasarının bulunduğu bölgeden salınan medyatorlara cevap olarak sentezlendikleri düşünülen bu proteinlerin serumdaki dönüşümleri hızlıdır. Bu proteinlerin düzeylerinin yükselmesinden önceki döneme lag fazı adı verilmektedir. Lag fazı esnasında alınan serum hayvanlarda veya organ kültürlerinde akut faz proteinlerini uyarma yeteneğini aktarabildiği gösterilmiştir. Bu ise, uyarıcı faktörlerin bulunduğu bir kanıttır. Bu faktörler sitokinler adı verilen yapılardır [1]. Doku hasarını takibe karaciğerde bazı proteinlerin üretimi artarken (pozitif akut faz proteinleri) bazılarının üretimi ise azalır (negatif akut faz proteinleri) Negatif akut faz proteinleri, prealbumin, albumin, transferrin,  $\alpha$ 2-glikoproteindir. Diğer akut faz proteinleri ise pozitif akut faz proteinleri olarak kabul edilir [14,17, 23].

### Akut Faz Proteinlerinin yapısı

Akut faz proteinlerinin yapıları farklılık gösterir. Akut faz proteinlerinin büyük bir kısmı glikoprotein yapılıdır. Glikoproteinler, polipeptid iskeletlerine kovalan olarak bağlı oligosakkarit (glikan) zincirlerini içeren proteinlerdir. Glikoproteinler glikokonjugatların veya karma karbonhidratların bir sınıfıdır. Bunlar protein veya lipidlere kovalan olarak bağlanmış bir veya daha fazla sayıda karbonhidrat zinciri içeren molekülleri belirtmek için kullanılan eşanlamlı terimlerdir [15]. Beşeri hekimlikte, hastalıklarda, akut faz proteinlerinin seviyelerinin ölçümü ve hastalıklardaki glikozilasyon profilinin izlenmesi, tanı ve sağaltımda izlenecek yolun seçilmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle akut faz proteinlerinden glikoprotein yapılı olanlar, ayrıcalıklı öneme sahiptir [26]. Veteriner hekimliğinde de akut faz proteinlerinin kullanımı gündemdedir. Yakın bir dönemde tanı ve sağaltımda akut faz proteinlerinden yaygın şekilde faydalanılacaktır [4]. Başlıca glikoprotein yapılı akut faz proteinleri; serum amiloid A (SAA),  $\alpha$  1-asit glikoprotein, fibrinojen, haptoglobulin (Hp),  $\alpha$  1-antitripsin ( $\alpha$  1-Proteaz İnhibitörü),  $\alpha$  2-makroglobulin, seruloplazmin ve transferrindir [8].

## 1. Serum Amiloid A

Serum amiloid A (SAA) proteininin molekül ağırlığı, 11.700 Dalton'dur. Sekonder amiloidozlu hastaların dokularında fibril depo eden yapılar, amiloid A proteinin öncül molekülü olarak kabul edilir. Sekonder amiloidozis, genellikle kronik hastalıklarda yıllar sonra oluşur. SAA, sekonder amiloidozisli hastalardan elde edilmiştir. Normalde insanda plazmada 50  $\mu$ g/ml konsantrasyonundan daha az miktarda bulunan bir  $\alpha$ 1-glikoproteindir. Dolaşımda HDL3 ile kompleks oluşturan polimorfik bir aprotein olan SAA'nin plazma düzeyi, enfeksiyöz durumlarda artmakta ve 24 saat içerisinde 1.0 mg/ml gibi yüksek sayılabilecek maksimum bur değere ulaşmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonun antibiyotik ile tedavisinin başarılı olması halinde, plazma düzeyi hızla azalmaktadır [24,25]. Akut faz yanıtın duyarlı bir belirleyicisi olan SAA; makrofajlardan salınan interlökin 1 molekülüne benzeyen SAA stimüle edici faktöre yanıt olarak karaciğer hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Amino ucu kronik enfeksiyöz durumlarında sekonder amiloid birikimlerinin oluşturduğu major doku proteinine (AA) benzediği için bu isimle anılmaktadır. Akut faz cevabının duyarlı bir belirleyicisi olan SAA, makrofajlardan salınan IL-1 molekülüne benzeyen SAA stimüle edici faktöre cevap olarak karaciğer hücreleri tarafından sentez edilmektedir [28].

### 2. $\alpha$ 1-Asit Glikoprotein ( $\alpha$ 1-AG, AGP)

$\alpha$ 1-AG bir orosomukoid olarak bilinir. Artan plazma  $\alpha$ 1-asit glikoprotein seviyeleri, kanser, piyojenik enfeksiyon, romatizmal hastalıklar, kollajen doku hastalıkları gibi birçok hastalığın belirleyicisi olarak kullanılır. Normal plazma konsantrasyonu 0.55-1.44 g/dl'dir. Molekül ağırlığı 41.000 daltondur. Bileşimi, % 45 karbonhidrat ve bunun da % 12'si sialik asittir. İzoelektrik noktası, 2.7'dir ve denatüre formları yüksek çözünürlüğe sahiptir. 183 aminoasitten oluşan tek bir glikoprotein zinciridir ve insanda önemli bir akut faz proteinidir. Cheresch ve ark. tarafından  $\alpha$ 1-asit glikoproteininin 2 mg/ml dozunda immünsüpresif aktivitesi farelerin dalak hücrelerinde blastogenez basamağında gösterilmiştir.  $\alpha$ 1-asit glikoproteininin bir fonksiyonu da bazı steroid hormonları ve ilaçları bağlama özelliğinin olmasıdır [5, 6].

### 3. Fibrinojen

Fibrinojen, disülfid bağları ile kovalent bağla bağlanmış birbirinden farklı üç çift polipeptid zincirinden oluşan, glikoprotein yapılı bir heksamerdir. Her üç zinciri de karaciğerde sentezlenmektedir. Molekül ağırlığı 340.000 Dalton'dur ve fibrinin ön maddesidir. Kanın pıhtılaşmasında önemli göreve sahiptir. İnflamasyonda plazma düzeyi yükseldiği için akut faz yanıtta, hastalığın teşhisi ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı ile birlikte, inflamasyon ve doku hasarının takibinde spesifik olmayan bir belirleyicidir [28,18]. Akut faz yanıt sırasında hepatik mRNA miktarında önemli bir artış görülür. Bu da fibrinojenin üç polipeptid zincirinin sentez ve sekresyonunu artırır. Bu molekül pozitif akut faz proteinidir ve inflamasyon esnasında miktarı 24 saat içerisinde 3-4 kat artış gösterir. İnflamasyonu takip eden üç günün sonunda maksimum seviyeye ulaşır. Fibrinojeni arttıran sebepler arasında kanser, yanıklar, miyokard enfarktüsü, artrit ve bakteriyel enfeksiyonlar bildirilmiştir. Plazmada dolaşan eriyebilir fibrinojen, disülfid bağları ile kovalent olarak bağlanmış birbirinden farklı üç çift polipeptid zincirinden (Aa Bb g) oluşan bir glikoproteindir. Her üç zincir de karaciğerde sentezlenmektedir. Polipeptid zincirleri disülfid bağlarıyla çapraz şekilde bağlanmıştır. Hepatik mRNA yapısındaki ani bir değişim, akut faz cevabı boyunca fibrinojenin 3 polipeptid zincirinin sentezi ve sekresyonunda artışla sonuçlanır. Bu molekül, bir pozitif akut faz proteini olduğundan plazma seviyesi, ilk 24 saatte 3-4 kat artar ve inflamatuvar uyarı takiben 3 gün sonra en yüksek değere ulaşır [4,26].

### 4. Haptoglobinler

Bunlar  $\alpha 2$  globülin denilen bir protein grubudur ve hemoglobin bağlarlar. Bu nedenle hemoglobin bağlayıcı protein olarak da bilinmektedir. Haptoglobin-hemoglobin kompleksi oluştuğundan sonra hızla lenfotiküler sistemde yıkımlanır. En iyi bilinen biyolojik fonksiyonu, kanın hemolizi ile oluşan plazmadaki serbest hemoglobini bağlayarak hem vücudun demir kaybını önlemek hemde serbest hemoglobinin böbrek tubuluslarında çökmesine engel olmaktadır. Eritrositlerin çok az bir kısmının yıkımı damar içinde olur ve ortaya çıkan hemoglobin haptoglobiline bağlanır. Bu küçük miktar, vücut demir deposunu muhafaza eder. Kompleks olmamış hemoglobin,

68.000 Dalton melokül ağırlığına sahiptir ve glomerüler filtreden geçebilir. Ancak haptoglobininle birleşerek oluşturduğu kompleks glomerüler filtreden geçemez ve böylece bir miktar demir dolaşımına geri verilir. Plazma haptoglobin düzeylerinin tanıda da yararı vardır. Ancak referans aralığı geniş olduğundan (34-215 mg/dl) plazma düzeyleri tek analiz yerine seri halinde tespit edilmesi önerilmektedir. Serum haptoglobini strese, enfeksiyona, akut inflamasyona veya doku nekrozuna cevap olarak sentezin stimüle edilmesiyle yükselir. Normal değerinin 2-3 kat üzerine çıkar [18,22]. Hemolitik anemilerde serbest hemoglobinin doku içi birikimini engeller. Karaciğer sentez kapasitesinin azalmasıyla da, haptoglobin seviyeleri düşer. Hemoliz ile akut faz reaksiyonunun birlikte bulunduğu durumda haptoglobin yerine akut faz proteinini olmayan hemepeksinin plazma düzeyindeki değişikliklerin ölçülmesinin yararlı olacağı bildirilmektedir. Serbest hem bağlayan hemopeksin bir  $\beta$  globulindir. Karaciğer tarafından alınan hem-hemopeksin kompleksi, yapısındaki hem grubunun demiri ferritine verilmekte ve hemini geri kalan kısmı bilirubine çevrilmektedir [2].

### 5. $\alpha$ -1-Antitripsin

$\alpha$ -1 proteinaz inhibitörü adı ile de anılan  $\alpha$ -1 antitripsin, önde gelen insan plazma antiproteinazından birisidir. 53.000 Dalton molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir.  $\alpha$ 1-antitripsin, inflamatuvar bölgedeki nötrofillerden salınan öncelikle proteazları olmak üzere nötrofil elastaz, pankreatik tripsin ve kimotripsin, nötrofil katepsin G, trombin, plazmin, kallikrein ve kollajenazları inaktive eden bir akut faz proteindir. Uzamış inflamasyon olmaksızın doku tamirini etkin olarak artırmak için travmatize dokularda proteaz/antiproteaz aktivitelerinin düzenlenmesi, hassas bir şekilde sağlanır. Mevcut bilgiler  $\alpha$ 1-antitripsinin primer fonksiyonunun nötrofil elastaz aktivitesinin kontrolü olduğunu göstermektedir. Çünkü bu enzimin inhibisyon hızı diğer herhangi bir proteinaz enziminin inhibisyon hızından yaklaşık 10 kat daha fazladır. Bu inhibitörün sentezinin kusurlu olduğu kişilerde, özellikle elastin gibi pulmoner ekstraselüler matriks proteinlerinin artmış turnoverinin bir sonucu olarak erken yaşta pulmoner amfizem gelişir.  $\alpha$ 1-antitripsin 394 aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipeptittir. Somatik hücre hibrid çalışmaları ve kromozom insitu hidridizasyon

yon analizleriyle 1- $\alpha$  antitripsin geninin 14. kromozomda lokalize olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda normal plazma konsantrasyonu 200-400 mg/dl'dir [31].

### 6. $\alpha$ 2-Makroglobulin

Büyük bir  $\alpha$ 2-globülinidir, plazma düzeyi ortalaması, 2-5 g/L civarındadır. Dört alt üniteden oluşmuştur ve her bir alt ünitenin molekül ağırlığı, 185.000 Dalton, toplam molekül ağırlığı, 725.000 Dalton'dur.  $\alpha$ 2-makroglobulin, bağlanma yeteneği çok iyi olan bir glikoproteindir. Endopeptidlere, sitokinlere, konkavalin A gibi mitojenlere, polisakkaritlere, histonlara ve çinko-nikel gibi iyonlara bağlanabilir. Tripsin ve kimotripsin gibi endopeptidazları bağlar. Sonuç kompleksler endopeptidazları bağlar. Bu antiproteaz aktivitenin  $\alpha$ 2-makroglobulinin en büyük biyolojik fonksiyonunu temsil edip etmediği bilinmemektedir. Bu protein ayrıca transport fonksiyonuna da sahiptir. Plazmada düzeyi, normal fizyolojik koşullarda fetus, çocuk ve yaşlılarda yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda plazma seviyesi, nefrotik sendromda, tirozda, diyabette, atopik dermatitte ve kollagen bozukluklarında çok fazla yükselir [20].

### 7. Seruloplazmin

Tek bir polipeptit zincirinden oluşan bir  $\alpha$ -2 globulindir. Molekül ağırlığı 132.000 Dalton civarındadır. Molekül başına altı bakır atomu bağlamaktadır. Seruloplazminin polipeptit zincirine bağlı sialik asit kısmı %10 karbonhidrat içermektedir. Genetik polimorfizm nedeni ile serum düzeyleri değişmekle birlikte belirli bir fenotip ile ilgili bozukluk tanımlanmamıştır.

Yıllar önce keşfedilen seruloplazminin kısa bir süre sonra birçok poliamin ve polifenol substratları için oksidaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiş ve bakır oksidaz olarak isimlendirilmiştir. Demirin transferine bağlanmasında ilk aşama olan  $Fe^{+2}$  yapısının  $Fe^{+3}$  şekline yükseltgenmesinde seruloplazminin ferooksidaz aktivitesinin gerekli olduğu gösterilmiştir. Bir akut faz proteini olan ve akut faz cevabı esnasında konsantrasyonu % 50 artan seruloplazminin, lipid peroksidasyonunu ve serbest radikal oluşumunu önlediği düşünülmektedir. Enfeksiyon, malignite, travma, safra yollarının tıkanma ve enfeksiyonlarında seruloplazminin plazma düzeyleri artar; artış Hodgkin gibi RES hastalıklarında daha

belirgindir. Lökosit endojen mediyatör adı verilen maddelerin seruloplazminin sentezine aracılık ettiği gösterilmiştir. Hastalıklarda seruloplazmin konsantrasyonunun artmasının karaciğerdeki depolardan plazmaya bakır verilmesini sağladığı bilinmektedir. Serum seruloplazmin seviyeleri doğumda düşüken normal yetişkinlerde 20-40 mg/dl arasındadır. Oral kontraseptif tedavisi, gebelik ve akut faz reaktanı olduğu durumlarda iki kat yükselme görülür. Seruloplazminin oksidaz aktivitesi, substrat olarak p-fenilendiamin alınarak kolorimetrik bir deneyde kullanılabilir [5].

### 8. Transferrin

Bir glikoprotein olan transferrin, demirin taşınmasında en önemli görevi olan plazma proteindir. 687 a.a'den meydana gelir, moleküler ağırlığı 79.550 Dalton'dur. % 6'sı karbonhidrat olan bir polipeptit zinciridir, izoelektrik noktası 5.5-5.9 arasındadır. Major bir  $\beta$ -globulin olan transferrin, demir iyonlarını mukozal ve intrasellular demir depolarından, üzerlerinde iyonların reseptörleri bulunan eritrosit ve diğer hücre prekürsörlerini ihtiva eden kemik iliğine nakleder. Demirin transferrinden hücreye aktarılabilmesi için demir yüklü transferrinin membrandaki reseptörüne bağlanması gerekir ve bu bağlanma için pH'nın nötral olması lazımdır. Bağlanmayı takiben transferrin-reseptör kompleksi vezikül şeklinde hücreye alınır. Bu vezikül içesinden demir ayrıldıktan sonra, ekzositoz yolu ile vezikül membrana bağlanır ve demirsiz transferrin reseptörden ayrılır. Transferrin düzeyleri, protein ve enerji yönünden dengesiz beslenme ile akut faz cevap sırasında, enfeksiyonda, neoplastik hastalıklarda ve kronik karaciğer hastalıklarında düşer [18,17,29].

### 9. C Reaktif Protein (CRP)

C reaktif protein 115 kDa moleküler ağırlığa sahip olup 5 nonkovalent alt üniteden oluşmaktadır. Bu protein pnömokokkal pnömoninin akut fazı sırasında bulunmuş ve pnömokokkal C polisakkartine bağlanma özelliğinden dolayı C reaktif protein olarak isimlendirilmiştir. Beşeri hekimlikte oldukça yaygın kullanılan bir AFP olup viral meningitislere bakteriyel meningitislere ayrımında, organik bir hastalığın varlığını taramak, yeni doğanda septisemi ve meninjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. CRP'nin bilinen fonksiyonları arasında AFY sıra-

sında mikroorganizmaların membranında bulunan C polisakaritine bağlanarak nükleer yapıyı bozma yer almaktadır [12].

### Hayvanlarda Akut Faz Proteinleri

Hayvanlarda da enfeksiyonları, enflamasyonu ve travmayı takiben konsantrasyonu değişen akut faz proteinleri, tanıda veya hastalığı seyrinin izlenmesinde kullanılabilir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, hastalıkların tanısında, prognozunda ve hastalığın seyrinin izlenmesinde akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonlarının çok kullanışlı olduğunu göstermektedir. Akut faz cevap türlerine göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle hangi türde ve hastalıkta hangi akut faz proteininin spesifik olduğunu

bilerek hareket etmek gerekir. Hayvanlarda en sık kullanılan glikoprotein yapısı akut faz proteinleri; Serum Amiloid A protein, Haptoglobin,  $\alpha$ 1-Asit Glikoprotein, fibrinojen,  $\alpha$ -1-Antitripsin ve seruloplazmindir [6,7,8]. Haptoglobin (Hp), ruminantlar için en önemli akut faz proteinidir. Köpeklerde ise Hp, yapısal protein olarak önem taşımaktadır. Akut faz proteini olarak köpek hastalıklarında analizi pek tercih edilmez. Hp, sağırda pastorelloz, pnömoni, şap, yağlı karaciğer sendromu, mastitis, koyunda distosya teşhisinde kullanılabilir. Etken olarak özellikle, *Actinobacillus pleuropneumonia*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* tip D'nin organizmada etkin hale geldiği durumlarda serum Hp düzeyi yükselir [6, 8, 9 10, 11] (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hayvanlarda Akut Faz Proteinleri [3]

TÜR	M Major Değişiklik Gösteren AFP (>10 kat artan)	Minör Değişiklik Gösteren AFP (1-10 kat artan)
<b>Kedi</b>	$\alpha$ -1-asit glikoprotein, SAA	Haptoglobulin
<b>Köpek</b>	C-reaktif protein, SAA	$\alpha$ -1-asit glikoprotein, Seruloplazmin, Haptoglobin
<b>İnek</b>	Haptoglobin, SAA	$\alpha$ -1-asit glikoprotein, C-reaktif protein, Fibrinojen
<b>At</b>	SAA	Fibrinojen, Haptoglobulin
<b>Koyun</b>	Haptoglobin, SAA	$\alpha$ -1-asit glikoprotein, C-reaktif protein
<b>Domuz</b>	Haptoglobin, SAA,	$\alpha$ -1-asit glikoprotein
<b>Keçi</b>	Haptoglobin, SAA	Fibrinojen
<b>Tavşan</b>	Haptoglobin, SAA	$\alpha$ -1-asit glikoprotein, C-reaktif protein, Fibrinojen
<b>Rat</b>	$\alpha$ -1-asit glikoprotein, 2 makroglobulin	C-reaktif protein, Fibrinojen, Haptoglobin
<b>Tavuk</b>	-	$\alpha$ -1-asit glikoprotein, seruloplazmin, SAA SATransferrin
<b>Fare</b>	Haptoglobin, SAA, Serum amyloid P	C-reaktif protein, Fibrinojen,

Hp, domuzlarda da önemlidir. Özellikle *Toxoplasma gondii* ve *Mycoplasma hyorhinitis* enfeksiyonlarında serum Hp düzeyi artar. Hp köpeklerde enfeksiyon tanısında ancak immunotubidimetrik yöntemle kullanılabilir [8]. Hp, ayrıca sığırlarda *Theileria annulata*'nın teşhisinde de kullanılabilir [11]. Sığırlarda mastitiste Hp, SAA ve AGP serum düzeyleri yükselir, teşhiste ve hastalığın gidişatının izlenmesinde faydalanılabilir. Özellikle mastitisin erken döneminde bu proteinler sayesinde tanıya ulaşılabilir [6, 9].

Buzağılarda yapılan bir çalışmada [10], viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda Hp ve SAA konsant-

rasyonlarının yükseldiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada buzağılara, *Pasteurella multocida* ve *Bovine Viral Diarrhoe* etkenleri inokule edilmiş ve sonra Hp ve SAA seviyelerine bakılmıştır. Sonuç olarak, Hp ve SAA'nın bu hastalıklar için önemli parametreler olduğu bildirilmiştir [10]. Son yıllarda hayvanlarda yapılan çalışmalarda, SAA'nın serum veya plazma düzeyinin yükselmesi, organizmada enflamasyon veya enfeksiyon varlığını gösterdiği ortaya konulmuştur. SAA, köpeklerde, CRP'den sonra en çok kullanılan akut faz proteindir. Özellikle Canine parvovirusun tanısında kullanılabilirliği bulunmuştur [8] (Tablo 2).

**Tablo 2.** Enfeksiyon durumlarında hayvanlarda akut faz proteinleri [3]

Hayvan	Enfeksiyon Durumunda Akut Faz Proteinlerindeki Değişimler
<b>Kedi</b>	SAA miktarı, FIP (Feline Infectious Peritonitis) vakalarında, $\alpha$ -1-asit glikoprotein Feline Immunodeficiency virus enfeksiyonlarında artar
<b>Köpek</b>	C-reaktif protein ve SAA miktarları ile piyometra arasında korelasyon tespit edilmiştir. C-reaktif protein ve seruloplazmin miktarları <i>Babesiosis</i> de artar. C-reaktif protein deneysel <i>Ehrlichia canis</i> enfeksiyonunda artmıştır. C-reaktif protein miktarı, <i>Leishmania spp.</i> ile doğal yollardan enfekte hayvanlarda artmıştır.
<b>İnek</b>	Haptoglobin, SAA ve fibrinojen miktarları <i>Bovine coronavirus</i> ve <i>Bovine adenovirus</i> enfeksiyonlarında artar.
<b>At</b>	SAA miktarı kolikte ve bakteriyel enfeksiyonlarda artar.
<b>Koyun</b>	C-reaktif protein, haptoglobin, seruloplazmin ve fibrinojen miktarları bakteriyel enfeksiyonlarda, seruloplazmin, fibrinojen ve haptoglobin miktarları artarken maya enfeksiyonlarında albumin miktarı azalmaktadır. Haptoglobin, SAA ve $\alpha$ -1-asit glikoprotein miktarları, deneysel bakteriyel lenfadenit olgularında artmıştır.
<b>Domuz</b>	C-reaktif protein ve SAA miktarları, solunum sistemi patojeni, <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> enfeksiyonlarında artar. Haptoglobin miktarı, domuz coronavirus enfeksiyonunda artar. C-reaktif protein, SAA ve haptoglobin, farklı viral domuz hastalıklarında ve <i>Mycoplasma</i> enfeksiyonlarında önemli belirteçlerdir.
<b>Tavuk</b>	Transferrin miktarı <i>Staphylococcus aureus</i> enfeksiyonlarında artmaktadır.

**Tablo 3.** İnflamasyon durumlarında hayvanlarda akut faz proteinleri [3].

Hayvan	İnflamasyonda Akut Faz Proteinlerindeki Değişimler
<b>Kedi</b>	SAA düzeyleri akut pankreatitli hastalarda artar. SAA, $\alpha$ -1-asit glikoprotein ve haptoglobin miktarları cerrahi operasyon veya enjeksiyon sonrası artar.
<b>Köpek</b>	C-reaktif protein miktarı, akut pankreatitli hastalarda hastalığın ilerlemesi ile artmaktadır. Haptoglobin ve fibrinojen miktarları, hiperadenokortisizm de artmaktadır. C-reaktif protein miktarı, bağırsak hastalıklarında artmaktadır. C-reaktif protein miktarı, cerrahi müdahalelerde artarken dişişlerinin alımından hemen sonra normale döner. C-reaktif protein miktarı, kronik vasküler hastalıkta, canine idiyopatik poliartritiste ve panniculitiste artar.
<b>At</b>	SAA miktarı ile eklem hastalıkları arasında bir korelasyon saptanmıştır. SAA miktarı, operasyon sonrası artış gösterir. SAA miktarı, deneysel enfeksiyöz olmayan artirit çalışmalarında artış göstermiştir.
<b>Tavuk</b>	$\alpha$ -1-asit glikoprotein miktarı, <i>E.coli</i> LPS enjeksiyonu sonrası artmıştır.

SAA, ineklerde mastitis tanısında kullanılabilir. Ayrıca *Theileria annulata* teşhisinde de kullanılabilir [6, 9, 11]. SAA, kedide, enfeksiyonun erken döneminde Hp ve AGP'nin stimülasyonu ile yükseler akut faz proteindir. Kedilerde de bir çok enfeksiyonun tanısında kullanılabilir [8]. Kanatlılarda akut faz proteinleri, enflamasyon, enfeksiyon ve hemostazisi değiştiren durumlarda tanıda kullanılabilir. Özellikle malabsorpsiyon sendromunda, serum SAA ve transferrin düzeyleri yükselir. Memelilerde enfeksiyonlarda transferrin düzeyi düşerken, kanatlılarda bunun tersi şekilde yükselme gözlenir [30].  $\alpha$ -1-asit glikoprotein (AGP), sığırlarda parazit enfeksiyonlarında, özellikle *Theileria annulata*'nın tanısında kullanılmaktadır [19]. Kedilerde feline enfeksiyöz peritonitis, prognozu kötü olan bir hastalıktır. Bu yüzden semptomları ona benzeyen myopati gibi durumlardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Serum AGP düzeyi feline enfeksiyöz peritonitiste yükselmektedir. Bu sayede diğer durumlardan ayırt edilebilir. Serum AGP düzeyi ve siyalik asit düzeyleri, köpeklerde tümöral olgularda artmaktadır. İkisinin birden yükselmesi tümöral oluşumlar için spesifik. Köpeklerde *Ehrlichia canis* enfeksiyonunda, serum AGP ve CRP düzeylerinin beraber artışı gözlenmiştir [15]. Yapılan bir çalışmada, köpekte artiri-

tasyonlarında, özellikle *Theileria annulata*'nın tanısında kullanılmaktadır [19]. Kedilerde feline enfeksiyöz peritonitis, prognozu kötü olan bir hastalıktır. Bu yüzden semptomları ona benzeyen myopati gibi durumlardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Serum AGP düzeyi feline enfeksiyöz peritonitiste yükselmektedir. Bu sayede diğer durumlardan ayırt edilebilir. Serum AGP düzeyi ve siyalik asit düzeyleri, köpeklerde tümöral olgularda artmaktadır. İkisinin birden yükselmesi tümöral oluşumlar için spesifik. Köpeklerde *Ehrlichia canis* enfeksiyonunda, serum AGP ve CRP düzeylerinin beraber artışı gözlenmiştir [15]. Yapılan bir çalışmada, köpekte artiri-

tiste serum AGP, SAA, Hp seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir [7]. Atlarda yapılan çalışmalarda SAA'nın serum konsantrasyonunun sepsisemi, lokal infeksiyon, enteritis ve ishal olguları ile *St. equi*, *Equine herpes virus* serotip 1, *Equine influenza* serotip A2 ve *Radococcus equi* infeksiyonlarında arttığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada [27] SAA'nın serum konsantrasyonunun *Equine influenza* virusu ile enfekte atlarda ilk 48 saat içinde arttığı ve komplike olmayan olgularda 11-22 gün içinde normal düzeye düştüğü bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada SAA'nın serum konsantrasyonu ile gelişen solunum sistemi semptomlarının şiddeti arasında önemli bir ilişkinin var olduğu ortaya çıkarılmıştır [12]. Tanı ve prognozun takibinde, sığırlarda Hp, SAA ve AGP, en duyarlı akut faz glikoproteinleridir. Köpeklerde ise SAA kriter akut faz glikoproteinidir. Kedilerde ise şu an en çok kullanılan akut faz glikoproteinini AGP'dir. Kanatlılarda ise Malabsorpsiyon sendromunda SAA ve transferrin düzeyinde artış gözlenmiştir (Tablo 2-3).

## Sonuç

Hastalıkların tanısında, prognozunda ve hastalığın seyrinin izlenmesinde akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonlarının çok kullanışlı olduğu yapılan araştırmalarla ispatlanmıştır. Akut faz cevap türe göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle hangi türde ve hastalıkta hangi akut faz proteininin spesifik olduğunu bilerek hareket etmek gerekir. Hastalıklardaki glikozilasyon profilinin izlenmesi tanıda ve sağaltımda izlenecek yolun seçilmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle akut faz proteinlerinden glikoprotein yapılı olanlar ayrıca bir öneme sahiptir. Veteriner Hekimliği alanında, hayvan türlerine göre çeşitli hastalıklardaki akut faz glikoproteinlerinde değişikliklerin gösterildiği çalışmaların sayısı yetersizdir. Bu konu hakkında daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Aktepe N (2002): Visceral leishmaniasis'li köpeklerde serum C-reaktif protein, üre ve kreatinin düzeyleri. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
2. Baalisteri WF, Doodhar S, Fritsche H, Greene MF, Hefner LJ, Jenning CD (2006): Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 4nd edition. WB Saunders Company. Philadelphia, USA.
3. Cray C, Zaias J, Altman NH (2009): Acute Phase Response in Animals: A Review. Comp. Med, 59(6): 517-526.
4. Dolittle RF (1984): Fibrinogen and Fibrin, Ann. Rev. Biochem, 53: 195-229.
5. Dowton SB, Colten HR (1988): Acute phase reactants in inflammation and infection, Semin. Hemat, 25:84-90.
6. Eckersall PD, Safi S, Weber A, McDonald T, Young F, Fitzpatrick J, Logue D, Knight C, Nolan A (1999): The acute phase protein response of hatoglobin, Serum Amyloid A and  $\alpha$ 1-Acide glycoprotein in dairy cows with mastitis. ECCP 99 the 4th European Comperative Clinical Pathology Meeiting, Verona, Italy. Abstract of Oral Presentation.
7. Eckersall PD, Bennett D, McComb C, Weber A, McDonald T (1999): The acute phase protein in dogs with arthritis. The 4th European Comparative Clinical Pathology Meeting. Verona, Italy, Abstract of Oral Presentation.
8. Eckersall PD (2000): Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animal. Revue Med. Vet, 151(7): 577-584.
9. Füll M, Müller D, Wilken H, Gruys E, Krüger M (2001): Haptoglobin and CRP in healty cows with varying milk yield during early lactation. The Second European Colloqui on Acute Phase Proteins. University of Bonn, Germany. Abstract of Oral Presentation.
10. Ganheim C, Hulten C, Waler KP (2001): The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A in calves experimentally infected with bovine virus diarrhoea virus, Pasteurella Haemolytica or both. The Second European Colloquium on Acute Phase Proteins. University of Bonn, Germany, Abstract of Oral Presentation.
11. Glass E (2001): Serum amyloid A responses to tropical theileriosis in Cattle. The Second European Colloquium on Acute Phase Proteins. University of Bonn, Germany, Abstract of Oral Presentation.
12. Gökçe Hİ, Bozukluhan K (2009): Çiftlik Hayvanlarında Önemli Akut Faz Proteinleri ve Bunların Veteriner Hekimlik Alanında Kullanımı. Dicle Üniv Vet Fak Derg, 1 (1): 1- 14.
13. Guyton AC, Hall JE (1996): Text book of medical phphysiology. Guyton&Hall, W.B. Saunders Company, USA.440.
14. Heinrich PC (2001): Cytocine control of acute phase response. The Second European Colloquium on Acute Phase Proteins. University of Bonn, Germany, Abstract of Oral Presentation.
15. Hugles RC (2010): Glycoproteins. Chapman Hall, London 3-5.
16. Jhonson A.M (2006): Aminoasits Peptits and Proteins. 2006. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostik. Chapter 20  
4th edition. WB Saunders Company, Philadelphia, USA. 533-582.
17. Kaneko JJ, Harwey JW, Bruss ML (1997): Clinical biochemistry of domestic animals. 132-134. Academic Press, California, USA.
18. Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T (2000): Klinik Biyokimya. Medisan Yayınevi, Ankara. 161,162,189.
19. Kahyaoğlu A (2011): Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Bazı Akut Faz Proteinleri ve İz Elementler Arasındaki İlişkiler. Yüksek Lisans Tezi, Aydın.
20. Keith J (1990): Interaction between cytocines and  $\alpha$ 2-makroglobulin. Immunology Today, 11, 5:163-166.
21. Kushner I (1982): The phenomen of the acute phase response. Annal. NY. Acad.Sci., 389:39-48.
22. Langlois MR , Delanghe JR (1996): Biological and clinical significance of Haptoglobin Polimorphism in human. Clin. Chem, 42(10): 1589-1600.
23. Lowry SF (1993): Cytokine mediators of immunity and inflammation. Arch. Surg, 128: 1235-1241.
24. Lu J, Yu Y, Zhu I, Cheng Y, Sun PD (2014): Structural mechanism of serum amyloid A-mediated inflammatory amyloidosis PNAS , 111 (14) 5189-5194.



25. Mackiewicz A (2001): Application acute phase proteins in human diagnosis. The Second European Colloquium on Acute Phase Proteins. University of Bonn, Germany, Abstract of Oral Presentation.
26. Nakano T, Chahinon AP, Shinjo M, Tonomura A, Miyake M, Togawa N (1998): Interleukin-6 and Its Relationship to Clinical Parameters in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. Br. J.Cancer. 77:907-12.
27. Peterson HH, Nielsen JP, Heegard PMH (2004): Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. Vet Res, 35: 163-187.
28. Schultz DR, Arnold PI (1990): Properties of Four Acute Phase Proteins: C-reactive Protein, Serum Amyloid A Protein,  $\alpha$ 1-acid Glycoprotein and Fibrinogen. Sem. Arth. Rheum, 20:129-47.
29. Tiftik AM (1996): Klinik Biyokimya. Mimoza Aş., Konya.
30. Toussaint MJM, Chamanza R, Ederen AM, Gruys E (2001): Preliminary investigations using acute phase variables to assess diseases in polutry. The Second European Colloquium on Acute Phase Proteins. University of Bonn, Germany, Abstract of Oral Presentation.
31. Winyard PG, Bucurenci N, Blake RB, Chidwick K (1992): Inhibition of neutrophil superoxide production by puman plasma  $\alpha$ 1-antitripsin. FGEBS, 300 (1) : 21-24.