

KOBAYLARDA KURŞUN ASETAT UYGULAMASININ BAZI HEMATOLOJİK DEĞERLER ÜZERİNE ETKİSİ

The effect of lead acetate administration on some haematological values in guinea-pigs

Çiğdem Altınsaat* Metehan Uzun** Nesrin Sulu*** Aysun Öztürkmen****

Summary: The investigation was carried out on 20 male guinea-pigs weighing 300-350 gr. The guinea-pigs were divided into four groups consisting of five animals in each. Three of them were used for treatment and one as control group.

Lead acetate was intraperitoneally injected to the first, second and third treatment group as the doses of 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg and 1 mg/kg respectively. Injections were performed twice a day for six days. On the 15th and 30th day after the last injection, blood was collected by cardiac puncture.

Total red blood cell and white blood cell counts, haemoglobin concentrations, haematocrit values were determined. Differential count was made on the smears stained with May Grünwald- Giemsa.

Haemoglobin concentrations obtained on the 15th day were 14.1 ± 1.1, 14.2 ± 0.7 and 13.4 ± 1.1 g/dl in the first, second and third treatment group respectively. However, mean haemoglobin concentration was 15.9 g/dl in the control group.

The number of total red blood cells in the second dose group declined temporarily on the 15th day. The decrease was found to be statistically significant ($p < 0.05$). On the other hand, the increasing output of red blood cells on the 30th day seems to be a reflect of compensations of anemia caused by lead acetate.

Total white blood cell counts were not affected. The increase in the percentage of neutrophils and Kurloff cells on the 15th day were significant ($p < 0.05$).

Basophilic stippling was not examined. However, nucleated red cells and unusual mononuclear cells were common in blood films prepared on the 15th day.

Key words: Lead poisoning, haematology, Kurloff cells, guinea pig

Özet: Araştırma, 300-350 gr. canlı ağırlığa sahip 20 erkek kobay üzerinde yürütüldü. Kobaylardan, her biri beş hayvandan oluşan ve biri kontrol, üçü deney grubu olmak üzere dört grup oluşturuldu.

Kurşun asetat I., II. ve III. deney gruplarına sırası ile, periton içi, 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg ve 1 mg/kg dozlarında verildi. Uygulamalara günde iki kez olmak üzere 6 gün devam edildi. Son enjeksiyondan sonraki 15. ve 30. günlerde kalpten kan alındı.

Alınan kanlardan alyuvar ve akyuvar sayısı, hemoglobin ve hematokrit değerleri tespit edildi. May Grünwald-Giemsa ile boyanmış sürme kan preparatlarında akyuvar formülü yapıldı.

* Dr. A.Ü Veteriner Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı
** Arş.Gör. A. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
*** Prof.Dr. A.Ü Veteriner Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı
**** Dr. Vet.Hek. Şap Ens. Mdr.

Kontrol grubunda, 15. gündeki hemoglobin derişimi; 15,9 g/dl iken I., II. ve III. deney gruplarının derişimleri sırası ile 14.1 ± 1.1 , 14.2 ± 0.7 ve 13.4 ± 1.1 g/dl olarak belirlendi.

Onbeşinci günde, II. deney grubunda alyuvar sayısında görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Buna karşılık, otuzuncu günde alyuvar sayısındaki artışın kurşunun neden olduğu aneminin olumsuz etkisinin karşılanması olarak yorumlandı.

Alyuvar sayısında değişim gözlenmedi. Onbeşinci günde nötrofil ve Kurloff hücresi yüzde oranlarında anlamlı bir artış saptandı ($p < 0.05$).

Sürme kan preparatlarında, bazofilik noktacıklı alyuvarlara rastlanılmamasına karşın, 15. günde bol miktarda çekirdekli alyuvarlar ve atipik mononükleer hücrelerle karşılaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kurşun zehirlenmesi, hematoloji, Kurloff hücreleri, kobay

Giriş

Kurşun, bütün kısıtlamalara rağmen, halen çevre kirliliğine neden olan ağır metallerden biridir. Kurşun, doğaya en çok kurşun kullanılan sanayi tesislerince ve benzine katılan kurşun şeklinde atılmaktadır. Bu nedenle, kirlilik öncelikle bu tesislerde çalışan insanlarda, çevresinde yaşayan canlılarda veya bu metalle kirlenmiş besinleri alan hayvanlarda görülebilmektedir. Kanda bulunması gereken kurşun miktarı için çeşitli maksimum güvenilir sınırlar bildirilmekteyse de, bu sınırların altında da, bazı biyolojik işlevleri etkilediği bilinmektedir (3, 25).

Laboratuvar hayvanlarında, kurşunun alınım yolları ve bedende dağılımı üzerine çalışmalara bakıldığında, vücuda alınan kurşunun, kemik iliğinde, akciğerlerde, karaciğerde ve böbreklerde belirli düzeylere ulaştığı görülmektedir (23). Sürekli kurşuna maruz kalan canlılarda birikim en çok kemiklerde olur ve kemiklerin kurşun yükü yaşam boyunca artar (25).

Kurşun zehirlenmesinin fizyolojik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi, insan, kedi ve köpek, sığır, domuz, tavşan, rat, hamster gibi bir çok memeli türünde (10, 14, 18, 19, 22, 30), ördek, papağan ve kuğu gibi kanatlılarda (22) araştırılmıştır. Konuyla ilgili kaynaklarda, düşük dozlarda kurşunla karşı karşıya kalındığında insan ve hayvanların kan ve bazı organları üzerine olan etkileri konusu-

nun tartışmalı olduğu görülmektedir (5, 23). Kurşunun yüksek dozlarda ve uzun süreli uygulanmasının, hem ve globin sentezi, alyuvar fonksiyonu ve formasyonu üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (13). Kurşun, birçok biyokimyasal sistemi etkilemektedir. En önemli etkisi sitokrom sistemlerine prostetik grup olarak katıldığı bütün dokularda *Hem*'in, sentezini engellemesidir. Kurşun zehirlenmesinde karakteristik bir bulgu olan anemi, bu yıkımın bir göstergesidir.

Temel olarak kurşunun eritropoezi ve alyuvarların yaşam sürelerini etkilediği, hemogloblin düzeyini düşürdüğü, kan frotilerinde alyuvarlarda bazofilik sipping denilen yapıya rastlanıldığı ve retikülositozise ya da çekirdekli alyuvarlarda artışa neden olduğu eşitli yazarlar tarafından bildirilmiştir (5, 6, 22). Kemik iliği ile ilgili yapılan çalışmalar, eritropoezin yetersiz kaldığını göstermiştir (3, 4, 6). Daha önceleri kurşunun, hem sentetaz enzimini inhibe ettiği zannedilirken, daha sonra delta amino levulinik dehidrataz (ALAD) aktivitesinin kaybolduğu kanıtlanmış, globin sentezinin de aksamaya uğradığı ortaya konmuştur. Dolaşımdaki kurşun, büyük olasılıkla, ALAD'ın etkinliğini göstermesi için gerekli olan sulfidril gruplarını bağlayarak, enzimin çalışmasını engeller ve hemogloblin sentezindeki bu aksaklık alyuvarların yaşam sürelerinde, toplam alyuvar sayısı ve hemogloblin miktarında azalmaya neden olur (5). Toplam alyuvar sayısına ek ola-

rak, olgunlaşmamış, çekirdekli alyuvarların sayısında ki artış, organizmanın anemi olgusunu metabolik olarak telafi etmeye çalışmasının bir kanıtı olduğu da daha önceki bildirimlerde mevcuttur (5, 20, 22).

Cullen ve ark.(6) 'nın insanlarda yaptıkları araştırmada, hastalarda hematokrit değerinin sınırların altında olduğu, bazılarında ciddi anemik tablo (hematokrit %24-38) ve retikülositoz saptandığı bildirilmektedir. Beklenilen aksine perifer kanda Wright boyama ile bazofilik stippling denilen yapıya fazla rastlanılmadığından sözedilmektedir.

Akut kurşun zehirlenmesi olan bazı insanlarda, Hb ve hematokrit değerleri düşük bulunmuş, kan frotilerinde ise retikülositler (%11), bazofilik noktacıklı alyuvarlar (stippling) ve polikromatofili görülmüştür (11).

Kobaylarda Kurloff hücresi olarak adlandırılan, ve sitoplazmasında büyük bir inklüzyon cisimciği bulduran bir hücre tipi mevcuttur. Bu hücrelerin sayısında, dışarıdan fenilhidrazin ve östrojen gibi kimyasal madde uygulamalarında ya da kandaki östrojen düzeyine bağlı olarak artış görüldüğü bildirilmektedir (28, 29).

Bu çalışmanın amacı, altı gün boyunca intraperitoneal olarak farklı dozlarda kurşun asetat uygulamasının, kobayların alyuvar, akyuvar sayıları, hemoglobin miktarları, hematokrit değeri, nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit, monosit yüzde oranları üzerine etkisini araştırarak, kan tablosunda meydana gelen değişimleri ortaya çıkarmaktır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada 3 aylık, 300-350 g ağırlığında, 20 erkek kobay kullanıldı. Üç deneme grubu, bir de kontrol grubu olmak üzere, her biri 5 kobay içeren dört grup oluşturuldu. Steril olarak hazırlanmış kurşun asetat,

I. gruba; 0.1mg/kg,

II. gruba; 0.5mg/kg,

III. gruba; 1mg/kg, olacak şekilde, her defasında 1'er ml. intraperitoneal olarak uygulandı. Kontrol grubuna (IV. grup) ise aynı yolla 1 ml izotonik sodyum klorür solüsyonu verildi.

Uygulamalara, sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez, altı gün boyunca devam edildi. Uygulamaları takiben 15. ve 30. günlerde anestezi altındaki kobayların kalbine enjektörle girilerek, her defasında 1 ml kadar kan, EDTA'lı tüplere alınarak hematolojik incelemeler gerçekleştirildi.

Kandaki hemoglobin miktarı, spektrofotometrik olarak ölçüldü (31). Alyuvar ve akyuvar sayıları Thoma lamı kullanılarak, hematokrit değeri ise mikrohematokrit yöntemine (36) göre, kanlar 15 000x G 'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra skalada okunarak belirlendi. Akyuvar formülü ise, May Grünwald-Giemsa boyama yöntemi ile boyanmış sürme kan frotilerinde, tespit edildi. Alyuvarların yapısındaki değişiklikler yine bu frotiler kullanılarak saptandı.

Sonuçların, istatistiksel değerlendirilmesinde varyans analizi ve gruplararası farklılığın istatistiksel önem dereceleri karşılaştırılması için de Duncan testi kullanıldı (9).

Bulgular

Farklı dozlarda intraperitoneal kurşun asetat uygulanan deney gruplarına ve kontrol grubuna ait değerler ve değerler arasındaki farklar Tablo 1'de gösterilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde;

Çalışmada, 15.günde kontrol grubunun ortalama hemoglobin miktarı 15.9 ± 0.6 g/dl olarak bulundu, I., II. ve III. deney gruplarında ise bu değerlerin sırasıyla, 14.1 g/dl, 14.2 g/dl, 13.4 g/dl'e düştüğü saptandı ($p < 0.01$). 30.güne ait değerlere bakıldığında ise sadece ikinci deney grubunda istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bir azalma gözlemlendi.

Gruplara ait alyuvar sayısı incelendiğinde, zamana göre birinci, ikinci ve üçüncü grupta anlamlı bir artış olduğu ($p<0.05$) saptanırken, bu artışın kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlılık ($p<0.05$) arz ettiği, ikinci grupta ise 15. günde kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) bir azalmanın olduğu görüldü.

15.güne ait değerlerde yapılan istatistiksel sonuçlar incelendiğinde, bütün gruplarda kontrol grubuna göre; nötrofil yüzde oranlarının anlamlı ($p<0.05$) bir artış, lenfosit yüzde oranlarının ise önemli ($p<0.05$) bir azalma gösterdiği saptandı. Lenfosit yüzde oranlarının, birinci , ikinci ve üçüncü gruplarda zamana bağlı olarak (30.gün) arttığı gözlemlendi. Kurloff hücresi yüzde oranının ise; 30.günde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bütün gruplarda düşüş gösterdiği görüldü ($p<0.05$). Birinci ve üçüncü doz grubunda, 15.günde, monositlerin tüm akyuvarlar içindeki yüzde oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0.01$) olduğu saptandı.

Hematokrit değer, akyuvar sayısı, eozinofil ve bazofil yüzdeleri bakımından, gruplar arasındaki fark istatistiki açıdan önemli bulunamadı ($p> 0.05$).

Mikroskopik bulgular : Işık mikroskopu ile yapılan incelemelerde, May Grünwald Giemsa karışık boyama yöntemi ile boyanmış sürme kan frotilerinde intrasitoplazmik inklüzyon cisimciği bulunduran Kurloff hücrelerinin varlığı saptandı (Şekil 1).

Anemi şekillenen kobayların sürme kan frotilerinde bol miktarda atipik mononükleer hücrelere rastlandı (Şekil 2). Özellikle deney gruplarından 15. günde hazırlanan preparatlarda, olgunlaşmamış alyuvarlar (eritroblast) tesbit edildi (Şekil 3a). Ayrıca, hem 15. hem de 30. günlerdeki kan preparatlarında, alyuvarların irili ufaklı olduğu (anizositoz) ve değişik biçimler aldığı (poiklositoz) dikkati çekti (Şekil 3b).

Tartışma ve Sonuç

Kurşuna maruz kalan insanlarda (34), kedi ve köpeklerde (3), sığırlarda (19) ve tavşan (30), rat (14) gibi laboratuvar hayvanlarında, hemoglobinin biyosentezinde kan hemoglobin derişimine yansıyan bir azalma ve alyuvar yıkımlanmasında bir artışın ortaya çıktığı bildirilmektedir.

Kurşunun,alyuvarlardaki aminolevulinik asid dehidraz (ALAD) enzimini inhibe ederek, hem biyosentezine zarar verdiği ve sonuçta Hb derişiminde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (13, 20). Bu çalışmada, onbeşinci günde ortalama hemoglobin derişimi kontrol grubunda, 15.9 g/dl iken, birinci grupta 14.1 g/dl, ikinci grupta 14.2 g/dl, üçüncü grupta 13.4 g/dl, olarak saptanmıştır. Hemoglobin derişimindeki bu anlamlı ($p<0.01$) azalma literatür bildirimlerindeki bilgilerle uyum göstermektedir (19, 20). Ancak birinci ve üçüncü doz gruplarının hemoglobin miktarı zamana bağlı olarak (30. günde) anlamlı bir artış göstererek, normal değerlere ulaştığı görülmektedir.

Bunun yanı sıra kurşun zehirlenmesinde, aneminin, akut metabolik telafisi alyuvar sayısında artış ve dolaşımda olgunlaşmamış çekirdekli alyuvarların, retikülosit veya noktacıklı (bazofilik stippling) yapıdaki alyuvarların varlığı ile kendini gösterdiği bildirilmektedir (5, 20).

Nitekim, bu çalışmada deney grupları, alyuvar sayısı bakımından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ikinci deney grubunda önem ifade eden ($p<0.05$) bir azalma olmak üzere, bütün gruplarda zamana bağlı bir artış ($p<0.05$) gözlenmektedir.

Hillard ve ark. (13)'ün deneysel kurşun zehirlenmesi gerçekleştirdikleri sığırlarda, hematokrit değer, hemoglobin düzeyleri, alyuvar ve akyuvar sayılarının normal sınırlarda kaldığını saptamışlardır. Bazı çalışmalarda (1, 25), alınan kurşunun dozuna göre, hemoglobin gibi hematokrit değerinde de düşüş gözlemlendiği bildirilmekteyse de, Berny ve Grandjean (3,

11), hematokrit değerde bir değişim olmadığını belirtmektedirler. Hubermont ve ark.'nın (14), ratlarda yaptıkları çalışma da aynı bulguyu desteklemektedir. Bu araştırmada, literatür bilgilerine paralel olarak,hiç bir grubun hematokrit düzeylerinde bir değişiklik saptanmadı (3, 16,19, 34).

Işık mikroskopik görüntülerde farklı büyüklüklerde alyuvarlar (anizositoz) kendi etraflarında bükülmüş ya da olgunlaşmamış, çekirdekli alyuvarların fazlaca bulunması saptanabilecek diğer hematopoetik değişiklikler arasındadır (Şekil 3a,3b). Alyuvar yapısında şekillenen bu tür değişimlere kurşunla yapılan diğer çalışmalarda da rastlanıldığı ve bu tür alyuvarların akut kurşun zehirlenmesinde semptomatik olduğu bildirilmektedir (13, 22). Toplam alyuvar sayısına ek olarak, olgunlaşmamış, çekirdekli alyuvarların sayısında artış, anemi sonucu organizmanın, bu olguyu metabolik olarak telafi etmeye çalışmasının bir kanıtı olduğu daha önceki bildirimde mevcuttur (7). Yapılan çalışmalarda özellikle köpek, sığır, tavşan (32, 37) gibi hayvanlarda ve insanlardaki (24) kurşun zehirlenmelerinde çekirdekli alyuvar sayısında ve noktacıklı yapıdaki alyuvarların sayısındaki artış vurgulanırken, bu çalışmada sürme kan frotileri, noktacıklı alyuvar ve diğer morfolojik anormalliklerin varlığı yönünden de incelenmiş, alyuvarlarda bu yapıyla karşılaşılmadığı halde, ikinci doz grubunun 15. gününe ait bazı preparatlarda literatür bilgilerde (3, 19, 37) sözü edilen olgunlaşmamış, çekirdekli alyuvarlarla karşılaşılmıştır (Şekil 3a). Yine bazı frotilerde, bildirimlerdeki gibi (2, 13), anizositozis ve poiklositozis şekillendiği saptandı (Şekil 3b)

Harris (12), kobaylarda anemi oluştuğunda perifer kanda atipik mononükleer hücreler ve mitotik hücre şekilleri görüldüğünü bildirmektedir. Bu çalışmada, sürme kan frotilerinde bu bildirimde uygun hücrelerle karşılaşılmıştır (Şekil 2)

Kobaylarda, 1mm³ kandaki akyuvar sayısı sınırları, 4.5 - 23 x 10³/mm³ (ort 8.8 x 10³/mm³) oldukça geniştir (21, 26). Kurloff hücresi miktarı ise 90-450/ mm³ olarak bildirilmektedir (7). Yapılan bazı çalışmalarda, kurşunun akyuvar sayısı üzerine etkisinin olmadığı yönünde bilgiler olmasına karşın (2, 3, 19), azaldığını (33) ya da akyuvar sayısında artış (18, 22) olduğunu ifade eden çelişkili bazı bildirimler de mevcuttur. Bu çalışmada elde edilen bulgular, akyuvar sayılarının normal sınırlar (3.2-15.0x10³/µl) içinde kaldığını göstermektedir. Bütün gruplar, akyuvar sayısı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ancak, grupların 15.gündeki nötrofil yüzdesinde kontrol grubuna göre anlamlı (p<0.05) bir artış, lenfosit yüzdesinde ise azalma (p<0. 05) olduğu gözlemlendi. Lenfosit yüzdesinin zamana bağlı olarak artış göstermesi, hamster ve tavşanlardaki bulgularla uyum içindedir (18, 30). Monosit yüzde oranındaki artış, özellikle birinci ve üçüncü doz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı (p<0.01) olmakla beraber, anemilerde hematopoetik strese karşı, kemik iliğinin bir telafi reaksiyonu olarak açıklanmıştır (12)

Kurloff hücresi kobayların kan ve bazı dokularında bulunan büyük bir sitoplazmik inklüzyon cisimciği bulundurmasıyla karakterize bir hücredir (15). Bu hücrelerde oldukça bazofilik tek bir çekirdek vardır ve ortalama 10.4µ büyüklüğündeki Kurloff inklüzyon cisimciği hücrenin şeklini bozmuş durumdadır (Şekil 1). May Grünwald- Giemsa boyama yöntemi ile boyandığında çekirdek, açık viyole renkte, inklüzyon cisimciğinin ise pembe mor renge boyanmış olarak görülmektedir. Genellikle az miktarda olan sitoplazma açık mavi renktedir.

Kobaylarda, bazı durumlarda Kurloff hücresi sayısında artış görüldüğü bildirilmektedir. Bu hayvanda dışarıdan östrojen uygulamalarının ya da bu hormonun kandaki düzeyinin artması ile alyuvarların sayısında bir değişiklik olmamasına karşın, kandaki ve kemik iliğindeki Kurloff hücrelerinin (inklüzyonları

içeren lenfoid hücrelerin) sayısında artışa neden olduğu gösterilmiştir (7, 15, 17). Fenilhidrazinin intraperitoneal olarak enjeksiyonu, koyalarda anemi oluşmasına neden olurken, Kurloff hücrelerinin sayısında bir değişiklik görülmemiştir (15).

Bu hücrelerin radyasyona olduğu gibi sitotoksik ajanların etkisine karşı da, diğer lenfosit topluluklarına göre daha dayanıklı olduğu görülmüştür (29). Kurloff hücrelerinde apoproteinlerin, oligosakkaridlerin varlığı ve asit fosfataz aktivitesinden kaynaklanan sitotoksik özelliği yanı sıra, alfa 2-6 sialik asit artıklarının da bu hücrelerin doğal öldürücü etkinliğine katıldıkları bildirilmektedir (8, 27, 35). Deneysel çalışmalarda, Kurloff hücrelerinin, tümoral olgularda, lökemilerde ve kanserde sitotoksik etkinliğe sahip doğal öldürücü (natural killer, NK) hücre özelliğinde olduğu gösterilmiş ve bazı yazarlar tarafından lizozomik inklüzyon cisimcikli büyük lenfosit olarak sınıflandırılmıştır (8). Tüm akyuvarlar içinde Kurloff hücresi yüzde oranının 15.günde genel olarak arttığı, ikinci doz grubunda bu artışın kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$) olduğu saptanmıştır. Bu bulgu kurşunun etkisiyle, organizmadaki sitotoksik etkinliğin kamçılanması olarak açıklanabilir.

Çeşitli çalışmalarda bildirildiği gibi kurşun zehirlenmesi birçok hayvan türünde hala önemli bir problem olup, gastrointestinal ve nörolojik belirtiler yanında özellikle dolaşımdaki alyuvarların bazofilik noktacıklı yapı kazanması, çekirdekli alyuvarların sayısındaki artış, alyuvar sayısında ve hemoglobin miktarında azalma gibi hematolojik bulguların ortaya çıkması, klinik tanının konulmasında önemlidir.

Sonuç olarak, uygulanan kurşun asetatın dozu ile kan parametrelerindeki değişim arasında bir paralellik olmadığı ve en önemli etkisinin hemoglobin düzeyi üzerine olduğu ortaya konmuştur.

KAYNAKLAR

1. **Baker E.L., Landrigan P.J., Barbour A.G., Cox D.H.** (1979) *Occupational lead poisoning in the U.S.:clinical and biochemical findings related to blood lead levels.* Brit. J. Ind. Med., 36:314-322
2. **Berk P.D., Tschudy D.P. Shepley L.A.** (1970) *Hematologic and biochemical studies in a case of lead poisoning.* Am. J. Med., 48:137-144.
3. **Berny P. J., Cote M.L., Buck W.B.** (1994) *Low blood lead concentration associated with various biomarkers in household pets.* Am. J. Vet. Res., 55 :1, 55-62.
4. **Buchet J. P., Roels H., Hubermont G.** (1976) *Effect of lead on some parameters of the heme biosynthetic pathway in rat tissues in vivo.* Toxicology, 6:21-34.
5. **Chisolm J. J.** (1971) *Lead Posioning* Scientific American. 224 (2): 15-23.
6. **Cullen M. R, Robins J, M, Eskenazi B.** (1983) *Adult inorganic lead intoxication: Presentation of 31 new cases and review of recent advances in the literature.* Medicine 62:221-246
7. **Debout C, Edery M,** (1983) *Increase in the number of Kurloff cells following estrogen stimulation in guinea pigs: demonstrated latency period.* Bull Assoc Anat., 67(197): 181-191.
8. **Debout C, Birebent B., Griveau A.M. and Izard J.** (1993) *In Vitro Cytotoxic effect of guinea-pig natural killer cells (Kurloff Cells) on homologous leukemic cells.* Leukemia 7, 5: 733-735.
9. **Düzgüneş, O. Kesici T. ve Gürbüz F.** (1983) *İstatistik Metotları-I.* A.Ü. Ziraat Fak. Yayınları, 861, A.Ü.Basımevi Ankara.
10. **Falandysz, J., and Zawadzki, Z.** (1988) *Outbreak of red lead poisoning in pigs.* Medycyna Weterynaryna. 44:427-429.
11. **Grandjean P., Jensen B.M., Sando S.H.** (1989) *Delayed blood regeneration in lead exposure.* Am. J. Pub. Health, 79:1385-1388
12. **Harris P.F. and Kugler J.H.** (1971) *Unusual mononuclear cells in the peripheral blood of anemic guinea pigs.* J.Anat, 108:1-12.
13. **Hilliard E.P., Poole D.B.R., and Collins J.D.** (1973) *Accidental lead intoxication of*

cattle: Further evidence of an interference in heme biosynthesis. Br. vet. J., 6: 3,389-403.

14. **Hubermont G., Buchet J.P., Roels H., Lauwerys R.** (1976) *Effect of short-term administration of lead to pregnant rats.* Toxicology, 5: 379-384.

15. **Izard J, Barrellier M.T, Quillec M.** (1976) *The Kurloff Cell Its differentiation in the blood and lymphatic system.* Cell Tiss. Res, 173: 237-259.

16. **Knecht C.D., Crabtree J., Katherman A.** (1979) *Clinical, clinicopathologic, and electroencephalo-graphic features of lead poisoning in dogs.* J. Am Vet. Med. Assoc., 175 (2):196-201.

17. **Landemore G, Darbon J.M.** (1988) *Presence of low affinity estrogen binding sites in guinea-pig Kurloff cells.* J.Steroid Biochem, 31(1): 57-60.

18. **Latomska, K., Pawlak J.** (1968) *Effect of lead compounds on the peridonntium and blood of white hamsters.* Chem Abstracts Biochem Sections 69: 7946.

19. **Lynch G. P., Jackson E.D., Kiddy C.A., Smith D.F.** (1976) *Responses of young calves to low doses of lead.* J. Dairy Sci., 59: 8, 1490-1494

20. **Lynch G. P., Smith D.F., Fisher M.,** (1976) *Physiological responses of calves to cadmium and lead.* J.Anim. Sci., 42 : 2,410-421.

21. **Macher E.,** (1968) *White blood cell counts in guinea pigs during sensitization to 2:4-dinitrochlorobenzene.* Acta derm.-venereol. 48:325-328.

22. **Morgan R.V., Moore F.M.,** (1991) *Clinical and laboratory findings in small companion animals with lead poisoning.* J. Am. Vet. Med. Assoc., 199(1): 93-97.

23. **Neathery M.W., Miller W.J.** (1975) *Metabolism and toxicity of cadmium, mercury and lead in animals.* J. Dairy Sci., 58: 1769-1781.

24. **Pagliuca A., Mufti G.J., Lestas A.N., Wallis R.M., Bellingham A.J.** (1990) *Lead poisoning: clinical, biochemical, and haematological aspects of a recent outbreak.* J .Clin.Pathol., 43: 277-281.

25. **Pounds J. G., Long G. J., Rosen J. F.,** (1991), *Statistically significant hematopoietic*

effects of low blood lead levels. Environ. Health Perspec., 91, 17-32

26. **Quillec M., Debout C., Izard J** (1977) *Red cell and white cell counts in adult female guinea pigs.* Path.Biol., 25:443-446.

27. **Revell P.A., Vernon B., Gray A.** *The distribution and ultrstructure of the Kurloff cell in the guinea pig.* (1971) J.Anat. 109: 187-199.

28. **Revell P.A** (1974) *Kurloff cell levels in the peripheral blood of normal and oestrogen treated guinea pigs.* Brit J exp Path 55: 525-532.

29. **Revell P.A., Soretire E.A.** (1980) *Kurloff cell levels in the peripheral of normal guinea-pigs treated with cytotoxic drugs.* Virchows Arch B Cell Pathol Include Mol Pathol 34(1):77-83.

30. **Roscoe D.E, Nielsen S.W., Eaton H.D., Rousseau J.E** (1975) *Chronic plumbism in rabbits: Acomparision of three diagnostic tests.* Am.J.Vet.Res 36:1225-1229.

31. **Schalm O. W., Join N. C., Carrol E. J.** (1975) *Veterinary Hematology.* 3rd Ed. Lea and Febiger, Philadelphia.

32. **Scharding N.N., Oehme F.W.** (1973) *The use of animal models for comparative studies of lead poisoning.* Clinical Toxicology 6(3): 419-424.

33. **Schick P., Trepel F., Begemann H.** (1968) *Alterations of different leukocyte and lymphocyte subgroups in the blood.* Z. Ges. Exp. Med., 148: 275-305

34. **Schwartz J., Landrigan P.J., Baker E.L.,** (1990) *Lead induced anemia:Dose response relationships and evidence for a threshold.* Am. J. Pub. Held, 80: 2, 165-170.

35. **Taouji S., Landemore G.,** (1996). *Purification and characterization of Kurloff cell sialoglycoproteins with acid phosphatase activity.* Glycoconj J, 13: 653-662.

36. **Yılmaz B.** (1994). *Fizyoloji.* Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara

37. **Zook B.C, Mc Connell G, Gilmore C.E** (1970), *Basophilic stippling erythrocytes in dogs with special reference to lead poisoning.* J.Am.Vet.Med.Assoc., 157:2092-2099.

Tablo 1 : Kobaylarda üç farklı dozda kurşun asetat uygulamasının bazı kan değerleri üzerine etkisi.

Table 1 : The effect of the three different doses of lead acetate on some blood parameters in guinea pigs.

		Kontrol Grubu (n=5)		I. Grup (0.1 mg/kg) (n=5)		II. Grup (0.5 mg/kg) (n=5)		III. Grup (1 mg/kg) (n=5)	
		15.gün SD	30.gün SD	15.gün SD	30.gün SD	15.gün SD	30.gün SD	15.gün SD	30.gün SD
Hematokrit	%	42.8 ± 2.3	45.2 ± 4.5	42.8 ± 3.9	44.4 ± 3.2	38.8 ± 3.4	41.8 ± 5.6	40.4 ± 3.9	46.0 ± 5.6
Hemoglobin	g / dl	15.9 ± 0.6	16.8 ± 1.3	14.1 ± 1.1**	16.1 ± 1.0 [†]	14.2 ± 0.7**	14.4 ± 1.1*	13.4 ± 1.1**	16.4 ± 1.2 [†]
Alyuvar	10 ⁶ / mm ³	5.4 ± 0.5	5.4 ± 0.6	5.2 ± 0.5	7.5 ± 2.0* [†]	4.3 ± 0.2*	6.4 ± 1.7* [†]	5.2 ± 0.6	8.2 ± 0.4* [†]
Akyuvar	10 ³ /mm ³	8.9 ± 1.1	7.9 ± 0.5	7.2 ± 0.9	8.4 ± 0.9	8.9 ± 0.1	8.7 ± 0.2	8.3 ± 0.1	7.8 ± 0.2
Nötrofil	%	34.8 ± 4.1	34.8 ± 5.0	50.9 ± 9.1*	30.6 ± 6.2	48.8 ± 6.3*	38.6 ± 4.9	51.0 ± 3.8	45.7 ± 4.8
Lenfosit	%	59.2 ± 4.1	50.5 ± 3.9	38.5 ± 9.0*	60.8 ± 7.4	40.3 ± 5.5* [†]	52.5 ± 5.1	35.3 ± 3.1*	42.4 ± 6.4
Kurloff hüç.	%	2.5 ± 0.7	7.6 ± 0.6	3.6 ± 1.7	3.1 ± 0.9*	6.2 ± 0.7* [†]	3.6 ± 1.1*	4.1 ± 0.6*	4.9 ± 2.3*
Eozinofil	%	1.6 ± 0.7	2.8 ± 0.8	0.9 ± 0.3	2.2 ± 0.8	0.8 ± 0.3	2.1 ± 0.9	2.4 ± 0.9	2.6 ± 0.9
Monosit	%	1.2 ± 0.5	3.9 ± 0.5	5.6 ± 1.4**	2.8 ± 0.6	3.5 ± 0.9	2.9 ± 1.1	6.3 ± 0.6**	3.9 ± 1.5
Bazofil	%	0.9 ± 0.7	0.0	0.3 ± 0.2	0.6 ± 0.5	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.3

* Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, p< 0.05

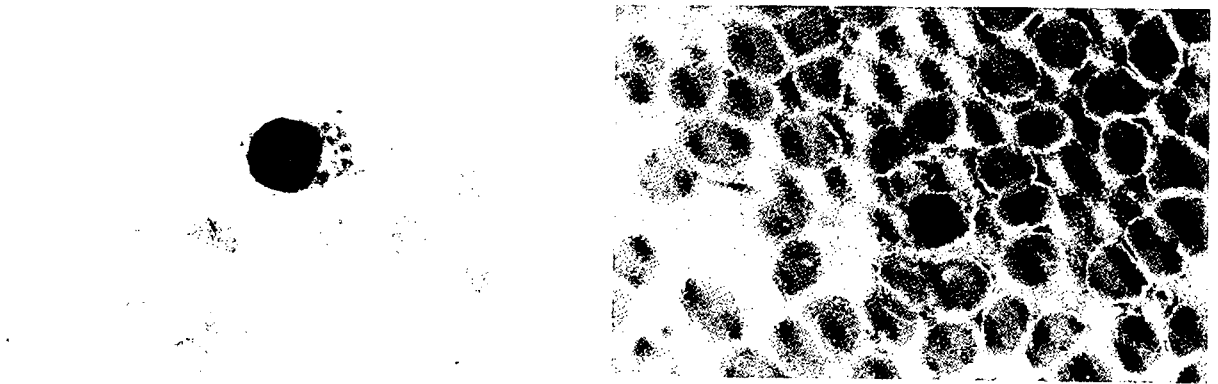
** Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, p< 0.01

[†] Grup içinde zamana göre farklar önemlidir, p< 0.05



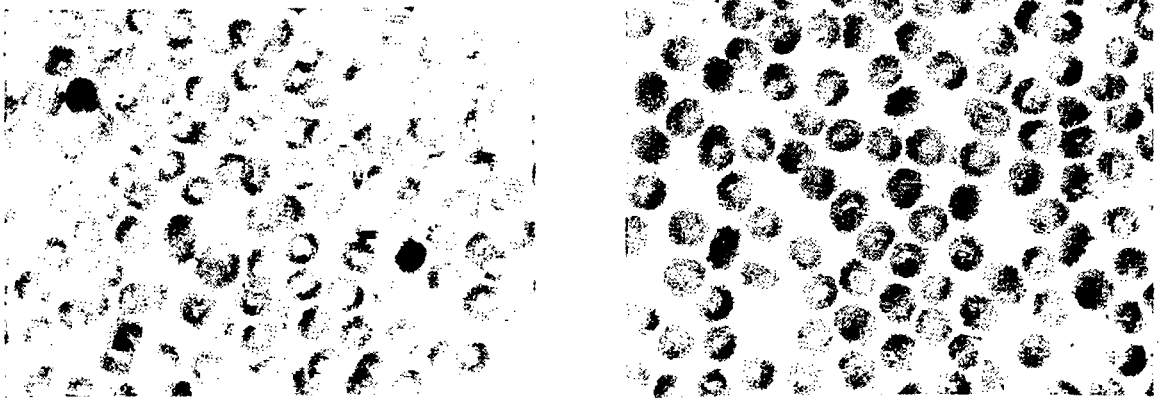
Şekil 1. Kobay sürme kan preparatlarında Kurloff hücreleri. My Grünwald-Giemsa.
x1200

Fig. 1. Kurloff cells in peripheral blood films of guinea pigs.



Şekil 2. Kurşun verilmiş kobay kanında atipik mononükleer hücreler. My Grünwald-Giemsa. x1200

Fig. 2. Atypical mononuclear cells in the lead treated guinea pigs.



Şekil 3. Sürme kan preparatlarında; a. Olgunlaşmamış çekirdekli alyuvarlar,
b. Farklı büyüklüklerde (anizositoz), farklı şekillerde (poikilositoz) alyuvarlar.
My Grünwald-Giemsa. x1200

Fig. 3. In peripheral blood films; a. Immature nucleated red cells,
b. Anisocytosis and poikilocytosis