

**KOYUNLARDA DEXAMETHASON UYGULAMASININ SERUM DEMİR,
TOTAL DEMİR BAĞLAMA KAPASİTESİ , TRANSFERRİN DOYUMU VE
BAKIR DÜZEYİNE ETKİSİ***

Hüseyin Voyvoda¹

Servet Sekin¹

Ayşegül Bildik²

**The Effect of Dexamethasone Administration on Serum Iron -
Binding Capacity, Transferrin Saturation and Copper Level in Sheep.**

Summary: *In this study, the effect of dexamethasone application on serum iron concentration (SI), total iron-binding capacity (TIBC), transferrin saturation (TS) and serum copper concentration (Cu) in healthy sheep was examined.*

14 Akkaraman sheep were taken in two groups: one for treatment (n=7) and the other for control (n=7). After the determination of pre-application values, each animal in treated group received 0.1 mg/kg dexamethasone and the control animals were injected equal volumes of sterile saline intravenously for three days at 24-hour intervals. Blood samples were first collected four hours after the initial treatment and then the following 1,2,3, 7 and 10 days. SI, TIBC, and Cu were determined colorimetrically; TS was calculated by formula.

The result was that the application of dexamethasone in therapeutic dose in sheep had no significant effect on SL, TIBC, TS, and Cu values, and this was possibly due to a species-specific response.

Özet: *Bu çalışmada, sağlıklı koyunlarda dexamethason uygulamasının serum demir konsantrasyonu (Fe), Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK), Transferrin Doymu (TD) ve serum bakır konsantrasyonu (Cu) üzerine etkisi incelendi.*

Akkaraman 14 koyun tedavi (n=7) ve kontrol (n=7) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Uygulama öncesi normal değerlerin belirlenmesinden sonra 24 saat ara ile 3 kez tedavi grubuna 0.1 mg/kg dexamethason, kontrol grubuna eşdeğer miktarda serum fizyolojik i.v. verildi. Kan örnekleri ilk uygulamadan 4 saat, 1,2,3,7 ve 10 gün sonra toplandı. Fe, TDBK ve Cu kolorimetrik yöntemle tayin edildi. TD formülden hesaplandı.

(*): Bu araştırma, Boehringer Mannheim GmbH Mannheim, Germany tarafından desteklenmiştir.

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

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

Koyunlarda terapötik dozda dexamethason uygulamasının Fe, TDBK,TD ve Cu üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı belirlendi. Bunun da tür spesifik bir reaksiyon olabileceği kanısına varıldı.

Giriş

Demir sadece hayvansal organizma için hayati önemi olan bir element değil, bir çok mikroorganizma, özellikle bakteriler için esansiyel bir üreme faktörüdür (20,44). Bakteriler tarafından kullanılabilen demirin sınırlandırılmasında veya yokluğunda mikrobiyel çoğalma azalır, virülens zayıflar (13).

Omurgalılarda büyük bir kısmı intracelular ve extracelular olarak yüksek demir bağlama kapasiteli glikoproteinlerle (Transferrin, Laktoferrin, Ovotransferrin) kombine olarak bulunan demir, bakteriler için büyük oranda kullanılabilir değildir (6,7,34,44). Normal vücut sıvılarında serbest demir iyonu konsantrasyonu 10^{-18} M (7) olup, bu da birçok bakterinin üremesi için gerekli olandan oldukça azdır (7,44). Bu nedenle bakteriler konakçıya alındığında onların bir enfeksiyon oluşturabilmesini belirleyen faktörlerden biri de demirin kullanılabilirliği (26,39). Memeliler ve kanatlılarda birçok deneysel bakteriyel enfeksiyonda serum demir konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (3,6,18,21,25,26,31,44). Enfeksiyon kökenli hypoferremi, serum demirinin demir depolarına taşınması, buradan bırakılmasının yavaşlaması ve gastrointestinal demir absorpsiyonunun azalmasının bir sonucudur (3,6,39). Bu olaylarda nötrofillerden bırakılan Laktoferrin (39,42) veya retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından salgılanan interlökin -1 (11,26) aracılığıyla oluşturulduğu sanılmaktadır. Demirin bu şekilde bakterilerden uzak tutulması konakçının bakteriyel enfeksiyona karşı bir savunma mekanizması olarak kabul edilmektedir (6,13,21,44). Hypoferremik reaksiyonun önemi, deneysel bakteriyel enfeksiyonlarda (listeriozis pastorelozis, salmonellozis, coliform enfeksiyonlar ve diğerleri) enfekte edilen hayvanlara parenteral demir verildiğinde enfeksiyonun oluşumunda ve şiddetinde belirgin artış ile gösterilmiştir (6,13,44,45). Bir hayvanda enfeksiyonun varlığını belirlemek için serum demir konsantrasyonunun iyi bir kriter olduğuda bildirilmektedir (10).

Stress hormonları (19) olarak da tanımlanan glikokortikoidler, protein, lipid ve karbonhidrat metabolizması, immun sistem ve biyolojik membranların stabilitesi üzerine etkileri nedeniyle veteriner pratikte de en çok kullanılan ilaç

gruplarından biridir (27). Immunsupressiv olan glikokortikoidler inflamasyonun akut dönemini İnterlökin-1 sentezini azaltarak hafifletirler (11). Exogen glikokortikoid uygulamasının at (39) ve köpekte (17) serum demir konsantrasyonunu artırdığı belirlenmiş ve terapötik ve stress durumlarında endogen glikokortikoidlerin artışından kaynaklanan hiperferreminin bu türleri bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirebileceği bildirilmektedir. Etki süresi uzun, kortisolün sentetik bir analogu olan dexamethasonun antiinflamatuvar etkisi kortisole göre 30 kat daha fazladır (27) ve pratikte özellikle bu etkisinden yararlanır.

Bu çalışmada at ve köpekte hiperferremiye neden olan glikokortikoid uygulamasının koyunda Serum Demir Konsantrasyonu (Fe) Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK), Transferrin Doyumu (TD) ve Serum Bakır Konsantrasyonu (Cu) üzerine etkisi araştırıldı.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Ziraat Fakültesi Koyun Üretim Çiftliğinden sağlanan 12-14 aylık, 34-47 kg. vücut ağırlığında 14 dişi Akkaraman koyun kullanıldı. Araştırma başlangıcından 1 ay önce koyunlara ekto ve endo paraziter ilaç uygulaması yapıldı. Uygulama öncesi 1 haftalık periyotda sistemik klinik muayeneler yapılarak koyunların sağlıklı oldukları saptandı.

Uygulama öncesi incelenecek parametrelerin normal değerlerinin saptanması için tedavi (T, n=7) ve kontrol (K, n=7) olmak üzere 2 gruba ayrılan koyunlardan 1. ve 5. günlerde V. Jugularisten tekniğine uygun olarak kan örnekleri EDTA'lı (1 mg. EDTA/1 ml kan) ve serum tüplerine alındı. 5. günde kan alımını takiben tedavi grubu koyunlara 0.1 mg/kg Dexamethason-21-dinatrium-phosphat (Hexadreson, Vemie*, 1 ml Hexadreson = 2mg Dexamethason) kontrol grubu koyunlara eş değer miktarda serum fizyolojik i.v. verilerek dexamethasonun maksimal etki düzeyinin saptanması amacıyla (20) 4 saat sonra tekrar kan alındı. 5. gün 4. saat dışında bütün kan alımları, yemlemenin (22) ve günlük değişimlerin (2,22) incelenen parametreler üzerine etkisini minimal düzeyde tutabilmek için 12 saat aç bırakılmış hayvanlardan sabah 08.00-09.00 arasında gerçekleştirildi. 6. ve 7. günlerde koyunlardan kan örnekleri alınarak dexamethason ve serum fizyolojik uygulaması aynı dozda tekrarlandı. 8., 12. ve 15. günlerde kan örneklerinin toplanmasına devam edildi.

Total lökosit sayısı (T.L.) Kamara sayımı, Hematokrit (Htc) Mikro Hematokrit ve Hemoglobin (Hb) Sahli yöntemi ile tekniğine uygun olarak tayin edildi (19,24).

Biyokimyasal tayinler için toplanan kan örneklerinin serumları tekniğine uygun olarak çıkartıldı (37). Fe, TDBK ve Cu Boehringer** Firmasından sağlanan test kitleri (Katalog No. 759 422, 125 806, 124 834) ile Perkin -Elmer-Lambda 1A UV/VIS spektrofotometre'de kolorimetrik olarak tayin edildi (1). TD, Fe X 100/TDBK formülü ile hesaplandı.

Her parametrenin gruplardaki ortalama değerleri arasındaki farkın önemi t-Test ile saptandı (33).

* Vemie Veterinaer Chemie GmbH, 4152 Kempen 1, Germany

** Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim 31, Germany

Bulgular

Uygulama öncesi sistemik klinik muayeneleri yapılarak sağlıklı oldukları sonucuna varılan tedavi (T) ve kontrol (K) gruplarındaki koyunlara ait hematolojik parametrelerin aritmetik ortalaması (\bar{X}) ve standart hataları ($S\bar{x}$) Tablo 1'de gösterilmiştir. T ve K gruplarında parametrelerin ortalama değerleri arasındaki farkın önemli olmadığı ($P>0.05$) t-test ile saptandı.

Dexamethason (T) veya serum fizyolojik (K) uygulama ve sonrasında hayvanların genel durumunda herhangi bir değişiklik gözlenmedi. T ve K gruplarında uygulama öncesi, uygulama ve uygulama sonrası günlerde serum demir parametreleri, serum Cu ve T.L. \bar{X} , ve $S\bar{x}$ ve t-Test sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Araştırma süresince T.L. (Grafik 1), Fe ve TDBK (Grafik 2), TD (Grafik 3) ve Cu 'nun (Grafik 4) T ve K gruplarındaki seyri \bar{X} dikkate alınarak t-Test sonuçlarıyla birlikte gösterilmiştir.

Tablo 1: Tedavi ve kontrol gruplarında uygulama öncesi hematolojik parametrelerin aritmetik ortalaması (\bar{X}) ve standart hataları ($S\bar{x}$).

| Parametre | 1. gün | 5. gün |
|-------------------|------------------------|------------------------|
| | $\bar{X} \pm S\bar{x}$ | $\bar{X} \pm S\bar{x}$ |
| Htc T | 29.3 \pm 0.7 | 27.9 \pm 1.3 |
| % K | 29.7 \pm 0.4 | 27.6 \pm 0.5 |
| Hb T | 10.3 \pm 0.3 | 10.0 \pm 0.2 |
| g/dl K | 9.9 \pm 0.2 | 9.6 \pm 0.1 |
| T.L. T | 8314.3 \pm 453.2 | 7800.0 \pm 505.2 |
| mm ³ K | 9000.0 \pm 651.7 | 7971.4 \pm 339.3 |

Tablo 2: Tedavi ve kontrol gruplarında araştırma süresince serum demir parametreleri, serum bakır konsantrasyonu ve total lökosit sayısının aritmetik ortalama (\bar{X}), standart hataları ($S\bar{X}$) ile t-Test sonuçları.

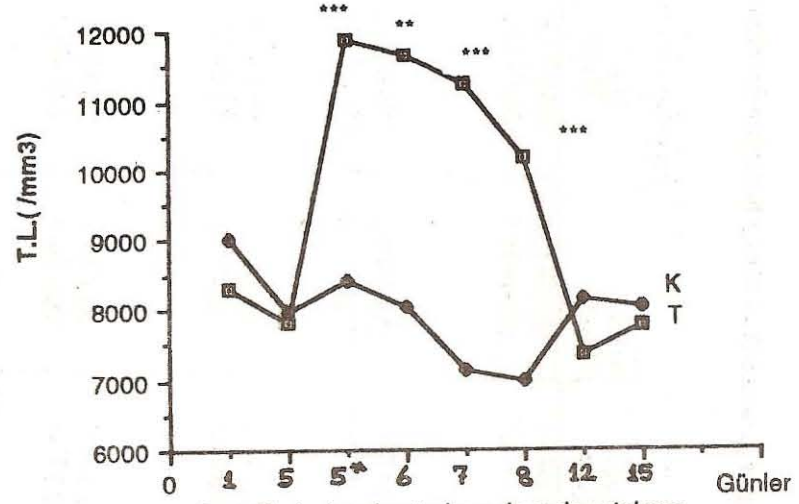
| Para- metre | Uygulama öncesi | | | Uygulama | | | Uygulama sonrası | | |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
| | 1.gün $\bar{X} + S\bar{X}$ | 5.gün $\bar{X} + S\bar{X}$ | 5*.gün $\bar{X} + S\bar{X}$ | 6.gün $\bar{X} + S\bar{X}$ | 7.gün $\bar{X} + S\bar{X}$ | 8.gün $\bar{X} + S\bar{X}$ | 12.gün $\bar{X} + S\bar{X}$ | 15.gün $\bar{X} + S\bar{X}$ | |
| Fe mcg/dl | T 121.5 \pm 7.6 | 134.8 \pm 6.8 | 79.4 \pm 5.2 | 94.7 \pm 16.8 | 108.6 \pm 8.9 | 107.5 \pm 13.0 | 135.9 \pm 3.6 | 125.8 \pm 7.2 | |
| | K 125.3 \pm 4.8 | 131.1 \pm 9.4 | 88.0 \pm 8.6 | 94.9 \pm 12.6 | 114.1 \pm 12.7 | 122.8 \pm 15.7 | 128.3 \pm 11.3 | 143.4 \pm 10.1 | |
| TDBK mcg/dl | T 257.8 \pm 9.9 | 280.8 \pm 13.5 | 249.4 \pm 11.9 | 249.6 \pm 27.9 | 210.7 \pm 8.4 | 200.2 \pm 7.3 | 230.6 \pm 7.0 | 247.3 \pm 7.2 | |
| | K 270.8 \pm 17.6 | 279.2 \pm 11.6 | 253.1 \pm 24.8 | 219.0 \pm 15.6 | 228.0 \pm 11.1 | 222.7 \pm 13.8 | 243.6 \pm 12.8 | 251.0 \pm 11.6 | |
| TD % | T 47.5 \pm 3.3 | 48.6 \pm 3.1 | 32.7 \pm 3.5 | 37.1 \pm 2.2 | 51.3 \pm 3.2 | 53.7 \pm 6.3 | 59.1 \pm 1.3 | 51.1 \pm 3.2 | |
| | K 47.4 \pm 3.5 | 47.0 \pm 3.0 | 36.6 \pm 5.2 | 41.3 \pm 4.4 | 49.8 \pm 4.5 | 56.3 \pm 7.9 | 52.4 \pm 3.0 | 57.3 \pm 3.3 | |
| Cu mcg/dl | T 93.1 \pm 6.3 | 85.8 \pm 7.1 | 74.2 \pm 3.9 | 80.4 \pm 6.2 | 82.3 \pm 8.7 | 66.8 \pm 4.9 | 66.9 \pm 7.0 | 61.8 \pm 3.9 | |
| | K 94.3 \pm 5.5 | 90.1 \pm 5.5 | 84.2 \pm 7.1 | 92.3 \pm 7.0 | 82.7 \pm 5.5 | 78.5 \pm 6.3 | 67.1 \pm 6.0 | 74.0 \pm 5.1 | |
| TL mm3 | T 8314.3 \pm 453.2 | 7800.0 \pm 505.2 | 1188.7 \pm 521.6 | 11657.1 \pm 834.6 | 11257.1 \pm 792.5 | 10171.4 \pm 484.9 | 7342.9 \pm 735.1 | 7766.7 \pm 404.7 | |
| | K 9000.0 \pm 651.7 | 7971.4 \pm 339.3 | 8428.6 \pm 284.3 | 8028.6 \pm 322.0 | 7114.3 \pm 438.3 | 6971.4 \pm 401.0 | 8142.9 \pm 506.5 | 8028.6 \pm 708.3 | |

5*.gün = 4 saat sonra

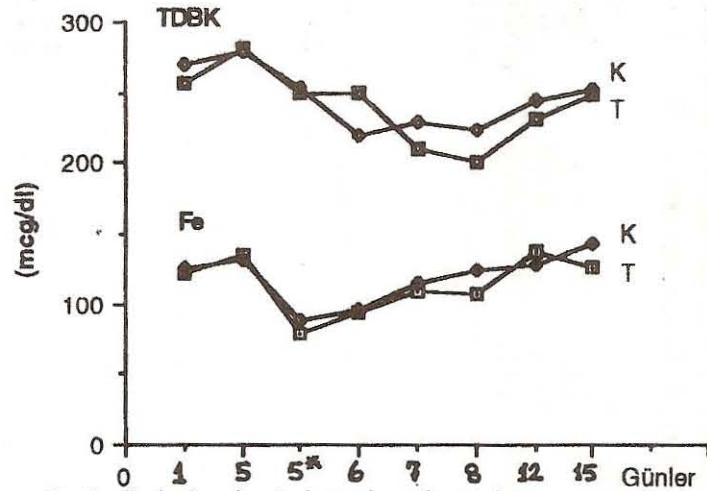
*P<0.05

**P<0.01

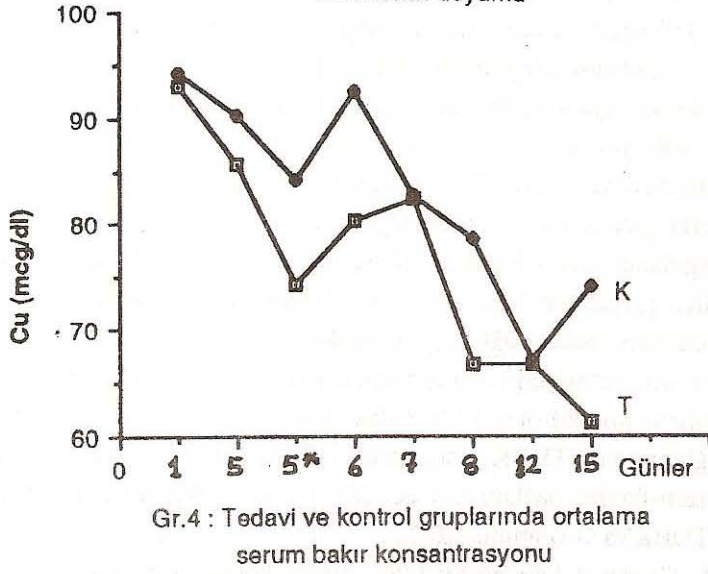
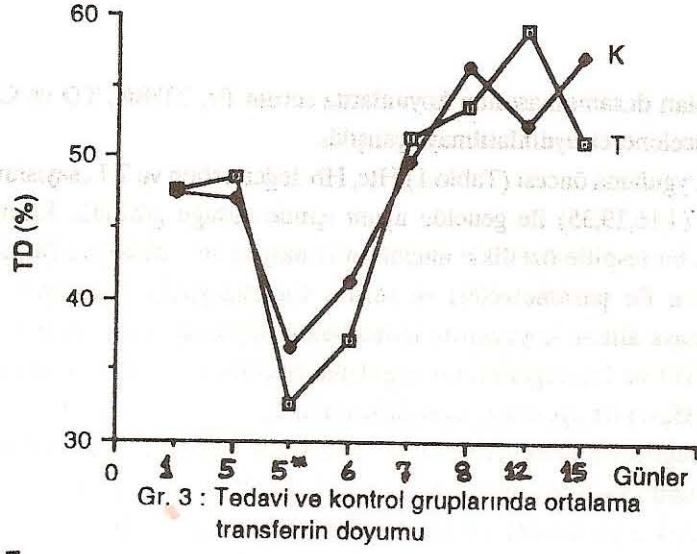
***P<0.001



Gr. 1: Tedavi ve kontrol gruplarında ortalama total lökyosit (** p < 0.01 , *** p < 0.001)



Gr. 2: Tedavi ve kontrol gruplarında ortalama serum demir konsantrasyonu ve total demir bağlama kapasitesi



Tartışma ve Sonuç

Stressin organizmanın enfeksiyona karşı duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir. Stress durumlarında kortisolun sentez ve sekresyonu artar (23,30) ve duyarlılığın artmasından kısmen endogen glikokortikoid konsantrasyonunun yükselmesi sorumludur (43). Eğer terapötik veya endogen glikokortikoidler koyunlarda da hiperferremiye sebep oluyorsa, bu etiolojisinde stress faktörlerinin rol oynadığı enfeksiyonlarda (enzootik pneumonie, colibacillosis) stresin neden olduğu duyarlılık ve enfeksiyonun şiddetinin artmasının bir mekanizması olabilir. Bu durum, etki süresi ve yoğunluğu yüksek bir glikokor-

tikoid olan dexamethasonun koyunlarda serum Fe, TDBK, TD ve Cu düzeyine etkisi incelenerek aydınlatılmaya çalışıldı.

Uygulama öncesi (Tablo 1) Htc, Hb değerlerinin ve T.L. sayısının, literatür verileri (4,16,19,35) ile genelde uyum içinde olduğu görüldü. Klinik muayene yanında bu tespitle özellikle anemi, inflamasyon ve enfeksiyon (8,10,20,37) gibi incelenen Fe parametreleri ve serum Cu düzeylerini etkileyen faktörlerin araştırmaya alınan koyunlarda bulunmadığı saptandı. Bu durum da serum Fe, TDBK,TD ve Cu değerlerinin uygulama öncesinde (Tablo 2) literatür verileri (5,9,32,35,37) ile uyumlu olmasıyla kanıtlandı.

Seçilen glikokortikoid preparatının etkisini kanıtlamak ve stress oluşumunun varlığını ortaya koymak (12,19,29) için kullanılan T.L. sayısındaki istatistiksel anlamdaki ($P < 0.01-0.001$) artışlar (Tablo 2-Grafik 1)'de gösterilmiştir. Schillinger ve Bucher (36) sentetik glikokortikoidlerin T.L. üzerine etkisinin hem kullanılan preparatın kimyasal yapısına hem de hazırlanmış formülüne (solüsyon veya süspansiyon) bağlı olduğunu sığırlarda belirleyerek dexamethason solusyonunun T.L. sayısının en fazla ve uzun artışına neden olduğunu bildirmektedirler. Bu çalışmada kullanılan dexamethason solusyonunun etki gücünün yüksek olduğu görüldü.

Gerek uygulama öncesi değerlerin literatür verileriyle uyum içinde olması gerekse de seçilen preparatın T.L. artışıyla etkinliğinin belirlenmesi çalışmada amaca uygun kıstasların bulunduğunu göstermektedir.

Serum Fe konsantrasyonu olarak ifade edilen, serumda transferrine bağlı olan Fe miktarıdır ve normal olarak serumdaki transferrin yaklaşık 1/3'ü (Fe^{3+}) iyonlarıyla bağlanmıştır. TDBK, serumdaki transferrin konsantrasyonunun karşılığıdır ve transferrine bağlanabilir demirin toplam miktarını gösterir. TD, Fe'nun serum TDBK'ya % oranıdır (20,22).

Tablo 2- Grafik 2-3'de gösterildiği üzere koyunlarda dexamethason uygulamasının serum Fe, TDBK değerleri üzerinde istatistiki önemde bir etkisi bulunamadı. Fe için bu bulgu Smith ve ark. (39) atlarda, Harvey ve ark. (17) köpeklerde, Weeks ve ark. (43) sığırlarda tespit ettiklerinden farklı, Maddux ve ark. (28) keçilerde bulduklarıyla aynıdır. Glikokortikod uygulaması at ve köpekte hiperferremiye, sığırlarda hipoferremiye neden olmuş, keçilerde ise Fe etkilenmemiştir (17,28,39,43). Atlardaki hiperferremik reaksiyondan glikokortikoidlerin lizozomal membranların stabilitesini artırarak nötrofillerde membrana bağlı granüllerde bulunan laktoferrinin bırakılmasının yavaşlaması ve nötrofil sayısının artmasının sorumlu olabileceği bildirilirken (39), sığırlarda dexamethason

kaynaklı hypoferreminin mekanizmasının bilinmediği belirtilmektedir (43). Keçilerde dexamethason uygulamasının Fe üzerine etkisinin bulunmaması tür spesifik bir reaksiyon olmasıyla açıklanmaktadır (28). Fitzsimons ve Levine (12) insanlarda stress durumlarında Fe'nun azaldığını, Führ ve Scheinert (15) kortikoid tedavisinin hypoferreminye neden olduğunu bildirirken, Fudge ve Fraser (14) stresin Fe ve TDBK üzerine etkisinin olmadığını belirtmektedir. Bu araştırmada dexamethasonun TDBK üzerine etkisinin bulunmadığı şeklindeki saptama, araştırmacıların (28,39,43) keçi, at ve sığırlardaki bulgularıyla aynıdır.

Serum Fe stabil olmayıp bir gün içinde ve günden güne iniş çıkışlar gösterir (2,15,22). Sağlıklı insanlarda günlük ve günden güne değişimlerin %30'a kadar olabileceği ve sabah 07.00-10.00 arasında maximum düzeydeki Fe ilerleyen saatlerde gittikçe azalarak yaklaşık saat 21.00'de minimum düzeye ulaşacağı bildirilmektedir (38). At (22,40), sığır (40,41) ve koyunlarda da (2) Fe'nun fizyolojik, ritmik değişimler gösterebileceği belirtilmektedir. İlk dexamethason uygulamasından 4 saat sonra Fe 134.8 mcg/dl'den 79.4 mcg/dl'ye düşmesi ve benzer azalmanın kontrol grubunda da (Tablo 2) görülmesi, azalmanın dexamethasonun etkisinden ziyade günlük ritmik değişimlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. TD azalmasının nedeni de Fe'daki azalmadır.

Azalma eğilimi göstermekle birlikte (tablo 2, grafik 4) dexamethason uygulamasının Cu üzerine önemli bir etkisi bulunmadı. Bu bulgu, Weeks ve ark. (43) tarafından sığırlarda tespit edilenin aynısıdır.

Sonuç olarak; koyunlarda exojen glikokortikoid uygulamasının serum demir parametreleri (Fe, TDBK, ve TD) ve demir metabolizması ile yakından ilişkili iz element bakırın serumdaki düzeyi üzerine önemli bir etkisinin bulunmadığı belirlendi. Bununla glikokortikoid kökenli hyper veya hypoferreminin bütün türler için geçerli bir reaksiyon şekli olamayacağı görüldü. Koyunlarda incelenen parametrelerin glikokortikoid uygulamasından etkilenmemesinin bir tür-spesifik reaksiyon olabileceği kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. Anonim (1985,1990): *Eisen, Eisenbindungskapazitaet. Bestimmung mit Ferrozine, ohne Enteiweissung und Test-Combination Kupfer. Testfibel: Boehringer Mannheim, Diag.. Wiss. Abtlg, Mannheim.*
2. Baker, N.F. and Douglas, J.R. (1957): *Plasma iron and iron-binding capacity in lambs. Am.J.Vet.Res. 18, 142-146.*

3. Beisel, W.R. (1976): *Trace elements in infectious processes*. Med Clin North Am 60, 831-849
4. Benjamin, M.M. (1978): *Outlines of Veterinary Clinical Pathology*. 3rd.ed.,Iowa State Univ. Press, Ames.
5. Bildik, A. ve Çamaş, H. (1990): *Van Erciş yöresi siğır ve koyunlarının kan serumunda demir ve total demir bağlama kapasitesi değerlerinin belirlenmesi üzerine bir araştırma*. Y.Y.Ü. Vet.Fak.Derg.1,53-58.
6. Bolin, C.A. (1986): *Effects of exogenous iron on Escherichia coli septicemia of turkeys*. Am.J. Vet.Res.47,1813-1816
7. Bullen, J.J., Rogers, H.J. and Griffiths E.(1978): *Role of iron in bacterial infection*. Curr.Top.Microbiol. Immun.80, 1-35.
8. Cousins, R.J. (1985): *Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc : Special reference to metallothionein and ceruloplasmin*. Physiol.Rev.65,238-309
9. Dedie, K., Bostedt, H. (1985): *Schafkrankheiten*. K. Loeffler und D. Strauch (Hrsg), Ulmer, Stuttgart.
10. Deplechin, B.O. - Bloden, B.-Hooremans, M., Woirfolise, A. and Ansay, M. (1985): *Clinical and experimental modifications of plasma iron and zinc concentration in cattle*. Vet. Rec.116,519-521.
11. Dinarello, C.A. (1984): *Interleukin-1 and pathogenesis of the acute -phase response*. New Engl J. Med. 311, 1413-1418.
12. Fitasimons, E.J. and Levine, S.R. (1983): *Rapid drop in serum iron concentration associated with stress*. Am.J. Med.Sci. 285, 12-17
13. Flossmann, K.-D., Müller, G. und Heilmann, P. (1983): *Wirkung parenteraler Eisengaben auf die experimentelle infektion mit Pasteurella multocida bei Maus und Schwein*. Arch. exper. Vet. Med 37, 217 -225
14. Fudge, A.N. and Fraser, C.G. (1981): *Serum iron, iron-binding capacities and stress*. Am. J. Clin Pathol. 75,442
15. Führ, J.u. Secheinert, I. (1973): *Bedeutung der Serumeisenbestimmung*. Med. Klin. 68, 656-661.
16. Greenwood, B. (1977): *Hematology of the sheep and goat. (a) The sheep*. In: *Comparative Clinical Hematology*. R.K., Archer, L.B., J effcott (eds), 305-335 Blackwell Scientific Pub., Oxford
17. Harvey, J.W., Levin, D.E. and Chen, C.L. (1986): *Potential effects of endogenous and exogenous glucocorticoids on serum iron concentration in dogs*. Proc.Am.Soc.Vet. Clin.Pathol.21,25.

18. Hill,R.,Smith,I.M., Monhammadi,H. and License,S.T. (1977): *Altered absorption and regulation of iron in chicks with acute salmonella gallinarum infection*. Res. Vet.Sci.22,371-375.
19. Jain,N.C.(1986): *Schalm's Veterinary Hematology*. 4 th. ed. Lea and Febrieger, Philadelphia.
20. Kaneko, J.J. (1980): *Iron metabolism In: Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. J.J. Kaneko (ed.) 3 rd. ed. 649-669, Academic press Inc. New York.
21. Klasing,K.C. (1984): *Effects of inflammatory agents and interleukin 1 on iron and zinc metabolism*. Am.J. Physiol. 247,R901-R904
22. Kolb,E. (1963): *The metabolism of iron in farm animals under normal and pathologic conditions*. Ad.Vet.Sci.8,49-114.
23. Kolb,E. (1989): *Lehrbuch der Physiologie der Haustiere*.E.Kolb(Hrsg.) 5.Aufl.,Teil 1, G. Fisher Verlag, Stuttgart-New York
24. Konuk,T. (1975): *Pratik Fizyoloji 1*, A.Ü. Vet.Fak. Yayınları: 314, Ders Kitabı: 215.A.Ü. Basımevi, Ankara.
25. Kramer,T.T., Griffith,R.W. and Saucke,L. (1985): *Iron and transferrin in acute experimental Salmonella cholerea -suis infection in pigs*.Am.J. Vet.Res. 46,451-455.
26. Letendre,E.D. and Holbein,B.E. (1983): *Turnover in the transferrin iron pool during the hypoferremic phase of experimental Neisseria meningitidis in mice*. Infect. Immun. 39,50-59.
27. Lutz,F.(1988): *Zusammenhaenge zwischen Struktur, Pharmakokinetik und Wirkung der Glukokortikoide*. Tierarztl. Prax.16,333-341.
28. Maddux, J.M., Moore, W.E., Keeton, K. SandShull, R.M. (1988): *Dexamethasone -induced serum biochemical changes in goats*. Am. J. Vet. Res. 49, 1937-1940.
29. Murata.H. and Hirose,H. (1990): *Suppresion of bovine neutrophil function by sera from cortisol-treated calves*.Br. Vet.J.147,63-70
30. Philips,T.R., Yang,W.C. and Schultz,R.D. (1987): *The effect of glucocorticosteroids on the chemiluminescence response of bovine phagocytic cells*. Vet.Immun.and Immun Pathol. 14, 245-256.
31. Piercy.D.W. (1979): *Acute phase responses to experimental salmonellosis in calves and colibacillosis in chickens: Serum iron and caeruloplasmin*.J. Comp.Path. 89, 309-319
32. Planas, and De Castro,S. (1960): *Serum and total iron -binding capacity in ceratin mammals*. Nature 187, 1126-1127.

33. Püskülcü, H., İkiç, F. (1986): *İstatistiğe Giriş*. 2. Baskı, E.Ü. Müh. Fak.Ders Kitapları Yayın No 1, E.Ü. Basımevi, İzmir.
34. Scanlan, C.M. (1988): *Role of iron in bacterial infections*. In: *Introduction to Veterinary Bacteriology*, 43-45, Iowa State University Press., Ames.
35. 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
36. Schillinger, D. und Bucher, W. (1980): *Untersuchungen über den Einfluss von Glukokortikoiden und von ACTH auf das Blutbild des Rindes* *Tieraerztl. Umsch.* 35, 651-656
37. Schmidl, M.u. Forstner, V. (1985): *Veterinaermedizinische Laboruntersuchungen für die Diagnose und Verlaufskontrolle*. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim
38. Schröcksnadel, W.u.Gabl, F. (1984): *Die Diagnostik des gestörten Eisenstoffwechsels*. *WMW* 3/4, 63-68.
39. Smith, J. E., DeBoves, R.M. and Cipriano, J.E. (1986): *Exogenous corticosteroids increase serum iron concentrations in mature horses and ponies*. *J.Am. Vet. Med.Ass.* 188, 1296-1298.
40. Ullbrich, I., Gürtler, H.u.Kolb, E. (1963): *Beitrag zur Kenntnis des Serumeisenspiegels beim Pferd und Rind, unter besonderer Berücksichtigung der Tagesschwankungen und der Beeinflussung durch intravenöse Belastung mit Eisenverbindungen*. *Mh.Vet.- Med.* 18, 683-687.
41. Unshelm, J. (1968): *Individuelle, tages- und tageszeitabhaengige Schwankungen von Blutbestandteilen beim Rind*. *Zbl. Vet. Med. A.*, 15, 703-711.
42. VanSnick, J. L. Masson, P.L. and Heremans, J.F. (1974): *The involvement of lactoferrin in the hyposideremia of acute inflammation*. *J.Exp.Med.* 140, 1068-1084.
43. Weeks, B.R., Smith, J.E., OeBowes, R.M. and Smith, J.M. (1989): *Decreased serum iron and zinc concentrations in cattle receiving intravenous dexamethasone*. *Vet. Pathol.* 26, 345-346.
44. Weinberg, E.D. (1978): *Iron and infection*. *Microbiol. Rev.* 42, 45-66.
45. Weinberg, E.D. (1984): *Iron Withholding: A defence against infection and neoplasia*. *Physiol. Rev.* 64, 65-102.