

**SIĞIRLARDAKİ AKUT FAZ PROTEİNLERİ VE
KLİNİK KULLANIM ALANLARI***
Clinical Use of Acute Phase Proteins in Cattle

Alparslan COŞKUN¹, İsmail ŞEN²

Özet : Akut faz cevap; travma, stres, yangı veya enfeksiyon gibi zararlı etkenlere maruz kalınması sonucu vücutta gelişen bir tepkidir ve akut faz proteinler bu tepkinin bir parçasını oluşturur. Akut faz proteinler; hastalıkların takibi, şiddetinin değerlendirilmesi ve prognozunun belirlenmesi amacıyla veteriner ve beşeri alanda çok sayıda araştırmada kullanılmıştır. Bu derlemede son zamanlarda sığırlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Akut faz protein, sığır

Proteinler organizmada pek çok fizyolojik olayda rol oynayan maddelerdir ve canlı organizmada çok fazla sayıda ve çeşitte bulunurlar. Dokuların temel yapı taşlarını oluşturmakla birlikte enzim ve hormon gibi vücutta çok sayıda kimyasal reaksiyonları regüle ederler (1,2). Yangının akut döneminde kandaki seviyesi belirgin değişiklik gösteren proteinlere akut faz protein (APP) adı verilir. Akut faz proteinler enfeksiyon, yangı veya travmaya karşı vücudun immun sisteminin cevabını değerlendirmek için kullanılan kan proteinleridir (3,4) Temel olarak karaciğerden sentezlenirler ve çoğu glikoprotein yapısında olup salgılanmaları proinflamator sitokinler tarafından özellikle interleukin (IL)-6 tarafından düzenlenir (2,3). Enfeksiyon, yangı, şırıjikal travma veya strese maruz kalan hayvanlarda antikordan bağımsız olarak mikrobiyal büyümeyi sınırlandırmada ve

Summary: The acute phase response is an innate response activated by harmful stimuli such as inflammation, tissue damage, infection and bacterial component. Over the last few years, acute phase proteins have become the biomarkers of choice for monitoring inflammation and infection for diagnostic and prognostic purposes in veterinary medicine. This review focuses on features of the acute phase protein biomarkers currently used in cattle.

Keywords: Acute phase proteins, cattle

hemostazisin restorasyonunda görev alırlar. Akut faz proteinlerin konsantrasyonu, etkilenen hayvanlarda doku hasarının büyüklüğüyle ve problemin şiddeti ile ilişkilidir. Bu nedenle APP'lerinin konsantrasyonları diagnostik ve prognostik bilgi sağlar (5,6). İnsan hekimliğinde APP'ler yangı, enfeksiyon veya travmanın biyolojik belirtici olarak kullanılmaktadır (6).

Akut Faz Cevap

Doku, zedelendiğinde veya mikroorganizmalar tarafından etkilendiğinde kendi başına çok sayıda cevabı başlatır. Pro-inflamatör sitokinler salınır, vasküler sistem ve yangısal hücreler aktive edilir. Bunlar aynı zamanda klinik olarak bazı değişiklikleri oluştururlar. Bu oluşan değişiklikler; ateş, anoreksi, negatif nitrojen balansı, kas hücrelerinin yıkılanması, düşük ve yüksek dansiteli kolesterol seviyesinde azalma, lökositosis ACTH ve glukokortikoidlerin salınımının artması, kan pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu, serum Ca, Zn, Fe, vitamin A ve alfa tokoferol seviyesinde azalma ve

¹ Yrd.Doç.Dr.Cumhuriyet Ün.Vet.Fak.İç Has. AD, Sivas

² Prof.Dr.Selçuk Ün.Vet.Fak.İç Has. AD, Konya

Geliş Tarihi : 20.10.2011 **Kabul Tarihi :** 12.12.2011

*** Bu derleme A. COŞKUN'un Doktora seminerinden özetlenmiştir.**

akut faz proteinleri olarak bilinen bazı plazma proteinlerdeki değişiklikler ile karakterizedir (7-9). Enfeksiyondan sonraki saatler içerisinde karaciğerden sentezlenen bazı kan proteinlerinde şiddetli düşüş gözlenir. Bunlar Transthyretin (prealbumin), kortizol bağlayıcı protein, transferrin, ve albumin gibi **negatif APP'ler**dir (10). Bazı proteinler ise bu süre içinde önemli artış gösterir. C-reaktif protein (CRP), serum amyloid-A (SAA), haptoglobin (Hp), seruloplazmin (Cp), fibrinojen (Fb), alpha 1-asit glikoprotein (AGP) gibi proteinler sitokinlerin uyarımından sonra karaciğerden salınan **pozitif APP'ler**dir (3,9). Interleukin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve IL-1 β gibi pro-inflamatör sitokinler karaciğerden sentezlenen APP'lerin temel mediatörleridir. Interleukin-6 daha çok hepatik akut faz cevabında etkili olurken, IL-1 ve TNF ekstrahepatik olgularda etkilidir (3,10). Akut faz proteinleri, yangı enfeksiyon gibi herhangi bir uyarım sonrasında ne kadar değişiklik gösterdiğine göre major, ılımlı veya minör APP olarak sınıflandırılmıştır (3,6). Evcil hayvanlardaki major ve ılımlı APP'ler Tablo I'de sunulmuştur (6).

Haptoglobin

Haptoglobin, ruminantlarda major akut faz proteindir (3,11,12). Sağlıklı sığırlardaki seviyesi 100 μ g/ml⁻¹ veya daha düşük iken, immun sistem uyarıldığında 100 kata kadar artabilir. Hemolitik anemilerde ve sarılık olgularında düşük plazma konsantrasyonuna sahiptir. Mastitis, pnömoni, enteritis, peritonitis, endokarditis, apse, endometritis ve diğer doğal veya deneysel enfeksiyon oluşturulan sığırlarda yangısal cevabın şiddeti ve görünümünü

belirlemek amacıyla Hp'in klinik olarak faydalı bir parametre olduğu bir çok araştırmacı tarafından belirtilmiştir (3,13-15).

Haptoglobin, toksik puerperal mastitisli sığırlarda tedavide antibiyotiğin etkinliğini belirlemede de kullanılır. Sığırların akut ve kronik yangıların ayrımında SAA ve Hp seviyesinin belirlenmesinin, hematolojik testlerden daha faydalı olduğu ifade edilmiştir. Serum amyloid-A akut yangılı vakalarda kronik vakalara göre daha yüksek bulunmuştur (12). Ayrıca Hp'nin ölçümü ile; erkek buzağuların kastrasyonunu takiben antienflamatuar ilaçların etkisi, doğum sonrası uterusun involusyonu ve bakteriyel kontaminasyonun varlığı, seyahat nedeniyle oluşan stresin varlığı, sığırlarda tedavinin etkinliği ve neonatal buzağuların kan profilindeki değişiklikler hakkında bilgi edinebilir. Yükselmiş Hp konsantrasyonu sadece yangıyı göstermez aynı zamanda yangı veya doku hasarı ile ilişkili olmayan bazı durumları da ifade edebilir. Haptoglobin konsantrasyonu yağlı karaciğer sendromlu sığırlarda, açlık ve deksametazon tedavisinde ve taşıma sırasında oluşan strese bağlı olarak buzağularda da artabilir (3). Posparturient dönemde abomasum deplasmanı tespit edilen ineklerde artan SAA ve Hp seviyesinin yangı veya enfeksiyona spesifik olmadığı ancak yüksek SAA ve Hp konsantrasyonunun bu hayvanlarda hepatik lipidozisi işaret edebileceği belirtilmiştir (16). Postpartum dönemin ilk haftasında yangının belirteci olarak dikkatli kullanılması ve sürü sağlığının göstergesi olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (17). Ayrıca sağlıklı ve postpartum metritisli sığırlarda Hp konsantrasyonu

Tablo I. Evcil hayvanlardaki major ve ılımlı APP'ler

Hayvan türü	Major APP (10-100 kat artış)	ılımlı APP (2-10 kat artış)
Sığır	Hp, SAA	AGP
At	SAA	Hp
Köpek	CRP, SAA	Hp, AGP
Kedi	SAA	Hp, AGP

SAA, serum amyloid-A; CRP, C-reaktif protein; Hp, haptoglobin; AGP, a1fa asit glikoprotein.

nunun belirlendiği bir araştırmada, Hp konsantrasyonunun postpartum reproduktif hastalıklı sığırların tespitinde de yararlı bir indikatör olabileceği vurgulanmıştır (11).

Yine Hp seviyesinin postpartum dönemdeki ineklerde uzun süre yüksek düzeyde olmasının reproduktif açıdan kötü prognozu işaret edebileceği vurgulanmıştır (18). Skinner ve ark. (19) Hp konsantrasyonunun 200µg/ml'den yüksek olduğunda orta şiddetli yangıyı, 400µg/ml civarındaki değeri ise şiddetli yangıyı ve 1-2 mg/dl seviyesindeki Hp'nin ise genişlemiş patolojik durumlarla ilgili olduğunu ifade etmiştir. Retikuloepikarditis travmatikalı sığırlarda doğru karar vermek için klinik muayene, SAA ve Hp'in beraber değerlendirilmesinin yararlı olacağı vurgulanmıştır (20).

Buzağılarda deneysel olarak terebentin enjeksiyonu sonucu gelişen akut faz cevabında fibrinojen, α1-asit glikoprotein, seruloplazmin (başlangıç seviyesinin 2 katı) ve Hp'in (tespit edilemeyen bazal seviyesinden 100 katı) artışı gözlenmiştir. Enjeksiyondan sonraki 2-3 gün içinde albumin seviyesi % 20 oranında düşmüştür (21). Pozitif APP'ler deneysel olarak farklı patojenlerle oluşturulan solunum sistemi ve mastitis gibi enfeksiyonlarda da değerlendirilmiştir. Viral enfeksiyonların daha düşük seviyede akut faz cevap oluşturduğu düşünülmese rağmen, buzağılarda deneysel olarak *Bovine Respiratory Syncytial Virus* (BRSV) ile oluşturulan enfeksiyonlarda SAA düzeyi, bazal seviyesinden (17µg/ml) yaklaşık 80 µg/ml seviyesine, haptoglobin seviyesinin ise 10mg/ml'ye kadar yükseldiği bildirilmiştir. Haptoglobinin SAA'ya göre daha yüksek miktarda artış göstermesine rağmen, BRSV enfeksiyonunda SAA'nın Hp'den daha duyarlı bir APP olduğu ifade edilmiştir (15). Akut faz proteinlerin diğer bir uygulama alanı da sütteki konsantrasyonu belirleyerek mastitisin erken tanısında kullanılmasıdır (14,21).

Deneysel olarak *Salmonella* enfeksiyonu oluşturulan buzağılarda, diyare ve beden ısı artışı gibi enfeksiyonunun klinik belirtileri ile Hp konsantrasyonu arasında korelasyon tespit edilmiştir. Bu yüzden serum Hp seviyesi genç buzağılarda *Salmonella* enfeksiyonunun bir belirtici olabileceği ve bu has-

talığın prognozunun tahmin edilmesinde de katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (22). Bronkopneumonili buzağılarda yapılan diğer bir araştırmada ise Hp konsantrasyonunun hastalığın şiddetine göre dereceli olarak artış gösterdiği belirtilmiştir. Hp konsantrasyonu ile Fibrinojen seviyesindeki artışlar beraber değerlendirildiğinde hastalığın şiddetini tahmin etmede daha yararlı olacağı bildirilmiştir (23).

Serum Amyloid-A

Veteriner sahada SAA ölçümleri Hp kadar geniş uygulama alanı bulamamıştır. Bu durum muhtemelen SAA seviyesinin ölçümünün zorluğundan kaynaklanmış olabilir (3). Mastitisli ineklerde ve koyunlarda sütteki artışı tespit edilebilir. SAA seviyesi doğum yapan ve fiziksel strese maruz kalan sığırlarda da artabilir. Bu durum APP'in yangısal olmayan durumlarda da artabileceğini göstermektedir (3,14).

Sağlıklı ineklerdeki sütte Hp ve süt amiloid-A (MAA) sürekli belirli orandadır (0,5mg/l ve 0,6mg/l). *Staphylococcus aerous* ile deneysel oluşturulan akut ve kronik mastitis olgularında sütteki Hp ve MAA seviyelerinde artış sürekli tespit edilirken, kronik subklinik mastitis süresince yalnız MAA seviyesinde artış gözlenmiştir (24). Jacobsen ve ark. (25), *E. coli* ile deneysel olarak oluşturdukları mastitis vakalarında SAA seviyelerini araştırmışlardır. Sağlıklı sütte MAA konsantrasyonu tespit edilemezken, mastitisli sütteki MAA konsantrasyonunun (inokulasyondan 6-12 saat sonra) serumdaki SAA konsantrasyonundan (12-24 saat sonra) daha önce arttığı gözlenmiştir. Diğer taraftan deneysel olarak *E. coli* ile oluşturulan mastitis vakalarında çok yüksek SAA ve MAA konsantrasyonlarını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak MAA seviyesinin mastitis olgularında çok güvenilir bir parametre olduğu vurgulanmıştır.

Sığırlar üzerinde yapılan çeşitli araştırmalar, stresin de akut faz protein konsantrasyonu üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (26). Fiziksel stres (zemin, ahır şartları) altındaki buzağılarda SAA seviyesi artarken, Hp'in değişmediği tespit edilmiştir (27). Serum amiloid-A kronik ve akut yangıların ayrımında kullanılabilir (3,28). Kan

parazitleri ile APP'ler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla yapılan bir araştırmada, yüksek ve düşük dozlarla *Theileria annulata* ile enfekte edilen sığırlarda, etkenin lenf nodüllerinde şizont formunda iken ve ateşin artışıyla birlikte SAA seviyesinde artışların tespit edildiğini ifade etmişlerdir (29). Bu süre enfeksiyonun yedinci gününden itibaren başlamış ve SAA'nın en yüksek ($46,2 \pm 10,1 \mu\text{g/ml}$) seviyeleri 9-14 günler arasında tespit edilmiştir. Buzağılarda oluşturulan deneysel endotoksemide SAA'nın Hp'den daha hızlı tepki verdiği ve Hp'den daha önce bazal seviyeye indiği belirtilmektedir (30). Buzağılarda solunum yolu enfeksiyonlarında bir belirteç olarak kullanılabilmesi ve buzağıların bu enfeksiyonlara vermiş olduğu yanıtın anlaşılmasında kullanışlı olabileceği bildirilmiştir (31). Solunum sistemi hastalıklarında SAA daha duyarlı ve daha hızlı tepki verse bile Hp daha yüksek seviyede daha uzun süreli kalması sebebiyle tercih edilebilir (32).

Alfa 1-Asit Glikoprotein

Alfa 1-asit glikoprotein sığırlarda klinik olarak önemli bir APP'dir. Yangısal sürecin gözlenmesinde kullanılır (3,21). Sığırlarda deneysel olarak *Theileria annulata* enfeksiyonu oluşturulan bir çalışmada, SAA ve AGP seviyeleri ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki araştırılmış, hem SAA hem de AGP seviyesinin klinik semptomların şiddeti ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Akut faz protein seviyelerinin artışı ile klinik, hematolojik ve parazitolojik parametreler arasındaki en tutarlı korelasyonun vücut ısısının $39,5^\circ\text{C}$ 'ye yükseldiği ve şizontların tespit edildiği dönemde gözlenmiştir (29).

C-Reaktif Protein

C-reaktif protein diğer türlerde kullanıldığı gibi sığırlarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat CRP'nin sığırlarda APP olduğu tam olarak aydınlatılmamıştır. Sığırdaki CRP'nin karaciğerde sentezlenmesinden ziyade laktasyonla ilişkili olduğu belirtilmektedir (3). Sağlıklı hayvanlarda CRP düzeyinin araştırıldığı bir araştırmada; ahır şartları ve beslenme gibi yönetim sisteminin iyi olduğu çiftliklerde CRP düzeyi en alt sınırdaki tespit edilirken, ahır şartlarının kötü olduğu çiftliklerde ise CRP

düzeyinde artma görülmüştür. CRP seviyesinin stres, laktasyon dönemi, gebelik süreci, mastitis ve akut enfeksiyonlarda çeşitli derecelerde yükseldiği belirtilmiştir. Enfeksiyöz hastalıkların klinik semptomları ortaya çıkmadan önce, enfeksiyöz faktörlerin varlığında CRP düzeyinin arttığı belirlenmiştir. Bu yüzden CRP'in sürü sağlığının değerlendirilmesinde ve hastalıkların erken tanısında faydalı bir parametre olabileceği belirtilmiştir (33). Kolostrumla beslenen yeni doğan buzağılarda, kolostrum almadan önce ve kolostrum aldıktan sonra CRP seviyeleri araştırılmış, kolostrum aldıktan 1 gün sonra serum CRP seviyesinin kolostrum almadan önceki seviyesinden önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. CRP'nin bireysel dirençte etkili bir komponent olduğu ve sığırlarda özellikle de yeni doğan buzağılarda bazı mikroorganizmaların elimine edilmesinde ve immün savunmada yardımcı bir faktör olduğu vurgulanmıştır (34).

Seruloplazmin

Seruloplazmin diğer APP'lere göre daha az yaygın olarak teşhiste kullanılmaktadır. Fakat bazı araştırmalarda, bu feroksidazın sığırlarda enfeksiyonun bir belirteci olarak değerlendirilmiştir. Buzağılarda Salmonellozis enfeksiyonunda Cp düzeyinin ilk üç gün arttığı ve dördüncü günde en yüksek seviyesine ulaştığı belirtilmektedir. (3)

Fibrinojen

Fibrinojen sığırlarda ve koyunlarda bakteriyel enfeksiyonlar veya cerrahi travmalara bağlı oluşan yangının varlığını belirlemek amacıyla kullanılan güvenilir bir APP'dir (3). Genellikle enfeksiyöz, irinli, travmatik ve neoplastik hastalıklarda artar. Aktif kronik hastalıklarda yüksek seviyesi devamlı olurken, akut doku hasarında 3-4 gün içinde en yüksek seviyelere çıkar sonra düşer. Seviyesinin artışı ile hastalığın şiddeti arasında her zaman direkt bir ilişki yoktur. Sığırlarda 800mg/dl üzerindeki artışlar yangıyı gösterir. Fb seviyesinin 1000mg/dl üzerinde olması prognoz açısından iyi olmadığını gösterir (1). Sığırlarda Retikuloepikarditis travmatik olgularında Fb 300-400mg/dl'den 1000 mg/dl'ye veya daha yüksek seviyelere ulaştığı bildirilmiştir (35). Buzağılarda Fb seviyesinin prognostik önemi vardır.

Bronkopneumonili buzağılarda plazma Fb seviyesi 800mg/dl'den yüksek ise prognozun kötü olduğunu ifade etmiştir (1). Ganheim ve ark. (36) buzağılarda *Dictyocaulus viviparus* ile deneysel olarak oluşturulan enfestasyonlarda, serum Fb, Hp ve SAA düzeylerinde önemli oranda artışların olduğunu tespit etmişlerdir. APP konsantrasyondaki artışla birlikte eozinofil sayısı da artmışsa, APP'lerin akciğer kurtlarının bir göstergesi olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (3).

Diğer Akut Faz Proteinler

Lipopolisakkarit bağlayan protein (LBP) yeni bir APP'dir. LBP'in rolünün bilinmediği, fakat hayvanların septik şok'a bağlı ölümlerden korunmasında ve bakteriyel enfeksiyonların varlığının tespitinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir (3). Sığırlarda deneysel olarak oluşturulan *Mannheimia haemolytica* enfeksiyonlarında LBP seviyesinde hızlı artış gözlenmiştir (3,37). LBP konsantrasyonunun bakteriyel inokulasyonundan 6 saat sonra önemli bir artış gözlenmesine rağmen, Hp seviyesinde 12 saatten önce önemli bir değişikliğin saptanmadığı ifade edilmiştir. Böylece LBP'ler enfeksiyonun göstergesi olarak Hp'den daha duyarlı olduğu gözlenmiştir (37). Solunum yolu enfeksiyonlarında SAA ile birlikte yararlı bir belirteç olarak belirtilmektedir (31). LBP seviyesinde erken yükselmenin sığırlarda bakteriyel enfeksiyonları tanımlamada hızlı bir metot olarak veteriner hekimlere yardımcı olacağı vurgulanmıştır (37).

Inter-alfa-tripsin inhibitör heavy chain 4 (ITIH4) sığırlarda yeni akut faz protein olarak tanımlanmıştır. Deneysel olarak mastitis oluşturulmuş düvelerde 48-72 saatte en üst seviyeye ulaştığı ve ilk seviyesinin 10 katına kadar artış gösterdiği belirtilmektedir. BRSV ile yapılan deneysel enfeksiyonda da benzer sonuçlar alınmış ve ITIH4 en yüksek seviyeye virüsün inokulasyonundan 7-9 gün sonra ulaşmıştır. ITIH4 konsantrasyonunun artışının hastalığın şiddeti ile paralel olduğu ifade edilmiştir (38).

Akut Faz Proteinlerin Gelecekteki Önemi

Akut faz proteinler sadece yangısal sürecin teşhis ve prognozunu belirlemek amacıyla değil, aynı zamanda gebelik, doğum, metabolik hastalıklar ve

stres gibi yangısal olmayan durumlarda da araştırılmaktadır. Gelecekte APP'lerin uygulama alanları sadece hayvanlardaki hastalıkların tanısında, uygulanan tedavinin etkinliğinin ve prognozun belirlenmesiyle sınırlı kalmayıp, çiftlik hayvanlarının optimal büyümeleri ve yaşam standartlarının izlenmesinde, kasaplık hayvanların hastalık ve sağlık durumlarının belirlenmesinde de kullanılabilirliği belirtilmiştir. Bu amaç için ilk basamak, hayvanlarda APP'lerin ölçümünde güvenilir ve rutin uygulanabilir standart metot belirlemektir (3,12). Mevcut APP'lerin yaygın olarak kullanılmasıyla gelecekte veteriner hekimlikte yeni farklı APP ve onların medyatörlerinin bulunmasına da olanak sağlayacaktır. Bu yöndeki devam eden ve yoğun araştırmalar ile sadece APP'lerin olası uygulamaları ile ilgili bilgiler elde edilmeyecek, aynı zamanda enfeksiyon veya yangının patofizyolojisinin ve immün mekanizmalarının anlaşılması da kolaylaşacaktır (3,6,12).

KAYNAKLAR

1. Turgut K. *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis. Bahçıvanlar Basımsanayi, Konya 2000; ss 489-505.*
2. Tiftik AM. *Klinik Biyokimya, Mimoza AŞ Konya, 1996*
3. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. *Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis. Vet J 2004; 168:28-40.*
4. Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH. *Application of acute phase protein measurement in veterinary clinical chemistry. Vet Res 2004; 35:163-187.*
5. Eckersall PD. *The time is right for acute phase protein assay. Vet J 2004; 168:3-5.*
6. Eckersall PD, Bell R. *Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. Vet J 2010; 185:23-27.*
7. Dinarello CA. *Interleukin-1 and its biologically related cytokines. Adv Immunol 1989; 44:153-205.*

8. Gruys E, Obwolo MJ, Toussaint MJM. Diagnostic significance of major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review. *Vet Bull* 1994; 64:1009-10018
9. Niewold TA, Toussaint MJM, Gruys E. Monitoring health by acute phase proteins, Fourth European Colloquim on acute phase proteins, Segova, Spain 2003; ss 57-67
10. Nukina H, Sudo N, Aiba Y, et al. Restraint stress elevates the plasma interleukin-6 levels in germ-free mice. *Journal of Neuroimmunology* 2001; 115:46-52.
11. Chan JPW, Chu CC, Fung HP, et al. Serum haptoglobin concentration in cattle. *J Vet Med Sci* 2004; 66:43-46.
12. Eckersall PD. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as marker of disease in animals. *Revue Med Vet* 2000; 151:577-584.
13. Çitil M. Puerperal infeksiyonlu ve abomasum deplasmanlı ineklerde Serum Amiloid A ve haptoglobin düzeyleri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2003;9(2):147-51.
14. Eckersall PD, Safi S, Weber A, et al. The acute phase protein response of haptoglobin serum amyloid A and α 1-acid glycoprotein in dairy cows with mastitis, The 4th European Comparative Clinical Pathology Meeting, Verona, İtalya 1999.
15. Heegaard PMH, Godson DL, Toussaint MJM, et al. The acute phase response of haptoglobin and serum amyloid A (SAA) in cattle undergoing experimental infection with respiratory syncytial virus *Vet immunol immunopathol* 2000; 77:151-159.
16. Güzelbektaş H, Sen I, Ok M, et al. Serum amyloid a and haptoglobin concentrations and liver fat percentage in lactating dairy cows with abomasal displacement. *J Vet Int Med.* 2010; 24:213-219.
17. Humblet MF, Guyot H, Boudry B, et al. Relationship between haptoglobin, serum amyloid A, and clinical status in a survey of dairy herds during a 6-month period. *Vet Clin Pathol* 2006; 35:188-93.
18. Chan JP, Chang CC, Hsu WL, et al. Association of increased serum acute-phase protein concentrations with reproductive performance in dairy cows with postpartum metritis. *Vet Clin Pathol* 2010; 39:72-78.
19. Skinner JG, Brown RA, Roberts L. Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Vet Rec* 1991; 16:147-9.
20. Nazifi, S., Ansari-Lari, M., Asadi-Fardaqi, J., et al. The use of receiver operating characteristic (ROC) analysis to assess the diagnostic value of serum amyloid A, haptoglobin and fibrinogen in traumatic reticuloperitonitis in cattle. *Vet J* 2009; 182:315-9.
21. Pineiro M, Alava MA, Lampreave F, Acute phase proteins in different species: a review. Fourth European Colloquim on acute phase proteins. Segova, Spain 2003; ss 77-82
22. Deignan T, Alwan A, Kelly J, et al. Serum haptoglobin: an indicator of experimentally-induced salmonella infection in calves, *Res Vet Sci* 2000; 69:153-158.
23. Humblet MF, Coghe J, Lekeux P, et al. Acute phase ptein assessment for an early selevtion treatments in growing calves suffering from bronchopneumonia under field conditions. *Res Vet Sci* 2004; 77:41-47.
24. Grönlund U, Waller KP, Sandgren CH. Are milk haptoglobin and serum amyloid A indicators of sub-clinical mastitis. Fourth European Colloquim on acute phase proteins, Segova, Spain 2003.

25. *Jacopsen S, Niewold TA, Kornalijnslijper E, et al. The kinetics of serum amyloid A accumulation in milk from cows with experimentally induced E. coli mastitis, Fourth European Colloquim on acute phase proteins, Segova, İspanya 2003.*
26. *Lomborg SR, Nielsen LR, Heegaard PMH et al. Acute phase proteins in cattle after exposure to complex stres. Vet Res Commun 2008; 32:575-582.*
27. *Alsemgeest SPM, Lamboy IE, Wierenga HK, et al. Influence of physical stress on the plasma concentration of serum amyloid –a and haptoglobin in calves. Vet Q 1995; 17:9-12.*
28. *Horadagoda NU, Knox KMG, Gibbs HA, et al. Acute phase proteins in cattle: discrimination between acute and chronic inflammation. Vet Rec 1999; 144:437-441.*
29. *Glass EJ, Craigmile SC, Springbett A, et al. The protozoan parasite, Theileria annulata, induces a distinct acute phase protein response in cattle that is associated with pathology. Int J Parasitol 2003; 33:1409-1418.*
30. *Coskun A, Sen I, The importance in clinical diagnosis of acute phase protein in calves that experimentally lipopolisaccharide induced endotoxemia. XXV. World Buiatri Congres, Budapest, Hungary 2008; ss 231.*
31. *Orro T, Pohjanvirta T, Rikula U et al. Acute phase protein changes in calves during an outbreak of respiratory disease caused by bovine respiratory syncytial virus. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2009; 34:23-29.*
32. *Angen O, Thomsen J, Larsen LE, et al. Respiratory disease in calves: microbiological investigations on trans-tracheally aspirated bronchoalveolar fluid and acute phase protein response Vet Microbiol. 2009; 28:165-71.*
33. *Lee WC, Hsiao HC, Wu YL, et al. Serum C-reaktive protein in dairy herds. Can J Vet Res 2003; 67:102-107.*
34. *Schroedl W, Jaekel L, Krueger M. Creaktive protein and antibacterial activity in blood plasma of colostrum-fed calves and the effect of lactulose Journal Dairy Science 2003; 86: 3313-3320*
35. *Ok M, Aslan V. Retikuloperitonitis Travmatikalı sığırların teşhis ve prognozunu da kan proteinleri ve glutraldehit testinin önemi, Vet Bil Derg 1994; 10:90-95.*
36. *Ganheim C, Høglund J, Waller KP. Acute phase protein in response Dictyocaulus viviparus infection in calves. Acta Vet Scand 2004; 45:79-86.*
37. *Schroiedl W, Fuerll B, Reinhold P, et al. A novel acute phase marker in cattle: Lipopolysaccharide binding protein (LBP) J Endotoxin Res 2001; 7:49-52.*
38. *Pineiro M, Andres M, Iturralde M, et al. ITIH4 (Inter-alfa-trypsin inhibitor heavy chain 4) is a new acute phase protein isolated from cattle during experimental infection. Infect Immun 2004; 72:3777-3782.*