

**KOYUNLARDA DEKSAMETAZON UYGULAMASININ SERUM
SODYUM, POTASYUM, KLOR DÜZEYİ VE BAZI KAN
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Servet Sekin¹

Hüseyin Voyvoda¹

Ayşegül Bildik²

**The Effect of Dexamethasone Administration on Serum Sodium, Potassium,
Chloride Levels and some Hemotological Parameters in Sheep.**

Summary: *In this study, the effect of dexamethasone application on serum sodium, chloride and potassium concentration and some blood parameters (hemoglobin content "Hb", packed cell volume "PCV", total leucocyt count "WBC") in healthy sheep was investigated. After determination of pre-application values in 7 Akkaraman sheep, dexamethasone- 21-dinatriumphosphat (as a solution) in doses of 0.1 mg/kg body weight was given each animal intravenously at 24 hour intervals for 3 days. Blood samples were first collected 4 hours after the initial administration and then following 1,2,3,7 and 10 days. Compared with last pre-application values, the application of 0.1 mg/kg body weight of dexamethasone in sheep resulted in transient increase of serum sodium and chloride concentration and total leucocyte count, and in transient decrease of serum potassium concentration. An effect on haemoglobin content and packed cell volume was not detected following the administration of the dexamethasone tested.*

As a result, In Interpretation of sodium, chloride and potassium concentration in serum and total leucocyte count, the effect due to dexamethasone application should be taken into consideration.

Özet: *Bu çalışmada, sağlıklı koyunlarda deksametazon uygulamasının serum sodyum, klor ve potasyum konsantrasyonu ve bazı kan parametreleri (Total lökosit sayısı, hematokrit değeri ve hemoglobin konsantrasyonu) üzerine etkisi incelendi.*

Akkaraman 7 koyuna uygulama öncesi değerlerin belirlenmesinden sonra 24 saat ara ile 3 kez 0.1 mg/kg. deksametazon -21 - dinatrium fosfat solüsyonu i.v. verildi. Kan örnekleri ilk uygulamadan 4 saat 1,2,3,7 ve 10 gün sonra alındı.

1: Yrd.Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Van - TÜRKİYE

2: Yrd.Doç.Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Bilim Dalı, Van- TÜRKİYE

Koyunlarda 0.1 mg/kg dozda deksametazon uygulamasının geçici olarak serum sodyum ve klor konsantrasyonunu ve total lökosit sayısını attırdığı, serum potasyum konsantrasyonunu ise azalttığı belirlendi. Hematokrit değeri ve hemoglobinin konsantrasyonu üzerine bir etki tespit edilmedi.

Sonuç olarak; serum sodyum , klor, ve potasyum konsantrasyonlarının ve total lökosit sayısının yorumlanmasında deksametazon uygulamasının etkileri göz önünde tutulmalıdır.

Giriş

Kortikosteroidlerin terapötik olarak en çok kullanılan grubu olan glukokortikoidler özellikle protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmasını, inflamatuvar ve immunolojik reaksiyonları etkiler (19, 21).

Kortikosteroidlerin elektrolit metabolizması üzerine etkileri kullanılan kortikosteroidin tipine , dozuna ve hastanın fizyolojik durumuna bağlıdır (5,18,120,23). Sodyum retensiyonu ve potasyum atılımının artması kortizon tedavisi sırasında görülen en önemli elektrolit metabolizması bozukluğu olup bu etkiler kendisini ödem oluşumu, kas zayıflığı ve kardial aritmiler şeklinde göstermektedir (18, 23). Mineralokortikoidal özelliklerinden dolayı doğal glukokortikoidler (kortizon ve hidrokortizon) günümüzde tedavide hemen hemen hiç kullanılmamakta, bunların yerine sentetik kortizon deriveleri kullanılmaktadır (6) Kortizolun sentetik bir analogu olan deksametazonun antiinflamatuvar etkisi kortizoldan 20-30 kat daha fazladır (19,21) ve pratikte özellikle bu etkisinden yararlanır. İnsan ve köpekte deksametazon uygulamasının sodyum ve potasyum ekskresyonunun artması üzerine net bir etkisi olduğu bildirilmektedir. (18). Keçilerde i.v. deksametazon uygulamasının hipokalemi ve serum sodyum ve klor konsantrasyonunda doza bağlı değişikliklere neden olduğu saptanmıştır. (20).

Kortikosteroid uygulamasından önce, elektrolit metabolizması üzerine özellikle aynı yönde etki yapan patolojik durumlar ve terapötik ajanların dikkate alınması yanında, elektrolit konsantrasyonlarının tanısal yorumunda kortikosteroid kullanılıp kullanılmadığının bilinmesi önemlidir.

Bu çalışmada , koyunlarda tekrarlanan deksametazon uygulamasının serum sodyum (Na) , potasyum (K) ve klor (Cl) konsantrasyonu ile total lökosit (T.L.), hematokrit değeri (Htc) ve hemoglobinin konsantrasyonu (Hb) üzerine etkisi araştırıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmanın materyalini, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Ziraat Fakültesi Koyun Üreme Çiftliğinden sağlanan 12-14 aylık, 30-41 kg vücut ağırlığında 7 dişi Akkaraman koyun oluşturdu. Araştırma başlangıcından 1 ay önce koyunlara ekto ve endoparaziter ilaç uygulandı . Çalışma öncesi 1 haftalık periyod içinde sistemik klinik muayeneler yapılarak koyunların sağlıklı oldukları saptandı.

Uygulama öncesi değerlerin saptanması için koyunlardan 1. ve 5. günlerde kan örnekleri EDTA'lı (1mg EDTA/1 ml kan) ve serum tüplerine alındı. 5. gün kan alımını takiben her koyuna 0.1 mg/kg deksamethason -21-dinatriumphosphat solusyonu (Hexadreson, vemie*, 1ml Hexadreson=2mg deksamethason) i.v. verilerek deksametazon'un maksimal etki düzeyinin saptanması amacıyla (19) 4 saat sonra tekrar kan alındı. 5. gün 4. saat dışında tüm kan alımları, gün içinde fizyolojik ritmik değişimleri önlemek için (25), 08-09 saatleri arasında gerçekleştirildi. 6.ve7. günlerde koyunlardan kan örnekleri alınarak deksametazon uygulaması aynı dozda tekrarlandı. Kan örneklerinin toplanmasına 8., 12. ve 15. günlerde devam edildi.

Total lökosit sayısı (TL) kamara sayımı , hematokrit (Htc) mikrohematokrit ve hemoglobin (Hb) Sahli yöntemi ile tekniğine uygun olarak tayin edildi (11,17).

Biyo kimyasal tayinler için toplanan kan örneklerinin serumları tekniğine uygun olarak çıkartıldı (15,28). Serum Na ve K konsantrasyonu (13,15) fleymfotometrik , serum Cl konsantrasyonu (3) titrimetrik yöntemle saptandı.

Her parametrenin deksametazon uygulaması öncesi (5. gün) ve sonrası ortalama değerleri arasındaki farkın önemi t-Test ile saptandı (24).

* Vemie Veterinaer GmbH ,4152 Kempen 1, Germany

Bulgular

Uygulama öncesi ve sonrası serum Na, Cl, K konsantrasyonları ile hematolojik parametrelerin (T.L., Htc ve Hb) aritmetik ortalamaları (X) ve standart hataları (Sx) Tablo 1'de gösterilmiştir. İncelenen parametrelerin preenjeksivon (1. ve 5. gün) ortalama değerleri arasındaki farkın önemli olmadığı ($P>0.05$) t-Test ile saptandı.

Her parametrenin 5. gün uygulama öncesi ortalama değeri ile uygulama sonrası değerleri arasındaki farkın önemi (t-Test) Tablo 1'de verilmiştir. Farkın önemli bulunduğu parametreler; Na (grafik 1) , Cl (grafik 2) , K (grafik 3) ve T.L. (grafik 4) uygulama öncesi ve sonrası ortalama değerleri dikkate alınarak; t-Test sonuçlarıyla birlikte gösterilmiştir.

Dekzametazon uygulaması ve sonrasında serum Na ve Cl konsantrasyonunun artışına , K konsantrasyonunun azalmasına bağlı objektif klinik belirtiler gözlenmemiştir.

Tablo 1: Uygulama Öncesi ve sonrası Serum Na, K, Cl konsantrasyonu , T.L. sayısı, Htc değeri ve Hb konsantrasyonlarının aritmetik ortalamaları (\bar{X}) ve standart hataları (SX) ile t-Test Sonuçları

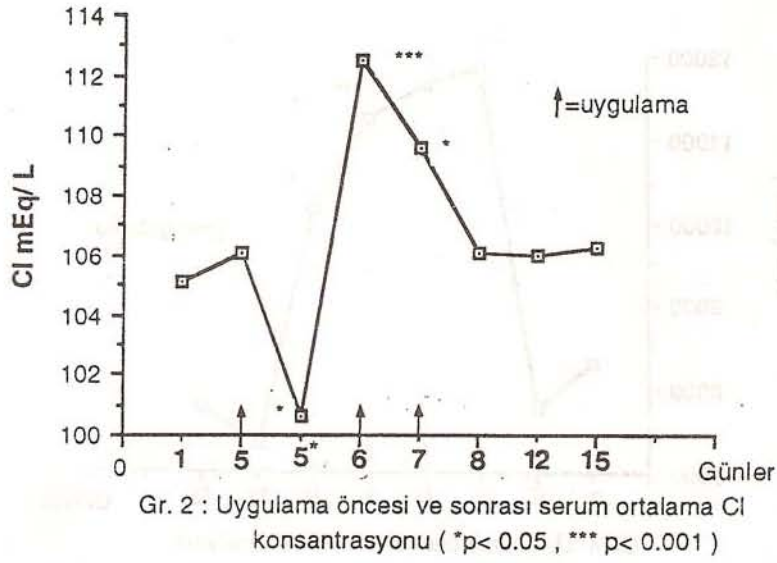
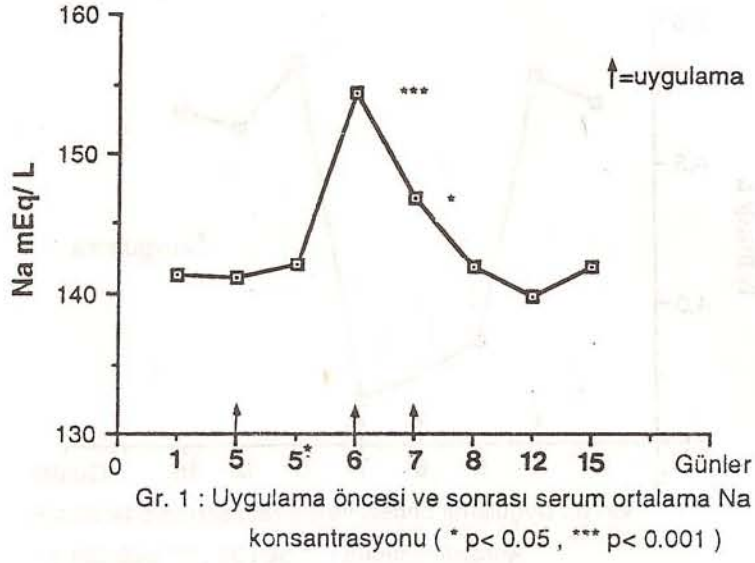
	Na mEq/l $\bar{X} \pm SX$	K mEq/l $\bar{X} \pm SX$	Cl mEq/l $\bar{X} \pm SX$	T.L. mm ³ $\bar{X} \pm SX$	Htc % $\bar{X} \pm SX$	Hb gr/dl $\bar{X} \pm SX$
Uygulama Öncesi	1 141.28±0.29	4.63±0.12	105.08±0.66	8314.29±453.26	29.29±0.75	10.30±0.33
	5 141.14±0.96	4.81±0.13	106.07±0.67	7800.00±505.21	27.86±0.88	10.04±0.19
Uygulama	5* 142.00±0.87	3.87±0.13**	100.59±1.61*	11885.71±521.64***	27.43±0.72	9.81±0.24
	6 154.28±1.25***	3.76±0.11***	112.54±0.71***	11657.14±834.62**	26.27±0.99	9.73±0.31
	7 146.71±1.01*	3.66±0.06***	109.63±1.08*	11257.14±792.48***	26.43±0.87	9.83±0.23
Uygulama Sonrası	8 141.86 ± 0.97	4.87 ± 0.15	106.11 ± 0.83	10171.43 ± 484.87*	26.14 ± 0.97	9.70 ± 0.22
	12 139.86 ± 0.74	4.63 ± 0.11	106.03 ± 0.70	7342.86 ± 735.12	26.57 ± 0.99	10.01 ± 0.18
	15 141.86 ± 0.80	4.70 ± 0.08	106.29 ± 0.89	7771.43 ± 342.06	26.27 ± 1.02	10.04 ± 0.18

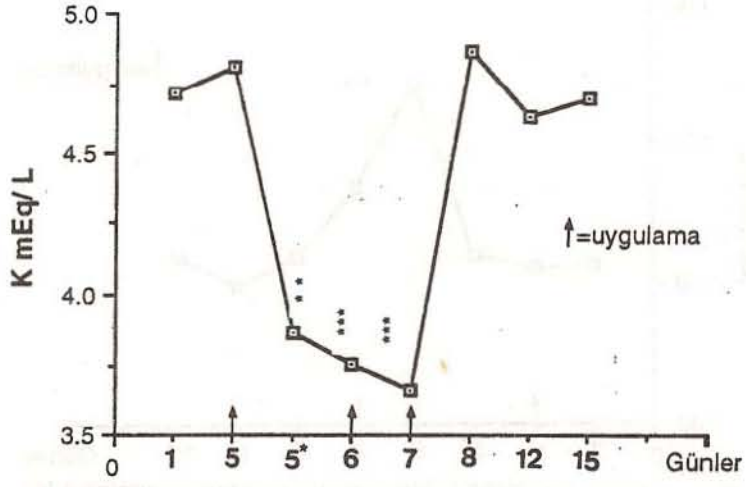
5* = 5. gün, 4 saat sonra

*p<0.05

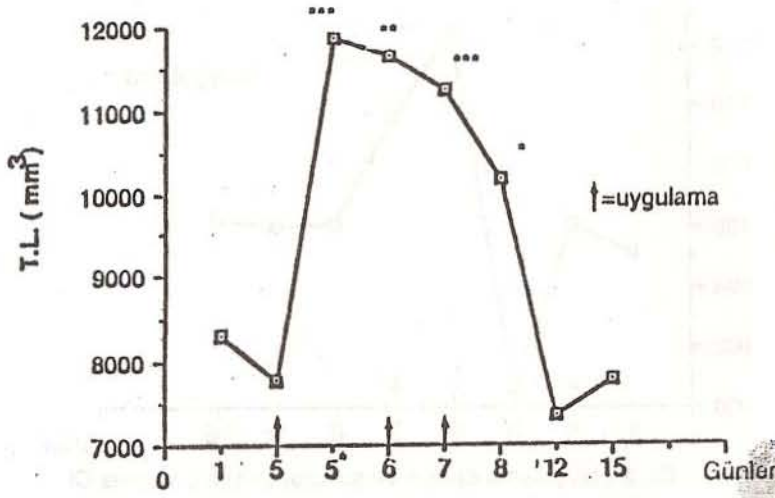
**p<0.01

***p<0.001





Gr. 3 : Uygulama öncesi ve sonrası serum ortalama K konsantrasyonu (** p<0.01 , *** p<0.001)



Gr. 4: Uygulama öncesi ve sonrası ortalama total löykosit sayısı (*p< 0.05 ,**p< 0.01 ,***p< 0.001)

Tartışma ve Sonuç

Kortikosteroidlerin önemli bir grubu olan glukokortikoidler ; farmakodinamik özelliklerinden dolayı (homeostazisin sağlanması, yangısal ve allerjik mesenchym reaksiyonlarının baskılanması , glukoneojenezisin uyarılması) allerjik , deri, karaciğer, ve safra yolları, metabolizma hastalıkları, toksik ve anafilaktik şok durumları ,hareket sistemi gözün yangısal hastalıklarında ve daha birçok sistem hastalıkları ile lokal olgularda sık kullanılan ilaçlardır (5,19,21,23).

Kortikosteroidlere fizyolojik yanıtlar; uygulanan kortikosteroidin tipine (18,20) , dozuna (18,20), hayvanın türüne (11,20) ve hayvanın fizyolojik durumuna (1,18,20). bağlıdır. Fizyolojik yanıtta da hedef dokularda kortikosteroid hormonların bağlandığı reseptörler ile oluşturduğu 1 veya daha fazla protein sorumludur (8). Genel yanıtın nitelik ve niceliğini de kortikosteroidlerin spesifik reseptörlere bağlanma yeteneği ve bağlanma sonucu oluşan proteinin tipi belirler (8).

Uygulama öncesi serum ortalama Na, Cl ve K konsantrasyonları literatür verileri (16,26) ile uyumludur. 0.1 mg/kg 24 saat ara ile 3 kez deksametazon uygulamasının serum Na ve Cl (ilk uygulamadan 4 saat sonra serum Cl konsantrasyonunda düşme, $p<0.05$), konsantrasyonunda artışa ($p<0.05$, $p<0.001$), K konsantrasyonunda azalmaya ($p<0.01$, $p<0.001$) neden olduğu saptandı. Laktasyondaki ineklerde mineralokortikoid ve antiinflamatuvar /glukokortikoid etki gücü farklı 4 sentetik kortikosteroid'in (Prednisolon, 9α fluorohydrocortison , 9α fluoroprednisolon ve methylprednisolon,) uygulamasında plazma Na ve K konsantrasyonunda önemli bir değişiklik olmadığı (9), buzağılarda hidrokortizon ve desoksikortikosteron asetatı uygulamasının plazma Na konsantrasyonunu artırdığı K konsantrasyonunu ise azalttığı (2) bildirilmektedir. Maddux ve arkadaşları (20) keçilerde düşük dozda (0.1 mg /kg) deksametazon uygulamasının serum Na ve Cl konsantrasyonunda artışa, K konsantrasyonunda azalmaya, yüksek dozda (1 mg/kg) ise serum Na ve Cl konsantrasyonunun uygulama öncesi düzeye indiğini, K konsantrasyonundaki azalmanın ise devam ettiğini belirleyerek , serum Na ve Cl konsantrasyonundaki değişikliğin deksametazonun doza bağlı etkisinden kaynaklanabileceği şeklinde açıklamaktadırlar. Düşük dozda Na retensiyonu , yüksek dozda Na kaybı 9α - fluorohydrocortison uygulanan köpeklerde de tespit edilmiştir (18). Distal nefronda (distal tübüller ve toplayıcı kanallar) aldosteronun etkisinde Na^+ ve onun pozitif yükü ile Cl^- tübüler epithelden reabsorbe olurken, bununla eş zaman olarak K^+ ve H^+ tubulus lumenine sekrete edilir.Özellikle bu katyon değişim olayında düşük dozda deksametazonun koyunlarda da keçilerde olduğu gibi (20) bir mineralokortikoid veya Na tutucu etki yaptığı düşünülebilir. Osmoreseptör duyarlılığında azalma, antidiüretik hormon (ADH) serbestlenmesinin engellenmesi veya distal tübüllerde suyun rearbsorbsiyonunun azalması kortikosteroid kökenli serum Na konsantrasyonunda artışa yardım edebilecek mekanizmalar olarak belirtilmektedir (20). Serum Na konsantrasyonunun artışına K azalmasının eşlik etmesi , distal tubulusa giren

sodyumun extrasellüler sıvı K iyon konsantrasyonunu olduğu kadar K sekresyonunun kontrolünde da etkili bir faktör (10) olması distal nefrondan Na+ reabsorpsiyonu karşılığında idrarla K+ ekskresyonunun artmasıdır. Na ve Cl ve buna eşlik eden su retensiyonu, extrasellüler sıvı hacmi ve renal perfüzyonun artması ve polyurie neden olur ki bu K kaybında mineralokortikoid etki kadar veya daha fazla önemlidir (14). Susama merkezini uyaran önemli bir faktörde vücuttan fazla miktarda K kaybıdır (10). Düşük K konsantrasyonu; susama merkezini uyarak primer polydipsie ile diürezisi stimüle ederken direkt renal bir etki ile idrar osmolalitesini değiştirir (4).

Koyunlarda deksametazon uygulaması sonucu, serum Na ve Cl konsantrasyonundaki artışın, K konsantrasyonunun azalmasının süreklilik göstermemesi, elektrolitlerdeki değişikliklerin bir takım mekanizmalarla regülasyonu ile açıklanabilir. Na retensiyonuna neden olan steroidler extrasellüler sıvı hacminin artışına bağlı sirküler değişikliklerle aldosteron sekresyonunun azalması ve Glomerular Filtrasyon Hızı (GFR) artışına neden olabilirler (18). Serum Na konsantrasyonunun düzenlenmesinde, osmosodyum reseptör-antidiüretic hormon feedback kontrol sistemi ve susama mekanizması, K kontrolünde aldosteron sistemi en önemli rolü oynar (10,22) Ayrıca biri Na transportu diğeri glomerular filtrasyon, Na reabsorpsiyonu ve arteriyal basınca etkili olmak üzere "natriüretic hormones" iki tipinin bulunduğu bildirilmektedir (22). Serum Na ve Cl konsantrasyonlarının artışı, K konsantrasyonunun azalmasıyla ilgili objektif klinik belirtilerin araştırmada kullanılan koyunlarda görülmemesi elektrolitlerdeki değişikliklerin kısa süreli olmasına bağlanabilir.

Deksametazon uygulaması koyunlarda total lökosit sayısında artışa ($p < 0.01-0.001$) neden olmuştur. Lökositozis, kullanılan kortikosteroide, dozuna ve uygulama sıklığına bağlı olmak üzere temel olarak nötrofil sayısındaki artıştan kaynaklanır (7,9, 11,12,27). Önceki araştırmalarda (9,12) lökosit sayısındaki artıştan, glukokortikoidlerin lökositozisi artırıcı bir etkisi sorumlu tutulurken, glukokortikoid kökenli lökositozisin uygulamadan birkaç saat sonra ortaya çıkması, buna karşın kemik iliğinde nötrofil granülositlerin gelişme sürecini tamamladıktan sonra sirkülasyonda görülmesinin yaklaşık 5-7 gün kadar olması nedeniyle nötrofilinin granülopoezisin stimülasyonundan kaynaklandığı şeklindeki görüşü geçersiz kılmakta, nötrofilinin ve buna bağlı total lökosit sayısındaki artışın kemik iliği depo havuzundan nötrofillerin serbestlenmesinin hızlanması ve kan damarlarından azalan bir göçü sonucu geliştiği bildirilmektedir (11).

Htc değer ve Hb konsantrasyonunda deksametazon uygulamasından sonra önemli bir değişikliğin görülmemesi hayvanın durumu ile açıklanabilir. Glukokortikoid uygulamasının sağlıklı köpeklerde Htc (1,11), atlarda Htc ve eritrosit sayısında (11) ve sığırlar da eritrosit sayısında (27) önemli bir değişiklik oluşturmadığı, AIHA'lı (Autoimmun Hemolytic Anemia) hayvanlarda ise bu parametreleri artırdığı bildirilmektedir (11).

Sonuç olarak, koyunlarda serum Na, Cl, K konsantrasyonlarının ve T.L. sayısının yorumlanmasında deksametazon uygulamasının etkileri dikkate alınmalıdır. Bu durum özellikle serum Na (tuz zehirlenmesi, hipertonic

dihydrasyon), Cl (metabolik asidozis, respiratorik alkalozis, ürolithazis, nefrozis ve tuz zehirlenmesi) ve K konsantrasyonlarında (diüretikler, metabolik alkalozis, uzun süreli ishal ve intestinal obstruksiyon) ve T.L. sayısı (lokal veya genel enfeksiyonlar, değişik kökenli intoksikasyonlar, doku nekrozları , akut hemoraji ve hemolizisler ve neoplaziler) aynı yönde değişiliğe neden olan patolojik olguların tanısında önemli olabilir.

Kaynaklar

1. Ammelounx, U., Nolte, I (1987): *Untersuchung zur Wirksamkeit von Kortison bei gesunden Hunden mit physiologischen Thrombozytenzahlen aspirininduzierten Blutungszeitverlängerungen und bei Hunden mit thrombozytopenischen Krankheitsbildern* . Berl. Münch. Tierärztl Wschr. 100, 124-129.
2. Baranow-Baronowski, S., Jakubowska, D., Janus, K., Jankowiak, D., Skrzypczak, W.F. (1991): *Influence of hydrocortisone and desoxycorticosterone acetate (Polfa) on the sodium and potassium content in plasma and erythrocytes of calves*. Medycyna Wet. 47, 474-476.
3. Bauer, M.D., Ackerman, P.G., Toro, G. (1974): *Clinical Laboratory Methods*. Mosby Company. P: Saint Louls. 421-422.
4. Berl, T., Linas , S.L., Aisenbrey, G.A., Anderson, R.J. (1977): *On the mechanism of polyuria in potassium depletion. The role of polydipsia*. J. Clin. Invest. 60, 620-625.
5. Booth, N.H., Mcdonald, L.D. (1988) : *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6 th ed. Iowa State University Press/Ames.
6. Eikmeier, H. (1986): *Therapie innerer Krankheiten der Haustiere* . 3. Aufl. F Enke Verlag , Stuttgart.
7. Fauci, A.S., Dale, D.C., Balow, J.E. (1976): *Glucocorticosteroid therapy: Mechanism of action and clinical considerations*. .Ann. Intern. Med. 84, 304-315.
8. Feldman, D., Funder , J.W., Edelman, I.S. (1972): *Subcellular mechanisms in the action of adrenal steroids*. Am. J.Med. 53, 545-560.
9. Goetsch, D.D., Mcdonald, L.E., Odell, G. (1959): *The effects of four synthetic corticosteroids on leukocytes, blood glucose, and plasma sodium and potassium in the cow*. Am. J. Vet. Res. 20, 697-701
10. Guyton , A.C. (1986): *Textbook of medical physiology*. 7 th. ed., Vol. 1. W.B. Saunders Company. Philadelphia.
11. Jain, N.C. (1986): *Schalm's Veterinary Hematology*. 4 th. ed. Lea and Febriger, Philadelphia.
12. Jasper, D.E., Jain, N.C. (1965): *The influence of adrenocorticotropic hormone and prednisolone upon marrow and circulating leukocytes in the dog*. Am. J.Vet. Res. 26, 844-850
13. Josch S. A., Roger W.G. (1976): *Clinical Chemistry*. Little, Brown and Company, Boston. 380-381.

14. Knochel, J.P. (1984): *Hypokalemia*. *Adv. Int. Med.* **30**, 317-335.
15. Koch, C.D. (1978): *Das Klinisch-chemische Profil in der Diagnostik*. *Tierarztl. Prax.* **6**, 403-409.
16. Kolb, E. (1989): *Lehrbuch der Physiologie der Haustiere*. E. Kolb (Hrsg.), 5. Aufl., Teil 1-2, G. Fisher Verlag, Stuttgart- New York
17. Konuk, T. (1975): *Pratik Fizyoloji 1*, A.Ü. Vet.Fak. Yayınları: **314**, Ders Kitabı: 215. A.Ü. Basımevi, Ankara.
18. Liddle, G.W. (1959): *Effects of anti-inflammatory steroids on electrolyte metabolism*. *Ann NY Acad. Sci.* **82**, 854-867.
19. Lutz, F. (1988): *Zusammenhänge zwischen Struktur, Pharmakokinetik und Wirkung der Glukokortikoide*. *Tierarztl. Prax.* **16**, 333-341.
20. Maddux, J.M., Moore, W.E., Keeton, K.S. and Shull, R.M. (1988): *Dexamethasone-induced serum biochemical changes in goats*. *Am. J. Vet. Res.* **49**, 1937-1940.
21. Melby, J.C. (1977): *Clinical pharmacology of systemic corticosteroids*. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **17**, 511-527.
22. Michell, A.R., Bywater, R.J., Clarke, K.W., Hall, L.W. and Waterman, A.E. (1989): *Veterinary Fluid Therapy*. 1 st. ed. Blackwell Scientific Pub., Oxford.
23. Neumann, F. u., Schenck, B. (1989): *Endokrinpharmakologie: Nebennierenrindenhormone*. In: W. Forth, D. Henschler u. W. Rummel (ed.) *Allgemeine und spezielle pharmakologie und Toxikologie*. 424-436, Bibliographisches Institut, Mannheim.
24. Püskülcü, H., İkiz, F. (1986): *İstatikçe giriş*. 2. Baskı, E.Ü. Müh. Fak. Ders kitapları Yayın no 1, E.Ü. Basımevi, İzmir.
25. Rommel, K. (1978) : *Einflussgrößen auf klinisch-chemische Parameter*. *Med. Welt* **29**, 25-30.
26. Schaefer, M. (1988): *Stoffwechselüberwachung in der Schafproduktion*. In : *Innere Krankheiten der Haustiere*. Bd. 2. Funktionelle Störungen. H. Rossow u. Z. Horvath (Hrsg.), 555-562 VEB Gustav Fischer Verlag, Jena.
27. Schilinger, D. und Bucher, W. (1980): *Untersuchungen über den Einfluss von Glukokortikoiden und von ACTH auf das Blutbild des Rindes*. *Tierarztl. Umsch.* **35**, 651-656.
28. Schmidl, M. u. Forstner, V. (1985): *Veterinaermedizinische Laboruntersuchungen für die Diagnose und Verlaufskontrolle*. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim.