



*Sveriges lantbruksuniversitet*  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för Kliniska vetenskaper

# Serum amyloid A (SAA) som inflammationsmarkör hos häst i klinisk verksamhet

Cecilia Granerot

*Uppsala*

*2010*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet*

*ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2010:55*

# Serum amyloid A (SAA) som inflammationsmarkör hos häst i klinisk verksamhet

Cecilia Granerot

*Handledare: Harold Tvedten, Institutionen för Kliniska Vetenskaper*

*Examinator: Bernt Jones, Institutionen för Kliniska Vetenskaper*

*Examensarbete inom veterinärprogrammet, Uppsala 2010  
Fakulteten för Veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för Kliniska Vetenskaper  
Kurskod: EX0239, Nivå X, 30 hp*

*Nyckelord: Serum amyloid A, SAA, inflammationsmarkör, häst*

*Online publication of this work: <http://epsilon.slu.se>  
ISSN 1652-8697  
Examensarbete 2010:55*

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	1
Inledning .....	2
Litteraturoversikt .....	2
Leukogram .....	2
Serumjärn som inflammationsmarkör .....	3
Akutfasproteiner – en översikt.....	3
Fibrinogen.....	4
Haptoglobin .....	4
C-reaktivt protein.....	5
Serum amyloid A .....	5
Analysmetoder för mätning av SAA .....	6
Referensintervall för SAA .....	6
SAA vid kolik .....	6
SAA vid EHV1-infektion .....	7
SAA vid eqvin influensainfektion .....	7
SAA vid bakteriell pneumoni .....	7
SAA vid neonatala sjukdomar .....	7
SAA vid icke-infektiös artrit.....	8
SAA efter kirurgi .....	8
SAA i ledvätska .....	9
Material och metoder .....	9
Djurmaterial .....	9
Laboratorieanalyser .....	10
Resultat .....	11
Diskussion.....	14
Litteraturförteckning.....	18

## **SAMMANFATTNING**

Akutfasproteinet serum amyloid A (SAA) har sedan tidigare i flera experimentella studier visat sig vara en god inflammationsmarkör hos häst och har nyligen blivit kommersiellt tillgänglig i Sverige. Den här studien syftar till att undersöka hur SAA fungerar i den kliniska verksamheten jämfört med övriga tillgängliga inflammationsmarkörer. I studien har prover samlats från hästar inskrivna vid djursjukhus med olika inflammatoriska tillstånd. I en del fall har prover tagits vid flera tillfällen i sjukdomsförloppet. Patienterna har sorterats i fyra olika grupper baserat på hur kraftig inflammationen har varit samt om inflammationen har varit lokal eller generaliserad. Proverna har analyserats avseende SAA, fibrinogen och totalantalet leukocyter samt differentialräkning av leukocyter. Vid jämförelse av de olika inflammationsmarkörerna såg vi att SAA var mer sensitiv för inflammation än både fibrinogen och totalantalet leukocyter samt differentialräkning av leukocyter. SAA ökade också betydligt mer än fibrinogen vid inflammation. Resultaten visar att SAA kan bli ett värdefullt hjälpmedel vid bedömning av diagnos, prognos samt för att följa terapivar hos hästar med inflammatorisk sjukdom.

Vi drar slutsatsen att SAA kan komma att bli ett mycket användbart komplement till de inflammationsmarkörer som traditionellt har använts i den kliniska verksamheten på hästsidan.

## **SUMMARY**

Samples have been collected from horses with different inflammatory diseases and analyzed regarding SAA (Serum Amyloid A), fibrinogen and complete white blood cell count. SAA have in several experimental studies proved to be a sensitive inflammatory marker in the horse and the aim of this studie was to compare SAA with other commercially available inflammatory markers in the clinical practice. The patients were divided into groups based on whether the inflammation was localized or generalized and on the degree of inflammation. SAA was a more sensitive marker for inflammation than both fibrinogen and total blood cell count and the increase in concentration was larger with SAA than with fibrinogen. The results indicate that SAA can be of use in determining diagnose, prognosis and response to therapy in horses with different inflammatory diseases.

We conclude that SAA has the potential to be a valuable complement to the traditionally used inflammatory markers for the horse clinician.

## **INLEDNING**

Inflammation är ett vanligt tillstånd hos hästar och tidig diagnostik liksom att följa terapivard är viktigt för prognosen. Inflammationsmarkörer används rutinmässigt i diagnostiken på de flesta djurslag. Totalantalet leukocyter och differentialräkning är en metod som fungerar bra på exempelvis hund, men som inte alls är lika sensitiv på häst. I stället kompletteras ofta leukogrammet med akutfasproteinet fibrinogen på häst, en markör som hos häst ofta är mer sensitiv för inflammation än differentialräkning av leukocyter men som stiger relativt långsamt och kvarstår länge. En inflammationsmarkör som stiger snabbt vid inflammation och som normaliseras snart efter inflammationens slut vore av stort diagnostiskt och prognostiskt värde för djurslaget häst. Serum amyloid A är ett akutfasprotein som har använts på humansidan bland annat vid detektion av virala infektioner, bortstötning av transplanterade organ och ateroskleros, och där visat sig fungera mycket bra som inflammationsmarkör (Malle et al, 1996, m.fl.). På häst har det hittills mestadels använts i forskningsändamål då bra analysmetoder för rutindiagnostik har saknats, men man har sett att det fungerar som inflammationsmarkör vid en rad olika bakteriella, virala och icke-infektiösa tillstånd (Hobo et al, 2007, Pepys et al, 1989, Hultén et al, 2002, m.fl.). SAA har fördelen att det har basala nivåer hos friska hästar, stiger snabbt vid inflammation och dessutom stiger kraftigt. Det sjunker också snabbt och ger därför ett bättre mått på pågående inflammation än exempelvis fibrinogen, som ligger kvar högt under längre tid. Fibrinogen har också nackdelen att ökningen vid inflammation endast är med mindre än 10 gånger och att falskt låga eller normala värden kan ses vid tillstånd som orsakar ökad förbrukning av fibrinogen, t.ex. DIC, leverinsufficiens och extensiv kirurgi. I dagsläget behövs ytterligare forskning för att åskådliggöra hur SAA förändras vid mer långvariga kroniska tillstånd. Från år 2007 analyserar klinisk kemi vid Sveriges Lantbruksuniversitet SAA rutinmässigt vid sitt laboratorium med en ny japansk metod. Syftet med den här studien är att utvärdera hur SAA kan användas kliniskt i diagnostiken genom att jämföra SAA med andra inflammationsmarkörer hos patienter med misstänkt inflammation. Provtagning har skett från patienter vid Sveriges Lantbruksuniversitet samt vid Regiondjursjukhuset Strömsholm varpå SAA, fibrinogen samt totalantalet leukocyter och differentialräkning av leukocyter har analyserats. När så har varit möjligt har uppföljande prover tagits för att följa förloppet av dessa inflammationsmarkörer och utvärdera om den kliniska bilden stämmer överens med provsvaret.

## **LITTERATURÖVERSIKT**

### **Leukogram**

Neutrofilerna hos hästar cirkulerar i blodet i ungefär 10,5 timmar och är precis som hos andra djurslag fördelade i en cirkulerande pool och en marginalpool. Marginalpoolen är stor hos hästar och man kan därför se en kortvarig, övergående fördubbling av cellantalet efter upphetsning. Den fysiologiska leukocytosen karakteriseras dock oftast av en mer måttlig leukocytos bestående framför allt av mogna neutrofiler. Endo- eller exogena glukokortikoider leder till ett stressleukogram likt det man ser hos andra djurslag karakteriserat av neutrofil, lymfopeni, eosinopeni

och varierande monocytal. Lymfopeni kan även ses vid akuta, allvarliga inflammatoriska tillstånd och infektioner. Den klassiska bilden vid akut inflammation är vänsterförskjutning, eventuellt med toxiska förändringar på neutrofilerna. Graden av vänsterförskjutning och toxisk granulering kan användas för att bedöma prognosen. Vid kronisk inflammation kan man se en leukocytos med fler mogna neutrofiler. Neutropeni ses oftast som ett resultat av ökad förbrukning av neutrofiler i perifera vävnader men även vid endotoxinemi då fler neutrofiler binds upp i marginalpoolen. Benmärgens lager av mogna neutrofiler varar normalt i cirka 5 dagar men kan förbrukas snabbare vid en allvarlig, akut infektion. Vid septikemi eller endotoxinemi ses oftast en måttlig till kraftig leukopeni med vänsterförskjutning och toxiska förändringar.

Eosinofili är ovanligt hos hästar. När det förekommer kan det vara ett resultat av en parasitinfestation eller att hästen varit utsatt för allergener. Eosinofili behöver inte föreligga trots kraftiga parasitangrepp då endogent kortisol kan ge ett falskt lågt eosinofilantal i blodet. Eosinofilerna passerar dessutom snabbt blodet och lever desto längre tid i vävnaden (Thomas, 2000).

### **Serumjärn som inflammationsmarkör**

Det är väl känt att plasmajärnkonzentrationen sjunker till följd av inflammation. Detta är sannolikt en skyddsmekanism för att "gömma undan" järn från bakterier. I en studie av Borges et al, 2007, jämfördes koncentrationen järn i serum eller plasma med fibrinogenkoncentrationen som inflammationsmarkörer hos hästar. Man såg att hypoferrimi var en inflammationsmarkör med god sensitivitet hos hästar med akut, subakut och kronisk inflammation. Hos hästar med akut systemisk inflammation var järn till och med en bättre markör än fibrinogen, sannolikt på grund av att förändringarna i järnkonzentrationen sker snabbare än fibrinogenkoncentrationen. I den här studien sågs även ett samband med fortsatt låga järnnivåer samtidigt med höga fibrinogennivåer och en sämre prognos hos de inskrivna hästarna. I en studie från 2005 där Jacobsen et al undersökte olika inflammationsmarkörers användbarhet i monitorering av inflammation efter kastration hos häst inkluderades serumjärn och fanns vara en god markör för måttlig till kraftig post-operativ inflammation.

Faktorer som kan påverka plasmajärnkonzentrationen hos hästar är ålder, kortikosteroider, hemolys, leversjukdom och järntillskott i foderintaget (Borges et al, 2007).

### **Akutfasproteiner – en översikt**

Skada på celler och vävnad som leder till en inflammation kan induceras av en rad olika processer, till exempel bakteriella och virala infektioner, trauma, kirurgiska ingrepp och neoplasi. De skadade cellerna frisätter cytokiner som i sin tur aktiverar ett akutfassvar. En viktig del av akutfassvaret är leverns produktion av akutfasproteiner (APP). Akutfasproteiner kan definieras som proteiner vars plasmakonzentration förändras med minst 25 % under akutfassvaret vid infektiösa och icke-infektiösa sjukdomar. Akutfasproteinerna brukar delas in i positiva respektive negativa akutfasproteiner. De positiva akutfasproteinerna ökar i

plasmakoncentration under akutfasvaret och delas i sin tur upp i *major APP:s* och *minor and moderate APP:s*. De förstnämnda är APP:s som finns i mycket låga nivåer eller inte kan mätas alls hos friska djur och vars plasmakoncentration ökar kraftigt, ofta 100 till 1000 gånger, under akutfastillstånd. Hos häst är SAA den enda major APP:n man känner till. Fibrinogen, haptoglobin och c-reaktivt protein är exempel på minor and moderate APP:s, vars plasmakoncentrationer är mätbara även hos friska djur och ökar med endast 1-10 gånger under akutfasvaret. Negativa akutfasproteiner minskar i plasmakoncentration under akutfasvaret och albumin och transferrin är exempel på sådana (Thomas, 2000). Det tål att påpekas att akutfasproteinerna endast talar om att vi har att göra med en *pågående* inflammation, de säger inget om huruvida den är akut eller kronisk, namnet till trots.

## Fibrinogen

Glykoproteinet fibrinogen bildas i levern och ingår i hemostasen som ett substrat för fibrin och deltar även i vävnadsreparation genom att bilda ett matrix för migration av inflammatoriska celler. Som nämnts ovan är det ett positivt akutfasprotein som ökar mindre än 10 gånger som svar på inflammation. Stegringar i fibrinogennivåer ses vid ett antal olika inflammatoriska tillstånd hos många arter och analys av fibrinogen ingår som en del av rutindiagnostiken hos hästar och kor då det kan vara en bättre inflammationsmarkör än differentialräkning av vita blodkroppar vid vissa tillfällen. Även det omvända förekommer dock, fibrinogenvärdet kan vara normalt samtidigt med förändringar i differentialräkningen. Fibrinogennivåerna kan också öka vid fysiologisk stress, till exempel vid dräktighet och i samband med förlossning.

Hypofibrinogenemi kan ses i samband med DIC på grund av den ökade konsumtionen (Thomas, 2000).

Efter en vävnadsskada når fibrinogen sin högsta koncentration dag 3-4. Nivån på ökningen kan delvis korreleras till vävnadsskadans omfattning. Fibrinogenkoncentrationen normaliseras hos människa efter 3-4 veckor vid okomplicerade processer (Ganrot et al, 1997). I en studie där fibrinogensvaret hos hästar följdes postoperativt sågs en maximal ökning dag 4-6 efter ingreppet med kvarstående förhöjda värden 15 dagar efter operationen (Allen et al, 1988).

## Haptoglobin

Haptoglobin är ett positivt akutfasprotein hos häst, katt, hund och nöt med flera djurslag. Dess funktion är att binda till fritt hemoglobin i plasma varpå komplexet kan avlägsnas. Minskad koncentration haptoglobin ses vid hemolytisk anemi samt vid större hematom. Hos häst har man sett ökade koncentrationer vid enterit, pneumoni, transportsjuka, cellulit, kolik, abort, trauma, korsförslamning, akut och kronisk gräsbetessjuka samt vid dräktighet (Thomas, 2000). Normalt ligger plasmakoncentrationen haptoglobin mellan 200 och 1000 mg/l och vid inflammation stiger koncentrationen till mellan 400 och 2700 efter 12-24 timmar. Vid en studie av Hultén et al 2002 påbörjades stigningen över basala nivåer efter 24 timmar och den maximala nivån nåddes 48-96 timmar efter inducerad inflammation. Taira et al visade 1992 en maximal ökning på 1,5-9 gånger normalvärdet vilket inföll mellan dag 4 och

6. Haptoglobin kan numera mätas kommersiellt med samma instrument som används för mätning av SAA vid exempelvis regiondjursjukhuset Strömsholm.

### **C-reaktivt protein**

C-reaktivt protein (CRP) är inblandat i moduleringen av det inflammatoriska svaret. Det förekommer i låga koncentrationer hos friska djur. CRP i ökade koncentrationer ses hos häst vid en rad olika inflammatoriska tillstånd, som pneumoni, enterit och artrit. Hos dräktiga ston ser man en koncentrationsökning vid förlossningen.

CRP reagerar inte som ett akutfasprotein hos nöt. Hos hund har man, liksom hos häst sett öknings i koncentrationen vid ett flertal olika inflammatoriska tillstånd (Thomas, 2000). Hos människa, hund och gris är CRP en god inflammationsmarkör, och det har också en rad användningsområden inom humanmedicinen. Hos häst påverkas dock inte serumkoncentrationen lika mycket av inflammation (Pollock et al, 2005). Basal nivå hos vuxna hästar är 7-8 µg/l (Yamashita et al, 1991). I en studie noterades en ökning om 5-6 gånger det normala dag 3-4 efter induktion av inflammation (Taira et al, 1992) medan en annan studie såg en ökning med 3,7 gånger normalvärdet dag 3-5 efter induktion samt en återgång till normalvärden efter 14 dagar (Yamashita et al, 1991).

### **Serum amyloid A**

Serum amyloid A (SAA) är ett apoprotein som hos häst har storleken 9-11 kilodalton och vars funktion är oklar. SAA bildas precis som övriga akutfasproteiner i levern, men även extrahepatisk produktion förekommer. Den extrahepatiska produktionen hos häst sker i juvervävnad och i leder. Syntesen stimuleras av inflammatoriska cytokiner som interleukin-1, interleukin-6 samt tumörnekros faktor  $\alpha$ . När SAA har frisatts till cirkulationen binder det till HDL (high density lipoproteins) som fungerar som dess bärare (Malle et al, 1996). Nerbrytningen av SAA sker i levern och halveringstiden är kort, endast 75-80 minuter, vilket snabbt ger minskade plasmanivåer efter att produktionen upphört (Hoffman et al, 1983). Koncentrationen SAA börjar stiga efter 16 timmar och når sitt högsta värde efter 36-48 timmar efter skada, vilket har visats i experimentella studier (Pepys et al, 1989; Hultén et al, 2002). Ökad koncentration SAA ses vid en rad olika tillstånd hos häst, nöt och katt (Thomas, 2000). Ökade SAA-koncentrationer ses även i samband med förlossningen hos dräktiga ston (Pepys et al, 1989, Nunokawa et al, 1993). Falskt negativa värden kan förekomma vid till exempel en kronisk inkapslad abscess (Stoneham et al, 2001).

Generellt ses hos människa ett kraftigare akutfassvar vid bakteriella infektioner jämfört med vid virala och parasitära infektioner (Malle et al, 1996). Även hos häst har det beskrivits hur bakteriell infektion ger ett kraftigare SAA-svar än viral infektion (Pepys et al, 1989). Stegningen av SAA har också setts vara signifikant större vid inflammatoriska tillstånd jämfört med vid icke-inflammatoriska tillstånd. På humansidan används SAA som en markör för organavstötning efter transplantationer. SAA har även uppmärksammats i samband med ateroskleros, där man tror att proteinet kan ha del i patogenesen (Malle et al, 1996).



Jämfört med akutfasproteinerna haptoglobin och CRP så förekommer SAA i lägre nivåer hos friska individer och stegringen vid inflammatoriska tillstånd är förhållandevis större. Vid inflammation påbörjas ökningen i koncentration av SAA tidigare och peaken kommer tidigare än motsvarande för haptoglobin och CRP (Hultén et al, 2002). Inga signifikanta skillnader föreligger i koncentrationen SAA hos vuxna hästar respektive hos föl och yngre individer. Fibrinogen och haptoglobin har däremot setts vara signifikant högre hos föl (Pollock et al, 2005).

### ***Analysmetoder för mätning av SAA***

Vid sektionen för klinisk kemi vid Sveriges Lantbruksuniversitet i Uppsala analyseras från 2007 SAA rutinmässigt med LZ Test "Eiken" SAA, en metod där man använder sig av en latex agglutinationsreaktion och sedan mäter turbiditetsförändringar optiskt för att bedöma koncentrationen SAA. Denna metod är ursprungligen för humant bruk men har använts för att analysera SAA hos häst bland annat i en studie av Jacobsen et al 2006 och visade sig där fungera väl.

Vid Regiondjursjukhuset Strömsholm analyseras SAA med en annan metod, Equinostic EVA1 spektrofotometer. Även med denna metod mäts turbiditetsförändringar efter antikroppsreaktion. Dessa metoder jämförs just nu av resident Anna Hillström vid sektionen för klinisk kemi vid Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU). Proverna från Strömsholm som ingår i det här arbetet har dock analyserats om vid sektionen för klinisk kemi, SLU, och det är de senare värdena som anges för jämförbarhet.

### ***Referensintervall för SAA***

Ett flertal studier har visat på mycket låga eller icke mätbara nivåer av SAA hos friska hästar i vuxen ålder (Pepys et al, 1989, Jacobsen et al, 2006c, Nunokawa et al, 1993, Hultén et al, 1999, med flera). Vid klinisk kemiska laboratoriet, Universitetsdjursjukhuset, SLU, liksom i den här studien anses värden under 5 mg/L vara normala. Analysområdet är 5-500 mg/L. Variationskoefficienten för analysmetoden är 10 % vilket medför att små förändringar inte skall övertolkas. En rekommendation är att tolka analyssvaret i grader av inflammation, exempelvis lindrig till måttlig inflammation (ca 50-250 mg/L) respektive måttlig till kraftig inflammation (>250 mg/L) (Anna Hillström, pers medd, 2007).

### ***SAA vid kolik***

En studie av Vandenplas et al, 2005, visade att plasmakoncentrationen SAA ger värdefull information om sjukdomsprocessen, involverad anatomisk region samt prognosen vid provtagning av hästar med koliksymtom. 765 hästar med gastrointestinala sjukdomar uppvisade som koliksymtom samt 79 friska kontrollhästar ingick i studien. Studien visade att en stor andel av patienterna med SAA-koncentrationer över 50 mikrog/ml hade underliggande inflammatoriska sjukdomsprocesser som enterit, colit, peritonit eller abdominella abscesser. Dessa patienter hade även en signifikant sämre prognos för överlevnad. Författarna menar att då det vid dessa sjukdomsprocesser kan vara svårt att ställa en korrekt diagnos kan

SAA som inflammationsmarkör vara till hjälp genom att identifiera patienter där inflammation är en viktig del av patogenesisen (Vandenplas et al, 2005).

### ***SAA vid EHV1-infektion***

Pepys et al (1989) infekterade experimentellt sex ston i sen dräktighet med Eqvint herpesvirus subtyp 1. Samtliga uppvisade ett klassiskt akutfassvar i SAA-värden som normaliserades runt 10 dagar efter infektionstillfället. I samma studie ingick även tre hästar med naturlig EHV1-infektion vilka uppvisade förhöjda SAA-koncentrationer (Pepys et al, 1989).

### ***SAA vid eqvin influensainfektion***

I en studie vid Sveriges Lantbruksuniversitet av Hultén et al 1999 ingick 70 hästar med kliniska symtom på influensainfektion samt serokonvertering för influensavirus. Studien inkluderade även 170 friska hästar som referensmaterial. SAA-koncentrationen var högre hos hästar med akut stadie av influensainfektion jämfört med hästar i konvalescensperiod och friska hästar. Alla hästar provtogs inom 48 timmar efter sjukdomsutbrott och uppvisade högre värden SAA ju senare provet togs inom denna tidsperiod. SAA-värdet normaliserades i de flesta fall inom 2-3 veckor. I den här studien fanns SAA-värdet vara en mer känslig markör, än ospecifik, för akut infektion än nässvabbprov för virusdetektion.

### ***SAA vid bakteriell pneumoni***

Hobo et al, 2007, jämförde värden av SAA, Surfactant protein D och fibrinogen med den kliniska bilden hos hästar med bakteriell pneumoni. Man fann att SAA reagerade snabbare än fibrinogen på förändringar i den kliniska bilden hos hästarna. Både SAA och SPD bedömdes av författarna som användbara för uppföljning och spegling av den kliniska bilden hos patienter med bakteriell pneumoni.

### ***SAA vid neonatala sjukdomar***

Stoneham et al presenterade 2001 en studie som inkluderade 359 föl uppdelade i grupper om friska kontroller samt kliniska fall (septikemi, fokal infektion, failure of passive transfer, icke-infektiös sjukdom). Det visade sig att medianvärdet på SAA-koncentrationen skiljde sig åt mellan grupperna. De friska fölen och de med icke-infektiös sjukdom hade låga värden (2,2 mg/l respektive 3,1 mg/l) jämfört med fölen med septikemi (279,9 mg/l) samt fokal infektion (195 mg/l). Författarna föreslår att neonatala föl med SAA-koncentrationer över 100 mg/l ska betraktas som drabbade av en infektion. Författarna påpekar också att falskt negativa värden kan ses tidigt i förloppet och rekommenderar därför uppföljande prover. Falskt negativa värden kan även ses vid en kronisk, inkapslad abscess (Stoneham, 2001).

I en studie vid Sveriges Lantbruksuniversitet inkluderades 25 föl som inkom till Universitetsdjursjukhuset med kliniska symtom på infektiös sjukdom. De grupperades efter symtombild; neonatal svaghet, pneumoni och diarré. Blodprover analyserades för leukocyträkning, fibrinogen och SAA. SAA och fibrinogen var initialt högre hos föl med bakteriell infektion jämfört med hos föl med icke-bakteriell

eller osäker diagnos. Svagfödda föl med negativ blododling hade också låga SAA- och fibrinogenvärden vilket indikerar att ingen infektion förelåg. Totala leukocytantalet och neutrofilantalet var inte en lika bra indikator för detta. Hos ett av fölen som hade en Rhodococcusinfektion speglade SAA-värdet väl den kliniska bilden vid tillfrisknandet och författarna gör slutsatsen att SAA kan vara användbar vid monitorering av behandlingssvar vid en rhodococcusinfektion. Föl med Rotavirusorsakad diarré hade både normala och förhöjda värden SAA, möjligen hade resultatet sett annorlunda ut om proverna tagits tidigare i sjukdomsförloppet (Hultén et al, 2002).

Cohen et al undersökte 2005 om man genom att tidigt provta föl med avseende på SAA-värden kunde fånga upp föl med Rhodococcusinfektion. SAA-koncentrationen skiljde sig inte mellan affekterade och icke affekterade föl och författarna konkluderar att SAA sannolikt inte kan användas som ett tidigt screeningtest för Rhodococcusinfektion. En orsak till resultatet som författarna föreslår är att provtagningen kan ha utförts med för långa intervall och att man därigenom missat SAA-stegringen.

Paltrinieri et al visade 2007 att neonatal septikemi ledde till förhöjda värden serum-SAA hos föl. Koncentrationen SAA i serum från de sjuka fölen skiljde sig inte mellan de som överlevde och de som inte överlevde.

Chavatte et al 1992 analyserade prover från friska och sjuka föl och fann SAA vara en god hjälp vid differentieringen av infektiösa respektive icke-infektiösa tillstånd. Författarna förespråkar upprepad provtagning beroende på olika stadierna.

### ***SAA vid icke-infektiös artrit***

I en experimentell studie av Hultén et al 2002 framkallades aseptisk artrit hos 24 friska hästar. Flera olika akutfasproteiner (förutom SAA även haptoglobin, fibrinogen och alfa2-globuliner) analyserades därpå, varav SAA var det enda akutfasprotein som steg över referensvärdet hos samtliga hästar som ingick i studien. 16 timmar efter injektionen hade SAA-värdet nått över referensområdet hos samtliga hästar. Alla markörer var normaliserade efter 15 dagar även om de radiologiska och kliniska tecknen på artrit kvarstod. Huruvida akutfasproteiner som SAA är av värde i diagnostiken av kroniska stadier av icke-infektiösa artrit kunde inte fastställas.

Jacobsen et al, 2006b, undersökte SAA-nivåerna i både ledvätska (se separat rubrik nedan) och serum i grupper med olika former av ledsjukdom. I gruppen med osteoartrit och osteokondros sågs förhöjda nivåer av serum-SAA i endast två av nio fall, sannolikt på grund av att de intraartikulära processerna inte lett till någon systemisk inflammation.

### ***SAA efter kirurgi***

Pollock et al, 2005, tog prover från 19 hästar i olika ålder före och efter elektiv eller icke elektiv kirurgi varpå SAA, fibrinogen samt haptoglobin analyserades. Samtliga ingrepp utfördes under generell anestesi. SAA steg inom 12 timmar efter elektiv

kirurgi. Även ökningen av fibrinogen och haptoglobin var signifikant, men stegringen var inte lika stor och den kvarstod längre.

I en studie publicerad 2005 av Jacobsen et al ingick ett antal hästar som genomgick elektiv kirurgi (kastration). Blodprover togs preoperativt samt dag tre och åtta efter ingreppet, parallellt genomfördes även kliniska undersökningar. Hästarna delades sedan in i två olika grupper, en med okomplicerad post-operativ period respektive en med komplicerad post-operativ period, baserat på resultatet av den kliniska undersökningen. SAA visade sig spegla det inflammatoriska förloppet väl medan fibrinogen inte skiljde sig åt mellan grupperna. För monitorering av post-operativ inflammation och tillfrisknande hos hästar rekommenderar dock författarna att serieprover tas för att följa ökning och minskning i inflammationen.

Jacobsen et al kunde i en annan studie 2006 på ett mindre antal hästar som genomgick elektiv kirurgi (kastration) visa hur SAA ökade dag tre efter ingreppet och minskade dag 6 efter ingreppet, skillnaderna var signifikanta.

I en tidig studie av Pepys et al, 1989 genomgick fyra hästar elektiv kirurgi och två kontrollhästar sövdes utan något kirurgiskt ingrepp. De kirurgiska ingreppen bestod av delning av böjsenor, friläggning av arteria carotis samt kastration. I samtliga fall syntes efter ingreppen ett tydligt akutfassvar med SAA-koncentrationer som nådde sitt högsta värde efter 2-3 dagar. Samtliga SAA-värden hade normaliserats efter 14 dagar.

### **SAA i ledvätska**

Ytterligare en studie av Jacobsen et al, 2006b, fokuserade på analys av SAA i serum samt ledvätska från hästar med olika former av ledsjukdom. Hos friska hästar utan ledsjukdom var nivåerna av SAA i både serum och ledvätska låga. Hästar med aktiv infektiös artrit eller infektiös tenovaginit hade höga SAA-nivåer i både serum och ledvätska. En av grupperna i studien bestod av hästar med osteoartrit eller osteokondros och hos dessa var nivåerna av SAA låga eller obefintliga i serum och ledvätska. Artrocentes påverkade inte nivåerna av SAA i ledvätska men ledde till en stegring av totala proteinkoncentrationen i ledvätskan. SAA i ledvätska består av olika isoformer som härstammar från både leverns produktion av proteinet och från ledens egen produktion.

## **MATERIAL OCH METODER**

### **Djurmateriäl**

Provtagningen har utförts på patienter vid Sveriges Lantbruksuniversitetets hästklinik och vid Regiondjursjukhuset Strömsholm. Vid något tillfälle har uppföljande prover önskats efter patientens hemgång och då har dessa tagits i hästens hemmiljö. Provtagning har skett från jugularvenen via permanentkanyl eller med hjälp av vacutainer. Vid varje provtagningstillfälle har ett EDTA-rör och ett serumrör fyllts med blod. Blodet från EDTA-röret har analyserats med avseende på totalantalet leukocyter och differentialräkning samt fibrinogen. Blodet från serumröret har använts för att analysera SAA.

Patientunderlaget består av hästar i olika åldrar och av olika raser. Vi samlade prov från hästar som misstänktes ha pågående inflammation, och där inflammationsmarkörer kunde tänkas ha ett diagnostiskt eller prognostiskt värde. I en del fall då det första SAA-provet var förhöjt togs uppföljande prover för att följa förloppet och eventuellt terapivar. Det var inte alltid möjligt att följa upp SAA-värdet tills det var normaliserat på grund av att patienterna reste hem efter att de var färdigbehandlade eller på grund av att de avlivades. Diagnosen var inte alltid fastställd vid det första provtagningstillfället. Hästmaterialet delades sedan in i fyra grupper efter förväntat inflammatoriskt svar med hänsyn till symtombild och diagnos. De fyra grupperna var: lindrig fokal inflammation (1), kraftig fokal inflammation (2), lindrig generaliserad inflammation (3) samt kraftig generaliserad inflammation (4).

Provtagning har skett från jugularvenen via permanentkanyl eller med vacutainer. Vid varje provtagningstillfälle har ett EDTA-rör och ett serumrör fyllts med blod. Blodet från EDTA-röret har analyserats med avseende på totalantalet leukocyter och differentialräkning samt fibrinogen. Blodet från serumröret har använts för att analysera SAA.

### **Laboratorieanalyser**

Alla prover tagna vid Ultunas hästklirik har analyserats samma dag som provet tagits eller senast dagen efter vid Klinisk kemiska laboratoriet, Universitetsdjursjukhuset, SLU. I de fall då proverna analyserats dagen efter har serum separerats med hjälp av centrifugering och förvarats i separat rör och samtliga prover har förvarats i kyl. De SAA-prover som har tagits på Regiondjursjukhuset Strömsholm har dels analyserats direkt vid Strömsholms klinisk kemiska laboratorium med en annan analysmetod än vad som används vid klinisk kemiska laboratoriet vid Universitetsdjursjukhuset, SLU, dels något dygn senare vid det sistnämnda laboratoriet. För jämförbara värden har vi använt provsvaret från analysen vid klinisk kemiska laboratoriet vid Universitetsdjursjukhuset, SLU. För analys av SAA användes LZ Test "Eiken" SAA, en metod där man använder sig av en latex agglutinationsreaktion mellan antikroppar mot SAA och SAA i serum och sedan optiskt mäter förändringen i densitet för att bedöma koncentrationen SAA. (Metoden finns närmare beskriven i Jacobsen et al, 2006c.)

För analys av fibrinogen användes plasma från EDTA-rör och samma analysmetod som rutinmässigt används vid klinisk kemiska laboratoriet, vid Universitetsdjursjukhuset, SLU, Fibrinogen kinetic, Roche Diagnostics. Batroxobin, ett enzym från ormgift, tillsätts provet vilket spjälkar fibrinogenmolekylerna. Fibrinmonomererna som då fås polymeriseras till fibrin. Turbiditetsökningen kan sedan mätas spektrofotometriskt för att fastställa fibrinogenkoncentrationen (Kompendium i klinisk kemi, 2007). Vid Regiondjursjukhuset Strömsholm analyseras fibrinogen med K-assay från Kamiya biomedical company. Metoden som används är en immunoturbidometrisk assay som använder humana antikroppar som i plasma bildar immunokomplex med fibrinogen, vilket leder till en ökad ljusspridning.

Analys av totalantalet vita blodkroppar och differentialräkning av vita blodkroppar skedde även det med samma metoder som rutinmässigt används vid klinisk kemi, respektive vid Strömsholms djursjukhus. Differentialräkning skedde både automatiskt och manuellt.

## **RESULTAT**

Sammanlagt ingår i studien prover från 31 hästar varav 21 kommer ifrån Ultunas hästklirik och resterande 10 från Strömsholms djursjukhus. Från dessa har sammanlagt 57 prover tagits. En häst uteslöts ur studien då ingen diagnos som kunde förklara symtombilden ställdes, dessa prover är inte medräknade.

Resultatet av den första provtagningen av varje patient ses i tabell 1. Proverna har sorterats efter inflammationsgrupp 1-4 i första hand, därefter efter koncentration SAA och fibrinogen. Nr 1 tillhör inflammationsgrupp 1, nr 2-14 tillhör inflammationsgrupp 2, nr 15-22 tillhör inflammationsgrupp 3 och nr 23-31 tillhör inflammationsgrupp 4. LPK visar en gradering efter leukogram där 0 motsvarar ett leukogram utan tydlig inflammationsbild, 1+ ett leukogram med neutrofili, 2+ ett leukogram med neutrofili och vänsterförskjutning och 3+ ett leukogram med neutrofili, vänsterförskjutning samt toxiska neutrofiler.

Tabell 1. Resultat av provtagningstillfälle 1 från samtliga hästar i studien

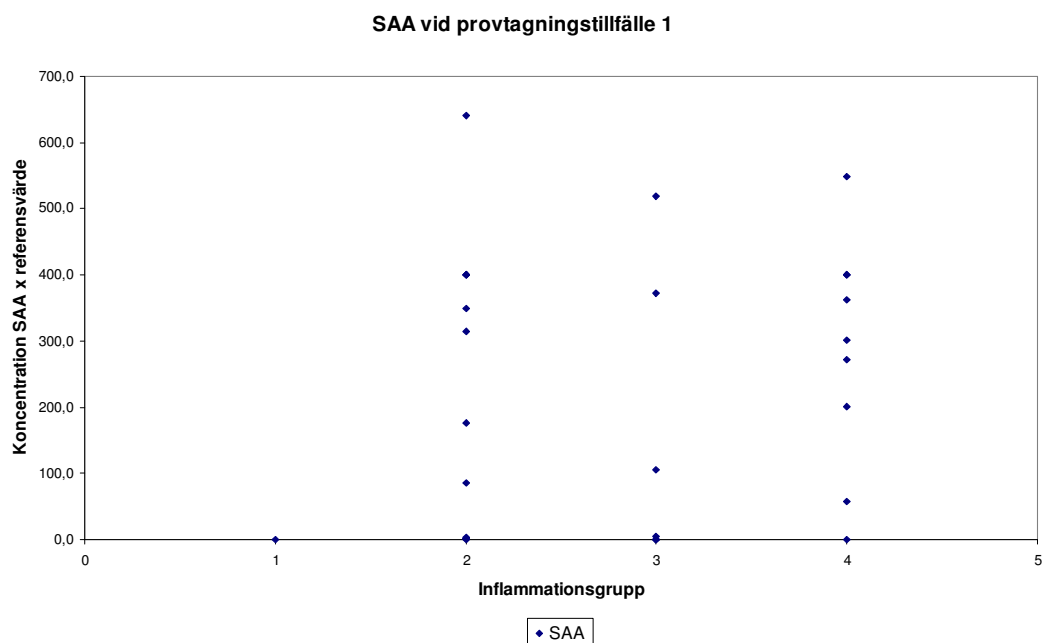
	Diagnos/symtombild	SAA x ref	Fibr x ref	LPK	Infl.grupp
Nr 1	Fokal dermatit	0,2	1,0	0	1
Nr 2	Septisk artrit	0,6	1,3	0	2
Nr 3	Aseptisk artrit	1,0	1,2	0	2
Nr 4	Abscess	1,2	0	0	2
Nr 5	Sårinfektion	1,2	1,7	1+	2
Nr 6	Abscess	3,5	1,8	0	2
Nr 7	Septisk artrit	86	1,1	1+	2
Nr 8	Septisk bursit	176	1,6	1+	2
Nr 9	Sårinfektion	314	2,3	1+	2
Nr 10	Septisk artrit, förstoppning	348	2,0	0	2
Nr 11	Sårskada	400	1,4	0	2
Nr 12	Sårskada	400	1,4	0	2
Nr 13	Septisk tenosynovit	400	1,8	0	2
Nr 14	Septisk bursit	641	1,7	0	2
Nr 15	EHV-infektion	0,1	1,6	1+	3
Nr 16	Bronkit, ARDS	0,5	0	0	3
Nr 17	Lindrig diarré	0,6	0	0	3
Nr 18	Bakteriell luftvägsinfektion	0,8	1,4	0	3
Nr 19	Caecumkoprostas, magsår	4,3	1,0	1+	3
Nr 20	Bakteriell luftvägsinfektion	106	1,4	0	3
Nr 21	Tunntarmskoprostas	373	2,0	2+	3
Nr 22	Lindrig diarré, bandmask	519	2,3	0	3
Nr 23	Invag. tunntarm, magsår	0,6	1,7	0	4
Nr 24	Peritonit	57	0,3	1+	4
Nr 25	Purpura hemorrhagica	200	1,6	2+	4
Nr 26	Peritonit	272	1,1	0	4
Nr 27	Invag. Tunntarm	301	2,2	3+	4
Nr 28	Esofagusförstoppn., pneumoni	362	1,6	3+	4
Nr 29	Pleuropneumoni	400	2,2	0	4
Nr 30	Pneumoni	400	2,5	0	4
Nr 31	Kraftig diarré	549	1,7	0	4

Tabell 2 visar SAA och fibrinogen vid det första provtagningstillfället och sammanfattar spannet samt medianvärdet i respektive grupp. Medianvärdet var högre för både SAA och fibrinogen i grupperna med kraftig inflammation (2 och 4) jämfört med grupperna som bedömdes ha en lindrigare inflammation (1 och 3).

Tabell 2. SAA och fibrinogen vid provtagningsstillfälle 1 hos samtliga hästar

	SAA x ref		Fibr x ref	
	Intervall	Medianvärde	Intervall	Medianvärde
Grupp 1 (n 1)	0,2	0,2	1,0	1,0
Grupp2 (n 13)	0,6-641	176	0,0-2,3	1,6
Grupp3 (n 8)	0,1-519	2,6	0,0-2,3	1,2
Grupp 4 (n 9)	0,6-549	301	0,3-2,5	2,2

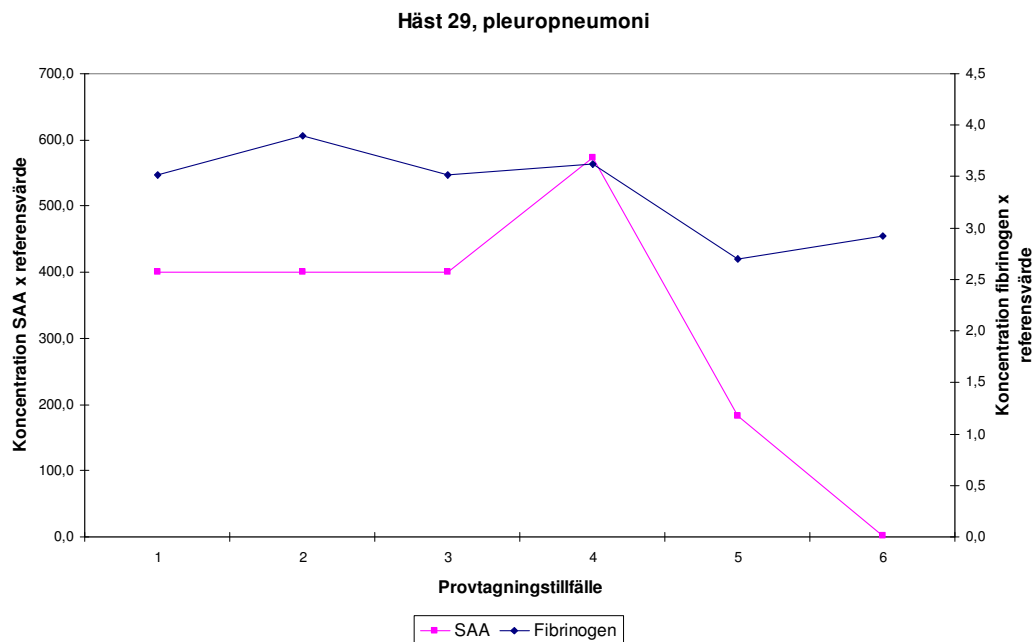
I figur 1 åskådliggörs hur SAA-koncentrationen vid det första provtagningsstillfället fördelades i de olika grupperna.



Figur 1. SAA vid provtagningsstillfälle 1.

Hos en av hästarna (nr 29) togs sammanlagt 6 prover för att följa terapivar. Fibrinogen var fortfarande förhöjt vid det sista provtagningsstillfället medan SAA då hade sjunkit till inom referensområdet. Förloppet åskådliggörs i figur 2.





Figur 2. Häst 29, pleuropneumoni, provtagningstillfälle 1-6. LPK var vid provtagningstillfällena 1+, 0, 1+, 2+, 2+ och 0.

I tabell 3 visas en sammanställning av sensitiviteten för SAA, fibrinogen respektive LPK vid det första provtagningstillfället.

Tabell 3. Sensitivitet av SAA, fibrinogen och LPK för inflammation

	SAA	Fibrinogen	LPK
Grupp 2	62 %	54 %	31 %
Grupp 3	38 %	38 %	38 %
Grupp 4	89 %	78 %	44 %

## DISKUSSION

Förhoppningen var att begränsa antalet diagnoser som inkluderats i studien men tiden och patientunderlaget medgav dessvärre inte detta i önskad utsträckning.

Resultaten av studien bekräftar det man tidigare sett i flertalet experimentella studier (Hultén et al, 2002, med flera), att SAA är ett mer sensitivt sätt att upptäcka inflammation än såväl fibrinogen som differentialräkning av leukocyter (tabell 3). Precis som dessa studier tidigare har visat så ökar dessutom SAA betydligt mer än fibrinogen. SAA hade en genomsnittlig ökning av 204 gånger normalvärdet medan fibrinogen ökade med 1,4 gånger normalvärdet.

En förklaring till att låga SAA-värden flera gånger sågs vid en diagnos som graderats som generaliserad kan vara att det första provet tagits sent, när inflammationen redan avtagit och SAA därför redan hunnit normaliserats. Ibland kan provet ha tagits innan ökningen av SAA är mätbar. Ett normalt SAA utesluter därför inte att en inflammation föreligger. Halveringstiden för SAA är under 2 timmar medan fibrinogenets halveringstid hos häst är mellan fyra och fem dagar (Coyne et al, 1985). I ett avläkningskede kan därför SAA redan ha återgått till det normala medan fibrinogenet är fortsatt förhöjt och därmed falskt positivt.

För enkelhetens skull har hästarna i första hand sorterats efter diagnos/symtombild och det förekommer en stor variation i när i förhållande till symtomdebut som provet tagits. Exempelvis hade häst nr 4 låga värden av såväl SAA som fibrinogen och ett normalt leukogram utan inflammatoriska förändringar. Denna patient avlivades senare och vid obduktionen hittades en abscess innehållande en främmande kropp. Hästen kan ha uppvisat ett akutfassvar i början av sjukdomshistorien men på grund av inkapslingen kunde man inte se något som tydde på inflammation i blodbilden vid det aktuella provtagningstillfället. Stoneham et al, 2001, misstänkte liknande förlopp hos föl med navelabscesser. SAA når vid experimentella studier (Pepys et al, 1989, m.fl.) sin högsta nivå efter 48 timmar och har en kort halveringstid, i vår studie togs det första provet i flera fall inte förrän efter en vecka eller längre tid efter symtomdebut, då stimuleringen av akutfassvaret kan ha minskat och skadorna på god väg mot avläkning. Medianvärdet för SAA (tabell 2) var högre i grupperna med kraftig inflammation (176 respektive 301) än i grupperna med lindrig inflammation (0,2 respektive 2,6). Detsamma gällde för fibrinogen där medianvärdet var 1,6 respektive 2,2 i grupperna med kraftig inflammation och 1,0 respektive 1,2 i grupperna med lindrig inflammation. I denna grupp var även fibrinogen förhöjt men ökningen var inte lika tydlig (0,3-2,5 gånger medelreferensvärdet). Ett fibrinogenvärde på 0,3 gånger medelreferensvärdet hade inte räknats som förhöjt i praktiken. Leukogrammet gav här ett varierande resultat med allt från ingen inflammationsbild alls, till 2+. Resultatet antyder att SAA är den bästa inflammationsmarkören vid en kraftig generaliserad inflammation.

Precis som i studien från 1989 av Pepy et al så sågs i den här studien en kraftig ökning av SAA vid septisk artrit och även vid andra septiska processer involverande synoviala strukturer. Även Jacobsen et al fann 2006 (b) förhöjda värden SAA i serum vid infektiös artrit eller tenovaginit. Som Hultén et al konstaterade 2002 så ger även en lokal process, om den är tillräckligt kraftig, ett systemiskt akutfassvar. Samma bild såg vi vid sårskador och sårinfektioner som klassificerades till samma grupp (grupp 2; kraftig fokal inflammation).

Enbart allmän anestesi ger inte ökade SAA-koncentrationer. Däremot kan kirurgiska ingrepp i sig orsaka ett akutfassvar (Pepys et al 1989). Även efter upprepade artrocenteser förblev SAA-koncentrationen i serum låg eller obefintlig (Jacobsen et al, 2006b).

Förhoppningen är att SAA ska kunna användas som ett medel att övervaka terapivar. I studien av Hultén et al 2002 sågs exempel på detta. I vår studie kan vi följa häst nr

29 med diagnosen kraftig absconderande pleuropneumoni som provtogs vid sammanlagt sex tillfällen och resultatet ses i figur 2. Hästen var inskriven i ca 3 veckor och prognosen bedömdes som dålig. De första SAA-värdena var kraftigt förhöjda. Vid hemgång hade hästens allmäntillstånd förbättrats men prognosen bedömdes som fortsatt avvaktande. SAA hade vid hemgång sjunkit till inom referensområdet medan fibrinogen fortfarande var förhöjt. Detta hade även kunnat tolkas som att infektionshärden kapslats in och därför inte genererade något akutfassvar men i sammanvägning med den kliniska bilden speglade SAA-värdet väl terapivaret. Leukogrammet varierade under behandlingstiden från 0 (normalt) till 2+ (med neutrofil och vänsterförskjutning) men var även det normaliserat vid hemgång (0). Vid telefonkontakt ca två månader efter patientens hemgång och efter utsatt behandling mår den enligt djurägaren fortsatt bra.

Det vore intressant att se en liknande studie med ett mer homogent hästmateriel.

I den här kliniska studien har ett heterogent hästmateriel använts på grund av begränsad tid för provinsamling och dessutom har proverna tagits vid olika tidpunkter i sjukdomsförloppet. Därmed kan vi ha missat akutfassvaret när provet har tagits för sent och ett lågt SAA-värde i ett sådant fall kan vara en naturlig följd av minskade inflammatoriska stimuli och skador under avläkning. Optimalt hade varit att snabbt under sjukdomsprocessen få ett prov och sedan följa förloppet och terapivaret med flera uppföljande provtagningar. Med ett enstaka SAA värde går det inte att säga om det är stigande eller sjunkande och att den situationen uppstår kan vara svårt att undvika när prover samlas från hästar som inkommer till en klinik då dessa ofta kan ha behandlats i hemmiljö först under varierande tidsperioder. Designen av den här studien medför att vi inte kan bedöma specificiteten av SAA då alla prov har tagits från hästar med misstänkt inflammation.

Hur SAA förändras vid kroniska sjukdomar är idag inte utrett och där behövs fler studier för att underlätta tolkningen av resultat i framtiden.

Möjligheterna att analysera SAA har nyligen ökat, dels tack vare analysmetoden som använts i den här studien och som finns tillgänglig på klinisk kemiska laboratoriet, Universitetsdjursjukhuset vid SLU, dels genom analysmetoden som har börjat användas på Regiondjursjukhuset Strömsholm och som är portabel. Den senare tycks även lämpa sig väl för bruk på mindre kliniker. Leg vet Anna Hillström vid sektionen för klinisk kemi, SLU, jämför i skrivande stund de två analysmetoderna.

Precis som man tidigare kombinerat analys av leukogram med fibrinogen för en bedömning så kommer troligtvis SAA i framtiden att få störst betydelse som ett komplement till de analysmetoder som redan använts under en längre tid. Ett sätt kan vara att titta på SAA vid sidan av leukogrammet och på det viset kan SAA komma att bli det akutfasprotein man väljer i första hand och därmed ersätta fibrinogen. Serumjärn analyserades inte i den här studien men som framgår av litteraturstudien så är även det en inflammationsmarkör som kan vara av intresse.

Man kan tänka sig att SAA kan vara ett värdefullt hjälpmedel för att bedöma om en akut infektion föreligger och om antibiotika skall sättas in. Upprepade provtagningar

kan ge ett snabbt svar på hur väl en insatt behandling fungerar. Eventuellt kan SAA även ge en vägledning angående prognosen, vilket bland annat studien av Vandenplas et al, 2005, indikerar. Även här behövs dock ytterligare forskning och det kommer alltid att handla om en sammanställning av provtagningsresultat och en bedömning av den kliniska bilden. Av de idag tillgängliga inflammationsmarkörerna är det SAA som ger det mest aktuella svaret på hur aktiv inflammationen är, i realtid.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Allen et al. 1988. Fibrinogen response to surgical tissue trauma in the horse. *Equine vet J.* 20. 441-443.
- Borges et al. 2007. Serum iron and plasma fibrinogen concentrations as indicators of systemic inflammatory diseases in horses. *J Vet Intern Med.* 21. 489-494.
- Chavatte et al. 1992. Measurement of serum amyloid A protein (SAA) as an aid to differential diagnosis of infection in newborn foals. *Equine Inf. Dis.* VI. 33-38.
- Cohen et al. 2005. Study of serum amyloid A concentrations as a means of achieving early diagnosis of *Rhodococcus equi* pneumoni. *Equine vet. J.* 37. 212-216.
- Coyne et al. 1985. Extraction, radioiodination, and in vivo catabolism of equine fibrinogen. *Am. J. Vet. Res.* 46. 2572-2576.
- Gabay et al. 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl. J. Med.* 340. 448-454.
- Ganrot et al. 1997. Laurells klinisk kemi i praktisk medicin. 7:e upplagan. 280-281.
- Hobo et al. 2007. Evaluation of serum amyloid A and surfactant protein D in sera for identification of the clinical condition of horses with bacterial pneumonia. *J. Vet. Med. Sci.* 69. 827-830.
- Hoffman et al. 1983. Plasma clearance kinetics of the amyloid-related high density lipoprotein apoprotein, serum amyloid (apoSAA), in the mouse. Evidence for rapid apoSAA clearance. *J. Clin. Invest.* 71(4). 926-934.
- Hultén et al. 1997. The acute phase serum amyloid A protein (SAA) in the horse: isolation and characterization of three isoforms. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 57. 215-227.
- Hultén et al. 1999. The acute phase serum amyloid A (SAA) as an inflammatory marker in equine influenza virus infection. *Acta. vet. scand.* 40. 323-333.
- Hultén 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 vet J.* 34. 699-704.
- Hultén et al. 2002. Serum amyloid A (SAA) as an aid in the management of infectious disease in the foal: comparison with total leukocyte count, neutrophil count and fibrinogen. *Equine vet J.* 34. 693-698.
- Jacobsen et al. 2005. Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses: a field study. *Equine vet. J.* 37. 552-556.
- Jacobsen et al. 2006a. Serum amyloid A isoforms in serum and synovial fluid in horses with lipopolysaccharide-induced arthritis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 110. 325-330.

- Jacobsen et al. 2006b. Concentrations of serum amyloid A in serum and synovial fluid from healthy horses and horses with joint disease. *Am. J. Vet. Res.* 67. 1738-1742.
- Jacobsen et al. 2006c. Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidometric immunoassay for determination of equine SAA concentrations. *Vet. J.* 172. 315-319.
- Jacobsen et al. 2007. The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine vet. Educ.* 19. 38-46.
- Kompendium i klinisk kemi. 2007.
- Malle et al. 1996. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur. J. Clin. Invest.* 26. 427-435.
- Nunokawa et al. 1993. Evaluation of serum amyloid A protein as an acute-phase reactive protein in horses. *J. Vet. Med. Sci.* 55. 1011-1016.
- Paltrinieri et al. 2007. Influence of age and foaling on plasma protein electrophoresis and serum amyloid A and their possible role as markers of equine neonatal septicaemia. *Vet. J.* 176. 267-269.
- Pepys et al. 1989. Serum amyloid A protein (SAA) in horses: objective measurement of the acute phase response. *Equine vet. J.* 21. 106-109.
- Pollock et al. 2005. Effects of surgery on the acute phase response in clinically normal and diseased horses. *Vet rec.* 156. 538-542.
- Smith et al. 1986. Iron deficiency and pseudo-iron deficiency in hospitalized horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 188. 285-287.
- Smith et al. 1987. Inflammation-induced changes in serum iron analytes and ceruloplasmin of Shetland ponies. *Vet. Pathol.* 24. 354-356.
- Stoneham et al. 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 vet. J.* 33. 599-603.
- Taira et al. 1992. Equine Haptoglobin: isolation, characterization, and the effects of aging, delivery and inflammation on its serum concentration. *J. Vet. Med. Sci.* 54. 435-442.
- Thomas. 2000. Overview of Plasma Proteins. I: Schalm's Veterinary Hematology. 891-896.
- Uhlar et al. 1999. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur. J. Biochem.* 265. 501-523.
- Vandenplas et al. 2005. Concentrations of serum amyloid A and lipopolysaccharidebinding protein in horses with colic. *Am J Vet Res.* 66. 1509-1516.
- Yamashita et al. 1991. Serum C-reactive protein (CRP) in horses: the effect of aging, sex, delivery and inflammations on its concentration. *J. Vet. Med. Sci.* 53. 1019-1024.

Hillström, Anna. Institutionen för kliniska vetenskaper, sektionen för klinisk kemi,  
Sveriges Lantbruksuniversitet. Personligt meddelande, 2007-10-24.