

EVCİL HAYVANLARDA VİTAMİN C'NİN ÖNEMİ VE METABOLİZMASI

Mustafa İSSİ , Yusuf GÜL

Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 13.02.2001

The Importance and Metabolism of Vitamin C in Domestic Animals

SUMMARY

The information about the importance of ascorbic acid, its syntesies and destruction, its role in cellular physiology, its relationship with other diseases and also the blood level of vitamin C, its dose, toxicity, its relationship with other medicines was reviewed.

Key Words: Ascorbic acid, vitamin C, domestic animals.

ÖZET

Evcil hayvanlarda vitamin C'nin öneminin ve metabolizmasının anlaşılması açısından, askorbik asidin önemi, sentezi ve yıkımı, hücre fizyolojisindeki yeri, bazı hastalıklarla ilişkisi, kan vitamin C düzeyleri, uygulama şekilleri ve dozu ile toksisitesi ve çeşitli ilaçlarla etkileşimleri hakkında bilgiler verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Askorbik asit, vitamin C, evcil hayvan.

Askorbik Asidin Önemi, Sentezi ve Yıkımı

Kimyasal adı "Askorbik Asit" olan vitamin C; suda eriyebilen, kemik, diş ve damar sağlığını koruyan, çeşitli hastalıklara karşı direnç kazandıran ve bazı besin öğelerinin vücutta kullanılmasına yardımcı olan bir vitamindir (20, 28). Yapılan bir çok çalışmada (16, 17, 31) askorbik asidin hayvanların sağlık ve yaşamı üzerine çok yararlı etkilerinin olabileceği ifade edilmiştir. Evcil hayvanların enfeksiyöz hastalıkları ve stres durumlarında (sıcak ve soğuk hava, transport, yem değişikliği, yetersiz beslenme, aşılama, parazitozlar ile narkoz gibi cerra-

hi müdahaleler) vücut direncinin artırılması ve immun sistemin uyarılması için vitamin A ve E ile birlikte vitamin C uygulaması tavsiye edilmektedir (16, 26). Özellikle antienfeksiyöz vitamin olan askorbik asidin antiviral etkisi çok önemlidir. Yapılan araştırmalarda (3, 29) virusların serbest radikal etkisiyle nötralize edildiği bulunmuştur. Virusların tahribi, vitamin C ve oksijenin serbest radikal oluşturması esasına dayanmaktadır (3). Yeni doğan buzağılara paranteral uygulanan vitamin C'nin bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı dayanıklılığı

artırdığı (3, 27) ve tümoral hastalıklarda genel durumu iyileştirdiği bildirilmiştir (11).

Hangi türlerin askorbik asit sentezleyebildiği ve hangi türlerde yetersizlik semptomlarının görüldüğü tam olarak bilinmemektedir. Bu semptomlar türden türe, hatta aynı türün bireyleri arasında da bir dereceye kadar değişiklik göstermektedir. Askorbik asit, normalde primatlar dışındaki hayvanlarda üronik asit mekanizmasıyla glikoz veya galaktoz'dan L-gulukonolakton enziminin etkisiyle sentezlenir (8, 11). Glikozdan askorbik asidin biyosentezi, memeli ve bazı kuşlarda karaciğerde, kuşların çoğunda, sürüngenler ve amfibialarda ise böbreklerde çok karmaşık enzimatik olarak katalize edilen mekanizmalarla meydana gelir (8, 22, 23, 35). İnsan ve diğer primatlar, kobaylar, çeşitli balıklar, passeriformes kuşlar, yarasalar ve bazı böceklerde vitamin C sentezi söz konusu olmayıp dışarıdan gıdalarla alınması zorunludur (8, 11, 23, 28).

Askorbik asit sentez miktarının nasıl ayarlandığı tam olarak bilinmemekle beraber, kullanım ile sentez arasında güçlü bir denge ya da "feed back" mekanizmasının varlığından bahsedilmektedir. Askorbik asit sentezi büyük ölçüde yaşama şartlarının etkisi altındadır. Askorbik asit sentezini ve kullanımını çok sayıda faktör etkilemektedir. Laboratuvar hayvanlarında yapılan birçok çalışmada (8, 16, 30), beslenme, iklim, hayvanın yaşı, fizyolojik kondisyon ve sağlık durumunun, direkt veya indirekt olarak askorbik asidin sentez veya tüketimiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Askorbik asit sentezleme kabiliyeti mutasyonla kaybedilebilir. Ayrıca sentezin büyüklüğünde genetiğe bağlı bireysel faktörler etkilidir (27).

Atlarda ve ruminantlarda, oral verilen saf askorbik asidin önemli bir artışa yol açmadığı belirlenmiştir. Atlarda, midenin non-glandular kısmındaki (pars özağus) bakteriyel ayrışmanın artışı engellediği sanılmaktadır (17). Ruminantlarda yapılan çalışmalarda (13, 36, 37) ise, rumenin mikroflora ve mikrofaunası tarafından askorbik asidin metabolize edildiği öne sürülmekte ve sadece askorbik asidin çok küçük miktarlarının bağırsaklardan absorpsiyonla alındığı bildirilmektedir.

Askorbik Asidin Hücre Fizyolojisindeki Yeri

Hücrelerdeki biyosentezin devam ettirilebilmesi için askorbik asidin çok yönlü fonksiyonu vardır. Özellikle lipid-peroksil bağlanması ve radikallerinin uzaklaştırılmasında (antioksidan olarak), bazı enzimlerin kofaktörü olarak (kollagen ve sefalosporin sentezi, karnitin ve norepinefrin biyosentezi, tyrozin metabolitinin hidrosilasyon ve dekarboksilasyonu ile inaktif prekürsör'lerin aktif hormonlara dönüştürülmesinde etkili olan enzimlerin) ve bazı fonksiyonların regülatörü olarak (prostoglandinlerin ve lökotrienlerin yapımında oluşan intermedier peroksit bağlantılarının yıkımında ve hepatositlerde ilaçların toksik etkilerinin yok edilmesi için gerekli olan p-450-mono-oxygenase'ın fonksiyonunun devamlılığında), ayrıca immun sistem ve hastalıkların profilaksisinde önemli rol oynar (25, 28).

Vitamin C'nin Tayini ve Kandaki Miktarları

Askorbik asit tayinleri (sebze, meyve, vitamin C preparatları ve biyolojik örneklerde); titrimetrik, spektrofotometrik (kolorimetrik, ultraviolet, spektrofluorimetrik), turbidimetrik, kromatografik (kağıt kromatografisi, gaz - likit kromatografisi, yüksek basınçlı likit kromatografisi), enzimatik, polarografik, kronometrik ve otomatik metotlarla yapılabilmektedir (3, 33).

Çiftlik hayvanlarında vitamin C durumunun belirlenmesinde, kan vitamin C düzeylerinin tayini sıkça kullanılan bir kriterdir. Karaciğerdeki ya da böbreklerdeki askorbik asit sentezinin ölçülmesi direkt olarak mümkün değildir. Bu nedenle evcil memelilerde ve kuşlarda kan kolay alınabilir bir örnek olması nedeniyle serum ve plazma askorbik asit düzeyinin saptanması adet haline gelmiştir (8). Kan plazmasında askorbik asit tayininde lökositler tarafından kullanımı azaltmak için mümkünse kan alınmadan hemen sonra hızlı bir şekilde tayin yapılmalıdır. Kanın pıhtılaşmasında da aşırı yıkım olur (23).

Yeterli olmayan sentez veya diğer nedenlerden dolayı kan plazmasındaki miktar azalmaktadır (8). Ateşli hastalıklarda, belirgin şekilde yem alımının (özellikle protein) azalmasına bağlı olarak plazma askorbik asit miktarlarında azalma görülebilir (24). Askorbik asit sentezi ve kullanımını çok sayıda faktör etkilediğinden evcil hayvanlardaki askorbik asit miktarları hakkında farklı veriler mevcuttur. Kan serumu ve plazmadaki vitamin C miktarları Tablo 1'de özet olarak verilmiştir.

Tablo 1. Evcil Hayvanlardaki Kan Serum ve Plazma Askorbik Asit Miktarları

| Lit. | Hayvan Türü | Serum | Plazma |
|------|---|--------------------------|---------------------|
| (2) | İneklerde | | 0.53 mg / dl |
| | Koyun | | 1.30 mg / dl |
| | At | | 1.30 mg / dl |
| (4) | İlk yaşam günündeki buzağı | | 1030 µg / dl |
| | 84. yaşam günündeki buzağı | | 500 µg / dl |
| | İnek (doğumdan önce, kış ayında) | | 610 µg / dl |
| | İnek (doğumdan sonra, kış ayında) | | 760 µg / dl |
| (6) | Süt emen buzağı | | 1.04 mg / dl |
| | Memeden kesilen ve transporta maruz kalan buzağı | | 0.44 mg / dl |
| | Besi danası (500 kg'lık) | | 0.49 mg / dl |
| | Süt İneği | | 0.42 mg / dl |
| (11) | Alman Siyah Alaca, Alman Esmer ve Alman Kırmızı Alaca ırkın; 3 aylık buzağlarında | | 1.678 µg / ml |
| | 1 yaşındaki sığırlarında | | 2.313 µg / ml |
| | İneklerinde | | 2.148 µg / ml |
| (12) | Buzağı | | 1.2 ± 0.3 µg / ml |
| (13) | İneklerde | | 0.08-0.62 mg / dl |
| (14) | Sığırlarda | 0.41 – 0.87 (0.60) mg/dl | |
| (15) | Keçilerde | 0.56 – 0.78 (0.68) mg/dl | |
| (16) | Buzağı (1. günde) | | 67.2 mg / dl |
| | İnek (Nisan ayında) | 10.0 mg / L | |
| | İnek (Şubat ayında) | 3.5 mg / L | |
| (19) | Buzağı | | 0.50 mg / dl |
| (27) | Sığırlarda | 0.60 – 1.8 mg / dl | |
| | Koyun | | 0.80 – 1.40 mg / dl |
| | At | | 0.50 – 1.20 mg / dl |
| | Köpek | | 0.50 – 1.50 mg / dl |
| (32) | Sığırlarda | 0.4 – 1.70 mg / dl | |
| | Keçi | 0.50 mg / dl | |
| | Koyun | 4.0 – 14.0 mg / dl | |
| | At | 0.50 – 1.70 mg / dl | |
| | Köpek | 0.20 – 0.60 mg / dl | |
| | Kedi | 0.1 – 0.5 mg / dl | |
| (34) | Buzağı | 0.59 mg / dl | |
| (36) | Holstein ineklerde | | 0.28-0.59 mg / dl |
| (37) | Süt inekleri | | 0.27-0.43 mg / dl |

Vitamin C ve Genel Hastalıklar

Vitamin C'den fakir gıdaların uzun süre alınması insanlarda skorbüt adı verilen hastalığa neden olur. Bu hastalıkta insan ve hayvanlarda tespit edilen temel bozukluk mezenşimal kaynaklı dokularda kollagen yapımının azalması ve yıkımının artmasıdır (28).

Enfeksiyonlarda hem hücresel, hem de humoral immun cevabın başlatılmasında askorbik asidin etkisine dair pek çok bilgi mevcuttur (12, 22, 28). Askorbik asit, lökositlerin fagositozu ve

optimum kemotaksis için, muhtemelen interferonlar ve immunoglobulinlerin sentezi için de gereklidir. Hayvan deneyleri lökositlerin fagositik aktivitelerinin askorbik asit miktarlarıyla yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (22).

Buzağular üzerinde yapılan çeşitli araştırmalarda (19, 24, 34), akciğer ve gastrointestinal kanal enfeksiyonlarının kan plazması askorbik asit miktarında bir azalmaya neden olduğunu gösterilmiştir. Kolb (26), askorbik asit yetersizliğinin

buzağlardaki pnömoni ve ishal nedeni olabileceğini bildirmiştir. Bronkopnömoni'li buzağlarda hem akut, hem de kronik dönemde askorbik asit düzeylerinin önemli derecede düştüğü saptanmıştır (19). Kronik enfeksiyonlarda ve metabolizma hastalıklarında kortikoid sentezinin artmasından dolayı vitamin C ihtiyacının arttığı ifade edilmiştir (26).

Çoğu hastalıklarda (özellikle karaciğer fonksiyon bozuklukları, vitamin A ve E noksanlıkları ile enfeksiyonlarda) kan plazmasındaki askorbik asit miktarı azalır (27). Özellikle ateşle seyreden enfeksiyöz hastalıklarda hastalığın şiddetine bağlı olarak kan plazmasındaki askorbik asit miktarının düştüğü ifade edilmiştir. Akut paraziter karaciğer hastalıklarında, karaciğer tahribatının derecesine göre askorbik asidin biyosentezinde bir azalma görülmektedir (24).

Hipoglisemi (Ketozis)'de aynı şekilde azalmaya yol açar (13). Nockels (30), glikoz sentezi azaldığında vitamin C sentezinin azalabileceğini ve sığırların çok fazla kaba yem tüketmeleri nedeniyle hipoglisemik olduklarının göz önünde tutulması gerektiği belirterek, fötusun ihtiyacı, süt miktarı, stres ve hastalık durumlarının vitamin C düzeylerini etkilediğini bildirmiştir. Imlah (13), ineklerde tam kandaki askorbik asit miktarını 0.08 – 0.62 mg / 100 ml arasında bulmuş, bu değerlerin doğumdan önce ve doğum haftası esnasında azaldığını ve daha sonra laktasyonun 4–8. haftalarında arttığını bildirmiştir.

Gül (9), 15 günlük semptomatik burun kanaması görülen theileriozis'li bir buzağda serum vitamin C düzeyini 0.21 mg / dl olarak belirlemiştir. Yine Gül ve Dabak (10) tarafından theileriozis'li bir inekte psödoperikarditis olgusunun bildirildiği bir çalışmada, serum vitamin C düzeyi 0.12 mg / dl olarak saptanmıştır.

İssi ve Gül (14) tarafından yapılan, sığırların bazı enfeksiyöz hastalıklarında serum vitamin C düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, theileriozis teşhisi konulan hastalarda 0.43 mg / dl, coryza gangrenoza bovum teşhisi konulan hastalarda 0.42 mg / dl ve şap hastalığı teşhisi konulan grupta ise 0.40 mg / dl olarak saptanmıştır. Bulunan bu değerlerin kontrol grubundan (0.60 mg / dl) $p < 0.001$ güven eşiğinde önemli derecede az olduğu görülmüştür.

İssi ve ark. (15) tarafından, küçük ruminant vebası (Peste des Petitis Ruminants; PPR) saptanan

keçilerde serum vitamin C düzeyi 0.26 mg / dl olarak bulunmuş, bu değerlerin kontrol grubunda saptanan değerden (0.68 mg / dl) önemli derecede ($p < 0.001$) düşük olduğu bildirilmiştir.

Sığır ve domuzlarda A, D₃ ve E vitamini ile birlikte askorbik asit enjeksiyonlarının endometritis ve mastitlerde immün sistemin uyarılması (16, 27) ve yara iyileşmesi için gerekli olduğu ifade edilmiştir (27).

Postoperatif ve posttravmatik yara enfeksiyonları, epistaksis, ruam, akut rhinopnömonitis, Reo- virus enfeksiyonu, influenza ve tırıs giden koşu atlarındaki zayıf performans sendromunda askorbik asit miktarında azalma gözlenmiştir (18). Yarış atlarında kas hasarlarının önlenmesi için günde 15 g (30 mg / kg canlı ağırlığa) askorbik asidin verilmesi tavsiye edilmektedir (27).

Kedilerde asetaminofen toksisitesinin vitamin C tedavisine cevap verdiği, köpeklerde de vitamin C ilavesinin osteokondrozis ve hipdisplazia'ya (kontroversial) biraz düzelttiği belirtilmiştir (32).

Protozon enfeksiyonlarından sonra kan plazmasındaki askorbik asit miktarı genellikle azalır (22). Özellikle koksidiyozda plazma ve çeşitli organlardaki askorbik asit miktarları oldukça düşer (24).

Vitamin C'nin hemostatik faktörler üzerine etkisi nedeniyle kardiovasküler hastalıklar ve solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkisinin olduğu ileri sürülmüştür (21). Plazma askorbik asit konsantrasyonundaki geçici bir azalma, yine koruyucu aşılama sonrasında gözlenmiştir (24). Gadiant ve Wegger (8), vitamin C ilavesinin aşılamanın etkisini artırdığını ve aşılama sonrası meydana gelen yem alımının azalması ile büyümenin duraklaması gibi komplikasyonları önlemede yararlı olabildiğini belirtmişlerdir.

Askorbik Asidin Uygulama Şekilleri ve Dozu

Vitamin C uygulamaları oral, deri altı, kas içi veya damar içi yapılabilir. Deri altı ve kas içi uygulaması ağrılıdır. Damar içi uygulanması baş dönmesi ve bayılmaya neden olabileceğinden yavaş yapılmalıdır (7). Oral yolla günlük dozu memelilerde 1 g / 50 kg'dır. % 20'lik enjektabl çözeltisinden kas içi veya damar içi yolla at ve sığırlara 50–100 ml, dana ve taylara 10–30 ml, koyun ve keçiye 5–25 ml, köpeğe 1 – 5 ml, kediye 0.5 – 1 ml, kanatlılara ise 0.1 – 0.5 ml dozda verilir (35).

Buzağular bu vitamini ön mideleri gelişmeden önce gıdayla alabilirler, ön mideler gelişikten sonra vitaminin verilmesinin tek yolu paranteral uygulamadır (30). Askorbik asidin % 1'lik solüsyonlarından buzağulara üçüncü haftadan sonra 0.5-1 gr, erişkinlere 2-10 gr paranteral uygulanabilir (35).

Askorbik Asidin Toksisitesi ve Çeşitli İlaçlarla Etkileşimleri

Suda eriyebilen vitaminlerin fazla miktarları vücut tarafından tolere edildiğinden, bunların aşırı dozlarda uygulanmalarının genellikle hiçbir yan etkisinin olmadığına inanılır. Bununla birlikte askorbik asidin fizyolojik ihtiyaçtan daha yüksek uygulanmasının kemik metabolizmasını etkileyebileceği bildirilmiştir (20). Yüksek dozda askorbik asit alımının insanlarda baş ağrısı, uyuşukluk, yorgunluk ve derinin kızarıklığına neden olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca böbrek taşlarına, venöz trombozise, ishale ve urinyasyonda yanmaya sebep olabilir (7). Yüksek alınan miktardan normal doza dönüş akut yetersizliğe yol açabilir (1).

Bazı bazik ilaçların atılımını hızlandırmak için ağız yolu ile askorbik asit vermek suretiyle idrar

belirgin şekilde asitleştirilebilir. Aynı işleme idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde de başvurulabilir (20).

Vitamin C ile bazı ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Vitamin C ile birlikte antikoagulantlar kullanıldığında bu maddelerin etkileri azalmıştır. Primidon (misolin, antikonvulsant) veya salisilatlarla birlikte verildiğinde de vitamin C'nin etkisinin azaldığı bildirilmiştir (7). Sodyum salisilat, sodyum nitrit, teobromin sodyum salisilat ve metanamin ile askorbik asit arasında farmasötik geçimsizlik vardır. Tetrasiklin'ler vitamin C'nin idrarla atılımını artırarak plazma ve lökositlerdeki konsantrasyonunu azaltır. Barbituratlarda vitamin C'nin idrarla atılımını artırırken, salisilatlar ve indometazin vitamin C'nin serum ve trombositlerdeki konsantrasyonunu azaltmaktadır (5). Kortikotrofin (adrenal korteks stimülatörü) kullanıldığında kan askorbik asit miktarı azaldığından bununla birlikte askorbik asidin de verilmesinde yarar vardır (35).

Itze (16), ruminantlarda doğumdan 21. güne kadar vitamin C uygulamasının serum vitamin A konsantrasyonlarını da artırdığını belirlemiş ve bu durumun iki vitamin arasında bir sinerjizmanın olduğunu gösterebileceğini ifade etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Alhadeff, L., Gualtieri, C.T. and Lipton, M. . Toxic Effects of Water-Soluble Vitamins. Nutr. Rev., 1984 42 (2), 33 - 40.
2. Altıntaş, A. ve Fidancı, U.R. Evcil Hayvanlarda ve İnsanda Kanın Biyokimyasal Normal Değerleri. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 1993 40 (2), 173 - 186.
3. Baykut, F. Vitamin - C, L (-) Askorbik Asid. İstanbul Üniversitesi Biyomedikal Mühendislik Uygulama ve Araştırma Merkezi. 1998
4. Bouda, J., Jagos, P., Dvorak, R. and Ondrova, J. Vitamin E and C in The Blood Plasma of Cows and Their Calves Fed from Buckets. Acta Vet. Brno., 1980 49, 53 - 58.
5. Cabballero, B. Nutritional Implications of Dietary Interactions: A review. Food and Nutrition Bulletin. 1988 10 (2), 9 - 20.
6. Dubeski, P.L. and Owens, F.N. Plasma Levels of Water Soluble Vitamins in Various Classes of Cattle. Anim. Sci. Res. Report, 1993 249 - 255.
7. Eckler, J.A.L. and Fair, J.M.S. . Pharmacology Essentials. W.B. Saunders Company. Philedelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 1996
8. Gadiant, M. and Wegger, I. Ascorbic Acid in Intensive Animal Husbandry. Annual Report of the Sterility Research Institute. Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen. 27, 1 - 44. 1984
9. Gül, Y. Theileriosis'li Bir Buzağda Semptomatik Burun Kanaması. Tr. J. of Veterinary and Animal Science, 199923 (1), 209 - 212.
10. Gül, Y. ve Dabak, M. Theileriosis'li Bir İnekte "Pseudopericarditis" Olgusu. Bülendif, 199913, 6 - 9.

11. Haag, W. Zur Methodik und Praktischen Bedeutung der Vitamin-C-Bestimmung beim Rind in Vergangenheit und Gegenwart. Inaug. Diss. Giessen. 1985
12. Hidiroglu, M., Batra, T.R. and Ivan, M. Effects of Supplemental Vitamins E and C on the Immune Response of Calves. *J. Dairy Sci.*, 1995 78 (7), 1578 – 1583.
13. Imlah, P. A Study of Ascorbic Acid in Normal and Ketotic Cows. *J. Comp. Path.*, 1961 71, 28 – 43.
14. İssi, M. ve Gül, Y. Sığırların Bazı Enfeksiyöz Hastalıklarında Serum Vitamin C Düzeyleri Üzerine Araştırmalar. *F.Ü Sağlık Bilimleri Dergisi*, (Yayına kabul edilmiştir).
15. İssi, M., Gül, Y. ve Dabak, M. Küçük Ruminant Vebası Saptanan Keçilerde Serum Vitamin C Düzeyleri. *Türk Veterinerlik ve Hayvancılık Dergisi*, 200125 (4), 539 – 544.
16. Itze, L. Ascorbic Acid Metabolism in Ruminants. 120 – 130. Ed. Wegger, I., Tagwerker, F.J. and Moustgaard, J. In: "Workshop. Ascorbic Acid in Domestic Animals". Royal Danish Agr Soc., Copenhagen. 1984
17. Jaeschke, G. Influence of Ascorbic Acid on the Physical Development and Performance of Race Horses. A Possible Role in the Equine Sports Medicine. 153 – 161. Ed. Wegger, I., Tagwerker, F.J. and Moustgaard, J. In: "Workshop. Ascorbic Acid in Domestic Animals". Royal Danish Agr Soc., Copenhagen. 1984
18. Jaeschke, G. und Keller, H. Beitrag zum Ascorbinsaeurestatus des Pferdes. 2. Mitteilung: Klinische Aspekte und Mangelsituationen. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 1978 91, 375– 379.
19. Jagos, P., Bouda, J. and Dvorak, R.. Ascorbic Acid Levels in Cases of Bronchopneumonia in Calves. *Vet. Med., Paraha*, 197722 (3), 133 – 136.
20. Kayaalp, S.O. Suda Çözünen Vitaminler. 3075 – 3096. Ed. Kayaalp, S.O. In: "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji". Altıncı Baskı, Cilt: 3, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara. 1993
21. Khaw, K.T. and Woodhouse, P. Interrelation of Vitamin C, Infection, Haemostatic Factors and Cardiovascular Disease. *BMJ*, 310, 1559 – 1563. 1995
22. Kolb, E. Die Bedeutung der Vitamine für das Immunsystem. Roche. Vitamine und Feinchemikalien. 1998 3 – 9, 49 – 54.
23. Kolb, E. Verwertung und Anwendung von Vitaminen bei Haustieren. Roche, Vitamine 1998. 19 – 24, 60 – 68.
24. Kolb, E. Metabolism of Ascorbic Acid in Livestock under Pathological Conditions. 162 – 168. Ed. Wegger, I., Tagwerker, F.J. and Moustgaard, J. In: "Workshop. Ascorbic Acid in Domestic Animals". Royal Danish Agr Soc., Copenhagen. 1984
25. Kolb, E. Recent Findings on the Importance and Metabolism of Ascorbic Acid in Domestic Animals (a Review). *Mh. Vet. Med.*, 1985 40, 489 – 494.
26. Kolb, E. Neuere Erkenntnisse zur Bedeutung der Ascorbinsaeure für Haustiere und zu ihrer Anwendung in der Veterinaermedizin. *Tieraerztl. Umschau.*, 1992 47, 163–175.
27. Kolb, E. und Seehawer, J. Die Bedeutung der Ascorbinsaeure für Zellfunktionen, Wachstum, Fortpflanzung, Immunsystem und Wundheilung – eine Übersicht. *Prakt. Tieraerztl.* 1997 78 (10), 915 – 924.
28. Levine, M. New Concepts in the Biology and Biochemistry of Ascorbic Acid. *N. Engl. J. Med.*, 1986 314 (14), 892 – 902.
29. Murata, A. Virucidal Activity of Vitamin C: Vitamin C for Prevention and Treatment of the First Internecional Congress of microbiological Societic. *Sci. Council of Japon*, 1975 3, 432 – 442.
30. Nockels, C.F. Immunoenhancing Vitamins for Cattle. *Agri. Practice* 1988. 9(2), 10-17.
31. Pardue, S.L. and Thaxton, J.P. Evidence for Amelioration of Steroid – Mediated Immunosuppression by Ascorbic Acid. *Poultry Sci.*, 1984 63, 1262 – 1268.
32. Puls, R. Vitamin Levels in Animal Health, Diagnostic Data and Bibliographies. Published by Sherpa International. Canada, 11 – 12, 80. 1994
33. Sauberlich, H.E. Vitamin C Status: Methods and Findings. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1975 258, 438 – 450.
34. Serpek, B., Aslan, V., Tuncer, Ş.D. ve Ateş, M. İshalli Buzağılarda Serum Vitamin C ve Seruloplazmin Düzeyleri ile Vitaminin Tedaviye Etkisi. *Lalahan Hay. Araş. Enst. Derg.*, 1989 29 (1 – 4), 37 – 49.

35. Şener, S. Veteriner Klinik Farmakoloji ve Formüller. Pethask Veteriner Hekimliği Yayınları I. İstanbul. 1990

36. Vavich, M.G., Dutcher, R.A., Guerrant, N.B. and Bechdel, S.I. Utilization and Excretion of Ingested

Ascorbic Acid by the Dairy Cow. J. Dairy Sci., 1945 28, 759 – 770.

37. Wallis, G.C. Evidence of the Synthesis of Vitamin C by Dairy Cows. J. Dairy Sci., 1943 26, 401 – 408.