



MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
“MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.”
<http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>



Hayvanlarda Akut Faz Proteinleri, Kullanım Amaçları ve Klinik Önemi

Acute Phase Proteins, Purpose of Uses and Clinical Importance in Animals

Necmettin Sarp Sevgisunar¹, Şima Şahinduran¹

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, BURDUR, TÜRKİYE

Abstract: Animals trigger a mechanism to eliminate the factors when confronting external changes. This mechanism is called acute phase reaction (APR), and the blood proteins released from liver which are product of this mechanism is called acute phase proteins (APPs). Acute phase proteins divide into two different groups in inflammatory statements as positive and negative according to their rise or decrease, respectively. APPs can be also used as biomarkers, for following up efficacy of treatment, diagnosis and determining prognosis of disease. In this review, common acute phase proteins used in scientific papers, intended use of them and clinical importance was summarized in field of internal medicine.

Key words: Acute phase proteins, acute phase response, serum amyloid A, C-reactive protein.

Yazışma Adresi: Arş. Gör. Necmettin Sarp SEVGİSUNAR
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstiklal Yerleşkesi, 15030, BURDUR

E-posta: sarpsevgisunar@mehmetakif.edu.tr
Tel: 0248 213 2208

Öz: Hayvanlar bir dış etkiyle karşılaşınca vucüt bu etkeni elimine etmek için bir uyarı mekanizması tetikler. Bu mekanizmaya akut faz yanıtı (AFY), mekanizmanın ürünü olan ve karaciğerden salınan kan proteinlerine ise akut faz proteinleri (AFP) denir. Akut faz proteinleri yangısal durumlarda artış ve azalış göstermelerine göre sırasıyla pozitif ve negatif olarak ikiye ayrılırlar. AFP'leri hastalıkların ön habercileri olarak genel sağlık taramalarında kullanılabildiği gibi, tedavinin etkinliğinin takibinde, teşhis ve prognoz belirlemede de kullanılabilir. Bu derlemede, literatürde sık kullanılan akut faz proteinleri, kullanım alanları ve klinik önemi iç hastalıkları açısından özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Akut faz proteinleri, akut faz yanıtı, serum amyloid A, C-reaktif protein.

Geliş Tarihi: 18.06.2014

Kabul Tarihi: 30.06.2014

Kaynak göstermek için: Sevgisunar S, Şahinduran Ş. 2014. Hayvanlarda akut faz proteinleri, kullanım amaçları ve klinik önemi. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 2(1): 50-72.

Giriş

Hayvanların oluşan travmatik, enfektif ve yangısal durumlara verdiği yanıt akut faz yanıtı (AFY), bu reaksiyon sonucu oluşan kan proteinlerine de akut faz proteinleri (AFP) denir (10, 13, 14, 27, 51). Akut faz reaksiyonları, hastalık sırasında çeşitli hücre ve dokular tarafından salgılanan pro veya antienflamatuar sitokinlerin uyarımı sonucunda akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonunda en az % 25 değişim göstermesi şeklinde tanımlanmıştır (14).

Bu anlamda akut faz proteinleri tıp alanındaki çalışmalara benzer biçimde veteriner hekimlik alanında da kendine yer edinmiş ve eklenen yeni çalışmalarla veteriner hekimlik alanında da edindiği yer gün geçtikçe sağlamlaşmıştır.

Akut Faz Reaksiyonları ve Akut Faz Proteinleri

Hayvanlarda iç ve dış etkenlere bağlı şekillenen değişimler doğmasal ve edinsel bağışıklıklarında güçlü non-spesifik bir yanıt (yangısal reaksiyonlara) sebep olur (6, 13, 22). Yangısal reaksiyonlar enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz uyarımlardan kaynaklanabileceği gibi, kanser (7), toksin, kirleticiler (58) ve radyasyon kaynaklı doku nekrozlarında da gerçekleşebilir (31). Oluşan doku hasarlanmasına cevaben hasarlı dokulardan proinflamatuar maddeler olan sitokinlerin salgılanmasına akut faz yanıtı (AFY) denir ve vücudun içinde bulunduğu durumu bildiren bir erken uyarı sistemi olarak düşünülebilir (6, 10, 13, 22, 56).

Hastalanan hayvanda multipl endokrinolojik, hematolojik, immunolojik, metabolik ve nörolojik değişimlerin yansıması olan sistemik yangısal belirtiler görülür. Bu belirtiler ateş, iştahsızlık ve depresyon, lökositoz, hormon değişimleri, serum iz element (özellikle Fe^{+2} , Zn^{+2} ve Cu^{+2}) azalması, artan kas protein yıkımlanmasına bağlı olarak aminoasitlerin kaslardan karaciğere taşınması ve komplement ve koagülasyon profillerinin aktivasyonu ile karakterizedir (6, 13, 27, 36, 44). AFY'nın amacı bir organın daha fazla zedelenmesini önlemek, enfektif organizmanın üremesini sınırlandırmak, zararlı molekülleri uzaklaştırmak ve organın normal fonksiyonuna dönebilmesi için gereken onarım süreçlerini aktifleştirmektir (27).

Ana yangısal mediatörler (sitokinler) interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α 'dır (TNF- α) (45, 56). Sitokinler ilk olarak hasarlanmış dokuda bulunan makrofajlar ve monositler tarafından salınır, dolaşım aracılığıyla çeşitli doku ve

organlara giderek diğer doku ve organlardan da salınma neden olur ve sistemik bir sitokin salınımı başlar (13).

Sistemik sitokin salınımının etkisiyle hepatositlerden değişikliklere destek için genel olarak akut faz proteinleri (AFP) diye bilinen bazı plazma proteinlerinin dolaşımdaki yoğunluğu arttırılır (13, 27, 36).

AFP'leri hemostatik görevler (fibrinojen), mikrobisidal ve fagositik fonksiyonlar (komplement bileşenleri, CRP), antitrombotik özellikler (AGP) ve yangının bulunduğu bölgede proteaz aktivitesini sağlamak için önemli olan antiproteolitik etkileri (ör. α 2-makroglobulin, α 1-antitripsin ve α 1-antikimotripsin) içerir (44).

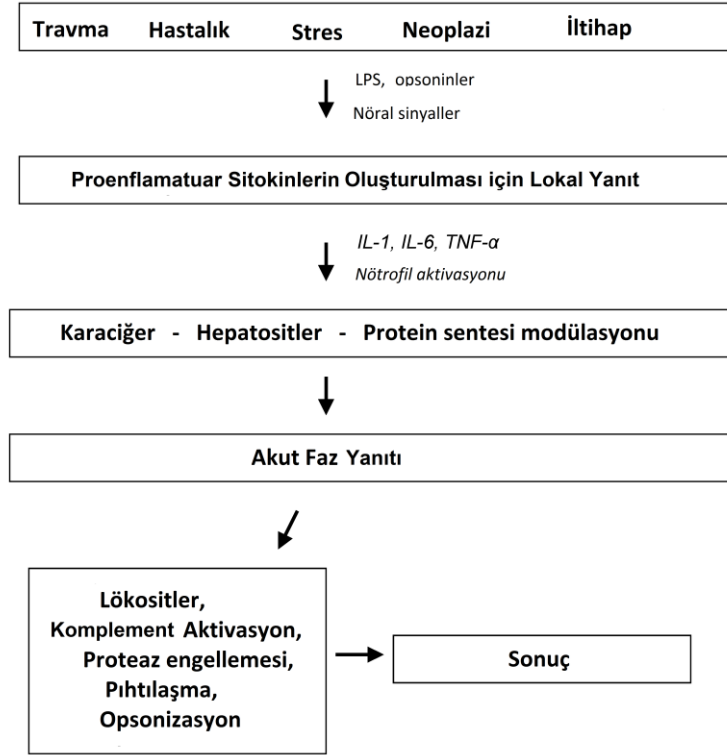
Sitokinler beyinde yetersiz gıda alımı veya gıdayı reddetme gibi etkilere sahiptir, bundan dolayı yangısal reaksiyona karşı tam pozitif yanıt oluşturamaz ve hepatik protein sentezinde genel depresyon şekillenir.

Çoğu AFP'nin fonksiyonu son yıllara kadar tam olarak aydınlatılamamıştır (22, 45). Akut faz proteinleri birçok kaynağa göre farklı sınıflandırılmakla birlikte en genel sınıflandırma biçimi "pozitif" ve "negatif" akut faz proteinleri şeklindedir (8, 14, 45). Pozitif ve negatif olarak adlandırılan akut faz proteinleri dışında yangısal reaksiyonlarla ilişkili olmayan veya kanda miktarı ölçülemeyecek kadar düşük düzeyde bulunan proteinler de olduğu bildirilmiştir (6, 22, 45).

Pozitif AFP'leri temel olarak hepatositlerden yangısal sitokinlerin uyarımıyla salınan glikoprotein yapısında maddeler oluştururken, negatif AFP'leri ise kanda yaygın olarak bulunan yapısal plazma proteinleri oluşturur (45).

Eckersall (14); pozitif akut faz proteinlerini yangısal reaksiyona verdikleri yanıt düzeylerine göre majör-moderate-minör olarak sınıflandırmıştır. Majör AFP'leri sağlıklı hayvan serumunda düşük konsantrasyonda ($<1\mu\text{g/L}$) bulunur, stimülasyon sonrası 24-48 saat içerisinde önemli ölçüde artış gösterir (100 ila 1000 kat arasında) ve iyileşme döneminde yine hızlı bir düşüş sergiler. *Moderate* AFP'leri aktifleştikten 2-3 gün sonra pik yaparak 5-10 kat artar ve majör cevaplardan daha yavaş düşüş gösterir. Minör AFP'leri ise normal düzeyinden % 50 veya % 100 artış gösterir. Bu sınıflandırmanın amacı türe özgü AFP'lerinin ortaya konulmasıyla AFY etyolojisinde yer alan etkenlerin belirlenmesini kolaylaştırmaktır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar AFP'lerini savunma hücreleri ve patojenlerle iletişim halinde olan yangısal cevap düzenleyicileri olarak tanımlamaktadır (6).



Şekil 1. Akut Faz Yanıtı (6).

AFY Düzenleyicileri Olan Sitokinler

Sitokinler akut faz yanıtının araçlarıdır. Sitokin sinyalleri membrana bağlı reseptörler yoluyla hücreye taşınırlar. Farklı hücre içi sinyal yolları farklı sitokin reseptör etkileşimleri tarafından aktive edilirler. Sistemik yangı sistemik akut faz yanıtını doğurur. Ancak lokal yangısal veya travmatik süreçler de akut faz yanıtını tetikler (44). Bütün bunlara ek olarak, birçok açıdan AFP konsantrasyonlarıyla sitokin seviyeleri arasında AFP'lerinin üretimini artırması anlamında bir ilişki bulunamamıştır (37).

Farklı patofizyolojik şartlar farklı modellerde spesifik sitokinlerin üretimini tetikler. Bu nedenle çeşitli AFP'lerin konsantrasyonları genellikle birlikte artış ya da azalış gösterse de bütün hastalıklar ya da her hayvanda hepsi bir örnek şeklinde değişim göstermez (6, 56).

Kushner ve Mackiewicz (37), sitokinlerin kendi aralarındaki ve sistemik etkileri üzerine belirledikleri "sitokin sinyal dilinin karmaşıklığı" başlığında sitokin etkileşimlerini aşağıdaki şekilde özetlemektedir:

-Sitokinler kendi kendilerini uyarabilirler.

-Sitokinler diğer sitokinlerin artışı veya azalışını düzenler.

-Sitokinler diğer sitokinlerin reseptörlerinin artış veya azalışını düzenler.

-Sitokin kombinasyonları additif (bir sitokin diğerinin etkisini artırır), inhibitör (bir sitokin diğerinin etkisini baskılar), sinerjik (iki sitokin birleşerek çok daha güçlü etki oluşturur) ve kooperatiftir (ikiden fazla sitokinin bir araya gelmesiyle artan etki).

-Sitokinlerin etkileri diğer ekstraselüler habercilerden etkilenebilir.

-Sitokinlerin etkileri inhibitörlerden, görevini yitirmiş reseptörlerden, otoantikorlardan ve plazma proteinlerine bağlanmaktan etkilenirler.

Pozitif Akut Faz Proteinleri

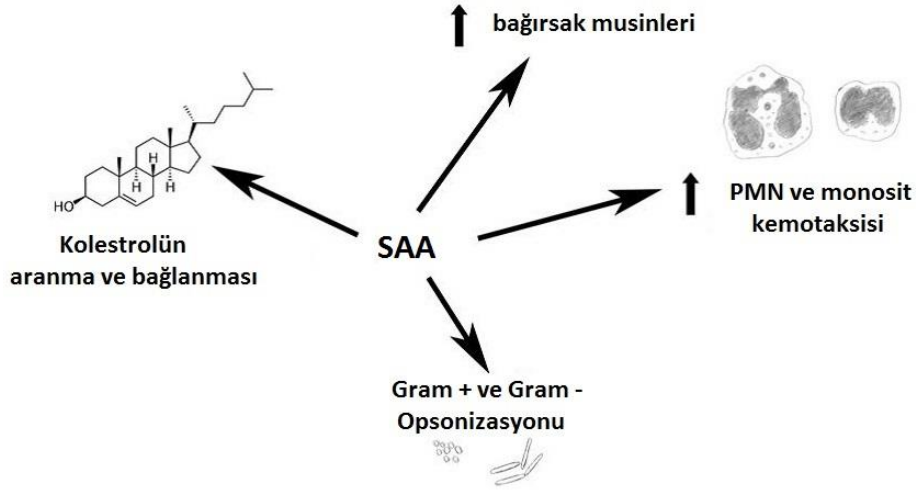
Pozitif AFP'leri temel olarak; sitokin stimülasyonundan sonra hepatositler tarafından salınan ve serum düzeyleri artan proteinlerdir. Pozitif AFP'lerinin opsonizasyon (mikroorganizmaların veya antijenlerin bahsi geçen proteinlerle bileşik yaparak fagositler veya makrofajlara sunulması), mikroorganizmaların ve artıklarının bağlanarak uzaklaştırılması, komplement aktivasyonu, hücre yıkımına sonucu hücre çekirdeği kalıntıları gibi artıkların bağlanması, enzim nötralizasyonu, serbest hemoglobin ve radikallerin toplanması ve canlılığın immun yanıtlarının düzenlenmesi gibi genel görevleri olduğu bildirilmiştir (22).

Serum Amiloid A

SAA'nın doğal formunda lipoproteinlerle kompleks oluşturmasından dolayı moleküler ağırlığı 180 kDa civarındadır ve bundan dolayı apolipoprotein olarak da adlandırılmaktadır (7, 51). Denatürasyon sonrası değişik türlerde 9-14 kDa arasında bir ağırlığa sahiptir. Atlarda 3, insan ve farede 4, sığırlarda ise 7 değişik izoform saptanmıştır (4, 51).

AFP olarak yüksek yoğunlukta lipoprotein-kolesterol taşınımını etkilediği düşünülmektedir. Dokularda yangısal hücreleri uyarır, lökositlerin oksidasyon sonucu yapı kaybetmesini engeller, immun yanıtı yönetir (7). SAA'nın tip 1 ve tip 2 gibi bir çok alt türü mevcut olmakla birlikte yangısal reaksiyonlarda bu iki tip ortaya çıkmaktadır (4, 51).

Akut faz SAA dışında yapısal protein olan çeşitleri de mevcuttur (22).

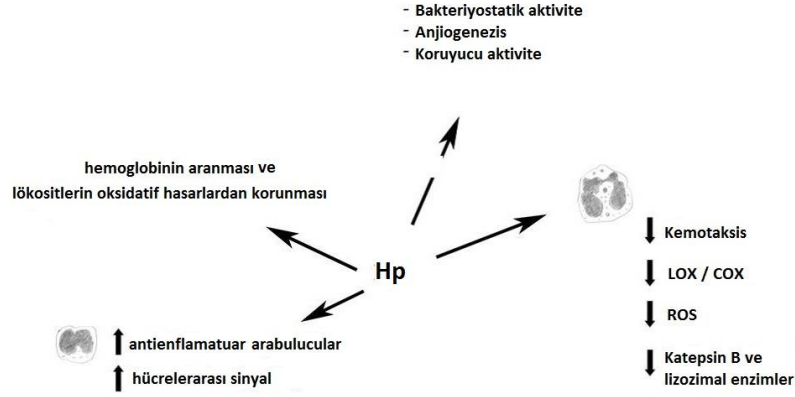


Şekil 2. Serum Amiloid A'nın görevleri (6).

Haptoglobin

Haptoglobin yaklaşık 125 kDa ağırlığında bir α_2 -globulindir. İnsanlarda, Hp'i kullanışlı bir genetik işaretleyici kılan 16 farklı alttip gözlenmiştir. Bu protein sağlıklı sığır serumunda bulunmamaktadır. Haptoglobinin bildirilen sayısız fonksiyonu vardır ancak öncelikli görevi kandaki serbest hemoglobinle oldukça stabil kompleksler oluşturarak demir kaybını önlemektir (7, 33). Böylece Hp'in bakteriyel büyüme için gerekli olan demirin kullanılabilirliğini sınırlayarak bakteriyostatik etki gösterdiği belirtilmiştir (4, 7, 33, 51). Sığırlarda, Hp'in lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve immunomodulasyon ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Hp hemoglobini ve lökositlerin hücre duvarında ana reseptörler olan integrinleri bağlar ve antiinflamatuar özellikleri vardır (4, 22). Hp'in hemoglobini bağlama kapasitesi dolana kadar serbest hemoglobinin böbreklerden atılımı gözlenmemiştir (4, 51).

Haptoglobin üzerinde çalışılmış türlerde öne çıkan bir AFP'dir ve serum konsantrasyonu akut faz reaksiyonu dışındaki faktörlerden etkilenebilir. Ancak köpeklerde yapılan çalışmalarda Hp; yangısal bir protein olmaktan çok yapısal bir serum proteindir ve *moderate* bir AFP'dir (13).



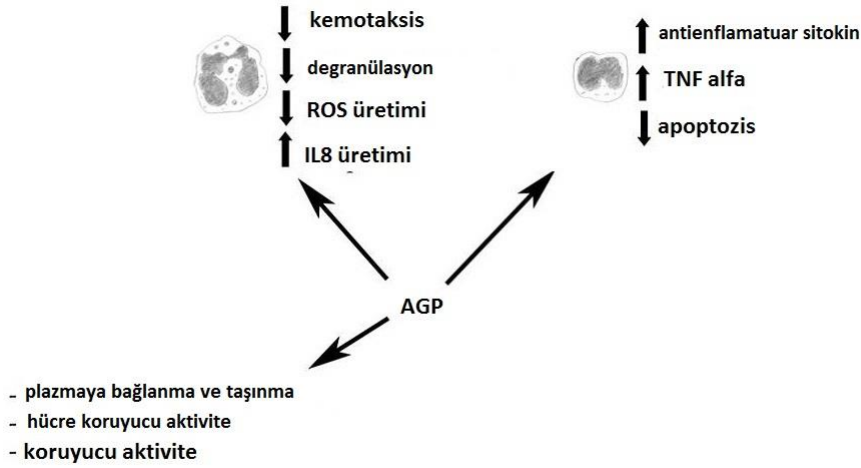
Şekil 3. Haptoglobinin fonksiyonları (6).

Seruloplazmin

Seruloplazmin (Cp); bakır içeren, yaklaşık 160 kDa ağırlığında ufak bir proteindir (4, 19). Kandaki toksik demir iyonlarını toksik olmayan demir iyonuna oksitleyen bir ferroksohidrazdır (22). Dokuları demir içeren serbest radikallerin haraplamalarından korur, antioksidan ve hücre koruyucu aktivite gösterir (4). Birincil olarak karaciğerde sentezlenir ama ekstrahepatik alanlarda da üretimi mevcuttur. Cp'in akciğerde asıl kaynağı havayolu epitelleridir. Endotel dokuya penetre olan nötrofillerin sayısını azaltarak antienflamatuar ve hücre dışı peroksit toplayıcısı olarak görev yapar (45).

α_1 -Asit Glikoprotein

Seromukoid; diğer tabiriyle orozomukoid ya da α_1 -asit glikoprotein molekül yapısının % 45'i karbonhidratla glikozillenmiş, 43kD büyüklüğünde, 2.8-3.8 pI değerine sahip bir proteindir (7, 15). AGP'in fonksiyonu, lenfosit transformasyonu ve immun sistem ile ilişkili gözükmeyle birlikte apoptozisi azaltıcı, antibakteriyel ve hücre koruyucu özellikleri de vardır (6, 15, 28).



Şekil 4. AGP'nin fonksiyonları (6).

Fibrinojen

Homeostazis, fibrin oluşumu için substrat sağlayıcı ve yangı bölgesine yangısal kökenli hücrelerin göçü için ara yüzey sağlayan doku onarıcı, pıhtı oluşturucu ve C3 komplement oluşturucu görevleri vardır (22). Fb özellikle göç etmiş fagositlerin hücre yüzeylerindeki CD11/CD18 integrinlerini bağlayarak degranülasyon, fagositoz, antikor kökenli hücrel toksisite ve apoptozisin gecikmesi gibi bir dizi intraselüler olayı tetikler (45).

C-Reaktif Protein

CRP'nin moleküler ağırlığı yaklaşık 115 kDa'dur ve polipeptid alt-üniteleriyle bağlantılı beş kovalent bağ içerir (51). Bu protein pneumococcal C-polisakkariti bağlama yeteneğinden dolayı C-reaktif protein olarak adlandırılmıştır. Literatürde bildirilen görevleri arasında komplement aktivasyonu ve opsonizasyon yer almaktadır. Sığır CRP'sinin doğal yollarla oluşan hastalıklar sırasında artışı ve sürünün sağlık durumu arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir ancak CRP sığırlarda akut faz proteini olarak kabul edilmemektedir (6, 15, 51).

Bazı çalışmalarda CRP'nin bakteriyel-viral ya da akut-kronik hastalıkları ayırt etmekte kullanılabileceğini bildirmiştir (2, 51).

Proteaz İnhibitörleri

α 1-antitripsin, α 1-proteinaz ve α 1-antikimotripsin lökosit ve lizozomal proteolitik enzimlerin inhibitörüdür (22). α 2-makroglobulin ve α 1-antikimotripsin geniş spektrumlu proteaz aktivitesine sahiptir ve yangısal olaylar sırasında temel olarak karaciğerden yaralanma bölgesindeki proteazları yok etmek için sentezlenmektedir (22). α 2-makroglobulin (α ₂M) ise

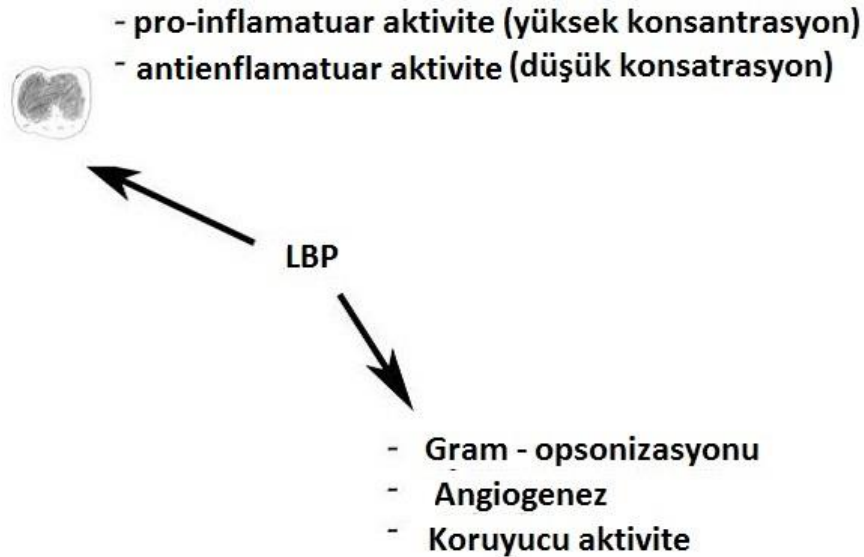
proteolitik enzimleri bağlayıp IL-6'nın serumda yıkılmadan taşınmasına olanak tanırken (45), histaminaz ve ferrokسيدaz aktiviteye sahiptir, Fe⁺² ve serbest radikalleri bağlar (22).

Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP) bakteriye karşı verilen doğal immun yanıtın anahtar elemanlarından biridir. LBP 50 kDa ağırlığında bir polipeptiddir ve posttranslasyonel süreçten sonra kan dolaşımına 60-65 kDa ağırlığında bir glikoprotein olarak salınır (6). Bu AFP enfeksiyon için erken haberci olarak görev yapar.

LBP'nin bildirilen ana görevi bakteriyel enfeksiyonu fark etmek ve enfektif etkeni savunma hücrelerinin membran yüzeyine lipopolisakkaritlerle membrana bağlı bulunan CD14'lere taşıyarak sinyali iletmektir. Bu göreve ek olarak, LBP diğer bakteriyel bileşiklerle etkileşerek bağışıklık hücresinin biyolojik aktivitesini düzenler (22).

LBP kandaki yoğunluğuna göre proenflamatuar ya da antienflamatuar görev alır. LBP'nin düşük konsantrasyonları proinflamatuar görev yapmaktadır. Diğer yandan; LBP'nin yüksek konsantrasyonları sistemik reaksiyonlar sırasında olduğu gibi antienflamatuar göreve sahiptir. Bu etki LBP'nin lipopolisakkaritleri *low density lipoprotein* (LDL) ve *high density lipoprotein* (HDL) gibi serum lipoproteinlerinin kan akışından temizlemesiyle kısmen açıklanabilir (6).



Şekil 5. LBP'nin fonksiyonları (6).

Negatif Akut Faz Proteinleri

Bu AFP'leri hepatik mRNA düzenlemeleri sentezlenmelerinde azalma gösteren negatif AFP'leridir ve normal kan proteinleri olan transtiretin (TTR, ya da prealbümin), retinol bağlayıcı protein (RBP), kortizol bağlayıcı globulin, transferrin (Tf) ve albüminden (Alb) oluşur (45, 51). Kortizol bağlayıcı globulin ile ilgili veteriner hekimlik alanında detaylı bilgi bulunmamaktadır.

Negatif AFP'lerinde azalmayla birlikte serum çinko ve demir miktarlarında da azalma gözlenmiştir (22, 38). Bu metallerin azalması negatif AFP'ne bağlanan serbest hormonların geçici olarak yüksebilmesine işaret eder. Dolayısıyla bazı yazarlar tarafından negatif AFP'ler "akut güçlendirici reaktanlar" olarak tanımlanmaktadır (22).

Albumin

Albumin ortalama ağırlığı 69 kDa ve köpeklerdeki yarılanma ömrü 8.2 gün olan bir plazma proteindir (18). Albumin plazma osmotik basıncının % 75'inden sorumludur ve gerekli olduğunda hayvan vücudunun kullanabileceği ana aminoasit kaynağıdır (7).

Transferrin

Transferrin yaklaşık 700 aminoasitlik tek polipeptid zincirden oluşan ve dolaşımda demirin taşınmasını sağlayan plazma glikoproteindir (7). Genellikle negatif AFP olarak belirtilse de tavuk Tf'inin yangısal reaksiyonlarda arttığına dair literatür bilgisi mevcuttur (8, 22).

Transtiretin

Transthyretin, diğer adıyla prealbuminin plazmada yarılanma ömrü yaklaşık 2 gündür ki bu albuminin yarılanma ömründen oldukça kısadır. Bundan dolayı prealbumin protein-enerji durumundaki değişimlere albuminden daha hassastır ve konsantrasyonu diğer bütün besinsel faktörlerin yerine mevcut gıdadan alınanları büyük oranda yansıtır (59).

Düşük prealbümin seviyesi birincil olarak dikkatli değerlendirme ve takip gerektiren risk altındaki hastayı belirlemede işaret olarak kullanılabilen gibi tedavi planının parçası olarak besinsel desteğe ihtiyaç duyan hastalarda da kullanılabilir (11, 59).

Retinol Bağlayıcı Protein

Literatürlerde RBP ile ilgili detaylı bilgi bulunmamakla birlikte özet olarak A vitamininin kandaki taşınımı ve karaciğerdeki A vitamininin çevre dokulara taşınmasında, aynı zamanda da antienflamatuar görev yaptığı bildirilmiştir (55, 64).

Tablo 1. Türler gere yangısal reaksiyonlarda majör ve orta düzeyde yükselme gösteren AFP'leri *: Serum Amiloid P'nin farklı fare soylarında farklı düzeylerde önemi olduğu vurgulanmaktadır. (51) ?: Mevcut düzeydeki akut faz proteinleri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Tür	Majör (> 10 kat artış)	Moderate (>1-10 kat artış)	Referanslar
At	SAA	Fb, Hp	(10)
Kedi	AGP, SAA	Hp	(10) (7)
Köpek	CRP, SAA	AGP, Cp, Hp	(10) (7)
Sığır	Hp, SAA	AGP, CRP, Fb	(6, 10, 15)
Koyun	Hp, SAA	AGP, CRP	(10)
Keçi	Hp, SAA	Fb	(10)
Sıçan	AGP, α_2M	CRP, Fb, Hp	(10)
Tavşan	Hp, SAA	AGP, CRP, Fb	(10)
Fare	Hp, SAA, SAP*	CRP, Fb,	(10, 51)
Domuz	Hp, SAA, MAFP	AGP	(10)
İnsan	CRP, SAA	AGP, Hp, Fb	(10)
Primatlar	CRP	α_2M , Fb, SAA	(10)
Yunus	CRP	SAA, Hp	(9)
Fok	CRP	?	(31)
Tavuk	?	AGP, Cp, SAA, Tf	(10)
<i>Caretta caretta</i>	β -globulinler	α -globulinler	(21)
Atlantik Morinası	?	Pentraxinler	(42)

Akut Faz Proteinlerinin Kullanım Alanları

Serum Amiloid A

Segalés ve ark. (57) yayınladıkları bir vaka raporunda; generalize tüberkülozdan dolayı ölen bir domuzda birçok doku ve organda amiloid birikimi saptamış ve kronikleşmiş hastalık tablosunun SAA'nın dokularda birikim yapmasına neden olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde besi domuzlarında yapılan bir çalışmada kuyruk ısırmanın SAA, Hp ve CRP miktarında değişimler yarattığı, ancak en ciddi miktar artışının SAA'da gözlemlendiği bildirilmiştir (25).

Sığırlarda süte spesifik form olan süt-SAA'nın (milk-SAA, MAA) varlığı mastitis oluşumu esnasında SAA'nın lokal olarak sentezlendiğini işaret etmiştir (51). İshalli

buzağılarda yapılan bir çalışmada ise hasta buzağılardan elde edilen AFP'lerden en çok SAA ve Hp'de değişim görülmüştür (23). Ayrıca Hp ile beraber kullanıldığında hastalıkların akut ya da kronik fazda olup olmadığının da anlaşılması ve çeşitli metabolik hastalıkların ortaya konmasında da yardımcı görevi vardır (51, 63).

Jacobsen ve ark. (29) atlarda kastrasyon sonrası hospitalizasyon sırasında SAA miktarındaki değişimin hayvanın post-operatif sağlık durumunun takibi için önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Haptoglobin

Piccione ve ark. (52) koyunlarda yolculuğa bağlı AFP değişimlerini incelediklerinde yolculuğun koyunlarda Hp ve SAA miktarlarında ciddi değişime sebep olduğunu bildirmişlerdir.

Hesketh ve ark. (26), bir çalışmada alpaların ısıyla öldürülmüş tüberküloz etkiyle aşılmasından sonra yapılan Hp ölçümlerinde bariz değişimler meydana geldiğini bildirilmişlerdir.

Alsemgeest ve ark. (2), sağlıklı ve hasta sığırlarda yaptıkları Hp ve SAA ölçümlerinde Hp ve SAA değerlerinin hasta hayvanlarda belirgin şekilde yükseldiğini; hatta hesaplanan Hp/SAA oranı ile akut ve kronik hastalıkların ayırıcı tanısının oluşturulabileceğini belirtmişlerdir. Ulutas ve ark. (63) sağlıklı ve persiste enfekte BVD'li ineklerde serum Hp ve SAA miktarını ölçmüş, persiste enfekte BVD'li ineklerde her iki proteinin de yüksek bulunduğunu belirtmiştir. Maden ve ark. (41) sağ ve sol abomazum deplasmanlı ineklerde yaptıkları bir çalışmada sağa deplasman olgularında SAA değerinin sola göre daha yüksek çıktığını bulmuşlardır. Benzer şekilde abomasal ülserli mandalarda yapılan çalışmada serum SAA değerlerinin ülseratif yara sayısı ve şiddetiyle ilgili olmadığı, ancak serum Hp miktarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (62). Bu durum bize sitokinlerde bahsedildiği gibi AFP'leri arasında da bir ilişki bulunduğunu göstermektedir.

Başka bir çalışmada ise insan Hp'i *Streptococcus pyogenes*'in büyümesini inhibe etmiştir. İntraperitoneal olarak *E. coli* verilen sıçanlarda ölüm oranı da simultane Hp uygulanmasıyla azaltılmıştır (51).

Seruloplazmin

Obez ve normal ağırlıktaki tavşanlarda deneysel olarak oluşturulmuş *S. aureus* enfeksiyonlarında Cp ölçümünün hastalık takibi ve şiddetinin belirlenmesi amacıyla kullanılabileceği belirtilmiştir (19).

α_1 Asit Glikoprotein

Terebentin enjeksiyonuyla AFY'nin stimule edildiği buzağılarda AGP majör akut faz yanıtlayıcı olarak görülmüştür. Yangısal reaksiyon gerçekleşikten sonra AGP konsantrasyonu 3 kat artarak 5. günde pik seviyeye ulaşmıştır. Terebentin dozunun artırılması yükselen AGP konsantrasyonuna ve serum AGP'nin daha uzun süre kanda bulunması gibi değişimlere sebep olmuştur. Bu açıdan, AGP yanıtı seruloplazmin ya da al-PI'dan çok haptoglobin yanıtına benzemektedir (15).

Yuki ve ark. (65) da köpeklerde sağlık ve hastalık durumlarında serum AGP miktarını ölçmüş ve AGP'deki yükselmenin hem viral, hem de bakteriyel enfeksiyöz etkenlerin varlığında ve neoplazik durumlarda kullanışlı olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca yapılan çalışmada AGP filariazis ve hepatopati de akut ve kronik süreç ayırımında da kullanılmıştır.

Fibrinojen

Alsaad; (1) sığırlarda yaptığı çalışmada; çeşitli etiyolojilere bağlı oluşan akut ve kronik peritonit durumlarında serum Fb ve Hp miktarlarını ölçmüş, hasta olan 88 hayvanın tamamında serum Fb miktarında ciddi değişim gözlemlerken, serum Hp miktarında belirgin bir yükselme saptanamamıştır. Farklı bir durum olarak köpeklerde fibrinojen ölçümü fibrinojen konsantrasyonunun yaygın intravasküler koagülasyon ve hiperfibrinoliz durumlarında kontrolü için kullanılmaktadır (7). Kuşlarda yapılmış bir çalışmada ise doğal olarak enfektif etkene maruz kalmış bir çok kuş türünden alınan kan örneklerinde plazma fibrinojen miktarının yükseldiği görülmüştür (24).

C-Reaktif Protein

Petersen ve ark. (51) viral menenjit sırasında serum CRP miktarında bir değişim olmazken, bakteriyel menenjit sırasında CRP'nin serum konsantrasyonunda ciddi yükseliş olduğunu derlemelerinde belirtmiş, CRP yanıt süresinin hastalığın klinik durumunu yansıttığını bildirmişlerdir. Bakteriyel ve viral pneumoni ayırımında CRP'nin de kullanışlı olduğu bildirilmiştir. Ancak diğer AFP'ler, geniş bireysel çeşitlilikten dolayı CRP üretiminde bakteriyel ve viral hastalıklar arasında bir ayıraç oluşturamamaktadır (51). Son yapılan

çalışmalarda CRP konsantrasyonunun insanlarda hafifçe artışının, kardiyak hastalık risk teşhisinde kullanılabileceği bildirilmiştir(51).

Slavov ve ark. (60) obez ve obez olmayan köpeklerde deneysel olarak oluşturulan *Staphylococcus intermedius* enfeksiyonunda serum CRP ve Fb miktarlarını ölçmüş ve oluşturulan enfeksiyondan 1 gün sonra yaklaşık 80 kat yükseldiğini gözlemleyerek obez köpeklerin yangısal reaksiyona daha hızlı yanıt verdiğini bulmuşlardır. Köpeklerde yapılmış bir başka çalışmada ise serebrospinal sıvıdan (SS) CRP ölçümü serum CRP değerleriyle karşılaştırılarak yapılmış, hayvanlarda yangısal durumlarda etkin bir yöntem olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (43). Ancak Lowrie ve ark. (40) steroid kaynaklı menenjit-arterit durumlarında serum CRP verilerinin SS'dan CRP ölçümünün mevcut hastalıkta faydalı olmadığını bildirmişlerdir.

Proteaz İnhibitörleri

Atlantik morinaları üzerinde yapılmış deneysel bir çalışmada α 1-antitripsin seviyelerinde ciddi düşüş kaydedilmiştir (42). α ₂M'nin farelerde hepatik fibrozis durumunda muhtemel AFP görevi gördüğü de bildirilmiştir (44).

Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein

Knobloch ve ark. (35) buzağılarda yaptıkları deneysel solunum sistem hastalığı çalışmasında kendi geliştirdikleri LBP ölçeri denemişler ve enfeksiyon sonrası kan LBP değerleriyle örtüştüğünü tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin kandaki seviyeleri *Pasteurella haemolytica* ile deneysel olarak enfekte edilen sığırlarda hızlı bir artış göstermiştir (45).

Albümin

Yapılan çalışmaların genelinde serum ve idrar albümin miktarı ölçülürken dikkati çeken en önemli nokta neredeyse bütün yangısal süreçlerde serum Alb düzeyinin negatif olarak değişmesidir (55, 61).

Transferrin

Parvovirusun köpek transferrin reseptörüne bağlanarak hücreye giriş yapabildiği ve köpekgillerin buna karşı reseptörde mutasyona giderek hücresel bütünlüklerini koruduğu saptanmış, fakat sonra virusun kapsid yapısının da mutasyona uğrayarak tekrar hücre içerisine giriş yapabildiği bulunarak CPV2'nin *re-emerging disease* olduğu ortaya çıkmıştır (30).

Transthyretin

Kierkegaard ve ark. (34) yaptıkları bir çalışmada organohalojene maruz kalmış balina yağlarının yedirildiği kızak köpeklerinde T3 ve T4 değerlerinde değişimler olduğunu saptamış, transtiretine kompetitif bağlanan bu hormonlarda değişimin kronik zehirlenmelerde transtiretin miktarında azalmayla da ilgili olduğu ortaya konmuştur. Piechotta ve ark. (53) da tiroit beziyle ilişkili olmayan hastalık durumlarında da transtiretin'in azaldığını tespit etmişlerdir.

Retinol Bağlayıcı Proteini

Nabity ve ark. (46) ve Schaefer ve ark. (55) yaptıkları çalışmalarda idrar RBP miktarı (uRBP) ölçmüş ve hayvanlardaki böbrek hasarının şiddetini belirlemede önemli olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca hipertiroitli kedilerde kan ve idrar RBP miktarının ölçüldüğü bir başka çalışmada da idrar ve kan RBP değerlerinin (uRBP/bRBP) kedilerde hipertiroidizmin ortaya konulmasında etkili olabileceği bildirilmiştir (64).

AFP'lerinin Ölçüm Yöntemleri ve Ölçümleri Etkileyen Faktörler

Ölçüm Yöntemleri

Akut Faz Proteini	Ölçüm Yöntemi	Referanslar
SAA	İmmunoturbidimetrik, ELISA	7, 62
Hp	Kolorimetrik, ELISA	9, 26, 62
Cp	Spektrofotometrik	7
AGP	SRI, İmmunoturbidimetrik	7, 65
Fb	Presipitasyon	23
CRP	İmmunoturbidimetrik, ELISA	7
Proteaz İnhibitörleri	ELISA	42
LBP	ELISA	-
Alb	ELISA	55
Tf	ELISA	7
TTR	Hp formülü, ELISA	-
RBP	ELISA	55, 61, 64

Sonuçları Etkileyen Analiz Öncesi Etkenler

Depolama

Köpek CRP'sinin -10°C 'de saklanabildiği söylene de -20°C 'de 2 ay stabil kaldığı, -70°C 'de 30 dakika içerisinde inaktif hale geldiği ve sonuçların kullanılan kitlerin insan anti-CRP antikoru içermesi nedeniyle dikkatli irdelenmesi gerektiği bildirilmiştir (7). Ek olarak, Hp'nin saflaştırılmış preparattan ziyade serum içerisinde daha stabil olduğu bildirilmiştir. Ancak -20°C 'de yerine köpek serum Hp konsantrasyonunda azalma olduğu, daha uzun depolama ömrü için -70°C 'de saklama önerilmiştir (7).

Antikoagülanlar

Farklı antikoagülanların serum AFP miktarlarını nasıl etkilediğine ilişkin bilgiler bulunmakla birlikte ileri çalışmalar için net sonuçlar içermemektedir (7).

Değişen İçerikler (Hemoliz, Lipemi ve Bilirubinemi)

Köpek serumunda bulunan farklı AFP'nin analizinde hemoliz, lipemi, ve bilirubinemi'nin çeşitli etkileri olmaktadır (7, 22). Sonuçların spesifik yavrular ve metotlardan elde edilmesinden ve diğer reaktifler ya da analizörler kullanıldığında önemli farklar olmasından dolayı bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

Pozitif bir akut faz proteini olmasına rağmen, Hp miktarı şiddetli eritrolizis sırasında azalabilir ve alınan kan hemoliz olduysa hemoglobin bağlayıcı deneyler güvenilir sonuçlar verebilir (22). Azalmış Hp konsantrasyonunun nedenlerinin in vivo ya da in vitro olabileceği varsayılmaktadır. Hemoliz olan örneklerde Hb tarafından neden olan örnek dilusyonu ile minimize edilen geniş arkaplan absorpsiyon, immunitürbidimetrik tahlillerin kullanımı sırasında CRP konsantrasyonundaki düşüşlerden sorumlu olabilir (7, 51)

Analizlerde kullanılan maddelerin neden olduğu farklılıkların önemi azdır ve hemoliz olan örneklerde immunitürbidimetrik deneyler ile ölçülen Hp ve CRP konsantrasyonlarında bulunan düşüşler haricinde test sonucunun klinik olarak yorumlanmasında dikkate alınmayacak derecede etkiye sahiptir (7).

İlaç Tedavisi

Köpeklerde, glukokortikoid uygulamasının farklı dozlarda ve protokollerde uygulanmasından sonra Hp konsantrasyonunda önemli artış görülürken CRP, Cp ve SAA konsantrasyonları etkilenmemiştir (7). Glukokortikoidlerin uygulanmasından sonra Hp

konsantrasyonundaki bu artışın fazlalığı inflammatuar uyarı tarafından üretilen artış ile benzer olabilir (7). Ancak, köpeklerle yapılan diğer çalışmalarda doxorubicin uygulanması AGP konsantrasyonlarını arttırmamış ve prostaglandin inhibitörleri *Escherichia coli* sepsisinde CRP konsantrasyonunu etkilememiştir (7).

Sağlıklı Hayvanlarda Değerler ve Biyolojik Faktörlerin Etkisi

Sağlıklı hayvanlardan alınan değerler analiz yöntemleri ve analiz sürecinden etkilenmekle birlikte her laboratuara göre değer aralıkları ve sonuçlar alınması mümkündür ki bu durum da uluslararası düzeyde kit ve ölçüm yöntemi standardizasyonu olmamasına bağlıdır (7, 16). Ayrıca hayvanlar arasındaki bireysel immun durum farklılıkları da sağlıklı olsa bile ırklar ve aynı populasyonlar içerisinde bile değişimler göstermesine neden olmaktadır (65). Dunham'a (12) göre; transgenik balıklarda bakteriyel hastalıklarda ölçülen AFP değerleri normal balıklara göre oldukça yüksektir ve bu durum transgenik hayvanları hastalık etkenlerine daha dayanıklı hale getirmektedir.

Yaş ve Irk

Sağlıklı hayvanların serum AFP'lerinde yaşa bağlı olarak belirgin değişimlerin saptanmadığı çeşitli literatürlerde belirtilmiş olsa da (7, 47, 48, 62) çeşitli hayvan türlerinin yenidoğanları, gençleri ve yetişkinleri arasında yapılmış AFP ölçümlerinde farklı sonuçlar elde edilmiş olması AFP'lerin karaciğer kapasitesine bağlı olarak yaş faktöründen etkilendiğini göstermektedir (7, 21, 30, 62, 65). Köpeklerde ve ineklerde yapılmış çalışmalar farklı ırklarda yapılmış AFP ölçümlerinin istatistiksel açıdan önemli farklar içerdiğini belirtmektedir (7, 20).

Cinsiyet

Sağlıklı köpeklerin (7) ya da mandaların (62) serum CRP ve AGP değerlerinde; kedilerin SAA, AGP ve Hp değerlerinde (7), sığırların ve koyunların Hp değerlerinde (47, 48) cinsiyete bağlı bir değişim gözlenmemiştir. Liman foklarında yapılmış bir çalışmada da CRP'nin cinsiyetler arasında farklı olmadığı belirtilmiştir (31). Ancak *Caretta caretta*'larda yapılmış bir çalışmada β -globulinler açısından dişi ve erkek bireyler arasında farklılık olduğu bildirilmiştir (21).

Gün İçerisindeki Değişim

Gün içerisinde veya günler arasında AFP değer değişimleri ciddi anlamda değişiklik göstermemiştir (6, 7). Ancak, Giannetto ve ark. (20) yaptıkları çalışmada; yılın iki farklı

ayında aynı şartlarda bakılan iki farklı ırkta inekten 48 saat içerisinde 3'er saatlik arayla aldıkları kanlarda ölçtükleri parametrelere göre ölçülen 25 değer 12'sinde geçmiş çalışmalarla uyumlu olan bir "gün içerisinde değişim"den bahsetmektedir.

Çevre ve Barınma

Farklı hayvan türlerine ait yapılmış çalışmaların bazılarında AFP'lerin çevresel şartlardan etkilenmediği (31, 62) belirtilse de bazı kaynaklarda da aynı türden hayvanların evcilleştirilmiş ya da doğal ortamında yaşamasına (9), çevresel kirlilik faktörlerine bağlı olarak (58) AFP düzeyleri arasında belirgin farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Evde barındırılan sağlıklı köpeklerde serum CRP değerleri temizlenmiş hayvan barınaklarında bakılan köpeklerden daha yüksek çıkmıştır ki bu da evde bakılan köpeklerin patojenlere maruz kalma ihtimalini gündeme getirmektedir. Brunetto ve ark. (5) hastane şartlarında hospitalize edilmiş kedi ve köpeklerde yaptıkları retrospektif bir çalışmada hayvanların hastalık şiddetinin ve hastane bakım şartlarının AFP'yi etkileyerek gıda alımını ve enerji dengesini bozduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu durum köpekler arasındaki bireysel farklılıklardan da kaynaklanabilir (7). Alsemgeest ve ark. (3) buzağılarda farklı barındırma koşullarında oluşturulan fiziksel stresin AFP'lerine yansımaları değerlendirmiş ve plazma SAA miktarının fiziksel stresin anlaşılmasında belirleyici bir faktör olarak kullanılabileceğini işaret etmiştir. Lomborg ve ark. (39) da sığırlarda kompleks stres durumunda SAA'nın belirleyici bir AFP olduğunu bildirmiştir.

Akut Faz Yanıtının Şiddeti ve Zaman Süreci

Akut faz proteinlerinin uyarım sonucunda gösterdikleri değişimlere bağlı olarak kanda belirli sürelerde yükselme ve alçalmasını görmek mümkündür. Mesela serum CRP miktarının artmaya başlaması çoğu türde (kedi hariç) ortalama 12 saati bulurken, serum Alb miktarındaki azalma 72 saati bulabilmektedir (4, 7). Tabii ki bu durum yangısal uyarıya sebep olan etkene ve maruz kalan bireyin bağışıklık düzeyine de bağlı olmaktadır (51, 65).

Sonuç

Sonuç olarak bu proteinlerin görevlerinin ve klinik kullanım sahalarının daha iyi anlaşılması için daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır. Her ne kadar ölçüm yöntemleri, hayvan türüne göre AFP değer aralıkları ve spesifik ELISA kitleri net olarak ortaya konmuş olmasa da, varolan hastalık durumunun subklinik olarak belirlenmesinde şimdiye kadar bahsi geçen proteinler dışında bize yardımcı olabilecek başka parametreler bulunmamaktadır.

DNA ve RNA analizleri sonucunda bu proteinlerin oluşum ve salınımlarında sadece reseptör veya uyarımların değil, aynı zamanda hücre çekirdeği ve sitoplazması içerisindeki sentez süreçlerinin de önem arz ettiği, dolayısıyla bu konuda yapılması gereken çalışmaların sadece işin genel boyutuyla değil, moleküler boyutuyla da ilgilenilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (16). Bu açıdan incelendiğinde AFP'lerin bütün yangısal süreçlerde kompleks ve diğer bütün hücrel organellerle tam anlaşılammış girift yapılar oluşturmalarına dayanarak bu kavrama "protein" ve "genom" kelimelerinin birleşimi olan "proteomik" adı verilmiştir.

Proteomik kavramının ortaya çıkışı hem AFP'lerin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak, hem de konuda geçen bütün karmaşık mekanizmaların temeline inerek hastalık kavramının moleküler düzeyde nasıl gerçekleştiğini ifade edecek ve gelecekte hastalıklara karşı multidisipliner çalışmaların önemini daha iyi anlatacaktır.

Kaynaklar

1. Alsaad KM. 2011. Evaluation of hemogram, haptoglobine and clotting factors indices in cattle affected with acute and chronic peritonitis. *J. Anim. Vet. Adv.* 10, 1, 11-17
2. Alsemgeest SPM, Kalsbeek HC, Wensing T, Koeman JP, van Ederen AM, Gruys E. 1994. Concentrations of serum amyloid-a (SAA) and haptoglobin (Hp) as parameters of inflammatory diseases in cattle. *Vet. Quart.* 16, 1, 21-23
3. Alsemgeest SPM, Lambooy IE, Wierenga HK, Dieleman SJ, Meerkerk B, van Ederen AM, Niewold TA. 1995. Influence of physical stress on the plasma concentration of serum amyloid-a (SAA) and haptoglobin (HP) in calves. *Vet. Quart.* 17, 1, 9-12
4. Ametaj BN, Hosseini A, Odhiambo JF, Iqbal S, Sharma S, Deng Q, Lam TH, Farooq U, Zebeli Q, Dunn SM. 2011. Application of acute phase proteins for monitoring inflammatory states in cattle. In: *Acute phase proteins as early non-specific biomarkers of human and veterinary diseases*, Ed. Veas F, Croatia, p: 299-354
5. Brunetto MA, Gomes MOS, Andre MR, Teshima E, Gonçalves KNV, Pereira GT, Ferraudo AS, Carciofi AC. 2010. Effects of nutritional support on hospital outcome in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Car.* 20, 2, 224-231
6. Cecilian F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H. 2012. Acute phase proteins in ruminants. *J. Proteomics.* 75, 4207-4231
7. Ceron JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S. 2005. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet. Clin. Path.* 34, 2, 85-99
8. Cray C. 2008. Evaluation of the acute phase response to inflammation in mammals. *Proceedings Georgia on My Mind, Georgia, USA*, 89-92
9. Cray C, Arheart KL et al. 2012. Acute phase protein quantitation in serum samples from healthy Atlantic bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*). *J. Vet. Diagn. Invest.* XX, X, 1-5

10. Cray C, Zaias J, Altman NH. 2009. Acute phase response in animals: A review. *Comparative Med.* 59, 6, 517-526
11. Devoto G, Gallo F, Marchello C, Racchi O, Garbarini R, Bonassi S, Albalustri G, Haupt E. 2006. Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clin. Chem.* 52, 12, 2281–2285
12. Dunham RA. 2009. Transgenic fish resistant to infectious diseases, their risk and prevention of escape into the environment and future candidate genes for disease transgene manipulation. *Comp. Immunol. Microb.* 32, 139-161
13. Eckersall PD. 2000. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Rev. Med. Vet-Toulouse.* 151, 7, 577-584
14. Eckersall PD, Bell R. 2010. Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *The Veterinary Journal.* 185, 23–27
15. Eckersall PD, Conner JG. 1988. Bovine and Canine Acute Phase Proteins. *Vet. Res. Commun.* 12, 169-178
16. Eckersall PD, deAlmeida AM, Miller I. 2012. Proteomics, a new tool for farm animal science. *J. Proteomics.* 75, 4187-4189
17. Funke C, King DP, McBain JF, Adelung D, Stott JL. 2003. Expression and functional characterization of killer whale (*Orcinus orca*) interleukin-6 (IL-6) and development of a competitive immunoassay. *Vet. Immunol. Immunop.* 93, 69-79
18. Georgieva TM, Andonova MJ, Slavov EP, Dzhelebov PV, Zapryanova DS, Georgiev IP. 2011. Blood serum protein profiles and lysozyme activity in dogs during experimental infection with *Staphylococcus intermedius*. *Rev. Med. Vet-Toulouse.* 162, 12, 580-585
19. Georgieva TM, Vlaykova T, Dishlianova E, Petrov V, Georgiev IP. 2012. The behaviour of ceruloplasmin as an acute phase protein in obese and infected rabbits. Eds: Rodrigues P et al. *Farm animal proteomics: Proceedings of the 3rd Managing Committee Meeting and 2nd Meeting of Working Group 1,2 & 3 COST Action FA 1002*, Wageningen Academic Publishers, p:67-70
20. Giannetto C, Casella S, Giudice E, Marafioti S, Fazio F, Piccione G. 2012. Daily rhythms of acute phase proteins in cattle under different natural environmental conditions. *Livest. Sci.* 149, 195-200
21. Gicking JC, Foley AM, Harr KE, Raskin RE, Jacobson E. 2004. Plasma protein electrophoresis of the atlantic loggerhead sea turtle, *Caretta caretta*. *Journal of Herpetological Medicine and Surgery.* 14, 3, 13-18
22. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. 2005. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J. Zhejiang Univ-SC.* 6B(11), 1045-1056
23. Hajimohammadi A, Nazifi S, Ansari-Lari M, Khoshmanzar MR, Bigdeli SM. 2013. Identifying relationships among acute phase proteins (haptoglobin, serum amyloid A, fibrinogen, ceruloplasmin) and clinical findings in dairy calf diarrhea. *Comp. Clin. Pathol.* 22, 227-232
24. Hawkey C, Hart MC. 1988. An analysis of the incidence of hyperfibrinogenaemia in birds with bacterial infections. *Avian Pathol.* 17, 427-432
25. Heinonen M, Orro T, Kokkonen T, Munsterhjelm C, Peltoniemi O, Valros A. 2010. Tail biting induces a strong acute phase response and tail-end inflammation in finishing pigs. *The Veterinary Journal.* 184, 303–307

26. Hesketh JB, Mackintosh CG, Griffn JFT. 1994. Development of a diagnostic blood test for tuberculosis in alpacas (*Lama paces*). *New Zeal. Vet. J.* 42, 3, 104-109
27. Hirvonen J. 2000. Hirvonen's thesis on acute phase response in dairy cattle Ed: Pyörälä S. University of Helsinki Faculty of Veterinary Medicine Publications, Helsinki, 1, p: 7-67
28. Hocheplied T, Berger FG, Heinz Baumann H, Libert C. 2003. α 1-Acid glycoprotein: An acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth F. R.* 14, 25-34
29. Jacobsen S, Jensen JC, Frei S, Jensen AL, Thoenner MB. 2005. Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses: a field study. *Equine Vet. J.* 37, 6, 552-556
30. Kaelber JT, Demogines A, Harbison CE, Allison AB, Goodman LB, Ortega AN, Sawyer SL, Parrish CR. 2012. Evolutionary reconstructions of the transferrin receptor of caniforms supports canine parvovirus being a reemerged and not a novel pathogen in dogs. *PLoS. Pathog.* 8, 5, 1-10
31. Kakuschke A, Pröfrock D, Prange A. 2012. C-reactive protein in blood plasma and serum samples of harbor seals (*Phoca vitulina*). *Mar. Mammal Sci.* 29, 2, 1-10
32. Karaca, M. 2000. Köpeklerin karaciğer toksikasyonlarında akut faz proteinleri (haptoglobin serüloplazmin ve fibrinojen) ve lipid peroksidasyonunun (malondialdehit ve redükte glutatyon) tanısal önemi. Danışman: Gül Y, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, p: 20-36
33. Kato GJ. 2009. Haptoglobin halts hemoglobin's havoc. *J. Clin. Invest.* 119, 8, 2140–2142
34. Kirkegaard M, Sonne C, Dietz R, Letcher RJ, Jensen AL, Hansen SS, Jenssen BM, Grandjean P. 2011. Alterations in thyroid hormone status in Greenland sledge dogs exposed to whale blubber contaminated with organohalogen compounds. *Ecotox. Environ. Safe.* 74, 157-163
35. Knobloch H, Schroedl W, Turner C, Chambers M, Reinhold P. 2010. Electronic nose responses and acute phase proteins correlate in blood using a bovine model of respiratory infection. *Sensor Actuat. B-Chem.* 144, 81-87
36. Kushner I. 1982. The phenomenon of the acute phase response. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 82, 389, 39-48
37. Kushner I, Mackiewicz A. 1993. The acute phase response: An overview In: Acute phase proteins: molecular biology, biochemistry, and clinical applications. Ed: Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H, Florida, USA, p:3-20
38. Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S. 2005. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 102, 19, 6843–6848
39. Lomborg SR, Nielsen LR, Heegaard PMH, Jacobsen S. 2008. Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress. *Vet. Res. Commun.* 32, 575–582
40. Lowrie M, Penderis J, Eckersall PD, McLaughlin M, Mellor D, Anderson TJ. 2009. The role of acute phase proteins in diagnosis and management of steroid-responsive meningitis arteritis in dogs. *The Veterinary Journal.* 182, 125–130
41. Maden M, Ozturk AS, Bulbul A, Avci GE, Yazar E. 2012. Acute-phase proteins, oxidative stress, and enzyme activities of blood serum and peritoneal

fluid in cattle with abomasal displacement. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 1470–1475

42. Magnadottir B, Audunsdottir SS, Bragason BT, Gisladdottir B, Jonsson ZO, Gudmundsdottir S. 2011. The acute phase response of Atlantic cod (*Gadus morhua*): Humoral and cellular response. *Fish Shellfish Immun.* 30, 1124-1130

43. Martínez-Subiela S, Caldin M, Parra MD, Ottolini N, Bertolini G, Bernal LJ, García-Martinez JD, Cerón JJ. 2011. Canine C-reactive protein measurements in cerebrospinal fluid by a time-resolved immunofluorimetric assay. *J. Vet. Diagn. Invest.* 23, 63–67

44. Moshage H. 1997. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J. Pathol.* 181, 257-266

45. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. 2004. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *The Veterinary Journal.* 168, 28–40

46. Nabity MB, Lees GE, Cianciolo R, Boggess MM, Steiner JM, Suchodolski JS. 2012. Urinary biomarkers of renal disease in dogs with X-Linked Hereditary Nephropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 282–293

47. Nazifi S, Rezakhani A, Koohimoghadam M, Ansari-Lari M, Esmailnezhad Z. 2008. Evaluation of serum haptoglobin in clinically healthy cattle and cattle with inflammatory diseases in Shiraz, a tropical area in Southern Iran. *Bulg. J. Vet. Med.* 11, 2, 95–101

48. Nowroozi-Asl A, Nazifi S, Bahari A. 2008. Determination of serum haptoglobin reference value in clinically healthy Iranian fat-tailed sheep. *Iran J. Vet. Res.* 9, 2, 171-173

49. O'Reilly EL, Burchmore RJ, Sandilands V, Sparks NH, Walls C, Eckersall PD. 2012. The plasma proteome and acute phase proteins of broiler chickens

with gait abnormalities. Eds: Rodrigues P et al. *Farm animal proteomics: Proceedings of the 3rd Managing Committee Meeting and 2nd Meeting of Working Group 1,2 & 3 COST Action FA 1002*, Wageningen Academic Publishers, p:177

50. Pandey AK, Kar SK. 2011. REM sleep deprivation of rats induces acute phase response in liver. *Biochem. Biophys. Res. Co.* 410, 242-246

51. Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH. 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.* 35, 163-187

52. Piccione G, Casella S, Giannetto C, Giudice E, Fazio F. 2012. Utility of acute phase proteins as biomarkers of transport stress in ewes. *Small Ruminant Res.* 107, 167-171

53. Piechotta M, Raila J, Rick M, Beyerbach M, Hoppen HO. 2012. Serum transthyretin concentration is decreased in dogs with nonthyroidal illness. *Vet. Clin. Path.* 41, 1, 110-113

54. Piñeiro M, Andrés M, Iturralde M, Carmona S, Hirvonen J, Pyörälä S, Heegaard PMH, Tjørnehoj K, Lampreave F, Piñeiro A, Alava MA. 2004. ITIH4 (Inter-Alpha-Trypsin Inhibitor Heavy Chain 4) is a new acute-phase protein isolated from cattle during experimental infection. *Infect. Immun.* 72, 7, 3777-3782

55. Schaefer H, Kohn B, Schweigert FJ, Raila J. 2011. Quantitative and qualitative urine protein excretion in dogs with severe inflammatory response syndrome. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 1292–1297

56. Schjins VECJ, Horzinek MC. 2009. Cytokines in veterinary medicine (Veteriner hekimliğinde sitokinler). Çeviren: Türitoğlu H, Avki S. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Burdur, Türkiye, s: 1-7

- 57.** Segalés J, Vicente J, Luján L, Toussaint MJM, Gruys E, Gortázar C. 2005. Systemic AA-amyloidosis in a European wild boar (*Sus scrofa*) suffering from generalized tuberculosis. *J. Vet. Med. A.* 52, 135–137
- 58.** Seiser PE, Duffy LK, McGuire AD, Roby DD, Golet GH, Litzow MA. 2000. Comparison of Pigeon Guillemot, *Cephus columba*, blood parameters from oiled and unoled areas of Alaska eight years after the Exxon Valdez oil spill. *Mar. Pollut. Bull.* 40, 2, 152-164
- 59.** Shenkin A. 2006. Serum prealbumin: Is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition?. *Clin. Chem.* 52, 12, 2177-2179
- 60.** Slavov E, Mircheva Georgieva T, Andonova M, Urumova V, Girginov D, Dzhelebov P. 2011. Blood C reactive protein (CRP) and fibrinogen concentrations during staphylococcal experimental infection in obese dogs. *Rev. Med. Vet-Toulouse.* 162, 12, 599-603
- 61.** Smets PMY, Meyer E, Maddens BEJ, Duchateau L, Daminet S. 2010. Urinary markers in healthy young and aged dogs and dogs with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 65–72
- 62.** Tajik J, Nazifi S, Heidari M, Babazadeh M. 2012. Serum concentrations of haptoglobin and serum amyloid A in water buffaloes (*Bubalus bubalis*) with abomasal ulcer. *Veterinary Research Forum.* 3, 3, 209 – 212
- 63.** Ulutas B, Tan T, Ulutas P, Bayramli G. 2011. Haptoglobin and Serum amyloid A responses in cattle persistently infected with Bovine Viral Diarrhea Virus. *Acta. Sci. Vet.* 39, 3, 973
- 64.** van Hoek I, Meyer E, Duchateau L, Peremans K, Smets P, Daminet S. 2009. Retinol-binding protein in serum and urine of hyperthyroid cats before and after treatment with radioiodine. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 1031–1037
- 65.** Yuki M, Itoh H, Takase K. 2010. Serum α -1-acid glycoprotein concentration in clinically healthy puppies and adult dogs and in dogs with various diseases. *Vet. Clin. Path.* 39, 1, 65-71