

## KOBAYLARDA AKUT FLOR ZEHİRLENMESİNİN BAZI KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

*Bahri Emre<sup>1</sup>*  
*İlksin Pişkin<sup>2</sup>*

*Meltem Şireli<sup>2</sup>*  
*Vedat Sağmanlıgil<sup>3</sup>*

**The effect of acute flouride poisoning on various blood parameters in guinea-pigs**

**Summary:** *The investigation was carried out on 40 guinea-pigs weighing 280-320 gr. The guinea-pigs were divided into two groups of 20, one group was used for the treatment and the other was used for control.*

*250 mg/kg B.W. sodium fluoride was injected subcutaneously to the guinea-pigs in the trial group. After eight hours from the injection the blood was collected.*

*In the blood samples obtained from the two groups, the number of leucocytes and erythrocytes, haemoglobin concentration, PCV and percentages of lymphocytes, monocytes, eosinophyl, basophyl and neutrophyl were determined.*

*There was no appreciable difference in the percentages of monocytes and basophyl in the treatment group. However the decrease in the number of erythrocytes, haemoglobin concentration and PCV was found to be statistically significant.*

*The increases in the percentage of neutrophyl and eosinophyl and the decrease in the percentage of lymphocytes were significant in the treatment group. Total leucocyt count were also increased.*

**Özet:** *Araştırmada 280-320 gr ağırlığında 40 adet kobay kullanıldı. Kobayların 20 adedi kontrol, 20 adedi de deney grubu olarak ayrıldı.*

*Deney grubundaki kobaylara 250 mg/kg canlı ağırlık dozunda deri altı yolu ile sodyum florür verildi. Enjeksiyonu takip eden 8'inci saatte deney grubundan kan alındı.*

*Kontrol ve deney grubundan alınan kan örneklerinde alyuvar, akyuvar sayısı, hemoglobin ve hematokrit miktarı ile lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil, bazofil oranlarına bakıldı.*

1. Doç. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara
2. Arş. Gvl., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara
3. Arş. Gvl. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

*Akut flor zehirlenmesinin monosit ve bazofil oranlarında bir farklılık oluşturmadığı gözlemlendi. Deney grubundaki kobaylarda eritrosit sayısı ile hemoglobinin ve hematokrit değerindeki azalış istatistiksel açıdan önemli bulundu.*

*Akut flor zehirlenmesi oluşturulan grupta lenfosit oranındaki azalış ile nötrofil ve eozinofil oranındaki artışlar önemli bulundu. Deney grubunda total akuyvar sayısında ise artış gözlemlendi.*

### Giriş

Flor doğada geniş bir alana yayılmış olarak toprak ve suda düşük konsantrasyonlarda bulunan üniversal bir halojendir (22, 24). Fizyolojik yaşam için gerekli olan bu madde özellikle kemiklerde ve dişlerde depolanır (8, 24). Çok etkin bir kimyasal niteliğe sahip olan flor, doğada mutlaka diğer elementlerle kombine olmuş florürler halinde bulunur (24).

Günümüzde su, gıdalar, bazı ilaçlar, diş sağlığı ürünleri asıl flor kaynaklarını oluşturmaktadır (21). Hayvanlara insektisid ve antihelmentik ilaç olarak uygulanan florürlerin yüksek dozları toksiktir ve şiddetli semptomlarla hızlı ölüm şekillendirir (1). Bununla birlikte florür içeren gıdalarda sayısal artış halk sağlığını tehlikeli boyutlara götürmektedir (10, 21).

Uzun süreçte florun fazla miktarda alınması ile kronik florozis ortaya çıkar. Evcil hayvanlarda en sık karşılaşılan bu zehirlenme tipi florca zengin topraklarda beslenen hayvanlarda gözlenir (22, 24). İnsanlarda ise endüstri kazalarından sonra şekillenebilmektedir (22). Katı ve sıvı yakıtların yanması sonucu ortaya çıkan endüstriyel florür kirlenmesi, canlıların besinlerden ve sudan aldıkları florürlerle oluşan intoksikasyonlardan daha fazla öneme sahiptir (27).

Çiftlik hayvanlarına etki eden bütün florürler çok şiddetli ve yaygın zararlar verirler (21). Hayvanların florür içeren bileşiklere maruz bırakılması sonucu şiddetli toksik reaksiyonlar şekillenebilir. Bu reaksiyonlar; ventriküler fibrilasyona (1, 2, 4), şiddetli miyokardiyal zarara (1) ve hiperkalemiye (3, 12) neden olabilmektedir. Florürler kalp kası üzerine direk toksik etki ederek kan basıncının azalmasına bağlı şok ve ölüm şekillendirir (2, 13, 17).

Tek bir yüksek dozda şekillenen toksik etkiler çoğunlukla kronik etkilere benzerlik gösterir. Bunun haricinde florürün toksisitesi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (16).

Flor bileşikleri ile akut zehirlenme sıklığı kronik formlarına oranla daha azdır ve diğer akut zehirlenmelerden ayırt edilmesi güçtür (4).

Akut flor zehirlenmesinde ağrılı kas spazmları, tetanik kontraksiyonlar (19) ve ölüm şekillenmektedir (4). Tamura ve arkadaşları (25), çalışmalarında akut toksisite için sodyum florür (NaF) kullanmışlar ve sonuçta tonik konvülsiyonlar ve ölüm gözlemlenmiştir.

Hjo (8), diyete kattığı florür miktarının kan plazmasında hızla arttığını bildirmiştir. Yapılan diğer bazı çalışmalarda, diyetle fazla miktarda florür alınması ile aneminin (23) ve eozinofilinin (7) oluştuğu bildirilmiştir.

Tiwary (26), akut flor toksikasyonunu takiben kanın miktarında ve total alyuvar oranında hafif bir yükselme gözlemlendiğini bildirmiştir. Yine yaptığı bu çalışmada akut flor zehirlenmesi ile anemi oluşturulmuş ve eritropoesis baskılanmıştır.

Mohiuddin ve Reddy (14), koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada alyuvar, akyuvar, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde hafif bir düşüşün dikkat çektiğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte nötrofil oranında hafif bir yükselme ifade edilmiş, diğer hücre oranlarında ise değişiklik olmadığı bildirilmiştir.

Dovydou (5), çalışmasında lökopeni, nötropeni, lenfositöz gözlemiş, zehirlenmeden sonraki birkaç saat içinde lökosit sayısının mm<sup>3</sup>'te 14.000'den ölüme yakın dönemde 20.500'e çıktığını bildirmiştir.

Imberechts (9), alyuvarlarda düşüşle birlikte nötropeni ve lenfositöz gözlemiştir.

Akut flor zehirlenmesinin hayvanlarda bazı kan parametrelerine etkisi hakkında çok az veri bulunmaktadır. Ayrıca bildirilen bulgularda da farklılık göze çarpmaktadır. Bu çalışmada akut flor zehirlenmesi sonucu kobaylarda alyuvar, akyuvar sayısı, hematokrit, hemoglobin ve formül lökosit değerleri araştırılarak bu konudaki boşluğa bir dereceye kadar katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Araştırmada, 40 adet 280-320 gr. ağırlığındaki erkek kobaylar kullanıldı. Hayvanların 20 adedi kontrol, diğer 20 adedi de deney grubu olarak ayrıldı.

Deney grubuna ayrılan kobaylarda akut flor zehirlenmesi oluşturmak amacıyla, sodyum florür 250 mg/kg canlı ağırlık dozunda deri altı yolu ile verildi (20).

Enjeksiyondan 8 saat sonra deney grubundan kan alındı. Kontrol ve deney grubundaki hayvanların kalplerinden alınan kan örnekleri, içinde EDTA bulunan tüplere konuldu.

Alınan kan örneklerinde alyuvar, akyuvar sayılarına, hemoglobin ve hematokrit değerlerine ayrıca nötrofil, lenfosit, eozinofil, monosit ve bazofil yüzde oranlarına bakıldı (11). Bulunan değerlere t testi uygulandı (6).

## Bulgular

Sodyum florür verilerek zehirlenme oluşturulan deney grubu ve kontrol grubuna ait kanda saptanan hematolojik bulgular ve bulunan değer arasındaki farkın önemi tabloda verilmektedir.

Kobaylarda kontrol grubu ile deney grubundaki eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerleri arasındaki azalışın istatistiki olarak önemli ( $P<0.01$ ) olduğu saptanmıştır.

Deney grubundaki total lökosit sayısı ile nötrofil ve eozinofil oranlarındaki artışlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak önemli ( $P<0.01$ ) bulunmuştur. Lenfosit oranında azalma önemli ( $P<0.01$ ) iken monosit ve bazofil oranlarındaki değişimlerin istatistiksel yönden önemli olmadığı gözlenmiştir.

Tablo: Kontrol ve Deney gruplarına ait hematolojik değerler.

|                                 |   | x        | SD     |
|---------------------------------|---|----------|--------|
| Eritrosit (mm <sup>3</sup> 'te) | K | 5303450  | 379204 |
|                                 | D | 4009250* | 495692 |
| Lökosit (mm <sup>3</sup> 'te)   | K | 3890     | 816    |
|                                 | D | 5960*    | 1134   |
| Hemoglobin (g/100ml)            | K | 14.3     | 1.0    |
|                                 | D | 11.2*    | 1.4    |
| Hematokrit (%)                  | K | 44.4     | 3.2    |
|                                 | D | 33.9*    | 4.3    |
| Lenfosit (%)                    | K | 76.1     | 10.6   |
|                                 | D | 30.8*    | 9.0    |
| Nötrofil (%)                    | K | 21.1     | 10.2   |
|                                 | D | 62.7*    | 10.0   |
| Monosit (%)                     | K | 0.9      | 0.2    |
|                                 | D | 1.1      | 0.7    |
| Eozinofil (%)                   | K | 1.3      | 0.5    |
|                                 | D | 5.0*     | 2.7    |
| Bazofil (%)                     | K | 0.5      | 0.5    |
|                                 | D | 0.3      | 0.7    |

\*  $P<0.01$

K: Kontrol grubu (n=20)

D: Deney grubu (n=20)

## Tartışma ve Sonuç

Araştırmada, koyalarda akut flor zehirlenmesi oluşturmak için 250 mg/kg dozda deri altı uygulanan NaF, Simonin ve Pierron'un (20) kullanmış oldukları 400 mg/kg'lık dozdan düşüktür. Araştırmanın ön çalışmaları yapılırken yukarıdaki araştırmacıların bildirdiği dozda verilen NaF ani ölümlere sebep olduğu için yine aynı araştırmacıların oral olarak verdiği 250 mg/kg doz tercih edilmiştir.

Hematolojik değerlerin NaF verilmesinden 8 saat sonra araştırılmasının nedeni, zehirlenme belirtilerinin ortalama olarak bu saatte ortaya çıkmasıdır (17). Deney grubundaki koyaların eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki azalışlar ( $p<0.01$ ) Kurram ve İbrahim (10), Mohiuddin ve Reddy (14), Tiwary ve ark. (26), Roholm (18), Hilman ve ark. (7) bulguları ile paralellik göstermektedir. Bu değerlerdeki azalmanın nedeni, genellikle kronik flor zehirlenmesi üzerine yapılan çalışmalarda ortaya çıkan anemi tablosunun başlangıcı olarak kabul edilebilir. Florosis olgusu devam ettikçe kan folik asit seviyesinin sonucuna bağlı olarak B<sub>12</sub> vitamininin sentezi azalır ve anemi tablosu iyice ortaya çıkar (7). Ayrıca tek bir yüksek dozda oluşturulan akut zehirlenmenin hemen hemen kronik zehirlenmeye benzer etkiler (16) oluşturduğu da göz önüne alınırsa eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerindeki azalmanın kronik flor zehirlenmesinde ortaya çıkan bu değerlerdeki azalma ile benzerliğini savunulabilir hale getirmektedir.

Araştırmada bulunan lökosit sayısındaki önemli artış ( $P<0.01$ ) Mohiuddin ve Reddy (14), Karam ve İbrahim (10) ve Tiwary ve arkadaşlarının (26) bildirimlerine benzerlik gösterirken, Dovydou'nun (5) insanlarda belirttiği lökosit sayısındaki azalışa ters düşmektedir. Bu durum insan ve hayvan türleri arasındaki kan parametrelerinin farklılığına bağlanabilir.

Yapılan çalışmalarda nötrofillerin arttığını bildirenlerin (14, 26) yanısıra, azaldığını belirten araştırmacılar da (10, 18) bulunmaktadır. Lenfositlerdeki artış ve azalış nötrofillerde tersi şeklinde ortaya çıkacağından yapılan bu çalışmada bulunan lenfositlerdeki azalış, nötrofillerdeki artışı bildiren Tiwary ve ark. (26) ve Mohiuddin ve Reddy'nin (14) araştırmaları ile benzerlik göstermektedir.

Yapılan bu çalışmada ortaya çıkan nötrofillerdeki artış tablosu nötrofillerin arttığını bildirenlerin (14, 26) verilerine benzerlik gösterirken, azaldığını belirten araştırmacıların (10, 18) bulgularına benzerlik göstermemektedir. Bu çalışmada bulunan önemli lenfosit azalışı ( $p<0.01$ ) Dovydou (5), Roholm (18) ve Karam ve İbrahim'in (10) bulguları ile uyum içerisindedir. Bununla birlikte nötrofil oranındaki artış rölatif olarak lenfosit oranında azalma oluşturacağı için bulgularımızı Mohiuddin ve Reddy (14), Tiwary ve arkadaşlarının (26) verileri desteklemektedir.

Araştırmada belirlenen eozinofillerdeki artışa Hillman ve arkadaşlarının (7) yapmış oldukları çalışmada da değinilmektedir.

Günümüzde diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de sanayinin değişik dallarında hatta bilhassa hayvancılık ilaç sanayinde rodentisit, pestisit ve antiparaziter ilaçların üretimi giderek yaygınlaşmaktadır. Sağaltım amaçlı olarak da kullanılan birçok ilacın yapısında flor bulunduğundan (10, 17, 27) akut flor zehirlenmelerine neden olabilmektedir. Flor zehirlenmelerinde araştırmacıların özellikle göz önünde bulundurmaları gereken konuların başında, hayvanların türlerine hatta aynı tür içinde yaş ve cinsiyete göre (15) duyarlılıklarının farklı olması gelmektedir. Örneğin tür bazında özellikle sığır ve koyunların, domuz ve atlara göre daha duyarlı olduğu buna karşılık kanatlıların bunlardan daha dirençli olduğu (27) göz önüne alınmalıdır.

Bu çalışmada elde edilen, eritrosit sayısındaki, hemoglobin ve hematokrit değerler ile lenfosit oranındaki azalmalar ayrıca lökosit sayısı, nötrofil ve eozinofil oranındaki artmalar değerlendirilirken yukarıda açıklanan önemli faktörlerin göz önünde tutulması bu konuda çalışmak isteyen araştırmacılara yol gösterecektir.

#### KAYNAKLAR

1. **Abukurah, A.R., Moser, A.M., Baird, C.L., Randall, R.E., Setter, J.G. and Blauke, R.V.** (1972): *Acute sodium fluoride poisoning*. JAMA, 222 (7): 816-817.
2. **Baltazar, R.F., Mower, M.M., Reider, R., Funk, M. and Salomon, J.** (1980): *Acute fluoride poisoning leading to fatal hyperkalemia*. Chest. 78 (4):660-663.
3. **Cummings, C.C. and McIvor, M.E.** (1989): *Fluoride-induced hyperkalemia: The role of Ca<sup>2+</sup>-dependent K<sup>+</sup> channels*. Fluoride. 22 (1): 46-47.
4. **Dadej, N., Kosimider, Z., Machoy, Z. and Samujilo, D.** (1987): *Case history of acute poisoning by sodium fluorosilicate*. Fluoride. 20 (1):11-13.
5. **Dovydou, I.N.** (1944): *Effect of NaF on the human white blood cell picture*. Farmakol. Toksikol. 7 (5):37.
6. **Heperkan, Y.** (1981): *Tıpta İstatistik Yöntem ve Uygulamaları*. A.Ü. Tıp. Fak. Yay. Sayı:415. Yargıçoğlu matbaası. Ankara.
7. **Hillman, D., Bolenbaugh, D.L. and Convey, E.M.** (1979): *Hypothyroidism and anemia related to fluoride in dairy cattle*. J. Dairy Sci., (62): 416-423.
8. **Hjo, K.** (1981): *Effects of dietary fluoride on the hard tissue fluoride concentration in growing rat*. Odontology. (71):69-79.
9. **Imberechts, A.J.** (1960): *L'Intoxication fluore'e, expos'e clinique et biochimique d'intoxication aigue et chronique par gas ou vapeurs industriels*. Acta Stomatologia. Belgica. 57:711.
10. **Karam, M.H. and Ibrahim, A.** (1992): *Effect of industrial fluorosis on haemogram of camels*. Fluoride. 25 (1): 23-36.
11. **Konuk, T.** (1981): *Pratik Fizyoloji*. 1, 2. Baskı. A.Ü. Basımevi. Ankara.

12. McIvor, M.C., Mower, M.M., Baltazar, R., Wenk, R.E., Lustgarten, J.A. and Salamon, J. (1982): *Biochemical implications in treatment of fluoride-induced hyperkalemia*. Clin. Res., 30 (3): 703A.
13. McIvor, M.E. and Cumming, C.C. (1987): *Sodium fluoride produces a K<sup>+</sup> efflux by increasing intracellular Ca<sup>2+</sup> through Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchange*. Toxicology Letters. 38:169-176.
14. Mohiuddin, S.M. and Reddy, M.V. (1989): *Haematological and biochemical studies on fluoride toxicity in sheep*. Indian Vet. J., 66:1089-1091.
15. Mörnstad, H. (1975): *Acute sodium fluoride toxicity in rats in relation to age and sex*. Acta Pharmacol. et Toxicol., 37: 425-428.
16. Pillai, K.S., Mathai, A.T. and Deshmulch, P.B. (1987): *Acute toxicity of fluoride to mice*. Fluoride. 20 (2): 68-70.
17. Rabinowitch, I.M. (1945): *Acute fluoride poisoning*. Can. Med. Assoc. J., 52:345-349.
18. Roholm, K., (1936): *Über die akute fluorvergiftung*. Deut. Z. Ges. Gerichtl. Med., 27:174.
19. Shashi, P. (1989): *Fluoride toxicity and muscular manifestations: Histopathological effects in rabbit*. Fluoride. 22(2):72-77.
20. Simonin, P. and Pierron, A. (1937): *Accessory factors in fluorosis by ingestion of calcium fluoride in the guinea pig*. Compt. Rend. Soc. Biol., 124:669-675.
21. Smith, G.E. (1987): *Fluoride, the environment, and human health*. Fluoride. 20 (3):145-146.
22. Sodeman, W.A., (1992): *Sodeman's Fizyopatoloji*. Türkçe 2. Cilt, 1. Baskı. Türkiye klinikleri yayınevi. Ankara.
23. Suttie, J.W., Carlson, J.R. and Faltin, E.C. (1972): *Effects of alternating periods of high and low fluoride ingestion on dairy cattle*. J. Dairy Sci., 62:416-423.
24. Şanlı, Y. ve Kaya, S. (1992): *Veteriner Klinik Toksikoloji*. Medisan yayınlar. No:5. Ankara.
25. Tamura, H., Kataoka, M., Kawano, T. and Shimotsuura, S. (1985): *Experimental studies on acute toxicity of fluoride compounds*. Fluoride. 18 (3):169-170.
26. Tiwary, S.N., Singh, C.D.N., Jha, G.J. and Sinha, B.K. (1978): *Some observations on the pathology of experimental fluorine poisoning in sheep*. Ind. J. Anim. Health., 17 (2):141-143.
27. Waldboot, G.L. (1963): *Acute fluoride intoxication*. Acta. Med. Scand, 174 (suppl. 400): 5-42.