

Brusellozisli sığırlarda bazı akut faz proteinlerin düzeyinin saptanması

Kadir BOZUKLUHAN¹, Oğuz MERHAN², Fatih BÜYÜK³, Özgür ÇELEBİ³, Gürbüz GÖKÇE¹

Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı; ²Biyokimya Anabilim Dalı; ³Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kars - Türkiye.

Özet: Bu çalışmanın amacı brusella ile enfekte sığırlarda, bazı akut faz protein düzeylerinin belirlenmesi ve diagnostik önemlerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla çalışmada 20 adet brusella ile enfekte ve 10 adet sağlıklı hayvan kullanıldı. Hayvanların *V. jugularis*'inden antikoagülsüz tüplere kan örnekleri toplandı. Kan örnekleri -20 °C de saklandı. Hazırlanan serum örnekleri haptogloblin (Hp), albümin ve seruloplazmin ölçümlerinde kullanıldı. Yapılan analiz sonucunda brusella ile enfekte sığırlar ile kontrol grubundaki hayvanlar karşılaştırıldığında Hp ve seruloplazmin değerlerinin kontrol grubuna göre konsantrasyonunun yükseldiği, albümin değerinin ise kontrol grubuna göre konsantrasyonunun düştüğü belirlendi. Sonuç olarak; yapılan bu çalışmada brusella ile enfekte hayvanlarda akut faz yanıtın oluştuğu ve bunun sonucu olarak Hp ve seruloplazmin sentezinin arttığı, albümin sentezinin ise düştüğü belirlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Akut faz proteinler, brusellozis, sığır.

Determination of some acute phase proteins level in cattle with brucellosis

Summary: The aim of the present study was to determine concentrations of some acute phase proteins (APP) and to investigate their diagnostic importance in cattle with brucellosis. For this purpose 20 cattle with brucellosis as working group and 10 healthy cattle as control group were used. Blood samples were collected from *Jugular vein* in tubes without anticoagulant. Blood samples were then centrifuged and the acquired serum samples were stored at -20 °C until future use. Samples were used for determine of concentration of haptoglobin (Hp), ceruloplasmin and albumin. Result of the present study indicated that the concentrations of positive APP including Hp, ceruloplasmin were significantly increased, and albumin concentration was significantly decreased in cattle with brucellosis when compared with healthy ones. In conclusion; in this study in animals infected with brucella occurs acute phase response and as a result Hp and ceruloplasmin synthesis increased while albumin synthesis is determined decreased.

Key words: Acute phase proteins, brucellosis, cattle.

Giriş

Brusellozis çiftlik hayvanlarında abort, infertilite ve çeşitli organlarda kronik yangılarla karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır (18). Hastalığın etkeni Gram negatif, hareketsiz, sporsuz, fakültatif intrasellüler bir bakteridir. İnsan ve hayvanlarda hastalık yapan *Brucella* etkenleri sığırlarda *Brucella abortus*, koyun ve keçilerde *Brucella melitensis*, domuzlarda ise *Brucella suis*'dir (20,22,38). Hastalık dünyada yaygın olup başta gelişmekte olan ülkeler (20,35) olmak üzere Asya, Afrika'da sahra çölünün güney kısımları, bazı Latin Amerika, Orta Doğu, Akdeniz ve Kuzey Doğu Avrupa ülkelerinde endemik olarak seyretmektedir (20,21). Zoonoz olması nedeniyle veteriner hekimler, hayvan bakıcıları ve yetiştiricileri, kasaplar ve çobanlar gibi meslek gruplarında risk arz etmektedir (32). Mikroorganizma sindirim sistemi, konjunktival mukoza, respiratorik sistem, deri yolu ile alındıktan sonra bölgesel lenf yumrularına sonra da lenf ve kan

yoluyla dalak, karaciğer, kemik iliği, meme, merkezi sinir sistemi ve ürogenital organlara taşınmaktadır (3,33). Brusellozis multisistemik bir hastalık olmasına karşın sığırlarda en sık rastlanan semptomlar abort, metritis, süt veriminde azalma, zayıf ve/veya ölü buzağı doğumu, infertilite, ateş, anoreksi; boğalarda orşitis, epididimitis, skrotal kesede akut ağrı, şişkinlik ve testislerde atrofidir. (7,25). Hastalığın teşhisi atık fetuslardan alınan marazi maddeler, süt, plasenta, vajinal sıvıdan bakteri izolasyonu ve kan serumunun serolojik muayenesi (Rose Bengal Plate Test (RBPT), Serum Aglutinasyon Test (SAT) vb.) ile yapılmaktadır (2).

Akut faz proteinler (AFP) yangı, doku hasarı, enfeksiyon ve neoplastik büyüme gibi akut faz yanıtı (AFY) neden olan uyarımlara cevap olarak karaciğer tarafından sentezlenen proteinlerdir (23). Enfeksiyöz ajanları elimine etmek, organizmayı daha ileri yaralanmalardan korumak, organizma için zararlı molekülleri ve

kalıntıları temizleyerek organizmanın normal fonksiyonuna dönmesi için gerekli onarım sürecini aktive edip homeostazisi yeniden sağlama gibi fonksiyonları bulunmaktadır (15,16,23). AFP'lerin sentezi ve salgılanması karaciğer tarafından yapılarak, yangı mediyatörleri (sitokinler; interlökin 1(IL1), interlökin 6 (IL6) ve α -tümör nekrozis faktör (α -TNF), glukokortikoidler vb.) tarafından düzenlenmektedir (16,23).

Akut faz yanıt sırasında AFP'lerin bir kısmının kan konsantrasyonu artarken, bazılarınınki düşmektedir. Konsantrasyonu artanlar pozitif AFP (haptogloblin (Hp), serum amiloid A (SAA) ve C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, α 1-asit glikoprotein (α 1-AGP) ve seruloplazmin), azalanlar ise negatif AFP (albumin, transferin) olarak adlandırılmaktadır (10,23).

Kan konsantrasyonları hayvan türlerine göre değişmekle beraber genel olarak uyarımdan sonraki 4-6 saat içerisinde artmaya başlamakta 24-48 saat içerisinde pik yaparak 4-7 gün içerisinde dereceli olarak normal seviyelerine düşmektedirler. Ancak uyarımın devam ettiği kronik olgularda kan konsantrasyonu düşmemekte ve yüksek seyretmektedir (16,23). Günümüzde bilinen birçok AFP olmakla beraber sığırlar için önemli olanlar Hp, SAA, fibrinojen, α 1-AGP ve son zamanlarda belirlenen inter alpha trypsin inhibitor heavy chain (ITI4) yer almaktadır (23,24). Yapılan çalışmalarda AFP'lerin bakteriyel ve viral enfeksiyonların ayırıcısında, klinik ve subklinik hastalıkların ayırıcı tanısında, hasta hayvanların prognozunu belirlemede ve hastaların takibinde kullanılabileceği ortaya konulmuştur (16,23,34).

Brusellozis, birçok organ ve sistemi etkileyen kronik seyirli enfeksiyöz bir hastalıktır. Dolayısıyla hastalığa karşı oluşan AFY'ye bağlı olarak AFP düzeylerinde artış veya azalışa neden olabilmektedir. Bruselloziste AFP'lerle ilgili olarak beşeri hekimlikte birçok çalışma yapılmasına karşın (4,38) veteriner hekimlikte ise brusellozisli sığırlarda AFP ile ilgili kısıtlı literatür bilgiye rastlanılmakta olup bu çalışmalardan birinde Hp'nin önemsiz, SAA'nın ise önemli düzeyde arttığı bildirilmiştir (27). Bu çalışma ile elde edeceğimiz veriler brusellozisli sığırlarda patogenezin aydınlatılmasını ve hastalığın veteriner hekimler tarafından daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Materyal ve Metot

Hayvan materyali: Araştırmamız Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu 2014-80 sayılı raporu uyarınca yürütüldü. Çalışmanın materyalini, Kars ili ve ilçelerine ait işletmelerde brusellozis benzeri semptomlara sahip (abort, süt veriminde azalma, infertilite, ateş vb.) 20 sığır (çalışma grubu) ve klinik olarak sağlıklı 10 sığır (kontrol grubu) olmak üzere toplam 30 hayvan oluşturdu. Hayvanların tümü aynı yaş aralığında (3-5 yaş) olup, benzer bakım ve

beslenmeye tabi tutulan hayvanlardan seçildi. Kontrol grubuna ait hayvanların hiçbirisinde iştah kaybı, halsizlik ve abort vb. semptomlar saptanmazken, klinik muayene bulgularında (vücut ısısı, solunum, nabız sayısı vb.) normal değerler saptandı. Çalışmada kullanılan her iki grupta brusellaya karşı aşılammamış hayvanlardan oluşmaktaydı. Sığırların *V. jugularis*'inden alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dk santrifüj edildikten sonra serum örnekleri analiz yapılmaya kadar -20 °C'de saklandı.

Brusella antikorlarının tesbiti: Serum örneklerinde brusella antikorlarının varlığı Rose Bengal Plate Test (RBPT) ve Serum Aglutinasyon Test (SAT) ile araştırıldı. Testlerde kullanılan antijen Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü'nden temin edildi. RBPT ve SAT testleri Alton ve ark. (1) tarafından bildirilen yöntemle göre yapıldı. RBPT testinde, temiz bir lam üzerinde 25 μ l antijen eşit miktarda serum ile muamele edildi ve 4 dk içerisinde oluşan aglutinasyon (kümeleşme) pozitif reaksiyon olarak değerlendirildi. SAT testinde, 0,5 ml brusella SAT antijeninden 1:10 ile 1:320 arası iki katlı seri dilüsyonları hazırlanmış serum örnekleri üzerine eklendi ve 37 °C'de bir gece inkübasyona bırakıldı. Tüp dibindeki dantela tarzı oluşum aglutinasyon olarak değerlendirildi ve pozitif kabul edildi. Her iki test de pozitif ve negatif brusella kontrol serumları eşliğinde çalışıldı. RBPT'de (++) ve üzeri, SAT'da ise 1:40 ve üzeri dilüsyonlarda aglutinasyona sahip serum örnekleri brusella antikorları yönünden pozitif olarak değerlendirildi.

AFP'lerin tesbiti: Serumda spektrofotometrik olarak seruloplazminin Colombo ve Richterich (8), haptogloblin Skinner ve ark. (30) bildirdiği yöntemlerle, albumin düzeyi ise ticari test kiti (DDS, Türkiye) kullanılarak kolorimetrik olarak belirlendi.

İstatistik analizler: Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 16.2 kullanılmıştır. Analizlerde grupların normal dağılım gösterme durumu Kolmogorov-Smirnov testi yapılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren bağımsız grupların karşılaştırılmasında Student's T-testi, normal dağılım göstermeyen Hp ve albuminin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır (31).

Bulgular

RBPT ve SAT bulguları: Çalışma grubuna ait 20 sığır serum örneğinin tümü RBPT ile (+++++) pozitif reaksiyon verirken ve SAT ile örneklerin tümünde 1:320 titrede brusella antikoruna saptandı. Kontrol grubundaki 10 sığıra ait serum örneklerinin tümü RBPT ile negatif saptanırken, SAT ile 1:10 ve daha düşük titrede brusella için spesifik olmayan antikor saptandı.

AFP bulguları: Brusella ile enfekte sığırlar ve kontrol grubundaki hayvanlar karşılaştırıldığında Hp, ($P<0,05$) ve seruloplazmin ($P<0,05$) değerlerinin kontrol grubuna göre konsantrasyonunun yükseldiği, albumin

($P<0,05$) değerinin ise kontrol grubuna göre konsantrasyonunun düştüğü belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik olarak sağlıklı ve Brusellozisli hayvanlarda akut faz proteinlerin ortalama değerleri ve standart hataları ($X\pm SE$).

Table 1. Mean values and standart errors of acute phase proteins in clinically healthy and animals with Brucellosis.

Akut Faz Proteinler	Kontrol	Hasta	P
Haptoglobin (g/L)	0,052 $\pm$ 0.01	0,076 $\pm$ 0.03*	$P<0,05$
Seruloplazmin (mg/dl)	11,99 $\pm$ 2.63	14,92 $\pm$ 3.96*	$P<0,05$
Albümin (g/dl)	3,27 $\pm$ 0.73	2,60 $\pm$ 0.66*	$P<0,05$

*Aynı satırdaki değerler arasındaki fark önemlidir ($P<0.05$)

Tartışma ve Sonuç

Brusellozis evcil hayvanlarda birçok organ ve sistemi etkileyen kronik seyirli enfeksiyöz bir hastalıktır (18). Yapılan bir çalışmada ALT, AST, GGT gibi karaciğer fonksiyon testleri olarak kullanılan enzimlerin brusellozisli sığırlarda arttığı ve karaciğerde yangı ile birlikte fonksiyonel bozukluğun geliştiği bildirilmiştir (39).

Yangı, doku hasarı, enfeksiyon AFY'ye neden olmakta bu yanıt sonucunda da karaciğerde AFP'ler sentezlenmektedir. Enfeksiyöz ya da nonenfeksiyöz kökenli olarak gelişen AFP'lerin bazılarının kan konsantrasyonu artarken bazılarının ise azalmaktadır (16,23). Yapılan bu çalışmada yukarıdaki ifadeleri doğrular nitelikte Hp ve seruloplazmin konsantrasyonunun yükseldiği, albümin konsantrasyonunun ise düştüğü belirlenmiştir.

Haptoglobin α ve β olmak üzere iki alt üniteden oluşur. Sağlıklı sığırların serumunda Hp bulunmamakta veya çok az düzeyde (0,1 mg/ml) bulunmaktadır (12). Hp'nin fonksiyonları arasında, hemoglobin ile kompleks oluşturarak demir (Fe) kaybının önlenmesi (17) ve dolaylı olarak bakteriyostatik etki göstermesi sayılabilir (6). Birçok türde çalışılan önemli bir AFP olan Hp; mastitis, pnömoni, enteritis, peritonitis, endokarditis, endometritis, viral veya bakteriyel solunum sistemi enfeksiyonu gibi doğal ve deneysel birçok hastalıkta konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (11,14,27,37). Beşeri hekimlikte yapılan çalışmalarda ise brusella ile enfekte insanlarda CRP konsantrasyonunun kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (4,38). Veteriner hekimlikte ise brusella ile enfekte sığırlarda Hp ve SAA konsantrasyonu ile kısıtlı literatür bilgiye rastlanılmakta olup, bunlardan birinde SAA'nın kan konsantrasyonu önemli derecede artarken, Hp konsantrasyonu önemsiz olarak bildirilmiştir (27). Yapılan bu çalışmada ise Hp konsantrasyonunun brusella ile enfekte sığırlarda kontrol grubuna oranla önemli derecede arttığı belirlendi. İki çalışma arasındaki bu farklılığın nedeni incelemeye tabii tutulan hayvanlarda enfeksiyon sonrası gelişen doku hasarının boyutuyla ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Seruloplazmin tek bir polipeptit zincirinden oluşan α -2 globulindir. Sığırlarda Hp ve SAA'ya göre daha az kullanılan seruloplazmin enfeksiyon varlığının bir indikatörü olarak kabul edilmektedir (9,13). Sığır (29) ve koyunlarda (28) yapılan çalışmalarda seruloplazmin konsantrasyonunun doğum esnasında fiziksel stres ve travmaya bağlı olarak önemli düzeyde arttığı ve bu artışın uterus involusyonu ve bakteriyel kontaminasyondan ileri gelebileceği bildirilmektedir. Ayrıca Ulutaş ve ark. (37) yaptığı bir çalışmada miks helmint enfeksiyonlu keçilerde seruloplazmin düzeyinin önemsiz düzeyde arttığını bildirmiştir. İlave olarak Salmonella ile enfekte buzağılarda yapılan başka bir çalışmada da seruloplazmin düzeyinin ilk 3 günde artarak 4. günde en yüksek konsantrasyona ulaştığı bildirilmiştir (19). Bu çalışmada diğer bulgulara (19,28,29,37) paralel olarak seruloplazmin düzeyi kontrol grubuna göre brusella ile enfekte sığırlarda önemli düzeyde arttığı saptanmıştır.

Negatif bir AFP olan albüminin, AFY sırasında serum veya plazma konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir (16,26). Albüminin serum seviyesi açlık, karaciğer bozukluğu, bağırsak malabsorbsiyonları durumunda etkilenmektedir (5,26). Bu çalışmada da albümin düzeyi kontrol grubuna oranla önemli düzeyde azalmış olup, bu durumun gelişen AFY'ye bağlı olarak ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hayvanda gelişen anoreksiden ileri gelebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak yapılan bu çalışmada brusellozisli hayvanlarda AFY'nin oluştuğu ve bunun sonucu olarak Hp, seruloplazmin sentezinin arttığı, albüminin ise sentezinin azaldığı belirlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen bulguların sığırlarda brusellozisin enfeksiyon mekanizmasının aydınlatılması ve tanısına katkı sağlayacağı ve bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Alton GG, Jones ML, Angus RD, Verger JM (1988): *Techniques for the brucellosis laboratory*. INRA Publications, Paris, France.
2. Aydın N, İzgür M, Diker KS, Yardımcı H, Esendal ÖM, Parcıkoğlu J, Akan M (2006): *Veteriner Mikrobiyoloji*. İlke Emek Yayınevi Yayınları, Ankara.
3. Baldwin, CL, Winter, AJ (1994): *Macrophages and Brucella*. Immunol Ser, **60**, 363-380.
4. Bayraktar M, Bayraktar N, Bayındır Y, Durmaz R (2005): *Brusellozlu hastalarda serum C reaktif protein, demir ve ferritin düzeylerinin tanı ve izlemdeki değeri*. ANKEM Derg, **19**, 61-63.
5. Bozokluhan K, Gökçe Hİ (2007): *Retikulooperitonitis travmatika ve retikulooperikarditis travmatika'lı sığırlarda bazı akut faz proteinlerin araştırılması*. Erciyes Üniv Vet Fak Derg, **4**, 107-113.
6. Bullen JJ (1981): *The significance of iron in infection*. Rev Infect Dis, **3**, 1127-1138.

7. **Campero CM, Ladds PW, Hoffmann D, Duffield B, Watson D, Fordyce G** (1990): *Immunopathology of experimental Brucella abortus strain 19 infection of the genitalia of bulls*. Vet Immunol Immunopathol, **24**, 235-246.
8. **Colombo JP, Richterich R** (1964): *Zur bestimmung des caeruloplasmin im plasma (on the determination of ceruloplasmin in plasma)*. Schweiz Med Wochenschr, **94**, 715-720.
9. **Conner JG, Eckersall PD, Wiseman A, Bain RK, Douglas TA** (1989): *Acute phase response in calves following infection with Pasteurella haemolytica, Ostertagia ostertagia and endotoxin administration*. Res Vet Sci, **47**, 203-207.
10. **Çoşkun A, Şen İ** (2011): *Sığırlarda akut faz proteinleri ve klinik kullanım alanları*. Sağlık Bilimleri Dergisi, **20**, 240-246.
11. **Eckersall PD, Bell R** (2010): *Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine*. Vet J, **185**, 23-27.
12. **Eckersall PD, Conner JG** (1988): *Bovine and canine acute phase proteins*. Vet Res Commun, **12**, 169-178.
13. **Fagliari JJ, Mcclenahan D, Evanson OA, Weiss DJ** (1998): *Changes in plasma protein concentrations in ponies with experimentally induced alimentary laminitis*. Am J Vet Res, **59**, 1234-1237.
14. **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 Ser B, **50**, 183-190.
15. **Gruys E, Obwolo MJ, Toussaint M** (1994): *Diagnostic significance of the major acute phase proteins in veterinary clinical chemistry: a review*. Vet Bull, **64**, 1009-1018.
16. **Gruys E, Toussaint MJM, Niewald TA** (2005): *Acute phase reaction and acute phase proteins*. J Zhejiang Univ Sci, **11**, 1045-1056.
17. **Isaac KQ** (2008): *Haptoglobin, inflammation and disease*. Trans R Soc Trop Med Hyg, **102**, 735-742.
18. **Kuyucuoğlu Y** (2011): *Brusella hastalığı*. Kocatepe Veteriner Dergisi, **4**, 57-64.
19. **Murata H, Shimada N, Yoshioka M** (2004): *Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview*. Vet J, **168**, 28-40.
20. **Neta AVC, Mol JPS, Xavier MN, Paixao TA, Lage AP, Santos RL** (2010): *Pathogenesis of bovine brucellosis*. Vet J, **184**, 146-155.
21. **Nicoletti P** (2010): *Brusellosis: past, present and future*. Prilozi, **31**, 21-32.
22. **Nisbet C, Yarım GF, Çiftci A, Çenesiz S, Çiftci G** (2007): *Investigation of serum nitric oxide and malonaldehyde levels in cattle infected with Brucella abortus*. Ankara Üniv Vet Fak Derg, **54**, 159-163.
23. **Petersen HH, Nielsen JP, Heegard PMH** (2004): *Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry*. Vet Res, **35**, 163-187.
24. **Pineiro M, Andres M, Iturralde M, Carmona S, Hirvonen J, Pyörälä, S, Heegard PMH, Tjørneoj K, Pineiro A** (2004): *ITIH4 (Inter AlphaTrypsin Inhibitor Heavy Chain 4) is a new acute phase protein isolated from cattle during experimental infection*. Infec Immun, **72**, 3777-3782.
25. **Poester FP, Samartino LE, Santos RL** (2013): *Pathogenesis and pathobiology of brucellosis in livestock*. Rev Sci Tech Off Int Epiz, **32**, 105-115.
26. **Roussel AJ, Whitney MS, Cole D** (1997): *Interpreting a bovine serum chemistry profile: Part: 1*. Vet Med, **92**, 551-558.
27. **Sharifiyazdia H, Nazifi S, Nikseresht K, Shahriari R** (2012): *Evaluation of serum amyloid A and haptoglobin in dairy cows naturally infected with brucellosis*. J Bacteriol Parasitol, **3**, 1-4.
28. **Sheldon IM, Noakes DE, Bayliss M, Dobson H** (2003): *The effect of oestradiol on postpartum uterine involution in sheep*. Anim Reprod Sci, **78**, 57-70.
29. **Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft A, Dobson H** (2001): *Acute phase protein responses to uterine bacterial contamination in cattle after calving*. Vet Rec, **148**, 172-175.
30. **Skinner JG, Brown RA, Roberts L** (1991): *Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions*. Vet Rec, **128**, 147-149.
31. **SPSS** (2008): *SPSS for windows release 16.0.2*. SPSS Inc., Chicago.
32. **Tabak F, Hakko E, Mete B, Ozaras R, Mert A, Ozturk R** (2008): *Is family screening necessary in brucellosis?* Infection, **36**, 575-577.
33. **Talaro, K, Talaro, A** (1996): *Foundations in Microbiology*. Wm. C. Brown Publishers, USA.
34. **Toussaint MJM, van Ederen AM, Gruys E** (1995): *Implication of clinical pathology in assessment of animal health and in animal production and meat inspection*. Comp Haematol Internat, **5**, 149-157.
35. **Trujillo IZ, Zavala AN, Caceres JG, Miranda CQ** (1994): *Brucellosis infection*. Infect Dis Clin North Am, **8**, 225-241.
36. **Uluğ M, Uluğ NC, Selek Ş** (2010): *Akut brusellozlu hastalarda akut faz reaktanların düzeyi*. Klinik Dergisi, **23**, 48-50.
37. **Ulutaş PA, Voyvoda H, Ulutaş B, Aypak S** (2008): *Miks enfeksiyonlu keçilerde haptoglobin, serum amiloid A, ve seruloplazmin konsantrasyonları*. Türkiye Parazit Derg, **32**, 229-233.
38. **Xavier MN, Paixao TA, Hartigh AB Den, Tsolis RM, Santos RL** (2010): *Pathogenesis of Brucella spp*. Open Vet Sci J, **4**, 109-118.
39. **Yucayurt, R** (2008): *Brucellalı Sığırlarda Serum 5'Nükleotidaz (5'NT), Lösinaminopeptidaz (LAP), γ-Glutamiltransferaz (GGT), Alaninaminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) Aktivitelerinin Araştırılması, (Doktora Tezi)*. KAÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars.

Geliş tarihi: 24.06.2014/ Kabul tarihi: 24.12.2014

Yazışma adresi:

Yard. Doç. Dr. Kadir Bozukluhan
Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 36100, Paşaçayırı/Kars
e-mail: kbozukluhan@hotmail.com