

## AKUT ROMATİZMAL ATESTE AKUT FAZ REAKTANI OLARAK SERUM HAPTOGLOBİNLERİ\*

Doç.Dr.Nurten Meriç\*\*  
Dr.Gönül Tuncer\*\*\*  
Dr.Mesut Küner\*\*\*

### ÖZET

Plazmada Hemoglobin ile birleşerek stabil kompleksler yapan, Hemoglobin taşıyan Haptoglobinlerin (Hp), bazı enfeksiyon hastalıklarında serumda arttığı, enfeksiyonun ciddiyeti ile artış hızının paralelizim gösterdiği bilinmektedir.

Günümüzde oto-immun bir hastalık olduğu kabul edilen akut romatizmal ateşli vakaları kapsayan araştırmamızda, serum Haptoglobin değerlerinin, hastalığın akut döneminde yükseldiği, aktivasyon belirtileri düzeldikçe bu değerlerin normale dönüştüğünü gözledik. Longitudinal çalışma uyguladığımız vakalarda serum Haptoglobinleri, genellikle 4. haftanın sonunda normale dönmektedir. En yüksek Haptoglobin düzeyleri, hastalığın en ciddi seyrettiği vakalarda izlenmiştir. Bu vakalarda hastalığın 4. haftasının sonunda dahi normalin üstünde değerler saptanmıştır. Her ne kadar sedimantasyon değerleri ile Haptoglobin değerleri arasında bir paralel gidiş mevcutsada, hastalarda sedimantasyon değerlerinin normale dönüşü daha erken dönemde olmaktadır.

Bu çalışma, serum Haptoglobin değerlerini akut faz reaktanı olarak klinikte kullanılabileceği kanısını vermiştir.

### SUMMARY

In this article the haptoglobin values in patient with acute Rheumatic Fever has been investigated. The Method which have been employed for haptoglobin estimation is based

- \* Bu çalışma XV. Milli Pediatri Kongresinde tebliğ edilmiştir.
- \*\* Bursa Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği Öğretim Üyesi.
- \*\*\*Çocuk Hastalıkları Uzmanı.

on measuring the peroxidatic activity of hemoglobin-haptoglobin complex.

We found that the haptoglobin levels are frequently elevated in acute stage of the disease; and after 4 weeks its generally return to normal values.

It is found by this study that, serum haptoglobin values in serum with Rheumatic Fever patients can be used as a diagnostic test for the presence of activity. But the elevation of haptoglobin is nonspecific and not diagnostic as a whole, like other laboratory findings in Rheumatic Fever, such as an increased sedimentation rate, leucocytosis and presence of C reactive protein.

## GİRİŞ

Plazmada Hemoglobin taşıyan Haptoglobinler, glukoprotein yapısı özelliği gösterirler ve serum alfa-2 fraksiyonunda bulunurlar.

Normalde plazmada serbest olarak açığa çıkan Hemoglobin, Haptoglobinler ile birleşerek, Hemoglobin-Haptoglobin (Hb-Hp) komplekslerini meydana getirir. Bu kompleksler sayesinde Hemoglobinin vücuttan atılımı, dolayısı ile demir kaybı ve Hemoglobinin atılımı sırasında, böbrek tubulus hücrelerinde oluşabilecek zararlı etkiler önlenmiş olur.

Nişasta Jel elektroforezi ile Haptoglobinlerin başlıca 3 tipinin bulunduğu gösterilmiştir. Bunlar, Hp 1-1, Hp 1-2, Hp 2-2 tipleridir. Günümüze kadar gelişen kalitatif tayin metodları ile, Haptoglobinlerin 15 e yakın sub-tipinin bulunduğu anlaşılmıştır.

Her toplumda Haptoglobin tipleri bazı farklılıklar gösterebilir. Bizim toplumda yapılmış çalışmalara göre<sup>1,2</sup>, Haptoglobin 1-1 tipi ülkemizde az bulunmaktadır. Bu bulgu bizim Asya tipine daha yakın olduğumuzu göstermektedir.

Takdim etmek istediğimiz bu çalışmada; Akut Romatizmal Ateşli vakalarda serum haptoglobinlerini denetliyerek, bu proteinin akut faz reaktanı olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak istedik.

## MATERYEL VE METOD

1974 ve 1976 yılları arasında yaklaşık iki yıl süresince, Ankara Sami Ulus Çocuk Hastanesine yatan ve Jones'un kriterlerine kesinlikle uyan 68 vakada serum Haptoglobinleri in-

celenmiştir. Bulunan değerler, basit beta hemolitik Streptokoksik anjinli 17 vakalık bir grubun değerleri ile ve tamamen sağlıklı kontrol grubundan 15 vakanın değerleri ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubtan 30 vaka longitüdinale çalışmaya alınmıştır. Ayrıca hastalar Karditli ve Karditsiz oluşlarına göre de gruplandırılmıştır.

Çalışmaya giren vakaların yaşları 3-14 arasında değişmektedir. A.R.A li hasta grubunda 29 kız, 39 erkek çocuk, basit Streptotoksik anjinli grupta 7 kız, 10 erkek, normal kontrol grubunda ise 7 kız, 8 erkek çocuk incelenmiştir. Bu vakaların hemen hepsi aynı sosyo-ekonomik koşulları haizdir ve aynı çevreden gelmişlerdir.

Klinik olarak, valvul lezyonunu ifade eden, 3. derece veya daha yüksek üfürümü olan ve bunun yanında **elektrokardiogramda** sol ventrikül büyümesi, iletim veya uyarı bozukluklarını tek tek veya bir arada gösteren vak'alar, "karditli" olarak kabul edilmişlerdir. Az yayımlı, 2/6 apikal üfürümü olup, yukarıdaki, E.K.G bulgularından birisini veya bir kaçını ihtiva eden çocuklar, pozitif akut faz reaktanları ve pozitif romatizmal klinik bulgular eşliğinde yine karditli olarak kabul edilmişlerdir.

Longitüdinale çalışma uygulanan vak'alarda (30 vak'a), hastalığın akut fazında 1. 2. 3. ve 4. haftalarda hastadan kan alınarak, serum proteinleri ve haptogloblinleri araştırılmıştır.

Çalışmanın amacı, haptogloblin düzeylerinin hastalığın akut fazında ne yönde değişiklik gösterdiğini ve diğer akut faz reaktanları ile ilişkisini saptamaktır.

## METOD

Çalışmamızda 1960 yılında Owen, J.A., Better, F.C. isimli araştırmacılar tarafından tarif edilen, Haptogloblinlerin kantitatif tayini esasına dayanan basit kolarimetrik metod kullanılmıştır. Metodun esası, Methemoglobin solusyonu ile hasta serumu karşılaştırılarak, methemoglobin-haptogloblin kompleksleri meydana getirmek ve Hidrojen Perroksit ilave ederek, bu komplekslerin peroksidaz aktivitesini ölçmektir.

Hastada serum proteinleri, elektroforetik olarak tayin edilmişlerdir.

## BULGULAR

Metodun uygulandığı normal kontrol grubunda serum Haptoglobin değerlerinin aritmetik ortalaması 81,1 mg/100ml. dir (Değişkenlik sınırı 42,5-132,5 mgr.  $\%$ ). Standart sapma 26,94, Standart hata  $\pm 6,96$  olarak bulunmuştur (Tablo: 1).

Gruplar	Vaka Sayısı	Ortalama Değer ( $\bar{X}$ )	Standart Sapma (SD)	Standart Hata ( $\bar{X}$ )
A.R.A.Karditli	45	365.3	$\bar{7}$ 89.7	18.7
A.R.A.Karditsiz	23	315.3	$\bar{7}$ 88.9	13.2
Basit .Hem.Strep.Angın	17	228	$\bar{7}$ 84.9	20.6
Normal Kontrol	15	81	$\bar{7}$ 26.9	6.9

Tablo 1- Hasta ve Kontrol Gruplarında Ortalama Haptoglobin Değerleri.

Basit Beta Hemolitik Streptokoksik anjinli grupta, serum haptoglobinlerinin ortalama değeri  $\%$  228 mgr. dir (Değişkenlik sınırı 85-420 mgr  $\%$ ). Bu grupta standart sapma 84,9, standart hata  $\pm 20,6$  bulunmuştur (Tablo 1),

Akut romatizmal Ateşli ve Karditsiz seyreden hasta grupta incelenen 23 vakanın serum Haptoglobin ortalama değeri  $\%$  315,3 tür (Değişkenlik sınırı 155-480 mgr  $\%$ ). Bu grupta standart sapma 88,9, Standart hata  $\pm 132,2$   $\%$  bulunmuştur (Tablo 1),

Akut Romatizmal ateşli ve Kardit ile seyreden grupta 45 vaka incelenmiştir. Bu grupta serum Haptoglobin ortalama değeri  $\%$  365,3 mgr dir. (Değişkenlik sınırı 200-500 mgr). Standart sapma 89,7, Standart hata  $\pm 18,7$  bulunmuştur (Tablo 1 ).

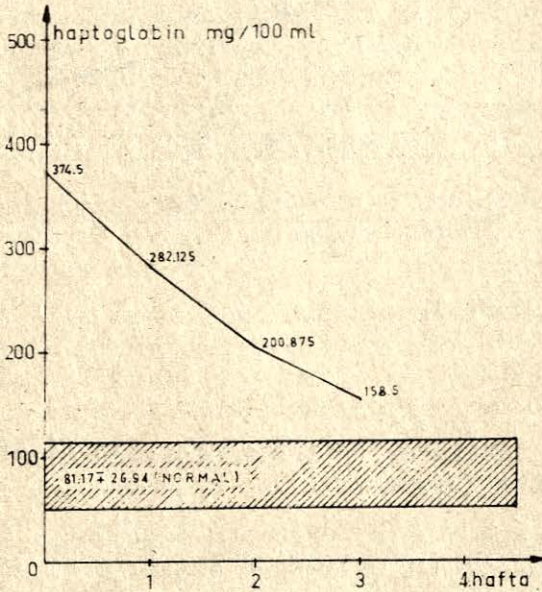
Grupların istatistiksel açıdan karşılaştırılmasında izlenen farklar anlamlı bulunmuştur. Karditli grupta en fazla olmak üzere ( $p < 0,0001$ ), Karditsiz ( $p < 0,001$ ) ve basit streptokoksik anjinli grupta ( $p < 0,001$ ) normale oranla anlamlı Haptoglobin yükselmeleri olmaktadır. Karditli ve karditsiz gruplar arasında da hudutta ve fakat anlamlı fark izlenmiştir ( $p < 0,05$ ) (Tablo 2).

Longitudinal çalışma uygulanan akut romatizmal ateşli 30 hastanın, hastalığın 1. 2. 3. ve 4. haftalarındaki Haptog-

	t	p
Karditli-Normal	12.119	0.001
Karditsiz-Normal	9.782	0.001
Strep-Angin-Normal	6.422	0.001
Strep-Angin-Karditli	5.469	0.001
Strep-Angin-Karditli	2.098	0.01
Karditli-Karditsiz	2.134	0.05

Tablo 2- Hasta ve kontrol gruplarda serum Hp değerleri

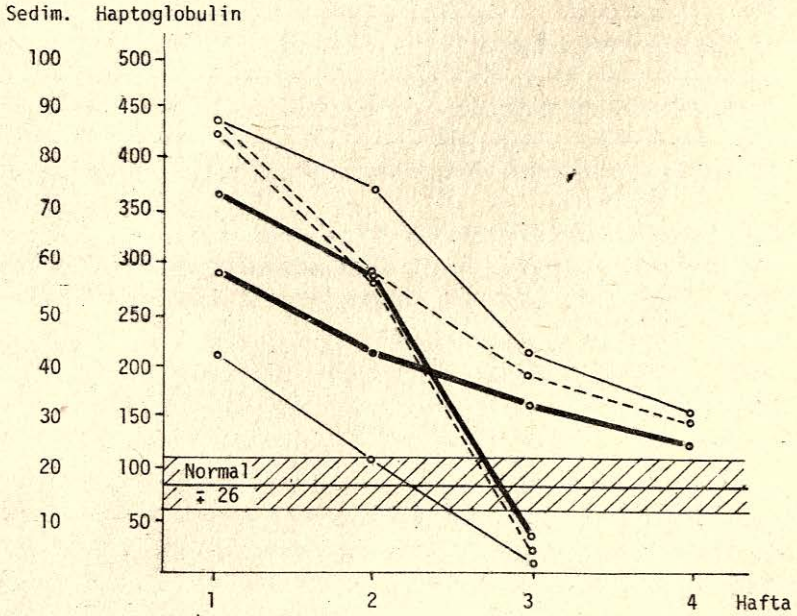
lobin ortalama değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Hastalığın akut döneminde bu değerler en yüksektir. Aktivite belirtileri düzeldikçe, değerler normale doğru düşüş göstermektedir.



Tablo 3- Romatizmal ateşli vakalarda, bir aylık süre içinde ortalama Hp değerleri.

Vak'alarda tek tek incelendiğinde, ciddi seyreden vak'alar, 4. haftanın sonunda serum Hp değerlerinin halen normalin üstünde seyrettiği görülmüştür.

Genellikle Haptoglobulin değerlerinin düşüşü ile sedimentasyon değerlerinin düşüşü birbirine paralel gitmekte ise de, sedimentasyon düşüşü daha süratli, daha erken olmaktadır (Tablo 4).



Tablo 4- A.R.A'li vakalarda Hp sedimentasyon ilişkileri hakkında tipik 3 örnek.

En yüksek Haptoglobulin değerinin saptandığı vak'alarda, sedimentasyon değerlerinin de yüksek olması gibi yakın ilişkiler her vak'ada saptanamamıştır. Örneğin % 500 mgr Hp bulduran ve kalp yetmezliğinde olmayan bir hastanın saatteki sedimentasyon hızı 68 mm, oysa 120 mm/saat sedimentasyon hızı gösteren bir vak'anın Haptoglobulin düzeyi % 280 mgr bulunmuştur.

Serum proteinlerinde, hastalığın akut başlangıç döneminde Albuminde azalma, Alfa<sub>2</sub> ve Gama globulinlerinde artma izlenmiştir. Alfa<sub>1</sub> ve Beta globulinlerinde de hafif artmalar bulunmuştur (Tablo 5).

	1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	Normal (16)
Albumin	35.8	42.0	47.5	54	58
Alfa <sub>1</sub>	7.8	6.8	5.7	4.9	3
Alfa <sub>2</sub>	18.5	16.4	13.9	11.9	10
Beta	14.7	12.7	11.5	10.7	9
Gama	25.9	22.1	19.3	15.7	10

Tablo 5- Longitudinal çalışmaya alınan vak'alarda serum proteinleri.

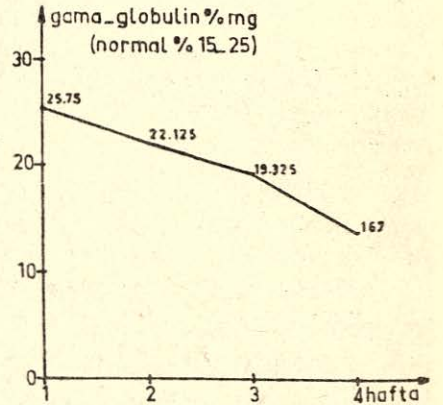
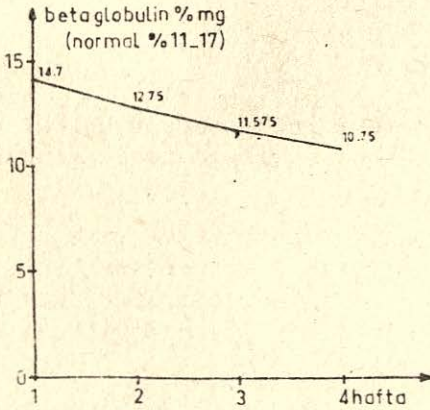
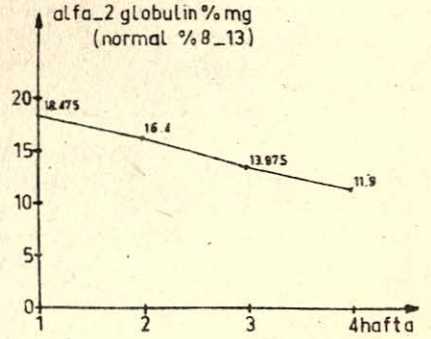
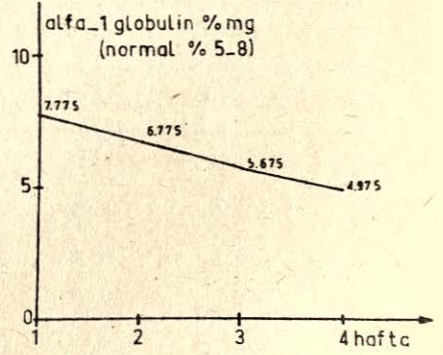
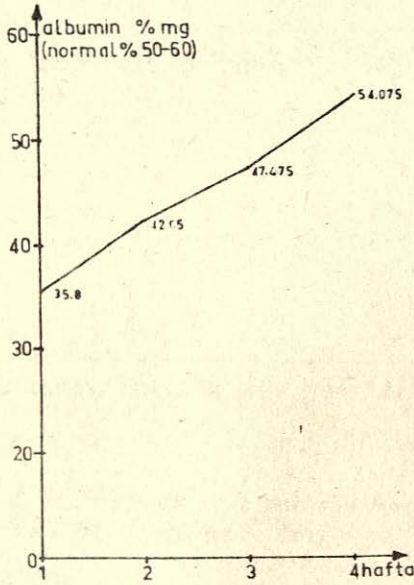
Serum Albumin ( $p < 0.01-0.001$ ), Alfa<sub>1</sub> globulin ( $p < 0.05-0.001$ ), Alfa<sub>2</sub> globulin ( $0.05-0.001$ ), Gama globulin ( $p < 0.01-0.001$ ) değerlerinde, haftalara göre kendi aralarında izlenen farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Başlangıçta düşük olan Albumin değerlerinin giderek artışı, yüksek olan Alfa<sub>2</sub>, Gama, hatta Alfa<sub>1</sub> ve Beta Globulinlerinin giderek azalışı Tablo 6 da gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Serum Haptoglobulin değerleri inflammatuar hastalıklarında yükselmekte<sup>4</sup> ve intravasküler hemoliz epizodlarından sonra ise azalmaktadır<sup>5,6</sup>.

Heptoglobulinlerin Akut Romatizmal aktivite veya rekürrent romatizmal aktivite esnasında major kriterlere (Kardit, Artrit, Korea, Eritema Marginatum ve Subkütan Noduller) bağlı olmaksızın aşırı derecede yükselmeler gösterdiği bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir<sup>7,8,9,10</sup>.

Bizim çalışmamızda da, Akut Romatizmal Ateş'in akut döneminde serum Haptoglobulin değerlerinin yükseldiği saptandı. Karditle seyreden A.R.A vak'alarında ki yükselmeler, Karditsiz seyreden vak'alardan ( $p < 0.05$ ) ve basit beta hemolitik streptokoksik anjinli hastalardan ( $p < 0.001$ ) anlamlı derecede fazla bulundu. Genel olarak bütün A.R.A lı (karditli, karditsiz) vakalarının serum Hp değerlerinin basit beta hemolitik streptokoksik anjinli vak'alarinkine oranla anlamlı derecede ( $p < 0.001$ )



Tablo 6- A.R.A'li vak'alarda, hastalığın akut fazında (4 hafta) izlenen serum albumin, alfa<sub>1</sub>, alfa<sub>2</sub>, beta ve gama globulin ortalama değerleri.



yüksek olduğu gözlemlendi.

Literatürde Lokositoz ile serum Haptoglobin yükselişi arasında bir paralelizm olduğu bildirilmekte isede<sup>8</sup>, bizim araştırmamızda böyle bir özellik saptanamadı.

Hastalığın akut döneminde yüksek bulunan serum Haptoglobin düzeyleri, Genellikle 4 hafta gibi bir sürede normale yaklaştığı görüldü. Bu bulgular literatürde izlediğimiz konu ile ilgili araştırmaları desteklemektedir<sup>9,10,11,12</sup>.

A.R.A, bilindiği gibi konnektif dokunun iltihabi bir hastalığıdır. Akut ataklar esnasında serum haptoglobinlerinin yükselmesi, iltihabi dokudan çıkan materyelin hepatik Haptoglobin sentezini artırması olasılığına bağlanmak istenmektedir<sup>7</sup>.

Neonan ve arkadaşları<sup>13</sup>, izledikleri 44 A.R.A li hastanın 32 sinde (% 72) serum Haptoglobinlerin yükseldiğini, bu vak'aların 23 ünde (% 52.5) hastalığın inaktif döneminde, Haptoglobinlerin normalin altına indiğini, hatta kaybolduğunu (An-haptoblobinemi) bildirmişlerdir.

Araştırmamızda A.R.A te remisyon sağlanınca, serum Hp değerlerinin sür'atle düştüğü kanıtlanmıştır. Hastalarımızda inaktif dönemde bir çalışma uygulamadığımız için, literatürde bildirilen, inaktif döneme ait An-haptoglobinemi hakkında söz söylemeye yetkili değiliz.

Bernstein ve arkadaşları<sup>10</sup>, Acrylamid gel elektroforezi metodunu kullanarak, A.R.A lı hastalarda serum Haptoglobinlerini kantitatif olarak ölçmüşlerdir. Çalışmalarının sonucuna göre, A.R.A li hastalarda Haptoglobinlerin bilinen 3 fenotipinden (Hp 1-1, Hp 1-2, Hp 2-2) herhangi birinin diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir. Hp-0 fenotipi taşıyan A.R.A lı grubun hepsinde Romatizmal kalp hastalığı saptanmıştır<sup>7</sup>. Fakat buradaki Hypo-haptoglobinemi A.R.A veya Romatizmal kalp hastalığının bir sonucumudur yoksa A.R.A e karşı duyarlılığı ifade eden bir faktörmüdür, bugün kesinlikle belli olmamıştır. Romatizmal kalp hastalıklarında tesbit edilen an-haptoglobin eminin, valvüllerin kötü fonksiyonu nedini ile kırmızı küre yıkımından ileri geldiği öne sürülmüştür<sup>15</sup>.

Good ve Cambell<sup>14</sup>, A.R.A li hastalarda kemik iliğin de plazmosit serisinin arttığını göstermişlerdir. Hastalığın akut fazında gama globulin düzeyindeki artış da önemli bir bulgudur. Kendi çalışmalarımızda da serum gama globulin seviyeleri önemli derecede yüksek bulundu. Hastalık düzeldikçe bu değerlerin normale düştüğü izlendi. Serum Albumin değerle-

rinde düşme, Alfa<sub>2</sub> ve Gama globulinlerinde yükselme A.R.A tanısında major laboratuvar kriterleri olarak düşünülebilir.

Elde ettiğimiz sonuçlar klinikte serum Haptoglobin değerleri ölçümünde, Akut Romatizmal Ateşte akut faz reaksiyonu olarak kullanılabilceği kanısını vermiştir.

### KAYNAKLAR

1. ERDEM, S., AKSOY, M.: A note distribution of haptoglobin types in Turkey. Hum. Hered. 25:18, 1975,
2. GÖKAY, E.: Hematolojik tekamül kursu notları. Vol:2, sayfa:23, 1967-68,
3. OWEN, J.A., BETTER, F.C., HOBAN, J.: A simple method for the determination of serum Haptoglobins. J.Clin. Path. 13, 163, 1960.
4. NYMEN, M.: Serum naptoglobin. Methodological and Clinical studies. Scandınav J. Clin. Invest. (Suppl 39) 1959.
5. BRUS, I., LEWIS, S.M.: The Haptoglobin content of serum in haemolytic anaemia. Brit. J. Haemat. 5:348, 1959.
6. NYMAN, M., GYDELL, K., NOSSLIN, B.: Haptoglobin and erytrakinetik., Clin. Chim. Acta 4:82, 1959.
7. ROBERT, F., MURRAY, A.: Haptoglobin and Rheumatic Fever. Brit. Med. J. 1:762, 1966.
8. OWEN, J.A., SMITH, R. PADAYİ, R.: Serum Haptoglobin in Disease. Clin. Sci., 26, 1, 1964.
9. BERNSTEIN, S.H. and ALLERHAND, J.: Abnormalities of serum proteins as a criteria for the diagnosis of Acute Rheumatic Fever. Ame. J. Med. Sci. 247, 1964.
10. BERNSTEIN, S.H. et al.: Significance of serum Haptoglobin in Rheumatic Fever. Israel J. Med. Sci. 5:1137, 1969.
11. RONAL, L. Searcy: Diagnostic Biochemisry. 1969, 265
12. SMITH, H., CARL, M.A.: Blood Diseases of infancy and childhood. Saint Luis 11. 1966, 272
13. NEONAN, J.A., REES, D., VALLERS, L.R. and HOLLAND, N.H.: Serial Haptoglobin studies in acute Rheumatic Fever. Proc. South. Sec Ped. Reserch V: 61, 1327, 1968
14. GOOD, R.A., CMPBELL, B.: Relationship of bone marrow plasmacytosis to the changies in serum gamma globulin in Rheumatic Fever. Ame. J. Med., 9:330, 1950.

15. HOLMES, F.C., NEONAN, J.A. HOLLAND, N.H.: Haptoglobin and Rheumatic heart disease. Brit. Med. J. 1:1538, 1966.
16. NELSON, W.E., VANGHAN, V.C., MEKAY, R.J.: Textbook of Pediatrics. Tenth ed. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto. 1975, 1785.