

ارزیابی غلظت سرمی هاپتوگلوبین و آمیلوئید A سرمی در اسب‌های مبتلا به گورم

علی حسن‌پور^{۱*}، حمیدرضا علیپور خیرخواه^۲، سینا مقدم^۳

- ۱- دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.
- ۲- دانش‌آموخته دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.
- ۳- دانش‌آموخته دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، واحد شبستر، دانشگاه آزاد اسلامی، شبستر، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: a_hasanpour@iaut.ac

(دریافت مقاله: ۹۵/۱۲/۲۳ پذیرش نهایی: ۹۶/۸/۱۷)

چکیده

این مطالعه روی ۲۹ رأس اسب مبتلا به گورم و ۲۷ رأس اسب سالم (کشت منفی) در اسب‌داری‌های اطراف تبریز به‌منظور بررسی سطوح سرمی هاپتوگلوبین و آمیلوئید A سرمی انجام پذیرفت. بیماری در اسب‌های مبتلا به گورم بر اساس نشانه‌های آزمایشگاهی و بالینی تأیید شد. بعد از تأیید آزمایشگاهی از طریق کشت نمونه‌ها، از دام مربوطه نمونه خون از ورید و داج اخذ و پس از جداسازی سرم، مقادیر پروتئین‌های فاز حاد (هاپتوگلوبین و آمیلوئید A سرمی) اندازه‌گیری شد. میانگین میزان آمیلوئید A سرمی در اسب‌های گروه بیمار $2749/13 \pm 569/95$ mg/dl و در گروه شاهد $1602/97 \pm 357/76$ mg/dl بود. میانگین سطح سرمی هاپتوگلوبین در اسب‌های مبتلا $1258/20 \pm 244/01$ mg/dl و در گروه شاهد $721/97 \pm 187/18$ mg/dl بود. میانگین هر دو پارامتر در اسب‌های گروه بیمار به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه سالم بود ($p < 0/05$). در گروه بیمار در بررسی همبستگی بین پارامترهای سرمی اندازه‌گیری‌شده، مشخص گردید که ارتباط معنی‌داری بین آنها وجود ندارد ($r = 0/269$ و $p > 0/05$). نتیجه نهایی این‌که بیماری گورم در اسب‌ها باعث افزایش سطوح سرمی پروتئین‌های فاز حاد می‌شود و بنابراین در درمان اسب‌های مبتلا به گورم این موضوع باید لحاظ گردد.

کلیدواژه‌ها: پروتئین‌های فاز حاد، گورم، اسب.

مقدمه

بیماری کتو یا گورم (strangles) یکی از بیماری‌های حاد اسب‌ها می‌باشد که در اثر آلودگی با استرپتوکوکوس/کویبی حاصل می‌شود که از خصوصیات آن التهاب حاد قسمت فوقانی دستگاه تنفس و چرکین شدن عقده‌های لنفاوی است. این بیماری در تمام دنیا وجود دارد ولی در اثر کم شدن تعداد اسب‌ها و پیشرفت روش درمان از اهمیت آن در بیشتر کشورها کاسته شده است. واگیری‌های این بیماری که در بین واحدهای سوار نظام ارتش و یا در اصطبل‌های متعلق به اسب‌های بارکش روی می‌داد، به مقدار زیادی کاهش پیدا کرده است. اکنون واگیری‌های کوچک در بین اسب‌های چوگان و مسابقه و یا آموزشگاه‌های سوارکاری دیده می‌شود (Guss et al., 2009; Newton et al., 2000; Davidson et al., 2008). تنها اسب‌ها نسبت به این بیماری حساس می‌باشند و گرچه در هر سنی ممکن است مبتلا گردند، ولی در سنین بین ۱ تا ۵ سالگی حساسیت بیشتری دارند. بیماری ممکن است در هر فصل از سال بروز کند ولی در آب و هوای سرد و مرطوب احتمال بیماری بیشتر است. اگرچه پس از بیماری ایمنی محکمی ایجاد می‌شود، اما اگر حدت میکروب زیاد باشد، یک اسب ممکن است در فاصله ۶ ماه به یک عفونت مجدد دچار شود و بیماری در گروه اسب‌ها باقی بماند. منبع عفونت در بیماری کتو ترشحات بینی دام‌های مبتلا است که مراتع و علوفه و آبشخور را آلوده می‌سازد. اسب‌های آلوده تا ۴ هفته پس از نشانه‌های درمانگاهی، عفونت را منتشر می‌سازند. میکروب عامل بیماری نسبتاً در برابر شرایط محیط مقاوم است و از این جهت انتقال

غیرمستقیم در جایگاه آلوده تا یک ماه پس از خروج اسب‌های مبتلا ممکن است صورت گیرد. آلودگی مخاط بینی و حلق، تورم حاد حلق و بینی و نفوذ میکروب به عقده‌های لنفاوی موجب چرکی شدن آن می‌شود و ممکن است عفونت به سایر اندام‌ها نفوذ کرده باعث ایجا کانون‌های چرکی در کلیه، مغز، کبد، طحال و مفاصل شود (Boyle et al., 2009; Timoney et al., 2008; Weese et al., 2009). عفونت‌های قسمت فوقانی دستگاه تنفس توأم با ترشحات چرکی بینی و بزرگ شدن عقده‌های لنفاوی زیر گلو مشخصه بیماری کتو است. در مراحل ابتدایی، بیماری ممکن است با بیماری تورم سرخرگی ویروسی اسبان اشتباه شود، ولی در این بیماری عقده لنفاوی به اندازه کتو بزرگ نمی‌شود (Stephen et al., 2004; Sweeney et al., 2005). در بیماری گورم تغییرات بیوشیمیایی زیادی ممکن است در سرم حیوان ایجاد شود که بررسی این تغییرات کمک زیادی در پیشگیری و کنترل این بیماری خواهد نمود. از جمله اینکه بررسی وضعیت پروتئین‌های فاز حاد سرم حائز اهمیت است. پروتئین‌های فاز حاد یک سری پروتئین‌های پلاسمایی هستند که در زمان عفونت، التهاب و ضربه افزایش یا کاهش می‌یابند. اکثر پروتئین‌های پلاسمای کبد سنتز می‌شوند. بعضی از پروتئین‌های پلاسمایی مثل گاما-گلوبولین‌ها در پلاسماسل‌ها ساخته می‌شوند و برخی دیگر در نقاطی دیگر همچون سلول‌های آندوتلیال سنتز می‌گردند. این پروتئین‌ها در پاسخ به التهاب، غلظت پلاسمای را افزایش (پروتئین‌های فاز حاد مثبت) یا کاهش (پروتئین‌های فاز حاد منفی) می‌دهند. از جمله پروتئین‌های فاز حاد، هاپتوگلوبین و آمیلوئید A سرمی

مواد و روش‌ها

این مطالعه روی ۳۰ رأس اسب مبتلا به گورم در زمستان ۱۳۹۴ در اسب‌داری های اطراف تبریز در مدت زمان ۳ ماه انجام گرفت (یک مورد از نمونه‌ها به دلیل تجزیه بیش از اندازه گلبول‌های قرمز حذف شد و ۲۹ مورد جهت مطالعه مورد استفاده قرار گرفت). اسب‌های بیمار بر اساس نشانه‌های آزمایشگاهی و بالینی (کشت ترشحات بینی و در صورت درناژ عقده لنفی از ترشحات آن جهت جداسازی *استریپتوکوکوس اکوی*) تأیید شدند. از دام‌ها بعد از اخذ تاریخچه، نمونه خون از ورید و داج اخذ و سرم آن جداسازی شد. همچنین از ۳۰ رأس اسب سالم (کشت منفی) نیز با شرایط سنی و تغذیه‌ای و مدیریتی یکسان به عنوان گروه سالم نمونه‌برداری شد (تعداد سه نمونه سرمی به دلیل تجزیه گلبول‌های قرمز حذف و ۲۷ مورد جهت مطالعه مورد استفاده قرار گرفت). در هر نمونه خونی تهیه شده پس از جداسازی سرم مقادیر پروتئین‌های فاز حاد شامل هاپتوگلوبین و آمیلوئید A سرم اندازه‌گیری شد. هاپتوگلوبین سرم با استفاده از کیت اختصاصی الایزا (K-ASSAY Horse Haptoglobin ELISA; Kamiya Biomedical Company) ساخت کشور آمریکا اندازه‌گیری شد. این کیت قادر به اندازه‌گیری هاپتوگلوبین سرم اسب به‌طور اختصاصی بوده و اساس آن ایمونواسی می‌باشد (Eckersal, 2000).

آمیلوئید A سرم با استفاده از کیت الایزا (Innovative Research) ساخت کشور آمریکا بر اساس ایمونواسی اندازه‌گیری شد.

تحلیل آماری داده‌ها: برای واکاوی آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۱ استفاده شد. جهت مقایسه

می‌باشد که در اسب حائز اهمیت بوده و در مواقع التهاب احتمال افزایش آنها وجود دارد. آمیلوئید A سرم یکی از بزرگ‌ترین پروتئین‌های فاز حاد در اسب می‌باشد. غلظت این ماده در شرایط سلامت خیلی کم است، اما در شرایط التهابی به‌شدت و در طی چند ساعت خیلی زیاد (100 mg/L یا 1000) می‌شود (Browning *et al.*, 2004; Chavan *et al.*, 2005). از دیگر موارد این پروتئین‌ها در اسب می‌توان به فیبرینوژن، آلبومین، هاپتوگلوبین و آلفا-۱-گلیکوپروتئین اشاره کرد. دو مورد اخیر جزء پروتئین‌های فاز حاد مثبت می‌باشند، درحالی‌که آلبومین جزء پروتئین‌های فاز حاد منفی به‌شمار می‌آید. هاپتوگلوبین یکی از پروتئین‌های فاز حاد است و میزان پلاسمایی آن در وضعیت‌های التهابی مختلف بالا می‌رود. هاپتوگلوبین به هموگلوبین متصل می‌شود و نوعی کمپلکس محکم غیرکوالانسی (Hb-Hp) می‌سازد. مقدار هاپتوگلوبین هر دسی‌لیتر پلاسمای انسان ظرفیت اتصال به 40 تا 180 میلی‌گرم هموگلوبین را دارد. هموگلوبین آزاد از گلوبول‌ها می‌گذرد و وارد توبول‌ها می‌شود و معمولاً در آنجا رسوب می‌کند. اما، کمپلکس Hb-Hp به حدی بزرگ است که نمی‌تواند از گلوبول بگذرد. لذا، به نظر می‌رسد وظیفه هاپتوگلوبین جلوگیری از اتلاف هموگلوبین آزاد از راه کلیه باشد. این کار باعث حفظ آهن ارزشمند موجود در هموگلوبین می‌شود تا از دسترس بدن خارج نشود (Petersen *et al.*, 2004; Pihl *et al.*, 2013). این مطالعه به‌منظور بررسی سطوح سرمی پروتئین‌های فاز حاد (هاپتوگلوبین و آمیلوئید A سرم) در اسب‌های مبتلا به گورم و مقایسه آن با اسب‌های سالم انجام گرفت.

پارامترها در بین دو گروه از روش آماری T-test و جهت تعیین ارتباط بین پارامترهای سرمی با همدیگر در گروه بیمار از روش آماری تعیین همبستگی (Correlation) استفاده گردید. مقادیر $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین میزان آمیلوئید A سرمی در اسب‌های گروه بیمار $2749/13 \pm 569/95$ mg/dl و در گروه شاهد $1602/97 \pm 357/76$ mg/dl بود. میانگین میزان

آمیلوئید A سرمی در بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری ($p = 0/000$) را نشان داد (جدول ۱). میانگین سطح سرمی هاپتوگلوبین در اسب‌های مبتلا $1258/20 \pm 244/01$ mg/dl و در گروه شاهد $721/97 \pm 187/18$ mg/dl بود که اختلاف میانگین‌ها در بین دو گروه معنی دار ($p = 0/000$) بود (جدول ۱). در گروه بیمار در بررسی همبستگی بین پارامترهای سرمی اندازه‌گیری شده، مشخص گردید که ارتباط معنی داری بین آنها وجود ندارد ($r = 0/269$ و $p = 0/158$).

جدول ۱- مقایسه میانگین مقادیر سرمی پروتئین‌های فاز حاد (هاپتوگلوبین و آمیلوئید A سرم) در اسب‌های مبتلا به گورم و سالم

پارامتر سرمی	گروه	تعداد	میانگین \pm انحراف استاندارد	T	سطح معنی داری (p-value)
آمیلوئید A (mg/dl)	بیمار	۲۹	$2740/13 \pm 569/95$	۸/۸۶	۰/۰۰۰
	سالم	۲۷	$1602/97 \pm 357/76$		
هاپتوگلوبین (mg/dl)	بیمار	۲۹	$1258/20 \pm 244/01$	۹/۱۸	۰/۰۰۰
	سالم	۲۷	$721/97 \pm 187/18$		

بحث و نتیجه‌گیری

گورم در اسب‌ها باعث لنفادنوپاتی و پنومونی با نشانه‌های سرفه، بی‌اشتهایی، تب، عدم سرزندگی، تاکی-پنه، صداهای ویز و کراکل در سماع ریه و گاهی ترشحات بینی می‌شود. این بیماری دارای روند التهابی بوده و می‌تواند باعث تغییر در میزان سرمی پروتئین‌های فاز حاد و شاخص‌های التهابی شود (Stephen et al., 2004).

در بررسی حاضر میانگین میزان آمیلوئید A سرمی و هاپتوگلوبین در اسب‌های گروه بیمار به‌طور معنی داری بیشتر از گروه سالم بود. در کره اسب‌های

مبتلا به رودوکوکوزیس اندازه‌گیری آمیلوئید A سرم به-عنوان معیار تشخیصی بیان شده است (Cohen et al., 2005). در اسب‌های مبتلا به آنفلوانزا، آمیلوئید A سرمی اندازه‌گیری و افزایش آن به‌عنوان یک پروتئین فاز حاد و یک شاخص التهابی گزارش گردیده است (Hultén et al., 1999). در یک مطالعه، آمیلوئید A و هاپتوگلوبین در سرم و مایع صفاقی اسب‌های مبتلا به کولیک اندازه‌گیری و مشخص گردید که مقدار آمیلوئید A سرمی $0/05$ mg/l بود و تغییرات هاپتوگلوبین و آمیلوئید A در سرم با تغییرات آنها در مایع صفاقی ارتباط داشت (Pihl et al., 2013). اسکینر و همکاران

از القای آرتریت غیرعفونی به میزان ۱/۱۴ برابر مقادیر طبیعی اعلام شده است که ۴۸ تا ۹۶ ساعت پس از القای التهاب به اوج رسیده است (Hultén and Demmers, 2002). در مطالعه‌ای تغییرات غلظت پروتئین‌های پلاسما در اسب‌های پونی به دنبال لامینایتیس تجربی و به‌خصوص افزایش غلظت هاپتوگلوبین سرم خون در پونی‌ها را گزارش کرده‌اند (Fagliari et al., 1998). در مطالعه‌ای روی پروتئین‌های فاز حاد در بیماری عفونی عدم افزایش هاپتوگلوبین در اسب‌های دچار کولیک گزارش شده است (Milne et al., 1991).

جاکوبسن و همکاران در سال ۲۰۰۶ در بررسی غلظت آمیلوئید A سرمی در مایع سینوویالی و سرم خون اسب‌های سالم و اسب‌های مبتلا به بیماری مفصلی نشان دادند که غلظت آمیلوئید A سرمی در سرم و مایع سینوویال اسب‌های سالم کمتر از حد تشخیص اندازه‌گیری بودند و در پاسخ به آرتروستز مکرر تغییر نکردند و غلظت آمیلوئید A سرمی مایع سینوویال به طور معنی‌داری در اسب‌های مشکوک به آرتریت عفونی بیشتر از اسبان سالم بود و غلظت سرمی آن در اسبان با شرایط عفونی به‌طور معنی‌داری بالاتر از سایر گروه‌ها بود. بنابراین غلظت آمیلوئید A سرمی مایع سینوویالی نشانگر خوبی از آرتریت عفونی می‌باشد و به نظر می‌رسد که تغییرات را در فعالیت التهابی نمایان می‌کند. همچنین، غلظت آمیلوئید A سرمی و غلظت آمیلوئید A مایع سینوویالی در اسب‌ها با شرایط التهابی پایین با اسبان سالم تفاوت معنی‌داری نداشتند (Jacobsen et al., 2006). طی مطالعاتی نشان داده شده است که غلظت آمیلوئید A سرم خون در اسب‌های

در سال ۱۹۹۱ در بیماری‌هایی مثل ورم پستان، متریت و جفت‌ماندگی افزایش هاپتوگلوبین سرم را بیان کرده‌اند (Skinner et al., 1991). اسکینر و روبرت همچنین در سال ۱۹۹۴، افزایش سطح سرمی هاپتوگلوبین را در تب شیر گزارش کرده است (Skinner and Roberts, 1994). در برخی مطالعات از هاپتوگلوبین سرم جهت پیش‌گویی بیماری‌ها استفاده شده است. کارتر و همکاران در سال ۲۰۰۲ به مصرف ویتامین E و نقش آن بر سطح سرمی هاپتوگلوبین در بیماران مبتلا به مشکلات تنفسی اشاره کرده‌اند (Carter et al., 2002). طی مطالعه‌ای مشخص شده است که سندرم کبد چرب باعث افزایش سطح سرمی هاپتوگلوبین می‌شود (Uchida et al., 1993). گودال و کنت در سال ۱۹۹۱ در مطالعه سنجش مقادیر طبیعی غلظت هاپتوگلوبین سرم اسب به روش ایمونوترییدومتریک، آن را $1/43 \pm 0/68$ گرم بر لیتر اعلام نموده‌اند و افزایش غلظت ۲ تا ۳ برابر مقادیر طبیعی هاپتوگلوبین سرم اسب را پس از جراحی اخته گزارش کرده‌اند که اوج این افزایش ۳ تا ۵ روز پس از جراحی بوده است. همچنین ایشان گزارش نموده‌اند استنشاق ویروس آنفلوانزا در پونی‌های واکسینه و غیرواکسینه باعث افزایش ۲ تا ۳ برابری هاپتوگلوبین می‌شود که ۷ تا ۱۰ روز پس از عفونت ادامه می‌یابد (Goodall and Kent, 1991). افزایش معنی‌دار غلظت هاپتوگلوبین سرم خون اسب در اثر همولیزهای داخل و خارج عروقی و همین‌طور در عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و التهابی گزارش شده است (Pellegrini et al., 2003)، که این یافته با نتایج حاصل از مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد. افزایش غلظت هاپتوگلوبین سرم اسب، ۲۴ ساعت پس

دچار کولیک عفونی مانند انتریت، پریتونیت، کولیت یا آبسه‌های شکمی غلظت بسیار بالاتری نسبت به اسب‌های دچار کولیک غیرعفونی دارند و همچنین در اسب‌هایی که غلظت آمیلوئید A سرمی بالاتری دارند، احتمال زنده ماندن آنها بسیار کمتر از آنهایی است که غلظت آمیلوئید A سرمی کمتری دارند (Vandenplas et al., 2005).

در مطالعه‌ای افزایش ملایم غلظت آمیلوئید A سرمی را که ناشی از تفاوت در آزمایش‌ها و تکنیک نمونه‌گیری می‌باشد، گزارش کرده‌اند (Chavatte et al., 1992). همچنین طی گزارشی، هیچ تفاوتی در غلظت آمیلوئید A سرمی بین کره‌های جوان‌تر از یک ماه مبتلا به پنومونی ناشی از رودوکوکوس اکوتی در زمان شروع علائم بالینی و کره‌های سالم از نظر بالینی مشاهده نشده است. بنابراین، آمیلوئید A سرم نباید به‌عنوان منبع تشخیص قابل اعتماد، بلکه باید به‌عنوان یک ابزار برای تشخیص زودهنگام عفونت‌های دستگاه تنفسی مورد استفاده قرار گیرد (Cohen et al., 2005).

نتیجه نهایی این‌که، بیماری گورم در اسب‌ها باعث افزایش سطوح سرمی هاپتوگلوبین و آمیلوئید A سرمی به‌عنوان پروتئین‌های فاز حاد می‌گردد. بنابراین، در درمان اسب‌های مبتلا به گورم این موضوع باید لحاظ گردد و به وجود التهاب اهمیت ویژه‌ای داده شود.

سپاسگزاری

نویسندگان از حوزه معاونت محترم پژوهش و فن‌آوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز به‌خاطر تأمین هزینه اجرای تحقیق سپاسگزاری می‌نمایند.

مبتلا به آسیب‌های بافتی، عفونت‌های ویروسی و باکتریایی و التهاب‌ها با افزایش معنی‌داری همراه است (Eckersal, 2000). همچنین، افزایش معنی‌داری در غلظت آمیلوئید A سرم خون در اسب‌های مبتلا به آرتریت‌های غیرعفونی در نتیجه اعمال جراحی گزارش شده است (Hultén et al., 2002; Pollock et al., 2005). غلظت آمیلوئید A سرمی در زمان افزایش ناشی از التهاب بین ۱۰-۱۱۰ میلی‌گرم بر لیتر و در شرایط طبیعی کمتر از ۷ میلی‌گرم بر لیتر گزارش گردید (Hultén and Demmers, 2002). در آزمایش ایمونوتریبیدومتریک با کیت تجاری قابل دسترس انسانی برای تعیین میزان آمیلوئید A سرمی اسب، متوسط غلظت آمیلوئید A سرمی در اسب‌هایی که به‌طور بالینی سالم بودند، کمتر از ۰/۴۸ میلی‌گرم بر لیتر و در اسب‌هایی که دارای بیماری‌های التهابی بودند، ۱۰۱۸ میلی‌گرم بر لیتر گزارش گردید (Jacobsen et al., 2006). با استفاده از روش ایمونوتریبیدومتریک آگلوتیناسیون لانتکس، مقادیر مرجع برای غلظت پلاسمایی آمیلوئید A سرمی در کره اسب‌های سالم کمتر از ۰/۵ تا ۲۰ میلی‌گرم بر لیتر گزارش گردیده است (Stoneham et al., 2001). طی مطالعاتی غلظت آمیلوئید A سرمی در ضعف ناشی از عوامل غیرعفونی در کره اسب‌های تازه متولدشده (نقص در انتقال غیرفعال، پیش‌بلوغی یا اختلال در بلوغ، سندرم زجر تنفسی و جمع‌شدگی مکنونیوم) طبیعی گزارش شده است (Stoneham et al., 2001; Hultén and Demmers, 2002). در مطالعه‌ای در مورد غلظت آمیلوئید A سرمی و پروتئین متصل به لیپوپلی‌ساکارید در اسب‌های دچار کولیک، مشاهده شد که اسب‌های

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

منابع

- Boyle, A.G., Sweeney, C.R. and Kristula, M. (2009). Factors associated with likelihood of horses having a high serum *Streptococcus equi* SeM-specific antibody titer. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 235(8): 973-977.
- Browning, L.M., Krebs, J.D. and Jebb, S.A. (2004). Discrimination ratio analysis of inflammatory markers: implications for the study of inflammation in chronic disease. *Metabolism*, 53(7):899-903.
- Carter, J.N., Meredith, G.L., Montelongo, M., Gill, D.R., Krehbiel, C.R., Payton, M.E., *et al.* (2002). Relationship of vitamin E supplementation and antimicrobial treatment with acute-phase protein responses in cattle affected by naturally acquired respiratory tract disease. *American Journal of Veterinary Research*, 63(8): 1111-1117.
- Chavan, M., Kawle, P.D. and Mehta, N.G. (2005). Increased sialylation and defucosylation of plasma proteins are early events in the acute phase response. *Glycobiology*, 15(3): 838-848.
- Chavatte, P.M., Pepys, M.B. and Roberts, B. (1992). Measurement of serum amyloid A concentration as an aid to differential diagnosis of infection in newborn foals. *Equine Infections Disease*, VI: 33-38.
- Cohen, N.D., Chaffin, M.K., Vandenplas, M., Edwards, R.E., Nevill, M. and Martens, R.J. (2005). Study of serum amyloid A (SAA) concentrations as a means of achieving early diagnosis of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Equine Veterinary Journal*, 37(3): 212-216.
- Davidson, A., Traub-Dargatz, J.L. and Magnuson, R. (2008). Lack of correlation between antibody titers to fibrinogen-binding protein of *Streptococcus equi* and persistent carriers of strangles. *Journal of Veterinary Diagnosis Investigation*, 20(4): 457-462.
- Eckersal, P.D. (2000). Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins and markers of disease in animals. *Revue de Medecine Veterinaire*, 151(7): 577-584.
- Fagliari, J.J., McClenahan, D., Evanson, O.A. and Weiss, D.J. (1998). Changes in plasma protein concentrations in ponies with experimentally induced alimentary laminitis. *American Journal of Veterinary Research*, 59(10): 1234-1237.
- Goodall, J. and Kent, J.E. (1991). Assessment of an immunoturbidimetric method for measuring equine serum haptoglobin concentrations. *Equine Veterinary Journal*, 23(1): 59-66.
- Guss, B., Flock, M. and Frykberg, L. (2009). Getting to grips with strangles: an effective multicomponent recombinant vaccine for the protection of horses from *Streptococcus equi* infection. *PLoS Pathogens*, 5(9): e1000584.
- Hultén, C. and 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 Veterinary Journal*, 34(7): 693-698.
- Hultén, C., Gronlund, U., Hirvonen, J., Tulamo, R.M., Suominen, M.M., Marhaug, G., *et al.* (2002). Dynamics in serum of the inflammatory markers serum Amyloid A (SAA), haptoglobin, Fibrinogen and alpha 2- globulins during induced noninfectious arthritis in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 34(7): 699-704.

- Hultén, C., Sandgren, B., Skioldebrand, E., Klingeborn, B., Marhaug, G. and Forsberg, M. (1999). The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker in equine influenza virus infection. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 40(4): 323-323.
- Jacobsen, S., Thomsen, M.H. and Nanni, S. (2006). Concentrations of Serum Amyloid A in Serum and Synovial Fluid from Healthy Horses and Horses with Joint Disease. *American Journal of Veterinary Research*, 67(10): 1738-1742.
- Milne, E.M., Doxey, D.L. and Kent, J.E. (1991). Clinical and biochemical features of grass sickness (equine dysautonomia). *Equine Veterinary Journal*, 23(5): 360-364.
- Newton, J.R., Verheyen, K. and Talbot, N.C. (2000). Control of strangles outbreaks by isolation of guttural pouch carriers identified using PCR and cultures of *Streptococcus equi*. *Equine Veterinary Journal*, 32(6): 515-516.
- Pellegrini Masini, A., Tedeschi, D. and Baragli, P. (2003). Exercise-induced intravascular haemolysis in standardbred horses. *Equine Veterinary Journal*, 12(4): 45-48.
- Petersen, H.H., Nielsen, J.P. and Heegaard, P.M. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Veterinary Research*, 35(2): 163-187.
- Pihl, T.H., Andersen, P., Kjelgaard-Hansen, M., Morck, N. and Jacobsen, S. (2013). Serum amyloid A and haptoglobin concentrations in serum and peritoneal fluid of healthy horses and horses with acute abdominal pain. *Veterinary Clinical Pathology*, 42(2): 177-183.
- Pollock, P.J., Prendergast, M., Schumacher, J. and Bellenger, C.R. (2005). Effects of surgery on the acute response in clinically normal and diseased horses. *Veterinary Record*, 156(17): 538-542.
- Skinner, J.G., Brown, R. and Roberts, L. (1991). Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Veterinary Record*, 128(7): 147-149.
- Skinner, J.G. and Roberts, L. (1994). Haptoglobin as an indicator of infection in sheep. *Veterinary Record*, 134(4): 33-36.
- Stephen, M., Reed, B., Warwick, M., Bayly, D.C. and Sellon, S. (2004). *Equine Internal Medicine*. 2nd ed., Elsevier, pp: 429-432.
- Stoneham, S.J., Palmer, L., Cash, R. and Rosedale, P.D. (2001). Measurement of serum amyloid A in the neonatal foal using a latex agglutination immunoturbidimetric assay: determination of the normal range, variation with age and response to disease. *Equine Veterinary Journal*, 33(6): 599-603.
- Sweeney, C.R., Timoney, J.F. and Newton, R. (2005). *Streptococcus equi* infections in horses: guidelines for treatment, control and prevention of strangles. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(1): 123-134.
- Timoney, J.F. and Kumar, P. (2008). Early pathogenesis of equine *Streptococcus equi* infection (strangles). *Equine Veterinary Journal*, 40(7): 637-640.
- Uchida, E., Katoh, N. and Takahashi, K. (1993). Appearance of haptoglobin in serum from cows at parturition. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 55(5): 893-894.
- Vandenplas, M.L., Moore, J.N. and Barton, M.H. (2005). Concentrations of serum amyloid A and lipopolysaccharide-binding in horses with colic. *Animal Journal of Veterinary Research*, 66(9): 1509-1516.
- Weese, J.S., Jarlot, C. and Morley, P.S. (2009). Survival of *Streptococcus equi* on surfaces in an outdoor environment. *Canadian Veterinary Journal*, 50(9): 968-970.