

Miks Helmint Enfeksiyonlu Keçilerde Haptogloblin, Serum Amiloid-A ve Seruloplazmin Konsantrasyonları

Pınar Alkım ULUTAŞ¹, Hüseyin VOYVODA², Bülent ULUTAŞ², Süleyman AYPAK³

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi,

¹Biyokimya Anabilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Parazitoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZET: Bu çalışmada miks helmint enfeksiyonlu keçilerde serum haptogloblin, serum amiloid-A ve seruloplazmin konsantrasyonlarının belirlenmesi amaçlandı. Araştırmada dışkı mikroskopisinde mide-bağırsak nematodları (*Trichuris* spp. ve *Trichostrongylidae* spp.) ve karaciğer trematodları (*Fasciola* spp.) saptanan 12 keçi ile hiçbir paraziter enfeksiyonu ve diğer hastalıkları bulunmayan 6 keçiden oluşturulan toplam 18 hayvan kullanılmıştır. Miks helmint enfeksiyonlu keçilerde, haptogloblin ($p \leq 0,001$) ve serum amiloid-A ($p \leq 0,05$) konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre önemli düzeylerde yüksek olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, miks helmint enfeksiyonlu keçilerde haptogloblin ve serum amiloid-A konsantrasyonlarının arttığı belirlenmiş ve bu artışın prognoz ve sağaltım etkinliğinin kontrolü açısından klinik önemini belirlenmesi için detaylı çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Keçi, helmint, haptogloblin, serum amiloid-A.

Haptogloblin, Serum Amyloid-A and Ceruloplasmin Concentrations in Goats with Mixed Helminth Infection

SUMMARY: In this study, the concentrations of haptogloblin, serum amyloid A and ceruloplasmin were measured in goats with mixed gastrointestinal infections of nematodes and liver trematodes. Twelve patients who were diagnosed as having mixed helminth infection after detection of *Trichuris* spp., *Trichostrongylidae* spp. and *Fasciola* spp. and six healthy controls participated in the study. The concentrations of the acute phase proteins (haptogloblin $p \leq 0.001$; serum amyloid-A $p \leq 0.05$) were significantly higher in the goats with mixed gastrointestinal infection with nematodes and liver trematodes than the control goats. As a result of this study, we determined that the concentrations of haptogloblin and serum amyloid-A increased in goats with mixed helminth infection but further studies of the clinical importance of those increases in relation to prognosis and monitoring therapy of helminthic infections in goats should be made.

Key Words: Goat, helminth, haptogloblin, serum amyloid-A.

GİRİŞ

Akut faz yanıt (AFY); enfektif, immunolojik, neoplastik, travmatik, paraziter veya diğer nedenlere bağlı doku hasarının oluşmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkan non-spesifik bir reaksiyondur (5). AFY, doku hasarının olduğu bölgede aktive edilmiş lökositlerden salınan interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF α) gibi proinflamator sitokinler tarafından stimüle edilir (12, 18). Bu sitokinler enfeksiyöz hastalıklara ve yangıya karşı primer yanıtı yönetir ve sistemik reaksiyonları geniş bir aralıkta stimüle eder. Karaciğerde bu sitokinler akut faz proteini (AFP) olarak bilinen glikoproteinlerin üretimini ve plazma salınımını stimüle ederler (4, 12). AFP'leri açısından türler arasında önemli farklılık-

lar bulunmaktadır. İnsan, köpek ve domuzlarda C-reaktif protein (CRP) en önemli AFP olup, AFY sırasında plazma konsantrasyonu 100-1000 kata kadar artar (6). Buna karşın AFY sırasında serum konsantrasyonu insan ve domuzlarda 5-10 kat artan haptogloblin (Hp) sığırlarda 1000 kata kadar artışla en önemli AFP olarak görülmektedir (1, 21, 22). Serum amiloid-A (SAA) ve seruloplazmin (Cp) ise insan ve birçok evcil hayvanda önemli AFP'dir (3). Veteriner Hekimlikte son yıllarda türe özgü AFP'in ölçümünün önemi, hastalıkların tanı, ayırıcı tanı, prognoz, sağaltım etkinliğinin belirlenmesi ve sürü sağlığının kontrolünde gün geçtikçe artmaktadır (3, 4, 12). Hp, SAA ve Cp sığır ve koyunlarda önemli AFP'lerdir (1, 3, 5, 9, 25).

Endoparaziter enfeksiyonlarda AFP'lerindeki değişimler sınırlı sayıdaki çalışmada değerlendirilmiştir. Bu kapsamda, köpeklerde *Trypanosoma brucei* (20), *Babesia canis* (15, 24) ve *Leishmania infantum* (17), sığırlarda *Theileria annulata* (11), *Cryptosporidium parvum* (6) ve *Dictylocalus viviparus* (8) enfeksiyonlarında AFP'lerinde değişimler rapor edilmiştir. Keçilerde, AFY proinflamator sitokinler veya bu sitokinleri

Makale türü/Article type: **Araştırma / Original Research**

Geliş tarihi/Submission date: 15 Ocak/15 January 2008

Düzeltilme tarihi/Revision date: 31 Mart/31 March 2008

Kabul tarihi/Accepted date: 17 Nisan/17 April 2008

Yazışma /Corresponding Author: Pınar Alkım Ulutaş

Tel: (+90) (256) 247 07 00 Fax: (+90) (256) 247 07 20

E-mail: paulutas@adu.edu.tr

aktive eden ajanların verilmesiyle klinik, hematolojik ve serum iz element konsantrasyonlarındaki değişim altında değerlendirilmiş (14, 26, 27), bir çalışmada da (28) subklinik mastitisin tanısı için sütte SAA konsantrasyonu ölçülmüştür. Ancak keçilerde ruminantlarda önemli AFP'leri olarak görülen serum Hp, SAA ve Cp konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada, mide-bağırsak nematodları ve karaciğer trematodları ile doğal mikros enfekte keçilerde serum Hp, SAA ve Cp konsantrasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Aydın ilinde 1-2 yaşlı, her iki cinsiyetten 6 sağlıklı (kontrol grubu) ve 12 mikros helmint enfeksiyonlu (hasta grubu) olmak üzere 18 kıl keçisi kullanılmıştır. Hasta grubunu oluşturan keçiler bir yetiştiricinin 30 başlık sürüsünde ölüm, zayıflama veya gelişme geriliği şikayeti ile Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına başvurması üzerine belirlenmiştir. Sürünün genel değerlendirmesini takiben keçilerin klinik muayeneleri yapılmış ve 12 hasta keçiden dışkı ve kan örnekleri alınmıştır. Kontrol grubunu oluşturan 6 keçi de aynı ilde uygun bakım ve besleme koşulları altında tutulan ve hiçbir paraziter enfeksiyonu ve diğer hastalıkları bulunmayan bir sürüden sağlanmıştır.

Dışkı örneklerinin, flotasyon ve sedimentasyon yöntemleri ile kontrolleri yapılmış, Modifiye Mc Master yöntemi ile gram dışkıdaki yumurta sayıları belirlenmiştir. Ayrıca dışkı kültürleri yapılarak *Trichostrongylidae* spp. yumurtalarının cins düzeyinde tespitleri yapılmıştır.

Kan örnekleri oda sıcaklığında 1 saat bekletildikten sonra 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrılmış ve analiz yapıncaya kadar -20 °C'de saklanmıştır. Hemoglobün konsantrasyonu (Hb) hemiglobinsiyani, hematokrit (Hkt) değeri mikrohematokrit, total lökosit (T.L.) kamera sayım ve eozinofil sayıları da formül lökosit yöntemiyle belirlenmiştir (13). Serum total protein (TP) ve albümin konsantrasyonları kolorimetrik yöntemle ticari test kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Serum Hp ve SAA analizleri ELISA cihazında (Anthos 2010, Anthos Labtec Instruments, Salzburg, Austria), ticari test kitleri kullanılarak (Tridelta Development Ltd, Greystones, Ireland) üretici firmanın çalışma prosedürlerine göre belirlenmiştir. Serum Cp konsantrasyonu Sunderman ve Numato'nun (23) bildirdiği yöntemle spektrofotometrik (Schimatzu UV-1601, Japan) olarak ölçülmüştür.

Hematolojik ve serum biyokimyasal parametrelerinin aritmetik ortalaması (\bar{X}), standart hataları (Sx) ve minimal-maksimal değerleri (Xmin-Xmax) hesaplanmıştır. Dağılımlar kontrol edilerek normal dağılım göstermeyen verilere (albümin, Hp) logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Dönüştürülmüş değerleri normal dağılım gösteren ve varyansları eşit olan (albümin) ile dağılımları normal ve varyansları eşit parametrelerin (Hkt, Hb, TP) gruplar arası farklılığı, bağımsız gruplar

için t-test ile değerlendirilmiştir. T testi varsayımlarının sağlanmadığı parametrelerin (eozinofil, Hp, SAA, Cp) gruplar arası farklılığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Olasılık (p değeri) $\leq 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 10,0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Mikros helmint enfeksiyonu şüpheli 12 keçinin klinik muayenesinde; kaşeksi veya zayıflama, depresyon, anoreksi veya inappetenz, kıl örtüsünün parlaklığını kaybetmesi ve lokal kıl dökülmelerinin olduğu gözlenmiştir. Konjunktiva ve mukozalarda 4 hayvanda hafif, 3 hastada orta ve 5 hasta da ise şiddetli solgunluk tespit edilmiştir. On iki hastanın 4'ünde çene altında durgunluk ödemi, 5 hayvanda ishal olduğu belirlenmiştir.

Dışkı muayene sonuçlarına göre hasta grubundaki keçilerin tamamının *Fasciola* spp., *Trichuris* spp. ve *Trichostrongylidae* spp. ile enfekte olduğu saptanmıştır. Mc Master yöntemi ile her iki gözde hastaların tamamında yumurtalar belirlenmiş ve EPG değerlerinin 7 hayvanda *Fasciola* spp. 100-1300, 6 keçide *Trichuris* spp. 50-650 ve 12 hastada *Trichostrongylidae* spp. için de 250-10100 arasında değiştiği belirlenmiştir.

Kontrol ve hasta grubunu oluşturan keçilerin hematolojik ve serum biyokimyasal bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir. Kontrol grubuna göre mikros helmint enfeksiyonlu keçilerin Hkt değeri ile Hb, serum TP ve albümin konsantrasyonlarının önemli düzeyde ($p < 0,001$) düşük olduğu belirlenmiştir. Mikros helmint enfeksiyonlu keçilerin ortalama eozinofil sayısı ($p < 0,01$), serum Hp ($p < 0,001$) ve SAA ($p < 0,05$) konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeylerde yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubundaki keçilerde hematolojik ve biyokimyasal bulgular

Parametreler	Hasta grubu (n=12) $\bar{X} \pm Sx$ (Xmin-Xmax)	Kontrol grubu (n=6) $\bar{X} \pm Sx$ (Xmin-Xmax)	P
Hkt (%)	15.2±1.2 (7,0-20,0)	24.5±1.6 (19,0-29,0)	***
Hb (g/dl)	5.48±0.39 (2,79-6,78)	8.41±0.34 (7,23-9,38)	***
T.L. ($\times 10^3/\mu l$)	9,567±1,362 (3,475-17,975)	7,750±0,920 (4,200-10,300)	ö.d.
Eozinofil ($\times 10^3/\mu l$)	2,236±0,460 (0,156-4,016)	0,322±0,072 (0,072-0,540)	**
TP (g/dl)	6.29±0.24 (5,3-8,2)	7.70±0.24 (7,09-8,70)	***
Albümin (g/dl)	2.25±0.16 (1,5-3,2)	3.30±0.11 (2,70-3,40)	***
Hp (mg/ml)	0.520±0.11 (0,25-1,40)	0.120±0.05 (0,12-0,14)	***
SAA ($\mu g/ml$)	12.58±1.40 (6,50-23,45)	8.40±1.77 (4,20-12,65)	*
Cp (mg/dl)	13.19±1.64 (4,02-19,20)	9.38±1.60 (4,97-11,85)	ö.d.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; ö.d.= önemli değil

TARTIŞMA

AFP'ler doku hasarının spesifik göstergeleridir ve ölçümünün veteriner hekimlikte de potansiyel kullanımı vardır (12). AFY'nin farklı türlerde ve farklı patolojik durumlarda değişiklik göstermesi (6, 12) nedeniyle özel bir hastalıkta değerinin belirlenmesi için detaylı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Bu bağlamda hepatositleri stimüle eden değişik faktörlerin doğrudan AFP'leri sentezini ve plazma konsantrasyonlarında artışına yol açtığı köpek, sığır ve koyunlarda birçok bakteriyel ve viral enfeksiyon ile yangısal modelde ortaya konulduğu görülmüş, doğal mide-bağırsak nematod ve/veya karaciğer trematod enfeksiyonlarında ise pozitif AFP'lerin durumuna ilgili bir yayına rastlanmamıştır.

Mide-bağırsak nematod ve karaciğer trematod enfeksiyonlarında anemi, eozinofili hipoproteinemi ve hipoalbuminemi sıklıkla belirlenen labortratuar bulgulardır (7, 13). Bu enfeksiyonlarda gelişen aneminin patogenezi kompleks olup, dışkıyla kayıp yanında ergin parazitlerin kan emmeleri sonucu demir rezervlerinin sürekli azalması, yangıya bağlı olarak demirin depolardan plazmaya verilmesindeki azalma, eritrositlerin yaşam süresinin kısalması ve parazitler tarafından salgılanan maddeler rol oynar (13). Eozinofilinin en önemli nedeni helmin enfeksiyonlarıdır. Parazit proteinine bir duyarlılık oluştuğunda ve vücuda parazitin proteini veya salgı ürünü bırakıldığında gelişir ve parazitik antijenlere karşı immün yanıtın önemli bir göstergesidir (13). Hipoproteinemi de temel olarak albumin sentezinin azalması, kaybının artması ve vücutta dağılımının bozulması sonucu gelişir (16). Diğer taraftan albuminin katabolizması doku hasarı ve yangısal durumlarda artar. Yıkılım ile beraber serum albumin % 20-50 oranında azalır. AFY sırasında pozitif akut faz proteinlerinin hepatik mRNA'lardan sentezi, normalde sentezlenen albuminin serum konsantrasyonunda azalma ile birleşir (4, 12). Dolayısıyla artan AFP'leri sentezine, serumda albumin ve TP konsantrasyonlarının azalması eşlik eder. Bu çalışmada sağlıklı keçilere göre, hasta grubunu oluşturan keçilerde Hkt değer ve Hb konsantrasyonunun önemli düzeylerde düşük bulunması aneminin, serum TP ve albumin konsantrasyonundaki azalmanın hipoproteinemi ve hipoalbuminin, eozinofil sayısındaki önemli artış da eozinofilinin geliştiğini göstermiştir (Tablo 1).

Sığır ve koyunlarda en önemli pozitif AFP'nin Hp olduğu bildirilmekte, SAA ve Cp her iki türde de önemli AFP olarak değerlendirilmektedir (21, 25). Sağlıklı sığır ve koyunlarda serum Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları birçok çalışmada değerlendirilmiş; ancak söz konusu parametrelerin keçilerde referans değerlerinin belirlendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada kontrol grubunu oluşturan keçilerde belirlenen Hp, SAA ve Cp konsantrasyonlarının bir kıyaslaması yapılamamıştır. Bununla birlikte sağlıklı keçilerde 0.120 ± 0.05 mg/ml olarak belirlenen ortalama serum Hp konsantrasyonunun (Tablo 1), sığır (1) ve koyunlarda (21, 25) bildirilen değerlere benzer olduğu görülmüştür. Sağlıklı koyunlar-

da serum Cp konsantrasyonunun 12, 68 ile 26, 50 mg/dl arasında olduğu belirlenmiş ve referans aralığının genişliği yemlerdeki bakır içeriklerinin farklı olması ve mevsimsel değişimle ilişkilendirilmiştir (25). Bu çalışmada sağlıklı keçilerde ortalama 9.38 ± 1.60 mg/dl olarak belirlenen serum Cp konsantrasyonunun koyunlar için bildirilen değerlerden (25) düşük olması, tür farklılığı ve/veya beslenme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Haptoglobin, SAA ve Cp'in serum konsantrasyonlarının sığır ve koyunlarda cerrahi travma, mastitis, bakteriyel ve viral solunum sistemi enfeksiyonları (9, 25), *Theileria annulata* (11), *Cryptosporidium parvum* (6) ve *Dictylocalus viviparus* (8) enfeksiyonlarında farklı düzeylerde arttığı ve bu proteinlerin ölçümünün tanı, prognoz, sağaltım etkinliğinin kontrolü ve sürü sağlığının belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir. İnsan ve evcil hayvanlarda artış düzeylerine göre pozitif AFP, yaklaşık %50 artış gösteren (Cp ve komplement faktör 3), 2-3 kat artanlar (Hp, fibrinojen, antiproteaz aktiviteli α -globulinler ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein) ve 5-1000 kat artış gösterenler (CRP ve SAA) olmak üzere 3 grupta değerlendirilmektedir (4, 12). Enfeksiyon durumlarında belirtilen AFP'deki artış düzeyinin, enfeksiyonun türüne, şiddetine ve seyrine göre değiştiği birçok deneysel ve doğal bakteriyel ve viral hastalıkta ortaya konulmuştur (12, 25). Bu çalışmada mide-bağırsak nematod ve karaciğer trematodları ile miks doğal enfekte keçilerde serum Hp, SAA ve Cp konsantrasyonları sırasıyla; $0, 520 \pm 0.11$ mg/ml, 12.58 ± 1.50 μ g/ml ve 13.19 ± 1.64 mg/dl olarak belirlenmiş ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı artışın Hp'de 4, 5, SAA'da ise 1, 5 kat düzeyinde olduğu görülmüştür (Tablo 1). Serum Hp ve SAA konsantrasyonlarında önemli düzeylerdeki bu artışlar keçilerde mide-bağırsak nematod ve karaciğer trematod enfeksiyonlarının bir AFY oluşturduğunu göstermiştir. Bu durum migrasyonu doku hasarına ve lokal yangıya yol açan parazitlerin AFY oluşturması ve buna bağlı olarak pozitif AFP'lerin serum konsantrasyonlarının artması (10) ile açıklanabilir. Akut enfeksiyonlarla kıyaslandığında kronik enfeksiyonlarda protein malnutrisyonu ve açlık hepatik protein sentezinde depresyona yol açarak pozitif AFY'nin tam olarak oluşmasını engellemektedir (12). Bu çalışmada mide-bağırsak nematodları ve karaciğer trematodlarından ileri gelen kronik seyirli helminthiosisde hastalardaki malnutrisyon ve anoreksinin serumda pozitif AFP'lerinin konsantrasyonlarındaki artışı sınırladığı düşünülmüştür. Helminthiosisli keçilerde Hp, SAA ve Cp konsantrasyonunun durumuna ilgili bir yayına rastlanmamakla birlikte, belirlenen artışlar sığır (1, 8) ve (21, 25) koyunlarda bazı patolojik durumlarda bildirilenlere benzer bulunmuştur.

Ruminantlarda mide-bağırsak nematod ve karaciğer trematod enfeksiyonlarının tanısında klinik bulgular ve dışkı muayenesi önemli yer tutar. Söz konusu enfeksiyonda klinik bulgular hayvanın yaşı, enfeksiyonun şiddeti ve seyrine göre önemli farklılıklar göstermektedir (2, 7). Diğer taraftan dışkı muayenesinde helmin yumurtalarının belirlenmesi, etken veya et-

kenlerin ergin dönemde bulunmasına ve muayenenin yumurta üretiminin olduğu döneme rastlamasına bağlıdır. Ayrıca, dışkı ile yumurta atılımının gün içinde bile büyük saptamalar gösterebilmesi ve yetiştiricilerin çoğunlukla bilinçsiz antelmentik kullanmaları, dışkı muayene sonuçlarını etkilemektedir. Hematolojik bulguların da başta enfeksiyonun şiddet ve seyri olmak üzere birçok faktörden etkilenerek yanlış pozitif veya negatif sonuç vermesi (2, 21, 22) tanısal önemini sınırlandırmaktadır. Klinik bulgular ve dışkı muayene sonuçlarına göre bu enfeksiyonların prognoz ve uygulanan bir antelmentinin sağaltım etkinliğinin ortaya konulmasında da güçlüklerle karşılaşmaktadır (19). Bu nedenlerle sürüde mide-bağırsak nematod ve karaciğer trematod enfeksiyonlarının prognoz ve sağaltım etkinliğinin ortaya konulmasında serum Hp ve SAA konsantrasyonlarının ölçümü anlamlı non-invaziv bir yöntem olabilir.

Sonuç olarak, miks helmint enfeksiyonlu keçilerde serum Hp ve SAA konsantrasyonlarının önemli düzeylerde arttığı belirlenmiş ve bu değişikliğin söz konusu enfeksiyonlarda klinik önemini ortaya konulması için detaylı çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Alsemgeest SPM, Lasbeck HC, Wensing T, Koeman JP, Van Ederen AM, Gruys E**, 1994. Concentrations of serum amyloid A (SAA) and haptoglobin as parameters of inflammatory disease in cattle. *Vet Q*, 16: 21-23.
2. **Boch J, Supperer R**, 1983. Veterinaermedizinische Parasitologie. 3. Aufl., Berlin, Verlag Paul Parey, p.39-53, 165-180.
3. **Ceron JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S**, 2005. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspective. *Vet Clin Path*, 34: 85-99.
4. **Eckersall PD**, 2000. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Rev Med Vet*, 151: 577-584.
5. **Eckersall PD, Young FJ, Nolan AM, Knight C, McComb HC, Waterston M, Hogarth CJ, Scott EM, Fitzpatrick JL**, 2006. Acute phase proteins in bovine milk in an experimental model of *Staphylococcus aureus* subclinical mastitis. *J Dairy Sci*, 89:1488-1501.
6. **Enemark HL, Bille-Hansen V, Lind P, Heegaard PM, Vigre H, Ahrens P, Thamsborg SM**, 2003. Pathogenicity of *Cryptosporidium parvum*-evaluation of an animal infection model. *Vet Parasitol*, 113: 35-57.
7. **Fekete SGY, Kellems RO**, 2007. Interrelationship of feeding with immunity and parasitic infection: a review. *Veterinari Medicina*, 52: 131-143.
8. **Ganheim C, Hoglund J, Waller KP**, 2004. Acute phase proteins in response to *Dictyocaulus viviparus* infection in calves. *Acta Vet Scand*, 45: 79-86.
9. **Ganheim C, Hulten C, Carlsson U, Kindahl H, Niskanen R, Waller KP**, 2003. The acute phase response in calves experimentally infected with bovine viral diarrhoea virus and/or *Mannheimia haemolytica*. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 50: 183-190.
10. **Gauldie J, Lamontagne L, Stadnyk A**, 1985. Acute phase response in infectious disease. *Surv Synth Pathol Res*, 4: 126-151.
11. **Glass EJ, Craigmile SC, Springbett A, Preston PM, Kirvar E, Wilkie GM P, Eckersall D, Halle FR, Brown CGD**, 2003. The protozoan parasite, *Theileria annulata*, induces a distinct acute phase protein response in cattle that is associated with pathology. *Int J Parasitol*, 33: 1409-1418.
12. **Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ**, 2005. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ SCI*, 11: 1045-1056.
13. **Jain NC**, 1986. Schalm's Veterinary Hematology. 4th ed. Lea&Febiger, 1986; Philadelphia.
14. **Koot M, van Duin CT, Wensing T, van Miert AS**, 1989. Comparative observations of fever and associated clinical, haematological and blood biochemical changes after parenteral administration of poly I: poly C, interferon-alpha 2a and *Escherichia coli* endotoxin in goats. *Vet Q*, 11: 41-50.
15. **Lobetti RG, Mohr AJ, Dippenaar T, Myburgh E**, 2000. A preliminary study on the serum protein response in canine babesiosis. *J South African Vet Assoc*, 71: 38-42.
16. **Mbuh JV, Mbwaye J**, 2005. Serological changes in goats experimentally infected with *Fasciola gigantica* in Buea sub-division of S.W.P. Cameroon. *Vet Parasitol*, 131: 255-259.
17. **Martinez-Subiela S, Tecles F, Eckersall PD, Ceron JJ**, 2002. Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Vet Rec*, 23: 241-244.
18. **Moshage HJ**, 1997. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol*, 181: 257-266.
19. **Mungatana NWK, Ngure RM Yole DS** 2007 Acute phase response of albumin and haptoglobin in experimental infection of the Olive Baboon, *Papio Anubis*, with *Schistosoma Mansoni* Scand. *J Lab Anim Sci*, 34: 119-126
20. **Ndung'u JM, Eckersall PD, Jennings FW**, 1991. Elevation of the concentration of acute phase proteins in dogs infected with *Trypanosoma brucei*. *Acta Trop*, 49: 77-86.
21. **Skinner JG, Roberts L**, 1994. Haptoglobin as an indicator of infection in sheep. *Vet Rec*, 134: 33-36.
22. **Solter PF, Hoffman WE, Hungerford LL, Siegel JP, Denis SH, Dorner JL**, 1991. Haptoglobin and ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs. *Am J Vet Res*, 52: 1738-1742.
23. **Sunderman FW, Nomoto S**, 1970. Measurement of human serum ceruloplasmin by its p-phenylenediamine oxidase activity. *Clin Chem*, 16: 903-910.

24. **Ulutaş B, Bayramlı G, Ulutaş PA, Karagenc T**, 2005. Serum concentration of some acute phase proteins in naturally occurring canine babesiosis: preliminary studies. *Vet Clin Path*, 34: 144-147.
25. **Ulutaş PA, Ozpinar A**. 2006. Effect of *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* infection on acute-phase proteins and some mineral levels in colostrum–breast milk-fed or colostrum–breast milk-deprived sheep. *Vet Res Commun*, 30: 485–495.
26. **Van Miert AS, Van Duin CT, Wensing T**, 1990. Fever and changes in plasma zinc and iron concentrations in the goat. The effects of interferon inducers and recombinant IFN-alpha 2a. *J Comp Pathol*, 103: 289-300.
27. **Van Miert AS, Van Duin CT, Wensing T**, 1992. Fever and acute phase response induced in dwarf goats by endotoxin and bovine and human recombinant tumour necrosis factor alpha. *J Vet Pharmacol Ther*, 15: 332-342.
28. **Winter P, Miny M, Baumgartner W**, 2005. Interpretation of SAA concentrations in milk from dairy ewes and goats; The 5th International Colloquium on Animal Acute Phase Proteins; Dublin, Ireland.