تعیین محدوده طبیعی هاپتوگلوبین سرم شترهای یک کوهانه به ظاهر سالم مناطق مرکزی ایران

ام‌البنین قاسمیان کریک[1*]، علی بهزادی[2]

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بهبهان، استادیار، گروه دامپزشکی، بهبهان، ایران

۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بهبهان، مربی، گروه آمار، بهبهان، ایران

(دریافت مقاله: ۹۲/۷/۱۱ پذیرش نهایی: ۹۲/۹/۱۲)

چکیده

پروتئین‌های مرحله حاد دسته ای از پروتئین‌های سرم هستند که غلظت آنها در پاسخ به التهاب، تروما و نئوپلازی به طور قابل ملاحظه ای افزایش می‌یابد. هاپتوگلوبین یکی از پروتئین‌های اصلی مرحله حاد مثبت است که در حیوانات سالم دارای غلظت سرمی کم ولی پس از تحریک تا میزان ۱۰۰ برابر افزایش می‌یابد. غلظت آن تا حدود ۲۴-۴۸ ساعت بالا باقی مانده و در طی مرحله بهبودی به سرعت شروع به کاهش می‌کند. به منظور تعیین محدوده مرجع غلظت هاپتوگلوبین سرم خون شترهای یک کوهانه ایرانی از سیاهرگ وداج شصت نفر شتر مناطق مرکزی ایران با محدوده سنی یک تا پنج ساله در دو جنس نر و ماده در فصول بهار و تابستان سال ۱۳۸۹خونگیری به عمل آمد. هاپتوگلوبین با کمک کیت بیوشیمیایی ساخت کشور ایرلند اندازه‌گیری شد. نتایج نشان می‌دهد که هیچ گونه تفاوت آماری معنی داری بین گروههای سنی و جنسی دیده نمی شود و در هر دو ($p>0.05$) می‌باشد. هیچ گونه همیستگی معنی داری بین سن و غلظت هاپتوگلوبین سرم خون شترهای یک کوهانه ایرانی بدست نیامد ($p>0.05$). مقدار هاپتوگلوبین سرم شترهای یک کوهانه ایرانی بین ۰/۵ تا ۱ میلی گرم در میلی لیتر بود و میانگین و انحراف معیار آن ۰/۱۲۸ ±۰/۷۹ میلی‌گرم در میلی لیتر محاسبه گردید. به طور کلی می‌توان محدوده مرجع برای مقدار هاپتوگلوبین سرم شترهای یک کوهانه از نظر بالینی سالم ایرانی تا سن ۵ سال در هر دو جنس را بین ۰/۵۴- ۱/۰۴ میلی گرم در میلی لیتر در نظر گرفت.

واژگان کلیدی: پروتئین فاز حاد، هاپتوگلوبین، محدوده مرجع، شتر یک کوهانه.

مقدمه

شرایط آب و هوایی هر منطقه نوع حیوانات پرورشی آن را مشخص می‌کند. اگرچه در شرایط آب و هوایی بیشتر نقاط دنیا، پرورش گاو، گوسفند و بز رواج دارد. اما در قسمتهای خشک و نیمه خشک، نمی‌توان این حیوانات را پرورش داد، لذا اهمیت پرورش شتر در چنین مناطقی بر هیچ کس پوشیده نیست، چون شتر حیوانی نشخوارکننده است از نظر استفاده از مواد غذایی و تخمیر آن در پیش معده هیچ فرقی با حیوانات مذکور ندارد. از آنجا که دامهای اهلی از نظر اقتصادی در دنیای امروز جایگاه ویژه‌ای داشته واز نظر تأمین پروتئین حیوانی حائز اهمیت فراوانی است، لذا شناخت

*- پست الکترونیکی نویسنده مسئول: ghasemian1249@yahoo.com

بیماریهای دامی و جلوگیری از شیوع آن در بین دامها در کاهش تلفات و هدر رفتن این منبع عظیم اقتصادی سهم بسزایی خواهد داشت (Minka, 2007, Merdev, 1981).

امروزه پرورش شتر در بعضی نقاط کشورمان از قبیل سیستان و بلوچستان، فارس، کرمان، گلستان، خراسان، بوشهر، هرمزگان و آذربایجان شرقی پرورش داده می‌شود و از آنها جهت بارکشی، سواری، گوشت و شیر استفاده می‌شود (Merdev, 1981).

هاپتوگلوبین یک آلفا- دو گلوبولین است که دارای وزن مولکولی تقریبا ۱۲۵ کیلو دالتون و بصورت یک ترامربوده که در کبد سنتز می‌شود. میزان غلظت آن در خون انسان و حیوانات بر حسب وضعیت سلامت آنها متغیر است (Whicher and Westacott, 1992, Kushner and Mackiewicz, 1987).

هاپتوگلوبین با هموگلوبین آزاد در پلاسما پیوند شده و قادر است پایداری فعالیت پراکسیدازی هموگلوبین را افزایش می‌دهد. بنابراین کمپلکس هاپتوگلوبین- هموگلوبین یک پراکسیداز قوی بوده و پراکسیدهای هیدرولیز یافته در محل التهاب در طی فرایند فاگوستیوز و کشته شدن، به وسیله گلبولهای سفید ترشح می‌شوند. این کمپلکس بوسیله هاپتوگلوبین از پراکسیداسیون چربی جلوگیری می‌کند. هاپتوگلوبین یک ماده باکتریواستاتیک طبیعی بوده که این کار را از طریق جلوگیری از مصرف آهن توسط میکروارگانیسم‌ها انجام می‌دهد (Petersen, *et al*., 2004, Eaton, *et al*., 1982).

هاپتوگلوبین یکی از پروتئین‌های اصلی فازحاد مثبت است. عقیده بر این است که پروتئین‌های فاز حاد مثبت دارای کارکردهای عمومی در ایسونیزاسیون و به دام انداختن میکروارگانیزم‌ها و محصولاتشان، فعال کردن سیستم مکمل، اتصال به باقی مانده‌های سلولی مانند ذرات هسته‌ای، خنثی کردن آنزیم‌ها، پاک کردن هموگلوبین و رادیکالهای آزاد و تنظیم پاسخ ایمنی میزبان می‌باشد (Feldman and Jain, 2000). افزایش وسیع میزان هاپتوگلوبین سرم پس از التهاب، عفونت یا ضربه، اندازه‌گیری غلظت آن در سرم انسان اطلاعات تشخیصی مفیدی را از لحاظ بالینی فراهم می‌سازد (Hiss, *et al*., 2004).

عدم وجود یک ابزار تشخیصی مناسب در پایش سلامت حیوان و موثر نبودن اغلب معاینات بالینی در هنگام نبود قابلیت باروری و تکثیر و همچنین عفونت‌های تحت بالینی در حرفه دامپزشکی، ممکن است بطور غیر مستقیم بر رشد و بازدهی و سلامت دام‌ها تاثیر بسزایی بگذارند و اهمیت استفاده از روشهای پاراکلینیکی نظیر کلینیکال پاتولوژی، میکروبیولوژی و سرولوژی را دو صد چندان نموده است. این ابزارها می‌تواند در جلوگیری از انقراض نسل گونه‌های منحصر بفرد دنیا نظیر شتر کاربرد فراوان داشته باشد. (Petersen, *et al*.,2004) به همین جهت بهره‌گیری از بیو مارکرهای مختلف با حساسیت و ویژگی بالا در تشخیص دام‌های سالم از بیمار بسیار حائز اهمیت است. بطوری که اندازه‌گیری پروتئین‌های فاز حاد سرم نظیر هاپتوگلوبین می‌تواند به عنوان انعکاس صحیحی از پاسخ سیستمیک بدن برآورده گردد و اطلاعات سودمندی را در خصوص شدت ضایعه در یک حیوان در اختیار دامپزشک قرار دهد (Murata and Yoshioka, 2004, Petersen, *et al*., 2004). محدوده طبیعی هاپتوگلوبین سرم در گاو، خوک، اسب، پونی و گوسفند تعیین شده است.
(Salonen, *et al*., 1996, (Nazifi, *et al*., 2008, Lipperheide, *et al*., 1997, Mark, *et al*., 2008, Vojdani far, *et al*., 2012, Taira, *et al*.,1992, Nowroozi-Asl, *et al*., 2008).

با توجه به اینکه در انسان و دامهای اهلی ثابت شده که ارزیابی هاپتوگلوبین، تایید کننده التهاب، عفونتهای بالینی و تحت بالینی و همچنین تفکیک بیماریهای حاد و مزمن، پیش آگهی بیماریها، موثر بودن روند درمانی و شدت بیماریها می‌باشد. همچنین برای ارزیابی هر پارامتر به میزان طبیعی آن نیاز داریم و قبل از آنکه بتوانیم به طور موثر از پروتئین‌های فاز حاد به

عنوان ابزار بالینی و تحقیقی استفاده کنیم می‌بایست پروتئین‌های فاز حاد مختلف را در شترهای یک کوهانه ایرانی در شرایط غیر بیماری مورد تحقیق و بررسی قرار دهیم. از آنجا که در زمینه غلظت هاپتوگلوبین سرم خون شترهای یک کوهانه ایرانی تاکنون گزارشی بدست نیامده است. بر این اساس تصمیم گرفته شد تا در این تحقیق میزان طبیعی هاپتوگلوبین سرم خون شترهای یک کوهانه ایرانی بظاهر سالم تعیین شود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر، یک پژوهش مقطعی است که بر روی شصت نفر شتر یک کوهانه به ظاهر سالم ایرانی با محدوده سنی ۱ تا ۵ ساله و در دو جنس نر و ماده انجام شده است. نمونه ها در فصل بهار و تابستان سال ۱۳۸۹ از شترهای یک کوهانه مناطق مرکزی ایران واقع در مراکز تحقیقاتی شتر مناطق بافق یزد، کرمان و اصفهان جمع آوری شدند. شترهای این مراکز تحت نظر دامپزشک بوده، همگی سالم بوده و هیچگونه نشانه بالینی دال بر بیماری نداشتند. در ضمن با استفاده از داروهای ضد انگل کرم زدایی شده و واکسن‌های لازم را دریافت می‌کردند. پس از خونگیری از سیاهرگ وداج شترها، نمونه‌های خون فاقد ماده ضد انعقاد در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ و سرم آنها جداسازی و تا زمان انجام آزمایش هاپتوگلوبین سرم در میکروتیوپ در فریزر ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. سنجش هاپتوگلوبین سرم خون با استفاده از کیت بیوشیمیایی بر اساس خواص پراکسیدازی هموگلوبین ساخت کشور ایرلند (Tridelta Development Plc, Co., Wicklow, Ireland) با استفاده از دستگاه تجزیه گر خودکار در طول موج ۶۳۰ نانومتر انجام گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ استفاده شد. برای مقایسه گروههای سنی و جنسی مختلف از آنالیز واریانس دو طرفه (Two- way ANOVA) و برای پی بردن به میزان همبستگی بین سن و غلظت هاپتوگلوبین سرم از آزمون همبستگی پیرسون استفاده گردید. برای معنی‌دار بودن نتایج آماری از $p<0.05$ و تعیین محدوده مرجع هاپتوگلوبین سرم از mean± 2SD استفاده شد.

نتایج

میزان هاپتوگلوبین سرم شترهای یک کوهانه ایرانی بر حسب میلی گرم در میلی لیتر در سنین مختلف در جدول شماره ۱ آورده شده است.

میزان هاپتوگلوبین سرم شترهای یک کوهانه ایرانی بر حسب میلی گرم در میلی لیتر در دو جنس نر و ماده در جدول شماره۲ نشان داده شده است.

میزان هاپتوگلوبین سرم شترهای یک کوهانه ایرانی بر حسب میلی گرم در میلی لیتر در گروههای سنی و جنسی مختلف در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

اختلاف قابل توجهی بین مقدار هاپتوگلوبین در سنین مختلف و بین دو جنس وجود ندارد. تفاوت آماری معنی‌داری بین گروههای سنی و جنسی دیده نمی شود و در هر دو $p>0.05$ می‌باشد.

هیچ گونه همبستگی معنی‌داری بین سن و غلظت هاپتوگلوبین سرم بدست نیامد ($p>0.05$). مقدار هاپتوگلوبین سرم خون شترهای یک کوهانه ایرانی بین ۰/۵ تا ۱ میلی گرم در میلی لیتر بود و میانگین و انحراف معیار آن ۰/۱۲۸±۰/۷۹ میلی گرم در میلی لیتر محاسبه گردید. با توجه به نتایج فوق، می‌توان محدوده مرجع برای مقدار هاپتوگلوبین سرم شترهای یک کوهانه به ظاهر سالم ایرانی تا سن ۵ سال را در هر دو جنس معادل ۰/۷۹ ± (۰/۱۲۸×۱/۹۶) میلی گرم در میلی لیتر در نظر گرفت. یعنی با اطمینان ۹۵ درصد مقادیر طبیعی هاپتوگلوبین در سرم شترهای یک کوهانه به ظاهر سالم ایرانی تا سن ۵ سالم می‌تواند بین ۰/۵۴- ۱/۰۴ میلی گرم در میلی لیتر تغییر کند.

جدول ۱- میزان هاپتوگلوبین سرم شترهای یک کوهانه ایرانی بر حسب میلی گرم در میلی لیتر در سنین مختلف.

سن (سال)	تعداد (نفر)	میانگین و انحراف معیار (mg/ml)
۱	۸	۰/۸۲ ±۰/۰۸
۱/۵	۵	۰/۷۴ ±۰/۱۵
۲	۷	۰/۷۱ ±۰/۱۳
۲/۵	۶	۰/۷۱ ±۰/۰۹
۳	۱۳	۰/۸۶ ±۰/۱۱
۳/۵	۵	۰/۸۰ ±۰/۲۳
۴	۱۰	۰/۷۸ ±۰/۱۰
۴/۵	۴	۰/۸۰ ±۰/۰۸
۵	۲	۰/۸۵ ±۰/۰۷
کل	۶۰	۰/۷۹ ±۰/۱۲

جدول ۲- میزان هاپتوگلوبین سرم شترهای یک کوهانه ایرانی بر حسب میلی گرم در میلی لیتر در دو جنس نر و ماده.

جنس	تعداد (نفر)	میانگین و انحراف معیار (mg/ml)
نر	۲۲	۰/۷۸ ±۰/۱۲
ماده	۳۸	۰/۷۹ ±۰/۳۸
کل	۶۰	۰/۷۹ ±۰/۱۲

جدول ۳- میزان هاپتوگلوبین سرم شترهای یک کوهانه ایرانی بر حسب میلی گرم در میلی لیتر در گروههای سنی و جنسی مختلف.

جنس*	سن (سال)**	تعداد (نفر)	میانگین و انحراف معیار (mg/ml)
نر	۱-۳	۱۷	۰/۷۶ ±۰/۱۲
	>۳	۵	۰/۸۶±۰/۱۱
ماده	۱-۳	۲۲	۰/۸۰ ±۰/۱۳
	>۳	۱۶	۰/۷۷±۰/۱۳
کل	۱-۳	۳۹	۰/۷۸ ±۰/۱۲
	>۳	۲۱	۰/۷۹±۰/۱۳

* ($F(۱ و ۵۶) = ۰/۲۷٤$ و $P= ۰/۶۰۳$ ** $F(۱ و ۵۶) = ۰/۶۲۲$ و $P= ۰/٤۳٤$)

بحث و نتیجه گیری

پاسخ فاز حاد یک پاسخ غیر اختصاصی و محافظت کننده است که به یکسری وقایع پیچیده فیزیولوژیکی میزبان اشاره می‌کند و مدت کوتاهی پس از آسیب بافتی، التهاب و عفونت‌ها، ضربه، نئوپلاسم‌های بدخیم، سوختگیها، انفارکتوس بافتی، شرایط التهابی وابسته به ایمنی، نفخ، تمرینهای شدید بدنی، هنگام تولد و تنش‌های روانی شدید رخ می‌دهد (Hirvonen, 2000). هدف از پاسخ حاد جلوگیری از آسیب‌های بعدی یک ارگان، محدود کردن رشد ارگانیسم‌های عفونی، خروج ملکولهای مضر و فعال کردن پروسه ترمیم برای برگشت ارگان به فعالیت طبیعی می‌باشد (Hirvonen, 2000). آنها قادرند میانجی‌های التهابی وسیع الطیفی را بویژه سیتوکین ها، میانجی‌های لیپیدی، پروتئازها، گونه‌های فعال اکسیژن، گشاد کننده‌های عروقی آمینی، نیتریک اکساید و محصولات آبشار انعقادی را آزاد نمایند (Hirvonen, 2000). سیتوکین ها به عنوان پیامبر بین محل بافت صدمه دیده و هپاتوسیت‌های کبدی به عنوان محل تولید پروتئین‌های مرحله حاد عمل می‌کنند و دارای منابع تولید، اهداف و عملکرد مختلفی در پستانداران، پرندگان، خزندگان، ماهیها و ستاره دریایی می‌باشند (Peterson, *et al*., 2004). سیتوکین‌های پیش التهابی مانند عامل نکروز کننده تومور (TNF-α) ، اینترلوکین- ۱ (IL-1) و اینترلوکین- ٦ (IL-6) به صورت سینرژیست عمل می‌کرده و کبد را به افزایش سنتز پروتئین‌های فاز حاد مثبت تحریک و تولید پروتئین‌های فاز حاد منفی را محدود و کاهش می‌دهند (Paltrinieri, 2008). هاپتوگلوبین یکی از پروتئین‌های اصلی مرحله حاد مثبت است که در حیوانات سالم‌دارای غلظت سرمی کمتر از یک میکروگرم در لیتر بوده و به واسطه تحریک تا میزان ۱۰۰ برابر افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. غلظت آن تا حدود ۲٤- ٤۸ ساعت بالا باقی مانده و در طی مرحله بهبودی به سرعت شروع به کاهش می‌کند (Eckersall and Bell, 2010, Niewold, *et al*., 2003). این پروتئین در بیشتر گونه ها، مانند اسب، گاو، گوسفند، بز و خوک، گربه و سگ به عنوان پروتئین فاز حاد نامبرده می‌شود و بطوری که هاپتوگلوبین اختصاصی‌ترین شاخص فرایندهای التهابی- عفونی در

نشخوارکنندگان می‌باشد (Murata, *et al*.,2004, Feldman, *et al*., 2000). از آنجا که تاکنون در زمینه غلظت هاپتوگلوبین سرم شترهای یک کوهانه ایرانی هیچ گونه گزارش و تحقیق منتشر شده‌ای بدست نیامده است، در پژوهش حاضر میزان طبیعی هاپتوگلوبین سرم خون شترهای یک کوهانه مناطق مرکزی ایران بین ۰/۵٤– ۱/۰٤ میلی گرم در میلی‌لیتر بدست آمد. با توجه به این که شتر حیوانی نشخوار کننده است، نتایج حاصل از این تحقیق با نتایج محققین بر روی گاوهای سالم مقایسه گردید. نتایج این تحقیق کمتر از مقادیر بدست آمده از تحقیقات سالونن و همکاران در سال ۱۹۹٦ و ناکاگاوا و همکاران در سال ۱۹۹۷ و لیپرهید و همکاران در سال ۱۹۹۷ و نظیفی و همکاران در سال ۲۰۰۸ می‌باشد (Salonen, *et al*., 1996, Nakagawa, *et al*., 1997, Lipperheide, *et al*., 1997, Nazifi, *et al*., 2008).

البته مقادیر محققین فوق اختلافات اندکی با یکدیگر داشتند که علت این اختلافات را می‌توان به شرایط مدیریتی و وجود عفونت‌های مخفی احتمالی مرتبط دانست. محدوده مرجع غلظت هاپتوگلوبین سرم در گاوهای سالم ۰/۲۰ ± ۰/۰۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر (Nazifi, *et al*., 2008) و اسبهای سالم ۲–۱۰ گرم بر لیتر (Mark, *et al*., 2008)، گوسفند ۰/۰۵– ۰/۱۸ گرم بر لیتر (Nowroozi-Asl, *et al*., 2008) و پونی ۰/٤۱– ۲/۹۵ گرم بر لیتر(Vojdanifar, *et al*., 2012) تعیین شده است. در این تحقیق میزان هاپتوگلوبین از لحاظ سن و جنس بررسی شد. نتایج این بررسی ها نشان داد که این عوامل اثر چندانی روی میزان هاپتوگلوبین سرم ندارند. مشابه این نتایج نیز سن و جنس تاثیر معناداری بر روی میزان هاپتوگلوبین سرم خون گوسفندان دنبه دار به ظاهر سالم ایرانی و اسبچه خزر به ظاهر سالم ایرانی نداشتند (Nowroozi-Asl, *et al*., 2008 , Vojdanifar, *et al*., 2012).

ولی میزان هاپتوگلوبین سرم در گوساله‌های به ظاهر سالم ایرانی کمی بیشتر از گاوهای بالغ به ظاهر سالم ایرانی بود. (Nazifi, *et al*., 2008) تیرا و همکاران در سال ۱۹۹۲ طی تحقیقی اظهار داشتند که در اسب‌های سالم بیشترین غلظت هاپتوگلوبین در سرم کره اسب تا سن ۱۲ ماهگی می‌باشد و با افزایش سن این میزان کاهش می‌یابد(Taira,1992). اندازه‌گیری غلظت پروتئین‌های فاز حاد در بررسی و مدیریت سلامت حیوان مورد توجه فراوان قرار گرفته است. پروتئین‌های فاز حاد شاخص‌های سریع و حساسی بوده و می‌توانند اطلاعات ارزشمندی را درخصوص وسعت آسیب در حال پیشرفت و ارزیابی درمانی بدهد. با استفاده از اطلاعات به دست آمده از بالا بودن غلظت پروتئین‌های فاز حاد در موارد شیوع عفونت‌های بالینی و تحت بالینی در حال پیشرفت بسته به شدت و مدت پاسخ مرحله حاد می‌توان شدت عفونت را پیش‌بینی کرد (Eckersall, 2008, Murata, *et al*., 2004, Safi, *et al*., 2009, Vojdanifar, *et al*., 2012).

منابع

- Eaton, J. w., Brandt, P., Mahony, J. R., (1982). Haptoglobin: a natural bacteriostat. Science. (215): 691-693.
- Eckersall, P.D., (2008). Proteins, proteomics and dysproteinemias. In: Kaneko, J.J, Harvey, J.W, Bruss, M.L., (eds) Clinical biochemistry of domestic animals, 6th ed. Academic Press, San Diego: 117-55.
- Eckersall, P.D., Bell, R., (2010). Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. Veterinary Journal. (185): 23–27.
- Feldman, B.F., Zinkl, J.G., Jain, N.C., (2000). Schalm's veterinary hematology. Lippincott Williams, Wilkins, philadelphia, 891–896.

- Kushner, I., Mackiewicz, A., (1987). Acute phase proteins as disease markers. Disease Marker. (5): 1-11.
- Hirvonen, J., Eklund, K., Teppo, A.M., Huszenicza, G., Kulcsar, M., Saloniemi, H., Pyorala, S., (2000). Acute phase response in dairy cows with experimentally induced Escherichia coli mastitis, Acta Veterinaria Scandinavica, (40): 35-46.
- Hiss, S., Mielenz, M., Bruckmaier, R. M., Sauerwin, H., (2004). Haptoglobin concentrations in blood and milk after endotoxin challenge and quantification of mammary Hp mRNA expression. Journal of Dairy Science. (87): 3778-3784.
- Lipperheide, C., Goth, C., Petersen, B., Sommer, H., (1997). Nephelometric assay of haptoglobin in blood plasma from cattle, pigs and horses. Tierarztl. Umsch. (52): 420-426.
- Mark, V., Crisman, W., kentScarratt, K., Zimerman, L., (2008). Boold proteins and Inflammation: Veterinary clinical Equine. (24): 285-297.
- Merdev, B., (1981). Some problems of camel breeding in turkemnia kaneuod stvoikonny: Sport animal. Animal Breeding. 12(7): 22-24.
- Minka, N.S., Ayo, J.O., (2007). Effects of loading behaviour and road transport stress on traumatic injuries in cattle transported by road during the hot-dry season. Livest Science. (107):91–95.
- Murata, H., Shimada, N., Yoshioka, M., (2004). Current research on acute Phase Proteins in veterinary diagnosis, An Overview the Veterinary Journal. (168): 28-40.
- Nakagawa, H., O. Yamamoto, S. Oikawa, H. Higushi, A. Watanabe, N., (1997). Detection of serum haptoglobin by enzyme-linked immunosorbent assay in cows with fatty liver. Research in Veterinary Science, (62): 137-141.
- Nazifi, s., Rezakhani, A., Koohimoghadam, M., Esmailzadeh, Z., (2008). Evaluation of serum haptoglobin in clinically healthy cattle and cattle with inflammatory diseases in Shiraz, a tropical area in southern Iran. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine, 11(2): 95-101.
- Niewold, T.A., Toussaint, M.J.M., Gruys, E., (2003). Monitoring health by acute phase proteins, Proceedings of the Fourth European Colloquium on Acute Phase Proteins, 57-67, Segovia, Spain.
- Nowroozi-Asl, A., Nazifi, S., Bahari, A., (2008). Determination of serum haptoglobin reference value in clinically healthy Iranian fat-tailed sheep. Iranian Journal of Veterinary Research, Shiraz University, 9(2):171-173.
- Paltrinieri, S., (2008). The feline acute phase reaction. Veterinary Journal. (177): 26–35.
- Petersen, H.H., Nidsen, J.P., Heegaard, P.M.H., (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry.Veterinary Research. (24):163-87.
- Safi, S., Khoshvaghti, A., Jafarzadeh, S.R., Bolourchi, M., Nowrouzian, I., (2009). Acute phase proteins in the diagnosis of subclinical mastitis. Veterinary Clinical Pathology. (38):471-476.
- Salonen, M., Hirvonen, J., Pyorala, S., Sankari, S., Sandholm, M., (1996). Quantitative determination of bovine serum haptoglobin in experimentally induced Escherichia coli mastitis. Research Veterinary Science. (60): 88-91.
- Taira, I., Fujinaga, T., Okumura, M., (1992). Equine haptoglobin isolation, characterization

and the effects of ageing, delivery, inflammation on the serum concentration. Journal of Veterinary Medical Sciences, (54): 435-442.

- Vojdanifar, N., Safi, S., Rahimiforoushani, A., Khaledi, S., (2012). Study of changes in serum amyloid A (SAA) and haptoglobin during inflammation induced by turpentine injection in Caspian miniature horses. ch - Journal of Veterinary Medicine. Islamic Azad University, SanandajBran6(1):1-1
- Whicher, J.T., Westacott, C.I., (1992). The acute phase response, In: Biochemistry of inflammation, Kluwer, Academic, London, United Kingdom. 243-271.