

KÖPEK GENÇLİK HASTALIĞINDA (DİSTEMPER) SERUM SIALİK ASİT
VE PROTEİN DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Arif Altıntaş¹

Arif Kurtdede²

U. Reha Fidancı³

M. Kâzım Börkür⁴

Importance Clinique des niveaux d'acide Sialique et des protéines sérique en Distemper

Résumé: Dans ce travail on a étudié les niveaux de L'Hématocrite (pourcentage volumétrique des globules rouges, PCV) et du Glucose sanguin avec les niveaux d'acide Sialique et des Protéines sériques et de la ratio Albumine / Globuline chez les chiens atteints de Distemper et puis on a comparé ces valeurs avec celles des chiens sains.

On a présenté, dans le tableau 1, les valeurs moyennes et les importances statistique des différences entre deux groupes.

On a constaté que les valeurs moyennes du glucose sanguin était de 109.5 \pm 3.02 mg / dl (93—120) chez les chiens sains et de 103.3 \pm 4.88 mg / dl (72—132) chez les chiens atteints, Et on a trouvé que les différences entre les groupes n'avaient pas d'importance statistique.

On a déterminé successivement les niveaux PCV sanguin chez les animaux sains et malades comme % 37.7 \pm 1.15 (35—45) et % 34.6 \pm 0.85 (28—38) on a remarqué la tendance à la chute chez les malades malgré qu'on n'a pas trouvé d'importance statistique des différences entre les groupes.

Quant aux protéines sériques, on a constaté que les niveaux de la protéine totale et de la globuline du serum étaient élevées en Distemper ($p < 0.05$). On a trouvé que les différenciation entre les groupes statistiquement étaient sans importance au point de vue d'albumine et de la ratio A / G. Les valeurs moyennes de la protéine totale du serum étaient de 5.22 \pm 0.32 g / dl (4.4—6.52) chez les chiens sains et de 6.26 \pm 0.33

1 Doç. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara-Turquie.

2 Doç. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.

3 Araş. Gör. A.Ü. Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara.

4 Dr. Araş. Gör. A.Ü. Veteriner Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.

g / dl (4.88—7.90) chez les chiens malades. Quant au globuline, elles étaient de 2.65 ± 0.17 g / dl. (1.73—3.55) chez les animaux sains et 3.34 ± 0.27 g / dl (2.31—4.95) chez les animaux malades.

Les niveaux d'acide sialique du sérum chez les animaux sains et atteints de Distemper ont été évalués successivement comme 45.15 ± 2.32 mg / dl (33.6—56.0) et 60.16 ± 2.77 mg / dl (40.3—77.0). La différence des valeurs entre deux groupes a été trouvée importante du point de vue statistique ($P < 0.01$).

En conclusion, nous avons persuadé que les augmentations d'acide Sialique du sérum peuvent provenir de l'altération des globules rouges et des cellules du tissu étant vis-a-vis du virus Distemper et que cela peut être en proportion de l'intensité de la maladie et même plus à côté des symptômes cliniques les déterminations d'acide Sialique et des Protéines sériques peuvent être utiles au clinicien sur l'identification et sur le pronostic de Distemper et puis sur la démonstration de la réponse au traitement.

Özet: Bu çalışmada Gençlik Hastalığından (Distemper) şüpheli köpeklerde kan glukozu ve PCV (Packed Cell Volume) ile serum sialik asit ve protein düzeyleri yanında albumin / globulin oranları incelenmiş ve sağlıklı köpeklerde bulunan değerlerle karşılaştırılmıştır.

Bulunan ortalama değerler ile gruplararası farklılığın istatistik önemliliği tablo 1'de sunulmuştur.

Kan glukoz değeri ortalamaları sağlıklı hayvanlarda 109.5 ± 3.02 mg / dl (93—120); Distemperli olanlarda 103.3 ± 4.88 mg / dl (72—132) olarak tesbit edilmiş gruplararası farklılık istatistik olarak önemsiz bulunmuştur.

Kan PCV düzeyleri sağlam ve hastalarda sırasıyla % 37.7 \pm 1.15 (35—45) ve % 34.6 \pm 0.85 (28—38) olarak saptanmıştır. Hastalarda bir düşüklük görülüyorsa da gruplararası farklılık istatistiki bakımdan önemli bulunamamıştır.

Serum proteinlerinin incelenmesi sonucunda total protein ve globulin düzeylerinin hastalarda sağlıklı olanlarınkinden yüksek olduğu tesbit edilmiştir ($p < 0.05$) Serum albumin ve A / G oranı açısından gruplar arasında önemli bir farklılık bulunamamıştır. Serum total protein ortalama değerleri sağlıklı hayvanlarda 5.22 ± 0.32 g / dl (4.4—6.52) hastalarda 6.26 ± 0.33 g / dl (4.88—7.9) olarak hesaplanmış, serum globulin ortalamaları ise sağlıklı ve hastalarda sırasıyla 2.65 ± 0.17

g / dl (1.73—3.55) ve 3.34 ± 0.27 g / dl (2.31—4.95) olarak tesbit edilmiştir. Serum albumin ve A / G oranı ortalama değerleri ise sağlıklı ve ve hasta hayvanlarda sırasıyla 2.57 ± 0.27 g / dl (1.87—4.01); 1.00 ± 0.12 (0.55—1.0) ve 2.92 ± 0.19 g / dl (2.03—3.70); 0.92 ± 0.10 (0.60—1.43) olarak saptanmıştır.

Serum sialik asit ortalama değerleri sağlıklı köpeklerde 45.15 ± 2.32 mg / dl (33.6—56.0) distemperli köpeklerde ise 60.16 ± 2.77 mg / dl (40.3—77.0) düzeylerinde tesbit edilmiştir. İki grup arasındaki farklılık istatistik olarak önemli bulunmuştur ($P < 0.01$).

Giriş

Gençlik hastalığı (Distemper) köpek ve diğer et yiyen hayvanların ateşli ve son derece bulaşıcı akut ya da subakut bir hastalığı olup dünyanın her yanında yaygındır (27). Etken Paramyxovirus grubunun Morbillivirus alt grubundan bir virustur. Hastalığa en duyarlı hayvanlar 4—6 aylık köpeklerdir. Zira maternal antikorlar yavruyu ancak bu süreye kadar koruyabilmektedir. Enfeksiyondan sonra bazı köpeklerde erken immunité gelişebilir ve hemen iyileşirler. Hastalığı atlatan hayvanlar ise hayatları boyunca yeni bir enfeksiyona karşı bağışıklırlar (12).

Distemper, etkenin yerleştiği doku veya organa göre klinik semptomları birbirinden farklı beş formda karşımıza çıkabilmektedir. (Mide-bağırsak şekli, akciğer şekli, deri şekli, göz şekli ve sinirsel şekil). Bunların her biri tek tek görülebileceği gibi karışık (mix) şekillere de rastlanabilir (27).

Diğer taraftan Sialik asitler biyolojik membranların önemli yapılarından biri olup (25), glikolipidlerin, polisakkaritlerin, glikoproteinlerin ve mükoproteinlerin yapısına girerek bakterilerde ve hayvan dokularında yaygın bir şekilde bulunurlar (9). Bu güne kadar beş sialik asit tanımlanmış olup bunlar Nöraminik asitin N- ve O- akil türevleridirler (35):

N-Asetil-Nöraminik Asit (NANA)

N-Glikolil-Nöraminik Asit

4-O-Asetil-N-Asetil Nöraminik Asit

7-O-Asetil-N-Asetil Nöraminik Asit ve

O-diasetil-N-Asetil Nöraminik Asit.

Memelilerin çoğunda Sialik asitler N-Asetil veya N-Glikolil türevleri şeklindedir. Çeşitli türlerin değişik dokularında bu iki türevin oranları farklıdır. Örneğin sığır, koyun ve domuzların tükürük mükoproteinleri en çok N-Asetil türevi ihtiva ettiği halde aynı hayvanların eritrosit stromasında daha çok N-Glikolil grup bulunur (9).

Eritrositlerin fizyolojik pH da görülen negatif yüklerinin büyük ölçüde hücrelerin yüzeyinde bulunan glikoproteinlerin yapısındaki sialik asit kalıntılarından ileri geldiği (30) ve glikoproteinlerin kapillar membran permeabilitesi, glomeruler filtrasyonun normal seyri (15), eritrositlerin viruslar tarafından hemaglutinasyonunun inhibisyonu (30, 35), hücre antijenitesi (31) gibi çeşitli biyolojik fonksiyonlarında sialik asitlerle beraberliğinin zorunlu olduğu bildirilmektedir.

İnfluenza ve Distemper gibi bazı viruslar ile bazı mikroorganizmalar sahip oldukları Nöraminidaz enzimi etkisiyle eritrosit membranlarındaki bu glikoproteinlerden sialik asidin serbest bırakılmasına neden olurlar (35). Sialik asidini yitiren bu eritrositler Retikulo-endothelial sistemde kolayca fagosite edilirler (11). Gerçekten de Distemperli köpeklerde kan PCV (Packed Cell Volum) düzeylerinde önemli bir düşüş kaydedildiği bildirilmektedir (6).

Son yıllarda, görünüşte birbirleriyle ilişkisiz bir seri hastalıkta örneğin karaciğer sirozu, nefrotik sendrom, romatoid artrit, myeloma, lenfatik lösemi, kronik tüberküloz, amiloid (3), menenjit (26), kanser, pnömoni (13), T. vivax enfeksiyonu (10, 11), chronic bovine-hematuria (28), Distemper (6) ve malignant hastalıklarda (18, 19) serum sialik asit düzeylerinin arttığını bildiren literatürlere rastlanmaktadır. Serum sialik asit ve mükoprotein analizlerinin yangısal hastalıkların tanısı ve sığırlarda post operatif durumun prognozunda (23) insanlarda (20, 33) ve köpeklerde (18) yaygın olan çeşitli tümör tiplerinin tanısı ve ayırılmasında önemli bir indikatör olabileceği bildirilmektedir.

Diğer taraftan, klinik semptomları açısından Distemper sindirim, solunum ve sinir sistemi ile deri ve gözde benzer bozukluklara neden olan çeşitli hastalıklara (Parvoviral enteritler, kuduz, konjunktivit, demodex uyuzu vb.) karıştırılabilmektedir. Bu nedenle klinik uygulamada, Distemperin ayırıcı tanısını ve prognozunu kuvvetlendirmek amacıyla, bu çalışmada, kan glukoz ve PCV değerleri serum sialik asit ve protein düzeyleri arasındaki mümkün ilişkilerin incelenmesi planlanmıştır.

Materyal ve Metod

Distemperin çeşitli formlarına ait semptomlarla Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine getirilen ve klinik olarak Distemperden şüpheli 18 köpek (3—12 aylık) ile Kontrol grup olarak yararlanılan 3—12 aylık 10 sağlıklı köpek çalışmanın materyalini teşkil etmiştir.

Serum sialik asit analizleri materyallerin tümü üzerinde, diğer kan parametreleri ise genelde istatistik bir çalışmaya yeterli sayıda materyal üzerinde (n=9) gerçekleştirilmiştir.

Hayvanlardan kan numuneleri alınması sırasında mümkün olduğu kadar hayvanların korkutulmamasına ve stres altında bırakılmasına özen gösterilmiştir.

Kan glukoz analizleri kan alımını takiben Folin-Wu metoduyla (8) kan PCV düzeyleri Mikrohematokrit teknikle gerçekleştirildi.

Serum numunesinde Total protein, albumin ve globulin miktarları ile albumin / globulin oranı (A / G) mikroteknikle (24) tayin edildi. Protein standardı olarak 10 g / dl konsantrasyondaki sığır albumini (Bio-Merieux) kullanıldı.

Serum sialik asit düzeyleri serum proteinleri % 10 Triklorasetik asit ve izotonik tuz çözeltisi karışımı ile çöktürülüp bağlı sialik asitler serbest bırakıldıktan sonra hidrolizi takiben (6) hidrolizat üzerine Rezorsinol tekniği uygulanarak tesbit edildi (32). Sialik asit standardı olarak N-Asetil-Nöraminik Asit (NANA) (Sigma) kullanıldı.

Bu analizler sonucunda elde edilen değerlere "t" testi uygulanarak (5), gruplar arasındaki farklılığın önemi açıklanmıştır.

Bulgular

Distemperden şüpheli 18 hayvandan 12 sinde şiddetli ishal (bazılarında kusma ile birlikte) ile seyreden mide-bağırsak şekli; 3'ünde çeşitli kas gruplarında "tik" lerle karakteristik sinirsel şekil ve geri kalan 3 hayvanın 2 sinde şiddetli ishal ve kerato-konjunktivit ile komplike (Mide-bağırsak + göz şekli) diğer materyalde de şiddetli ishal ve deride aknelere komplike (Mide-Bağırsak + deri şekli) karışık (Mix) şekil dikkati çekiyordu. Yüksek ateş tüm olgularda belirlenemedi. Bu durum hastaların gecikmiş safhada kliniğe getirilmeleriyle ilişkili olabilir. Zira enfeksiyonun başlangıcında görülen yüksek ateş daha sonra kaybolmakta ve bir süre sonra tekrar görülebilmektedir. Hasta-

ların bazılarında ise deri elastikiyetinin belirgin bir şekilde azaldığı kaydedilmiştir.

Bu çalışmanın materyalini teşkil eden Distemper'li köpeklerde, klinik olarak, Mide-bağırsak şeklin hakim olduğu ortaya çıkmıştır.

Sağlıklı ve Distemperli köpeklere ait kan ve serum örneklerinde tesbit edilen ortalama değerler ile gruplararası farklılığın istatistik önemliliği tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Normal ve Distemperli Köpeklerde kan glukoz, PCV ile serum total protein, albumin, globulin, A / G oranı ve sialik asit ortalama değerleri ile gruplararası farklılığın önemi.

Aranan Maddeler	SAĞLIKLI			DİSTEMPERLİ			t
	n	\bar{X}	S \bar{x}	n	\bar{X}	S \bar{x}	
Sialik Asit (mg / dl)	10	45.15	2.32	18	60.16	2.77	-3.58**
Total protein (g / dl)	9	5.22	0.32	9	6.26	0.33	-2.27*
Albumin A (g / dl)	9	2.57	0.27	9	2.92	0.19	-1.02
Globulin G (g / dl)	9	2.65	0.17	9	3.34	0.27	-2.14*
A / G Oranı	9	1.00	0.12	9	0.92	0.10	-0.50
Glikoz (mg / dl)	9	109.5	3.02	16	103.3	4.88	+0.93
PCV	9	37.7	1.15	9	34.6	0.85	+1.82

**p<0.01

*p<0.05

Serum sialik asit ortalama değerleri sağlıklı olanlarda 45.15 ± 2.32 mg / dl, hastalarda ise 60.16 ± 2.77 mg / dl olarak tesbit edilmiş, gruplararası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.01$).

Serum total protein ve globulin ortalamaları sırasıyla sağlıklı olanlarda 5.22 ± 0.32 g / dl ve 2.65 ± 0.17 g / dl, hastalarda 6.26 ± 0.33 g / dl ve 3.34 ± 0.27 g / dl olarak tesbit edilmiş, gruplararası farklılık önemli düzeyde hesaplanmıştır ($p<0.05$).

Kan PCV düzeylerinde hastalarda düşmeye meyil dikkati çekmesine rağmen gruplar arasında istatistik önemde bir farklılık bulunmamıştır.

Kan glukozu ve serum albumin düzeyleri ile A / G oranı yönünden gruplar arasında istatistik önemde bir farklılık tesbit edilememiştir.

Tartışma ve Sonuç

Bir çok hastalık gruplarında serum sialik asitlerinde meydana gelen değışiklikler ilgi ile izlenmekte ve hastalığın ya da bozukluğun tanısı ve diferansiyasyonunda veya prognozunda klinik olarak yararlanılma yolları aranmaktadır (18, 20, 23, 28, 33). Biz de bu çalışmada Ankara ve çevresinde yaşayan köpeklerde mortalite açısından kuduzdan sonra ikinci sırayı alan gençlik hastalığının bu yönünü araştırmayı planladık. Zira Fakültemizde 1973—1984 tarihleri arasında yapılan 523 köpek otopsisinde olayların % 7,1 ini Distemper teşkil ettiği ve kuduzdan sonraki sırayı aldığı tesbit edilmiştir (2).

Yapılan analizler sonucu sağlıklı hayvanlarda serum sialik asit düzeyleri ortalaması 45.15 ± 2.32 mg / dl (33.6—56.0) olarak tesbit edilmiştir. Köpeklerde normal sialik asit değerleri literatürlerde serum ve plazmada olmak üzere farklıdır. Serumda 50.9 ± 10.9 mg / dl (6), plazmada 61.4 ± 5.95 ; 57.0 ± 3.35 tüm kanda ise 47.2 ± 3.31 ; 48.4 ± 2.01 ve 51.0 ± 3.00 mg / dl olarak bildirilmiştir (7). Bu değerler bulgularımızla benzerlik göstermektedir. Distemperli köpeklerde ise serum sialik asit ortalaması 60.16 ± 2.77 mg / dl (40.3—77.0) olarak kaydedilmiştir. İstatistik analiz sonucu bu değerlerin sağlıklı olanlara ait değerlerden önemli derecede farklı olduğu tesbit edilmiştir ($p < 0.01$). Bu bulgu Engen'in (6) bulgularıyla uyum içerisindedir. Serum sialik asitlerindeki bu artışın muhtemel nedeninin doku hücre membranlarının (ve başlangıçta eritrosit membranlarının) virus ile etkileşmesi sonucunda buralardan sialik asitlerin serbest bırakılması olabileceği kanısına (6, 17, 35) katılmaktayız.

Sağlıklı köpeklerde serum total protein, albumin ve globulin düzeyleri ile albumin / globulin oranı sırasıyla 5.22 ± 0.32 g / dl (4.4—6.52); 2.57 ± 0.27 g / dl (1.87—4.01); 2.65 ± 0.17 g / dl (1.73—3.55) ve $A / G = 1.00 \pm 0.12$ olarak tesbit edilmiştir. Literatürlerde bildirilen normal değerlerle karşılaştırılmış ve önemli derecelerde sapmalar olmadığı görülmüştür (9, 14, 15, 21, 22).

Hasta hayvanlarda elde edilen ortalama değerler dikkate alındığında (Tablo 1) serum total protein ve globulin düzeylerinin sağlıklı olanlardaki değerlerden önemli derecede yüksek ($p < 0.05$) olduğu görülmektedir. Bu artışın, serum sialik asit artışına bağlı olarak, virusa karşı antikor üretimi ile birlikte karaciğerde sialoprotein sentezinin hızlanmasından kaynaklanabileceği görüşünü paylaşmaktayız. Zira dolaşımdaki sialik asitlerin herhangi bir artışının sialik asit bağlayan

proteinlerin sentezini uyardığı bildirilmiştir (3, 6). Diğer taraftan viral enfeksiyonlarda ve dolayısıyla gençlik hastalığında γ -globulinlerde bir artış olduğunu bildiren literatürlere de rastlanmıştır (1, 12, 29).

Serum albumin değerleri ve A / G oranları açısından gruplar arasında istatistik önemde bir farklılık tesbit edilememiştir.

Kan glukozu ortalama değerleri sağlıklı ve hastalıklı hayvanlarda sırasıyla 109.5 ± 3.02 mg / dl (93—120) ve 103.3 ± 4.88 mg / dl (72—132) olarak hesaplanmış ve gruplar arasında istatistik önemli bir farklılık tesbit edilememiştir. Köpekler için normal kan glukoz değerleri literatürlerde (15, 21, 22) sırasıyla 65—118 mg / dl; 77 ± 6 mg / dl; 70—100 mg / dl olarak bildirilmiş, Folin-Wu metoduyla yapılan bir çalışmada (16) da 70—100 mg / dl olarak hesaplanmıştır.

Kan PCV düzeylerinin Distemperli köpeklerde sağlıklı olanlara nazaran önemli derecede düştüğü bildirilmesine rağmen (6), bu çalışmada da bu yönde bir meyil görülmüş ancak ortalama değerler arasında istatistik önemli bir farklılık tesbit edilememiştir.

Sağlıklı köpeklerde kan PCV ortalamasının $\% 37.7 \pm 1.15$ (35—45) ve hastalıklı olanlarda ise $\% 34.6 \pm 0.85$ (28—38) düzeyinde olduğu saptanmıştır. Kan PCV değişim sınırları dikkatli incelendiğinde hastalarda önemli sayılabilecek düzeyde düşme olduğu göze batmaktadır. Serum Sialik asit artışının muhtemel kaynağının öncelikle eritrositlerin yüzeyinde meydana gelen önemli değişiklik olduğu (6, 17, 35) ve sialik asidini yitiren eritrositlerin retikülo-endotelial dokularda kolayca fagosite olacakları (11) kabul edilirse kan PCV sinde düşme beklenmesi mantıklı görülmektedir. Ancak eritrositlerdeki bu değişikliğin sorumlusu olan virusun bir süre sonra kandan çekilip dokulara yerleşmiş olabileceği (12) düşünülürse bu dönemde eritropoiesis'in hızlanması sonucu bir kompenzasyon söz konusu olabilir ve PCV normal düzeye erişebilir kanısındayız. Diğer taraftan çalışmamızın materyalini teşkil eden hasta hayvanların büyük bir kısmında ishalle seyreden gastro-enterit formun hakim olması beklenen PCV düşüşünü maskeleyiş de olabilir. Zira şiddetli ishal gibi kan sıvısını azaltan durumların PCV düzeyini artırdıkları bilinmektedir (34). Bu nedenle bu ve benzeri çalışmalarda PCV ile birlikte bazı hematolojik analizlerin de yapılmasının yararlı olacağı görüşündeyiz.

Köpekler için normal kan PCV değerleri $\% 37—55$ (22); $\% 37—54$ (4); ve $\% 44.4 \pm 2.09$ (6) olarak literatürde bildirilmektedir. Değişim sınırları dikkate alındığında bizim bulgumuzun literatürdeki değerlerle benzer olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak, Distemper'den şüpheli köpeklerde serum sialik asit ve protein düzeylerinde bir artış tesbit edilmiş ve bu artışların literatür veriler ışığında virus ile etkileşime giren eritrosit ve hücre membranlarından sialik asidin salıverilmesinden, serum globulin artışının da virusa karşı antikor üretimi yanında sialik asit artışıyla ilgili olarak karaciğerde sialoprotein sentezinin uyarılmış olmasından kaynaklanabileceği görüşü paylaşılmış ve bu nedenle de serum sialik asit ve protein analizlerinin diğer klinik bulgularla birlikte hastalığın ayırıcı tanısında ve prognozunda kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

Literatür

1. Beckett, S.D., Burns, M.J., and Clark, C.H. (1964): *A Study of the Blood Glucose, serum transaminase, and Electrophoretic patterns of dogs with infectious Canine Hepatitis*. Am. J. Vet. Res., 25, 1186—1190.
2. Berkin, Ş., Alçıgır, G. (1986): 1973—1984 periyodunda incelenen 523 köpeğin post mortem bulguları üzerinde survey çalışma. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 331: 153—156
3. Carter, Ann, and Martin, N.H. (1962): *Cerum Sialic Levels in Health and Disease*. J. Clin. Path., 15, 69—72.
4. Coles E.H. (1979): *Le laboratoire en clinique Vétérinaire*. Traduction de la 2. edition Americain par C. Lapeire J. Crestian. Editions Vigot, Paris.
5. Düzgüneş, O. (1963): *Bilimsel araştırmalarda İstatistik prensipleri ve Metodları* Ege Üniv. Matbaası, İzmir.
6. Engen, R.L. (1971): *Serum Sialic acid values in Dogs with Canine Distemper*. Am. J. Vet. Res., 32 (6): 803—804.
7. Engen R.L. (1972): *Identical increases in Blood Sialic Acid of Dogs*. Given Actinomycin D and Dexamenthasone. Am. J. Vet. Res., 33 (12): 2597—2599.
8. Ersoy, E., Bayşu N., (1981): *Pratik Biyokimya*, XIII + 279. Ankara Üniv. Basımevi Ankara.
9. Ersoy, E., Bayşu, N., (1986): *Biyokimya XXV* + 989. A.Ü. Basımevi Ankara.
10. Esievo, K.A.N. (1981) *Studies on an aspect of the anemie of bovine trypanosomiasis (T. vivax)*. Dissertation Abstracts International., B. 42 (5): 1686.
11. Esievo, K.A.N., Saror, D.I., Ilemobade, A.A., Hallaway, M.H. (1982): *Variation in erythrocyte Surface and free serum sialic acid concentrations during experimental Trypanosoma vivax infection in cattle*. Res. Vet. Sci., 32 (1): 1—5.
12. Fenner, F., Bachmann P.A., Gibbs, E.P.J., Murphy, F.A., Studdert, M.J. and White, D.O. (1987): *Veterinary Virology*. XI + 660. Academic Press. Inc. Orlando, San Diego, New York, Austin, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto.
13. Gottschalk, A. (1960): *The Chemistry and biology of Sialic Acids and related substances*. Cambridge University Press. Cambridge. England. 93.

14. **Groulade, P.** (1985): *Aperçus sur L'électrophorèse des protéines sérique en médecine Vétérinaire et en particulier chez le chien.*, Bull. Soc. Vét. Prat. de France., 69 (4): 235—268.
15. **Kaneko, J.J.** (1980): *Clinical Biochemistry of Domestic Animals.* Third. Edition. XIII + 832. Academic Press. Inc.
16. **Kaneko, J.J. and Cornelius, C.E.** (1970): *Clinical Biochemistry of Domestic Animals.* Second. Edition. Vol. I. XV + 439. Academic Press New York and London.
17. **Klenk, E., and Lempfrid, H.** (1957): *Z. physiol. Chem.* 307, 278 In: *Methods of Biochemical. analysis.* Ed. Glick D., Interscience Publishers, New York, London, Sydney, 1963, Vol. VIII p. 199.
18. **Kloppel, T.M., Franz, C.P., Morre, D.J., Richardson, R.C.** (1978): *Serum Sialic acid levels increased in tumor-bearing dogs.* Am. J. Vet. Res., 39 (8): 1377—1380.
19. **Kloppel, T.M., Richardson, R.C., Traver, D.S., Morre, D.J.** (1981): *Serum Lipid-associated sialic acid values in horses with neoplasm.* Am. J. Vet. Res., 42 (10): 1829—1830.
20. **Kökoğlu, E., Uslu, E., and Uslu, İ.** (1987): *Levels of serumlipid bound sialic acid in thyroid cancer.* J. Biochem. XII (2): 28. Published by the Turkish Biochemical Society.
21. **Long, C.** (1961): *Biochemists Handbook.* XXII + 1192. E.F.N. SPOON Ltd. London. WC 2.
22. **Medway, W., Prier J.E., Wilkinson, J.S.** (1961): *Textbook of Veterinary Clinical Pathology* XIII + 522. T. the Williams and Wilkins Co. Baltimore 1969.
23. **Motoi, Y. et al** (1984): *Determination and Clinical Evaluation of Sialic acid and Mucoprotein in Bovine Blood.* National Institute of Animal Health. 37. 643—649.
24. **Natelson, S.** (1961): *Microtechniques of Clinical Chemistry.* 2 nd. edn. p 346 Charles C. Thomas. Publisher. Springfield. Illinois. USA.
25. **Polonovski, M., Bulanger, P., Machebceuf, M., Roche, J.** (1977): *Biochimie Médicale.* Dixième édition Fasc. I: Les constitutants des organismes vivants. 373 p. 248 Masson, Paris.
26. **Sharma, N.C. and Sur, B.K.** (1967): *Serum fucose and sialic acid levels in Indian Children and adults.* Under normal and Pathological Conditions. Indian J. Med. Res. 380—384.
27. **Siegmund O.H. Fraser C.M.** (1979): *The Merck Veterinary manual: A Handbook of Diagnosis and therapy for the veterinarian.* Fifth. Edition. XXXII + 1680. Merck and Co., Inc. Rahway, N.J., USA.
28. **Singh, B., Choudhuri, P.C., Joshi, H.C.** (1980): *Serum mucoprotein and sialic acid enzootic bovine haematuria.* Zentralblatt für Veterinarmedizin 27 A (8): 678—681.
29. **Snow, L.M., Burns, M.J. and Clark, C.H.** (1966): *Serum protein electrophoresis and serum transaminase Activity of Dogs with Canine Distemper.* Am. J. Vet. Res., 27, 70—73.
30. **Spiro, G.R.** (1963): *Glycoproteins: Structure, Metabolism and Biology.* New Engl. J. Med., 269: 566—573 and 616—621.
31. **Spooner, R.L. and Maddy, A.H.** (1971): *The isolation of ox red cell membrane antigens: Antigens associated with sialoprotein.* Immunology., 21 (5): 809—816.

32. **Svennerholm, L.** (1957): *Quantitative estimation of sialic acids. II. A colorimetric rezorcinol hydrochloric acid method.* Biochim. Biophys. Acta. 24: 604—611. In: *Methods of Biochemical Analysis*. Vol. VIII. p. 199. Ed. Glick, D., interscience publishers, New York, London, Sydney (1963).
33. **Tezcan, M.E., Özinel, S., Egeli, D., and Karaaslan, F.** (1987): *Use of SSA Concentrations as tumor marker.* J. Biochem. XII (2): 163 (1987). Published. by the Turkish Biochemical Society.
34. **Yılmaz, B.** (1984): *Fizyoloji XVIII + 609.* Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti. Ankara.
35. **Whitehouse, M.W. and Zilliken F.**: *Isolation and determination of neuraminic (sialic) acids.* In: *Methods of Biochemical analysis*. Ed. Glick, D., interscience Publishers, New York, London, Sydney. 1963, Vol. VIII p. 199.