



Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis ile Enfekte Sığırlarda Bazı Akut Faz Protein ve Biyokimyasal Parametre Düzeylerinin Belirlenmesi

Kadir BOZUKLUHAN¹, Oğuz MERHAN², Fatih BÜYÜK³, Enes AKYÜZ⁴, Tahir GEZER⁴,
 Hale ERGİN EĞRİTAĞ⁵, Gürbüz GÖKÇE⁴

¹Kafkas Üniversitesi, Kars Meslek Yüksekokulu, Kars/TÜRKİYE

²Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kars/TÜRKİYE

³Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kars/TÜRKİYE

⁴Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars/TÜRKİYE

⁵Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Burdur/TÜRKİYE

◆ Geliş Tarihi/Received: 03.11.2022

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 05.12.2022

◆ Yayın Tarihi/Published: 30.12.2022

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Bozukluhan K, Merhan O, Büyük F, Akyüz F, Gezer T, ERGİN-EĞRİTAĞ H, ve Gökçe G. *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* ile Enfekte Sığırlarda Bazı Akut Faz Protein ve Biyokimyasal Parametre Düzeylerinin Belirlenmesi. Bozok Vet Sci (2022) 3, (2): 47-51.

Özet: Paratüberkülozis, kronik diyare ve granülatöz enteritis ile karakterize evcil ve vahşi ruminantlarda görülen bulaşıcı bir hastalıktır. Çalışmanın amacı paratüberküloz ile enfekte sığırlarda bazı akut faz protein ve biyokimyasal parametre düzeylerinin belirlenmesidir. Çalışmada ELISA test sonuçlarına göre 15 paratüberküloz ile enfekte ve 15 antikor negatif sağlıklı sığır serumu kullanıldı. Serumlar haptoglobin, seruloplazmin, serum amiloid A (SAA), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), total protein, üre, kreatinin ve demir ölçümünde kullanıldı. Paratüberkülozisli sığırlar ile kontrol grubundaki hayvanlar karşılaştırıldığında haptoglobin, SAA (P<0.001), üre (P<0.05), seruloplazmin, kreatinin düzeylerinin (P<0.01) ve bunun yanı sıra ALP ve GGT aktivitesinin (P<0.01) arttığı, albümin ve total protein düzeyinin (P<0.01) ise azaldığı belirlendi. Demir düzeyi kontrol grubuna göre azalmakla beraber istatistiksel olarak anlamsız tespit edildi. Sonuç olarak, elde edilen bulguların paratüberkülozisin teşhisine katkı sağlayacağı, haptoglobin ve SAA'nın hastalığın teşhisinde yardımcı parametre olarak kullanılabilecekleri ve bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sığır, Paratüberküloz, Akut faz protein, Biyokimyasal parametreler

Determination of Some Acute Phase Protein and Biochemical Parameter Levels in Cattle Infected with *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*

Abstract: Paratuberculosis is an infectious disease in domestic and wild ruminants characterized by chronic diarrhea and granulomatous enteritis. The aim of the study is to determine some acute phase protein and biochemical parameter levels in cattle infected with paratuberculosis. In the study, 15 paratuberculosis-infected and 15 antibody-negative healthy bovine serums were used according to ELISA test results. The sera were used for the measurement of haptoglobin, ceruloplasmin, serum amyloid A (SAA), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), total protein, urea, creatinine and iron. When the cattle with paratuberculosis and the animals in the control group were compared, it was determined that haptoglobin, SAA (P<0.001), urea (P<0.05), ceruloplasmin, creatinine levels (P<0.01) as well as ALP and GGT activities (P<0.01) increased, while albumin and total protein levels (P<0.01) decreased. Although the iron level decreased compared to the control group, it was found to be statistically insignificant. As a result, it is thought that the obtained findings will contribute to the diagnosis of paratuberculosis, haptoglobin and SAA can be used as auxiliary parameters in the diagnosis of the disease, and more detailed studies should be done on this subject.

Keywords: Cattle, Paratuberculosis, Acute phase protein, Biochemical parameters

1.Giriş

Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis tarafından oluşturulan paratüberkülozis, kronik diyare ve granülatöz enteritis ile karakterize, sığır, koyun ve keçilerin yanı sıra antilop ve geyik gibi vahşi ruminantlarda da görülen kontagiyöz bir hastalıktır (1,2). Hastalık canlı ağırlık kaybı, süt veriminde azalma, döl veriminde ve yemden yararlanmada düşme, tedavi ve kontrol program masrafında

artış vb. ekonomik kayıplara neden olmaktadır (3). Zoonoz olması nedeniyle veteriner hekimler, çobanlar ve yetiştiriciler risk altında olup halk sağlığı açısından da hastalık önem arz etmektedir. Hastalığın bulaşması sindirim yoluyla ve intrauterin yolla olmaktadır (4). Paratüberküloz kronik seyirli olduğu için semptomlar çok geç ortaya çıkmaktadır. Hayvanlarda halsizlik, yorgunluk, tüylerin karışık bir hal almasının yanı sıra kronik ishal ve iştahın

normal olmasına karşın aşırı zayıflama görülmektedir (2,5). Hastalığın teşhisinde anamnez ve semptomlar hastalıktan şüphelendirse de kesin teşhis nekropsi ile olmakta ve subklinik olgularda ise serolojik testlerden (PCR, ELISA vb.) faydalanılmaktadır (4,6).

Organizmada, yangı ve doku hasarı gibi yangı doğurucu uyaranlara karşı akut faz yanıt (AFY) oluşmakta ve bunun sonucunda karaciğerden akut faz proteinleri (AFP) sentezlenmektedir (7,8). AFP'ler, interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi yangı doğurucu sitokinlerin hepatositleri uyarılmasıyla sentezlenip kan dolaşımına salınırlar. AFY sırasında üretilen ve kan düzeyi artan (pozitif) veya azalan (negatif) AFP'lerin paraziter hastalıklarda, bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırımında, klinik ve subklinik hastalıkların ayırıcı tanısında, prognoz ve uygulanan tedavi etkinliğinin belirlenmesinde kullanılabilirliği bildirilmektedir (9,10). Hastalığın tanısı hem halk sağlığı hem de ekonomik kayıpların azaltılması açısından önemli olmakla beraber, hastalığın subklinik seyir izlemesi ve tanıda kesin bir metodun olmaması nedeniyle tanıya yardımcı parametrelerin kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle çalışmada amacımız paratüberküloz ile enfekte sığırlarda bazı akut faz protein ve biyokimyasal parametre düzeylerinin belirlenmesidir.

2. Materyal ve Metot

Çalışma, Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KAÜ-HADYEK/2021-185) onayı ile yapıldı. Çalışmanın hayvan materyalini, 2021-2022 tarihleri arasında Kars ve çevre ilçelerinde aile tipi işletmelerde yetiştirilen paratüberkülozise karşı aşılammış sığırlar (3-5 yaşlı) oluşturdu. Sığırların Vena jugularis'inden antikoagülsüz tüplere kan örnekleri alındı. Elde edilen serumlar analiz yapıncaya kadar -20 °C'de saklandı. Kronik ishal, progresif kilo kaybı, süt veriminde azalma, çene altı ödem vb. semptom gösteren sığırlarda paratüberkülozisin tanısı, %64 sensitivite ve %99 spesifiteye sahip, ELISA kiti (*Mycobacterium paratuberculosis* Antibody Test Kit, 06-07130-26, IDEXX) ile konuldu. Test, üretici firmanın belirtmiş olduğu prosedüre göre yapıldı ve sonuçlar spektrofotometrede 450 nm'de dalga boyunda okunarak kaydedildi. Biyokimyasal parametreleri araştırmak için ELISA test sonuçlarına göre 15 paratüberküloz ile enfekte ve kontrol grubu olarak 15 antikör negatif sağlıklı sığır serumu kullanıldı. Haptoglobin ve seruloplazmin analizi, sırasıyla Skinner ve ark. (11) ve Colombo ve Ricterich (12) tarafından bildirilen yöntemlere göre spektrofotometrik olarak yapıldı. Serum amiloid A (SAA) seviyeleri bir ELISA kiti (Tridelta®, İrlanda) ile ölçüldü. Alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), total protein, üre, kreatinin ve demir düzeyleri ticari test kiti (Biolabo®, Fransa) kullanılarak kolorimetrik olarak (Epoch®, Biotek, ABD) ölçüldü.

2.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS yazılım programı (Version 20, Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı. Yapılan Kolmogorov-Smirnov normalite testi sonucunda gruplar normal dağıldığı için grupların karşılaştırılmasında Student-T testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Paratüberkülozlu sığırlar ile kontrol grubundaki hayvanlar karşılaştırıldığında haptoglobin, SAA (P<0.001), üre (P<0.05), seruloplazmin, kreatinin düzeylerinin (P<0.01) ve bunun yanı sıra ALP ve GGT aktivitesinin (P<0.01) arttığı, albümin ve total protein düzeyinin (P<0.01) ise azaldığı belirlendi. Demir düzeyi kontrol grubuna göre azalmakla beraber istatistiksel olarak anlamsız tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1: Paratüberkülozlu ve klinik olarak sağlıklı sığırlarda biyokimyasal parametre düzeyleri

Parametreler	Kontrol (n=15)	Enfekte Grup (n=15)	P
Haptoglobin (g/L)	0.066±0.007	0.152±0.006	P<0.001
Serum Amiloid A (µg/mL)	21.31±1.31	34.78±2.57	P<0.001
Seruloplazmin (mg/dL)	16.54±1.03	24.92±1.32	P<0.01
Albümin (g/dL)	3.48±0.07	2.85±0.06	P<0.01
Total Protein (g/dL)	6.89±0.18	4.91±0.19	P<0.01
ALP (U/L)	32.74±1.19	51.68±2.03	P<0.01
GGT (U/L)	30.28±1.66	40.36±1.62	P<0.01
Üre (mmol/L)	7.21±0.27	8.35±0.30	P<0.05
Kreatinin (µmol/L)	99.22±3.38	119.41±3.60	P<0.01
Demir (µg/dL)	101.94±2.68	96.73±2.80	NS

ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama-glutamil transferaz, NS: Önemsiz

4. Tartışma ve Sonuç

Doku hasarının nonspesifik belirteci olan AFP'ler, hastalık şiddetini belirlemenin yanı sıra tanı, ayırıcı tanı ve prognozu belirlemede kullanılan önemli belirteçlerdir (13,14). AFP'lerin bazılarının kan düzeyi artarken, bazılarının ise azalmaktadır (7,9). Çalışmada da haptoglobin, SAA ve

seruloplazmin konsantrasyonunun arttığı, albümin düzeyinin ise azaldığı belirlendi.

Ruminantlarda önemli bir AFP olan haptoglobin sağlıklı hayvanlarda çok düşük konsantrasyonda bulunurken, birçok bakteriyel, viral, paraziter ve yangısal hastalıkta düzeyinin arttığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (15-21). Sığırlarda önemli olan diğer bir AFP SAA olup uyarımı takiben 4 saat içerisinde artmaya başlar ve 24-48 saat içerisinde pik seviyeye ulaşır (22). Yapılan çalışmalarda SAA'nın bakteriyel enfeksiyonlarda (23-25), viral enfeksiyonlarda (26,27), paraziter enfeksiyonlarda (15,28), operasyonlardan sonra (29) arttığı ortaya konulmuştur. Sığırlarda orta derecede önemli olan ve enfeksiyon varlığının bir indikatörü olarak kabul edilen seruloplazmin, polimorfonükleer lökosit hücrelerine etki ederek, hücrelerin fagositik ve antimikrobiyal gücünün artmasının yanı sıra oluşan oksijen radikallerinin etkisini azaltma ile hücreleri oksidatif hasara karşı korumaktadır (14,30). Hayvan sağlığının bir belirteci olarak değerlendirilen seruloplazminin diagnostik kullanımının olabileceği de bildirilmiştir (7,31). Doğal enfekte paratüberkülozisli Saanen keçilerinde yapılan bir çalışmada SAA, haptoglobin, fibrinojen ve hepsidin düzeyinde artış olduğu ve paratüberkülozun teşhisini desteklemede belirtilen parametrelerin kullanılabilmesi bildirilmektedir (25). İlave olarak paratüberkülozisli sığırlarda yapılan başka bir çalışmada ise SAA, haptoglobin, C-reaktif protein ve seruloplazmin düzeyinin arttığı, albümin ve total protein düzeyinin ise azaldığını rapor etmişlerdir (31). Yine fokal, multifokal ve yaygın lezyonu olan paratüberküloz ile enfekte sığırlarda yapılan başka bir çalışmada AFP düzeyinin arttığı ve AFP'lerin hastalığın teşhisinde potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabilmesi bildirilmektedir (32). Çalışmada da paratüberkülozlu sığırlar ile kontrol grubundaki hayvanlar karşılaştırıldığında haptoglobin, SAA, seruloplazmin düzeyinin arttığı belirlendi. Bu artışın muhtemelen fagositik hücrelerdeki aktivite artışı ve oluşan doku hasarına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Karaciğerde sentezlenen; taşıma, onkotik basınç sağlama vb. birçok fonksiyonu bulunan albümin; anoreksi, karaciğer, böbrek bozuklukları ve bağırsak malabsorpsiyonu durumunda azalmaktadır (8,33). Ayrıca albümin katabolizmasının doku hasarı ve yangısal durumlarda arttığı ve sonuçta serum düzeyinin de azaldığı bildirilmiştir (9,34). Paratüberküloz ile enfekte sığırlarda yapılan bir çalışmada total protein ve albümin miktarının azaldığı (31), paratüberkülozisli develerde yapılan başka bir çalışmada da albümin düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (35). İlave olarak paratüberkülozlu koyunlarda yapılan başka bir çalışmada ise total protein, albümin, kalsiyum ve magnezyum seviyelerinin klinik ve subklinik hastalıklı gruplarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (36). Yine

Kızıl ve Çeribaşı (37) tarafından paratüberkülozisli koyunda yapılan başka bir çalışmada serum total protein, albümin, kalsiyum ve magnezyum düzeyleri düşük olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da albümin ve total protein konsantrasyonlarının azalması muhtemelen enfeksiyona bağlı olarak gelişen doku hasarı, yangı sonucu artan albümin katabolizması veya bağırsaklardaki şiddetli doku hasarı sonucu oluşan malabsorpsiyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Kolestasis, akut hepatik nekroz ve böbrek yetersizliklerinde GGT aktivitesinin, kolestasis, kemik oluşumu ve onarımı, hepatobiliyer dolaşımın bozulduğu olgular, endojen/ekzojen glukokortikoidler ve stres durumunda ise ALP aktivitesinin arttığı ifade edilmektedir (33,38). Paratüberküloz ile enfekte develerde yapılan bir çalışmada toplam protein, albümin ve glukoz değerlerinde önemli bir azalma, aspartat transaminaz (AST), alanin aminotransaminaz (ALT), ALP, GGT ve glutamik asit dehidrojenaz aktivitelerinde ise artış olduğu bildirilmiştir (35). Kızıl ve Çeribaşı (37) tarafından paratüberkülozisli koyunda yapılan başka bir çalışmada ise laktat dehidrojenaz, AST, ALT ve ALP aktivitesi, glukoz, total bilirubin ve kolesterol düzeylerinin normal referans aralıklar içerisinde olduğu bildirildi. Çalışmada da ALP ve GGT aktivitesi artmış olup bu artış muhtemelen hastalığın karaciğer fonksiyonlarını etkilemesine ve/veya hastalıktan dolayı oluşan strese bağlı olabilir. Serum üre ve kreatinin renal fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanılan parametrelerdir (38). Enfeksiyon ve iştahsızlık durumlarında protein katabolizmasında bir artış oluşmakta ve bu durum serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarında bir artışa neden olmaktadır (39). Ayrıca enfeksiyonlarda gelişen sistemik yangıya bağlı olarak da böbreklerde perfüzyon azalmakta, böbreklerin beslenmesi ve fonksiyonları bozulmaktadır (40). Çalışmada da serum üre ve kreatinin düzeylerinde artış yaşanmış olup bu durum protein katabolizmasındaki artıştan veya hastalığa bağlı sistemik yangı sonucu böbrek fonksiyonlarının etkilenmesinden kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, elde edilen bulguların paratüberkülozisin teşhisine katkı sağlayacağı, haptoglobin ve SAA'nın hastalığın teşhisinde yardımcı parametre olarak kullanılabilirlikleri ve bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Baumgartner W and Khol JL. Paratuberculosis (Johne's disease) in ruminants- an ongoing story. Slovenian Veterinary Research 2016; 43: 5-10.
2. Constable PD, Hinckliff KW, Done SH, Grunberg W. Veterinary Medicine. Eleventh Edition. London: W.B. Saunders Company, 2017; p.1591-1593.
3. Hasonova L and Pavlik I. Economic impact of paratuberculosis in dairy cattle herds: a review. Veterinarni Medicina 2006; 51: 193-211.
4. Civelek T. Süt sığırlarında paratüberküloz. Kocatepe Veterinary Journal 2017; 10: 29-32. doi: 10.5578/kvj.35300.

5. Osterstock JB, Sinha S, Seabury CM, Cohen ND. Effect of classifying disease states in genetic association studies for paratuberculosis. *Preventive Veterinary Medicine* 2010; 95: 41-49. doi: 10.1016/j.prevetmed.2010.03.005.
6. Mecitoğlu Z ve Demir G. Sığırlarda paratüberkülozun tanısına ilişkin problemler. *Journal of Research in Veterinary Medicine* 2012; 1: 19-23.
7. Tothova C, Nagy O, Kovac G. Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: A review. *Veterinari Medicina* 2014; 59: 163-180. doi: 10.17221/7478-VETMED.
8. Merhan O, Bozukluhan K. Acute phase response and some acute phase proteins in animals. Yıldız G, Baran MS, Kaplan O, Durna Aydın Ö. eds. In: *Current Multidisciplinary Studies in Veterinary Medicine I*. Ankara: Iksad Publishing House; 2022; pp. 3-33.
9. Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research* 2004; 35: 163-187. doi: 10.1051/vetres:2004002.
10. Bozukluhan K, Merhan O. Clinical significance of some acute phase proteins in cattle. Kükürt A, Gelen V. eds. In: *Cattle Diseases-Molecular and Biochemical Approach*. London: IntechOpen, 2022; pp.1-13.
11. Skinner JG, Brown RA, Roberts L. Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Veterinary Record* 1991; 128: 147-149. doi: 10.1136/vr.128.7.147.
12. Colombo JP and Richterich R. Zur bestimmung des caeruloplasmin im plasma [on the determination of ceruloplasmin in plasma]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1964; 94: 715-720.
13. Murata H, Shimada N, Yoshioka M. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Veterinary Journal* 2004; 168: 28-40. doi: 10.1016/S1090-0233(03)00119-9.
14. Ceciliani F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H. Acute phase proteins in ruminants. *Journal of Proteomics* 2012; 75: 4207-4231. doi: 10.1016/j.jprot.2012.04.004.
15. Merhan O, Bozukluhan K, Gokce HI. Acute phase proteins and biochemical and oxidative stress parameters in Hypoderma spp. infested cattle. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* 2017; 68: 535-540. doi: 10.12681/jhvms.16049.
16. Merhan O, Yılmaz V, Bozukluhan K, Maraşlı Ş, Ögün M. Investigation of some acute phase proteins and antioxidant/oxidant system in infected sheep with bluetongue virus disease. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques* 2022; 7: 259-264. doi: 10.31797/vetbio.1063406.
17. Merhan O, Bozukluhan K, Çelebi Ö, Ögün M, Atakişi E, et al. Levels of acute phase protein and some biochemical parameter in cattle infected with *Mycobacterium bovis*. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine Erciyes University* 2017; 14: 101-105.
18. Kaya S, Merhan O, Kacar C, Colak A, Bozukluhan K. Determination of ceruloplasmin, some other acute phase proteins, and biochemical parameters in cows with endometritis. *Veterinary World* 2016; 9: 1056-1062. doi: 10.14202/vetworld.2016.1056-1062.
19. Bozukluhan K, Merhan O, Özcan A, Gökçe Hİ, Gökçe G: *Toxocara vitulorum* ile doğal enfekte buzağularda serum haptoglobin düzeyi, oksidatif belirteçler ve bazı biyokimyasal parametrelerin düzeyinin belirlenmesi. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2017; 64: 75-79. doi: 10.1501/Vetfak_0000002778.
20. Bozukluhan K, Merhan O, Kiziltepe S, Ergin Egritag H, Akyuz E, et al. Determination of haptoglobin, some biochemical and oxidative stress parameters in calves with pneumonia. *Fresenius Environmental Bulletin* 2021; 30: 9485-9489.
21. Kırbaş A, Kaman R, Merhan O, Bozukluhan K, Değirmençay S, et al. Evaluation of acute phase response and oxidative damage in sheep naturally infected with *Streptococcus pluranimalium* using haptoglobin, nitric oxide, and malondialdehyde levels. *Fırat University Veterinary Journal of Health Sciences* 2021; 35: 145-150.
22. Trela M, Domanska D, Witkowska-Piłaszewicz O. Diagnostic use of serum amyloid A in dairy cattle. *Agriculture* 2022; 12: 459. doi: 10.3390/agriculture1204045.
23. Bozukluhan K, Merhan O, Büyük F, Çelebi Ö, Gökçe G. Brusellozisli sığırlarda bazı akut faz proteinlerin düzeyinin saptanması. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2016; 63: 13-16. doi: 10.1501/Vetfak_0000002703.
24. Bozukluhan K, Merhan O, Ogun M, Kurt B, Cihan M, et al. Investigation of haptoglobin, serum amyloid A, and some biochemical parameters in calves with omphalitis. *Veterinary World* 2018; 11: 1055-1058. doi: 10.14202/vetworld.2018.1055-1058.
25. Sevgisunar NM and Şahinduran Ş. Evaluation of some acute phase proteins, cytokines and hepcidin levels in naturally infected Saanen goats with paratuberculosis. *MAKU Journal of Health Science Institute* 2021; 9: 29-37. doi: 10.24998/maeusabed.996891.
26. Merhan O, Bozukluhan K, Kiziltepe S, Gokce HI. Investigation of levels of haptoglobin, serum amyloid A, ceruloplasmin and albumin in cattle with foot-and-mouth disease. *Israel Journal of Veterinary Medicine* 2017; 72: 14-17.
27. Bozukluhan K, Merhan, O, Gökçe Hİ, Ögün M, Atakişi E, et al. Determination of some acute phase proteins, biochemical parameters and oxidative stress in sheep with naturally infected sheeppox virus. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2018; 24: 437-441. doi: 10.9775/kvfd.2017.19167.
28. Kırmızıgül AH, Erkiş EE, Merhan O, Ögün M, Ölmez N, ve ark. *Babesia canis* ile enfekte köpeklerde serum amiloid A, haptoglobin, seruloplazmin ve albumin seviyeleri. *Kocatepe Veteriner Dergisi* 2020; 13: 219-223. doi: 10.30607/kvj.670744.
29. Bozukluhan K ve Gökçe Hİ. Retikuloeritonitis travmatika ve retikuloerikarditis travmatika'lı sığırlarda bazı akut faz proteinlerin araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2007; 4: 107-113.
30. Cerone SI, Sansinanea AS, Streitenberger SA, Garcia MC, Auza NJ. Cytochrome c oxidase, Cu, Zn-superoxide dismutase, and ceruloplasmin activities in copper-deficient bovines. *Biological Trace Element Research* 2000; 73: 269-278. doi: 10.1385/BTER:73:3:269.
31. Duran U and Cenesiz S. Determination of acute phase protein levels in cattle with paratuberculosis. *International Journal of Advances in Science, Engineering and Technology* 2019; 46-49.
32. Espinosa J, de la Morena R, Benavides J, Garcia-Pariente C, Fernandez M, et al. Assessment of acute-phase protein response associated with the different pathological forms of bovine paratuberculosis. *Animals (Basel)* 2020 10:1925. doi: 10.3390/ani10101925.
33. Russell KE, Roussel AJ. Evaluation of the ruminant serum chemistry profile. *The Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice* 2007; 23: 403-426. doi: 10.1016/j.cvfa.2007.07.003.
34. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reactant and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2005; 6: 1045-1056. doi: 10.1631/jzus.2005.B1045.

35. El-Deeb WM, Fouda TA, El-Bahr SM. Clinico-biochemical investigation of paratuberculosis of dromedary camels in Saudi Arabia: proinflammatory cytokines, acute phase proteins and oxidative stress biomarkers. *Pakistan Veterinary Journal* 2014; 34: 484-488.
36. Balikci E, Gurdogan F. Some biochemical parameters and oxidative stress biomarkers in sheep with paratuberculosis. *Medycyna Weterynaryjna* 2015; 71: 679-682.
37. Kızıl Ö ve Çeribaşı S. Paratüberkülozisli bir koyunda serum biyokimyası ve patolojik bulgular. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi* 2010; 24: 163-166.
38. Tennant BC, Center SA. Hepatic function. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. eds. In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. New York: Academic Press, 2008; pp.379-412.
39. Gokce HI and Woldehiwet Z. The effects of *Ehrlichia* (Cytoecetes) phagoctytophila on the clinical chemistry of sheep and goats. *Journal of Veterinary Medicine. Series B* 1999; 46: 93-103. doi: 10.1111/j.0931-1793.1999.00210.x.
40. Aral H. Laboratory in diagnosis and monitoring of systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *European Journal of Basic Medical Sciences* 2015; 5: 10-20. doi: 10.15197/sabad.2.5.02.