

Çiftlik Hayvanlarında Önemli Akut Faz Proteinleri ve Bunların Veteriner Hekimlik Alanındaki Kullanımı

H. İbrahim GÖKCE¹ Kadir BOZUKLUHAN²

¹ Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Kars TÜRKİYE

² Kafkas Üniversitesi Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Kars TÜRKİYE

Özet: Akut faz yanıtı cevap olarak karaciğer tarafından sentezlenen akut faz proteinlerinin (AFP) birçok fonksiyon ve özelliği belirlenmiştir. İnsan hekimliğinde AFP'lerin rutin olarak diagnostik ve prognostik amaçlı kullanılmalarına rağmen, bu proteinler veteriner sahada henüz yeterli düzeyde çalışılmamış ve klinik kullanıma sunulamamıştır.

Bu derlemenin amacı AFP'ler hakkında güncel bilgiler sunarak bu proteinlerin hayvan türleri için öneminin daha iyi anlaşılmasını sağlamak ve veteriner hekimlikteki kullanım alanlarına dikkat çekmektir.

Anahtar Kelimeler: Akut faz proteinler (AFP), At, Koyun, Sığır

Important Acute Phase Proteins in Farm Animals and their Usage in Veterinary Practice

Summary: In response to acute phase response it has been identified many functions and features of acute phase proteins (AFP) synthesized by the liver. Despite the routine use of AFP for the diagnostic and prognostic purposes in human medicine these proteins are still not widely used in veterinary medicine and clinical use also very limited. The purpose of this review to provide the latest information about the AFP's in animal species consequently to provide a better understanding and importance of these proteins and draw attention to areas for using in veterinary medicine.

Key Word: Acute phase proteins (APP), Cattle, Horse, Sheep.

Giriş

Akut faz proteinler (AFP) akut faz yanıtı cevap olarak karaciğer tarafından sentezlenen proteinler olup günümüzde bilinen çok sayıda farklı fonksiyon ve özelliğe sahiptirler. Bu proteinler sağlıklı hayvanlarda önemsiz düzeyde bulunurken yangı sırasında hızla artmakta ve bir yangı indikatörü olarak rol oynamaktadır. Klinik önemi bulunan bu proteinlerin kan konsantrasyonları ve önem dereceleri hayvan türlerine göre farklılık gösterdiğinden her hayvan türü için ayrı ayrı değerlendirilmektedir. AFP'lerin büyük bir bölümü insan hekimliği alanında ayrıntılı bir şekilde incelenmiş ve günümüzde hastalıkların teşhis ve prognozunda rutin olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda (2,25,36,72) AFP'lerin veteriner hekimlik alanında da önemli kullanım alanlarının olduğuna dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte AFP'lerin her hayvan türü için farklı öneme sahip olması nedeniyle bu alanda yeterli sayıda araştırma yapılmamış dolayısıyla bu

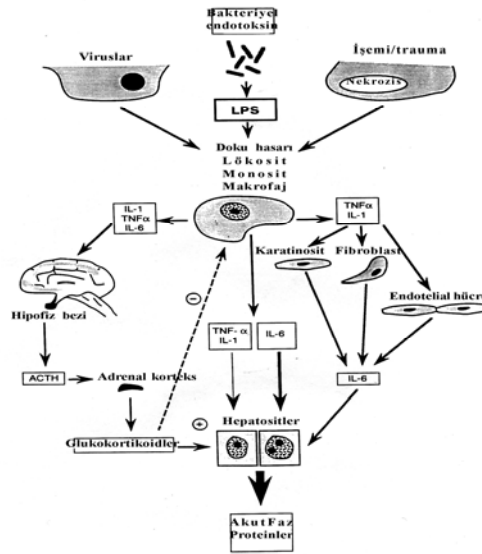
proteinler henüz veteriner hekimlik alanında rutin olarak yeterince kullanıma sunulamamıştır.

Bu derlemenin amacı AFP'ler hakkında güncel bilgiler sunarak 1) bu proteinlerin hayvan türleri için öneminin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak veteriner hekimlikteki kullanım alanlarına dikkat çekmek; ve 2) AFP'lerin hayvan sağlığı taramalarında, et muayenelerinde, hastalıkların erken teşhisinde, viral ve bakteriyel infeksiyonların ayırımında, hastalık sürecinin belirlenmesinde, hasta hayvanların tedavilerinin yönlendirilmesinde ve prognozlarının belirlenmesinde kullanılabileceğini aktarmaktır.

Akut Faz Yanıt'ın Oluşumu

Akut faz yanıt (AFY) organizmada oluşan yangı, doku yaralanması, infeksiyon, neoplastik büyüme veya immünolojik bozuklukları takiben oluşan bir yanıt olup bu yanıt metabolik ve sistemik değişikliklerle karakterizedir (1,2). AFY'yi tetikleyen doku yıkımlanması orijin olarak enfektif, immünolojik, neoplastik, travmatik, parazitik veya diğer nedenlerden kaynaklanabilir (1). AFY kısaca organizmanın oluşturduğu yanıtla ilişkili olarak ortaya çıkan ve karaciğer tarafından sentezlenen birçok plazma proteinlerinin konsantrasyonlarındaki değişiklikler olarak ifade edilebilir (1,2). AFY'nin işlevi organları daha ileri yaralanmalardan korumak, infeksiyöz ajanları elimine etmek, organizma için zararlı molekülleri ve kalıntıları temizlemek ve organizmanın normal fonksiyonuna dönmesi için gerekli onarım sürecini aktive edip homeostazisi yeniden sağlamaktır (3). Akut faz yanıt doku yıkımlanmasının olduğu bölgede yangısal mediatörler tarafından başlatılan lokal ve sistemik değişimlerle karakterize bir kompleks reaksiyon olarak ortaya çıkmaktadır (1,2). AFY sırasında oluşan lokal reaksiyonlar arasında kapiller

permeabilitede artış, yangı bölgesine lökosit geçişi ve çeşitli kimyasal mediatörlerin salınımı yer almaktadır (4). AFY'nin oluşturduğu sistemik reaksiyonlar arasında ise mediatörler aracılığı ile oluşturulan AFP'lerin konsantrasyonlarındaki artış veya azalışları yer almaktadır. Sistemik reaksiyonlar ise birçok mediatör tarafından başlatılmakta olup bu mediatörler arasında sitokinler, glikokortikoidler ve büyüme faktörleri bulunmaktadır (3,5). AFP üretimi ise oldukça kompleks bir reaksiyon olup bazı mediatörler bunların üretimini hızlandırırken bazıları ise baskılamaktadırlar. AFP'lerin üretimi başta interlökin 6 (IL-6) olmak üzere birçok sitokin tarafından hızlandırılırken, insulin ve okadaik asit tarafından ise inhibe edilmektedir (6). IL-6 ve IL-1 gibi yangı doğurucu sitokinler lokal yangı bölgesindeki fibroblast ve endotelial hücreleri aktive ederek sitokinlerin tekrar salgılanmasını sağlarlar ve böylece dolaşıma geçen bu ikincil sitokinler sayesinde sistemik yangısal cevabı başlatmış olurlar (Şema 1.) (2). Oluşan yangısal cevap 1-2 gün devam eder ve sonra dereceli olarak ortadan kalkar. Ancak AFY'ye neden olan uyarıcının varlığı veya olgunun kronikleşmesi bu süreçinde uzamasına neden olur (2).



Şekil-1. Akut faz proteinlerinin sentezlenmesi (1).

Akut Faz Yanıtın Fizyolojik Fonksiyonlara Etkisi

Akut faz yanıt klinik olarak sistemik yangı belirtileri, ateş, iştahsızlık ve depresyon ile karakterizedir. AFY sırasında hayvanlarda gelişen iştahsızlık sonucu yem ve su alımı düşer. Gastrointestinal sistem fonksiyonlarının bozulmasıyla ilgili olarak bu hayvanlarda hipomotilite ve sindirim içeriğinin

boşaltılmasında gecikmeler ortaya çıkar. Ayrıca, AFY sırasında hemostatik sistemde önemli derecede etkilendiği bildirilmektedir. AFY'nin çeşitli fonksiyonlara etkisi Tablo 1'de özetlenmiştir (1,4).

Tablo 1. Sistemik akut faz yanıtın karakteristik özellikleri ve fizyolojik fonksiyonlara etkisi (4'den modifiye edilmiştir)

Klinik Belirtiler	Ateş, iştahsızlık, durgunluk
Endokrin Sistem Üzerine Etkisi	ACTH ve Kortisol ↑, Adrenal kateşelaminler ↑ Glukagon ve İnsülin ↑, Büyüme hormonu ↑ Thyroksin ↓, Gonadal steroidler ↓
Metabolik Değişiklikler	Protein Katabolizması ↑, Glukoneogenesis ↑ AFP hepatik üretimi ↑, Retikuloendotelial sistem ↑↓
Hematolojik Değişiklikler	Serum Zn ve Fe, Ca, A vit. ↓ Cu ↑ Lökopenia ve sonra lökositosis ve sola kayma, Trombosit aktivasyonu ↑
İmmunolojik Değişiklikler	Lenfosit aktivitesi ↓ Nötrofillerin bakteri öldürme kapasitesi ↓ Makrofaj fagositoz kapasitesi ↓
Sinirsel Değişiklikler	MSS depresyonu Ağrı ↑

Akut Faz Proteinleri

AFY sırasında karaciğer tarafından sentezlenen AFP'lerin bazılarının sentezi artarken bazılarının ki de düşmektedir. Kanda konsantrasyonları azalanlar (retinol bağlanma proteini, albümin ve transferrin) negatif AFP'ler, konsantrasyonu artanlar ise pozitif AFP'ler (haptogloblin; Hp, alfa₁ asid glikoprotein; α₁-AGP, serum amiloid-A; SAA ve C-reaktif protein; CRP) olarak sınıflandırılmaktadırlar (Tablo 2).

İnfeksiyon, travma, cerrahi operasyon, yanıklar, doku infarktüsleri, immunolojik bozukluklar ve AFP'lerin kan konsantrasyonları üretimi ve yıkımı arasındaki dengeye bağlı olarak değişir. Bunların konsantrasyonu yaş, cinsiyet ve genetik değişikliklerden etkilenmemekte ancak infeksiyon ve yangı durumlarında hızlı bir şekilde artmaktadır (9,10,41). AFP'lerin bazıları normal olarak yetişkinlerin serumunda çok az miktarda bulunan fetal proteinlerdir (1). AFP'lerin sentezi ve konsantrasyonları hayvan türlerine göre değişmekle birlikte genel olarak uyarımlardan sonraki 8 saat içinde artmaya başlamakta, 24-48 saat içinde maksimum kan konsantrasyonuna ulaşmakta ve

ilerlemiş kanser gibi olgular AFP'lerin plazma konsantrasyonunda yüksek derecede değişimlere neden olurken, yorucu egzersiz, sıcak çarpması ve doğum ise orta derecede değişimlere neden olmaktadır (3). Günümüzde insanlarda ve hayvanlarda belirlenen pozitif AFP'ler arasında Hp, CRP, SAA, fibrinojen (Fb), seruloplazmin (Cp), α₁-AGP, proteaz inhibitörleri ve inter alpha trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITIH 4) yer alırken negatif AFP'ler arasında ise retinol bağlanma proteini, albumin (Alb), transferin ve prealbumin yer almaktadır (1,2,8).

iyileşme ile birlikte normal seviyelerine 4-7 gün içinde dereceli olarak düşmektedir (1, 11). Ancak kronikleşen olgularda stimülasyon devam ettikçe serum düzeyleri yüksek seviyede kalmaya devam etmekle birlikte AFP türüne göre de akut veya kronik olgularda serum konsantrasyonları farklılık gösterebilmektedir (12,27).

Tablo 2. Akut faz protein (AFP)'lerin sınıflandırılması

Pozitif akut faz proteinler	Negatif akut faz proteinler
Haptogloblin (Hp)	Albumin (Alb)
C Reaktif protein (CRP)	Transferin
Serum amiyloid A (SAA)	Prealbumin
Fibrinojen (Fb)	Retinol bağlanma proteini
Seruloplazmin (Cp)	
Alfa ₁ asit glikoprotein (α_1 -AGP)	
Proteaz inhibitörleri	
Inter alpha trypsin inhibitor heavy chain 4 (ITIH 4)	

Yapılan araştırmalar AFP'lerin klinik önemlerinin türden türe farklılık gösterdiğini ortaya koymuş ve bu çalışmalarda AFP'lerin değerlendirilmesinde bunların göz önünde tutulması gerektiği rapor edilmiştir. Örneğin CRP'nin sığırlarda AFY sırasında konsantrasyonu fazla yükselmediğinden bu hayvanlar için fazla bir önemi bulunmamaktadır (2). İnsanlarda ise CRP son derece önemli bir AFP olup özellikle bakteriyel infeksiyonlarda kan düzeyleri hızla artmaktadır (3). Bunların aksine Hp insanlarda sürekli olarak salgılanan ve orta derecede artan bir AFP'dir. Oysaki Hp sağlıklı sığırlarda düşük düzeyde iken AFY sırasında oldukça yüksek konsantrasyonlarda üretildiğinden bu hayvanlar için önemli bir AFP olarak kabul edilmektedir (7).

Akut Faz Proteinlerin Fonksiyonları

Akut faz yanıt doku yıkılmasını, infeksiyon ve travmaya karşı şekillenen nonspesifik bir yanıt olup fonksiyonu organizmayı daha ileri derecede yıkılmalardan korumaktır. Bu yanıt sırasında üretilen AFP'ler genel olarak yangı doğurucu ajanları doğrudan yok edebilmekte, dokunun iyileşmesine ve yenilenmesine de katkıda bulunmaktadır. Bazı AFP'ler fagositik hücrelerin ve proteolitik enzimlerin etkileri sonucu açığa çıkan artıkların temizlenmesinde görev alırken bazıları ise (CRP gibi) yıkılanmış hücre membranındaki

fosfokoline veya nükleer kalıntılara bağlanmak suretiyle bunların zararlı etkilerinden organizmayı korumaktadır. Ayrıca yararlı moleküllerin geri kazanılmasında görev yapan AFP'lerde vardır. Bunun en iyi örneği Hp olup serbest haldeki hemoglobini (Hb) bağlamak suretiyle demir (Fe) kaybını önlemektedir. Bununla birlikte Serum Amyloid A kolesterolü hepatositlere taşıyarak toplanan kolesterolün doku tamirinde kullanılmasını ve fazlasının uzaklaştırılmasını sağlamakta, seruloplazmin ise oksijen radikallerini toplayarak dokularda daha ileri derecede hasarlar oluşmasına engel olmaktadır. Özetle AFP'lerin fonksiyonları arasında Hb bağlayarak demir kaybını önlemek, serbest radikalleri temizlemek, lipidlerin oksidasyonunu önlemek, bakteriyel komponentleri bağlamak, kolesterol taşımak, komplementi aktive etmek ve mikrobiyel gelişimi önlemek sayılabilir (1,2).

Hayvanlar İçin Diagnostik Öneme Sahip Akut Faz Proteinleri

Günümüzde bilinen birçok AFP olmakla birlikte bunların kan konsantrasyonları ve diagnostik önemleri hayvan türlerine göre değişmektedir. Hayvanlar türlerinde belirlenen ve veteriner hekimlik alanında diyagnostik öneme sahip AFP'ler Tablo 3'de verilmiş ve aşağıda ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır.

Tablo 3. Hayvan türlerine göre akut faz proteinleri ve diyagnostik önemi

Tür	Çok önemli	Orta ve düşük derecede önemli	Önemsiz
Köpek	SAA, CRP	Hp, Cp, α_1 -AGP	
Kedi	SAA,	Hp, CRP, Cp, α_1 AGP	
At	SAA, CRP	Hp, Fb, α_1 -AGP	
Sığır	SAA, Hp, ITIH 4	CRP, Cp, α_1 -AGP, Fb	SAP

SAP: Serum Amiloid P

Haptoglobin (Hp)

Haptoglobin (Hp) 125 kDa molekül ağırlığında α_2 -globin yapısında olup α zinciri (16-23 kDa) ve β zinciri (35-40 kDa) olmak üzere 2 alt üniteden oluşan bir AFP'dir. Sığır serumunda Hp ile Alb birlikte 1000 ile 2000 kDa moleküler ağırlığında bir polimer şeklinde bulunur (13). Yarı ömrü dört gün olup Hb ile bağlandığında retikuloendotelial sistem tarafından yakalanır (6). Hp sağlıklı sığırların serumunda bulunmamakta veya çok az düzeyde (< 0.1mg/ml) bulunmaktadır (14). Haptoglobinin birçok fonksiyonu bulunmakla beraber esas fonksiyonu kandaki serbest Hb ile stabil kompleksler oluşturarak dolaşımdan temizlenmesi (15) suretiyle Fe kaybının önlenmesidir. Hp-Hb kompleksi retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından karaciğere taşınıp kuppfer yıldız hücreleri tarafından metabolize edilmektedir. Hp serbest demirin karaciğere taşınmasını sağladığından bakterilerin serbest Fe'i kullanmasını da engelleyerek bakteriostatik etki göstermektedir (16). Bununla birlikte Hp yangı bölgesindeki nötrofillerden salınan peroksitleri hidrolize ederek zararsız hale gelmesini sağlar. Sığırda Hp lipid metabolizmasının regülasyonunda (17) ve lenfosit fonksiyonlarında immunomodülatör (18) olarak görev yapmaktadır. Bu özelliğinden dolayı Hp konsantrasyonu buzağuların immun fonksiyonlarını izlemeye kullanılabileceği bildirilmektedir (18). Ayrıca Hp'in prostaglandin sentezini de düzenlediği rapor edilmiştir (17).

Hp birçok türde çalışılan önemli bir AFP olmakla birlikte serum konsantrasyonu AFY dışında diğer faktörlerden de etkilenmektedir. Örneğin dolaşımdaki serbest Hb düzeyinin arttığı durumlarda Hb, Hp'yi bağlar ve oluşan kompleks karaciğere peritonitislerde (31,32) rumenotomi operasyonundan sonra (13), solunum yolu infeksiyonlarında (25) ve mastitisde (34) Hp düzeyinin arttığı belirlenmiştir.

taşınarak burada ortadan kaldırılır. Bu durumda Hp üretimi yangı ile uyarılsa bile mevcut Hp'i Hb bağladığı için dolaşımdaki düzeyi düşük olarak görülecektir. Bu nedenle serumda serbest Hb konsantrasyonu arttığı durumlarda serum Hp miktarı azalmaktadır. Buna en iyi örnek sığırda babeziozis'de oluşan akut hemolitik kriz esnasında ve attı post şırıjikal hematomda Hp'nin dolaşımda bulunmamasıdır. Renal hastalıklar ve tıkanma sarılığı gibi durumlarda ise serumdaki Hp düzeyi artmaktadır (2).

Sığırda doğal yada deneysel olarak oluşturulan yangı, infeksiyon veya travmadan sonra serum veya plazma Hp konsantrasyonu artmaktadır (19,20,21). Yapılan çalışmalarda sığır Hp'nin bakteriyel (22) ve viral (23) hastalıkların tanısında oldukça önemli bir bulgu olduğu ve bu hastalıklarda plazma düzeylerinin önemli derecede arttığı ortaya çıkarılmıştır. Örneğin, sığırlarda Hp düzeyinin *bovine respiratorik sinsityal virus* (20) ve şap virusu (23), *herpes virus 1* ve *P. hemolytica* serotip A1 (24) ve *P. multocida* (25) ile enfekte hayvanlarda arttığı belirlenmiştir. Bu artış ile klinik semptomların şiddeti, semptomların görüldüğü süre ve ateş arasında bir ilişki belirlenmiş olup antibiyotik uygulanan hayvanlarda Hp seviyesinin ise düştüğü saptanmıştır (2). Ayrıca Hp'nin sığırlarda metritisin erken teşhisinde yararlı bir AFP olduğu bildirilmektedir (26). Yapılan çalışmalarda Hp'in SAA ile birlikte değerlendirildiği durumlarda akut ve kronik yangıların ayırıcı tanısının yapılabileceği belirlenmiş ve ayrıca bu proteinin viral ve bakteriyel hastalıkların ayırımında önemli bir markır olduğu rapor edilmiştir (27). Bunlara ek olarak doğum sırasında (28,29), kastrasyondan sonra (30), travmatik retikulitis ve travmatik

Yapılan çalışmalarda ayrıca Hp'nin karaciğer yağlanmasında (17) arttığı ve bu nedenle hepatik lipidozis için indikatör olabileceği bildirilmektedir. Deignan ve ark. (2000) tarafından yapılan bir araştırmada Hp konsantrasyonunun hastalığın şiddetiyle orantılı olarak değiştiği ve bu nedenle Salmonella'lı buzağılarda infeksiyon şiddetinin belirlenmesinde yararlı bir indikatör olarak kullanılabilmesi rapor edilmiştir (35). Bununla birlikte Skinner (1991) tarafından yapılan bir başka araştırmada ise Hp'nin sığırlarda hipokalsemi ve ketozis olgularında konsantrasyonunun değişmediği bildirilmiştir (22). Yapılan çalışmalarda Hp kan konsantrasyonunun hastaların prognozu ve yangı şiddetiyle ilişkilendirilebileceği öne sürülmüştür (22). Örneğin Eckersall (1988) sığırlarda Hp düzeyinin 0,1-1,0 g/L olduğunda prognozun iyi, konsantrasyonun >1,0/g/L olduğu durumlarda ise olumsuz olduğunu belirtmiştir (14). Skinner ve ark (1991) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise Hp konsantrasyonunun > 0,4 g/L olduğunda şiddetli akut bakteriyel infeksiyonu, konsantrasyonun > 0.2 g/L ise orta veya hafif şiddette infeksiyonu gösterdiği rapor edilmiştir (22). Yapılan çalışmalar Hp konsantrasyonundaki artışın klinik semptomlardan daha önce ortaya çıktığını bu nedenle hastalıkların erken teşhisinde kullanılabilmesini göstermiştir (24,36). Ayrıca yavaş kilo alan hayvanlarda Hp konsantrasyonunun daha hızlı kilo alanlara göre yüksek olduğu belirlenmiş ve bu proteinin sürülerin sağlık taramalarında faydalı olabileceği bildirilmiştir (11). Bununla birlikte sığırlarda bağırsak parazit enfestasyonlarında Hp konsantrasyonunun değişken olduğu belirlenmiştir. Sığırlarda doğal parazit enfestasyonlarında Hp konsantrasyonunda artışın olmadığı buna karşın deneysel parazit enfestasyonlarında ise sınırlı bir artışın olduğu saptanmıştır (22).

Atlarda doğal (37) ve deneysel (38) oluşturulan hastalıklarda, kastrasyon gibi cerrahi operasyonlarda (37), non-enfeksiyöz yangıyla seyreden arthrit (38) ve aşırı karbonhidrat alınımlı sonucu oluşan laminit (39) Hp konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda Hp'nin çayır tetanisinde (40) arttığı halde atlarda influenza ve tetanoza karşı yapılan aşı uygulamalarından sonra (2) ise konsantrasyonunun artmadığı bildirilmektedir. Hp'nin ahırda beslenen saf kan atların viral infeksiyonlarının belirlenmesinde bir indikatör olabileceği saptanmıştır (37). Ayrıca *Strongylus vulgaris* infeksiyonunun göç evresinde Hp konsantrasyonu arttığı bildirilmiştir (41). Kastrasyonun komplikasyonu olarak gelişen skrotum infeksiyonunda (37) Hp konsantrasyonu pik yaptığı saptanırken kolikli atlarda (40) ise Hp konsantrasyonunun değişmediği rapor edilmiştir.

Koyunlarda yapılan çeşitli çalışmalarda Hp'nin bakteriyel infeksiyonlarda (42) ve dystocia olgularında (43) yararlı ve duyarlı bir indikatör olduğu öne sürülmüştür. Skinner ve ark yaptığı bir çalışmada enteritis, arthrit, listeriosis, pastorellosis, paratüberküloz ve *Actinomyces pyogenes* infeksiyonunda Hp konsantrasyonunun yükseldiği ve koyunlarda bu proteindeki artışın akut infeksiyon ve yangının belirlenmesinde duyarlı bir indikatör olduğu bildirilmiştir (42). Ayrıca Hp'nin koyunlarda yapılan deneysel intratorasik mantar infeksiyonlarından dolayı oluşan üretim kaybının belirlenmesinde yararlı bir indikatörü olduğu saptanmıştır (44). Ulutaş ve ark. (2008)'da yaptığı bir çalışmada miks helmint infeksiyonlu keçilerde Hp, SAA ve Cp konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (45).

Serum Amiloid A (SAA)

Serum amyloid A'nın moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 180 kDa olup lipoprotein ile bir kompleks halinde bulunur. SAA yangı sırasında yoğun olarak karaciğer tarafından sentezlenmekle birlikte yapılan çalışmalarda atlarda ve sığırlarda karaciğer dışında sentezlenen süt amyloid A (MAA) gibi farklı izoformlarının da olduğu rapor edilmiştir (2). Bir α globulin olan SAA'nın sağlıklı sığırlarda serum konsantrasyonu < 24 μ g/ ml olarak bildirilmektedir (46,47). Beşeri hekimlikte SAA yangısal olayların aktivite ve yaygınlığının belirlenmesinde, yangısal hastalıkları yangısal olmayan hastalıklardan ayırabilmesinde, hastalıkların seyrinin izlenmesinde ve uygulanan tedavinin başarısının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (48). İlave olarak yüksek CRP ve SAA düzeyi ateş ve nötrofil yokluğunda bile gizli infeksiyon veya malignitenin bir göstergesi olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir (48).

Fonksiyonları tam olarak bilinmemekle beraber kolesterolün hepatositlere taşınması (5), ateşin baskılanması, nötrofil granülositlerin oksidatif olarak yıkılmasının engellenmesi, monositler tarafından kalsiyum mobilizasyonunun uyarılması (2), endotoksin detoksifikasyonu, lenfosit ve endotel hücre proliferasyon inhibisyonu, trombosit agregasyonunu engelleme ve ekstrasellüler matriks proteinlerine T lenfositlerin adhezyonunun engellenmesi (49) gibi fonksiyonlarının olabileceği rapor edilmiştir.

Sağlıklı sığırlarda SAA düzeyi oldukça düşük olmakla birlikte yangı durumunda konsantrasyonu 10 katına kadar çıkabilmekte ve bu nedenle de yangıya karşı oldukça hassas bir AFP olarak kabul edilmektedir (10). Yapılan çalışmalarda SAA'nın bakteriyel infeksiyonlarda (12,50), viral infeksiyonlarda (20,51), ketosiste (52), doğum sırasında (9,29), operasyonlardan sonra (31), 3 günden fazla süren açlık durumlarında (53) ve endotoksin uygulamasından sonra (54) arttığı bildirilmiştir.

Sağlıklı atlarda SAA iz halde bulunmakla beraber doğal ve deneysel oluşturulan yangı, infeksiyon veya doku yaralanmasından sonra konsantrasyonu hızlı bir şekilde artmaktadır (55). Taylarda doğum sonrasındaki ilk 1-2 haftalık sürede SAA'nın konsantrasyonu yüksek olmakla beraber bu daha sonra normal seviyelere düşmektedir. Kısraclarda ise SAA düzeyinin doğumdan sonraki 3 günde en yüksek seviyeye ulaştığı ve 1 ay boyunca yüksek kaldığı rapor edilmiştir (56,57). Atlarda yapılan çalışmalarda SAA'nın serum konsantrasyonunun septisemi, lokal infeksiyon (58), enteritis ve ishal olguları (56,57) ile *St. equi*, *Equine herpes virus serotip 1* (59), *Equine influenza serotip A2* (55) ve *Radococcus equi* (38) infeksiyonlarında arttığı saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada (2) SAA'nın serum konsantrasyonunun Equine influenza virusu ile enfekte atlarda ilk 48 saat içinde arttığı ve komplike olmayan olgularda 11-22 gün içinde normal düzeye düştüğü bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada SAA'nın serum konsantrasyonu ile gelişen solunum sistemi semptomlarının şiddeti arasında önemli bir ilişkinin var olduğu ortaya çıkarılmıştır (2).

C Reaktif Protein (CRP)

C reaktif protein 115 kDa moleküler ağırlığa sahip olup 5 nonkovalent alt ünitelerden oluşmaktadır (2). Bu protein pnömokokkal pnömoninin akut fazı sırasında bulunmuş ve pnömokokkal C polisakartine bağlanma özelliğinden dolayı C reaktif protein olarak isimlendirilmiştir. Beşeri hekimlikte oldukça yaygın kullanılan bir AFP olup viral meningitilerle bakteriyel meningitilerin ayrımında, organik bir hastalığın varlığını taramak, yeni doğanda septisemi ve meninjit takip etmek amacıyla kullanılmaktadır (3). Son yıllarda yapılan çalışmalarda CRP'nin indirekt kardiovasküler risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (3,60). Yarı ömrü 19 saat olan CRP'nin konsantrasyonu 4-6 saat sonra yükselmeye başlamakta ve 24-48 saat içinde bazal değerinin 100-1000 katına kadar çıkmaktadır (48). CRP'nin bilinen fonksiyonları arasında AFY sırasında mikroorganizmaların membranında bulunan C polisakartine bağlanarak nükleer yapıyı bozma yer almaktadır.

Ayrıca enfekte sığırlarda SAA yükselişinin akut, subakut ve kronik dönemlerde farklı olduğu belirlenmiş olup bu yükselişin büyüklüğü ve süresinin klinik semptomların şiddetiyle ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır (20). Bu nedenle SAA akut, subakut ve kronik infeksiyonların belirlenmesinde ve izlenmesinde de kullanılabilceği ileri sürülmektedir (27).

Ayrıca komplement aktivasyonu, trombosit agregasyonunu ve degranülasyonunu da sağlamaktadır (2).

C reaktif protein sığırlar için akut faz protein olarak kabul edilmemekle beraber yangı ve infeksiyonlarda konsantrasyonu artmaktadır (2).Yapılan çalışmalarda CRP seviyesinin vücut durum skoru, laktasyon durumu ve hayvan sağlığı ile ilişkili olduğu, infeksiyon durumunda ise hızlı bir şekilde arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle CRP'nin sürünün sağlık durumunu değerlendirmek için bir markır olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca CRP konsantrasyonunun sürülerde stres seviyesinin belirlenmesinde de bir kriter olarak kullanılabilceği yönünde bilgiler mevcuttur (61).

Atlarda orta derecede önemli bir AFP olan CRP birçok yangı ve infeksiyon durumunda artmaktadır. Bu hayvanlarda yapılan çalışmalarda intramuskuler turpentin enjeksiyonu ile oluşturulan aseptik yangıda (62) ve doğumda (63) bu proteinin önemli düzeyde arttığı saptanmıştır. Ayrıca atlarda kastrasyon, artrit, enteritis ve pnömonide de serum CRP konsantrasyonunda önemli artışlar bildirilmiştir (62).

Alfa₁ Asit Glikoprotein (α_1 -AGP)

Alfa₁ asit glikoprotein (α_1 -AGP) karaciğerden sentezlenen ve salınan 41-43 kDa ağırlığında bir sialoproteindir. Yapısındaki sialik asitten dolayı negatif şarjlıdır (64) ve α_1 -AGP ile sialik asit konsantrasyonu arasında pozitif bir korrelasyon bulunmaktadır (65). Esas olarak tükrük bezinde ve dalakta üretilmektedir (66). Akut faz yanıt sırasında α_1 -AGP'in plazma seviyesi orta derecede ve yavaş bir şekilde artmaktadır (67,68). α -AGP'nin bilinen fonksiyonları arasında ilaç bağlama, immunmodülasyon, yara iyileşmesi sürecini hızlandırma, fibroblast proliferasyonunu uyarma ve sinir gelişimini artırma yer almaktadır (64).

Ayrıca α_1 -AGP doğal bir antiinflamatuvar ajan olup nötrofil aktivasyonunu, trombosit agregasyonunu, lenfosit çoğalmasını (özellikle T hücreleri) ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini inhibe ederken makrofajların IL 1 reseptör antagonisti salınımını ise artırmaktadır (65,67).

Sığırlar için orta derecede öneme sahip olan α_1 -AGP'nin bu hayvanlardaki fizyolojik bağlandığı ve bu yolla infeksiyöz ajanın eritrositlere bağlanmasını ve yayılımını engelleyerek eritrosilerin hemolize karşı direncini artırdığı ortaya çıkarılmıştır (64). Bunlara ek olarak α_1 -AGP mezbahalarda hasta hayvanları sağlıklı hayvanlardan ayırmada kullanılmakta olup ayrıca bu proteinin kas travmasının şiddetiyle orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (71). Koyunların deneysel kazeöz lenfadenitis'te Hp, SAA ve AGP konsantrasyonunun arttığı ve AGP'nin koyunların kronik hastalıklarında biyolojik indikatör olabileceği bildirilmektedir (72).

Fibrinojen (Fb)

Fibrinojen disülfid bağları ile kovalent olarak bağlanmış birbirinden farklı 3 çift polipeptit zincirinden oluşmakta olup karaciğer tarafından sentezlenmektedir. Fibrinojen seviyesi doku hasarından sonraki 24 saatte içinde artmakla beraber kronik olgularda hastalık olduğu sürece konsantrasyonu yüksek olarak devam etmektedir (73). Akut olgularda ise Fb konsantrasyonu 3-4 gün içerisinde pik yaptıktan sonra zamanla kademeli olarak düşmektedir (11,74). Genellikle enfeksiyöz, irinli, travmatik, ve neoplastik hastalıklarda hiperfibrinojemi gözlenmektedir. Eritrosit sedimentasyon oranı ile birlikte Fb ölçümü doku hasar ve yangısının nonspesifik bir markırı olarak kabul edilmektedir (14). Ruminant türlerinde spesifik olarak da sığırlarda yangının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Ruminantlarda normal serum konsantrasyonu 200-700 mg/dl arasında değişmekte olup total Fb konsantrasyonunun 1000 mg/dl veya daha yüksek olması prognozunu kötü olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu proteinin sığır ve koyunlarda yangı ve bakteriyel infeksiyonun güvenilir bir indikatörü olduğu bildirilmiştir (34,44). Yapılan çalışmalarda akut mastitis, apsedasyon, retikuloperitonitis travmatika, gastrointestinal yangılar, pyelonefrit, perikardit, peritonitiste ve pnömoni Fb konsantrasyonunun arttığı belirlenmiştir (14,31,75).

Seruloplazmin (Cp)

Seruloplazmin tek bir polipeptit zincirinden oluşan bir α_2 globulindir. Görevleri arasında bakırın taşınması, lipid peroksidasyonu, toksik ferrus demirin non-toksik ferrik forma oksitlenmesi ve serbest radikallerin oluşumunu önleme yer almaktadır (49,76). Sığır ve atlarda diğer AFP'lere

konsantrasyonu 0.3 mg/ml civarında olup özellikle yangısal süreci izlemede oldukça yararlı olduğu bildirilmektedir (68). Yapılan çalışmalarda sığırlarda travmatik perikarditis (31), *P. haemolytica* infeksiyonunda (69), hepatik apseli (65) ve yeni doğmuş buzağılarda (70) α_1 -AGP'nin plazma konsantrasyonunun önemli düzeyde arttığı rapor edilmiştir. Yapılan bir araştırmada α_1 -AGP'nin *P. falciparum*'un hücre yüzeyine non-spesifik olarak göre daha az kullanılan seruloplazmin ile yapılan çalışmalarda ferrosidaz sığırlarda ve atlarda infeksiyonun varlığının bir indikatörü olarak kabul edilmektedir (39,77). Bununla birlikte atlarda Cp akut enfeksiyonların orta döneminde veya ileri dönemlerinde ortaya çıkan bir AFP olarak değerlendirilmektedir (78).

Transferrin

Birçok hücre yüzeyine bağlanabilen negatif bir AFP olup endositoz ile hücre içine alınır. Lizozim içindeki asit pH nedeniyle demir transferinden ayrılmakta ve apotransferrin reseptörüne bağlı olarak plazmaya geçerek demir taşınmasında yeniden görev almaktadır. Transferin demirin taşınmasında görev yapan en önemli plazma proteinidir. Asıl karaciğerde üretilmekle birlikte az olarak da retikulo endotelial sistem hücrelerinde de (RES) üretilmektedir (73). Yapılan çalışmalarda akut infeksiyonlu sığırlarda konsantrasyonunun azaldığı belirlenmiştir (79). Transferin özellikle kanatlılar için önemli bir akut faz proteindir (49).

Albumin

Negatif bir AFP olan albuminin molekül ağırlığı 69 kDa olup 585 amino asitten oluşmaktadır ve sadece karaciğer tarafından sentezlenebilmektedir (73). Albumin konsantrasyonu plazma onkotik basıncını sağlayan ve dengede tutan oldukça önemli bir proteindir. Küçük bir molekül olması nedeniyle damar dışı konsantrasyon değişimleri membran bütünlüğünün belirlenmesinde önemli bir göstergedir. Ayrıca sadece karaciğer tarafından üretilmesi nedeniyle kan konsantrasyonunun düşmesi karaciğer yetmezliğine işaret eden önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir (6). Başlıca biyolojik fonksiyonları arasında bağlayıcılık ve taşıma, endojen amino asitler için kaynak görevi yapma, plazma basıncının devamlılığını sağlamak yer almaktadır. Karaciğer hastalıklarında, açlık durumunda, AFY sırasında, böbrek ve bağırsak hastalıklarında, malabsorpsiyon sendromunda konsantrasyonunun düştüğü bildirilmektedir (11,80).

Inter Alpha Trypsin Inhibitör Heavy Chain 4 (ITIH4)

Bu protein son yıllarda sığırlarda belirlenmiş olup 120 kda moleküler ağırlığında olan bir AFP'dir. Sığırlarda *F. Necrophorum* ve *A. pyogenes* gibi bakteriler ve *BRSV* virusu ile yapılan deneysel infeksiyonlarda kan konsantrasyonunun önemli derecede arttığı saptanmıştır (8).

Proteinaz İnhibitörleri

Günümüzde bilinen ve karaciğer tarafından üretilen çeşitli proteaz aktiviteli AFP'ler mevcut olup bunlar arasında en önemlileri Alfa 1 antitripsin, alfa 1 antikimotripsin ve alfa 2 makroglobulin'dir (49). Fonksiyonları proteazları ortadan kaldırmanın yanı sıra bunlardan alfa 1 antitripsin aynı zamanda önemli bir serin proteaz inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda alfa 1 antitripsin'in dokuları nötrofil esteraz enziminin yıkımlayıcı etkisinden koruduğu ve doğal öldürücü hücre (NK) aktivitesini inhibe ettiği ortaya çıkarılmıştır (49). Alfa 2 makroglobulin'in ise proteazlardan sitokinleri koruma ve IL 6 'yı taşıma gibi görevleri bildirilmiştir (49).

Şiddetli mastitis olgularında alfa 1 antitripsin'in sütteki konsantrasyonunun albuminden daha hızlı bir şekilde arttığı belirlenmiştir. Bununla birlikte meme içi endotoksin uygulandığı zaman memede lokal olarak alfa 1 antitripsin'in hızlı bir şekilde arttığı buna karşın serum konsantrasyonunun ise değişmediği saptanmıştır (77).

Akut Faz Proteinlerin Veteriner Sahada Kullanım Alanları

olarak kullanılabilceği ifade edilmiştir (83). İlave olarak son yıllarda pozitif ve negatif AFP'ler kullanılarak çeşitli indeksler hazırlanmış olup bu indekslerin hayvanların beslenme durumları, normal ve hasta hayvanların ayırımı, hastalıkların tanısı,

Sağlıklı hayvanlarda AFP'lerin konsantrasyonu çok düşük konsantrasyonlarda olup yangı, infeksiyon veya neoplastik büyüme durumunda konsantrasyonları hızlı bir şekilde yükselmektedir. Bununla birlikte bazı AFP'lerin konsantrasyonlarının çevre faktörleri ve stresten de etkilendiği bildirilmektedir (1,2,89). AFP'lerin plazma veya serum düzeylerinin saptanması hastalıkların teşhisi ve izlenmesi yanında hastaların prognozunu belirlenmesi açısından da oldukça faydalıdır (7,49). Özellikle AFP'lerin ölçülmesi infeksiyonun bakteriyel veya viral ayrımının yapılması ve uygulanacak antimikrobiyel tedavinin yönlendirilmesi bakımından önemlidir. Ayrıca AFP'ler nonspesik markırlar olarak bireysel veya sürü taramalarında klinik ve subklinik hastalıkların, akut ve kronik hastalıkların ayırıcı tanısında, aşılardan etkinliğinin araştırılmasında kullanılmaktadır (1,2,11,41,74,81). Bu amaçla kullanıldığında tanıyı güçlendirmekte ve hasta hayvanların prognozunu belirlenmesinde daha doğru bilgiler sunmaktadır. AFP'ler aynı zamanda yangıların ve yangı süreçlerinin belirlenmesi, takibi ve ayırımında da kullanılmaktadır (1,2,11). Ayrıca AFP'ler süt kalitesinin belirlenmesinde kullanılabilceği (82) gibi AFP'lerin bir kısmı stresin belirlenmesinde, bakım, beslenme ve barınmadan kaynaklanabilecek sürü ve hayvan sağlığı problemlerinin saptanmasında kullanılabilmektedir (47). Bunlara ek olarak yapılan çalışmalarda hayvanlar arasında AFP'lerin bireysel farklılık gösterdiği ve bununda infeksiyona karşı gelişen dirençten kaynaklanabileceği bildirilmektedir. Dirençli olan hayvanların daha yüksek düzeyde AFP ürettiği belirlenmiş olup bu nedenle de AFP'lerin nonspesifik direç markırı

süreci ve hasta hayvanların iyileşme süreçlerinin takibinde kullanılabilceği öne sürülmektedir (84-88). AFP'lerin veteriner sahada kullanım alanları Tablo 4'de kısaca özetlenmiştir.

Tablo 4. Akut faz proteinlerin veteriner sahada kullanım alanları (4).

Klinik diagnostik önemi	Subklinik infeksiyonların belirlenmesi Hastalığın şiddetinin belirlenmesi Bakteriyel ve viral hastalıkların ayırıcı tanısı
Prognostik önemi	Antiinflamatorik tedavisi, Antimikrobial tedavi Antiparasiter tedavi, Cerrahi tedavi takibi
Et muayenesindeki önemi	Latent ve subklinik infeksiyonların belirlenmesi Hastalık şiddetinin belirlenmesinde markır olarak kullanılması
Medikal çalışmalardaki önemi	Patogenetik çalışmalar, Patofizyolojik çalışmalar Farmakolojik çalışmalarda kullanılması
Hayvan sağlığının belirlenmesindeki önemi	Stres indikatörü olarak kullanılması
Direnç belirlemede nonspesifik markır olarak önemi	Malaria, Babesiosis, Trypanosomiasis, Streptokokkal infeksiyonlarda direnç belirleme
Kaynaklar	a new acute phase protein isolated from cattle during experimental infection. <i>Infec and Immun.</i> 72: 3777-3782.
1-Gruys E, Obwolo MJ, Toussaint M. (1994). Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: A Rev Vet Bull. 64: 1009-1018.	9- Alsemgeest SPM, Taverne MAM, Boosman R, Van der Weyden, BC and Gruys E. (1993). Peripartum acute-phase protein serum amyloid-A concentration in plasma of cows and fetuses. <i>Am J Vet Res.</i> 54: 164-167.
2- Petersen HH, Nielsen JP, Heegard PMH. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. <i>Vet Res.</i> 35: 163-187.	10- Hayes MA. (1994). Functions of cytokines and acute phase proteins in inflammation. In: Lumsden J.H. (ed) Vith Congress of the ISACB Proceedings. Guelp Canada, 1-7.
3-Habif S. (2005). İnflamatuvar yanıtta akut faz proteinler. <i>İzmir Atatürk Eğit Hast Derg.</i> 43 (2): 55-65.	11- Gruys E, Toussaint MJM and Niewald TA. (2005b). Acute phase reaction and acute phase proteins. <i>J. Zhejiang Univ Sci</i> 11: 1045-1056.
4- Pyörola S. (2000). Hirvonen's thesis on acute phase response in dairy cattle. University of Helsinki, Faculty of Veterinary Medicine, Helsinki.	12- Horadagoda A, Eckersall PD, Hodgson JC, Gibbs HA, Moon GM. (1994). Immediate responses in serum TNF- α and acute phase protein concentrations to infection with <i>P.haemolytica A1</i> in calves. <i>Res Vet Sci.</i> 57: 129-132.
5-Ceciliani F, Giardino A, Spagnolo V. (2002). The systemic reaction during inflammation: the acute phase proteins. <i>Protein and peptide letters.</i> 9 (3): 211-223.	13- Morimatsu M, Sarikaputi M, Syuto B. (1992). Bovine haptoglobin: Single radial immunodiffusion assay of its polymeric forms and dramatic rise in acute phase sersa. <i>Vet. Immunol Immunopathol.</i> 33: 365-72.
6- Onat T, Emerk K, Sözmen EY. (2002). İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık Ankara.	14- Eckersall PD and Conner JG. (1988). Bovine and Canine Acute phase proteins. <i>Vet Res Com.</i> 12: 169-178.
7- Sekin S, Elitok ÖM, Elitok B. (1999). Akut faz proteinlerden haptoglobinin hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısındaki önemi. <i>Yüzüncü Yıl Üniv Vet. Fak Derg.</i> 10 (1-2): 113-17.	
8-Pineiro M, Andres M, Iturralde M. (2004). ITIH4 (Inter Alpha Trypsin Inhibitor Heavy Chain 4) is	

- 15- Isaac KQ. (2008). Haptoglobin, inflammation and disease. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. and Hygiene.*102:735-42.
- 16- Bullen JJ. (1981). The significance of iron in infection. *Rev. Infect. Dis.* 3: 1127-38.
- 17- Nakagawa H, Yamamoto O, Oikawa S. (1997). Detection of serum haptoglobin by enzyme-linked Immunosorbent assay in cows with fatty liver. *Res Vet Sci.* 62: 137-141.
- 18- Murata H, Miyamoto T. (1993). Bovine haptoglobin as a possible immunomodulator in the sera of transported calves. *Br Vet J.* 149, 277.
- 19- Alsemgeest SPM, Kalsbeek HC, Wensing Th, Koeman JP, van Ederen AM, Gruys E. (1994). Concentrations of SAA (SAA) and haptoglobin (Hp) as parameters of inflammatory diseases in cattle. *Vet Quart.* 16: 21-23.
- 20- Heegard PMH, Godson DL, Toussaint MJM. (2000). The acute phase response of haptoglobin and Serum Amyloid A in cattle undergoing experimental infection with bovine respiratory syncytial virus. *Vet Immunol Immunopathol.* 77: 151-159.
- 21- Fisher AD, Knight TW, Cosgrove GP, Death AF. (2001). Effects of surgical or banding castration on stress responses and behaviour of bulls. *Aust Vet J.* 79: 279-84.
- 22- Skinner JG, Brown RAL, Roberts L.(1991). Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Vet Rec.* 128: 147-149.
- 23- Höfner MC, Fosbery MW, Eckersall PD, Donaldson AL. (1994). Haptoglobin response of cattle infected with foot-mouth disease virus. *Res Vet Sci.* 57: 125-128.
- 24- Godson DL, Campos M, Attah-Poku, S. K. (1996). Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease. *Vet Immunol Immunopathol.* 51: 292-299.
- 25- Nikunen S, Hartel H, Orro T. (2007). Association of bovine respiratory disease with clinical status and acute phase proteins in calves. *Comp. Immunol. Microbiol. Infectious. Disease.* 30: 143-51.
- 26- Huzzey JM, Duffield TF, Leblanc SJ, Veira DM, Weary DM. von Keyserlingk MA. (2009). Short communication: Haptoglobin as an early indicator of metritis. *JDairy Sci.* 92 (2): 621-5.
- 27- Horadagoda NU, Knox KMG, Gibbs HA. (1999). Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. *Vet Rec.* 17: 437-41.
- 28-Uchida E, Katoh N, Takahashi K. (1993). Induction of serum haptoglobin by administration of ethionine to cows. *J Vet Med Sci.* 55: 501-502.
- 29-Orro T, Jacobsen S, Lepage J. P. (2008). Temporal changes in serum concentrations of acute phase proteins in newborn dairy calves. *Vet J.* 176: 182-87
- 30- Fisher AD, Crove MA, Onuallain EM. (1997). Effects of cortisol on in vitro interferon γ production, acute phase proteins growth and feed intake in a calf castration model. *J Anim Sci.* 75: 1041-1047.
- 31- Bozukluhan K. (2008). Retikulo-peritonitis travmatikalı sığırlarda hematolojik, biyokimyasal ve bazı akut faz proteinlerin araştırılması. (Doktora tezi) Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enst. Kars.
- 32- Nazifi S, Ansari-Lari M, Asadi-Fardagi J, Rezaei M. (2008). The use of receiver operating characteristic (ROC) analysis to assess the diagnostic value of serum amyloid A, haptoglobin and fibrinogen in reticuloperitonitis in cattle. *Vet J.* (Basımda).
- 33- Morimatsu M, Sarikaputi M, Syuto B, Saito M, Yamamoto S, Naiki M. (1992). Bovine haptoglobin: single radial immunodiffusion assay of its polymeric forms and dramatic rise in acute phase sera. *Vet Immunol and Immunopathol.* 33: 365-72.
- 34- Hirvonen J, Pyörala S. and Jousmies-Somer H. (1996). Acute phase response in heifers with experimentally induced mastitis. *J Dairy Res.* 63: 351-360.
- 35- Deignan T, Alwan A, Kelly J. (2000). Serum haptoglobin: an objective indicator of experimentally- induced Salmonella infection in calves. *Res in Vet Sci* 69: 153-58.
- 36- Humblet MF, Coghe J, Lekeux Godeau JM. (2004). Acute phase proteins assessment for an early selection of treatments in growing calves suffering from bronchopneumonia under field conditions. *Res in Vet Sci.* 77: 41-47.

- 37- Kent JE, Goodal J.(1991). Assessment of an immunoturbidimetric method for measuring equine serum haptoglobin concentration. *Equine Vet J.* 23 (1): 59-66.
- 38-Hulten C, Demmers S. (2002). Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: comparison with total leucocyte count, neutrophil count and fibrinogen. *Equine Vet. J.* 34: 693-98.
- 39- Fagliari JJ, Mcclenahan D, Evanson OA, Weiss DJ. (1998). Changes in plasma protein concentrations in ponies with experimentally induced alimentary laminitis. *Am JVet Res.*59: 1234-37.
- 40- Milne EM, Doxey DL, Kent JE. (1991). Acute phase proteins in grass sickness (equine dysautonomia) *ResVet Sci.* 50: 273-78.
- 41- Kent J. (1992). Acute phase proteins; their use in veterinary diagnosis. (guest editorial) *Br Vet J.* 148: 279-282.
- 42-Skinner JG, Roberts L. (1994). Haptoglobin as an indicator of infection in sheep. *Vet Rec.* 134: 33-36.
- 43-Scott PR, Murray LD, Penny CD. (1992). A preliminary study of serum haptoglobin concentration as a prognostic indicator of ovine dystocia cases. *Br Vet J.* 148: 351.
- 44-Pfeffer A, Rogers KM. (1993). Acute phase response of sheep: changes in the concentrations of ceruloplasmin, fibrinogen, haptoglobin and the major blood cell types associated with pulmonary damage. *Res in Vet. Sci.* 46: 118-24
- 45- Ulutaş PA, Voyvoda H, Ulutaş B, Aypak S. (2008). Miks helmint infeksiyonlu keçilerde haptoglobin, serum amyloid A ve seruloplazmin konsantrasyonları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 32 (3): 229-233.
- 46- Çitil M. (2003). Puerperal infeksiyonlu ve abomasum deplasmanlı ineklerde Serum Amiloid A ve haptoglobin düzeyleri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 9 (2): 147-51.
- 47- Alsemgeest S.P.M, Gruys E, Van der Kolk J.H, Kalsbeek H.C, Van Ederen A.M. (1992). The plasma concentration of bovine SAA in health and disease, after surgery and endotoxin administration. In: Ubaldi A (Ed) *Vth Congress of the ISACB Proceeding Parma, Italy*, 121-123.
- 48- Batirel A, Gencer S, Özer S. (2003). İnfeksiyon göstergesi olarak akut faz reaktanları: C reaktif protein (CRP) ve Serum Amiloid A. *Kartal Eğitim ve Araşt. Hast. Tıp Derg.* 3: 220-24.
- 49- Murata H, Shimada N, Yoshioka M, (2004). Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J.* 168: 28-40.
- 50- Horadagoda A, Eckersall P.D, Hodgson J.C, Gibbs H.A, Moon G.M. (1993). Purification and quantitative measurement of bovine SAA. *Res Vet Sci.* 55: 317-25.
- 51- Ganheim C, Hulten C, Carlsson U. (2003). The acute phase response in calves experimentally infected with bovine viral diarrhea virus and /or *Manheimia haemolytica*. *J Vet Med Ser. B* 50: 183-190.
- 52- Karreman HJ, Wentink GH, Wensing T. (2000). Using serum amyloid A to screen dairy cows for subclinical inflammation. *Vet. Quart.* 22: 175-178.
- 53- Katoh N, Oikawa S, Oohashi T, Takahashi Y, Itoh F. (2002). Decreases of apolipoprotein B-100 and A-1 concentrations and induction of haptoglobin and serum amyloid A in non-fed calves. *J Vet Med Sci.* 64: 51-55.
- 54-Boosman R, Niewold T.h.A, Mutsaers CWAAM, Gruys E. (1989). Serum amyloid A concentrations in cows given endotoxin as acute phase stimulant. *Am J Vet Res.* 50: 1690-94.
- 55- Hulten C, Tulamo R.M, Suominen MM. (1999). A noncompetitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the equine acute phase protein serum amyloid A (SAA)- a clinically useful inflammatory marker in the horse. *Vet. Immunol, Immunopathol* 68: 267-81.
- 56- Nunokawa Y, Fujinaga T, Taira T.(1993). Evaluation of serum amyloid A protein as an acute phase reactive protein in horses. *J Vet Med Sci.* 55: 1011-16.
- 57-Satoh M, Fujinaga T, Okumora M, Hagio M. (1995). Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for quantitative measurement of serum amyloid A protein in horses. *Am J Vet Res.* 56: 1286-90.

- 58- Stoneham SJ, Palmer L, Cash R, Rosedale PD. (2001). Measurement of serum amyloid A in the neonatal foal using a latex agglutination immunoturbidometric assay: determination of the normal range variation with age and response to disease. *Equine Vet. J.* 33: 599-603.
- 59- Pepsy MB, Baltz ML, Tennet GA. (1989). Serum amyloid A protein (SAA) in horses : objective measurement of the acute phase response. *Equine Vet. J.* 21: 106-9.
- 60- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT. (1999). C reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than a epiphenomenon? *Circulation*, 100: 96.
- 61- When-Chuan Lee, Huo-Cheng Hsiao, Ying-Ling Wu. (2003). Serum C reactive protein in dairy herds. *Can. J. Vet. Res.* 67: 102-7.
- 62- Takiquchi M, Fujinaga T, Naiki M, Mizuno S, Otomo K. (1990). Isolation characterization and quantitative analysis of C reactive protein from horses. *Am. J. Vet. Res.* 51: 1215-20.
- 63- Yamashita K, Fujinaga T, Okumura M. (1991). Serum C reactive protein (CRP) in horses: the effect of aging , sex, delivery and inflammations on its concentration. *J. Vet. Med. Sci.* 53: 1019-24.
- 64- Hocheplied T, Berger F.G, Baumann H, Libert C. (2003). α -1 acid glycoprotein. An acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine&Growth Factor reviews.* 14: 25-34.
- 65- Motoi Y, Itoh H, Tamura K, Miyamoto T, Ohashi T, Nagasawa S. (1992). Correlation of serum concentration of α acid glycoprotein with lymphocyte blastogenesis and development of experimentally induced or naturally acquired hepatic abscesses in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 53: 753-756.
- 66- Lecchia C, Avallone G, Giurovich M, Roccabianca P, Cecilian F. (2009). Extra hepatic expression of the acute phase protein alpha 1 acid glycoprotein in normal bovine tissues. *Vet. J.* 180: 256-58.
- 67- Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. (2000). Alpha -1- acid glycoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta* 1482: 157-71.
- 68- Cecilian F, Pocacqua V, Ribera- Miranda A, Bronzo V, Lecchi C, Sartorelli P. (2007). α - Acid glycoprotein modulates apoptosis in bovine monocytes. *Vet. Immunol and Immunopathol.* 116: 145-52.
- 69- Walker J.L, Clarke C.R, Lessley B.A.& Hague C.M. (1994). Effect of *Pasteurella haemolytica* infection on α - 1 acid glycoprotein and albumin concentrations in serum and subcutaneous tissue chamber fluid of calves. *Res. Vet. Sci.* 56: 158-63.
- 70- Itoh H, Tamura K, Izumi M, et al. (1993). The influence of age and health status on the serum alpha 1 acid glycoprotein level of conventional and specific pathogen free pigs. *Can. J. of Vet. Res.* 57: 74-78.
- 71- Hirvonen J, Hietakorpi S, Saloniemi. H. (1997). Acute phase response in emergency slaughtered dairy cows. *Meat Sci.* 46 (3): 249-57.
- 72- Eckersall P.D, Lawson F.P, Bence L, et al. (2007). Acute phase protein response in an experimental model of ovine caseous lymphadenitis. *BMC Vet Res.* 3: 35.
- 73- Kaneko J.J, Harvey J.W, Bruss M.L. (2008). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*; 6th Edition Academic press London.
- 74- Gruys, E, Toussaint, M.J.M, Upragarin, N, et al. (2005a). Acute phase reactants, challenge in the near future of animal production and veterinary medicine. *J. Zhejiang univ. Sci.* 10: 941-947.
- 75- Gökce H.I, Gökce G, Cihan M. (2007). Alterations in coagulation profiles and biochemical and haematological parameters in cattle with traumatic reticuloperitonitis. *Vet. Res. Comm.* 31: 529-37.
- 76- Çoşkun A, Şen İ, (2005). Kedi ve köpek hastalıklarının teşhisinde akut faz proteinlerinin önemi. *Vet. Cerrahi Derg.* 11(1-2-3-4), 56-59.
- 77- Conner J.G, Eckersall P.D, Wiseman A.Bain R.K, Douglas T.A. (1989). Acute phase response in calves following infection with *Pasteurella haemolytica* , *Ostertagia ostertagia* and endotoxin administration. *Res. Vet. Sci.* 47: 203-7.
- 78- Okumura M, Fujinaga T, Yamashita K, Tsunoda N, Mizuno S. (1991). Isolation characterization and quantitative analysis of ceruloplazmin from horses. *Am. J. Vet. Res.* 52: 1979-85

- 79-Mcnair J, Elliott C, Bryson D.G, Mackie D.P. (1998). Bovine serum transferrin concentration during acute infection with *Haemophilus somnus*. Vet. J. 155: 155-251.
- 80-Kaneko J.J. (1997). Carbonhydrate metabolism and its diseases.Serum proteins and the dysproteinemias, in clinical biochemistry of domestic animals.In: Kaneko J.J, Harvey J.W, Bruss M.L.(eds), 5th edition. Academic press, London UK, 45-82, 117-38.
- 81- Ganheim C. Alenius S, Waller K.P (2007). Acute phase proteins as indicator of calf herd health. Vet J. 173: 645-51.
- 82-Akerstedt M, Waller K.P, Larsen L.B, Forsback L, Sternesjö A. (2008). Relationship between haptoglobin and serum amyloid A in milk and milk quality. Int. Dairy Journal, 18: 669-74.
- 83-Shapiro S.Z. and Black S.J. (1992). Identification of an acute phase reactant in murine infections with *Trypanosoma brucei*. Infect. Immun. 60: 3921-24.
- 84- Martinez-Subiella S, Ceron J.J. (2005). Evaluation of acute phase protein indexes in dogs with leishmaniasis at diagnosis, during and after short-term treatment Vet. Med. Czech. 50: 39-46.
- 85-Gruys E, Toussaint M.J.M, Niewold T.A, et al. (2006). Monitoring health by values of acute phase proteins. Acta histochemica 108: 229-32.
- 86-Toussaint M.J.M, van Ederen A.M. and Gruys E. (1995). Implication of clinical pathology in assessment of animal health and in animal production and meat inspection. Comp. Haematol. Internat. 5: 149-57.
- 87-Skinner J.G. (2001). International standardization of acute phase proteins. Vet Clin. Pathol. 30: 2-7.
- 88 -Toussaint J.M.M, Hogart J.C, Nguyen T.K.A, Gruys E.(2004). Acute phase variables to assess health in various species. Int. Soc. For Anim Hygiene Saint malo
- 89-Lomborg S.R, Nielsen L.R, Heegard P.M, Jacobsen S. (2008). Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stress. Vet. Res.Commun. 32 (7): 575-82.

İletişim: Dr. Kadir BOZUKLUHAN

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar A.B.D, Kars TÜRKİYE

e-mail: kbozukluhan@hotmail.com

Cep Tlf: 0 537 295 75 87/ Fax: 0474 242 68 53