مطالعه وضعیت سرمی پروتئین شوک حرارتی ۲۷، آدنوزین دِآمیناز، هموسیستئین و پروفایل‌های لیپیدی در لپتوسپیروز گاوی در استان کردستان

کاوه عظیم‌زاده

استادیار گروه علوم درمانگاهی، واحد اورمیه، دانشگاه آزاد اسلامی، اورمیه، ایران.
نویسنده مسئول مکاتبات: kn_az@yahoo.com
(دریافت مقاله: ۹۴/۶/۸ پذیرش نهایی: ۹۴/۷/۲۷)

چکیده

هدف از مطالعه حاضر ارزیابی تغییرات تعدادی از پارامترهای سرمی اعم از آدنوزین دآمیناز (ADA)، پروتئین شوک حرارتی ۲۷ (HSP-27)، هموسیستئین (Hcy) و پروفایل لیپیدی (VLDL، Triglyceride، HDL-C، LDL-C) در لپتوسپیروز گاوی می‌باشد. پس از تشخیص لپتوسپیروز حاد در گاو، نمونه خون از ورید وداج ۱۲ گاو مبتلا به لپتوسپیروز و ۱۲ نمونه سالم اخذ شد و پارامترهای فوق الذکر همراه با روی (Zn^{2+}) مورد اندازه‌گیری قرار گرفتند. نتایج، افزایش معنی‌دار ($p<۰/۰۱$) هموسیستئین، HSP-27، TG و VLDL همراه با کاهش قابل توجه HDL-C، ADA، LDL-C و روی (Zn^{2+}) را در گاوان بیمار در مقایسه با گروه سالم نشان دادند. بر اساس نتایج به‌دست آمده احتمالاً بتوان از پارامترهای ذکر شده در مدیریت بیماری لپتوسپیروز گاوی استفاده نمود.

کلید واژه‌ها: لپتوسپیروز گاوی، پارامترهای بیوشیمیایی، استان کردستان.

مقدمه

لپتوسپیروز یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مشترک انسان و دام می‌باشد که توسط گونه‌های مختلف باکتری لپتوسپیرا (*Leptospira spp*) ایجاد می‌شود. این بیماری پراکندگی جهانی داشته و نقش آن را در ناباروری، مرده‌زایی، سقط جنین، تولید کم شیر و مرگ در دام‌های اهلی دخیل دانسته و تماس مستقیم یا غیرمستقیم انسان و دام با مواد آلوده یا دفع‌شده از حیوانات بیمار مانند ادرار و ترشحات رحمی را در بروز لپتوسپیروز بسیار مهم می‌دانند. (Radostits *et al*., 1994; Bharti *et al*., 2003; Erdogan *et al*., 2008).

تکثیر و تزاید ارگانیسم در سلول‌های اپیتلیال توبولی کلیوی رخ داده و باعث نارسایی کلیوی می‌گردد (Bharti *et al*., 2003; Yang *et al*., 2001) و ضمناً درگیری کبدی به‌صورت آپوپتوز نمایان می‌شود (Plank and Dean, 2000).

لازم به‌ذکر است که همولیزین به عنوان یکی از سمومی که از لپتوسپیرا ترشح می‌شود، تاثیر قابل توجهی در اریترولیز داخل عروقی و در نتیجه هموگلوبینوری و واسکولیت دارد. مطالعات مختلفی در رابطه با لپتوسپیروز در گاو و گوسفند در ایران انجام شده است که اکثراً مربوط به مباحث اپیدمیولوژی و سرولوژی می‌باشد. رامین و همکاران در سال ۱۳۹۲ افزایش شیوع لپتوسپیروز گاوی نسبت به نوع گوسفندی آن را در شهرستان ارومیه گزارش نمودند (رامین و همکاران، ۱۳۹۲). همچنین، می‌توان به مطالعه حسن‌پور و همکاران در سال ۱۳۸٦ که میزان شیوع این بیماری را در گاوداری‌های شیری اطراف تبریز مشخص کردند، اشاره نمود (حسن‌پور و همکاران، ۱۳۸٦).

آدنوزین دآمیناز (ADA) در تخریب آدنوزین و دِاکسی‌آدنوزین به اینوزین شرکت کرده و به عنوان یکی از آنزیم‌های کلیدی در بلوغ و تمایز لنفوسیت‌های T و منوسیت‌ها مطرح می‌باشد (Gopi *et al*., 2007). ضمناً فعالیت آن در بیماری‌هایی که با تحریک سیستم ایمنی همراه است مثل سیروز کبدی، هپاتیت مزمن و سرطان کبدی افزایش می‌یابد (Aydin *et al*., 2010; Atakisi *et al*., 2006). اگر چه افزایش فعالیت ADA معمولاً در سل گزارش شده است، اما افزایش فعالیت آن در بیماری‌های دیگر (عفونی و یا غیرعفونی) مانند تب حصبه، سارکوئیدوز و سرطان خون لنفوبلاستیک حاد گزارش شده‌است (Rasoulinejad *et al*., 2009). لازم به‌ذکر است که بین ADA و برخی از بیماری‌های مشترک بین انسان و دام ارتباطی وجود دارد (Rasoulinejad *et al*., 2009; Karaman *et al*., 2009).

پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs) برای اولین بار در مگس سرکه متعاقب تاثیر موقتی افزایش درجه حرارت بدن بر بافت‌های مختلف کشف شد (Arrigo and Laundry, 1994; Tissieres *et al*., 1974). تعدادی از این پروتئین‌ها در پروتئین فولدینگ (چین‌خوردگی پروتئین) شرکت کرده در حالی که سنتز تعداد دیگر از این گروه در پاسخ به شرایط نامطلوب از جمله ایسکمی، هیپوکسی، آندوتوکسمی و مواجهه با گونه‌های فعال اکسیژن نیز رخ می‌دهد (Mymrikov *et al*., 2011). پروتئین‌های شوک حرارتی از نظر وزن مولکولی به دو گروه سنگین و سبک تقسیم شده که وزن مولکولی نوع سبک در محدوده ۴۳-۱۲ کیلودالتون بوده که از بین آنها HSP27 (با نام جدید HSPB1) از اهمیت زیادی برخوردار است (Guay *et al*., 1997).

هموسیستئین، به‌عنوان یک اسیدآمینه حاوی گوگرد، متعاقب دِمتیلاسیون داخل سلولی متیونین تولیدشده و نقش آن در آسیب سلول‌های آندوتلیال در حیوانات آزمایشگاهی و بیماری‌های قلبی و عروقی در انسان به اثبات رسیده‌است. هیپرهموسیستئینمی در القاء استرس اکسیداتیو شرکت کرده و نقش مهمی در بروز کم‌خونی دارد. علاوه‌براین، هیپرهموسیستئینمی آغازگر آسیب‌های اکسیداتیو سلول‌های عروقی با مکانیسم‌های مختلف اعم از: اتواکسیداسیون و تولید بالای ROS در پلاکت

می‌باشد (Nazifi *et al*., 2012; Mc Cully, 1969; Nehler *et al*., 1997; Tyagi *et al*., 2005).

مطالعات زیادی در رابطه با عوارض لپتوسپیروز در کشورهای مختلف انجام شده است، اما تحقیقاتی که نشان‌دهنده وضعیت بعضی از پارامترهای بیوشیمیایی خون در لپتوسپیروز گاوی باشد، به آن صورت انجام نشده‌است. به‌عنوان مثال، می‌توان به مطالعه اردوغان و همکارانش در سال ۲۰۰۸ در ارزیابی تعدادی از پارامترهای خونی در لپتوسپیروز گاوی اشاره نمود (Erdogan *et al*., 2008). در ایران نیز مطالعاتی در مورد لپتوسپیروز در دام‌های اهلی ازجمله گاو صورت گرفته است که اکثراً در زمینه‌های اپیدمیولوژی و سرولوژی بوده‌اند. در این میان می‌توان به مطالعه رامین و همکاران در سال ۱۳۹۲ که شیوع بالای لپتوسپیروز در گاو را نسبت به گوسفند در شهرستان ارومیه گزارش نمودند (رامین و همکاران، ۱۳۹۲) و یا به مطالعه حسن پور و همکاران در سال ۱۳۸٦ که شیوع بالای لپتوسپیروز در فصول پائیز و زمستان را در گاوداری‌های شیری اطراف تبریز گزارش کردند (حسن پور و همکاران، ۱۳۸٦)، اشاره نمود. در مجموع این مطالعه اولین تحقیقی است که در رابطه با تغییرات سرمی پارامترهای فوق‌الذکر در لپتوسپیروز گاوی انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه در استان کردستان در طول سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۹۲ انجام شد. دوازده گاو مبتلا به لپتوسپیروز که از طریق معاینات بالینی و آزمایشات پاراکلینیکی آلوده تشخیص داده شده بودند به عنوان گروه بیمار و به همان تعداد گاو سالم (بدون هیچ‌گونه علائم بالینی یا پاراکلینیکی) به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. معاینه فیزیکی کامل در تمام حیوانات انجام شد و سعی گردید که کلیه گاوان مورد مطالعه از نظر شرایط مدیریتی و محل زندگی تقریباً مشابه باشند. ضمناً از نظر آبستنی، سه گاو منفی بودند.

علائم بالینی شامل: درجه حرارت بالا، بی‌اشتهایی، اسهال، کم‌خونی، یرقان (زردی در غشای ملتحمه و مخاطات) و ادرار قرمز تیره بودند. آزمایش میکروسکوپ زمینه تاریک نیز جهت مشاهده اسپیروکت‌ها در ادرار انجام شد. نمونه ادرار (۲۰-۱۵ میلی‌لیتر) از هر یک از حیوانات جمع‌آوری شد و پس از سانتریفیوژ در ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه، مایع بالایی ادرار دور ریخته شده و به رسوب باقی‌مانده ۰/۲ میلی‌لیتر بافر فسفات (pH برابر ۷/۲) اضافه گردید و یک قطره از سوسپانسیون ادرار در میکروسکوپ زمینه تاریک تحت بررسی قرار گرفت (Quinn *et a*l., 1994). اسپیروکت‌ها به‌صورت رشته‌های نخی شکل و مارپیچ در زمینه تاریک میکروسکوپ مشاهده گردیدند. در این مطالعه سویه لپتوسپیرا مورد بحث واقع نشد و فقط مشاهده ساختار کلی اسپیروکت‌ها مد نظر قرار گرفت. البته این احتمال نیز وجود دارد که نوع سویه نیز تغییرات پارامترهای خونی را تحت تاثیر قرار دهد. در ادامه، نمونه خون (ده میلی‌لیتر) از طریق ورید وداج جمع‌آوری شد و هشت میلی‌لیتر به لوله‌های ساده منتقل گردید و بلافاصله به آزمایشگاه ارسال شد. پس از سانتریفوژ در ٤۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق، سرم به دست آمد و تا زمان اندازه‌گیری پارامترها به‌صورت

فریزشده (۲۵- درجه سلسیوس) نگه‌داری شدند و برای آزمایش انگل خونی به دو میلی‌لیتر خون کامل تازه باقی‌مانده، ۵۰ میکرولیتر از محلول EDTA ۱۰ درصد اضافه گردید و رنگ‌آمیزی با گیمسای ۵ درصد انجام شد. بررسی میکروسکوپی با عدسی درشتنمایی ×۱۰۰ هیچ‌گونه انگل خونی را در گاوان سالم و بیمار نشان نداد و تعدادی از گاوان بیمار و سالم که در آنها انگل خونی مشاهده گردید از روند مطالعه حذف شدند.

تعیین فعالیت ADA به کمک روش الکتروکمی لومینسانس (Roch, Elecsys 2010) و غلظت HSP-27 توسط کیت تجاری (MyBiosource, Elisa, USA) اندازه‌گیری شد. بقیه پارامترها توسط (کیت‌های شرکت پارس آزمون تهران، ایران) با استفاده از روش اسپکتروفتومتر و توسط دستگاه اتوآنالایزر (Hitachi-917 Auto analyzer, Japan) اندازه‌گیری شدند.

تحلیل آماری داده‌ها: تعیین واریانس و مقایسه میانگین ± انحراف معیار داده‌ها با آزمون تی‌تست توسط نرم‌افزار آماری SAS انجام شد (SAS v 9.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). سطح معنی‌داری $p\leq$۰/۰۱ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج همه پارامترها در جدول ۱ آمده است. افزایش معنی‌دار ($p\leq$۰/۰۱) هموسیستئین، HSP27، تری‌گلیسرید و VLDL در گاوان مبتلا در مقایسه با گاوان سالم مشاهده گردید. در مقابل، کاهش معنی‌دار ($p\leq$۰/۰۱) در مقادیر ADA، HDL، LDL، کلسترول و روی رخ داد.

جدول ۱- مقایسه پارامترهای پلاسمایی HSP27، Hcy، ADA، روی و پروفایل‌های لیپیدی بین گروه بیمار و سالم

فراسنجه‌های مورد آزمایش	گروه‌ها	
	سالم	بیمار
هموسیستئین (Hcy, mg/dl)	٦/١٢ ± ٠/٩	١٧/٤٢ ± ٣/٤١†
آدنوزین دِآمیناز (ADA, U/L)	٣٦/١٣ ± ٠/٥١	١٦/٢٣ ± ٠/١٢†
پروتئین شوک حرارتی-٢٧ (HSP-27, ng/ml)	٥/٣١± ٠/٨١	١٣/٧١± ٢/٢٣†
لیپوپروتئین با چگالی زیاد (HDL, mg/dl)	٢٤/٧٣ ± ٦/٥٩	٩/٣٥ ± ٢/٢١†
لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL, mg/dl)	٧٣/٢١± ٩/٢٩	٢٣/١١±٢/٠٦†
لیپوپروتئین با چگالی خیلی کم (VLDL, mg/dl)	١١/٥٢ ± ٣/٣٨	٥٣/٧٦ ± ٨/٩٢†
تری گلیسرید (TG, mg/dl)	٤٢/٥٧ ± ٣/٦٨	١٨٣/٨١ ±١١/٨٠†
روی (Zn^{2+}, µg/dl)	٢٥٤ ± ٩/٠٨	١٣٢/٤٥ ± ٤/٢٦†

داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف معیار نشان داده شده است. علامت † نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در هر ردیف می‌باشد (p≤۰/۰۱).

بحث و نتیجه‌گیری

در بررسی حاضر فعالیت ADA در گروه مبتلا به لپتوسپیروز در مقایسه با گروه سالم به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود. آدنوزین از ضد التهاب‌های قوی داخل سلولی است که عملکرد سلول در واکنش‌های التهابی را تنظیم کرده و مقادیر خود نیز توسط ADA تنظیم می‌شود. از سوی دیگر، آدنوزین باعث مهار آسیب سلول‌های آندوتلیال عروقی ناشی از نوتروفیل‌ها می‌گردد (Cronstein *et al*., 1986; Rodriguez *et al*., 2012). ازاین‌رو کاهش فعالیت ADA ممکن است با شرایط حاکم بر این بیماری ارتباط داشته باشد (چرا که لپتوسپیروز از بیماری‌هایی است که باعث آسیب عروقی می‌شود) به‌طوری‌که، این احتمال وجود دارد که به‌دلیل نقش حفاظتی آدنوزین در کاهش ضایعات عروقی، غلظت آدنوزین سلولی در گاوان مبتلا به لپتوسپیروز در سطح بالایی بماند که این روند نیز منجر به کاهش فعالیت ADA داخل سلولی و به تبع آن کاهش مقدار آن در سرم می‌گردد. علاوه بر این، در این مطالعه شاهد کاهش معنی‌دار روی در سرم گروه بیمار در مقایسه با گروه سالم بودیم. روی خواص آنتی‌اکسیدانی داشته (Powell, 2000) و در حال حاضر ارتباط بین روی و ایمنی سلولی (لنفوسیت‌های T) مشخص شده است به‌طوری‌که، کمبود آن با کاهش عملکرد سیستم ایمنی بدن (مخصوصاً لنفوسیت‌های T) در ارتباط است (Hönscheid *et al*., 2009). علاوه بر این، کاتیون روی در درون ساختار ADA بوده و نقش مهمی در فعالیت کاتالیزوری آنزیم دارد (Cooper *et al*., 1997; Sideraki *et al*., 1996). از آنجایی که ارتباطی بین روی و فعالیت ADA وجود دارد. در نتیجه، احتمالاً کاهش فعالیت ADA ناشی از کاهش مقادیر خونی روی گاوان مبتلا به لپتوسپیروز، در مقایسه با گروه شاهد باشد.

در رابطه با پروتئین‌های شوک حرارتی، نقش این پروتئین‌ها در مهار اثرات زیان آور استرس در سلول‌ها مشخص شده‌است (Aşkar *et al*., 2007). HSP-27 از پروتئین‌های استرس بوده که دارای اثر آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (Ergönül and Aşkar, 2009). عوامل متعددی از قبیل آپوپتوز، بیماری‌های عروقی، هیپرترمی و انواع مختلف سرطان در افزایش HSP-27 نقش داشته (Ciocca *et al*., 1993) ولی موردی در رابطه با تغییرات مقادیر سرمی HSP-27 در لپتوسپیروز گاوی گزارش نشده است. با این حال، نقش HSP-27، به‌عنوان یک بیومارکر در بیماری‌های مختلف، گزارش شده‌است (Vidyasagar *et al*., 2012; Bao and Liu, 2009).

از آنجایی که، آسیب کبدی ناشی از لپتوسپیروز به اثبات رسیده است، افزایش HSP-27 ممکن است به اثر محافظتی آن بر کبد نسبت داده شود. ضمناً نقش شرایط استرس‌زا در این افزایش، مثل تب و التهاب نبایستی فراموش گردد.

در بررسی ما، افزایش معنی‌دار هموسیستئین در گروه لپتوسپیروز در مقایسه با گروه سالم دیده شد. واسکولیت و آسیب سلول‌های آندوتلیال عروقی به عنوان یکی از عوارض شایع لپتوسپیروز مطرح بوده که تکثیر اولیه لپتوسپیرا از طریق نفوذ به سلول‌های آندوتلیال عروقی را علت اصلی آن دانسته‌اند (Wang *et al*., 2012). هموسیستئین در بروز بیماری‌های قلبی عروقی، استرس اکسیداتیو و آسیب سلول‌های آندوتلیال شرکت کرده (Jacobsen, 2000) و از آنجا که در

مطالعات حیوانی نقش مخرب هموسیستئین در سلول-های آندوتلیال عروقی مشخص شده‌است (Thambyrajah and Townend, 2000)، بنابراین یکی از علل احتمالی واسکولیتِ ناشی از لپتوسپیروز را می-توان به آسیب سلول‌های آندوتلیال عروقی به‌دلیل افزایش هموسیستئین خون نسبت داد. چیلمی و همکاران، در سال ۲۰۰٤ افزایش قابل توجه هموسیستئین را در عفونت حاد *پلاسمودیوم فالسیپاروم* گزارش کرده و علت آن را به عدم بالانس در چرخه فولات به علت کاهش و در دسترس نبودن ویتامین ب ۱۲ و NADPH ناشی از افزایش استرس اکسیداتیو نسبت داده و ضمناً گزارش کردند که *پلاسمودیوم فالسیپاروم* از فولات موجود در خون میزبان برای تقسیم و تکثیر خود استفاده می‌کند (Chillemi *et al*., 2004). فولات نقش اساسی در چرخه متیونین–هموسیستئین داشته (Wagner, 1995) و از آنجا که متابولیسم هموسیستئین و فولات مشخص شده است، افزایش قابل توجه هموسیستئین ممکن است به‌دلیل کمبود فولات ناشی از بیماری باشد که منجر به عدم متیلاسیون هموسیستئین به متیونین می‌گردد. علاوه بر این، یکی دیگر از مواردی که می‌تواند باعث افزایش هموسیستئین سرمی گردد، کاتیون روی (Zn^{2+}) می‌باشد. این کاتیون نقش کلیدی در متابولیسم هموسیستئین دارد به‌طوری-که، اتصال هموسیستئین به آنزیم بتائین–هموسیستئین متیل ترانسفراز (BHMT) توسط روی انجام می‌شود (Heidarian *et al*., 2009). با این اوصاف هیپوزینکمی رخداده در گروه بیمار نسبت به گروه شاهد، احتمالاً یکی دیگر از عوامل افزایش‌دهنده هموسیستئین سرمی در این مطالعه می‌باشد.

در رابطه با تغییرات پروفایل لیپیدی، ثابت شده است که عفونت باعث تغییراتی در مقادیر سرمی چربی و لیپوپروتئین به خصوص عوامل آتروژنیک می‌شود. برای مثال می‌توان تاثیر سوء عوامل بیماری‌زا از قبیل *هلیکوباکتر پیلوری* و *کلامیدیا پنومونیه* را نام برد (Khovidhunkit *et al*., 2004). در این مطالعه پروفایل لیپیدی در گروه بیمار در مقایسه با افراد سالم دچارتغییر شد (کاهش معنی‌دار HDL-C و LDL-C و افزایش معنی‌دار TG و VLDL). سیتوکین‌ها (به‌عنوان مارکرهای التهابی، به عنوان مثال: TNFa، IL-6 و IL-1B) تا حد زیادی این پارامترها را تحت تاثیر قرار می-دهند (Khovidhunkit *et al*., 2000). از بین آنها، IL-6 سلول‌های کبدی را متاثر کرده و باعث افزایش بیان گیرنده LDL شده و منجر به افزایش جذب ذرات LDL و متعاقباً کاهش سطح LDL-C می‌گردد (Gierens *et al*., 2000). قاضی و همکاران در سال ۲۰۱۱ سطح بالای LDL-C در مبتلایان به لپتوسپیروز را گزارش کردند که با مطالعه اخیر هم‌خوانی ندارد (Gazi *et al*., 2011). لازم به ذکر است که عملکرد طبیعی و یا غیرطبیعی غده تیروئید نیز بدون شک نقش به‌سزایی در متابولیسم چربی‌ها و لیپوپروتئین در گونه‌های مختلف حیوانات دارد. به عنوان مثال، کم‌کاری تیروئید ممکن است در کاهش LDL و HDL در بابزیوز گوسفند نقش داشته باشد (Azimzadeh *et al*., 2013). از این رو، در مطالعه حاضر کاهش سطح LDL ممکن است هم به افزایش سیتوکین‌ها و هم به اختلال در عملکرد تیروئید نسبت داده شود.

در عفونت‌های انگلی خون، غلظت تری‌گلیسرید (TG) تغییر می‌کند به‌طوری‌که، سطوح پایین آن در

تیلریوز گاو و تریپانوزومیازیس گوسفند همراه با افزایش قابل توجه آن در بابزیوز گاو گزارش شده است (Yamamoto *et al*., 2000; Turunc *et al*., 2012; Adamu *et al*., 2008). افزایش سیتوکین ممکن است تاثیر به‌سزایی در افزایش TG داشته باشد به‌طوری‌که TNF-α و اینترفرون می‌توانند با تحریک سنتز اسیدهای چرب در کبد، نقش مهمی در افزایش میزان TG تولید شده داشته باشند و به تبع آن، منجر به سنتز بالای VLDL گردند (Khovidhunkit *et al*., 2000; Khovidhunkit *et al*., 2004). از سوی دیگر، وقوع هایپرتری‌گلیسیریدمی ممکن است به هیپوزینکمی نسبت داده شود به‌طوری‌که، فعالیت لیپاز از طریق کاتیون روی تنظیم می‌شود و لیپوپروتئین لیپاز در کلیرانس لیپوپروتئین‌های حاوی تری گلیسرید شرکت می‌کند. در نتیجه، در این مطالعه این احتمال وجود دارد که متعاقب کمبود روی، فعالیت لیپاز کاهش یافته و منجر به افزایش غلظت تری‌گلیسرید گردد (Kettler *et al*., 2000). از آنجائی‌که در لپتوسپیروز افزایش سیتوکین‌های التهابی رخ می‌دهد (Vernel-Pauillac and Morien, 2006) و هیپوزینکمی نیز در این مطالعه رخ داده است، پس به احتمال زیاد این دو عامل تاثیر به‌سزایی در افزایش TG در گروه بیمار داشته‌اند.

در بررسی حاضر، کاهش معنی‌دار HDL-C در گروه مبتلا به لپتوسپیروز در مقایسه با گروه سالم مشاهده شد. HDL در انتقال معکوس کلسترول از ماکروفاژهای موجود در شریان‌های آترواسکلروتیک به کبد شرکت کرده و نقش محافظتی آن در عدم بروز آترواسکلروز ثابت شده است (Toth, 2005). از سوی دیگر، یکی از نقش‌های شناخته شده HDL، اثر محافظتی آن بدنبال وجود عفونت در بدن می باشد که می تواند به لیپوپلی-ساکاریدهای باکتری متصل شده و آنها را خنثی کند (Guo *et al*., 2013). بر این اساس، این احتمال وجود دارد که HDL در حذف و خنثی کردن سموم لپتوسپیرایی شرکت کرده و در نتیجه منجر به کاهش میزان HDL گردد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که این مطالعه یک بررسی اولیه در ارزیابی تعدادی از پارامترهای سرمی در لپتوسپیروز گاوی بوده و احتمالاً با مطالعه وسیع‌تر و با پارامترهای گسترده‌تر بتوان از این تغییرات در مدیریت بیماری لپتوسپیروز گاوی بهره جست.

منابع

- رامین، ع.، عبداله پور، غ.، عزیززاد ،ف.، قهرمانی، پ.، مسعودی، ا. و رامین، س. (۱۳۹۲). جستجوی پادتن‌های ضد لپتوسپیرا در سرم خون گاو و گوسفندان ارومیه. مجله دامپزشکی ایران، دوره نهم، شماره ۳، صفحات: ٦٢-٥٤.
- حسن پور، ع.، فرتاش‌وند، م.، عبداله‌پور، غ.، غلامعلی، م.، نادعلیان، م.ق. و ستاری، س. (١٣٨٦). تعیین میزان شیوع سرولوژیک آلودگی به لپتوسپیرا در گاوداری‌های شیری اطراف تبریز. مجله پژوهش وسازندگی در امور دام و آبزیان، شماره ٧٤، صفحات: ٧٧-٦٧.

- Adamu, S., Ige, A.A., Jatau, I.D., Neils, J.S., Useh, N.M., Bisalla, M., *et al*. (2008). Changes in the serum profiles of lipids and cholesterol in sheep experimental model of acute African trypanosomiasis. African Journal of Biotechnology, 7(12): 2090-2098
- Arrigo, A. and Landry, J. (1994). Expression and function of the low-molecular-weight heat shock proteins. In: The biology of heat shock proteins and molecular chaperones. Moriomto, R.I. and Georgopoulos, A.T. editors. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainville, N.Y, pp: 335- 374.
- Aşkar, T.K., Ergün, N. and Turunç, V. (2007). Isı şok proteinler ve fizyolojik rolleri. Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi, 13: 109-114
- Atakisi, E., Karapehlivan, M., Atakisi, O., Kontas, T., Marasli, S. (2006). Adenosine deaminase and Biochemical Liver Function Tests in the Dermatophytic Cattle. Bulletin Veterinary Institute Pulawy, 50: 481-483
- Aydin, I., Bulbul, T., Polat, E.S. and Yazar, E. (2010). Serum antioxidant status and adenosine deaminase activity during the gestational period of sheep. Revue de Médecine Véterinaire, 161: 479-484.
- Azimzadeh, K., Nouri, K., Farougi, H., Rasouli, S. and Zamani, N. (2013). Plasma Malondialdehyde, Thyroid Hormones and Some Blood Profiles in Ovine Babesiosis. Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi, 19(3): 489-493
- Bao, X.Q. and Liu, G.T. (2009). Induction of overexpression of the 27- and 70-kda heat shock proteins by bicyclol attenuates concanavalin A-induced liver injury through suppression of Nuclear Factor-kB in mice. Molecular Pharmacology, 75: 1180-1188.
- Bharti, A.R., Nally, J.E., Ricaldi, J.N., Matthias, M.A., Diaz, M.M., Lovett, M.A., *et al*. (2003). Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infectious Disease, 3(12): 757-771
- Chillemi, R., Zappacosta, B., Simporè, J., Persichilli, S., Musumeci, M. and Musumeci, S. (2004). Hyperhomocysteinemia in acute Plasmodium falciparum malaria: an effect of host-parasite interaction. Clinica Chimica Acta, 348(1-2): 113-120.
- Ciocca, D.R., Oesterreich, S., Chamness, G.C., McGuire, W.L. and Fugua, S.A. (1993). Biological and clinical implications of heat shock protein 27 (Hsp27). Journal of National Cancer Institution, 85: 1558-1570.
- Cooper, B.F., Sideraki, V., Wilson, D.K., Dominguez, D.Y., Clark, S.W., Quiocho, F.A., *et al*. (1997). The role of divalent cations in structure and function of murine adenosine deaminase. Protein Science, 6: 1031-1037.
- Cronstein, B.N., Levin, R.I., Belanoff, J., Weissmann, G. and Hirschhorn, R. (1986). Adenosine: an endogenous inhibitor of neutrophil-mediated injury to endothelial cells. Journal of Clinical Investment, 78(3): 760-770.
- Erdogan, H.M., Karapehlivan, M., Citil, M., Atakisi, O., Uzlu, E. and Unver, A. (2008). Serum sialic acid and oxidative stress parameters changes in cattle with leptospirosis. Veterinary Research Communication, 32: 333-339.
- Ergönül, S. and Aşkar, T.K. (2009). The investigation of heat shock protein (HSP 27), Malondialdehyde (MDA), Nitric Oxide (NO) and Interleukin (IL-6, IL-10) levels in cattle with anaplasmosis. Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi, 15: 575-579.
- Gazi, I.F., Apostolou, F.A., Liberopoulos, E.N., Filippatos, T.D., Tellis, C.C., Elisaf, M.S., *et al*. (2011). Leptospirosis is Associated with Markedly Increased Triglycerides and Small Dense Low-Density Lipoprotein and Decreased High-Density Lipoprotein. Lipids, 46: 953-960.
- Gierens, H., Nauck, M., Roth, M., Schinker, R., Schurmann, C., Scharnagl, H., *et al*. (2000). Interleukin-6 stimulates LDL receptor gene expression via activation of sterol-responsive and Sp binding elements. Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology, 20: 1777-1783.
- Gopi, A., Madhavan, S.M., Sharma, S.K. and Sahn, S.A. (2007). Diagnosis and treatment of tuberculosis pleural effusion in 2006. Chest, 131: 880-889.

- Guay, J., Lambert, H., Gingras-Breton, G., Lavoie, J.N., Huot, J. and Landry, J. (1997). Regulation of actin filament dynamics by p38 map kinase-mediated phosphorylation of heat shock protein 27. Journal of Cell Science, 110: 357-368.
- Guo, L., Ai1, J., Zheng, Z., Howatt, D.A., Daugherty, A., Huang, B., *et al*. (2013). HDL protects against polymicrobial-induced sepsis in mice. The Journal of Biological Chemistry, 289(21): 14666–14673.
- Heidarian, E., Amini, M., Parham, M. and Aminorroaya, A. (2009). Effect of Zinc Supplementation on Serum Homocysteine in Type 2 Diabetic Patients with Microalbuminuria. The Review of Diabetic Studies, 6: 1.
- Hoshino, T., Yamada, K., Masuoka, K., Tsuboi, I., Itoh, K., Nonaka, K., *et al*. (1994). Elevated adenosine deaminase activity in the serum of patients with diabetes mellitus. Diabetes Research Clinical Practice, 25: 97-102.
- Hönscheid, A., Rink, L. and Haase, H. (2009). T Lymphocytes: A Target for Stimulatory and Inhibitory Effects of Zinc Ions. Endocrine, Metabolic and Immune Disorders-Drug Targets, 9: 132-144.
- Jacobsen, D.W. (2000). Hyperhomocysteinemia and Oxidative Stress Time for a Reality Check? Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 20: 1182-1184.
- Karaman, U., Beytur, L., Raika Kıran, T. and Çolak, C. (2009). Adenosine deaminase level in the serum of the patients Toxoplasma gondii seropositive and Giardia intestinalis. African Journal of Microbiology Research, 3(10): 654-657.
- Kettler, S.I., Eder, K., Kettler, A. and Kirchgessner, M. (2000). Zinc deficiency and the activities of lipoprotein lipase in plasma and tissues of rats force-fed diets with coconut oil or fish oil. Journal of Nutritional Biochemistry, 11(3): 132-138.
- Khovidhunkit, W., Kim, M.S., Memon, R.A., Shigenaga, J.K., Moser, A.H. and Feingold, K.R. (2004). Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. Journal of Lipid Research, 45:1169-1196.
- Khovidhunkit, W., Memon, R.A., Feingold, K.R. and Grunfeld, C. (2000) Infection and inflammationinduced proatherogenic changes of lipoproteins. Journal of Infectious Diseases, 181(3): 462-472.
- Mc Cully, K.S. (1969). Vascular pathology of homocysteinemia: implication for the pathogenesis of arteriosclerosis. American Journal of Pathology, 56: 111-128.
- Mymrikov, E.V., Seit-Nebi, A.S. and Gusev, N.B. (2011). Large potentials of small heat shock proteins. Physiology Review, 91: 1123-1159.
- Nazifi, S., Razavi, S.M., Safi, N. and Rakhshandehroo, E. (2012). Malignant Ovine Theileriosis: Alterations in the Levels of Homocysteine, Thyroid Hormones and Serum Trace Elements. Journal of Bacteriology and Parasitology, 3: 7.
- Nehler, M.R., Talor, L.M. and Porter, J.M. (1997): Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis: a review. Journal of Cardiovascular Surgery, 5: 559-567.
- Plank, R. and Dean, D. (2000). Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of Leptospira spp. in humans. Microbes and Infection, 2: 1265-1276.
- Powell, S.R. (2000). The Antioxidant Properties of Zinc. Journal of Nutrition, 5: 1447-1454.
- Quinn, P.J., Carter, M.E., Markey, B. and Carter, G.R. (1994). Clinical Veterinary Microbiology. 1st ed., UK: London, Wolfe Publishing, pp: 292-298.
- Radostits, O.M., Blood, D.C. and Gay, C.C. (1994). Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Hhorses, Sheep, Pigs and Goats. 8th ed., UK: London, Baillaire Tindall, pp: 884-908.
- Rasoulinejad, M., Mousavi, S.J., Abdollahi, A., Fattahi, F. and Sarbiaei, A. (2009). Serum Adenosine Deaminase Activity and C-reactive protein Levels in Patients with Brucellosis Iranian Journal of Pathology, 4(3): 113-117.

- Rodriguez, L.F.S., Oliveirab, M.E.F., Teixeirab, P.P.M., Cavalcantec, J.M. and Valec, M.R. (2012). Adenosine deaminase activity as a biochemical marker of inflammatory response in goats infected by caprine arthritis–encephalitis virus. Small Ruminant Research, 108: 120-126.
- Sideraki, V., Mohamedali, K.A., Wilson, D.K., Chang, Z., Kellems, R.E., Quiocho, F.A., *et al*. (1996). Probing the functional role of two conserved active site aspartates in mouse adenosine deaminase. Biochemistry, 35: 7862-7872.
- Tissieres, A., Mitchell, H.K. and Tracy, U.M. (1974). Protein synthesis in salivary glands of Drosophila melanogaster: relation to chromosome puffs. Journal of Molecular Biology, 85: 389-398.
- Thambyrajah, J. and Townend, J.N. (2000). Homocysteine and atherothrombosis- mechanisms for Injury. European Heart Journal, 21: 967-974.
- Toth, P.P. (2005). The "Good Cholesterol": High-Density Lipoprotein. Circulation, 111: e89-e91.
- Turunc, V. and Kontas-Askar, T. (2012). The Determination of Oxidative Stress by Paraoxonase Activity, Heat Shock Protein and Lipid Profile Levels in Cattle with Theileriosis. Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi, 18(4): 647-651.
- Tyagi, N., Sedoris, K.C., Steed, M., Ovechkin, A.V., Moshal, K.S. and Tyagi, S.C. (2005). Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. American Journal of Physiology Heart Circulation Physiology, 289: 2649-2656.
- Vernel-Pauillac, F. and Merien, F. (2006). Proinflammatory and Immunomodulatory Cytokine m-RNA Time Course Profiles in Hamsters Infected with a Virulent Variant of Leptospira interrogans. Infection and Immunity, 4172-4179.
- Vidyasagar, A., Nancy, A.W. and Djamal, A. (2012). Heat shock protein 27 (HSP27): biomarker of disease and therapeutic target. Fibrogenesis and Tissue Repair, 5: 7.
- Wang, H., Wu, Y., Ojcius, D.M., Yang, F., Zhang, C., Ding, S., *et al*. (2012). Leptospiral hemolysins induce pro-inflammatory cytokines through toll-like receptor 2-and 4mediated JNK and NF-kB signaling pathways. PLoS ONE, 7(8): e42266. doi:10.1371/journal.pone.0042266.
- Wagner, C. (1995). Biochemical role of folate in cellular metabolism. In: Folate in Health and Disease. Marcel Dekker editor. New York: Bailey, publishing, pp: 23-42.
- Yamamoto, M. and Katoh, N. (2000). Decreased Apolipoprotein C-III Concentration in the High-Density Lipoprotein Fraction from Calves Inoculated with Pasteurella haemolytica and Bovine Herpes Virus-1. Journal of Veterinary Medicine Science, 62(1): 49-52.
- Yang, C.W., Wu, M.S. and Pan, M.J. (2001). Leptospirosis renal disease. Nephrology Dialyses Transplantation, 5: 73-77.

Study of serum heat shock protein-27, adenosine deaminase, homocysteine and lipid profiles in bovine leptospirosis in Kurdistan province

Azimzadeh, K.

Department of Clinical Sciences, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

*Corresponding author email: kn_az@yahoo.com
(Received: 2015/8/30 Accepted: 2015/10/19)

Abstract

The aim of this study was to investigate changes of serum parameters such as adenosine deaminase (ADA), heat shock protein-27 (HSP-27), homocysteine (Hcy) and lipid profiles (LDL,HDL,VLDL and Triglyceride) in bovine leptospirosis. After diagnosis of acute leptospirosis in cattle, blood samples were collected from 12 cases of bovine leptospirosis and 12 healthy samples via jugular vein and all parameters along with zinc (Zn^{2+}) were measured. The results denoted a significant increase in Hcy, HSP-27, TG, VLDL, along with a significant decrease in HDL-C, ADA, LDL-C and zinc (Zn^{2+}) in patients compared to healthy ones ($p \leq 0.01$). Based on the results, the listed parameters may be used in the management of bovine leptospirosis.

Key words: Cattle leptospirosis, Biochemical parameters, Kurdistan province.