

T. C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

**KÖPEKLERDE DENEYSEL KURŞUN ZEHİRLENMESİ ve
TEDAVİSİ ÜZERİNDE KLİNİK ARAŞTIRMALAR**

Firat Üniversitesi Merkez Kütüphanesi



0067842

255.07.02.03.00.00/08/0067842

VE D/20

#0084838

Araş. Gör. Halil SAHİLLİOĞLU

Firat Üniversitesi

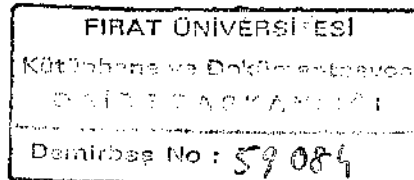
Veteriner Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

107.06.00

117.06.01

DOKTORA TEZİ



3

D. T.

SAB. BİL.

ELAZIĞ - 1991

1. GİRİŞ.....	1
2.LİTERATÜR BİLGİSİ.....	4
2.1.Etiyoloji ve Epidemiyoloji.....	4
2.2.Patogenezis.....	8
2.3.Klinik Beldekler.....	14
2.4.Klinik Patolojik Bulgular.....	19
2.5.Patolojik Anatomik Bulgular.....	28
2.6.Tanı.....	30
2.7.Ayırıcı Tanı.....	31
2.8.Tedavi.....	32
2.9.Prognoz.....	36
2.10.Korunma.....	36
3.MATERYAL ve METOD.....	38
3.1.Klinik Çalışmalar.....	38
3.2.Laboratuvar Çalışmaları.....	40
3.3.Tedavi Denemeleri.....	44
4.BULGULAR.....	46
4.1.Klinik Bulgular.....	46
4.2.Hematolojik Bulgular.....	49
4.3.Biyokimyasal Bulgular.....	52
4.4.Patolojik Anatomik Bulgular.....	58
4.5.Tedavi Deneme Sonuçları.....	60
5.TABLolar.....	62
6.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	79
7.ÖZET.....	94
8.SUMMARY.....	98
9.RESİMLER.....	103
10.LİTERATÜR LİSTESİ.....	109
11.TEŞEKKÜR.....	118
12.ÖZGEÇMİŞ.....	119

1.-Giriş-

Kurşun periyodik sistemde, atom ağırlığı 208, atom numarası 78 olan mavimsi-gri renkte ağır bir metaldir. Bu element çevrede en yaygın olarak Serüsit ($PbCO_3$), Anglesit ($PbSO_4$), Bournonit ($Pb_5 Sb_4 S_{11}$) ve Galenit (PbS) bileşikleri halinde bulunur (15,32). Tüm dokularda eseri miktarda bulunan bu elementin ne bitkilerde ne de hayvanlarda yararlı herhangi bir görevi bugüne dek ortaya konmamıştır (26,44).

Kurşun, tarihin çok eski çağlarından beri bilinmekte ve kullanılmaktadır. Sümerler, M.Ö. 3000 yıllarında ilk kurşun heykelini yapmıştır. Romalılar su dağıtım işlerinde kurşun boruları, şaraba ve zeytin yağına lezzet vermesi için kurşun kapları ve makyaj malzemesi olarak kurşun oksit ve kurşun sülfür bileşiklerini kullanmışlardır (29,32,56,74).

Bazı kurşun bileşikleri tedavide uzun süre kullanılmıştır. Örneğin, kurşun asetat astrinjent etkisinden ötürü 200 yıldır tedavide kullanılmaktadır. Sarmaşık zehirlenmelerinde kurşun asetat ve alkolden, yüzlek yaraların tedavisinde kurşun ve afyon suyundan yararlanılmıştır. Çoğu kez beklenen sonuç elde edilmemesine karşın, kanser tedavisinde de kurşun kolloidi denenmiştir. Fakat birçok kurşun bileşiğinin zehirlenmeye eğilimli etkilerinden ötürü tedavide kullanılmasından vazgeçilmiştir (15,29).

"Plumbism veya Saturnismus" adı verilen kurşun zehirlenmesi, 2000 yıldan beri bilinmektedir (44). Kurşun gerek düşük ergime noktası, gerekse dayanıklılığı nedeniyle endüstride geniş kullanım alanı bulmuştur. Günümüzde, kurşun en çok akümülatör yapımında olmak üzere, vuruntuyu önlemek için benzinde, boya sanayinde (kırmızı kurşun ($Pb_3 O_4$), beyaz kurşun ($2PbCO_3 \cdot Pb(OH)_2$, $PbSO_4$ ve $PbCrO_4$)), meyva ağaçlarına serpilerek

insektisitlerin içinde (kurşun arsenat olarak), camcı macununda, mantarlı döşemelik muşamba yapımında, plastik sanayinde (kablo, boru, hortum vs yapımında), renk ve şekil vermek için cam ve seramik ürünlerinde , oyuncak sanayinde ve metal alaşımların (pirinç, matbaa dizgisi, lehim, levha, bronz gibi) yapımında kullanılmaktadır (10,15,16,19,45,57).

Doğal olarak bulunan kurşuna ek olarak, yukarıda değinilen endüstri dallarında kurşunun yaygın biçimde kullanılması çevredeki kurşun miktarının artmasına neden olmuştur. Çevre kirliliğinde önemli bir yeri olan kurşunu kullanan işletmelerde yeterli önlemlerin alınmamasından ötürü bu elementle zehirlenmelere ilişkin meslek hastalıklarında gün geçtikçe artış görülmüştür (4,57). Örneğin, 1982 yılında kayıtlara geçen 551 meslek hastalığı olgusundan 244'ünün kurşun ve bileşiklerinden ileri geldiği vurgulanmıştır (57).

Kurşun zehirlenmesi olgularına insanlarda görüldüğünden ve varlığı bilindiğinden bu yana insanlarla aynı çevreyi paylaşan hayvanlarda da zaman zaman rastlanmaktadır. Çünkü kurşun hava, su ve topraktan bitki ve hayvanlara ve gıda zincirinin bir gereği olarak da bunları tüketen insanlara geçmektedir (32). Günümüze değin geniş kullanım alanı bulmuş olan kurşunun neden olduğu çevre kirliliğinden insanların ne ölçüde etkilendiğini ortaya koymak için bazı ülkelerde, evde beslenen kedi, köpek ve diğer evcil hayvanlardan yararlanılmaktadır (10,44,54,56,85).

Gelişmiş laboratuvar olanaklarına bağlı olarak son 30 yıldan beri kurşun zehirlenmesinin kesin tanısı yapılabilmektedir (56). Daha önceleri kurşun zehirlenmesi olgularına rastlanmakla birlikte son yıllarda endüstriyel çevre kirliliğinin artması ve gelişmiş tanı yöntemleri sayesinde tanısı konmuş subklinik ve klinik kurşun zehirlenmesi olgularında artış kaydedilmiştir (44,56). Zook ve ark. (86), Boston'daki hayvan hastanesinde hospitalize edilmiş 6 aylık ve daha aşağı yaştaki her 25 köpekten birinde kurşun zehirlenmesi tanısı koymuştur. Aynı kaynağa göre, 1970 yılında 107 köpekte kurşun

zehirlenmesi tanısı konmuştur

Kurşunun çevre kirliliğindeki payının önemini yeni anlayan ülkeler, bu elementin insan, hayvan ve bitkilerde toksik etkilerinin tehlikeli boyutlara varmasını önlemek amacıyla yeni kararlar ve yaptırımlar geliştirmiştir. Bu önlemlerden en önemlisi, kurşunun endüstride kullanımının sınırlandırılması ile çevreye yayılan kurşun miktarını azaltmaktır.

Bu çalışma köpeklerde kronik kurşun zehirlenmesini deneysel biçimde oluşturmak, zehirlenmenin gidişini izlemek , klinik ve bazı klinik patolojik bulgularını saptamak ve tedavinin ne derece başarılı olduğunu ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

2. LİTERATÜR BİLGİSİ

2.1-Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Kurşun zehirlenmesi, kurşun bileşikleriyle bulaşmış yiyeceklerin, suyun ve yiyecek niteliğinde olmayan maddelerin (boya, golf topları gibi) ağızdan alınması veya yüksek miktarda kurşun içeren havanın solunması sonucunda görülür. Evcil hayvanlarda zehirlenme çoğu kez raslantı sonucu oluşur. Köpek ve sığırlar, kurşun zehirlenmesinin en çok görüldüğü hayvan türleridir (27.66). ABD, Kanada, İngiltere, İtalya, Hollanda, Belçika, Fransa, Zimbabve, Yeni Zelanda ve Avusturalya' da köpeklerde pek çok kurşun zehirlenmesi olgusu bildirilmiştir (40).

Köpeklerde ortaya konmuş kurşun zehirlenmesi olgularının çoğunun ferdi nitelikte olduğu bildirilmiştir. Fakat aynı çevre ve aynı kaynakları paylaşan diğer köpeklerin de zehirlenmeyle karşı karşıya kalabileceği kuşkusuzdur (34,37,40,60,62,66,79). Köpeklerde kurşun zehirlenmesinin görülme oranını belirlemek oldukça güçtür. Zook (86), şehirlerde yaşayan köpeklerde zehirlenme oranının yüksek olacağını bildirmiştir. Aynı araştırmacı , Boston hayvan hastanesinde, 1969-1971 yılları arasında kliniğe getirilen köpeklerin % 1,2' sinde kurşun zehirlenmesi tanısı koymuştur.

Kimi araştırmacılar (66,86), kurşun zehirlenmesinin mevsimlere göre değişen oranlarda ortaya çıktığını ve en çok da bahar aylarında artış gösterdiğini yazmıştır . Oysa, Hamir (34), köpeklerde kurşun zehirlenmesi olgularını Avusturalya 'da yılın soğuk aylarında gözlemiştir.

Kurşun zehirlenmesi, en çok genç köpeklerde görülmektedir (10,16,37,56,66). Köpeklerin gelişme evresinde, dişlerdeki dökülmeler ve rasyonun yeterli ve dengeli olmaması gıda niteliğinde olmayan materyali yeme eğilimini artırır (16,27,40,46,56).

Zook (86), altı aylığın altındaki köpeklerin %4'ünde kurşun zehirlenmesi saptamıştır. Melbourne ve Pensilvanya Üniversitesi Veteriner Fakültesi kliniklerine getirilmiş, kurşun zehirlenmesinden hasta köpeklerin %56 ve 75'i bir yaştan altında olduğu bildirilmiştir (34,66,84,86). Hamir (35), sindirim kanalından kurşunun emilmesinde yaştan etkin rol oynamadığını bildirmesine karşın, Kowalczyk (56) bunun tersini savunmuş ve genç hayvanlarda ağızdan alınan kurşunun %90'ının emildiğini ileri sürmüştür.

Bloom ve ark. (10), Hamir (34), Zook (84), köpeklerde cinsiyetin kurşun zehirlenmesi üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmadığını saptamıştır. Oysa Koh ve Babidge (54), doğal koşullarda subklinik zehirlenme olgularında erkek köpeklerin kan kurşun düzeylerini dişilerinkinden daha yüksek bulmuştur. Ve buna dayanarak, erkeklerin dişilere göre daha duyarlı olduğunu ileri sürmüştür.

2.1.1.-Zehirlenme Kaynakları: Kurşun bileşikleri çevreye yaygın olarak dağıldığından, köpeklerin zehirlenmesi için kurşun kaynakları çoktur. Fakat köpeklerde görülen kurşun zehirlenmesi olgularının çoğunda kaynak ortaya konamamıştır. Zehirlenme olgularından bazılarının nedeninin kurşun içeren boyalar olduğu bildirilmiştir (19,27,34,40,62,84). Son yıllarda boya fabrikaları, boyalardaki kurşun miktarını oldukça düşük tutmakla birlikte 1940 öncesi evlerin iç kısmındaki boyaların yüksek miktarda kurşun içerdiği bilinmektedir (16,56). Bu nedenle eski yapıların hala var olduğu kenar mahallelerde yaşayan köpeklerin kan kurşun düzeyleri, şehir merkezindeki köpeklerinkinden yüksek bulunmuştur (42). Benzer biçimde aynı bölgede yaşayan küçük çocukların kan kurşun düzeyleri de yüksek ölçülmüştür. Çünkü eski yapılarda kullanılan boyalardaki kurşun miktarının fazla bulunması boyaya tatlı bir lezzet verir. Bu özelliğinden ötürü yetersiz ve dengesiz beslenen çocuk ve genç köpeklerin bu boyaları yalama olasılığı artar. Öte yandan eski boyaların dökülmesi ve rüzgarla savrulması da toprak ve otların kurşunla bulaşmasına neden olabilir (29,56).

Diğer kurşun kaynakları arasında; kırık otomobil bataryaları, kurşun içeren muşambalar, camcı macunu, lehim, oyuncaklar, matbaalarda kullanılan boyalar ve kurşunla avlanmış kuşların yenmesi, standartlara uygun yapılmamış cam, seramik ve su şişelerinin kullanılması, benzin karışmış suların içilmesi veya benzinin solunması, kurşun madenlerinin bulunduğu yerlerdeki su birikintilerinin içilmesi, çatı kaplamaları, madeni yağ bulaşmış altlıkların yenmesi sayılabilir (19,26,27,34,56,84). Konserve yiyeceklerle beslenen kedi ve köpeklerde de kurşun zehirlenmesi olguları bildirilmiştir. Özellikle metal alaşımdan yapılmış kutuların içerdiği kurşun miktarı ve yiyeceğin bu kutuda korunma süresi artıkça yiyeceğe geçen kurşun miktarı artmakta, böylece daha kısa süre içinde zehirlenme belirtileri ortaya çıkmaktadır (10,39,46).

Köpek yavruları, gazete ve mecmua yapraklarını yemekle zehirlenme oluşturulabilecek düzeyde kurşun alabilir. Bu tür materyallerin içerdikleri kurşun, kullanılan mürekkep, kağıt ve matbaada uygulanan yöntemle bağlı olarak değişir (56). Nitekim , siyah beyaz basılmış gazete kağıtlarının 10 ppm, renkli magazin kağıtlarının 2340 ppm kurşun içerdiği saptanmıştır (46).

Son 15 yıl içinde zehirlenmeye neden olabilecek kurşun kaynaklarının nisbeten azaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Örneğin; kurşunlu boruların yerini plastik ve bakırdan yapılmış boruların alması, boyalardaki kurşun miktarının yasalarla belirlenmesi veya tümünden yasaklanması , kurşunsuz benzin üretilmesi bu önlemler arasında sayılabilir (32,67). Tüm bu önlemlere karşın pek çok ülkede hala kurşunlu benzinin kullanılması, kurşun alkil, kurşun oksit ve pirinç yapımı, termik santrallarda kurşunlu kömürün kullanılması, çevrenin kurşunlu bileşiklerle kirlenmesini ve zehirlenme riskini gün geçtikçe artırmaktadır (16,48). Örneğin; toprakta doğal olarak 10 ppm veya daha altında kurşun bulunması gerekirken İstanbul'da trafiğin yoğun olduğu yerlerden alınan toprak ve toz örneklerinde 400 ppm kurşun saptanmıştır (48). ABD' de her yıl kurşun içeren benzinin yanması sonucu

çevreye 180.000 ton kurşun yayılmaktadır. Bu miktar hemen hemen kurşuna bağlı çevre kirliliğinin %98'inden biraz azını oluşturur (29).

2.1.2- Kurşunun toksik dozları: Kurşunun toksitesi hayvanın türüne, yaşına, kurşunun giriş yoluna, miktarına ve kurşun içeren maddenin kimyasal bileşimine göre değişir (9,16). Örneğin; kurşun asetat suda oldukça kolay eriyebilir bir bileşiktir. Bu özelliğinden dolayı suda çok az çözünen diğer kurşun bileşiklerine (kurşun oksit gibi) göre daha toksiktir (9).

Kurşunun yinelenen küçük dozları vücutta birikim yaparak zehirlenmeye neden olur. Köpeklerde kurşunun ağız yolu ile zehirlenme oluşturulabilecek en küçük dozu, 0,32 mg/kg 'dır. Bu dozun 5 aylık bir köpekte belirgin zehirlenme beldekleri oluşturabilmesi için beş ay süreyle verilmesi zorunludur (16). Zook (86), bir yaşın altındaki köpeklere günde kg canlı ağırlığa 1 mg metal kurşun vermekle altıncı ayın sonunda zehirlenme belirtileri oluşturmuştur. White ve McLeod (77), cinsiyet farkı gözlemeksizin altı aylıktan küçük köpeklere ağız yoluyla günde 50 mg/kg kurşun karbonatı üç hafta süreyle vermesine karşın herhangi bir zehirlenme belirtisi oluşturamamıştır. Hamir ve ark (45), egsoz gazı içinde bulunan kurşun bileşiklerinin oranlarına uygun biçimde (kurşun klorür, kurşun bromür ve kurşun sülfattan 1/1/2 oranında) hazırlanmış karışımdan günde 5 mg/kg dozunda 24 gün, Hamir ve Handson (41), aynı karışımdan genç köpeklere ağız yoluyla günlük 5 mg/kg dozuyla başlayıp yavaş yavaş 15 mg/kg'a çıkararak dokuz ay süreyle vermesine karşın zehirlenme beldekleri oluşturamadıklarını bildirmiştir.

Köpeklerde kurşunun toksitesinin ferdi duyarlılığa göre de değiştiği bildirilmiştir (33,39). Örneğin, aynı yaş ve cinsiyetteki köpeklere ağız yoluyla günlük 5,15,30 ve 60 mg/kg kurşun verildiği halde günde 5 mg/kg verilen köpek 24. günde ,15 mg/kg/gün verilen diğer bir köpek 57. günde klinik belirti göstermiştir (39).

2.2.- Patogenezis

2.2.1 Absorbsiyon: Kurşun değişik yollarla vücuda girer. Bu yolların en önemlisi sindirim kanalıdır. Kurşun daha az olarak solunum ve deri yoluyla emilebilir (64,74). Kurşun zehirlenmesi tanısı konmuş ve zehirlenme kaynağı saptanmış köpeklerin hepsinde kurşunun ağızdan alındığı bildirilmiştir (29,32,34,40,46).

Erişkin insan ve köpeklerde ağızdan alınmış kurşunun sadece % 5-10'u sindirim kanalından emilir ve küçük miktarlarda vücutta tutulur (56,74). Kurşun en çok ince bağırsak kesiminden , daha az olarak da kolonlardan emilir; mideden ise hiç emilmez (29). Kurşunun sindirim kanalından emilmesi çeşitli faktörlere bağlıdır. Bu faktörler; hayvan türü, yaşı, kurşun partiküllerin çapı ve biçimi , sindirim kanalının fiziksel ve kimyasal durumudur. Kurşunun emilme derecesi bu elementin vücut sıvı ve dokularındaki miktarıyla gösterilir (9,29,35). Kurşun sülfat ve kurşun oksit gibi güç çözünen kurşun tuzları mide salgısında çözünerek bağırsaklardan emilir (56).

Bloom ve ark (10), Hamir (42), şehirde yaşayan genç köpeklerin kan kurşun düzeylerini erişkinlere göre daha yüksek bulmuştur. Aynı araştırmacılar bu durumun, genç hayvanların sindirim kanalından kurşunun daha fazla emildiğinden değil, gençlerin kurşunlu materyale ilgisinin fazlalığından kaynaklandığını ileri sürmüştür. Sindirim kanalının motor aktivitesindeki artış, kurşun emilimini azaltır. Aksine aktivitenin azalması ise emilimi artırır (29,64).

Farklı bir rasyon, sindirim kanalından kurşunun emilimini etkileyebilir (15). Sütün ratlarda kurşunun emilmesini artırdığı bildirilmiştir. Kimi araştırmacılar (5,15), Ca, P, Mg, K ve Cl gibi elementlerce yetersiz rasyonun, ratların sindirim kanalından kurşunun emilmesini 20 kat artırdığını göstermiştir. Barltrop ve Khoo (5), Mo, Fe, I, Zn ve Mn' dan fakir rasyonun sindirim kanalından kurşunun emilmesinde etkili olmadığını ileri sürmüştür.

Öte yandan Suzuki ve Yoshida (73), kurşunun emilmesinde ve dokularda birikmesinde demirin önleyici etkisi olduğunu göstermiştir. Aynı araştırmacılar, C ve D vitaminlerinin normal dozlarda alınmasının kurşun emilimini azalttığını, C vitaminin düşük miktarlarda alınmasının da toksisiteyi artırdığını kanıtlamıştır.

B₁ vitamininin sindirim kanalından kurşunun emilmesini azalttığı ve bu vitaminin kurşun zehirlenmesinin tedavisi ve korunmasında yararlı olacağı ileri sürülmüştür (11).

Rasyonun yağ oranındaki artışa paralel olarak kurşunun bağırsaklardan emiliminin arttığı (5,38,45,72,76), buna karşın protein miktarındaki artışın kurşun emilimini azalttığı ortaya konmuştur (56).

Kalsiyum disodyum etilen diamin tetra asetat (Ca EDTA), Dimerkaprol (BAL), Penisillamin ve Sodyum sitrat gibi ilaçların hayvanlara enjeksiyonu ile sindirim kanalındaki kurşunun emiliminin arttığı bildirilmiştir (56).

Solunumla alınan kurşun partikülleri, solunum yolları mukozası üzerindeki kirpiksi uzantılarca tutulur. Sonra bu kirpikçilerin ters yöndeki hareketleri ve öksürükle boğaza getirildikten sonra yutulularak sindirim kanalına ulaşır (56). Solunum yolundan kurşunun emilimi, havadaki kurşun tozlarının partikül büyüklüğüne ve kimyasal bileşimine bağlı olarak % 27-62 oranındadır (15,29,74). Solunum yolundan kurşunun emilmesinin köpekler için klinik önemi olmadığı ileri sürülmüştür (44,83).

İnorganik kurşunun sağlam deriden girmesi olası değildir. Fakat tetra- etil veya tetra metil kurşun gibi bazı organik kurşun bileşikleri sağlam deriden de emilebilir (29,48,72,74). Derinin bütünlüğünün bozulması durumunda inorganik kurşun bileşikleri de deriden geçer (29). Deri altı ve kas içi lokalize olmuş kurşun yavaş, fakat zehirlenmeye neden olacak miktarda emilebilir (26,48,72,74).

2.2.2- Dağılım ve depolanması : Kurşunun hayvan vücudunda dağılımı ve depolanması insanlardaki gibidir. Ve kurşun zehirlenmesinin gelişmesinde önemli bir faktördür (29,86).

Sindirim kanalından emilen inorganik kurşunun %90-95' i alyuvarlarla difosfat biçiminde yumuşak dokulara, özellikle karaciğer ve böbreklere taşınır (26,29,56,74). Alyuvarlardaki kurşunun % 90'ı sitoplazmada, % 10'u hücre zarında bulunur. Beyin ve kaslarda daha az kurşun birikir (86). Yumuşak dokularda birikmiş kurşun bir süre sonra yeniden dağılır. Özellikle kemik (kurşun trifosfat), diş ve saçlarda birikmeye başlar (9,29,56). Kurşunun hayvan vücudunda dağılım oranları şöyledir: Kemiklerde % 60, karaciğerde %25, böbreklerde % 4, bağırsak duvarında % 3, RES (Retikuloendotelial sistem)' de ve diş, saç gibi diğer vücut dokularında % 3'tür (64).

Akut zehirlenmelerde, kurşun kemiklerde daha az olmak üzere başlıca karaciğer ve böbrekte (özellikle böbrek korteksinde) toplanır (19). Kurşunun plasenta engelini geçerek yavruda doğumsal anomalilerin gelişmesine neden olduğu kanıtlanmıştır (29, 56). Öte yandan gelişimini tamamlamamış hayvanlarda kurşun kan beyin engelini geçerek, hayvanda ağır sinirsel beldekler oluşturduğu gösterilmiştir (56). Bu engelden geçen kurşun kalsiyumla yarışmalı olarak beyne yerleşir (74).

Kurşun, kemiklerin matriksinde kalsiyuma benzer biçimde, kurşun trifosfat şeklinde depolanır. Kemiklerde kurşun birikimi, bağırsaklardan emildikten sonra 6 ay süreyle devam edebilir. Bu süreç içinde kemiklerde birikmiş kurşun miktarı, vücuttaki toplam kurşunun % 90-97'sini oluşturur (86). Kemik dokusunda en yüksek düzeyde kurşun birikimi erken evrede uzun kemiklerin epifiz kısmında oluşur. Kemiklerin radyografik bakışında, kemiklerdeki kurşun birikimi, büyüme halindeki kemiklerin epifiz kıkırdığının kemikleşme merkezinde yüzük biçiminde, diyafizinde transversal biçimde dansite artışıyla dikkati çeker (23, 28, 29, 74, 86). Bu nedenle çocuk, genç kedi

ve köpeklerde kurşun zehirlenmesinin erken tanısının kesinleştirilmesinde radyografik muayenelere baş vurulmaktadır.

Bir yaştan altındaki köpekler tarafından sürekli sindirim yoluyla alınmış kurşun, kemiklerde kalsifikasyonla birlikte toplanır (10, 29). Kalsiyumun kemiklerde birikimini etkileyen tüm faktörler kurşun için de geçerlidir (15, 74). Bu nedenle, fazla miktarda fosfat alınması kurşunun iskelet sisteminde birikmesini kolaylaştırır. Buna karşın yumuşak dokularda daha az kurşun birikmesine yol açar (29). Aynı etkinin fazla miktarda kalsiyum verilmesiyle de sağlanacağı bildirilmiştir. Bu etkinin tam karşıtı olarak, az miktarda kalsiyum ve fosfat alınması kurşunun kemiklerden mobilize olmasına ve yumuşak dokularda kurşun miktarının artmasına neden olur (74). Rasyonda yeterince fosfat bulunduğunda D vitaminin kemiklerde kurşunun toplanmasına artırıcı etki yaptığı ileri sürülmüştür (29). Öte yandan, kemiklerde uzun süreden beri önemli miktarda birikmiş olan kurşun, demineralizasyona neden olabilecek ilaç uygulamaları ve enfeksiyon hastalıkları, beslenme yetersizlikleri gibi bazı hastalıkların etkisiyle kemiklerden mobilize olarak yumuşak dokularda toplanır (64). Bu olgu kurşun zehirlenmesini şiddetlendirebilir, belki de akut zehirlenme beldekleri ortaya çıkabilir (19,44, 64).

Kalsifikasyonu tamamlanmış kemiklerde kurşun birikimi daha az olur (15, 29). Bu nedenle, iskelet sistemi gelişimini tamamlamamış çocuk ve genç hayvanların kemiklerinde kurşun birikimi fazla miktardadır (29). Genç hayvanların kemiklerinde kurşun birikimi kemikleşmenin aksamasına ve kemiğin biçimlenmesine engel olur. Örneğin; vertebra aralıklarının kapanması önlemediğinden bu bölgenin radyografik bakısında dudak şeklinde açıklıklar dikkati çeker (71).

Paratiroid hormon ve dihidrotaşisterol, kurşunun kemiklerden sökümünü sağlayarak kandaki düzeyini yükseltir ve idrarla atılımını artırır (29).

iyodürler ve bikarbonatın kemik dokusundan kurşun sökümünü artırdığı bilinmekle birlikte bunun hangi mekanizmayla olduğu yeterince ortaya konamamıştır (29, 74).

Kanın pH'ının düşmesi, kurşun ve kalsiyumun kemiklerden sökümünü hızlandırarak idrarla atılımını artırabilir (9, 29, 56, 74). Mobilizasyonuna neden olacak hastalıkların olmadığı durumlarda kemiklerde trifosfat bileşiği halinde toplanmış kurşun hiç bir zaman zehirlenmeye katılmaz (29, 56, 74).

2.2.3- Atılması: Ağız yoluyla alınmış kurşunun ortalama % 95'i emilmeden kurşun sülfat bileşiği biçiminde dışkıyla atılır (74, 79, 86). Sindirim kanalından emilmiş kurşunun dışkı ve idrarla atılımı çok yavaştır. Ayrıca saç ve epitel dokunun dökülmesi sırasında terle de atılır. Kurşun atılımının % 76'sı idrarla, % 16'sı safra salgısıyla, geri kalanı da bağırsak mukozasından lumene ve daha az miktarda da ter, süt ve kıllarla atılır (15, 19, 44, 74). Bu yolla kurşunun atılması ile emilen kurşun arasında pozitif bir ilişki bulunmadığından alınan kurşun miktarı arttıkça vücutta o oranda birikim artabilir (9,15,19,74). Köpeklerde idrarla atılan kurşun miktarı dışkıyla atılanın yaklaşık % 1 veya % 0.1'i kadardır (86). Kimi araştırmacılar (20,24,29, 53, 56) şelasyon yapıcı maddeler kullanılmadıkça idrarla atılan kurşun miktarının düşük düzeyde kalacağını bildirmiştir. Böylece şelasyon yapıcı maddelerin kurşun atılmasını artırıcı etkilerinden yararlanarak kurşun zehirlenmesinin tanısına katkı sağlanacağı kuşkusuzdur (8,20,53,56,74,85).

Hamir ve Handson (41), köpekler üzerinde yaptıkları bir araştırmada, tek bir doz kurşun karışımı (kurşun klorür, kurşun bromür ve kurşun sülfat'tan 1/1/2 oranında) verildikten 11 hafta sonra kan kurşun değerinin normal düzeye indiğini, 9 ay süreyle yukardaki kurşun karışımından verilmiş köpeklerde ise kurşun verilmesi kesildikten 36 hafta sonra kan kurşun değerinin verilmeden önceki düzeye indiğini saptamıştır. Bu araştırmada, karaciğer ve böbrek dokusundaki kurşun miktarlarının uzun bir süre sonra bile

kuşkuğu düzeyde kaldığı bildirilmiştir.

Kurşun kemik dokusuna trifosfat şeklinde sıkıca bağlandığı için iskelet sisteminde fazla miktarlarda toplanmış kurşunun atılarak normal düzeye gelmesi birkaç yıl gerektirebilir (16, 29, 41, 43). Alyuvarlarda bulunduğı miktara bağlı olarak, kurşun sütle de atılabilir. Fakat bu hiç bir zaman 1 ppm'i geçmez (19, 29, 32, 67). Terdeki kurşun miktarı idrardakine yakındır. Ancak bu yolla atılan kurşun miktarı azdır (15, 29, 40, 43, 74).

2.2.4.- Metabolik etkileri: Kurşun zehirlenmesinde en fazla hemapoiyetik sistem, sinir sistemi ve böbrekler etkilenir (74).

İnorganik kurşun bileşikleri çeşitli biyokimyasal basamakların aksamasına yolaçar. Örneğin; hem biyosentezi, alyuvarların olgunlaşması ve bütünlüğü, granulositlerin miyeloperoksidaz enzim aktivitesi, İodinyasyon ve bakterisidal yeteneğı olumsuz yönde etkilenir (4, 13, 15, 44). Kurşun, Asetil kolinesteraz, Asit fosfataz, Adenozin Trifosfataz, Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, β -hidroksibütirik dehidrojenaz, Karbonik anhidraz gibi metabolizmada çok önemli rolleri olan bu enzimleri inhibe eder (30, 78).

Kurşun, hemoglobin sentezi üzerindeki etkisi sonucu eritrositlerdeki hemoglobin tipinin değişmesine (HbA_2) yolaçar (29). Alyuvarların dolaşımında kalma ömürleri kısılır. Alyuvar zarındaki Adenozin Trifosfataz enzimin inhibe edilmesiyle zarın potasyum geçirgenliğı artar. Alyuvarlarla ekstrasellüler sıvı arasındaki sıvı elektrolit dengesi bozulduğundan hücre su ve potasyum kaybeder. Dolayısıyla zar bütünlüğü de bozularak hemoliz görülebilir (15, 29, 50, 58). Bu element transfer RNA'nın biçimini değiştirerek protein sentezini de aksatır (30).

Kurşunun merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi, zehirlenmenin biçimi ve hayvanın yaşıyla yakından ilişkilidir. İnorganik kurşun bileşikleriyle subklinik ve kronik zehirlenmelerde kurşun ensefalopatisi görülür. Merkezi

sinir sistemine ulaşan kurşunun, bu sistemin büyüme, gelişme ve enerji metabolizmasıyla ilgili enzimleri inhibe ederek etkisini gösterdiği ileri sürülmüştür (74). Kimi araştırmacılar (33, 39, 72), deney köpeklerinin kalsiyumca fakir, yağdan zengin bir rasyonla beslenmesi halinde kurşun ensefalopatisinin daha kolay ve çabuk geliştiğini gözlemiştir. Aynı araştırmacılar, köpekler üzerinde deneysel kurşun zehirlenmesi oluştururken yağlı bir rasyonun kalsiyumca yetersiz olması halinde, kan kurşunun kan beyin engelini daha kolay aştığını ve beyin dokusunda daha fazla kurşun toplandığını kanıtlamıştır. Kuşkusuz kurşun perifer ve otonom sinir sistemini de etkiler. Örneğin; kurşun felcine bağlı olarak ekstensor kaslardaki zayıflık karakteristik bir özelliktir. Otonom innervasyonun uyarılması sonucu da kolik görülebilir (74, 84). Kurşun zehirlenmesinde sinir sisteminin ganglion, akson ve nöyromuskuler kavşağındaki iletimin etkilendiği gösterilmiştir (74). Bu etkinin kaslardaki yüksek enerjili fosfat metabolizmasındaki yıkımdan, ganglion ve aksonlardaki dejeneratif değişikliklerden kaynaklandığı bilinmektedir (29).

Kurşun, böbreklerin proksimal tubuluslarında kurşun protein kompleksi (inklüzyon cisimcikleri) oluşturur. Glikoz, aminoasit ve fosfatların geri emilimini azaltarak idrarla atılımını artırır. Üratların atılması azaldığından gut hastalığı benzeri beldekler ortaya çıkabilir. Kronik kurşun zehirlenmesinde kurşun nefropatisi gelişebilir (15, 29, 74).

2.3.- Klinik beldekler

İnorganik ve organik kurşun bileşikleriyle zehirlenmeler klinik ve subklinik biçimde görülebilir. Klinik zehirlenmeler akut ve kronik seyirli olabilir (16).

Akut kurşun zehirlenmesi az karşılaşılan bir olgudur. Midede daha çabuk çözünebilen kurşun bileşiklerinin rastlantı sonucu fazla miktarlarda alınmasıyla oluşur. Akut kurşun zehirlenmesinin başlıca klinik belirtileri;

anoreksi, kurşunun güçlü astrinjent etkisi nedeniyle ağız ve yutakta lokal lezyonlar, metalik tad, yutakta yanma, epigastriumda ağrı, su içme isteğinin artması, bulantı, kusma, ishal veya konstipasyondur. Kusmuk sütümsü beyaz renkte kurşun klorür, dışkı koyu siyahımsı renkte kurşun sülfür içerebilir. Sancı dikkat çekicidir (16, 33). Hamir ve ark (33), köpeklerin akut deneysel kurşun zehirlenmesinde, ağızdan kurşun verildikten yarım saat sonra hayvanların sık sık kustuklarını, bazı köpeklerin kan içeren şiddetli ishal, dehidrasyon ve kaşeksi tablosu gösterdiklerini gözlemiştir. Akut kurşun zehirlenmesinde sinir sistemine ilişkin beldekler de görülebilir. Bu beldeklerin içinde, parestezi, kaslarda güçsüzlük ve titremeler, eksitasyon veya depresyon ve diğer davranış değişiklikleri, boş çiğneme hareketleri, konvülziyonlar, parezi ve paralizi, aşırı salivasyon en sık gözlenenleridir (16). Staples (70), köpeklerin deneysel akut zehirlenmesinde kas titremesi, ağızın köpüklenmesi, kusma ve konvülziyon gibi beldekler ortaya çıkmadan önce devamlı havlama saptamıştır. Akut zehirlenmede hemolitik kriz de şekillenebilir. Hemolitik kriz, hemoglobüri ve ağır anemi ile sonuçlanır (16).

Ölümden önce böbrekler zarar gördüğü için oligoüri şekillenir ve idrarda bazı değişiklikler oluşur. Akut kurşun zehirlenmesinde ölüm, aşırı zayıflama sonucu bir iki gün içinde kendini gösterir. Fakat hasta bir süre daha yaşamını sürdürebilirse kronik zehirlenme beldeklere akut belirtilere eklenir. Akut zehirlenmede göz önünde bulundurulması gereken bir nokta da; akut beldeklerin kronik zehirlenmenin akut şekle dönüşümü ile karıştırılmamasıdır (15, 29).

Köpeklerde inorganik kurşun bileşikleriyle kronik zehirlenmelere sık rastlanır (37, 52, 62, 66, 68, 79). Kronik kurşun zehirlenmesinin birbirinden açıkça ayrılabilen üç formu vardır. Bunlar; gastrointestinal (abdominal), nöyromuskuler ve nervöz (sinirsel) formdur. Bu üç form birbirinden ayrı olarak görülebileceği gibi ikisi veya üçü birarada bulunabilir (21, 29, 52). Kronik kurşun zehirlenmesinin bazı beldekleri, özellikle hematolojik beldekler

herhangi bir formla birlikte gelişebilir (4, 33, 48, 69, 71).

Gastrointestinal form, düşük dozda oldukça uzun bir süre kurşun alınmasından sonra gelişir. Bu tür zehirlenme çoğunlukla subklinik seyreder (29,33,52,71,72,78). İştahın azalması kusma, ishal, şiddetli zayıflama, derinin kuruması ve kepeklenmesi, kılların mat ve karışık olması, aşırı salya akması ve sancı bu formun önde gelen beldekleridir (58,61,66,71,72). Sancılı köpeklerin karın kasları gergindir. Hasta özellikle umbilikal bölgenin palpasyonuna izin vermez (29, 56, 86).

Kronik zehirlenmenin gastrointestinal formunun klinik bakısında gözlenen beldeklerin sindirim sistemine ilişkin pekçok hastalıkta görülebileceği kuşkusuzdur. Fakat bu tür klinik beldekler üç beş günden daha uzun süre devam ederse kurşun zehirlenmesinden kuşkulandırılmalıdır (56, 69).

Kimi hastalarda kronik kurşun zehirlenmesine megaesofagus eşlik edebilir. Bunun olası nedeni, vagal kurşun nöropatisi sonucu ösofagusta gelişen paralizdir (2, 56).

Bu zehirlenmede poldipsi (69) ve poliüri (53) görülebilir. Köpeklerin kronik kurşun zehirlenmesinin klinik görünümü çoğunlukla gastrointestinal ve sinirsel özellikte olduğu için her iki sisteme ilişkin beldekler bir arada da gözlenebilir (27,40,44,52,56,69,86). Ancak, bu beldekler genellikle gastrointestinal beldeklerden sinirsel beldeklere doğru bir gelişim gösterir. Sinirsel beldekler gözlenmeden birkaç gün önce gastrointestinal beldekler klinik tabloya hakimdir (16,44,52,53,56,70,86). Nitekim, kimi araştırmacılar (16, 33, 40), genç köpeklerde doğal veya deneysel koşullarda oluşmuş kronik kurşun zehirlenmesinde, sinirsel beldekler ortaya çıkmadan önce iştahsızlık, kondüsyon kaybı, bazan ishal gibi gastrointestinal beldekler gözlediklerini bildirmiştir. Fakat, zehirlenmenin başlangıcında gözlenebilecek bu beldekler klinikçinin gözünden kaçabilir veya diğer sindirim sistemi hastalıklarıyla karıştırılabilir (37, 56, 69). Kimi araştırmacılar da (40, 52),

sinirsel beldek gösteren doğal zehirlenme olgularının tümünde, önceden gastrointestinal beldek gözlediklerini bildirmiştir. Buna benzer bulguları Hamir (34), % 47; Prescott (66), % 98 oranında saptamıştır. Zook ve ark. (85), deneysel kronik kurşun zehirlenmesinde % 87 oranında sinirsel beldek göstermeden önce gastrointestinal beldekler bulduklarını bildirmiştir. .

Köpeklerde deneysel ve doğal koşullarda oluşmuş kronik kurşun zehirlenmesinde, merkezi sinir sistemine ilişkin (sinirsel) beldeklerin ortaya çıkması çeşitli araştırmacılar (33, 69) tarafından farklı oranlarda bildirilmiştir. Örneğin; doğal zehirlenmelerde Hamir (34), % 47; Prescott (66), % 67, 6; Knecht ve ark. (52), % 63 oranında sinirsel beldek gözlemiştir. Deneysel olgularda ise Hamir ve ark. (33, 39), % 50; Stowe ve ark. (72), % 44; Zook ve ark.(85, 86), % 75-76 oranında bu tür belirtiler saptamıştır.

Kronik kurşun zehirlenmesinin sinirsel formunda en çok dikkati çeken beldekler; konvülziyonlar (epileptoid nöbetler, baş ve boyunda titremeler), depresyon, eksitasyon (sürekli havlama, bağırma, amaçsız koşma, sese karşı aşırı tepki gösterme, canlı ve cansız objelere ayırım yapmaksızın saldırma), sahibine karşı saldırgan bir davranış gösterme, parezis, sağırılık, inkoordinasyon, kas spazmı, opistotonus, körlük ve ağızdan köpüklü salya akmasıdır (16, 27, 33, 40, 52, 53, 56, 66, 69, 79, 86).

Nickolls (62), kanlarında fazla miktarda kurşun saptadığı çoban köpeklerin dinlenme sırasında sıkıntı, sancı, halsizlik gibi herhangi hastalık beldeği göstermediği halde, 20 dakika kadar çalışıp görevlerini yerine getirdikten sonra sanki sıkıntıları varmış gibi çalışma yerlerini terk edip kulübe, araba altı gibi sığınacak bir yere giderek dinlendiklerini gözlemiştir.

İnorganik kurşun bileşiklerinin subkronik veya kronik dozlarda verilerek deneysel kurşun ensefalopatisi oluşturulmuş genç köpeklerde gözlenen epileptoid nöbetlere doğal zehirlenmelerde de rastlanmıştır (40, 79). Bu nöbetler sırasında ağızdan köpüklü salya geldiği, fotofobi, sendeleme, ön

ayaklarda pedal hareketleri, kendi etrafında dönme hareketleri ve dişlerin birbirine çarpması gibi beldekler dikkati çekmiştir (33, 39).

Hamir ve ark. (39), genç köpeklerde oluşturdukları deneysel kurşun ensefalopatisinde, kimi köpeklerin aniden öldüklerini gözlemiş, ölen köpeklerden bazılarında birkaç gün önce başlayan iştahsızlık, zayıflama, arka sol ayakta arada sırada görülen güçsüzlük, sporadik epileptoid nöbetler görüldüğünü bildirmiştir. Oysa aynı deneyde kimi köpeklerin iştahsızlık, zayıflama, aralıklı ishal ve hafif derecede epileptoid nöbetlerin dışında çoğu zaman normal görünüşte olduğu saptanmıştır.

Casaretti ve Doull (15), kronik kurşun zehirlenmesinin ensefalopatik formunun emziren köpeklerin yavrularında da oluşabileceğini bildirmiştir.

Zehirlenmiş hayvanların fiziksel aktivitesi arttığı ölçüde sinirsel beldekler de belirginleşir (40). Kimi hastalarda birkaç dakikadan 2 saate değin süren epileptoid nöbetler sonradan kendiliğinden ortadan kalkar. Hasta sağlıklı görünüm kazanabilir (39, 40, 72, 79).

Akut ensefalopatili hastaların 1/4'ünde tedaviye rağmen kalıcı sinirsel beldekler bulunmuştur (29).

"Kurşun felci" adı da verilen nöyromuskuler form, genellikle ilerlemiş akut zehirlenmelerde ortaya çıkar. İleri derecedeki nöyromuskuler formda; kaslarda zayıflık ve çabuk yorulma çoğu kez görülmekle birlikte iştah normal bulunabilir. Bu formda kaslardaki güçsüzlük nedeniyle ayak bileği üzerine basma ve yürüme hemen hemen patognomiktir (15,21,29). Felç genellikle tek veya bazen iki kas grubunda görülebilir. Ekstraokular kaslar da felce katılabilir. Bu durumda hastanın çevreyle ilişkisi genellikle devam eder (16, 29).

Kronik kurşun zehirlenmelerinde arteriosklerozis de kimi zaman görülen bir beldektir (31, 74).

Köpeklerin kronik kurşun zehirlenmesinde dişten 1 mm uzaklıkta diş

etinde koyu gri mavi renkte bir şerit (Burton çizgisi veya kurşun pervazı) dikkati çekebilir. Bu renk değişikliği kurşun sülfürün mukoza altında çökmesiyle belirginleşir (15, 19, 29, 31). Fakat, Stowe ve ark (71) 4 haftalık köpeklerde oluşturdukları kronik kurşun zehirlenmesinde hayvanların hiç birinde kurşun zehirlenmesinde patognomik kabul edilen bu beldeği görmediklerini bildirmiştir.

Sanayileşmiş ülkelerde kurşundan ileri gelebilecek çevre kirliliği ve buna bağlı hastalıklara karşı pek çok önlem alınmasına karşın yine de çok düşük miktarlarda kurşunun insan ve hayvan vücudunda birikmesinin önüne geçilememiştir. Vücutta bu düzeyde birikmiş kurşun her ne kadar klinik zehirlenmeye neden olmasa da kurşunun metabolik ve biyokimyasal etkilerinden ötürü büyüme geriliğine ve diğer hastalıkların daha şiddetli seyretmesine yol açabileceği akla gelmektedir. Araştırmacılar (61,71,77, 78), köpekler üzerinde yaptıkları deneysel çalışmalarda, klinik beldeklere neden olmayacak miktarlarda kurşun verildiğinde iştahın azaldığını ve canlı ağırlık artışında yavaşlama görüldüğünü bildirmiştir. Ayrıca subklinik kurşun zehirlenmesinin RES (karaciğer ve kemik iliği)'te oluşturduğu yıkımdan ötürü, köpeklerin gamaglobulin düzeyinde azalma saptanmıştır. Kuşkusuz gamaglobulin düzeyinin azalması organizmanın savunma mekanizmasını zayıflatarak sekonder hastalıklara yakalanma şansını artırır (61,71,77). Örneğin; subklinik zehirlenmeden sonra gençlik hastalığı virusu ile enfekte edilmiş köpeklerde hastalığın daha şiddetli seyrettiği kanıtlanmıştır (77).

Devamlı küçük miktarlarda alınan organik kurşun bileşikleri (tetrametil ve tetraetil kurşun) kronik kurşun zehirlenmesinin klasik sendromunu oluşturabilir (29).

2.4.-Klinik patolojik bulgular

Kurşun zehirlenmesinin klinik patolojik bulguları; radyolojik, elektroensefalografik, hematolojik, biyokimyasal ve patolojik anatomik

bulgular biçiminde incelenebilir.

2.4.1- Radyolojik bulgular: Radyolojik bulgular, kurşun zehirlenmesinin ölüm öncesi evresinin tanısında iki şekilde yardımcı olur:

2.4.1.1- Ağızdan alınmış kurşun içeren materyal hala sindirim kanalında ise bunun kısa süre içinde ortaya konmasını sağlar. Kurşun radyopak özelliklerinden ötürü sindirim kanalının radyografisinde zerrecik şeklinde koyu partiküller halinde görülebilir. Fakat sindirim kanalında normal olarak bulunabilen kemik parçaları, kum, çakıl gibi materyalin de radyodansite göstereceğini göz önünde tutmak gerekir . Öte yandan parenteral şelasyon tedavisi, kurşunun alimenter kanaldan emilimini artırdığı için, radyografik muayenelerin tedaviden önce yapılması gerekir (56).

2.4.1.2.-Radyolojik muayenede iskelet sistemine ilişkin bazı önemli bulgular saptanabilir. Özellikle radius, ulna, metakarpus gibi uzun kemiklerin metafiz kesiminde radyopak bantlar veya kurşun çizgileri görülmüştür (23, 86). Radyografide, genç köpeklerin 10 günden daha uzun süre zehirlenmelerinde kemiklerin metafiz kesiminde epifizial bölgeye yakın yerlerinde yaklaşık 2-4 mm kalınlığında koyu beyaz bant şeklinde kurşun çizgileri görülebilir (34, 56, 71, 83). Zehirlenme süresi uzadıkça, kemiklerin radyografik muayenesinde dansite artışı daha belirgindir (33). Özellikle kurşunun bu etkileri kemik büyümesinin aktif bölgelerinde dikkat çekicidir. Uzun kemiklerdekine benzer biçimde bel omurlarının processus spinosuslarında ve kostalarda da radyodansite artışı görülmüştür (71, 86).

Stowe ve ark. (71), 1 aylık köpeklere ağızdan düşük dozda kurşun verilmeğe başladıktan 11 hafta sonra sırt omurları arasında kontrol hayvanlarında gözlenmeyen dudak şeklindeki açıklıkları radyografik muayeneyle göstermiştir.

2.4.2.- Elektroensefalografik bulgular: Sinirsel beldekler gösteren köpeklerin çoğunda hidrosefalus bulgularına benzer elektroensefalografi

kayıtları elde edilmiştir. Bu kayıtlara göre artan genişlikte yaygın ve düzensiz dalgalanmalar saptanmıştır. Kimi zamanda ensefalitiste gözlenen yüksek genişlik ve düşük dalga elektroensefalogramı ya da hafif değişiklikler saptanmıştır (52, 84, 86).

2.4.3- Hematolojik bulgular: Hematolojik değişiklikler, kurşun zehirlenmesinin bilinen en eski klinik patolojik belirtileridir. Klasik kaynaklar (15,16,19,31,56), değişiklikleri şöyle bildirmektedir: Genç ve erişkin alyuvarların bazofilik granüllü görünümü, alyuvarların parçalanma oranının artışı ve dolaşımında kalma sürelerinin azalması, intrasellüler demir metabolizmasının bozulması, hem biyosentezinde spesifik defektler, hemoglobinin molekülündeki değişiklikler, anormal porfirin atılmasıdır. Fakat, bu değişikliklerin uzun süren kurşun zehirlenmesinde görülebileceği bildirilmiştir (69). Kimi yazarlar (9,27,86), köpeklerin kan frotisinde bazofilik granüllü ve çekirdekli alyuvarların şiddetli anemi gösteren kurşun zehirlenmesinde görülebileceğini ileri sürmesine karşın kimi araştırmacılar (33,69,71,84), anemi saptanmamış doğal veya deneysel kurşun zehirlenmelerinde bazofilik granüllü ve çekirdekli alyuvarları saptadıklarını bildirmiştir. Öte yandan köpeklerin doğal ve deneysel kronik kurşun zehirlenmesinde, bazofilik granüllü alyuvarların görülmediğini bildiren kaynaklar da vardır (9,40,54,60,69,72,77,82). McSerry ve ark. (59), deneysel kronik kurşun zehirlenmesinde ölen köpeklerin hiçbirinin kan frotisinde bazofilik granüllü alyuvar görmediklerini bildirmiştir.

Kurşun zehirlenmesi beldekleri gösteren köpeklerin kan frotilerinde alyuvarlarda rastlanabilecek öteki anomaliler: Anizositozis, poikilositozis, poli ve hipokromazi, yuvarlak kalkan hücreleri (target cell)' dir (16, 52, 56).

Doğal ve deneysel kronik kurşun zehirlenmesinde, köpeklerin total alyuvar sayısının normal sınırlar içinde değiştiğini gösteren yayınlar vardır (33,40,69,71). Schalm (69), sinirsel zehirlenme beldeği gösteren bir köpeğin

total akyuvar sayısının $6,37-7,45 \times 10^6/\text{mm}^3$; Knecht ve ark. (52), sinirsel beldek gösteren köpeklerde $4,49-6,52 \times 10^6/\text{mm}^3$ arasında değiştiğini bildirmiştir. White ve Mcleod (77), 6 aylıktan küçük köpeklerin subklinik kurşun zehirlenmesinde ilk haftalarda total akyuvar sayısının az bir miktar arttığını, bu sayının sonradan azaldığını bildirmiştir.

Hamir ve ark. (33, 40) , Stowe ve Vandeveld (72), doğal ve deneysel kronik kurşun zehirlenmesinde, köpeklerin total akyuvar sayısını normal sınırlar içinde bulduklarını bildirmiştir. Schalm (69), sinirsel kurşun zehirlenmesi beldeği gösteren köpeğin akyuvar sayısının $15,4 \times 10^3/\text{mm}^3$; Knecht ve ark. (52), $8,1-22 \times 10^3/\text{mm}^3$ bulunduğunu yazmıştır.

Koh ve Babidge (54), doğal zehirlenmiş ve sinirsel beldek gösteren köpeklerin çok azında hemoglobin miktarını normalin altında bulmuştur. Hamir ve ark. (40). Knecht ve ark. (52), Schalm (69), kronik kurşun zehirlenmesi olgularının tümünde hemoglobin miktarını normal sınırlar içinde ($9,7-14 \text{ gr/dl}$) ölçmüştür. Öteki bazı araştırmacıların (33,72,77) bulguları da bu yöndedir.

Köpeklerin kronik kurşun zehirlenmesinde mikrohematokrit değerlerinde de her zaman tutarlı bulgular saptanmamıştır. Örneğin; Hamir (40) , Stowe ve ark. (72), normal mikrohematokrit değerleri elde ettiğini bildirmesine karşın, Koh ve Babidge (54), zehirlenmiş köpeklerin çok azında, Zook ve ark. (84), % 25'inde mikrohematokrit oranının % 34 veya daha aşağı düzeyde bulunduğunu bildirmiştir. Hamir ve ark. (33), köpeklerin deneysel kronik zehirlenmesinde mikrohematokrit oranının az düştüğünü, Zook ve ark. (82), doğal zehirlenmelerde mikrohematokrit oranının % 29-35, Knecht ve ark. (52), % 31-40 arasında değiştiğini bildirmiştir. Oysa, Schalm (69), sinirsel beldek gösteren köpeğin mikrohematokrit oranının % 39-45 arasında değiştiğini yazmıştır.

Köpeklerin doğal kronik kurşun zehirlenmesinde akyuvar formülü

bulgularını; Hamir ve ark. (40), normal sınırlar içinde, Zook ve ark. (84), hastaların % 29'unda lökositozis, % 31'inde nötrofili, % 52'sinde nötrofillerde sola sapma, % 25'inde lenfopeni, % 59'unda monopeni, % 49'unda eozinopeni saptamıştır. Aynı çalışmada ortalama % 3 miyelosit, % 11 bant nötrofil, % 48 segment nötrofil, % 22 lenfosit, % 2 eozinofil, % 7 monosit ve % 1 diğer hücre sayılmıştır. Schalm (69), sinirsel beldek gösteren köpekte bir hafta süreyle akyuvar formülü yapmış, bu süre içinde % 0-1 miyelosit, % 2-10 bant nötrofil, % 64-81 segment nötrofil, % 5-18 lenfosit, % 2-4 eozinofil, % 3-10 monosit ve % 0-2 oranında diğer hücreler saptamıştır. Knecht ve ark. (52), sinirsel beldek gösteren köpeklerde % 0-2 bant nötrofil, % 59-92 segment nötrofil, % 3-27 lenfosit, % 4-13 eozinofil, % 1-12 oranında monosit saydığını bildirmiştir.

Hamir (40), Kowalczyk (56), Zook ve ark. (86), köpeklerin kurşun zehirlenmesinde sedimentasyon hızını normal sınırlar içinde bulmuştur. Schalm (69), kronik kurşun zehirlenmesinde köpeklerin alyuvar çökme hızının 1-29 mm/saat, Zook ve ark. (84), 0-2 mm/saat arasında değiştiğini bildirmiştir.

2.4.4.- Biyokimyasal bulgular : Köpeklerin kurşun zehirlenmesi üzerinde uzun yıllar çalışmış araştırmacılardan biri olan Hamir (44), kurşunla zehirlenmiş köpeklerin kan serumundaki biyokimyasal değişiklikler üzerinde ayrıntılı çalışmaların yapılmadığını ileri sürmüştür. Kimi kaynaklar (44, 56, 77, 84, 86), köpeklerin kronik kurşun zehirlenmesinde AST (aspartat amino transferaz), ALT (alanin amino transferaz), serum amilaz ve alkalen fosfataz aktivitelerinin normal sınırlar içinde bulunduğu bildirilmiştir.

Kowalczyk (56) ve Zook (84), bu zehirlenmede kan glikoz değerlerinin normal sınırlar içinde bulunacağını bildirmiştir. Zook (84), 236 doğal kronik kurşun zehirlenmesi olgusunda sadece bir köpekte 227 mg/dl kan glikoz değeri ölçmüştür. Knecht ve ark. (52), doğal zehirlenmiş köpeklerde 88-121 mg/dl

kan glikoz değeri saptamıştır.

Araştırmacılar (56,77,84,86), köpeklerin doğal ve deneysel kronik kurşun zehirlenmesinde kan üre düzeylerinin normal sınırlara yakın bulunduğunu yazmıştır. Nitekim, Zook ve ark. (84), kronik zehirlenme beldeği gösteren 236 köpekten sadece üçünün kan üre düzeylerinin 26-39 mg/dl arasında saptamış, diğerlerini bu düzeyin altında bulmuştur. White ve Mcleod (77), köpeklerin subklinik kurşun zehirlenmesinde kan üre düzeyinin 12-18, 6 mg/dl arasında değiştiğini bildirmiştir. Knecht ve ark. (52), doğal zehirlenmiş ve sinirsel beldek gösteren genç köpeklerde kan üre düzeylerini 11-36 mg/dl arasında saptamıştır.

Kaynaklar (56, 69, 86), sinirsel beldek gösteren köpeklerin doğal kronik kurşun zehirlenmesinde serum bilirubin ve kreatinin değerlerinin normal sınırlar içinde bulunduğunu yazmaktadır.

2.4.5.- Serebrospinal sıvı bulguları : Köpeklerin akut kurşun zehirlenmesinde genellikle serebrospinal sıvı basıncının arttığı bildirilmiştir (16). Ancak, kimi araştırmacılar (52, 56, 66, 84, 86), kurşun ensefalopatili köpeklerin çoğunun serebrospinal sıvı basıncı, serebrospinal sıvıdaki protein miktarı ile total akyuvar ve alyuvar sayılarının normal sınırlarda olduğunu saptamıştır.

2.4.6.- İdrardaki bulgular :

2.4.6.1.-Mikroskopik ve kimyasal bulgular: Kronik kurşun zehirlenmesinde böbreklerde nonspesifik ve orta şiddette yıkım olduğu bildirilmiştir (44).

İdrarın mikroskopik muayenesinde daha çok granüllü silindirleri, daha az olarak da hiyalin ve mumlu silindirleri görmek mümkündür (85). Kimi zaman hafiften orta şiddetliye kadar değişen derecelerde proteinüri ve glikozüri dikkati çekebilir (60, 85, 86). Bazı araştırmacılar (60, 85), kronik kurşun zehirlenmesi beldeği gösteren köpeklerin idrarında safra ve urobilinojen miktarı, alyuvar ve akyuvar sayılarında artış bildirmiştir. Bu zehirlenmede

köpeklerin idrarında porfirin saptanması, hastalığın ilerlediğini ve ölümün yakın olduğunu gösterir (19, 44). Mills (60), kronik kurşun zehirlenmesine yakalanmış sadece bir köpeğin idrarında koproporfirin-III düzeyinin arttığını yazmıştır.

δ -ALA (Delta Amino levülinik asit) oluşumu porfirin sentezinin ilk basamağıdır. Porfirinin ileri basamağı için kullanılmayan δ - ALA fazlası böbreklerle dışarı atılarak kan dolaşımından uzaklaştırılır. İdrarla fazla miktarda δ -ALA atılması diğer hem prekürsörlerinden önce görülür (9,18,29,74). Kimi kaynaklar (9, 31), idrardaki δ -ALA düzeyi ile kurşun zehirlenmesinin şiddet ve süresi arasında pozitif bir ilişki bulunduğunu ileri sürerken, kimileri de (14, 38, 40, 59, 72, 86), köpeklerin doğal veya deneysel kurşun zehirlenmesinde idrar δ -ALA düzeyi ölçülmesinin tanıya yeterli katkı sağlamayacağı görüşündedir.

2.4.6.2.- İdrar kurşun değerleri: Klinik beldek oluşturmaksızın uzun süre ağızdan alınan kurşunun vücut sıvılarındaki (idrar, kan, süt) miktarı artabilir. Bu sıvılardaki kurşun düzeyinin ölçülmesi subklinik zehirlenmelerin tanısı için önemlidir (9). İnsan ve köpeklerde kurşun zehirlenmesinin tanısında idrar kurşun düzeyinin saptanması, kan kurşun düzeyinin ölçülmesinden daha az güvenilir bulunmuştur. Çünkü idrarın özgül ağırlığı değiştiğinden tek bir idrar örneğinde kurşun miktarının saptanması, idrarla atılan kurşun düzeyini tam olarak yansıtmaz (26, 84,85,86). Zook ve ark. (85, 86), idrar özgül ağırlığı 1024 civarındaki sağlıklı köpeklerin idrarındaki kurşun miktarının ortalama 75-80 $\mu\text{g/l}$ ' den fazla olamayacağını bildirmiştir. Kurşun zehirlenmesinden kuşku köpeklerde tanıyı doğrulamak için idrar örnekleri, CaNa_2EDTA ile şelasyon tedavisine başlamadan 24 saat önce ve sonra alınır, her iki örnekteki kurşun düzeyleri saptanarak arasındaki fark 13 kattan 40 kata dek bir artış gösterirse tanı kesinlik kazanır (8, 20, 53, 56, 74, 85).

2.4.7.- Kan kurşun değerleri : Kan kurşun değerleri, kurşun alımının bir göstergesi gibi kabul edilmektedir (9, 10, 29, 54, 85). Zook ve ark. (85), köpeklerin normal kan kurşun düzeylerini 19 mcg/dl olarak bildirmiştir. Kimi araştırmacılar (14,38), köpeklerin deneysel subklinik kurşun zehirlenmesinde kan kurşun düzeylerini normal veya kuşkulu sınırlar (35-80 mcg/dl) içinde bulunmasından ötürü subklinik zehirlenmenin tanısında kan kurşun düzeylerine güvenmenin her zaman doğru olmayacağını bildirmesine karşın , Kowalczyk (56) ve Zook (86), kronik kurşun zehirlenmesinin ölüm öncesi tanısında kan kurşun düzeyleri ölçülmesinin yararlı bulunduğunu bildirmiştir.

2.4.8.- Süt, dışkı, kıl ve doku kurşun değerleri: Ağızdan alınmış kurşunun büyük bir kısmı dışkıyla, emilmiş kurşunun çok az bir kısmı süt ve kıllarla atılır.

Normal olarak sütte 0,025-0,03 ppm' den daha az kurşun bulunur. 0,1 ppm' den daha fazla kurşun saptanması tanıya katkıda bulunur (9,67).

Dışkıdaki kurşun, emilmeyen ve safrayla atılan kurşunu yansıtır. Dışkı kurşun miktarının saptanması, kurşun kaynağını, kurşun alımının miktar ve zamanını göstermesi bakımından önemlidir. Dışkıda normal kurşun miktarının maksimum sınırı 35 ppm'dir. Bu düzeyin üzerinde kurşun saptanması, zararlı miktarda kurşun alımının tanısı için yeterlidir (9, 16). Epileptoid nöbetler gösteren, kurşun madeni çevresindeki köpeklerin dışkısında 350-3500 ppm arasında kurşun saptanmıştır (79).

Kıl kurşun miktarı normalde 0,1 ppm'i geçmez. Kılta 88 ppm veya daha fazla kurşun bulunması, kurşun zehirlenmesinin tanısına katkıda bulunabilir. Köpeklerde kılların uzaması ve dökülmesi mevsim, ısı, beslenme gibi pek çok faktöre bağlıdır. Kılların uzaması kimi zaman hızlanır, kimi zaman durur, kimi zaman da kıllar dökülebilir. Bu yüzden zehirlenmiş köpeklerin kıllarının dökülmesi veya uzaması kıl kurşun miktarlarında dalgalanmalara neden olur (9, 85).

Çeşitli dokuların kurşun miktarlarının ölçülmesi, kurşun zehirlenmesinin ölüm sonrası tanısı için önem taşır. Kurşun, vücutta en çok kemik, karaciğer ve böbrek dokusunda birikir. Kurşun karaciğer dokusunda diğer dokulara göre daha homojen dağılım gösterir. Oysa böbrek dokusunda çoğunlukla kortekste, kemik dokusunda ise kemiklerin epifize yakın metafizial bölgelerinde birikir. Bu nedenle ölümden sonra kurşun zehirlenmesinin tanısında karaciğer dokusundaki kurşun miktarının ölçülmesi tercih edilmektedir (19,56,85,86). Sağlıklı köpeklerin karaciğerinde bulunabilecek maksimum kurşun düzeyi 2-3 ppm'dir (19,36,45,84). Staples (70), köpek karaciğer dokusunda 10 ppm kurşun ölçülmesinin, zehirlenmenin kesin tanısı için yeterli olduğunu bildirmiştir. Kimi araştırmacılar (19,22,56), genç köpeklerin karaciğerinde 5 ppm kurşun bulunmasının yanı sıra zehirlenmeye ilişkin klinik beldekler de varsa, bunun tanı için bir değer taşıdığını yazmıştır. Zook ve ark. (85), köpek karaciğerinde 3-4.9 ppm kurşun bulunmasını kuşkulu, 5 ppm'den fazla kurşun bulunmasının ise tanı için yeterli olduğunu deneysel çalışmalarla göstermiştir.

Araştırmacılar (16,37,40,68), kurşun zehirlenmesinin klinik beldeklerini gösterip ölen köpeklerin karaciğerinde 8-62.5 ppm, böbreğinde 6.7-62 ppm arasında değişen düzeylerde kurşun saptadıklarını bildirmiştir. Deneysel koşullarda zehirlenmiş köpeklerin karaciğerinde 8-117 ppm, böbreğinde 5-126 ppm kurşun bulunmuştur (33,36,45).

Hamir ve ark. (36,45)'ne göre, sağlıklı köpeklerin homojenize edilmiş böbrek dokusunda saptanabilecek en yüksek kurşun miktarı 1 ppm dir.

Subklinik ve kronik kurşun zehirlenmesinde, kurşunun önemli bir bölümü kemik dokusunda biriktiğinden, özellikle radius, lumbal vertebralalar ve kalvarium kemiğinde birikmiş kurşun miktarlarının ölçülmesinin kurşun zehirlenmesinin tanısına önemli katkı yapacağını ileri süren kaynaklar vardır (16,33,41,71). Bu kaynaklara göre yukarıda adı geçen kemik dokularında 400 ppm veya fazla kurşun ölçülebilir. Uzun süre subklinik dozda kurşun verilmiş

köpeklerin kan, karaciğer, beyin ve böbrek dokusunda normal sınırlar içinde kurşun düzeyi ölçülmesine karşın; radius kemiğinde 68, kalvarium kemiğinde 66 ppm kurşun ölçülmüştür (33, 40).

Hamir ve ark. (33), subklinik kurşun zehirlenmesi oluşturulmuş köpeklerin homojenize edilmiş beyin dokusunda 0.4-2.4 ppm kurşun ölçmüştür. Yine aynı araştırmacılar, beynin değişik kesimlerinde farklı düzeyde kurşun biriktiğini saptamıştır (36, 39). Örneğin; beynin beyaz maddesinde 0.97 ppm, gri maddesinde 2.06 ppm, oksipital bölgedeki gri maddede 2.36 ppm kurşun ölçmüştür. Kurşun ensefalopatili köpeklerin homojenize edilmiş beyin dokusunda ise 3 ppm kurşun saptanmıştır (36, 39).

2.5.- Patolojik anatomik bulgular:

2.5.1.- Otopsi bulguları: Kurşun zehirlenmesinden ölmüş köpeklerin otopsi bulguları, kurşun zehirlenmesine özel değildir. Bu nedenle kurşun zehirlenmesinde otopsi bulguları tanı için fazla bir değer taşımaz (19,22,33,37,84,85,86).

Kurşun zehirlenmesi tanısı kesinleşmiş köpeklerin otopsisinde herhangi bir lezyona rastlanmayabilir (39, 45). Fakat bazen sindirim kanalında kurşunlu boyalar veya diğer kurşun içeren maddeler bulunabilir (27, 68, 86). Doğal ve deneysel kronik kurşun zehirlenmesinde köpeklerde görülebilecek başlıca otopsi bulguları şunlardır: Beyin ödemi ve meninks damarlarında konjesyon, böbrek, karaciğer, kalp ve dalakta ağırlık artışı, ösofagusta genişleme (megaesofagus), mide mukozasında ülserler, sindirim kanalında hiperemi veya hemoraji, kaşeksi, adrenal kortekste incelme, sert kalınlaşmış ve kolay kırılabilir kemik oluşumu, uzun kemiklerde kurşun çizgilerinin görülmesi, akciğer hiperemisi ve ödemi, böbreklerde yüzlek ve yaygın hemoraji, kırmızı kemik iliğinde artma (2,16,27,40,52,58,66,75).

2.5.2.-Histopatolojik bulgular: Kurşun zehirlenmesinde karaciğerde görülebilecek başlıca mikroskopik lezyonlar; sellüler ve nükleer hipertrofi,

yağ infiltrasyonu ve hidropik dejenerasyondur. Hidropik dejenerasyona uğramış hepatositler şişmiş, vakuollenmiş ve çoğu kez piknotik çekirdekli (17, 71, 78).

Böbrek korteksinin proksimal tubuluslarında, fokal epitel nekroz sonucu tubulus lumenine dökülmüş epitel hücrelerine rastlanabilir. Tubulus lumenine dökülmüş bu epitel hücrelerinde gözlenen vakuolizasyon, köpeklerin kurşun zehirlenmesinde oldukça sık görülen histopatolojik bir bulgudur (22, 70, 71, 78). Fakat böbreklerin histopatolojik bakısında gözlenen yukarıdaki değişiklikler, genellikle kalıcı değildir (34).

Kurşun zehirlenmesinde karaciğer ve böbrek epitel hücrelerinde intranukleer asid-fast inklusyon cisimciklerinin saptanması, bu zehirlenme için karakteristik olmakla birlikte, inklusyon cisimciklerinin görülmemesi zehirlenmenin bulunmadığı anlamına gelmez (9,34,36,45,56,71). Öte yandan bizmut zehirlenmesi ve köpeklerin bulaşıcı hepatitisinde de benzeri inklusyon cisimcikleri görülebilir (71, 83).

Kurşun inklusyonları köpek, domuz ve ratların kemiklerinin osteoklastralarında da görülmüştür (23, 36, 37). Deneyisel çalışmalarda inklusyonların, % 95 oranında osteoklastlarda görülmesinin nedeni yeterince anlaşılamamıştır (37).

Hamir ve ark. (39), kurşun ensefalopatisinde en erken oluşan lezyonun nöyonların vakuolizasyonu olduğunu göstermiştir. Kurşun zehirlenmesinde beyin dokusunda görülebilecek öteki histopatolojik değişiklikler ise, kapillar endotel hücrelerinin sitoplazmasında kurşunun lokalize olmasından ötürü endotel hücrelerinde hiperplezi ve hipertrofi gibi proliferatif vasküler değişiklikler, beyin korteksinde gri maddenin uç kısımlarına değin yayılmış vaskularizasyon, damar çevresinde mononükleer hücre birikimi, vakuolleşme göstermeyen hücre sayısında ve bu hücrelerin boya alma yeteneğinde azalma, nöyonlarda nekroz ve pürkinje hücrelerinde dejenerasyon'dur

(22,37,39,44,70,72,83).

Hamir (34), köpeklerin doğal kurşun zehirlenmesinde beynin histopatolojik incelenmesiyle yukarıda bildirilen lezyonların tümünün birarada gözlenmesinin olanaksız olduğunu yazmıştır.

2.6.- Tanı

Kurşun zehirlenmesinin beldekleri ve klinik patolojik bulguları patognomik olmadığından doğru bir tanı için anemnez ve klinik gözlemlerle birlikte en az bir veya iki laboratuvar muayenesinin (kan ve dışkıda kurşun miktarının saptanması, hematolojik bulgular, radyografi vs.) yapılması zorunludur (15, 52, 56, 62, 66, 75, 79).

Kimi araştırmacılar (9, 20, 29, 53, 56, 85, 86), kurşun zehirlenmesinden kuşkulu hayvanlarda CaNa_2EDTA ile şelasyon tedavisi uygulamadan önce ve sonra, idrardaki kurşun miktarlarının ölçülmesinin diğer laboratuvar muayenelerine göre daha yerinde olacağını ileri sürmüştür.

Koh (53), köpeklerde kurşun zehirlenmesinin tanısı ve şiddetinin ortaya konması için kan kurşun miktarıyla birlikte kurşunun metabolik etkilerinden birinin saptanması gerektiğini önermiştir. Bu araştırmacı özellikle alyuvar protoporfirin miktarının saptanmasını uygun bulmuş ve kan kurşun miktarı ile metabolik test sonuçlarına dayanan 4 olasılık bildirmiştir:

1)- Kan kurşun düzeyi ve metabolik test sonuçları normal sınırlar içinde ise zehirlenme yoktur.

2)- Kan kurşun düzeyi yüksek, fakat metabolik test sonuçları normal ise, hasta yakın geçmişte kurşun almıştır. Kurşunun metabolik etkileri henüz ortaya çıkmamıştır.

3)- Kan kurşun düzeyi ve metabolik test sonuçları müsbetse, hasta sürekli kurşun almıştır. Kurşunun metabolik etkilerinin oluşması için yeterli zaman geçmiştir.

4)- Kan kurşun düzeyi normal, metabolik test sonuçları yüksekse hasta kurşun almış, sonradan bu kurşun kaynağından uzaklaşmış veya sürekli düşük dozlarda uzun süre kurşun almıştır.. Bu nedenle ileri derecede metabolik yıkım yapacak kadar yeterli kurşun alınmış, fakat kan kurşun düzeyini yükseltecek miktara ulaşmamıştır.

Ölüm sonrası kurşun zehirlenmesinin tanısında karaciğer dokusunda birikmiş kurşun miktarının ölçülmesi çoğu kez yeterlidir. Çünkü daha önce değinildiği gibi, karaciğer dokusunda kurşun homojen olarak dağılmıştır. Ayrıca, böbrek, kemik, beyin dokusu ve mide içeriğindeki kurşun miktarı da ölçülebilir. Öte yandan böbrek ve karaciğer epitel hücrelerinde, özellikle distal radius'tan hazırlanmış preparatlarda osteoklastlarda asid-fast inklusyon cisimciklerinin görülmesi de tanıyı destekler (9, 16, 37, 68, 69).

2.7.- Ayırıcı tanı : Köpeklerde kurşun zehirlenmesi, klinik bakıda kendine özgü beldekler oluşturmadığı için pek çok hastalıkla karışabilir. Bu nedenle köpeklerin kurşun zehirlenmesinin ayırıcı tanısında gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi beldekleri oluşturan tüm hastalıklar dikkate alınmalıdır . Örneğin; başta kuduz olmak üzere, köpek gençlik hastalığı, köpeklerin bulaşıcı hepatitisi, leptospirozis, ısı ve güneş çarpması, epilepsi, intestinal parazitizm (askaridiozis), üremi, nonspesifik gastrointestinal hastalıklar, akut pankreatitis, ensefalitis, çeşitli vertebral sorunlar, mide ve bağırsak vaziyet değişiklikleri ve diğer metal zehirlenmeleri (arsenik, cıva, talyum) (16, 56, 86).

Öte yandan perifer kanda çok sayıda çekirdekli alyuvar ve bazofilik granüllü alyuvarları, kurşun zehirlenmesinden başka dalak hipertrofisi, otoimmün hemolitik anemi ve yaşlı köpeklerin visseral hemanjiosarkomunda görmek olasıdır (27, 56, 69). Ayrıca kana katılan antikoagulantın tipi ve bu antikoagulantta kanın korunduğu süre ile antikoagulantın hazırlandığı solusyonun pH'ının da, kanda bulunabilecek bazofilik granüllü alyuvar sayısında

değişik oranda azalmaya neden olacağı gösterilmiştir (82,86).

2.8. Tedavi

Kurşun zehirlenmesinin tedavisi zehirlenmenin süresine göre ikiye ayrılabilir:

2.8.1.- Akut kurşun zehirlenmesinin tedavisi: Böyle bir zehirlenmede ilk akla gelebilecek tedavi yöntemi bağırsak kanalından emilmesi olası kurşunun hızla dışarı atılmasını gerçekleştirmektir. Bu amaçla 5-40 gram ağız yoluyla $MgSO_4$ verilebilir. Epigastriumda oluşan ağrının giderilmesi için atropin veya diğer antispazmolitikler de denenebilir (29). Şok gelişmişse hemen şok tedavisine başlanmalıdır. Özellikle subakut olgularda yüksek dozda kalsiyum, fosfat ve D vitamini içeren preparatlar verilerek kurşunun kemiklerde birikmesine yardımcı olunur. Böylece beldeklerin ortaya çıkması geciktirilir. Daha sonra kronik zehirlenmelerde olduğu gibi şelasyon ve destekleyici tedavi yapılır. Tüm bu işlemler periton dializiyle birlikte yapılırsa kurşunun vücuttan atılması hızlandırılır (16,19, 29).

2.8.2.- Kronik kurşun zehirlenmesinin tedavisi: Kronik kurşun zehirlenmesinde uygulanacak tedavinin amacı; kurşunun emilimini durdurmak, vücutta birikmesini önlemek, kan ve dokulardan uzaklaştırmaktır. Ayrıca iyileşmenin çabuklaştırılabilmesi için destekleyici tedavi yapılmalıdır. Özellikle sinirsel beldekler hafifletilmelidir (20,31,52,56,62,74).

Kurşun kaynağı biliniyorsa, öncelikle hastanın kaynaktan uzaklaştırılması gerekir. Sonra ağızdan şelasyon yapıcı maddeler ($CaNa_2$ EDTA, penisillamin vs.) ve sürgüt vererek kurşun emilimi durdurulur. $CaNa_2$ EDTA, BAL ve penisillamin şelasyon yapıcı maddeler olarak bilinmektedir. Fakat şelasyon yapıcı maddelerin parenteral uygulanması, kurşunun bağırsaklardan emilimini artırdığından bu tür bir tedaviye girişmeden önce, sindirim kanalındaki kurşunun oral şelasyon yapıcı maddeler,

emetikler ve sürgütler, hatta lavman yapılarak uzaklaştırılması yerinde bir uygulama olur (16, 27, 33, 56, 74). Midedeki kurşun içeren büyük maddeler için şirurjikal müdahale gerekebilir (56).

Şelasyon yapıcı maddeler, kurşun ve diğer ağır metaller ile toksik olmayan bileşikler yapar. Bu bileşikler, idrar ve safra yoluyla hızla atılarak vücuttaki ağır metal miktarının azalmasında etkili olur. Kurşun zehirlenmesinde diğer şelasyon yapıcı maddelere göre CaNa_2EDTA ile daha iyi sonuçlar alınmıştır (56). Tedavide EDTA'nın kalsiyum disodyum tuzu (CaNa_2EDTA) kullanılarak vücutta hipokalseminin oluşması önlenir (44). CaNa_2EDTA genellikle kg canlı ağırlığına günlük 100 mg dozunda 5 gün süreyle derialtı (s.c.) yoluyla verilir ve günlük doz 4-5 eşit parçaya bölünerek % 5' lik dekstroz solusyonu içinde ml' de 10 mg CaNa_2EDTA bulunacak biçimde uygulanır. CaNa_2EDTA 'nın daha yüksek konsantrasyonları enjeksiyon bölgesinde ağırlı reaksiyona neden olabilir. Tedaviye yavaş cevap veren veya kanında 100 mcg/dl'den fazla kurşun ölçülmüş köpeklere ilk 5 günlük tedaviden bir hafta sonra ikinci 5 günlük tedavi denenebilir. İkinci tedavi klinik belirtilerin oluşmasını ve alınan kurşunun vücutta birikmesini önler (16, 20, 27, 40, 52, 61, 66, 79).

CaNa_2EDTA 'nın ağız yoluyla verilmesi, kurşunla zehirlenmiş köpeklerin kan kurşun düzeylerinin azalmasına yardımcı olur. Böyle bir uygulamanın , şelasyon yapıcı maddenin çok sayıdaki deri altı enjeksiyonlarının oluşturabileceği rahatsızlıktan ve hospitalizasyon zorunluluğundan kaçınmak gibi avantajları vardır (44).

CaNa_2EDTA , kurşun zehirlenmesinin tedavisinde en çok yeğlenen bir bileşik olmasına karşın nefrotoksik etki de yapabilir. Bu bileşiğin köpeklerdeki nefrotoksik etkileri görülmeden önce, depresyon ve

gastrointestinal etkileri dikkati çeker (56).

Wardrobe ve Graham (75), CaNa_2EDTA 'yı intravenöz yol ile kronik zehirlenmelerin tedavisinde uygulamış, başarılı sonuçlar almıştır. Fakat kimi kaynaklar (16,29), CaNa_2EDTA 'nın damar içi (i.v.) uygulanması durumunda kalıcı olmayan hidronefroz gelişeceğini ve dokulardan hızla fazla miktarda kurşun mobilizasyonuna yol açarak ölüm oluşturabileceğini bildirmiştir. Bu nedenle uzun süreli zehirlenmelerde (subakut veya kronik) kemiklerde birikmiş kurşunun yavaş mobilizasyonu için bu bileşiğin deri altı uygulanması veya ağız yoluyla verilmesi tercih edilmektedir.

Penisillamin'in D-isomeri (dimetil sistein), küçük hayvanlarda hafif derecedeki kurşun zehirlenmesinde şelasyon yapıcı madde olarak ağız yoluyla kullanılmıştır (29,56). Ancak CaNa_2EDTA kadar etkili bulunmamıştır (29).

Organik kurşun bileşikleriyle zehirlenmelerde mide % 2'lik MgSO_4 ile yıkanır (74).

2.8.2.1.- Destekleyici tedavi: Kurşun zehirlenmesinin sindirim sistemine ilişkin beldeklerinin (kusma, ishal, anoreksi) giderilmesi için spesifik bir ilaç kullanılmayabilir. Çünkü bu beldekler şelasyon tedavisinden sonra genellikle kaybolur. Kurşun ensefalopatisinde beyin hiperemisi ve ödemi gelişebileceğinden ödemi gidermek yada gelişmesini durdurmak için mannitol veya dekzametazon önerilmiştir . Bu amaçla % 20'lik mannitol eriyiğinden kg canlı ağırlığa 1-2 gram yavaş yavaş damar içi yolla veya kg canlı ağırlığa 1-2 mg deksametazon deri altı veya kas içi yolla uygulanır (20). Ensefalopatili köpeklerde konvülsiyonları kontrol altına almak için trankilizan veya hipnotik ilaçlardan yararlanır. Örneğin: Diazepam (Diazem) ve pentobarbital (Nembutal) damar içi yolla kullanılabilir (16, 19, 20, 29, 56, 86).

Kimi kaynaklar (29,74), kolik tedavisi için % 10'luk kalsiyum glukonattan 10 ml damar içi yolla verilmesini önermiştir.

Güley ve Vural (31,74), kemiklerden kurşunun mobilizasyonunu hızlandırmak için çocuklara 1/2 - 1 çay kaşığı kalsiyum glukonat ve 10000 İ. Ü D₃ vitamini enjeksiyonunu 15 gün süreyle uyguladığının yararlı olacağını bildirmiştir.

B₁ vitamininin, CaNa₂ EDTA ile birlikte günde 2 kez 3-5 mg/kg dozunda parenteral yolla uygulanması, her iki maddenin tek başına uygulamalarından alınan sonuca göre daha başarılı bulunmuştur (9,27). B₁ vitamininin, kurşun zehirlenmesinden ileri gelen anemiyi düzeltici etkisinin yetersiz olduğu bildirilmekle birlikte (50), kan, karaciğer ve böbrekte kurşun birikimini önemli ölçüde engellediği, bu dokularda birikmiş kurşunun atılmasını kolaylaştırdığı ve klinik beldeklerin hafiflemesini sağladığı ortaya konmuştur (11, 20, 24, 25). B₁ vitamini ve CaNa₂ EDTA beyinde birikmiş kurşunun uzaklaştırılmasında tek başına etkili bulunmamıştır. Fakat kurşun zehirlenmesinin tedavisinde ikisi birarada kullanılırsa beyin dokusunda birikmiş kurşunun nisbeten uzaklaştırıldığı bildirilmiştir. Ayrıca B₁ vitamininin tedavide kullanılması halinde verilecek şelasyon yapıcı maddenin daha küçük dozları yeterli olur (24).

Levander ve ark. (58), E vitamininin kurşun zehirlenmesinde hemolizi azaltıcı etki yaptığını bildirmiştir.

Niasin, C ve B₁₂ vitaminleri kurşun anemisinin tedavisinde başarılı bulunmuştur. Öte yandan Fe ve C vitamini içeren preparatların, kurşunun yol açtığı büyüme durması, anoreksi, böbrek hipertrofisi ve dokularda kurşun birikimini azalttığı sanılmaktadır (73).

Destekleyici tedavi içinde sıvı-elektrolit tedavisinin de önemli bir yeri vardır. Çünkü CaNa₂ EDTA ile şelasyon tedavisi sırasında kurşun şelatı idrarla atılırken vücut sıvılarında ve dolayısıyla elektrolit düzeyinde azalmaya neden

olur. Fakat ensefalopatili zehirlenme olgularında serebrospinal sıvı basıncı artacağından sıvı elektrolit tedavisi yapılırken dikkatli olunmalıdır (16,56).

Mental bozukluklar ve yinelenen felçler kurşun zehirlenmesinin en önemli komplikasyonudur. Bu yüzden ensefalopatili köpeklerin tedavisine özen gösterilmelidir. Beyindeki yıkım kimi zaman kalıcı olduğundan hastanın klinik bakıda çabuk iyileştiğine aldanmamak gerekir. Ve planlanan süre tamamlanıncaya kadar tedavi sürdürülmelidir (56).

2.9.- Prognoz

Kurşun zehirlenmesinde tedavinin başarısı dokulardaki yıkımın şiddet ve yaygınlık derecesine bağlıdır. Özellikle sinir dokusunda yıkım yaygın ve uzun süreli ise tedavi şansı azdır. Tedavide gösterilmiş her türlü özene karşın köpeklerin % 2-5' i ölmüştür. Şiddetli olgularda bu oran % 15' e kadar yükselmiştir (86).

Hasta, bir süredir devam eden ve kontrol altına alınamayan konvülsiyonlar gösteriyorsa, Klinikçi sürekli uyanık olmalıdır. Hastada nöyrolojik beldekler yoksa prognoz oldukça iyi kabul edilir (20). Fakat klinik bakıda iyileşmiş görülen, bu yüzden tedaviye son verilen kimi hastalarda kurşun zehirlenmesi beldeklerinin yinelenmesi olasıdır (69,86).

2.10.- Korunma

Kurşun zehirlenmesi öncelikle çevreden kaynaklanan bir sorundur. Çevrede zehirlenmeye neden olabilecek kaynakları (boyalar, kurşunlu materyaller vs.) bilmek ve bunlardan ileri gelebilecek tehlikeyi önlemek gerekir. Bu amaçla benzine katılan kurşun miktarı, termik santrallarda yakılan kömürlerden havaya karışan kurşun tozları ve akü fabrikası artıklarının çevrede oluşturdıkları tehlikenin boyutu azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir (10,85).

Bir bölgede subklinik düzeyde kurşun alımı varsa ve bu durum önlenemiyorsa, kurşun zehirlenmesine duyarlı genç köpekler dengeli bir

rationla beslenmeli, gerekirse rasyona vitamin kombinasyonları (B kompleks ve C vitamini) ve mineral eklenmesi önerilmelidir (11, 25, 45, 73).

3.- MATERYAL ve METOD

Bu araştırma, Elazığ çevresinden sağlanmış klinik bakıda sağlıklı, 2-7 aylık, 9 erkek 13 dişi, toplam 22 sokak köpeği üzerinde yapılmıştır.

Köpekler, araştırmaya alınmadan önce kontrol ve tedavi grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Kontrol grubunda 3 erkek 7 dişi, tedavi grubunda 6 erkek 6 dişi köpek bulundurulmuştur. Köpekler araştırma süresince Elazığ Et ve Balık Kurumu'dan sağlanan orta yağlı et kırıntısı içeren sakatatla beslenmiştir. Köpeklere yiyecek sabah ve akşam olarak günde iki kez verilmiş, önlerinde sürekli temiz su bulundurulmuştur.

Deneme hayvanlarının barındırıldıkları kafeslerin ve padogların deneme başlamadan önce ve deneme süresince haftada bir kez alkildimetil benzilamonyum klorid (Etalene, Abfar) ile dezenfeksiyonu ve fenvalerat (Fenetrin, Eczacıbaşı) ile antiparaziter ilaçlaması yapılmıştır.

Köpekler deneme başlamadan önce 2 hafta süreyle klinik gözetim altında tutulmuş, rasyona, yeni yerlerine ve araştırmacıya alışmaları sağlanmıştır. Böylece gözetim süresince kurşun zehirlenmesinin çok yönlü klinik beldekleri, özellikle davranış değişikliklerinin başlama zamanının ve niteliğinin doğru olarak anlaşılabilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu süre içinde günlük genel ve ferdi klinik muayeneleri yapılmıştır. Tetramizol hidroklorid (Tetramizol, Eczacıbaşı) ve niklosamid (Şeridif, DİF) ile endoparazitlere, deltametrin (Butox, Pfizer) ile ektoparazitlere karşı ilaçlanmıştır.

Deneyisel çalışmalar, klinik, laboratuvar ve tedavi denemeleri olmak üzere üç bölümden oluşmuştur.

3.1.- Klinik çalışmalar: Araştırma köpeklerinde kronik kurşun zehirlenmesi oluşturmak için kurşunlu benzinin yanması sonucu havaya en fazla karışan kurşun bileşiklerinden (kurşun klorür, kurşun bromür ve kurşun sülfat) biri olan kurşun klorür seçilmiştir. Kurşun klorürün seçilmesindeki

amaç diğer kurşun bileşiklerinin de mide sekresyonu ile önemli ölçüde kurşun klorüre dönüşmesi ve aynı zamanda bu bileşiğin eksoz gazları içinde bulunmasıdır.

Deneme başlamadan önce, kronik zehirlenme oluşturacak kurşun klorürün günlük dozunu saptayabilmek için ön çalışma yapılmıştır. Bu amaçla, deneme dışındaki 5 köpeğe günlük 20 mg/kg kurşun klorür eriyiği sondayla verilmiştir. Bu eriyik verildikten sonraki 10 gün içinde köpeklerde kusma ve iştahsızlık gibi akut zehirlenme beldekleri görülmüştür. Zehirlenme beldeklerinin daha uzun sürede ortaya çıkmasını sağlamak amacıyla doz yarıya indirilmiştir.

Kurşun klorür eriyiği hazırlamak için 5 gr kurşun klorür (99'luk, Panreac) tartılmıştır. Bu miktardaki kurşun klorür litrelik balon jojeye konmuş, üzerine zaman zaman bir miktar saf su eklenip 15-20 dakika çalkalanarak benmarideki kaynar suda erimesi sağlanmıştır. Daha sonra bu eriyik litreye tamamlanarak bir mililitresinde 5 mg kurşun klorür içeren stok eriyiği hazırlanmıştır. Deney hayvanlarının kg canlı ağırlığına günde 10 mg kurşun klorür vermek amacıyla bu eriyikten kg canlı ağırlığa 2 ml sondayla içirilmiştir. Fakat bu yoğunluktaki kurşun klorür eriyiğinin ön çalışmalarda köpeklerde kusma, iştahsızlık gibi istenmeyen irkiltici etki oluşturması nedeniyle, her içirmede stok eriyiğin 200 ml su ile sulandırılarak verilmesi uygun görülmüştür. Eriyik haftalık canlı ağırlık tartı sonuçlarına göre doze edilerek zehirlenme beldekleri görölünceye dek her gün 1 cm çapındaki sondayla verilmiştir.

Köpeklerle kurşun eriyiği verilmeden 2 hafta önce ve verildikten sonraki deneme süresince günlük genel ve ferdi klinik muayeneler yapılmıştır. Genel klinik muayenelerde; iştah durumu, defekasyon ve ürinasyon, çevre ile ilişkileri, kondüsyon, vücudun tutuluşu ve davranışları gözlenmiştir. Ferdi klinik muayenelerde, vücut sıcaklığı, solunum ve nabız frekansları, lenf

yumruları, mukoza ve konjunktivalar, ağız ve diş etleri, deri ve kıl örtüsünün muayenesi yapılmıştır.

3.2.- Laboratuvar çalışmaları : Hematolojik, biyokimyasal ve patolojik anatomik olmak üzere üç bölümden oluşmuştur.

3.2.1.- Hematolojik muayeneler: Total alyuvar ve akyuvar sayıları, akyuvar formülü, mikrohematokrit oranı, hemaglobin miktarı ve sedimentasyon hızının ölçülmesini kapsamıştır.

Hematolojik muayenelerde kanın pıhtılaşmasını önlemek amacıyla etilen diamin tetraasetat (EDTA) kullanılmıştır (33, 69, 80). Kan köpeklerin v. sifalika antebrahi ve v. safena parva'nın ramus dorsalis'inden steril serum set kanülleriyle tekniğine uygun olarak alınmıştır. Kan örnekleri önceden hazırlanmış, içinde 1 mg EDTA içeren 5 ml'lik küçük polietilen tüplerde toplanmıştır. Tüplerin kapakları kapatıldıktan sonra 15-20 kez yavaşça alt üst edilerek antikoagülantın kan içinde homojen erimesi sağlanmıştır. Bu işlem her hematolojik muayeneden önce yinelenmiştir (69, 80). Hematolojik muayeneler için kullanılan araç ve gereçlerin temizliğine özen gösterilmiştir (55, 80).

Total alyuvar ve akyuvar sayımı için, Thoma lam ve lameli (24x24), alyuvar ve akyuvar sulandırma pipetleri, Hayem ve Türk eriyiği, **akyuvar formülü için;** lam, lamel, metil alkol ve gimsa boyası, **mikrohematokrit oranının ölçümü için;** kılcal borular (1,4x75 mm), özel okuma cetveli, ve Janetzki marka 12.000 devirli santrifüj, **hemoglobın miktarının ölçülmesinde;** Sahli hemoglobınometresi, **alyuvar çökme hızının ölçülmesinde;** Westergreen sedimentasyon pipeti (30x2,5 cm) ve sehpasından yararlanılmıştır (55, 69, 80).

Hematolojik muayeneler, kurşun verilmeden önce bir kez, kurşun verilmeğe başlandıktan sonra zehirlenme belirtileri görülünceye dek haftada bir ve tedavi bitiminde bir kez yapılmıştır. Sedimentasyon hızı ise ayda bir

kez ölçülmüştür.

3.2.2.-Biyokimyasal muayeneler : Bu araştırmada kan serumunda üre, kreatinin, bilirubin, glikoz, idrarda üre ve kreatinin miktarı spektrofotometrik, idrarda glikoz ve proteinin varlığı kalitatif yöntemlerle saptanmıştır. Otopsi sonrası alınan karaciğer, böbrek ve beyin örneklerinde kurşun miktarları ölçülmüştür.

Biyokimyasal muayeneler için 10 ml kan, hematolojik muayenelerde adı geçen damarlardan steril plastik enjektörle alınmış ve enjektörün kanülü çıkarıldıktan sonra kenarından köpürtmeden steril santrifüj tüplerine aktarılmıştır. İçine kan konmuş tüpler, önceden 37 °C'ye ayarlanmış benmaride 15 dakika bekletilerek kanın pıhtılaşması sağlanmıştır. Pıhtılaşma oluştuktan sonra pıhtı kenarından çizilmiş ve tüpler 3.000 devirde 20 dakika santrifüj edilmiştir. Bu şekilde elde edilmiş olan kan serumu steril polietilen tüplere aktarılmıştır.

Deney hayvanlarının 24 saatlik idrarları, tarafımızdan geliştirilmiş önceden hazırlanmış bir kafes düzeneğinde toplanmıştır. Kafes düzeneği aşağıdaki gibi hazırlanmıştır:

Ayak kesiminden yarım metre yükseltilmiş 1x0,7 metre ebatındaki telkafesin tabanına, idrara kıl, dışkı gibi yabancı maddelerin karışmaması için çok ince tel elek döşenmiştir. Sonra yine eleğin altına idrarın bir yerde toplanması için bir miktar eğim verilerek naylon döşenmiştir. Kafese yerleştirilmiş köpeğin idrarı tel eleği geçip naylona verilen eğim doğrultusunda akarak altta temiz bir şişede toplanmıştır.

Kan serumu ve idrardaki üre düzeyleri Üreaz-Bertholet Yöntemine göre ölçülmüştür. Bu yöntem, örnekteki ürenin üreaz enzimiyle amonyum iyonlarına ayrılmasından sonra ortama eklenen Fenol ve Hipoklorit ayırıcıları ile amonyum iyonlarının mavi renkli kompleks oluşturması esasına dayanır.

Kan serumuna göre idrarda çok daha fazla üre bulunduğundan idrar 50 kat sulandırılmıştır. Poliüri ve oligoüriye göre sulandırma artırılmış veya azaltılmıştır (7).

Kan serumu ve idrardaki kreatinin düzeyleri Joffe Yöntemine göre ölçülmüştür. Bu yöntem örnekteki kreatininin Alkali pikrat ayırıcı ile turuncu renk vermesi esasına dayanır. İdrardaki kreatinin ölçümleri de üre ölçümünde bildirildiği gibi sulandırılmıştır (81).

Kan serumu ve idrardaki kreatinin ve üre değerleri ölçülerek bu metabolitlerin böbrek klirensi aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanmıştır:

$$C: (U/P) \times (24 \text{ saatlik idrar miktarı} / 1440)$$

$$C: (U/P) \times (\text{Dakikadaki idrar hacmi})$$

$$C: \text{Klirens (ml/dak)}$$

$$U: \text{İdrar kreatinin (micmol/lit) veya idrar üre düzeyi (mmol/lit)}$$

$$P: \text{Serum " " " serum " " "}$$

Dakikada yapılan idrar miktarı 1 ml'nin altında ise şu formül uygulanmıştır:

$$C: (U/P) \times \sqrt{\text{Dakikada yapılan idrar hacmi (ml)}}$$

Serum bilirubin miktarı Van den Berg yöntemine göre ölçülmüştür. Bu yöntem, Diazo ayırıcıyla örnekteki bilirubinin pembe renkli azo bileşiklerine çevrilmesi esasına dayanır (3).

Kan glikozu Ortotoluidin yöntemine göre ölçülmüştür. Buna göre Ortotoluidin ayırıcı ile örnekteki glikoz sıcak ortamda yeşil renkli bileşik verir (7).

İdrarda, Fehling yöntemiyle **glikoz**, kaynatma yöntemiyle **proteinin** varlığı kalitatif olarak araştırılmıştır (47).

Biyokimyasal muayeneler kurşun verilmeden önce bir, kurşun verilmeğe başladıktan sonra ayda bir kez yapılmıştır. Bu muayeneler tedavi öncesi ve sonrasında yinelenmiştir.

-Doku kurşun düzeyleri-

Deney hayvanlarının otopsisinden sonra kurşun analizi için karaciğer, böbrek ve beyin örnekleri alınmıştır. Örnekler ayrı ayrı plastik torbalarda toplanmış ve derin dondurucuda saklanmıştır (45). Denemelerin bitiminde dokular derin dondurucudan çıkarılmış ve çözünmelerini izleyen zaman içinde hassas olarak tartılıp dijesyon işlemine geçilmiştir.

Doku örneklerinde kurşun miktarları yaş yakma yöntemine göre ölçülmüştür (33, 36, 39, 45). Yakma işleminde 2 kısım nitrik asit ve bir kısım perklorik asit kullanılmıştır. Asitler Merck firmasından sağlanmıştır.

Karaciğer ve böbreğin değişik yerlerinden 10, daha az kurşun içermesi nedeniyle beyinden 20 gram doku örnekleri tartılmıştır. Bu dokular ayrı ayrı makrökeldahl balonlarına konmuş, üzerlerine yaklaşık 25-30 ml asit karışımı ilave edilmiştir. Yakma işlemine düşük ısıda başlanmış, ısı gittikçe artırılmış, gerektiğinde balonlara bir miktar daha asit karışımı eklenmiştir. İşlem, balonların dibinde berrak sıvı kalıncaya dek sürdürülmüştür. Bu sıvı daha sonra dereceli santrifüj tüplerine aktarılmıştır. Sonra balon bir miktar distile deiyonize su ile çalkalanarak olabildiğince asit sıvıdan arındırılmaya çalışılmıştır. Son yıkama suyu da santrifüj tüplerine eklenmiştir. Tüpler alt üst edilerek karıştırılmıştır. Santrifüj tüplerindeki asit karışım soğuduktan sonra ELMER 370 marka atomikabsorbsiyon spektrofotometresi ile sıvının absorbansı okunmuştur. Bu optik dansiteler önceden hazırlanmış standart grafiğinden kurşun miktarlarına çevrilmiştir. Stok ve çalışma standardı aynı aletin kullanma katoloğuna göre hazırlanmış ve grafik çizilmiştir (65). Standart eğriden elde edilmiş asit sıvıdaki kurşun miktarlarının yaş dokudaki kurşun miktarlarına çevrilmesinde aşağıdaki formülden yararlanılmıştır:

$$\frac{axb}{c} : \text{ppm (microgram/gram)}$$

c

a: Yakma işlemi sonunda elde edilen berrak sıvıdaki kurşun miktarı

(ppm) (= micgram/ ml)

b: Yakma işlemi sonunda elde edilen berrak sıvı miktarı (ml)

c: Yakılan yağ doku miktarı (g)

3.2.3.- Patolojik anatomik muayeneler :

Kontrol grubundaki bazı köpeklerde zehirlenme belirtileri görüldüğü zaman ağızdan kurşun verilmesi durdurulmuş ve bu köpekler kendiliğinden ölünceye dek klinik tabloları gözlenmiştir. Tedavi grubundaki köpekler klinik belirti gösterdiklerinde tedaviye alınmıştır. Klinik iyileşme sağlandıktan sonra 15 gün süreyle kendi haline bırakılmış, daha sonra otopsi için uyutulmuştur. Fakat kontrol gurubundan 9 ve 10 nolu köpekler klinik belirti göstermeksizin, tedavi gurubundan 12, 13 ve 22 nolu köpekler tedaviye rağmen aniden ölmüştür. Bu şekilde ölen ve uyutulan köpeklerin otopsisi yapılmıştır. Otopsi bitiminde histopatolojik muayene ve doku kurşun analizi için karaciğer, böbrek ve beyin örnekleri alınmıştır. Histopatolojik inceleme için örnekler % 10'luk formol içinde Elazığ Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilmiştir.

3.3.- Tedavi denemeleri:

Tedavi grubundaki köpeklerde klinik ve klinik patolojik beldekler ortaya çıktığında tedaviye başlanmıştır. Tedavide kalsiyum disodyum etilendiamintetraasetat (Calcium-Titriplex Dihydrat, Merck), B₁ (Benerva amp., Roche) ve D₃ (Devit-3 amp., Deva) vitamini, kalsiyum glukonat (1 kg'lık,Horasan Kimya), Laktatlı Ringer eriyiği (% 5 Dextroz içinde Laktatlı Ringer, Eczacıbaşı) ve gerektiğinde Xylazin hidroklorit (Rompun, Bayer) kullanılmıştır.

Calcium titriplex'in günlük toplam dozu 100 mg/kg canlı ağırlığa hesaplanmış. Bu miktardaki Calcium titriplex mililitresinde 10 mg etken madde içerecek biçimde % 5 dekstroze içinde eritilmiştir. Günlük toplam dozu

dörte bölünerek 6 saat arayla günde 4 kez iyileşme sağlanıncaya dek 3-5 gün süreyle deri altı yolla verilmiştir. Bu uygulama hastanın klinik durumuna göre bir hafta aradan sonra bir kez daha yinelenmiştir (16,20,40,66). Calcium Titriplex tedavisinde böbreklerde yıkım olasılığı gözönünde bulundurularak köpeklerin idrarları protein yönünden kontrol edilmiştir (20, 56). B₁ ve D₃ vitaminleri, sırasıyla 10 ml/ kg, 30.000 İ. Ü. günlük dozunda kas içi yol ile günde 4 kez uygulanmıştır. Kalsiyum glukonat 12 saat arayla günde iki kez 5 gram içme suyunda eritilerek sondayla verilmiştir. Laktatlı ringer eriyiği ise günlük 50 ml/kg canlı ağırlığa damar içi veya deri altı yolla uygulanmıştır. Sinirsel beldek gösteren köpeklerde eksitasyon ve kas titremelerini hafifletmek veya ortadan kaldırmak için kas içi yolla Rompun uygulaması yapılmıştır.

-İstatistiki Değerlendirme-

Bu araştırmada elde edilmiş klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametre ortalamaları arasındaki farklar ile bu farkların öneminin hesaplanmasında kaynaktaki (6) formüllerden yararlanılmıştır.

4.- BULGULAR

Bulgular klinik, hematolojik, biyokimyasal, patolojik anatomik ve tedavi sonuçları olmak üzere beş bölümde toplanmıştır.

4.1.- Klinik bulgular :

Kontrol ve tedavi grubundaki köpeklerin canlı ağırlıkları Tablo 4' te, ortalamaları Tablo 1 ve 2' de gösterilmiştir. Köpeklerin % 86'sının deney başlamadan önceki canlı ağırlıklarının haftalar ilerledikçe giderek azaldığı dikkati çekmiştir. Tedavi edilen köpeklerin % 67'sinin canlı ağırlıkları, tedaviden sonraki 2. haftada 0,2 - 1 kg arasında artmıştır (Tablo 4).

Kontrol grubu köpeklerin klinik belirti gösterdikleri hafta (Tablo 3), tedavi grubu köpeklerin deneyin 1. ve 2. haftası ve klinik belirti gösterdikleri haftanın canlı ağırlık ortalamalarındaki azalma deney öncesine göre önemli ($p < 0,001$) bulunmuştur (Tablo 2 ve 3). Tedavi grubunda tedaviden sonraki canlı ağırlık ortalamasındaki artış istatistiki açıdan önemli bulunmamıştır.

Araştırma süresince köpeklerin günlük ferdi klinik muayenelerde lenf yumrularının normal büyüklükte olduğu ve yangılanmadığı, diş etleri, mukoza ve konjunktivalarda dikkat çekici bir renk değişikliği bulunmadığı gözlenmiştir. Gözlerin uzaktan muayenesinde zehirlenmenin sinirsel (ensefalopati) formunu gösteren 2 ve 16 nolu köpeklerde sırasıyla denemenin 35. ve 27. gününde şaşılık saptanmıştır. Zehirlenmenin sinirsel ve abdominal formunu gösteren köpeklerin tümünde derinin kuru, kılların mat ve karışık olduğu görülmüştür (Tablo 16 ve 17).

Kurşun klorür verilmeden önce, verildikten sonra ve tedaviden sonra günlük ölçülen; vücut sıcaklığı , kalp ve solunum frekanslarının haftalık ortalamaları Tablo 1 ve 2' de gösterilmiştir. Bu tablolarda görüldüğü gibi, deneme öncesi ve deneme süresince hesaplanmış haftalık vücut sıcaklıkları

ortalamaları arasında önemli farklar bulunmamıştır. Kontrol grubundaki köpeklerin nabız frekans ortalamalarına bakıldığında, deneyin 5. haftasında hesaplanmış nabız frekans ortalaması, 2. ve 3. haftalardakine göre önemli ($p < 0,05$) derecede azalmıştır. Tedavi grubundaki köpeklerin nabız frekans ortalaması tedaviden sonraki 2. hafta içinde belirgin bir azalma göstermiştir. Tedavi sonrasında elde edilmiş bu ortalama ile deneyin 5. haftasında ve köpeklerin klinik belirti gösterdikleri haftalarda elde edilmiş ortalamlar arasındaki farklar önemli ($p < 0,001$) bulunmuştur (Tablo 3). Sadece tedavi grubundaki köpeklerin solunum frekans ortalaması denemenin 5. haftasında, 1. haftasına göre $p < 0,05$ güven eşiğinde önemli bir azalma göstermiştir.

Kontrol ve tedavi grubundaki köpeklerin klinik belirti gösterdikleri gün, zehirlenme formu ve belirtileri Tablo 16 ve 17' de gösterilmiştir. Bu tablolarda görüldüğü gibi; zehirlenmenin sadece sinirsel ve nöyromuskuler formunu gösteren köpeklerin klinik belirti gösterdikleri gün iştahlarının devam etmesine karşın, zehirlenmenin farklı günlerinde (28-61 gün) gastrointestinal (abdominal) belirti gösteren 4 köpeğin (7,14,18 ve 21 nolu) iştahsız oldukları, sürekli kustukları, aşırı derecede zayıfladıkları, halsiz, kalkma ve yürümeye isteksiz oldukları, üç köpekte (7, 14 ve 21 nolu) ortaya çıkan abdominal sancı ve duyarlılık nedeniyle sürekli inledikleri gözlenmiştir. Tedavi edilmeyen 7 nolu köpek klinik belirti gösterdiğinin ertesi günü ölmüştür.

Araştırma köpeklerine kurşun klorür eriyiği verilmeye başladıktan 7-10 gün sonra, tüm hayvanların dışkılarının koyu renkte ve şekilsiz olduğu gözlenmiştir.

Köpeklerin altısında (11, 12,16,17,18 ve 20 nolu) polidipsi ve poliüri, birinde (13 nolu) hafif oligoüri görülmüştür.

Altı köpekte (11, 16, 17, 19,20 ve 21 nolu) zehirlenmenin nöyromuskuler formuna ilişkin belirtiler dikkati çekmiştir. Nöyromuskuler belirti gösteren köpeklerin kaslarında zayıflık ve buna bağlı olarak yürümeye güçlük çektikleri, yine bu zehirlenme formu için karakteristik beldek kabul edilen karpal ve tarsal eklemleri üzerine yürüme 4 köpekte (11, 17, 19 ve 20 nolu) belirgin olarak saptanmıştır. Ayrıca bu köpeklerin antebrahum'unda daha belirgin olmak üzere, ekstremita kemiklerde dışa doğru eğilmeler görülmüştür (Resim 1).

Kontrol grubundan 7 köpek (1,2,3,4,5,6 ve 8 nolu) ve tedavi grubundan 6 köpek (12, 13, 15, 16, 19 ve 22 nolu) zehirlenmenin sinirsel (ensefalopati) belirtilerini göstermiştir. Tablo 16 ve 17' de görüldüğü gibi, bu belirtiler zehirlenmenin değişik günlerinde (13-39 gün) ortaya çıkmıştır. Bir köpekte (19 nolu) bu forma ait belirtilerin yanı sıra 5 gün önce başlayan karpal ve tarsal eklemleri üzerine yürüme dikkati çekmiştir. Sinirsel belirtiler 11 köpekte (1,2,3,5,6,8,12,13,15,19 ve 22 nolu) genel, ikisinde (4 ve 16 nolu) lokal (baş ve boyunda titremeler) klonik konvülziyonlar şeklinde ortaya çıkmıştır. Bunlardan bazılarının (1,2,4,5,6,12,13,15,19 ve 22 nolu) konvülziyon beldekleri göstermeden önce hipereksite oldukları ve bilinçsizce havladıkları, daha sonra kafes parmaklıklarını dişlemeye ve çevredekilere saldırmaya başladıkları, bakıcılarını tanımadıkları dikkati çekmiştir (Resim 2 ve 3). Bu beldekler gözlenirken iştahının halen devam ettiği belirlenmiştir. Konvülziyonlar, bazı köpeklerde ayaklarda parezis oluştuktan 2-5 saat sonra ortaya çıkarken, bazılarında da eksitasyonun başlamasından 15-20 dakika sonra hayvanların aniden yere düşerek genel klonik konvülziyonlar gösterdikleri saptanmıştır. Bu sırada hasta yere yatmış halde, vücudunda titremeler, ayaklarda pedal hareketleri, gözlerde fotofobi, dişlerin birbirine çarpması ve ağızda köpüklü salya gözlenmiştir (Resim 4 ve 5). Birkaç dakika süren (5-30 dakika) bu konvülziyon nöbetlerinden sonra, parezisli köpeklerde

parezisin devam etmesinin yanısıra, bazılarının zaman zaman sinirli zaman zaman da durgun oldukları görülmüştür (Resim 6). Parezisli olmayan diğer ensefalopatili köpeklerde de konvülziyon nöbetlerinden sonra zaman zaman sinirlilik zaman zaman da durgunluk gözlenmiştir. Kontrol grubu köpeklerinde yinelenen klonik konvülziyonların ölüme yakın daha sık aralıklı ve şiddetli bir durum aldığı dikkati çekmiştir. Bu köpekler 3-30 saat sonra, konvülziyon nöbetleri sırasında ölmüştür. Benzeri nöbetler iki köpekte (6 ve 13 nolu) daha hafif ve daha kısa süreli (5-10 dakika) olarak, ölümden 3 ve 22 gün önce gözlenmiştir. Hafif parapleji olgusu, nöyromuskuler form gösteren 17 nolu köpekte ortaya çıkmıştır.

Daha önce herhangi bir belirti göstermemeleri ve sağlıklı görünmelerine karşın 9 ve 10 nolu köpekler deneyin 1. ve 9. gününde ölmüştür.

4.2.- Hematolojik bulgular:

Kontrol ve tedavi grubundaki köpeklerin hematolojik bulguları Tablo 5, 6, 7, 8 ve 9' da, ortalamaları Tablo 1 ve 2' de gösterilmiştir.

Tablo 5 ve 6' da görüldüğü gibi, kurşun klorür verilmeye başlandıktan sonraki ilk hafta bitiminde köpeklerin % 47'sinin total alyuvar sayısı artmıştır. Fakat denemenin bundan sonraki haftalarında 4 köpeğin (4,13, 14 ve 16 nolu) dışında genelde giderek azalma saptanmıştır. Tedavi grubundaki köpeklerin tedaviden sonraki 2. haftada alyuvar sayısı artmıştır. Tablo 1 ve 2'de alyuvar ortalamalarına bakıldığında , kontrol grubunda 4. , tedavi grubunda 5. haftalardan başlayarak alyuvar ortalamalarındaki azalma sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,05$ güven eşiğinde önemli bulunmuştur. Her iki gruptaki köpeklerin deney öncesi alyuvar ortalamaları ile klinik belirti gösterdikleri haftadaki alyuvar ortalamaları (Tablo 3) arasında da önemli ($p<0,01$) farklar saptanmıştır. Ayrıca tedavi grubundaki köpeklerin klinik belirti gösterdikleri haftanın alyuvar ortalaması ile tedavi sonrası

ortalaması arasındaki fark önemli ($p<0,001$) bulunmuştur. Ve tedaviden sonraki akyuvar ortalaması kurşun verilmeden önceki ortalamaya ulaşmıştır.

Tablo 5 ve 6'nın incelenmesinden anlaşılabacağı gibi, köpeklerin total akyuvar sayıları deneme süresince $4600-19800/\text{mm}^3$ arasında değişmiştir. Kontrol grubundaki köpeklerin akyuvar ortalamları arasında deneme süresince önemli bir fark bulunmamasına karşın, tedavi grubundaki köpeklerin akyuvar ortalamları deneyin 4-8. haftalarında ve tedaviden sonraki ikinci haftada bir miktar azalmıştır (Tablo 1 ve 2). Bu azalmalar deney başlamadan önceki ortalama ile karşılaştırıldığında $p<0,05$ güven eşiğinde önemli bulunmuştur.

Kontrol ve tedavi grubundaki köpeklerin akyuvar yüzde oranlarına bakıldığında (Tablo 1 ve 2), kontrol grubundaki köpeklerin lenfosit ve monosit oranlarının haftalık ortalamları arasında önemli farklar bulunmamıştır. Oysa tedavi grubu köpeklerde lenfosit ortalaması ilk hafta biraz azalmış, monosit ortalaması deneyin 3. , 4. , 7. ve 8. haftalarında bir miktar artmıştır. Lenfosit ortalamasındaki azalma ve monosit ortalamlarındaki artış deney başlamadan önceki ortalamlarla karşılaştırıldığında aradaki fark $p<0,05$ güven eşiğinde önemli bulunmuştur. Kontrol grubu köpeklerin segment nötrofil ortalaması 3. haftada $p<0,05$ güven eşiğinde artış göstermesine karşın, diğer haftalara ait ortalamlar önemli bir değişiklik göstermemiştir. Tedavi grubundaki köpeklerin 5.,8. ve klinik belirti gösterdikleri haftalara ait segment nötrofil ortalamları (Tablo 2 ve 3) azalmış ve bu ortalamlar ile deney başlamadan önceki ortalamlar arasında $p<0,05$ güven eşiğinde önemli farklar hesaplanmıştır. Kontrol grubu köpeklerin bant nötrofil ortalamları deneyin 4., 5. ve klinik belirti gösterdikleri haftalarda belirgin ($p<0,05$) artış göstermiştir. Tedavi grubu köpeklerin bant nötrofil ortalamları ise deneyin 3. haftasından başlamak üzere 4.,5.,6.,8. ve klinik belirti gösterdikleri

haftalarda önemli ($p < 0,001$) derecede artmış, bu artış tedaviden sonra da devam etmiştir. Tedavi grubundan iki iköpeğin (18 ve 21 nolu) eozinofil ortalamaları, klinik beldek görülmeksizin deneyin 6., 7. ve 8. haftalarında önemli ($p < 0,001$ ve $p < 0,05$) artışlar göstermiştir.

Tablo 5 ve 6' da görüldüğü gibi, tüm köpeklerin mikrohematokrit değerleri deneyin başladığı ilk hafta bitiminde bir miktar artmış, fakat daha sonra giderek azalmıştır. Tedaviden sonra bu değerler deney öncesi düzeye ulaşmıştır. Kontrol ve tedavi grubundaki köpeklerin klinik belirti gösterdikleri haftalara ait mikrohematokrit ortalamaları (Tablo 3) ile deney öncesi ortalamaları (Tablo 1 ve 2) arasında, sırasıyla $p < 0,01$ ve $p < 0,001$ güven eşiğinde önemli farklar saptanmıştır. Ayrıca, tedavi grubunun deneyin 5. haftasında mikrohematokrit ortalamasındaki azalma da önemli ($p < 0,001$) bulunmuştur. Tedaviden sonra mikrohematokrit ortalamasındaki artış deneyin 4., 5. ve klinik belirti gösterdikleri haftalara ait ortalamalarla karşılaştırıldığında $p < 0,001$ güven eşiğinde önemli bulunmuştur. Tedaviden sonraki 2. haftanın mikrohematokrit ortalaması deney öncesi ortalama ya yaklaşmıştır.

Köpeklerin % 47' sinde deneyin ilk haftasına ait hemoglobin değerleri (Tablo 5 ve 6) bir miktar artmış, fakat sonraki haftalarda giderek azalmıştır. Tedavi edilen köpeklerin tümünün hemoglobin miktarları 0,2-2,8 gr/dl arasında artmıştır. Tablo 1 ve 2' de görüldüğü gibi, hemoglobin miktarları kontrol grubunda deneyin 4., tedavi grubunda 5. haftadan başlayarak bir miktar azalma göstermiştir. Bu azalma istatistiki yönden önemli bulunmamıştır. Fakat, her iki gruptaki köpeklerin klinik belirti gösterdikleri haftalara ait hemoglobin ortalamaları (Tablo 3) ile deney başlamadan önceki hemoglobin ortalamaları arasındaki farklar, sırasıyla $p < 0,01$ ve $p < 0,001$ güven eşiğinde önemlidir. Tedaviden sonra hemoglobin ortalamasındaki artış klinik belirti

gösterdikleri haftaya ait hemogloblin ortalamasına göre önemli ($p<0,001$) , deney başlamadan önceki ortalamaya göre ise önemsizdir. Başka bir deyişle tedaviden sonra kurşun verilmeden önceki hemogloblin değerlerine ulaşılmıştır.

Kontrol grubundan 1 ,tedavi grubundan 13 nolu köpeğin alyuvar çökme hızları deneyin 1. ayında bir miktar artmasına karşın diğer köpeklerin alyuvar çökme hızları belirli bir düzeyi korumuştur (Tablo 5 ve 9). Tedavi grubundan 4 köpeğin (14,15,16 ve 18 nolu) tedaviden sonraki alyuvar çökme hızları artmıştır. Deneme süresince alyuvar çökme hızı ortalamaları (Tablo 1) arasında istatistiki önem taşıyan farklar bulunmamıştır.

4.3.- Biyokimyasal bulgular:

Deney hayvanlarının ferdi biyokimyasal değerleri (serum üre, kreatinin, bilirubin, glikoz ve idrar üre, kreatinin) Tablo 12, 13, 14, ortalamaları Tablo 10' da gösterilmiştir. İdrarın 24 saatlik miktarı, dansitesi, kalitatif protein ve glikoz düzeyleri Tablo 11'de, doku kurşun miktarları Tablo 15' te gösterilmiştir.

Tablo 11' de görüldüğü gibi, deney başladıktan 20-30 gün sonra köpeklerin % 85' inin 24 saatlik toplam idrar miktarları 40-2395 ml arasında artış göstermiştir. Bununla birlikte, tedavi grubundan 13 ve 14 nolu köpeklerin günlük toplam idrar miktarı deney öncesine göre, deneyin 30. gününde yaklaşık 2 kat azalmıştır. Bu gruptan 21 nolu köpeğin idrar miktarındaki değişiklik diğerlerine göre farklı bulunmuştur. Şöyle ki, bu köpeğin idrar miktarı deney öncesine göre deneyin 30. gününde % 61 oranında artmış, fakat klinik belirti göstermeden 1 gün önce (60 . gün) yaklaşık aynı oranda azalmıştır. Deneyin 20-30. gününde idrar miktarları artmış 4 köpeğin (16,17,18 ve 20 nolu) idrar miktarları tedaviden sonraki 2. haftada azalmıştır. Ancak, bir ayrıcalık olarak; deneyin 30. gününde 14 nolu, 60.

gününde 21 nolu köpeklerin günlük toplam idrar miktarları azaldığı halde, tedaviden sonraki 2. haftada sırasıyla 4 ve 2 kat artmıştır. Oysa, denemenin 30. gününde idrar miktarı 3 kat artan 11 nolu ve çok az artış gösteren 15 nolu köpeklerin, tedaviden sonra da günlük toplam idrar miktarları artmayı sürdürmüştür. Köpeklerin günlük toplam idrar miktarı ortalamalarına bakıldığında (Tablo 10), iki grubun deney öncesi ile klinik belirti göstermeden 1-18 gün önce (deneyin 20-60. günleri) ve tedaviden sonraki 2. haftasına ait ortalamalar arasında sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,05$ güven eşiğinde önemli farklar bulunmuştur.

Tablo 11'in incelenmesinden anlaşılabileceği gibi, deneyin 20-60. günlerinde idrar miktarı artan köpeklerin idrar dansiteleri buna ters orantılı olarak azalmıştır. Fakat, 14 nolu köpekte idrar miktarı 770 ml' den 400 ml'ye azalırken dansitenin 1017'den 1011' e kadar düştüğü dikkati çekmiştir. Deneyin 20-60 günlerinde idrar dansitesi bulgularına benzer biçimde, tedaviden sonra idrar miktarları azalan köpeklerin idrar dansiteleri artmıştır. Tedavi sonrası ayrıcalığı olarak; 21 nolu köpeğin idrar miktarı 350 ml' den 560 ml'ye artarken idrar dansitesi 1028' den 1040'a yükselmiştir. Tablo 10' da görüleceği gibi, kontrol ve tedavi grubundaki köpeklerin idrar dansite ortalamaları deneyin 20-60. günlerinde azalmış ve bu azalma deney öncesi ortalamalarına göre sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,01$ güven eşiğinde önemli bulunmuştur. Tedaviden sonra idrar dansitesi ortalaması deney öncesi düzeye yaklaşmış ve bu ortalama ile deney öncesi ve deneyin 20-60. günlerdeki ortalamalar arasında önemli farklar bulunmamıştır.

Tablo 11'de idrarın kalitatif muayene bulgularına bakıldığında, deneyin 30. gününde 5,11 ve 13 nolu köpeklerde hafif proteinüri, 1,5,12,13 ve 18 nolu köpeklerde hafif glikozüri saptanmıştır. Tedaviden sonra 11 nolu köpekte proteinüri devam etmesine karşın, diğerlerin idrarları normale dönmüştür.

Tablo 12 ve 13'te görüleceği gibi, deney başladıktan 28-30 gün sonra köpeklerin 11'inde (1, 2, 4, 5,11,12,14,15,16,18 ve 21 nolu) idrarla atılan üre miktarında ve üre klirensinde değişik düzeylerde azalma saptanmış ve bu köpeklerin %72'sinin 1 litre idrarla attıkları üre miktarları 2-80 kat azalmıştır. Köpeklerin deney öncesinde ölçülmüş üre klirensleri 26-220 ml/dakika arasında değişmiştir.

Deneyin 20-60. günlerinde serum ve idrar üre miktarları ölçülen köpeklerin % 57'sinin üre klirensi 26 ml/dakikanın altına düşmüştür. Bu süre içinde üre klirenslerinde düşme saptanan köpeklerin % 83'ünün idrar üre düzeyi de azalmıştır. Buna karşın, diğer köpeklerden farklı olarak 13 ve 21 nolu köpeklerin idrar üre düzeyleri artmış, 17 ve 20 nolu köpeklerde idrar üre düzeyleri azalırken üre klirensleri yükselmiştir. Tedaviden sonra 4 köpeğin (11, 14, 15, ve 21 nolu) idrarla attıkları üre miktarı biraz daha azalmış, 14 nolu köpeğin üre klirensi aynı paralellikte düşmeye devam etmiş, diğerlerinki artmıştır. İdrar üre düzeyleri tedaviden sonra artan 4 köpekten ikisinin (18 ve 20 nolu) üre klirensi artarken, diğer ikisinininki (16 ve 17 nolu) azalmıştır. Aynı tablolara göre, deney öncesinde 1,5-8 mmol/l arasında ölçülmüş serum üre düzeyleri, denemenin 20-60. günleri ve tedaviden sonra da aynı düzeylerini korumuştur. Tablo 10'da görüldüğü gibi, deney öncesine göre her iki grubun, deneyin 20-60. günlerinde hesaplanmış serum üre ortalamaları artmış, idrar üre ve klirens ortalamaları azalmıştır. Tedavi grubunun serum üre ortalamasındaki artma, üre klirens ortalamasındaki azalma ve kontrol grubunda idrar üre ortalamasındaki azalma sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,01$ güven eşiğinde önemli bulunmuştur. Oysa deney öncesi ve deneyin 20-60. günlerindeki ortalamalara göre, tedaviden sonra serum üre ortalamasındaki azalma, idrar üre ve klirens ortalamalarındaki artma istatistiki açıdan önemli bulunmamıştır.

Her iki gruptaki köpeklerin serum ve idrarındaki kreatinin değerleri (Tablo 12 ve 13), deney başladıktan 20-30 gün sonra onbir köpeğin (1,2,4,5,11,12,15,16,17,18 ve 20 nolu) idrarla attıkları kreatinin miktarında ve biri dışında (20 nolu) diğerlerinin kreatinin klirensinde azalma saptanmıştır. İdrarla atılan kreatinin miktarları deney öncesine göre yaklaşık 2-20 kat azalmıştır. Köpeklerin deney öncesinde ölçülmüş kreatinin klirensleri 1-106 ml/dakika arasında değişmiş, deney süresince de bu sınırlar içinde bulunmuştur. Öte yandan, 14 ve 21 nolu köpeklerde sırasıyla deneyin 30 ve 60. günlerinde idrar kreatinin miktarları klirens düzeylerine paralel artarken, 13 nolu köpekte bunun tersi bir gelişme olmuştur. Tedaviden sonra 3 köpeğin (14,15 ve 16 nolu) idrar kreatinin ve klirens düzeyleri düşmüş, buna karşın diğer 3 köpeğinki (17,18 ve 20 nolu) artmıştır. İdrar kreatinin miktarı tedaviden sonra azalmasına karşın, 11 ve 21 nolu köpeklerin kreatinin klirensi artmıştır. Aynı tablolarda köpeklerin serum kreatinin düzeylerinin deney öncesinde 40-88 micmol/lit arasında değiştiği görülmektedir. Deneyin 20-60. günlerinde, sadece iki köpeğin (11 ve 13 nolu) serum kreatinin miktarları, idrar kreatinin ve klirens düzeylerindeki azalmaya ters bir eğilim göstererek 88 micmol/lit'yi aşmıştır. Diğer köpeklerin ve tedaviden sonra da tüm hayvanların serum kreatinin miktarları deney öncesinde saptanmış sınırlar içinde bulunmuştur.

Tablo 10'da görüldüğü gibi, her iki gruptaki köpeklerin idrar kreatinin ve klirens ortalamaları deney öncesine göre, deneyin 20-60. günlerinde azalırken, serum kreatinin ortalamaları kontrol gurubunda azalmış, tedavi gurubunda artmıştır. Fakat, serum ve idrardaki kreatinin ve kreatinin klirens ortalamaları arasındaki bu farklar istatistiki açıdan önemli değildir. Tedaviden sonra serum kreatinin ortalaması deney öncesindeki düzeye düşmüş, idrar kreatinin ve klirens ortalamaları ise artmıştır. Yine tedaviden sonra serum, idrar kreatinin ve klirens ortalamalarındaki bu azalma ve

artımlar da istatistiki yönden önemli bulunmamıştır.

Tablo 12 ve 13'e göre, deney başladıktan 20-60 gün sonra köpeklerden altısının (1, 2, 12, 14, 16 ve 18 nolu) direkt ve indirekt, birinin (20 nolu) direkt ve üçünün (4, 5, ve 15 nolu) indirekt serum bilirubin miktarları artmıştır. Bu köpeklerden 7'sinin (1, 2, 4, 5, 15, 16 ve 20 nolu) serum total bilirubin düzeylerinin deney öncesinde ölçülmüş en yüksek değeri (26,3 micmol/lit) aştığı saptanmıştır. Tedaviden sonra 14 ve 16 nolu köpeklerde direkt ve indirekt, 20 nolu köpekte direkt ve 15 nolu köpekte de indirekt bilirubin düzeylerindeki artış devam etmiştir. 11 nolu köpekte ise deneyin 30. gününde düşük ölçülmüş indirekt bilirubin tedaviden sonra artmış, fakat 18 nolu köpekte direkt ve indirekt bilirubin miktarları azalmıştır. Tedaviden sonraki serum total bilirubin düzeyleri 11 ve 14 nolu köpeklerde bir miktar artmasına karşın, 15,16,18 ve 20 nolu köpeklerde azalmıştır.

Tablo 10'da görüldüğü gibi, köpeklerin deneyin 20-60. günlerinde saptanmış serum direkt, indirekt ve total bilirubin ortalamaları, deney öncesine göre artmıştır. Kontrol ve tedavi gurubunda direkt ve total bilirubin ortalamalarındaki artış, sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$ ve $p<0,01$, $p<0,05$, indirekt bilirubin ortalamasındaki artış ise sadece kontrol gurubunda $p<0,001$ güven eşiğinde önemli bulunmuştur. Tedaviden sonra bilirubin ortalamalarındaki artış devam etmiş ve tedavi sonrası ortalamaları, deney öncesine göre deneyin 20-60. günlerinde hesaplanmış direkt ve total bilirubin ortalamalarındaki fark önemini ($p<0,05$) korumuştur.

Tablo 14'te görüldüğü gibi, denemenin başlamasından sonraki 20-60. günler arasında her iki gruptan birer köpeğin (5 ve 17 nolu) dışında, diğerlerinin serum glikoz miktarları azalmıştır. Köpeklerin deney öncesinde ölçülmüş serum glikoz değerleri 3,9-7,7 mmol/lit arasında değişmiştir. Bu değerler arasında kalmak üzere, kontrol grubundaki köpeklerin % 30'unun,

tedavi grubundaki köpeklerin % 66'sının serum glikoz miktarları 6 mmol/l'ten yüksek bulunmuştur. Bu köpeklerin deneyin 20-60. günlerinde ölçülmüş glikoz düzeyleri, deney öncesi sınırlarını korumuştur. Tedaviden sonra glikoz düzeyleri, 4 köpekte (16,18,20 ve 21 nolu) azalmaya devam etmiş, 3 köpekte (11,14 ve 15 nolu) bir miktar artmıştır. Fakat, bu değişiklikler deney öncesi ölçülmüş sınırlar içinde kalmıştır. Sadece 17 nolu köpeğin glikoz düzeyi deney öncesi ölçülmüş en küçük değerinde (3,9 mmol/l) altına düşmüştür. Tablo 10'un incelenmesinden anlaşılabileceği gibi, araştırma köpeklerinin deney öncesine göre, deneyin 20-60. günlerindeki glikoz ortalamaları, kontrol grubunda % 6,5 artmış, tedavi grubunda ise % 15,4 azalmıştır. Tedavi grubundaki bu azalma $p < 0,01$ güven eşiğinde önemli bulunmuştur. Bu grubun glikoz ortalamasındaki azalma, tedaviden sonra da devam etmiştir. Tedavi bitiminin 2. haftasındaki glikoz ortalaması ile deney öncesi ve deneyin 20-60. günlerine ait ortalamalar arasındaki farklar, sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,05$ güven eşiğinde önemlidir.

Tablo 15'te görüldüğü gibi, kontrol grubu köpeklerin karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda birikmiş kurşun miktarları sırasıyla 1,81-76,99 , 1,75-26,89 ve 0,0-0,92 ppm, tedavi grubundaki köpeklerin 1,73-74,31 , 1,85-11,99 ve 0,19-1,43 ppm arasında değişmiştir. Kontrol grubundan 4 nolu köpeğin karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda toplanmış kurşun miktarı diğer köpeklere göre daha fazla bulunmuştur. Bu köpek deneyin 34. gününde ölmüştür. Oysa deneyin 37. gününde ölen 2 nolu köpeğin aynı dokularındaki kurşun miktarı 4 nolu köpeğe göre belirgin biçimde daha düşüktür. Diğer köpeklerin de doku kurşun düzeyleri ile öldükleri günler göz önüne alınırsa deneyin süresi ile doku kurşun miktarları arasında tutarlılık bulunmamıştır. Tedavi sırasında ölen veya tedavi sonrası gözetimi bittiğinde öldürülen köpeklerin dokularında biriken kurşun miktarı ile ölme ve öldürülme süreleri

arasında da belirli bir tutarlılık görülmemiştir. Örneğin; tedavi grubundan 12 nolu köpeğin karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda sırasıyla 74,31 , 11,31 ve 0,79 ppm kurşun ölçülmüştür. Bu köpek deneyin 39. gününde klinik belirti göstermiş ve tedavi başladıktan 18 saat sonra ölmüştür. Oysa 13 nolu köpeğin, deneyin 37. gününde klinik belirti göstermesi ve tedavinin başlamasından 20 saat sonra ölmesine karşın, aynı dokularda sırasıyla 7,84 , 6,96 ve 0,59 ppm kurşun saptanmıştır. Kontrol grubundan 9 nolu köpek tek doz kurşun verildikten sonra ölmüştür. Ve dokularındaki kurşun miktarları 1,81 , 1,75 ve 0,0 ppm'dir. Tedavi grubundan 12,13 ve 22 nolu köpeğin dışındaki köpekler, tedavi sonrası gözetim altında kalmış ve öldürülmüş köpeklerdir. Tedaviye rağmen bu köpeklerin dokularında kalan kurşun miktarı karaciğerinde, 73-15,55 , böbreğinde 1,85-11,99 ve beyinde 0,19-1,43 ppm'dir. Öte yandan farklı dokularda biriken kurşun miktarları arasında da tutarlı bir ilişkinin bulunmadığı Tablo 15'te görülmektedir. Örneğin; kontrol grubunda 2 nolu köpeğin karaciğerinde 7,73 , böbreğinde 12,5 ve beyinde 0,79 ppm ölçüldüğü halde, 8 nolu köpeğin karaciğerinde 11,66 , böbreğinde 5,75 ve beyinde 0,44 ppm kurşun ölçülmüştür. Benzeri örnekleri tedavi grubunda da göstermek olasıdır.

Tedavi edilmiş köpeklerin karaciğer ve böbrek dokularındaki kurşun ortalamaları (Tablo 15) kontrol grubu köpeklerinkinden daha düşüktür. Fakat sadece böbrek dokusundaki kurşun ortalamaları arasındaki fark önemli ($p < 0,05$) bulunmuştur. Tedaviye rağmen bu gruptaki köpeklerin beyin dokusundaki kurşun ortalaması kontrol grubundakinden daha yüksek bulunmuşsa da bu fark istatistiki açıdan önemli değildir.

4.4.- Patolojik anatomik bulgular:

Patolojik anatomik bulgular, köpekler öldükten veya öldürüldükten sonra otopsi ve böbrek, karaciğer, beyin dokusunda histopatolojik bulgular olarak

iki grupta değerlendirilmiştir.

4.4.1.- Otopsi bulguları: Kendiliğinden ölen veya öldürülen köpeklerde gözlenen başlıca otopsi bulguları şunlardır: Deney hayvanlarının % 70'inin (1,2,3,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16 ve 21 nolu) zayıf görünüşlü, özellikle kontrol grubu köpeklerin çoğunun gözlerinin orbita çukuru içine çöktüğü dikkati çekmiştir. Köpeklerin % 50'sinde (1,2,3,4,5, 6,7,8,12,13 ve 15 nolu) deri kuru, kıllar mat ve karışık, % 18'inde (11,17,19 ve 20 nolu) kemiklerde eğilme saptanmıştır. Hayvanların % 90'ı (1,2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21 ve 22 nolu) hemorajik gastroenteritis tablosu göstermiş, şiddetli hemorajik gastroenteritisli köpeklerin mide bağırsak kanalındaki yaygın kanamalar nedeniyle içeriğin kanlı ve yapışkan olduğu görülmüştür. Ayrıca, deney köpeklerin % 27'sinde (1,2,12,14,18 ve 20 nolu) duktus koledikus'un duodenum'a açıldığı papilla wateri'de daralma ve safra kesesinde dolgunluk, % 9'unda (6 ve 12 nolu) akciğer hiperemisi, % 41'inde (1,2,7,8,11,12,13, 15 ve 17 nolu) böbrek üzerinde yüzlek hemorajik odaklar ve % 60'ında (1,2,3,5,6,8,12, 13,15,16,19,20 ve 22 nolu) meninks damarlarında konjesyon dikkati çekmiştir (Resim 7). Tedavi edilmiş köpeklerde bu lezyonların daha hafif ve daha az yaygın olduğu görülmüştür. Tek doz kurşun verildikten sonra ölen köpeğin (9 nolu) midesi içinde fazla miktarda naylon parçaları bulunmuştur.

4.4.2.- Histopatolojik bulgular: Karaciğer, böbrek ve beyinden tekniğine uygun hazırlanmış ve hematoksilen-eozin ile boyanmış preparatların mikroskopik bakışında dikkati çeken lezyonlar böbreklerde gözlenmiştir. Böbreklerde, kanamalarla birlikte proksimal tubuluslarda tubulus epitel hücrelerinin bazal membrandan ayrılarak döküldükleri dikkati çekmiştir. Bu hücrelerde dejenerasyon ve nekroz ile birlikte bazılarının çekirdeklerinin büyüdüğü ve şişkin olduğu saptanmıştır (Resim 8). Kurşun zehirlenmesi için patognomik bulgu olarak değerlendirilen intranukleer inklusyon

cisimciklerine Ziehl-Nielsen ile boyanmış preparatlardan ancak birinde (2 nolu) rastlanmıştır (Resim 9). Tedavi edilmiş köpeklerin çoğunda bu lezyonların daha az şiddetle olduğu görülmüştür.

4.5.- Tedavi deneme sonuçları:

Tedavi grubundaki köpeklerde gözlenen zehirlenmenin klinik formu, uygulanan tedavi ve tedavi sonrası klinik durumları Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17'ye göre, tedavi grubundaki üç köpek (14,18 ve 21 nolu) zehirlenmenin gastrointestinal formunu göstermiştir. Bu köpeklere uygulanan 7 günlük tedavi sonunda klinik belirtilerden iştahsızlık ve kusma 2. günde; halsizlik 18 nolu köpekte 2., 21 nolu köpekte 4. ve 14 nolu köpekte 5. günde; 14 ve 21 nolu köpeklerde gözlenen abdominal duyarlılık ve sancı sırasıyla 5. ve 4. günlerde kaybolmuştur. Genel durumu diğer ikisine göre daha bozuk görülen 14 nolu köpek tedavinin başlamasından sonra 7. günde iyileşmiştir. Tüm köpeklerde gözlenen koyu renkte ve şekilsiz dışkı tedavinin 6-10. günleri arasında normale dönmüştür.

Tablo 17'nin incelenmesinden anlaşılabacağı gibi, altı köpek (11,16,17,19,20 ve 21 nolu) nöyromuskuler beldek göstermiştir. Bu köpeklerin tümünde görülen muskuler zayıflık ve halsizlik tedavinin başlamasından sonra, 11 ve 19 nolu köpeklerde 2., 20 nolu köpekte 3., 16 ve 21 nolu köpeklerde 4. ve 17 nolu köpekte 6. günde kaybolmuştur. Genellikle nöyromuskuler forma özgü olarak kabul edilen karpal ve tarsal eklemleri üzerine basma ile uzun kemiklerde eğilme, 4 köpekte gözlenmiştir. Bu beldekler iki köpekte (11 ve 17 nolu) 7 günlük tedavi sonunda biraz hafiflemiş, fakat diğer iki köpekte (19 ve 20 nolu) sırasıyla 15 ve 7 günlük tedaviye karşın herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Ayrıca, nöyromuskuler form gösteren 17 nolu köpektaki hafif parapleji durumu tedavinin 7. gününde bir ölçüde iyileşmiştir.

Aynı tabloya göre, sinirsel belirti (ensefalopati) gösteren 6 köpekten

üçü (12,13 ve 22 nolu) tedavi başladıktan sonra sırasıyla 18., 20. ve 2. saatlerde şiddetli konvülziyonlar sırasında ölmüştür. İki köpeğin (15 ve 19 nolu) genel konvülziyon belirtileri tedavi başladıktan hemen sonra, bir köpeğin (16 nolu) lokal konvülziyon beldeği (baş ve boyunda titremeler) tedavinin 5. gününde ortadan kalkmıştır. Bu köpekler (15, 16 ve 19 nolu) konvülziyon nöbetleri arasında kimi zaman aşırı sinirlilik, kimi zaman durgunluk hali de göstermiştir. 15 ve 19 nolu köpeklerin aşırı sinirlilik hali (eksitasyon) sırasıyla tedavinin 4. ve 1. günlerinde ortadan kalkarken, 16 nolu köpeğin bu durumu tedavi ve tedaviden sonraki gözlem süresince devam etmiştir. Ayrıca, 15 nolu köpeğin gösterdiği inkoordinasyon ve sinirliliğin yanısıra durgunluk hali, sırasıyla tedavinin 4. ve 10. günlerinde iyileşmiş ve gözlem bitimine dek bir daha görülmemiştir. Fakat, 19 nolu köpek, tedavi ve tedavi sonrası gözlem süresince durgunluğunu korumuştur. 16 nolu köpekte lokal konvülziyon belirtisinden yaklaşık 10 gün önce dikkati çeken şaşılık tedavinin 7. gününde kaybolmuştur.

Tablo 1 : Kontrol grubu köpeklerin deney başlamadan önce ve başladıktan sonra haftalık klinik ve hematolojik parametrelere ait ortalama değerler.

		DENEY BAŞLADIKTAN SONRA													
		Deney öncesi		1.hafta		2.hafta		3.hafta		4.hafta		5.hafta			
		($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n
Klinik Bulgular	T	39,06 0,04 38,8 - 39,3	10	39,1 0,05 38,8 - 39,3	9	39,08 0,03 39 - 39,2	8	39,1 0,03 39 - 39,2	7	39,1 0,04 38,9 - 39,2	6	39,1 0,1 38,9 - 39,2	3		
	P	109,4 2,5 98 - 120	"	111,1 3,0 100 - 122	"	109,5 2,0 104 - 120	"	107,4 1,5 102 - 112	"	105 2,2 98 - 114	"	102 0 102 - 102	"		
	R	27,6 1,5 18 - 36	"	26,6 1,2 20 - 32	"	24,7 1,7 18 - 32	"	27,1 1,2 22 - 32	"	22 0,8 20 - 26	"	22,6 1,7 20 - 26	"		
	C.A	6,75 0,59 5 - 10	"	6,38 0,65 4,4 - 9,6	"	6,11 0,7 4 - 9,1	"	5,97 0,66 3,9 - 8,5	"	6,0 0,74 4 - 8,3	"	6,67 1,33 4 - 8	"		
	T.Aly	5,581 0,2 4,37 - 6,59	"	5,99 0,30 4,48 - 7,35	"	5,41 0,18 4,34 - 6,14	"	5,87 0,23 5,12 - 6,87	"	4,90 0,18 4,43 - 5,46	"	3,99 0,04 3,9 - 4,06	"		
	T.Aky	11,65 0,92 8,6 - 17,2	"	10,86 0,64 8 - 13,6	"	10,61 1,0 6,6 - 13,3	"	12,55 0,87 9,8 - 15,8	"	11,08 1,33 7,8 - 17,2	"	11,96 4,0 6 - 19,8	"		
	PCV	43 1,32 38 - 51	"	43,88 1,67 38 - 50	"	41,87 1,5 33 - 47	"	43,71 1,64 36 - 48	"	41,16 1,27 37 - 45	"	38,33 2,1 34 - 41	"		
	Hem.	10,92 0,37 8,8 - 13,4	"	11,33 0,46 9,2 - 14	"	10,15 0,4 8,2 - 12,4	"	10,28 0,4 8,4 - 12,6	"	8,7 0,39 7,2 - 10,0	"	7,2 0,57 6,2 - 8,2	"		
	Len.	21,9 1,89 12 - 31	"	20,55 1,38 13 - 26	"	22,87 3,8 11 - 46	"	19,28 1,8 12 - 25	"	23,5 2,23 18 - 31	"	20,33 0,8 19 - 22	"		
	Mon.	5,2 0,84 1 - 9	"	5,77 1,38 1 - 14	"	6,75 1,78 1 - 8	"	4,28 1,04 1 - 8	"	4,5 0,42 3 - 5	"	5,66 0,33 5 - 6	"		
Hematolojik Bulgular	S.Nöt	66,7 2,43 56 - 82	"	67,88 2,64 54 - 81	"	66,25 5,5 31 - 81	"	70,28 1,8 64 - 79	"	66,38 2,33 58 - 73	"	66,33 2,9 58 - 68	"		
	B.Nöt	3,8 1,09 1 - 11	"	4 1,08 1 - 10	"	3,75 0,52 2 - 6	"	3,57 0,36 2 - 5	"	5,16 0,94 3 - 9	"	9,66 4,33 2 - 17	"		
	Eoz.	2,2 0,72 1 - 7	"	1,11 0,51 0 - 4	"	0,25 0,16 0 - 1	"	1 0,3 0 - 2	"	0,33 0,33 0 - 2	"	1 0,57 0 - 2	"		
	Baz.	0,2 0,13 0 - 1	"	0,00 0,0 0 - 0	"	0,12 0,12 0 - 1	"	0,14 0,14 0 - 1	"	0,16 0,16 0 - 1	"	0,0 0,0 0 - 0	"		

T= vücut sıcaklığı (°C), P= nabız frekansı, R= solunum frekansı, C.A.= canlı ağırlık (kg), T. alyuvar sayısı = $\times 10^6/\text{mm}^3$, T. akyuvar sayısı = $\times 10^3/\text{mm}^3$, PCV= mikrohematokrit oranı (%), Hemoglobin=gr/dl

Kontrol ve tedavi grubu köpeklerin deney öncesi, deneyin 20 - 60. günlerinde ve tedaviden sonra alyuvar çökme hızlarına ait ortalama değerler.

	Deney öncesi			Deneyin 20-60. günlerinde			Tedaviden sonra		
	30.dak. ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	60.dak. ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	24.saatte ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	30.dak. ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	60.dak. ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	24.saatte ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	30.dak. ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	60.dak. ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	24.saatte ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)
Kon. gr.	1,5 0,4 1 - 5	3,65 1,07 1,5 - 11	23,7 3,6 7 - 44	1,77 0,4 1 - 3	5 1,91 2 - 10	32,5 10,7 15 - 63	- Bu grup tedavi edilmedi -		
Ted. gr.	1,12 0,2 0,5 - 3	2,37 0,3 1 - 5	21,6 4,3 12 - 36	1,2 0,18 0,5 - 2	2,9 0,56 1 - 6	19,4 3,24 8 - 40	1,27 0,2 0,5 - 3	3,55 1,2 1 - 13	24,8 5,9 9 - 65

Tablo 2: Tedavi grubu köpeklerin deney başlamadan önce, başladıktan sonra haftalık ve tedaviden sonra klinik ve hematolojik bulgulara ait ortalama değerler.

		DENEY BAŞLADIKTAN SONRA												Tedaviden							
		Deney öncesi		1.hafta		2.hafta		3.hafta		4.hafta		5.hafta		6.hafta		7.hafta		8.hafta		sonra	
		n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)
HEMATOLOJİK BULGULAR	KLİNİK BULGULAR	T	12 39,1 0,07 38,6-39,4	12 39,06 0,06 38,8-39,5	11 39,06 0,05 38,8-39,4	10 39,18 0,08 38,8-39,5	9 39,07 0,05 38,8-39,3	8 39,06 0,04 38,8-39,2	2 38,95 0,15 38,8-39,1	1 39,4 - 38,9	1 38,9 - 38,9	9 39,04 0,07 38,8-39,5									
		P	106,8 2,3 92 - 118	105,6 2,1 96 - 120	101,6 2,4 88 - 112	100,2 2,2 86 - 114	104,3 1,7 100 - 114	108,7 2,06 100 - 118	109 9 100 - 118	110 - 110	108 - 108	98,44 1,84 90 - 108									
		R	21,6 1,8 12 - 30	23,6 1,4 14 - 32	21,4 1,14 14 - 26	22 1,36 14 - 28	21,5 1,96 14 - 32	17,25 2,5 12 - 34	22 2 20 - 24	16 - 16	24 - 24	22,22 1,5 16 - 28									
		C.A.	7,58 0,58 3 - 11	7,3 0,55 3,5 - 11	6,91 0,56 3 - 10,5	7,15 0,49 4,8 - 10	6,85 0,56 4,5 - 9,7	6,93 0,6 4,5 - 9,5	9 0,5 8,5 - 9,5	9,5 - 9,5	9,5 - 9,5	7,44 0,46 5,5 - 10									
		T. Alyu.	5,552 0,23 4,9 - 7,95	5,866 0,30 4,41 - 8,08	5,513 0,26 4,25 - 7,22	5,246 0,22 3,61 - 5,88	5,052 0,16 4,12 - 5,8	4,836 0,19 4,48 - 5,6	4,896 0,36 4,532-5,26	5,32 - 5,32	5,3 - 5,3	5,745 0,22 4,46 - 6,82									
		T.Akyu.	11,77 0,76 8,6 - 16,7	11,89 0,63 8,7 - 17,4	11,3 1,11 6,2 - 18,2	9,15 0,68 5,9 - 14,1	9,14 0,8 5,8 - 14,1	8,88 0,8 4,6 - 12,0	7,1 0,9 7 - 7,2	9,8 - 9,8	10,3 - 10,3	9,92 0,94 7,1 - 16,7									
		PCV	41,08 0,89 38 - 49	42,25 1,15 35 - 49	40,54 1,21 32 - 47	40,5 0,8 37 - 45	38,77 0,72 35 - 42	37,25 0,88 33 - 41	37,5 2,5 35 - 40	41,0 - 41	42,0 - 42	42,88 1,11 36 - 46									
		Hemoglo.	10,5 0,13 9,8 - 11,2	10,8 0,32 9,2 - 12,8	10,4 0,29 8,6 - 12,2	10,22 0,22 8,8 - 11	10,0 0,21 8,8 - 10,8	9,57 0,32 8,2 - 10,6	9,3 0,9 8,4 - 10,2	10,2 - 10,2	10,2 - 10,2	10,57 0,23 9,0 - 11,2									
		Len.	24,5 1,31 18 - 30	20,66 1,88 9 - 31	23,72 1,12 18 - 30	22,0 1,44 17 - 30	26,33 1,71 17 - 31	27,25 2,39 12 - 34	21,5 0,5 21 - 22	30 - 30	23 - 23	22,66 1,3 15 - 28									
		Mon.	4,41 0,49 2 - 8	4,25 0,5 1 - 7	4,9 0,68 2 - 9	5,1 0,62 2 - 9	6,11 0,45 4 - 8	4,5 0,73 2 - 7	6,0 1 5 - 7	9 - 9	9 - 9	5,66 1,04 2 - 10									
Akyuvar Formülü (%)	S.Nötr.	67,83 1,56 59 - 76	71,75 1,85 63 - 86	66,45 1,8 56 - 78	67,2 1,45 63 - 73	62,33 1,78 59 - 75	59,87 2,66 50 - 75	64 0 64	55 - 55	56 - 56	64,88 1,49 57 - 70										
	B.Nötr.	1,91 0,19 1 - 3	2,25 0,35 1 - 4	3,54 0,57 2 - 7	4,7 0,9 1 - 12	4,0 0,4 2 - 6	6,75 0,79 4 - 10	4,5 0,5 4 - 5	3 - 3	8 - 8	5,0 0,81 2 - 10										
	Eoz.	1,167 0,29 0 - 3	1,0 0,27 0 - 3	1,18 0,35 0 - 3	0,9 0,27 0 - 2	1,11 0,38 0 - 3	1,62 0,49 0 - 4	4,0 0 4	3 - 3	4 - 4	1,77 0,49 0 - 5										
	Baz.	0,16 0,11 0 - 1	0,08 0,08 0 - 1	0,18 0,12 0 - 1	0,1 0,1 0 - 1	0,11 0,11 0 - 1	0,0 0,0 0 - 0	0,0 0,0 0 - 0	0 - 0	0 - 0	0,0 0,0 0 - 0										

T= vücut sıcaklığı (°C), P= nabız frekansı, R= solunum frekansı, C.A.= canlı ağırlık (kg), T. Aly. sayısı= $\times 10^6 / \text{mm}^3$, T.Aky. sayısı= $\times 10^3 / \text{mm}^3$, PCV= mik-rohematokrit(%), Hemogloblin= gr/dl.

Tablo 3: Kontrol ve tedavi grubu köpeklerin deney öncesi ve deney başladıktan sonra klinik belirti gösterdikleri haftanın klinik ve hematolojik bulgulara ait ortalama değerler.

		KONTROL GRUBU				TEDAVİ GRUBU			
KLİNİK BULGULAR		Deney öncesi		Klinik belirti gösterdikleri hafta		Deney öncesi		Klinik belirti gösterdikleri hafta	
		n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$	n	$\bar{x} \pm S\bar{x}$
KLİNİK BULGULAR	T	10	39,06 0,04 38,8 - 39,3	10	39,13 0,03 38,9 - 39,3	12	39,1 0,07 38,6 - 39,4	12	39,1 0,04 38,9 - 39,5
	P	"	109,4 2,5 98 - 120	"	104,8 1,2 102 - 114	"	106,8 2,3 92 - 118	"	110,16 1,8 100 - 120
	R	"	27,6 1,5 18 - 36	"	25,2 1,49 20 - 32	"	21,6 1,8 12 - 32	"	20,33 1,98 12 - 34
	C.A.	"	6,75 0,59 5 - 10	"	5,44 0,51 3,9 - 8	"	7,58 0,58 3 - 11	"	6,41 0,52 3 - 9,5
HEMATOLOJİK BULGULAR	T. Akyuv.	"	5,581 0,21 4,37 - 6,59	"	4,606 0,16 3,9 - 5,35	"	5,552 0,23 4,9 - 7,95	"	4,66 0,17 3,61 - 5,52
	T. Akgyuv.	"	11,65 0,92 8,6 - 17,2	"	11,18 1,29 6 - 19,8	"	11,77 0,76 8,6 - 16,7	"	10,3 1,02 4,6 - 18,2
	PCV	"	43 1,32 38 - 51	"	38 0,98 33 - 43	"	41,08 0,89 38 - 49	"	36,91 0,88 32 - 42
	Hemoglob.	"	10,92 0,37 8,8 - 13,4	"	8,82 0,47 6,2 - 10,4	"	10,5 0,13 9,8 - 11,2	"	9,4 0,22 8,2 - 10,2
	Akyuv. Formülü (%)	Len.	21,9 1,89 12 - 31	"	21,9 1,21 17 - 31	"	24,5 1,31 18 - 30	"	24,41 1,82 12 - 34
		Mon.	5,2 0,84 1 - 9	"	5,4 0,45 3 - 7	"	4,41 0,49 2 - 8	"	5,16 0,68 2 - 9
		S. Nöt.	66,7 2,43 56 - 82	"	65,8 1,57 58 - 73	"	67,83 1,56 59 - 76	"	61,75 2,03 50 - 75
		B. Nöt.	3,8 1,09 1 - 11	"	5,5 1,51 1 - 17	"	1,91 0,19 1 - 3	"	7,33 0,65 4 - 12
		Eoz.	2,2 0,72 1 - 11	"	1,4 0,45 0 - 4	"	1,16 0,29 0 - 3	"	1,16 0,38 0 - 4
		Baz.	0,2 0,13 0 - 1	"	0 0 0 - 0	"	0,16 0,11 0 - 0	"	0 0 0 - 0

T= Vücut sıcaklığı (°C) , P= Nabız frekansı , R= Solunum frekansı , C.A.= Canlı ağırlık (kg) ,

T. Aly. sayısı= $\times 10^6 / \text{mm}^3$, T. Aky. sayısı= $\times 10^3 / \text{mm}^3$, PCV= Mikrohematokrit (%) ,
Hemoglobin= gr/dl

Tablo 4: Kontrol ve tedavi grubu köpeklerin deney başlamadan önce, başladıktan sonra haftalık ve tedavi sonrası canlı ağırlıkları (kg).

	Deney hayvanı no	Deney öncesi	DENEY BAŞLADIKTAN SONRA									Tedaviden sonra
			1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	5.hafta	6.hafta	7.hafta	8.hafta	9.hafta	
KONTROL GRUBU	1	10	9,5	9,0	8,2	8,1	8,0	-Öldü-				-
	2	10	9,6	9,1	8,5	8,3	8,0	-Öldü-				-
	3	6,5	6,0	5,8	5,5	5,0	-Öldü-					-
	4	6,0	5,6	5,1	4,7	4,0	-Öldü-					-
	5	6,0	5,8	5,4	5,0	4,6	4,0	-Öldü-				-
	6	5,0	4,6	4,0	-Öldü-							-
	7	5,0	4,4	4,0	3,9	-Öldü-						-
	8	7,5	7,0	6,5	6,0	6,0	-Öldü-					-
	9	6,5	-Öldü-									-
	10	5,0	5,0	-Öldü-								-
TEDAVİ GRUBU	11	7	6,6	6,5	6,2	6	Tedavi					6,2
	12	6	5,4	5	4,8	4,5	4,5	Tedavi				-Öldü-
	13	8,5	8,1	7,5	7,3	7	7	Tedavi				-Öldü-
	14	7,5	7	6	5,4	5	5	Tedavi				5,5
	15	9	8,6	8,5	8	7	7	Tedavi				7
	16	8,5	8,1	7,5	7,3	7	7	Tedavi				7,3
	17	7	6,8	6,5	6,5	6,5	6,5	Tedavi				7
	18	9,5	9	9	9	9	9	8,5	Tedavi			9
	19	6,5	6	6	Tedavi							7
	20	7,5	7,5	7	7	Tedavi						8
	21	11	11	10,5	10	9,7	9,5	9,5	9,5	9,5	Tedavi	10
	22	3	3,5	3	Tedavi							-Öldü-

Tablo 5: Kontrol grubu köpeklerin deney başlamadan önce ve başladıktan sonra haftalık alyuvar ve akyuvar sayısı, hemoglobin miktarı, mikrohematokrit düzeyi ve alyuvar çökme hızları.

	Deney hayvanı no	Deney öncesi	Deney başladıktan sonra					Deney öncesi	Deney başladıktan sonra					Deney öncesi	Deney başladıktan sonra						
			1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	5.hafta		1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	5.hafta		1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	5.hafta		
Mikrohematokrit (%)	1	48	50	42	45	41	34*	13,4	14	9,4	9,6	8	6,2*	Total akyuvar sayısı (x10 ³)	17,2	12,2	13,3	12,2	17,2	19,8*	
	2	51	50	44	46	45	40*	11,2	11	9,8	10	9	8,2*		14,2	8	12,9	14,9	11,1	10,1*	
	3	45	49	46	48	43	Öldü	11,4	12,4	10,4	11,2	9	Öldü		14	11,8	10,2	12,2	11	Öldü	
	4	38	43	41	42	37	Öldü	8,8	11,4	8,2	8,4	7,2	Öldü		8,6	12,4	9,3	9,8	8,9	Öldü	
	5	44	46	47	48	43	41*	11,4	12,2	12,4	12,6	9	7,2*		9,6	13,6	12,9	13,2	7,8	6*	
	6	44	42	33	Öldü			10,8	10,6	10	Öldü				9,4	9,3	6,6	Öldü			
	7	40	39	39	36	Öldü		11,2	11	10,8	10	Öldü			13	11,4	13,1	15,8	Öldü		
	8	39	38	43	41	38	Öldü	9,8	9,4	10,2	10,2	10	Öldü		9,2	8,3	6,6	9,8	10,5	Öldü	
	9	40	Öldü					10,4	Öldü						12,3	Öldü					
	10	41	38	Öldü				10,8	10	Öldü					9	10,8	Öldü				
		Hemoglobin düzeyleri (gr/dl)																			

Total alyuvar sayısı (x10 ⁶)							Deney öncesi			Deneyin 30. gününde		
							30. dk.	60. dk.	24. saatte	30. dk.	60. dk.	24. saatte
1	6,49	6,56	5,74	5,87	5,42	3,9*	2	9	34	3	10	63
2	6,59	6,36	5,46	5,69	5,46	4,02*	1	2	26	1	2	20
3	5,06	7,35	5,73	6,87	4,61	Öldü	1	3	32	- BAKILAMADI-**		
4	4,37	7,01	5,41	5,99	4,43	Öldü	5	11	44	2	6	32
5	5,85	6,11	6,14	6,38	4,48	4,06*	1	2	25	1	2	15
6	5,62	5,5	4,34	Öldü			1	2	17	- BAKILAMADI-**		
7	5,51	5,33	5,24	5,12	Öldü		1	2	15	- BAKILAMADI-**		
8	5,09	4,48	5,26	5,2	5,01	Öldü	1	1,5	9	- BAKILAMADI-**		
9	5,35	Öldü					1	2	28	- BAKILAMADI-**		
10	5,88	5,22	Öldü				1	2	7	- BAKILAMADI-**		
							Alyuvar çökme hızı (mm)					

* Deney başladıktan sonra 6. haftaya girmeden öldükleri için kan parametreleri ölçülemedi.

** Kısa süre içinde klinik belirti gösterdikleri veya öldükleri için alyuvar çökme hızları ölçülemedi.

Tablo 6: Tedavi grubu köpeklerin deney başlamadan önce, başladıktan sonra haftalık ve tedaviden sonraki alyuvar ve akıyuar sayısı, hemoglobin miktarı ve mikrohematokrit düzeyleri.

Deney hayvanı no	Deney öncesi	DENEY BAŞLADIKTAN SONRA									Tedaviden sonra	
		1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	5.hafta	6.hafta	7.hafta	8.hafta	9.hafta		
Total alyuvar sayısı (x10 ⁶)	11	5,12	6,72	4,81	4,63	4,12	Tedavi				4,46	
	12	5,26	5,42	4,73	5,17	4,67	4,48	Tedavi				-Öldü-
	13	4,9	6,67	6,19	5,16	5,1	5,02	Tedavi				-Öldü-
	14	4,93	4,58	5,49	5,17	5,15	5,25	Tedavi				5,37
	15	5,7	6,84	5,7	5,65	5,05	4,86	Tedavi				6,35
	16	5,07	8,08	5,89	5,82	5,6	5,12	Tedavi				5,88
	17	5,36	5,57	7,22	5,63	5,2	3,86	Tedavi				5,53
	18	7,95	6,3	5,88	5,74	4,78	4,5	4,532	Tedavi			6,82
	19	5,84	5,52	Tedavi								5,84
	20	5,04	5,0	4,52	3,61	Tedavi						5,4
	21	5,84	5,29	5,97	5,88	5,8	5,6	5,26	5,32	5,3	Tedavi	6,06
	22	5,62	4,41	4,25	Tedavi							
Total akıyuar sayısı (x10 ³)	11	8,6	12,1	10,7	14,1	14,1	Tedavi				11,4	
	12	12,3	11,9	13,9	9,0	11,0	10,7	Tedavi				-Öldü-
	13	12,1	11,5	8,8	9,8	9,6	12,0	Tedavi				-Öldü-
	14	8,6	8,7	6,2	5,9	5,8	4,6	Tedavi				16,7
	15	9,2	11,1	8,6	7,8	8,0	9,1	Tedavi				7,1
	16	13,2	11,2	14,4	9,2	7,8	7,2	Tedavi				7,6
	17	16,7	12,5	15,2	10,4	9,5	9,5	Tedavi				8,7
	18	9,7	10,5	8,9	9,2	9,4	10,0	7,2	Tedavi			8,9
	19	13,4	12,0	Tedavi								9,9
	20	9,7	9,8	11,5	8,7	Tedavi						9,5
	21	12,4	14,0	7,9	7,4	7,1	8,0	7,0	9,8	10,3	Tedavi	9,5
	22	15,4	17,4	18,2	Tedavi							
Hemogloblin miktarı (gr/dl)	11	10,0	12,8	9,8	9,4	8,8	Tedavi				9,0	
	12	10,2	10,4	10,0	10,2	9,6	9,4	Tedavi				-Öldü-
	13	10,0	11,2	11,0	10,4	10,2	10,0	Tedavi				-Öldü-
	14	9,8	9,4	10,4	10,2	10,2	10,2	Tedavi				10,4
	15	11,0	12,2	11,0	10,8	10,2	10,0	Tedavi				11,2
	16	10,4	12,4	11,0	11,0	10,8	10,0	Tedavi				10,8
	17	10,6	10,8	12,2	10,6	9,8	8,2	Tedavi				10,4
	18	11,2	10,6	10,4	9,8	9,6	8,2	8,4	Tedavi			11,2
	19	10,4	10,2	Tedavi								10,4
	20	10,6	10,4	9,4	8,8	Tedavi						10,6
	21	11,2	10,8	11,2	11,0	10,8	10,6	10,2	10,2	10,2	Tedavi	11,2
	22	10,6	9,2	8,6	Tedavi							
Mikrohematokrit (%)	11	39	44	38	37	35	Tedavi				36	
	12	40	41	37	40	38	37	Tedavi				-Öldü-
	13	38	43	42	40	39	36	Tedavi				-Öldü-
	14	38	37	40	38	38	40	Tedavi				41
	15	40	47	40	40	38	36	Tedavi				45
	16	40	49	42	45	42	38	Tedavi				43
	17	40	41	47	41	39	33	Tedavi				41
	18	49	46	44	43	38	37	35	Tedavi			46
	19	43	41	Tedavi								42
	20	44	43	40	38	Tedavi						46
	21	42	40	44	43	42	41	40	41	42	Tedavi	46
	22	40	35	32	Tedavi							

Tablo 7: Kontrol grubu köpeklerin deney başlamadan önce ve başladıktan sonra haftalık Akyuvar formülü bulguları

Deney hayvanı no		Deney başladıktan sonra					Deney öncesi	Deney başladıktan sonra					Deney öncesi	Deney başladıktan sonra					Deney öncesi
		1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	5.hafta		1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	5.hafta		1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	5.hafta	
% Lenfosit oranları	1	14	26	17	24	18	20*	3	5	1	8	4	5*	1	0	0	0	0*	
	2	22	23	11	18	20	22*	9	6	6	4	5	6*	1	0	0	1	0*	
	3	31	23	46	25	31	Öldü	1	14	18	1	3	Öldü	0	0	0	0	Öldü	
	4	12	13	16	12	19	Öldü	2	9	6	4	5	Öldü	0	0	1	0	Öldü	
	5	17	20	24	24	29	19*	8	1	4	2	4	6*	0	0	0	0	0*	
	6	24	15	17	Öldü			5	0	7	Öldü		Öldü	0	0	0	Öldü		
	7	24	22	24	22	Öldü	Öldü	5	5	4	3	Öldü	Öldü	0	0	0	Öldü		
	8	25	20	28	20	24	Öldü	5	5	8	8	6	Öldü	0	0	0	0	Öldü	
	9	22	Öldü					6	Öldü					0	0	0	0		
	10	28	23	Öldü				8	7	Öldü				0	0	Öldü			
% Eozinofil oranları	1	7	1	0	1	0	0*	73	66	79	64	69	58*	2	2	3	3	17*	
	2	1	0	0	1	0	2*	56	63	81	74	70	68*	11	2	2	2	2*	
	3	5	0	0	0	2	Öldü	57	54	31	70	58	Öldü	6	9	5	4	Öldü	
	4	0	0	0	2	0	Öldü	82	68	75	79	73	Öldü	4	10	2	3	Öldü	
	5	0	0	1	0	0	1*	67	77	67	69	61	64*	8	2	4	5	10*	
	6	1	3	0	Öldü			68	81	70	Öldü			2	1	6	Öldü		
	7	1	0	1	2	Öldü		68	69	66	69	Öldü		2	4	5	4	Öldü	
	8	1	2	0	1	0	Öldü	68	70	61	67	67	Öldü	1	3	3	4	Öldü	
	9	3	Öldü					68	Öldü					1	Öldü		3		
	10	3	4	Öldü				60	63	Öldü				1	3				
% Segment Nötrofil oranları	1	7	1	0	1	0	0*	73	66	79	64	69	58*	2	2	3	3	17*	
	2	1	0	0	1	0	2*	56	63	81	74	70	68*	11	2	2	2	2*	
	3	5	0	0	0	2	Öldü	57	54	31	70	58	Öldü	6	9	5	4	Öldü	
	4	0	0	0	2	0	Öldü	82	68	75	79	73	Öldü	4	10	2	3	Öldü	
	5	0	0	1	0	0	1*	67	77	67	69	61	64*	8	2	4	5	10*	
	6	1	3	0	Öldü			68	81	70	Öldü			2	1	6	Öldü		
	7	1	0	1	2	Öldü		68	69	66	69	Öldü		2	4	5	4	Öldü	
	8	1	2	0	1	0	Öldü	68	70	61	67	67	Öldü	1	3	3	4	Öldü	
	9	3	Öldü					68	Öldü					1	Öldü		3		
	10	3	4	Öldü				60	63	Öldü				1	3				
% Bant Nötrofil oranları	1	7	1	0	1	0	0*	73	66	79	64	69	58*	2	2	3	3	17*	
	2	1	0	0	1	0	2*	56	63	81	74	70	68*	11	2	2	2	2*	
	3	5	0	0	0	2	Öldü	57	54	31	70	58	Öldü	6	9	5	4	Öldü	
	4	0	0	0	2	0	Öldü	82	68	75	79	73	Öldü	4	10	2	3	Öldü	
	5	0	0	1	0	0	1*	67	77	67	69	61	64*	8	2	4	5	10*	
	6	1	3	0	Öldü			68	81	70	Öldü			2	1	6	Öldü		
	7	1	0	1	2	Öldü		68	69	66	69	Öldü		2	4	5	4	Öldü	
	8	1	2	0	1	0	Öldü	68	70	61	67	67	Öldü	1	3	3	4	Öldü	
	9	3	Öldü					68	Öldü					1	Öldü		3		
	10	3	4	Öldü				60	63	Öldü				1	3				

*Deney başladıktan sonra 6.haftaya girmeden öldükleri için Akyuvar formülü yapılamadı.

Tablo 8: Tedavi grubu köpeklerin deney başlamadan önce, başladıktan sonra haftalık ve tedaviden sonra akyuvar formülü bulguları.

	Deney hayvanı no	Deney öncesi	DENEY BAŞLADIKTAN SONRA									Tedaviden sonra
			1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	5.hafta	6.hafta	7.hafta	8.hafta	9.hafta	
% Segment Nötrofili	11	66	77	66	73	61	Tedavi					63
	12	72	86	72	70	75	75	Tedavi				-Öldü-
	13	67	70	70	66	62	62	Tedavi				-Öldü-
	14	62	63	71	72	60	62	Tedavi				70
	15	76	69	63	67	59	54	Tedavi				62
	16	76	72	63	58	56	50	Tedavi				70
	17	68	68	78	64	64	59	Tedavi				65
	18	65	65	66	69	60	62	64	Tedavi			62
	19	71	73	Tedavi								70
	20	62	78	56	63	Tedavi						65
	21	70	74	64	70	64	55	64	55	56	Tedavi	57
	22	59	66	62	Tedavi							-Öldü-
% Bant Nötrofili	11	2	1	2	1	6	Tedavi					10
	12	2	1	4	3	2	7	Tedavi				-Öldü-
	13	2	1	2	4	4	7	Tedavi				-Öldü-
	14	2	1	3	5	3	5	Tedavi				4
	15	2	3	2	3	4	10	Tedavi				5
	16	1	2	4	5	5	9	Tedavi				7
	17	1	2	2	5	5	8	Tedavi				6
	18	1	2	2	5	4	4	5	Tedavi			2
	19	3	4	Tedavi								3
	20	2	4	7	12	Tedavi						5
	21	3	2	4	4	3	4	4	3	8	Tedavi	3
	22	2	4	7	Tedavi							-Öldü-
% Lenfosit oranları	11	27	12	24	19	28	Tedavi					24
	12	22	9	20	22	17	12	Tedavi				-Öldü-
	13	25	26	25	24	26	25	Tedavi				-Öldü-
	14	32	31	23	18	29	30	Tedavi				15
	15	18	20	30	28	31	32	Tedavi				24
	16	18	24	28	30	34	34	Tedavi				20
	17	26	25	18	25	21	28	Tedavi				26
	18	26	25	20	17	27	27	22	Tedavi			25
	19	20	19	Tedavi								22
	20	28	13	27	19	Tedavi						20
	21	22	20	25	18	24	30	21	30	23	Tedavi	28
	21	30	24	21	Tedavi							-Öldü-

Tablo 9: Tedavi grubu köpeklerin deney başlamadan önce, başladıktan sonra haftalık ve tedaviden sonra alyuvar formülü ile alyuvar çökme hızları.

Deney hayvanı no	Deney öncesi	DENEY BAŞLADIKTAN SONRA									Tedaviden sonra	
		1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta	5.hafta	6.hafta	7.hafta	8.hafta	9.hafta		
% Monosit oranı	11	5	7	6	6	5	Tedavi				2	
	12	2	3	4	3	4	6	Tedavi			-Öldü-	
	13	4	2	3	4	7	3	Tedavi			-Öldü-	
	14	4	4	2	4	6	2	Tedavi			10	
	15	4	5	4	2	6	2	Tedavi			8	
	16	2	1	5	6	5	7	Tedavi			3	
	17	4	5	2	6	8	4	Tedavi			2	
	18	5	6	8	9	8	5	5	Tedavi		8	
	19	4	4	Tedavi							3	
	20	7	5	6	6	Tedavi					8	
21	4	3	5	5	6	7	7	9	9	Tedavi	7	
22	8	6	9	Tedavi							-Öldü-	
% Bazofil oranları	11	0	0	0	0	0	Tedavi				0	
	12	0	0	0	0	0	0	Tedavi			-Öldü-	
	13	0	0	0	0	0	0	Tedavi			-Öldü-	
	14	0	0	0	0	0	0	Tedavi			0	
	15	0	1	0	0	0	0	Tedavi			0	
	16	0	0	0	0	0	0	Tedavi			0	
	17	0	0	0	0	0	0	Tedavi			0	
	18	1	0	1	0	1	0	0	Tedavi		0	
	19	0	0	Tedavi							0	
	20	0	0	1	0	Tedavi					0	
21	1	0	0	1	0	0	0	0	0	Tedavi	0	
22	0	0	0	Tedavi							-Öldü-	
% Eozinofil oranları	11	0	3	2	1	0	Tedavi				1	
	12	2	1	0	2	2	0	Tedavi			-Öldü-	
	13	2	1	0	2	1	3	Tedavi			-Öldü-	
	14	0	1	1	1	2	1	Tedavi			1	
	15	0	2	1	0	0	2	Tedavi			1	
	16	3	1	0	1	0	0	Tedavi			0	
	17	1	0	0	0	2	1	Tedavi			1	
	18	2	2	3	0	0	2	4	Tedavi		3	
	19	2	0	Tedavi							2	
	20	1	0	3	0	Tedavi					2	
21	0	1	2	2	3	4	4	3	4	Tedavi	5	
22	1	0	1	Tedavi							-Öldü-	
ALYUVAR ÇÖKME HIZI (mm)	Deney öncesi			Deneyin 20 - 60. günlerinde			Tedaviden sonra					
	30.dk.	60.dk.	24.saatte	30.dk.	60.dk.	24.saatte	30.dk.	60.dk.	24.saatte			
	11	1	2	13	1	2	10	1	2	9		
	12	1	2	17	1	3	16	-	Ö L D Ü	-		
	13	1	2	12	2	5	31	-	Ö L D Ü	-		
	14	2	3	16	2	5	26	3	13	65		
	15	1	3	14	1	2	13	1	3	22		
	16	1	2	19	1	2	12	2	4	30		
	17	3	5	61	1	2	22	1	2	20		
	18	1	3	35	0,5	1	16	1,5	3	38		
	19	0,5	1	13	- BAKILAMADI -*			0,5	1	12		
	20	1	3	36	2	6	40	1	2	17		
	21	0,1	1	12	0,5	1	8	0,5	2	11		
					1**	2**	14**					
	22	0,5	1,5	12	- BAKILAMADI -*			-	Ö L D Ü	-		

*Kısa süre içinde klinik belirti gösterdiklerinden alyuvar çökme hızları ölçülemedi.

** 21 nolu köpeğin kurşun verilisinin 60. gününde kan sedimentasyon bulguları.

Tablo 10: Kontrol ve tedavi grubu köpeklerin deney öncesi, deneyin 20-60. günlerinde ve tedaviden sonra serum ve idrar üre, kreatinin değerleri, klirens düzeyleri, serum bilirubin ve glikoz değerleri ile idrar miktarı ve dansitesine ait ortalamalar.

		DENEY ÖNCESİ						DENEYİN 20-60. GÜNLERİNDE						TEDAVİDEN SONRA					
		Serum		İdrar		Klirens		Serum		İdrar		Klirens		Serum		İdrar		Klirens	
		n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	n	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	($\bar{x} \pm S\bar{x}$)		
ÜRE	Kontrol gr.	10	4,532 0,72 1,62 - 8,01	590,27 82,78 45,39 - 929,4	74,49 17,53 26,71 - 220,7	4	5,748 0,48 4,91 - 7,10	189,45 101,9 8,881 - 482,5	25,22 13,1 1,42 - 62,34	-	- Bu grup tedavi edilmedi -								
	Tedavi gr.	12	3,43 0,37 1,52 - 5,34	336,15 50,21 67,14 - 715,87	58,14 5,0 28,71 - 87,35	10	4,66 0,41 2,63 - 6,98	202,5 81,28 23,35 - 849,1	36,25 10,9 6,34 - 126,43	9	4,05 0,53 1,74 - 7,3	287,75 85,4 46,08 - 681,2	65,03 23,5 16,4 - 242,5						
KREATİNİN	Kontrol gr.	10	59,67 3,91 48,26 - 88,4	1175,7 1221,7 972,4 - 14586	33,76 8,4 4,928 - 106	4	50,38 7,23 35,3 - 63,64	919,3 206,3 565,7 - 1502,8	14,26 1,60 11,65 - 18,9	-	- Bu grup tedavi edilmedi -								
	Tedavi gr.	12	66,7 4,27 40,66 - 86,6	1765,6 328,3 85,7 - 3717,2	16,37 2,4 1,3 - 30,94	10	73,97 8,6 43,0 - 121,9	1165,8 520,9 120,6 - 4309	12,08 4,24 2,17 - 49,94	9	67,41 3,7 54,8 - 84,8	1978,8 730,8 88,4 - 5595,7	18,67 5,74 1,88 - 50,6						
BİLİRUBİN			Serum				Serum				Serum								
			Total ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	Direkt ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	İndirekt ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)		Total ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	Direkt ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	İndirekt ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)		Total ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	Direkt ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)	İndirekt ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)						
	Kontrol gr.	10	7,56 1,86 0,205 - 17,1	2,13 0,73 0 - 7,524	5,43 1,56 0,102 - 15,04	4	281,7 97,5 37,62 - 513	11,32 5,34 5,98 - 27,36	270,39 98,01 31,63 - 507,01	-	- Bu grup tedavi edilmedi -								
	Tedavi gr.	12	9,37 2,32 2,05 - 26,33	2,15 0,52 0 - 4,788	7,22 2,36 0,342 - 23,94	10	26,79 8,5 7,18 - 99,1	10,96 3,02 3,07 - 28,72	16,43 6,35 2,39 - 70,45	9	26,33 8,69 4,78 - 92,16	9,44 3,26 2,39 - 27,53	16,88 6,44 2,39 - 64,6						
GLİKOZ	Kontrol gr.	10	Serum ($\bar{x} \pm S\bar{x}$) 5,656 0,323 4,162 - 7,702			4	Serum ($\bar{x} \pm S\bar{x}$) 6,024 0,48 5,103 - 6,904			-	- Bu grup tedavi edilmedi -								
	Tedavi gr.	12	5,955 0,258 3,963 - 6,818			10	5,036 0,173 4,497 - 6,434			9	4,553 0,219 3,335 - 5,483								
İdrar mikt.	Kontrol gr. (ml)	10	367,5 44,686 235 - 720			4	945 124,93 650 - 1250			-	- Bu grup tedavi edilmedi -								
	Tedavi gr. (ml)	12	627,5 93,128 200 - 1320			10	1632,2 294,15 262 - 2935			9	1293,33 291,6 230 - 2650								
İdrar dansit.	Kontrol gr.	10	1023,2 1,825 1010 - 1030			4	1011,25 1,887 1007 - 1016			-	- Bu grupte tedavi edilmedi -								
	Tedavi gr.	12	1016,5 1,635 1006 - 1023			10	1009 2,481 1001 - 1026			9	1015,66 4,46 1002 - 1040								
Üre= mmol/lit , Kreatinin= micromol/lit, Klirens= ml/dak. , Bilirubin=(serum) micromol/lit, Glikoz= mmol/lit																			

Tablo 11: Kontrol ve tedavi grubu köpeklerin deney öncesi, deneyin 20-60. günlerinde ve tedaviden sonraki idrar bulguları

24 saatlik idrar miktarı (ml)				İdrar dansitesi			İdrar protein			İdrar glikoz		
Deney hayvanı no	Deney öncesi	Deneyin 20-60. günlerinde	Tedaviden sonra	Deney öncesi	Deneyin 20-60. günlerinde	Tedaviden sonra	Deney öncesi	Deneyin 20-60. günlerinde	Tedaviden sonra	Deney öncesi	Deneyin 20-60. günlerinde	Tedaviden sonra
KONTROL GRUBU	1	275	880	-	1030	1016	-	(---)	(---)	-	(---)	(+---)
	2	380	1250	-	1028	1007	-	(---)	(---)	-	(---)	(---)
	3	240	-Bakılamadı- *	-	1024	-Bakılamadı- *	-	(---)	-Bakılamadı- *	-	(---)	-Bakılamadı- *
	4	325	650	-	1026	1012	-	(---)	(---)	-	(---)	(---)
	5	400	1000	-	1026	1010	-	(---)	(+---)	-	(---)	(+---)
	6	235	-Bakılamadı- *	-	1027	-Bakılamadı- *	-	(---)	-Bakılamadı- *	-	(---)	-Bakılamadı- *
	7	290	"	*	1020	"	*	(---)	"	*	(---)	"
	8	720	"	*	1010	"	*	(---)	"	*	(---)	"
	9	380	"	*	1020	"	*	(---)	"	*	(---)	"
	10	430	"	*	1021	"	*	(---)	"	*	(---)	"
TEDAVİ GRUBU	11	660	2105	2650	1016	1002	1002	(---)	(+---)	(+---)	(---)	(---)
	12	240	1695	-Öldü-	1020	1004	-Öldü-	(---)	(---)	-Öldü-	(---)	(+---)
	13	450	262	-Öldü-	1023	1026	-Öldü-	(---)	(+---)	-Öldü-	(---)	(+---)
	14	770	400	1730	1017	1011	1008	(---)	(---)	(---)	(---)	(---)
	15	580	620	2190	1016	1018	1004	(---)	(---)	(---)	(---)	(---)
	16	540	2935	2000	1014	1001	1006	(---)	(---)	(---)	(---)	(---)
	17	560	2065	1110	1020	1003	1010	(---)	(---)	(---)	(---)	(---)
	18	200	2400	790	1022	1007	1014	(---)	(---)	(---)	(---)	(+---)
	19	980	-Bakılamadı- *	230	1006	-Bakılamadı- *	1028	(---)	-Bakılamadı- *	(---)	(---)	-Bakılamadı- *
	20	1320	2420	380	1007	1008	1029	(---)	(---)	(---)	(---)	(---)
	21	880	1420	560	1014	1010	1040	(---)	(---)	(---)	(---)	(---)
			350**			1028**		(---)	* *		(---)	* *
22	350	-Bakılamadı- *	-Öldü-	1023	-Bakılamadı- *	-Öldü-	(---)	-Bakılamadı- *	-Öldü-	(---)	-Bakılamadı- *	

* Kısa süre içinde klinik belirti gösterdikleri veya öldükleri için idrar muayeneleri yapılamadı.

**21 nolu köpeğin kurşun verilisinin 60.gününde idrar bulguları

Tablo 12: Kontrol grubu köpeklerin deney başlamadan önce ve deneyin 30. gününde serum bilirubin, serum ve idrar üre ve kreatinin düzeyleri ile üre ve kreatinin klirensleri.

Deney hayvanı no		Deney öncesi			Deneyin 30. gününde		
		Serum (mmol/lit)	İdrar	Klirens (ml/dak)	Serum (mmol/lit)	İdrar	Klirens (ml/dak)
Ü R E	1	7,26	889,2	53,5	7,10	133,21	14,625
	2	1,62	697,9	220,7	5,79	8,881	1,423
	3	4,05	629,43	63,22	- BAKILAMADI -*		
	4	3,53	732,67	98,61	5,19	482,52	62,34
	5	7,02	814,96	61,17	4,91	133,21	22,5
	6	5,411	563,07	42,03	- BAKILAMADI -*		
	7	8,017	477,25	26,71	- BAKILAMADI -*		
	8	2,131	245,39	81,43	- BAKILAMADI -*		
	9	2,503	293,07	60,03	- BAKILAMADI -*		
	10	3,776	259,79	37,55	- BAKILAMADI -*		
K R E A T İ N İ N		Serum (micromol/lit)	İdrar	Klirens (ml/dak)	Serum (micromol/lit)	İdrar	Klirens (ml/dak)
	1	60,11	14586	106,0	61,88	1502,8	18,94
	2	70,72	5127,2	37,2	63,64	901,68	13,17
	3	60,11	4066,4	27,6	- BAKILAMADI -*		
	4	49,5	2740,4	26,29	40,66	707,2	11,65
	5	53,04	2563,6	25,47	35,36	565,76	13,28
	6	62,76	4031	25,95	- BAKILAMADI -*		
	7	88,4	972,4	4,928	- BAKILAMADI -*		
	8	48,26	1637,6	23,93	- BAKILAMADI -*		
	9	55,25	3718,9	34,53	- BAKILAMADI -*		
10	48,62	2314,3	25,705	- BAKILAMADI -*			
BİLİRUBİN (micromol/lit)		S E R U M			S E R U M		
		Total	Direkt	İndirekt	Total	Direkt	İndirekt
	1	1,71	1,368	0,342	311,2	5,985	305,23
	2	6,84	3,42	3,42	265,0	27,36	237,69
	3	17,1	2,052	15,04	- BAKILAMADI -*		
	4	15,39	3,762	11,62	37,62	5,985	31,63
	5	13,68	7,524	6,156	513,0	5,985	507,01
	6	7,182	0,0	7,182	- BAKILAMADI -*		
	7	6,498	0,0	6,498	- BAKILAMADI -*		
	8	4,446	1,71	2,736	- BAKILAMADI -*		
9	2,565	1,368	1,197	- BAKILAMADI -*			
10	0,205	0,102	0,102	- BAKILAMADI -*			

* Kısa süre içinde klinik belirti gösterdikleri veya öldükleri için bu parametreler bakılmadı.

Tablo 13: Tedavi grubu köpeklerin deney öncesi, deneyin 20-60. günlerinde ve tedaviden sonra serum bilirubin, serum ve idrar üre ve kreatinin değerleri ile klirens düzeyleri

Deney hayvanı no		Deney öncesi			Deneyin 20-60. günlerinde			Tedaviden sonra		
BİLİRUBİN (micromol/lit)		Total	Direkt	İndirekt	Total	Direkt	İndirekt	Total	Direkt	İndirekt
	11	8,379	0,0	8,379	10,77	5,985	4,788	19,15	3,591	15,56
	12	3,43	0,0	3,43	15,56	7,788	10,77	-	ÖLDÜ	-
	13	9,576	3,591	5,985	11,97	4,788	7,182	-	ÖLDÜ	-
	14	10,77	4,788	5,985	26,33	8,379	17,95	27,53	8,379	19,15
	15	11,97	4,788	7,182	28,72	4,788	23,94	26,33	3,591	22,74
	16	23,94	0,0	23,94	99,18	28,72	70,45	92,16	27,53	64,63
	17	26,33	2,394	23,94	16,75	3,078	13,68	15,56	2,394	13,16
	18	3,591	1,197	2,394	17,95	9,576	8,379	8,379	4,788	3,591
	19	5,13	3,028	2,052	-	BAKILAMADI-	-	14,36	7,182	7,182
	20	3,762	3,42	0,342	33,51	28,72	4,788**	28,72	25,13	3,591
	21	3,591	2,394	1,197	7,182	4,788	2,394	4,788	2,394	2,394
	22	2,052	0,239	1,812	7,182*	3,591*	3,591*	-	ÖLDÜ	-
KREATİNİN		Serum (micromol/lit)	İdrar (ml/dak)	Klirens (ml/dak)	Serum (micromol/lit)	İdrar (ml/dak)	Klirens (ml/dak)	Serum (micromol/lit)	İdrar (ml/dak)	Klirens (ml/dak)
	11	83,09	1016,6	8,3	114,92	194,4	2,47	84,86	176,8	3,83
	12	68,95	2881,8	17,06	79,56	602,8	8,95	-	ÖLDÜ	-
	13	65,41	3288,4	28,15	121,99	4309	15,06	-	ÖLDÜ	-
	14	68,06	875,16	9,4	45,96	4199	48,14	54,8	247,5	5,425
	15	76,9	1927,1	15,9	75,14	972,4	8,49	67,18	265,2	6,0
	16	83,09	1573,5	30,94	70,72	318,2	9,17	84,86	88,4	1,88
	17	60,99	1944,8	19,86	83,09	442,0	7,62	61,88	751,4	10,66
	18	40,66	2413,3	21,69	49,94	120,6	4,01	68,95	2154,3	23,12
	19	68,95	861,9	10,3	-	BAKILAMADI-	-	55,16	4826,6	34,91
	20	46,49	602,88	12,4	43,05	379,2	14,78**	60,11	3703,9	31,62
	21	51,27	85,74	1,301	55,16	120,6	2,17	68,95	5595,7	50,6
	22	86,63	3717,2	21,15	65,50*	6634*	49,94*	-	ÖLDÜ	-
ÜR E		Serum (mmol/lit)	İdrar (ml/dak)	Klirens (ml/dak)	Serum (mmol/lit)	İdrar (ml/dak)	Klirens (ml/dak)	Serum (mmol/lit)	İdrar (ml/dak)	Klirens (ml/dak)
	11	3,818	208,0	36,5	4,548	50,49	16,32	3,934	46,08	21,55
	12	4,480	496,3	45,15	4,98	69,73	16,46	-	ÖLDÜ	-
	13	4,581	715,87	87,35	6,98	849,1	51,08	-	ÖLDÜ	-
	14	5,345	421,88	57,76	6,34	413,7	34,38	5,69	113,6	23,95
	15	3,286	343,62	66,35	4,664	180,01	25,33	4,183	111,3	40,48
	16	2,29	250,07	66,87	5,312	116,16	44,57	3,984	125,9	43,9
	17	5,119	431,43	49,64	2,639	232,73	126,43	2,95	271,0	80,54
	18	1,743	384,3	82,02	4,11	28,165	11,37	3,5	78,02	16,49
	19	1,522	128,4	69,53	-	BAKILAMADI-	-	3,23	643,2	79,36
	20	2,241	67,14	28,71	3,42	61,65	30,24**	7,30	519,5	36,47
	21	3,998	268,9	52,52	3,653	23,35	6,34	1,749	681,2	242,55
	22	2,835	317,98	55,29	2,055*	757,4*	3,63*	-	ÖLDÜ	-

* 21 nolu köpeğin kurşun verilisinin 60.gününde kan bilirubin, kreatinin ve üre değerleri.

** 20 nolu köpeğin deneyin 20. gününde serum bilirubin, serum ve idrar üre ve kreatinin değerleri ile klirens düzeyleri.

Tablo 14: Kontrol ve tedavi grubu köpeklerin deney öncesi, deneyin 20 - 60. günlerinde ve tedaviden sonra serum glikoz düzeyleri (mmol/l).

	Deney hayvanı no	Deney öncesi	Deneyin 20 - 60. günlerinde	Tedaviden sonra
KONTROL GRUBU	1	5,230	5,143	- Bu grup tedavi edilmedi -
	2	7,702	6,904	
	3	6,273	- BAKILAMADI -*	
	4	6,466	5,55	
	5	5,790	6,497	
	6	4,995	- BAKILAMADI -*	
	7	5,372	- BAKILAMADI -*	
	8	4,162	- BAKILAMADI -*	
	9	5,974	- BAKILAMADI -*	
	10	4,595	- BAKILAMADI -*	
TEDAVİ GRUBU	11	6,556	4,709	5,136
	12	6,697	4,985	-Öldü-
	13	6,586	4,560	-Öldü-
	14	6,007	4,847	5,108
	15	6,495	4,497	5,483
	16	5,398	4,851	4,525
	17	4,578	5,073	3,335
	18	6,818	6,434	3,912
	19	3,963	- BAKILAMADI -*	4,662
	20	6,202	5,174	4,440
	21	5,785	5,228	4,373
			4,756**	
	22	6,371	- BAKILAMADI -*	-Öldü-

* Kısa süre içinde klinik belirti gösterdikleri veya öldükleri için bu parametreler bakılamadı.

** 21 nolu köpeğin kurşun verilisinin 60. gününde serum glikoz düzeyi.

Tablo 15: Kontrol ve tedavi grubu köpeklerin doku kurşun düzeyleri ve ortalama değerleri (ppm)

KONTROL GRUBU				TEDAVİ GRUBU			
Deney hayvanı no	Doku kurşun düzeyleri (ppm)			Deney hayvanı no	Doku kurşun düzeyleri (ppm)		
	Karaciğer	Böbrek	Beyin		Karaciğer	Böbrek	Beyin
1	9,5	10,05	0,62	11	15,55	6,28	0,92
2	7,73	12,50	0,79	12	74,31	11,31	0,79
3	12,09	7,67	0,65	13	7,84	6,98	0,59
4	76,99	26,89	0,92	14	10,59	4,11	0,43
5	17,48	11,29	0,78	15	10,96	3,78	1,05
6	14,09	19,01	0,64	16	5,04	3,06	0,87
7	28,57	18,60	0,66	17	15,05	6,00	0,46
8	11,66	5,75	0,44	18	10,01	11,99	0,74
9	1,81	1,75	0,00	19	2,35	8,65	1,43
10	3,36	5,52	0,27	20	2,36	2,48	0,60
				21	1,73	1,85	0,19
				22	1,98	9,14	0,40
	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$		$(\bar{x} \pm S\bar{x})$	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$	$(\bar{x} \pm S\bar{x})$
	18,32 6,94	11,9 2,41	0,577 0,08		13,14 5,74	6,303 0,98	0,76 0,09
	1,81 - 76,99	1,75 - 26,89	0 - 0,92		1,73 - 74,31	1,85 - 11,99	0,19 - 1,43

Tablo 16 : Kontrol grubu köpeklerin yaşı, cinsiyeti, klinik belirti gösterdikleri gün ve gözlenen belirtiler

Deney hayvanı no	Cinsiyeti	Yaşı (aylık)	Belirti gösterdiği gün	Klinik bulgu (form)	Klinik durum
1	♀	5	35.	Ensefalopati	Zayıflama, deri kuru, kıllar mat ve karışık, eksitasyon, sürekli havlama, parezis ve genel klonik konvülsiyonlar gözlemlendi. Parezisten 22 saat sonra öldü.
2	♀	"	37.	"	1 nolu deney hayvanına benzer belirtilerden başka şaşılık gözlemlendi ve parezisten 14 saat sonra öldü.
3	♂	4	31.	"	Zayıflama, deri kuru, kıllar mat ve karışık, genel klonik konvülsiyonlar gözlemlendi. Konvülsiyon belirtilerinin ilk gözlemlendiği andan 30 saat sonra öldü.
4	♂	"	34.	"	Zayıflama, deri kuru, kıllar mat ve karışık, eksitasyon, sürekli havlama, parezis, baş ve boyunda titremeler gözlemlendi. Parezisten 22 saat sonra öldü.
5	♀	"	37.	"	1 nolu deney hayvanına benzer belirtiler gözlemlendi ve parezisten 18 saat sonra öldü.
6	♀	"	15.	"	1 nolu deney hayvanına benzer belirtiler gözlemlendi ve parezisten 3 saat sonra öldü.
7	♀	3	28.	Gastrointestinal	Deri kuru, kıllar mat ve karışık, iştahsızlık, kaşeksi, sürekli kusma, şiddetli abdominal sancı ve inleme, halsizlik gözlemlendi. İştahsızlık ve kusma gözlemlendikten 24 saat sonra öldü.
8	♀	6	30.	Ensefalopati	3 nolu deney hayvanına benzer belirtiler gözlemlendi ve konvülsiyon belirtilerinin ilk gözlemlendiği andan 24 saat sonra öldü.
9	♀	3	1.	Ani ölüm	Belirti gözlenmedi.
10	♂	"	9.	"	Belirti gözlenmedi.

Tablo 17: Tedavi grubu köpeklerin klinik belirti gösterdikleri gün, klinik bulgusu, uygulanan tedavi ve tedavi sonrası klinik durumları

Deney hayv. no	Cinsi-yeti	Yaşı (aylık)	Belirti göster. gün	Klinik bulgu (form)	UYGULANAN TEDAVİ						Tedavi sonrası klinik durum
					CaEDTA (gün)	Benerva (uygulama)	Devit-3 (gün)	Ca-glukonat (gün)	Serum (gün)	Rompun	
11	♂	3	29.	Nöyro-muskuler	5	4	4	7	5 (i.v.)	—	Muskuler zayıflık ve halsizlik 2., gaita 7. günde düzeldi; karpal ve tarsal eklemlerdeki bozukluk hafifledi.
12	♀	3	39	Ensefalopati	1	1	1	1	1 (S.C.)	Yapıldı	Tedaviye alındıktan 18 saat sonra şiddetli konvülziyonlar içinde öldü.
13	♀	4	37.	Ensefalopati	1	1	1	1	1 (S.C.)	Yapıldı	Tedaviye alındıktan 20 saat sonra şiddetli konvülziyonlar içinde öldü.
14	♀	4	40	Gastrointestinal	5	4	4	7	3 (i.v.)	—	Kusma ve işt. 2., abdominal duyarlılık, sancı ve halsizlik 5., genel durum ve gaita 7. günde düzeldi.
15	♀	4	36.	Ensefalopati	8	4	4	7	2 (S.C.)	Yapıldı	Eksitasyon ve inkoordinasyon 4., durgunluk hali 10. günde ortadan kalktı. Gaita 6. günde düzeldi.
16	♂	4	37.	Nöyro. ve Ensefalo.	5	4	4	7	2 (S.C.)	Yapıldı	Muskuler zayıflık ve halsizlik 4., baş ve boyundaki titremeler 5., şaşılık 7. günde ortadan kalktı. Sinirlilik ve durgunluk hali devam ediyor. Gaita 6. günde düzeldi.
17	♂	5	33.	Nöyro-muskuler	5	4	4	7	3 (i.v.)	—	Muskuler zayıflık ve halsizlik 6., hafif parapleji 7. günde azaldı, gaita 7. günde düzeldi. Eklemlerde bozukluk hafifledi.
18	♂	6	48.	Gastrointestinal	5	4	4	7	3 (i.v.)	—	İştahsızlık, kusma ve halsizlik 2. günde ortadan kalktı, gaita 9. günde düzeldi.
19	♀	6	13.	Nöyro. ve Ensefalo.	10	8	8	14	3 (S.C.)	Yapıldı	Eksitasyon 1., muskuler zayıflık ve halsizlik 2. günde ortadan kalktı; durgunluk ve eklemlerdeki bozukluk devam ediyor. Gaita 8. günde düzeldi.
20	♀	6	20.	Nöyro-muskuler	5	4	4	7	3 (i.v.)	—	Muskuler zayıflık ve halsizlik 3. günde azaldı, fakat eklemlerdeki bozukluk devam ediyor. Gaita 7. günde düzeldi.
21	♂	7	61.	Nöyro. ve Gastroin.	5	4	4	7	3 (i.v.)	—	İştahsızlık ve kusma 2., muskuler zayıflık, halsizlik ve abdominal duyarlılık 4. günde kayboldu, gaita 10. günde düzeldi.
22	♂	2	14.	Ensefalopati	1	1	1	—	1 (S.C.)	Yapıldı	Tedaviye alındıktan 2 saat sonra şiddetli konvülziyonlar içinde öldü.

6-TARTIŞMA ve SONUÇ

Endüstride yaygın kullanılan kurşun bileşikleriyle doğal zehirlenme olguları genellikle genç köpeklerde bildirilmiştir. Bu hayvanlarda kurşun bileşikleriyle zehirlenmeler daha çok subakut veya kronik seyir göstermiştir (34, 37, 40, 52, 66, 79).

Bazı kaynaklar (21, 29, 52), kronik kurşun zehirlenmesinde zehirlenmenin üç formunun (gastrointestinal, sinirsel, ve nöyromuskuler) ayrı ayrı veya bir arada görülebileceğini bildirmiştir. Biz de genç köpekler (2-8 aylık) üzerinde yaptığımız deneysel kurşun zehirlenmesinde bu üç formun ayrı ayrı veya birarada geliştiğini gözledik.

Kronik kurşun zehirlenmesi beldekleri tüm yönleriyle ortaya çıkmadan önce köpeklerin bazı ön belirtiler gösterdikleri araştırmacılarca (33, 61, 71) bildirilmiştir. Örneğin; Hamir ve ark. (33), deneysel kronik kurşun zehirlenmesinde tüm beldekler henüz ortaya çıkmadan önce deneyin 2. haftasından başlayarak köpeklerin belirgin biçimde canlı ağırlık kaybettiklerini bildirmiştir. Mitema (61), Stowe ve ark. (71, 72)'de, daha az olmak üzere aynı bulguyla karşılaşmıştır. Bu araştırmada köpeklerin % 87'sinde canlı ağırlık ve kondüsyon kaybının gözlenmesi adı geçen araştırmacıların bulgularını destekler niteliktedir.

Deney süresince köpeklerin lenf yumrusu, mukoz ve konjunktivalarının normal bulunması, çoğu araştırmacının (33, 34, 36, 37, 39, 52, 62) bulgularına uygundur.

Kimi kaynaklar (15, 19, 29, 31), insan ve köpeklerin uzun süreli kronik kurşun zehirlenmesi olgularında diş eti üzerinde koyu gri mavi renkte kurşun pervazı görülmesinin patognomik bir beldek gibi kabul edilebileceğini bildirmesine karşın, Stowe ve ark. (71), 12 hafta süreli deneysel, Hamir ve ark. (34, 37, 40, 43), Schalm (69), Zook (84, 86) ve Prescott (66), doğal kurşun

zehirlenmesinde bu bulguyla karşılaşmadıklarını belirtmiştir. Bu araştırmada da hiç bir köpeğin dişeti üzerinde kurşun pervazı olgusu görülmemiştir. Kaynakların (15, 19, 29, 31) bildirdiğine göre, kurşun pervazı kurşun sülfürün diş eti üzerinde çökmesi sonucu görülen bir olgudur. Ağız yoluyla alınmış kurşunun büyük bir kısmı bağırsaklarda kurşun sülfür haline dönüşür. Kurşun sülfür genel olarak bağırsaklardan çok az emilen bir bileşiktir ve çoğu dışkıyla atılır. Az emilen bu bileşiğin diş etleri üzerinde pervaz oluşturabilecek düzeyde birikmesi için uzun süre gerekir. Bu nedenle çoğu kurşun zehirlenmesi olgularında kurşun pervazının görülmemesi olağandır (29).

Kurşunun merkezi sinir sistemi ve ekstraoküler kaslar üzerindeki dejeneratif etkisi sonucu köpeklerin bu kaslarında felç şekillendiği ve körlük görüldüğü bildirilmesine karşın şaşılıktan söz edilmemiştir (29,34,52). Oysa kronik kurşun zehirlenmesinde, 1-3,5 yaşındaki çocuklarda şaşılık görüldüğü Giannattisie ve ark. (28)'ce bildirilmiştir. Bu çalışmada iki köpekte konvülziyon beldekleri ortaya çıkmadan birkaç gün önce, tedaviye cevap veren şaşılık gözlenmiştir. Bu beldek zehirlenmiş her köpekte görülmemekle birlikte zehirlenmeye ilişkin diğer tüm beldeklerin ortaya çıkmasından önce görülmesi önemli sayılabilir.

Araştırmada, köpeklerin vücut sıcaklıkları, nabız ve solunum frekanslarının haftalık ortalamaları arasında kimi zaman istatistikî önem taşıyan farklar bulunmasına karşın, deney süresince köpeklerin adı geçen parametreleri kaynaklarda (1,12,47,51) bildirilmiş normal sınırlar içinde değişmiştir. Bu bulgu, deneysel ve doğal kurşun zehirlenmesi üzerinde çalışmış diğer araştırmacıların (33,37,39,61,68,75) bulgularına uygundur.

Köpeklerin deneysel ve doğal akut kurşun zehirlenmesinde gastrointestinal beldekler kurşun alınmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkmasına karşın (16, 33, 70), kronik zehirlenmelerde gastrointestinal

beldekler, sinirsel ve nöyromuskuler beldeklere göre daha uzun bir süre içinde görüleceği ve kronik zehirlenmenin akut şekle dönüşümü ile akut zehirlenmelerin karıştırılmaması gerektiği bildirilmiştir (29,33,61,71,72). Bu araştırmada kronik zehirlenmenin gastrointestinal beldekleri (iştah kaybı, kusma, aşırı zayıflama, şiddetli abdominal sancı, karnın palpasyonunda ağrı saptanması) en erken bir köpekte deneyin 28. gününde, diğerlerinde 40-61. günler arasında gözlemlendi. Adı geçen beldekler, Hamir (33), Mitema (61), Prescott (66), Stowe ve ark. (71,72)'nin bildirdikleri beldeklere öncelik ve nitelik bakımından büyük ölçüde benzerlik göstermiştir. Fakat gastrointestinal beldeklerin ilk görüldüğü süre yönünden ayrıcalık vardır. Bunun nedeninin zehirlenmede kullanılan kurşun bileşiğinin türü, dozu ve rasyonun özelliğinden kaynaklanması olasıdır. Kronik kurşun zehirlenmesinin gastrointestinal beldekleri, sinirsel ve nöyromuskuler beldeklerine göre daha sonra görülmekle birlikte, dışkıdaki renk ve kıvam (koyu renkte ve yumuşak kıvamda) değişikliği tüm köpeklerde deneyin ilk günlerinde (deneyin 7-10. günlerinde) görülmüştür. Bu bulgu kurşun zehirlenmesine özgü olmamakla birlikte zehirlenmeden kuşkulu olgularda diğer klinik beldeklere önce görülmesi bakımından değerlendirmeye alınabilecek bir değişiklik olarak kabul edilebilir.

Klinik beldek göstermeden kısa süre önce, köpeklerin altısında (% 27,2) polidipsi ve poliüri, birinde (% 4,5) hafif oligoüri saptanmıştır. Polidipsi ve poliüri olgusunu doğal zehirlenmiş köpeklerde Schalm (69) ve Koh (53)'te gözlemiştir. İdrar yapmadaki bu değişiklikler böbreklerin hafif veya orta derecede zarar gördüğünü akla getirebilir.

Kimi kaynaklar (15, 16, 21, 29), kronik kurşun zehirlenmesinde kasların sensorik ve motor sinirlerinin etkilendiğini ve kaslarda romatizma benzeri ağrıların oluştuğunu, motor işlevlerinin bozulduğunu, özellikle ekstensor kasların parezis ve paralizisi sonucu eklemlerde fleksiyon (karpal ve tarsal

eklemleri üzerine basma) ve bazı köpeklerde de parapleji olduğu bildirilmiştir. Biz de, deney köpeklerinin % 27'sinde benzeri bulguların bir kısmını veya tümünü gözledik. Köpeklerin hareket sisteminde dikkati çeken başka bir bozukluk ise antebrahumda eğilme, karpal ve tarsal eklemleri üzerine basmadır. Benzer değişiklikleri Derivax ve Liegeois (21), Hamir (44), Stowe ve ark. (71), Eisenstein ve Kawanoue (23) bildirmiştir.

Köpeklerde kronik kurşun zehirlenmesinin sinirsel beldeklerinin görülmesi pek çok araştırmacı (33,34,39,52,72,85,86) tarafından farklı oranlarda (% 44-76) bildirilmiştir. Bu araştırmada köpeklerin % 59'unda sinirsel beldek görülmüştür. Köpeklerin doğal ve deneysel kurşun zehirlenmesi olgularında sinirsel beldeklerin görülme oranındaki bazı farklılıklar kurşun bileşiğinin türü, miktarı, giriş yolu, ferdi duyarlılık gibi faktörlerden kaynaklanacağı kuşkusuzdur. Nitekim, Hamir (33, 39), Stowe ve ark. (72), deneysel kronik kurşun zehirlenmesi oluşturmak için köpeklere aynı dozda kurşun vermelerine karşın, sinirsel beldekler farklı günlerde oluşmuştur. Bu araştırmada da benzeri bulgular saptanmıştır. Sinirsel beldek gösteren köpeklerin % 84'ünde genel, % 16'sında lokal klonik konvülziyonlar gelişmiştir. Ancak bu köpeklerin % 77'sinin konvülziyon göstermeden kısa bir süre önce eksitasyon gösterdiği dikkati çekmiştir. Kimi araştırmacılar (33,40), deneysel, kimileri de (34,68,69,75) doğal zehirlenmiş köpeklerde benzeri tabloyla karşılaşmıştır. Knecht ve ark. (52), doğal, Mitema ve ark. (61), deneysel zehirlenmiş köpeklerin bazılarında baş ve boyunda tik biçiminde lokal klonik konvülziyonlar gözlediklerini, bazı araştırmacılar (9,33,34,37,66,75), deneysel ve doğal zehirlenmelerde köpeklerin ölmeye önce şiddetli genel klonik konvülziyonlar saptadıklarını bildirmiştir. Bu araştırmada da iki köpeğin baş ve boynunda lokal klonik konvülziyonlar, kontrol grubundan 7 , tedavi grubundan 3 köpeğin ölmeye önce şiddetli klonik konvülziyon göstermesi, yukarıda adı geçen araştırmacıların bulgularına uygundur. Klinik beldekler

belirgin biçimde ortaya çıkmadan önce kısa süreli konvülsiyon beldeklerinin gözlenebileceğini bildiren deneysel ve doğal zehirlenme çalışmaları (33,34,39,40,79) vardır. Hamir ve ark. (39), deneysel, Wardrobe ve Graham (75), doğal zehirlenmiş köpeklerde zehirlenme beldekleri henüz ortaya çıkmadan ölümlerin görülebileceğini bildirmiştir. Biz de iki köpeğin aniden öldüğünü gözledik. Ancak ani ölen köpeklerden birisi deneyin 9. , diğeri ilk gününde ölmüştür. Deneyin ilk gününde ölen köpeğin midesinde bol miktarda naylon parçaları çıkmıştır. 15 günlük gözetim süresince sağlıklı görülen bu köpeğin tek doz kurşun verildikten sonra ölmesi, ölüm nedeninin tek doz kurşundan kaynaklanmış olamayacağını akla getirmiştir.

Bu çalışmada köpeklerin tümünün alyuvar sayısı, mikrohematokrit oranı ve hemoglobin miktarına ait ortalamalar deneyin 4. haftasına dek kaynaklarda (12,16,55,69,80) bildirilmiş normal sınırlar içinde bulunmuştur. Hematolojik ortalamalar deneyin 4. haftasında azalmaya başlamış, 5. haftasında azalma belirginleşmiştir. Bu ortalamalardaki azalmaların belirginleşmesi yaklaşık olarak hayvanlarda klinik beldeklerin ortaya çıktığı zamana rastlamıştır. Ancak, azalmalar kaynaklarda (12,16,55,69,80) bildirilen normal sınırların en alt düzeyinde veya ona yakın bulunması, köpeklerde deneysel ve doğal kurşun zehirlenmesi üzerinde çalışmış araştırmacıların (33,40,52,71,72,77,82) bildirdiklerine uygundur. Deneyin ilk haftasında alyuvar sayısı, mikrohematokrit oran ve hemoglobin miktarında görülen önemsiz artışın kurşunun ilk uygulanmasında R.E.S.'in bir miktar uyarılmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Nitekim, Chisolm (18), White ve McLeod (77), bu tür zehirlerin ilk evrede R.E.S.'i uyardığını ve hem sentezinde rol oynayan enzimlerin, kurşunun düşük konsantrasyonları tarafından aktive edildiğini bildirmiştir. Deneyin 4. ve 5. haftalarından sonra saptanan azalmaların da R.E.S.'in kurşunun yüksek konsantrasyonları tarafından deprese edilmesine bağlı olduğu ileri sürülebilir. Zehirlenmenin bu evresinde klinik beldekler de ortaya çıkmaya

başlamıştır.

Deney köpeklerinin total akyuvar sayıları $4600-19800/\text{mm}^3$ arasında değişmiştir. Bir köpekte normal sınırların biraz üzerinde ($19800/\text{mm}^3$) akyuvar sayılmıştır. Bu bulgu, Zook ve ark. (84)'nin gözlemlerine uygundur. Diğer köpeklerin akyuvar sayıları kaynaklarda bildirilmiş ($12,16,69,80$) normal sınırlar içindedir. Kurşun zehirlenmesi üzerinde çalışmış çoğu araştırmacılar da ($33,40, 52,69,72$) total akyuvar sayılarında normalin dışında bir bulguyla karşılaşmamıştır. Deneyin 4. ve 5. haftasından sonra akyuvar sayısındaki azalma akyuvar sayısında görülmemesi, deney süresince akyuvar rejenerasyonunun fazla etkilenmediğini göstermektedir. Belkide, daha düşük dozlarda daha uzun bir süre kurşun bileşiklerinin alınması akyuvar sayısını da olumsuz yönde etkileyecektir (18,77).

Kronik kurşun zehirlenmesinde akyuvar formülüne bakıldığında, Zook ve ark. (84), zehirlenmiş köpeklerin % 25'inde lenfopeni, % 52 sinde nötrofillerde sola sapma, Milerna ve ark. (61), bant nötrofil oranında dikkate değer artış bulmuştur. Bu araştırmada sadece bir köpekte lenfopeni, köpeklerin % 40'ında bant nötrofillerde sola sapma gözlenmiştir. Rejeneratif sola sapmadaki bu artış kurşunun kemik iliğindeki eritroid hücreler üzerine doğrudan etkisi, segment nötrofillerin olgunlaşması ve kan dolaşımına salıverilmesini azaltarak bant nötrofil sayısının rölatif artışından kaynaklanmaktadır (61). Deney süresince eozinofil, monosit ve bazofil oranlarında tablolarda görüldüğü gibi, bazı artış ve azalmalar görülmekle birlikte kaynaklarda ($12,16,55,69,80$) köpekler için bildirilmiş normal sınırlar içinde değişmiştir. Benzeri bulgular, köpeklerin kronik kurşun zehirlenmesine ilişkin kaynaklarda da ($40,52,69$) bildirilmiştir.

Bazı kaynaklar (9,27,70,71,84), kronik kurşun zehirlenmesinde anemi tablosunun gelişmesine bakılmaksızın bazofilik granüllü ve çekirdekli akyuvarların görüldüğünü bildirmesine karşın, bazıları da ($40,52,54,59,72$)

böyle bir olguyu doğrulamamıştır. Bu çalışmada da belirgin anemili bir köpek dahil deney hayvanlarının hiç birinin frotisinde bazofilik granüllü ve çekirdekli alyuvarlar görülmemiştir.

Zook (84), Schalm (69), Hamir ve ark. (39), köpeklerin kronik kurşun zehirlenmesinde alyuvar çökme hızını normal sınırlar içinde bulmuştur. Biz de köpeklerin % 96'sında alyuvar çökme hızlarını, adı geçen araştırmacıların bulgularına benzer saptadık. Sadece bir köpekte klinik beldekler görülmeden 1 hafta önce alyuvar çökme hızı artmıştır. Bu köpekte alyuvar sayısı, mikrohematokrit oranı ve hemoglobinin miktarında düşme saptanmıştır. Deney öncesine göre klinik belde göstermeden birkaç gün önce anemik tablo gösteren bu köpeğin diğer köpeklere göre kurşun klorürden daha fazla zarar gördüğü, dolayısıyla kurşun zehirlenmesinde ferdi duyarlılığın hematolojik tablo üzerinde de etkili bulunduğu düşünülebilir.

Koh (53) ve Schalm (69), doğal zehirlenmiş köpeklerde dikkati çeken diğer bir bulgunun da polidipsi ve poliüri olduğunu yazmıştır. Bu çalışmada da köpeklerin % 27,2'sinde polidipsi ve poliüri olgusuyla karşılaşmıştır. Polidipsi ve poliüri köpeklerin dışındaki diğer köpeklerin (13 nolu köpek hariç) günlük idrar miktarları, kaynaklarda (8,12,49) bildirilmiş normal veya normal sınırların en üst düzeyinde bulunmuştur. Bu bulgulardan anlaşılabileceği üzere kronik kurşun zehirlenmesinde böbreklerin aynı oranda etkilenmesi söz konusu değildir. Nitekim, histopatolojik bakıda proksimal tubulus epitel yıkımı her hayvanda aynı şiddette görülmemiştir. Proksimal tubuluslarında ileri derecede yıkım görülmüş köpeklerde poliürinin gelişeceği kuşkusuzdur. Çünkü; su (7/8'i) ve diğer pekçok metabolit ve elektrolitin reabsorbsiyonu proksimal tubuluslarda gerçekleşir. Reabsorbsiyon yeterince olmazsa filtratla atılan su miktarı artar. Poliüri görülür. Buna paralel idrar dansitesi, içerdiği üre, kreatinin miktarları düşer, klirens azalır (63). Bu çalışmada köpeklerin % 27,2'sinde gözlenen poliüriyle birlikte idrarda üre, kreatinin ve

klirens düzeyleri, kalan (%37,2) diğer köpeklerinki ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmıştır. Fazla dikkat çekici olmasa da, günlük idrar miktarı kaynaklarda (8,12,49) bildirilen normal sınırların üst düzeyinde bulunan diğer köpeklerin idrarında da üre, kreatinin ve klirens düzeyleri azalmıştır. Oysa, tüm köpeklerin kan serumundaki üre ve kreatinin miktarlarında normal düzeylerin üzerinde önemli bir artma saptanmamıştır. Bu bulgular, kimi araştırmacıların (52,56,77,84,86) bildirdiklerini destekler niteliktedir. Kanımızca poliüri ve günlük toplam idrar miktarı normalin üst sınırında bulunan köpeklerin glomerular filtrasyon yeteneği (klirens) aksamamasına karşın proksimal tubulus epitellerinde yıkım nedeniyle su reabsorbsiyonun azalması tubuler filtrata geçmiş bulunan üre ve kreatinin gibi metabolitlerin idrardaki konsantrasyonunu düşürmüş, kandaki düzeylerinin normal sınırlar içinde kalmasına neden olmuştur. Başka bir deyişle klirensin düşmesi, glomerular filtrasyon yeteneğinin azalmasından değil, tubuler filtrattaki klirensi hesaplanmış metabolitlerin konsantrasyonun rölatif olarak azalmasından kaynaklandığı söylenebilir. Fakat bir köpekte oligoüri olgusu ile karşılaşmış ve idrarın kalitatif muayenesinde glikoz, protein, kantitatif muayenesinde üre, kreatinin miktarı artmış, klirens düşmüştür. Öte yandan bu metabolitlerin (üre, kreatinin) kan serumundaki düzeyleri yükselmiştir. Bu köpeğin böbreğinin histopatolojik bakışında proksimal tubuluslar hariç tüm nefron sisteminde dikkate değer bir bozukluğun görülmemesine karşın klirensin düşmesinin glomerular filtrasyon yeteneğinin azalmasından kaynaklandığı ileri sürülebilir.

Araştırmacılar (56, 69, 86), köpeklerin kronik kurşun zehirlenmesinde serum bilirubin değerlerini normal sınırlar içinde bulmuştur. Oysa bu çalışmada direkt, indirekt veya her ikisinin birden, kaynaklarda (8,12,49,51) bildirilmiş normal sınırların en üst düzeyinde veya bundan bir miktar daha fazla değerler elde edilmiştir. Hatta bir köpekte (16 nolu) indirekt, direkt ve

total bilirubin düzeyleri normal ortalamanın 5 katı artmıştır. Kurşunla zehirlenmiş köpeklerin serum bilirubin değerlerindeki bu artışlar kimi araştırmacıların (15,16,19,71,74,78) bildirdiğini destekler niteliktedir. Çünkü kurşun büyük ölçüde alyuvarlar tarafından taşınır, hücre zarının dayanıklılığını ve alyuvarların dolaşımında kalma sürelerini azaltır, zehirlenmenin ileri evresinde hemolize yol açar. Öte yandan karaciğer parankim dokusunun yıkımına yol açarak hepatotoksik ikterusun gelişmesine neden olur. Kurşun bu zararlarının yanı sıra safra akışının aksamasına neden olabilir. İndirekt bilirubin artışının; köpeklerde hemoglobini oluşturmayacak düzeyde hemolizden veya dolaşımdan erken uzaklaştırılmış çok sayıdaki alyuvarın R.E.S.'te fazla miktarda parçalanmasından ve karaciğer hücrelerinde indirekt bilirubini konjuge (direkt) bilirubine dönüştürecek enzimlerin olumsuz yönde etkilenmesinden kaynaklanması olasıdır (78). Bazı köpeklerde direkt ve total bilirubin düzeylerindeki artış dikkat çekici bulunmuştur. Köpeklerin otopsisinde safra kesesinin dolgun, papilla waterinin ödemli görülmesi, bir dereceye kadar safra akışının engellendiğini akla getirmiştir. Sadece bu olgu bile total ve direkt bilirubin artışına neden olabilir.

Serum glikoz değerlerinin deneyin 20-60. günleri arasında bir miktar azalma göstermesine rağmen deney süresince kaynaklarda (8,49,51) bildirilmiş normal sınırlar içinde bulunması, Zook (86), Kowalczyk (56), Knecht ve ark. (52)'nin kronik kurşun zehirlenmesinde köpeklerde bildirdiği bulgulara uygundur.

Deney süresince ani ölen iki köpeğin dışında, klinik beldek gösterdikten sonra ölen kontrol grubu köpeklerin karaciğerinde ve böbreğinde sırasıyla 7 ve 5 ppm'den fazla kurşun saptanması, bazı araştırmacıların (22,33,36,40,85) kronik kurşun zehirlenmesi beldekleri gösteren köpeklerin karaciğer ve böbrek dokusunda 5 ppm'den fazla kurşun ölçülmesinin, bu zehirlenmenin

postmortem tanısı için yeterli olacağı görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte 9 kez kurşun verildikten sonra klinik beldek göstermeden ölen bir köpeğin karaciğer dokusunda ölçülmüş kurşun miktarı Zook (86)'a göre şüpheli, fakat aynı köpeğin böbrek dokusunda postmortem tanı için yeterli kurşun ölçülmüştür. Tek doz kurşun alıp ölmüş köpeğin karaciğer dokusunda normal, böbrek dokusunda ise normalin üst düzeyinde kurşun saptanmıştır. Bu iki köpeğe ilişkin bulgular araştırmacıların (9,29,56,74,86) düşük dozlarda alınan kurşunun dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmesi için sürekli alınması gerektiği görüşünü doğrulamaktadır. Hamir ve ark. (33)'in subklinik kurşun zehirlenmesi oluşturulmuş köpeklerin homojenize beyin dokusunda bildirdikleri kurşun düzeyleri, tek doz kurşun verildikten sonra ölen köpeğin dışındaki tüm köpeklerin beyin dokularında saptanmıştır. Oysa aynı araştırmacıların (33,39), diğer çalışmalarında ensefalopati beldekleri gösteren köpeklerin beyin dokusunda buldukları 3 ppm'lik kurşun düzeyi, bu çalışmada sinirsel beldek gösteren kontrol grubu köpeklerin hiçbirinde ölçülmemiştir. Kanımızca bunun nedeni, araştırmacıların deney süresince köpeklere verdikleri rasyonun kalsiyumca yetersiz olmasıdır. Çünkü kurşun kan yoluyla beyne kalsiyumla yarışmalı olarak geçer (33,39,71,74).

Kronik kurşun zehirlenmesinden ölmüş köpeklerde daha şiddetli olmak üzere, tüm köpeklerin otopsinde araştırmacıların (16,27,52,58,66) bildirdikleri; hemorajik gastroenteritis, böbreklerde fokal hemorajik odaklar, meninks damarlarında konjesyon, kemiklerde eğilme, akciğer hiperemisi beldeklerinin tümü veya bir kısmı bu çalışmanın bulgular bölümünde belirtilmiş sayılardaki köpeklerde görüldü. Bunlara ek olarak köpeklerin bazılarında safra kesesi dolgun, papilla wateri ödemli bulunmuştur. Yukarıda adı geçen otopsi bulgularına karşın bazı araştırmacıların (2,16,19,27) bildirdiği, beyin ödemi, akciğer ödemi, ösofagusta genişleme, kemiklerde kolay kırılma olguları saptanamamıştır.

Köpeklerin kronik kurşun zehirlenmesinde bazı araştırmacıların (37,39,70,71,78) karaciğer için bildirdiği sellüler ve nukleer hipertrofi, yağ infiltrasyonu, hidropik dejenerasyon, beyin için de nöyonların vakuolizasyonu, proliferatif vasküler değişiklikler, vaskularizasyon, mononukleer hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik bulguların hiçbirini araştırma köpeklerin karaciğer ve beyin dokularında gözlenmemiştir. Kimi araştırmacıların (37,39,70,71,78), kronik kurşun zehirlenmesinden ölmüş köpeklerin karaciğer ve beyin dokusunda gözledikleri lezyonların bu araştırma köpeklerinin adı geçen dokularında görülmemesi, belki de hayvanlara verilen rasyonun özelliğinden kaynaklanabilir. Çünkü, Stowe ve ark. (72)'nin köpeklerde yaptıkları deneysel çalışmada, yağdan zengin, kalsiyumdan fakir diyetle beslenen köpeklerin karaciğer ve beyin dokularının kurşundan fazla etkilendiğini, normal düzeylerde yağ ve kalsiyum içeren diyetle beslenen köpeklerin adı geçen organlarında histopatolojik lezyon oluşmadığını ortaya koymuştur. Ancak bu zehirlenmede böbrek dokusu için bildirilmiş (22,70,71,78) fokal epitel nekroz bulgusuna araştırma köpeklerin tümünde, tubulus epitel hücrelerinde inklusyon cisimciğine sadece bir köpekte rastlanmıştır. Araştırma köpeklerin sadece böbrek dokusunda histopatolojik lezyona rastlanmış olması, Casarett ve Doull (15) 'un genç hayvanların böbreklerinin erişkinlere göre daha erken etkilendiği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca, kronik kurşun zehirlenmesinden ölmüş köpeklerin tümünde intranukleer inklusyonların görülmemesiyle de, kimi araştırmacıların (9,34,36,45,56,71,84) her kurşun zehirlenmesi olgusunda bu inklusyonların görülmeyeceği görüşünü desteklemektedir.

Mitema ve ark. (61), deneysel kurşun zehirlenmesi oluşturduğu köpeklerden gastrointestinal beldek gösterenlerin 5 günlük CaNa_2EDTA tedavisi ile bu beldeklerin 7. günde, Prescott (66), Knecht ve ark. (52), doğal

zehirlenmiş ve zehirlenmenin sinirsel ve gastrointestinal beldeklerini gösteren köpeklerin sadece CaNa_2EDTA tedavisinden sonra gastrointestinal forma ait beldeklerin ortalama bir haftalık süre içinde iyileştikleri bildirmiştir. Tablo 17'de gösterildiği gibi, bu çalışmada uygulanan tedavi ile gastrointestinal beldek gösteren 2, gastrointestinal ve nöyromuskuler beldek gösteren 1 köpeğin sindirim sistemine ilişkin beldekleri yaklaşık 7 gün içinde iyileşmiştir. Nöyromuskuler form gösteren 6 köpeğin muskuler zayıflık ve halsizlik, birinde hafif parapleji beldeklerinin tedavi sonunda iyileştiği, buna karşın bu köpeklerin dörtünde karpal ve tarsal eklemleri üzerine basma olgusu ve antebrahium'da eğilmelerin tedaviye karşın iyileşmemesi, Goodman ve Gilman (29)'ın kronik kurşun zehirlenmesinde kemiklerde bildirdiği kalıcı değişikliklerin iyileştirilmesinin mümkün olmadığı görüşünü desteklemiştir.

Kronik kurşun zehirlenmesinin hafif sinirsel (ensefalopati) beldeklerini gösteren köpeklerde iyileşme şansının Knecht ve ark. (52) % 85, Hamir ve ark. (40) % 80 bulmasına karşın, Davis (20) ve Zook (86) şiddetli ensefalopati belirtisi gösteren köpeklerin tedavi şansının hemen hiç bulunmadığını belirtmiştir. Bu çalışmada da hafif sinirsel beldek göstene 3 köpeğin tedaviye kısa süre içinde cevap vermesine karşın şiddetli sinirsel beldek gösteren diğer 3 köpeğin tüm tedavi çabalarına rağmen öldüğü görülmüştür.

Deneyin 4-5. haftalarında alyuvar sayısı, mikrohematokrit oran ve hemoglobin miktarlarında dikkati çeken azalmaların tedaviden sonra önemli ölçüde iyileşmesi, Davis (20) ve Zook (86)'un köpeklerin kurşun zehirlenmesinde B_1 vitamini ile CaNa_2EDTA 'nın birlikte uygulanması halinde kurşunun hem sentezi ve alyuvar yıkımı üzerindeki olumsuz etkisini azalttığı görüşünü desteklediği kanısındayız. Ayrıca Kao ve Forbes (50), Flora ve ark. (25) ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmaların sonuçları da yukarıdaki görüşler doğrultusundadır.

Tedaviden sonra günlük idrar miktarı, idrar dansitesi, serum ve idrar Üre ve kreatinin değerleri ile bu metabolitlerin klirens düzeylerinin köpeklerin çoğunda normale yakın bulunması CaNa_2EDTA tedavisi ile böbrek dokusundan önemli ölçüde kurşunun uzaklaştırılmasıyla ilişkili olabileceği düşünülebilir. Çünkü tedavi grubu köpeklerin böbrek dokularında kontrol grubu köpeklerinkinden istatistiki önem taşıyan derecede daha az kurşun saptanmıştır. Buna ek olarak tedavi grubundaki köpeklerin böbreklerinin histopatolojik bakışında proksimal tubuluslardaki yıkım kontrol grubundan daha azdır. Ancak adı geçen parametrelerdeki bu iyileşmeler tedavi grubu köpeklerin tümünü kapsamamıştır. Tedaviye rağmen iki köpekte benzer iyileşmenin sağlanmaması, köpeklerin zehirlenmeden farklı derecede etkilendiğini kanıtlamıştır. Bu iki köpeğe ait yukarıda adı geçen parametrelerin ve serum bilirubin düzeyi artmış glikoz düzeyi azalmış köpeklerin tedaviye rağmen tedavi öncesi düzeyini koruması veya daha da azalması, kimi araştırmacıların (13,24,25,78) kronik kurşun zehirlenmeli köpeklerin bazı biyokimyasal parametrelerine ait değişikliklerin iyileşmesinin uzun zaman alacağı görüşüne uygundur.

Araştırmacılar (16,27,40,53), CaNa_2EDTA 'nın yumuşak dokularda birikmiş kurşunu uzaklaştıracağını bildirmiş, bazı araştırmacılar da (20,24,25) CaNa_2EDTA ile B₁ vitaminin birlikte uygulanması halinde karaciğer ve böbrek dokusundaki kurşun miktarının daha fazla azalacağını ileri sürmüştür. Nitekim, bu araştırmada da tedavi grubu köpeklerin karaciğer ve böbrek dokusundaki kurşun miktarları kontrol grubu köpeklerinkinden daha azdır, özellikle böbrek dokusundaki kurşun miktarındaki azalma önem taşıyacak düzeyde bulunmuştur.

Araştırmacılar (20,29,31,43,61), kronik kurşun zehirlenmesinde yumuşak dokularda birikmiş kurşunun tedavi ile dokulardan uzaklaştırılmasının

yanısıra kemiklerde birikmiş kurşunun yeniden bu dokulara dağıldığını bildirmiştir. Bu çalışmada, karaciğer ve böbrek dokusundaki kurşun düzeylerinde belirli miktarlarda azalma saptanmakla birlikte tedaviden sonraki gözetim süresi içinde kemik dokusundan yumuşak dokulara kurşun taşınmasından ötürü belki de adı geçen dokularda daha az düzeyde kurşun saptanması gerekirken bulgular bölümünde belirtilen düzeylerde kurşun ölçülmüştür.

Kontrol ve tedavi grubu köpeklerin beyin dokularındaki kurşun ortalamaları arasında önemli bir farkın bulunmaması, Davis (20), Goodman ve Gilman (29)'ın CaNa_2EDTA 'nın iyonik yapısından dolayı beyin dokusuna geçerek kurşunu yavaş uzaklaştırdığı görüşünü desteklemektedir.

Sonuç olarak, kurşun klorürle deneysel kronik zehirlenme oluşturulmuş köpeklerde bu zehirlenmenin başta sinirsel formu olmak üzere her üç klinik formu da gözlenmiştir. Bu üç forma ait klinik beldekler çoğu araştırmacının bildirdiği ile büyük ölçüde benzerlik göstermiştir. Bunlardan farklı olarak 2 köpekte şaşılık, 4 köpekte uzun kemiklerde dışa doğru eğilme dikkati çekmiştir.

Köpeklerin çoğunun alyuvar sayısı, mikrohematokrit oranı ve hemoglobin miktarı klinik beldeklerin ortaya çıkmasına yakın azalma eğilimi göstermiştir. Bazı köpeklerde bant nötrofil sayısı artmıştır. Köpeklerin çoğunda günlük idrar miktarı artmış, idrardaki üre, kreatinin miktarı ile adı geçen metabolitlerin klirensi azalmıştır. Oysa bu metabolitlerin serum değerleri değişmemiştir. Köpeklerin bazılarında serum bilirubin değerleri artmış, glikoz değerleri azalmıştır. Bu hematolojik ve biyokimyasal bulgular kronik kurşun zehirlenmesine özgü değildir. Ancak zehirlenmeden kuşkulu köpeklerin tanısında klinik bulgulara bir ölçüde destek sağlayabilecek niteliktedir.

Kurşun zehirlenmesinin ölüm sonrası tamsında öncelikle karaciğer ve böbrek dokusunda kurşun miktarlarının ölçülmesinin, aynı dokuların histopatolojik muayenesine göre daha çok önem taşıdığı doğrulanmıştır.

Kronik zehirlenmesinin tedavisinde bazı köpeklerde gözlenen kemiklerdeki eğilme ve eklemlerdeki fleksiyonun iyileşmediği, özellikle şiddetli sinirsel beldek gösteren köpeklerin tedavi şansının bulunmadığı görülmüştür. Bu araştırmaya göre, tedavinin başarısının büyük ölçüde erken tanıya bağlı olduğu, bu yolla kalıcı bozuklukların gelişmesinin önleneceği ve mortalitenin düşürüleceği kanısındayız.

7 - ÖZET

1)-Bu çalışma, köpeklerde kronik kurşun zehirlenmesini deneysel koşullarda oluşturmak, bazı hematolojik ve biyokimyasal değişiklikleri gözden geçirmek, karaciğer, böbrek ve beyin dokusundaki kurşun miktarını saptamak ve CaNa_2EDTA ile birlikte destek tedavinin başarısını ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

2)-Araştırmada 2-7 aylık 22 adet köpek kullanılmıştır. Köpekler deney süresince kafeslerde tutulmuş, mezbahadan sağlanan sakatatla beslenmiştir. Kronik kurşun zehirlenmesini oluşturmak için her gün kg canlı ağırlığa 10 mg kurşun klorür eriyiği içirilmiştir. Kronik zehirlenme beldekleri gösteren veya göstermeden ölen köpeklerden 10 tanesi kontrol grubunu oluşturmuş, bu hayvanlara herhangi bir tedavi denemesi yapılmamış, ölüme bırakılmıştır. 12 köpek klinik beldek gösterdikten sonra tedaviye alınmış, tedavi bitiminden sonra 15 gün süreyle gözetim altında tutulmuş ve bu sürenin sonunda öldürülmüştür.

Köpeklerin klinik, hemotolojik ve biyokimyasal bulguları deneye başlamadan önce, deney süresince ve tedaviden sonra saptanmıştır.

Kontrol grubundaki köpekler öldükten, tedavi grubundaki köpekler gözetim süresi bitiminde öldürüldükten sonra otopsileri yapılmış, histopatolojik muayene ve doku kurşun düzeylerinin ölçülmesi için karaciğer, böbrek ve beyin örnekleri alınmıştır.

Tedavi grubundaki köpeklerin tedavisinde CaNa_2EDTA , B_1 ve D_3 vitaminleri, kalsiyum glukonat, %5 dekstroz içinde Laklatlı Ringer eriyiği ve xylazin hidroklorid kullanılmıştır. Bu ilaçlar köpekler klinik beldek gösterdikleri zaman uygulanmaya başlanmış, klinik ve klinik patolojik bulguların iyileşme durumuna göre uygulama 1-2 hafta devam etmiştir.

3)-İki köpek deneyin 1 ve 9. gününde klinik beldek göstermeden

ölmüştür. Diğer köpeklerin tümü deneyin 1. haftasından başlayarak koyu renkte ve şekilsiz dışkı çıkarmaya, canlı ağırlık kaybetmeye başlamıştır. Klinik beldeklerin görülmesinden kısa bir süre önce bu köpeklerin derisinin kuru, kıllarının mat ve karışık olduğu dikkati çekmiştir. Zehirlenmeye ilişkin tüm klinik beldekler ortaya çıkmadan önce gözlenmiş diğer beldekler, iki köpekte şaşılık, 6 köpekte polidipsi ve poliüridir. Zehirlenmenin bu evresinde diğer klinik beldekler normal bulunmuştur.

Deney köpeklerin % 18,1'inde zehirlenmenin gastrointestinal beldekleri (iştahsızlık, kusma, zayıflama, halsizlik, abdominal sancı ve duyarlılık) kronik kurşun zehirlenmesinin sinirsel ve nöyromuskuler beldeklerine göre daha geç sürede ortaya çıkmıştır. Nöyromuskuler beldekler (kaslarda zayıflık, yürümeye güçlük, karpal ve tarsal eklemleri üzerine basma ve antebrachiumda eğilme) %27,2'sinde, sinirsel beldeklerden genel klonik konvülziyonlar %50'sinde, lokal klonik konvülziyonlar %9'unda gözlenmiştir. Nöyromuskuler ve sinirsel beldekler köpeklerin çoğunda aynı zamanda ortaya çıkmıştır. Köpeklerin bazılarında bu beldeklere daha sonra gastrointestinal beldekler eklenmiştir.

4)- Köpeklerin % 77,2'sinde total alyuvar sayısı, hemoglobin miktarı ve mikrohematokrit oranı klinik beldek gösterdikleri haftalarda kaynaklarda bildirilmiş normal değerlerin minimum sınırında bulunmuştur. Tedavi grubu köpeklerin bu parametreleri tedaviden sonra yeniden deney öncesindeki düzeylerine ulaşmıştır.

Köpeklerin % 54,5'inin bant nötrofil oranları zehirlenmenin klinik beldeklerinin görülmesiyle birlikte önemli bir artış göstermiş, bu artış tedaviden sonra da devam etmiştir.

5)-Kronik kurşun zehirlenmesinin klinik beldekleri görülmeden 1-18 gün önce köpeklerin %41'inin günlük idrar miktarları kaynaklarda bildirilmiş maksimum sınırlarda ve daha fazla artmış, idrar dansitesi, idrarda üre ve

kreatinin değerleri ile klirens düzeyleri azalmıştır. Kan serumundaki üre ve kreatinin değerleri normal sınırlar içinde bulunmuştur. Bununla birlikte günlük idrar miktarı belirgin biçimde azalan bir köpeğin idrar dansitesi , idrardaki üre ve kreatinin düzeyleri artmış, klirensi azalmıştır. Aynı köpeğin kan serumunda üre ve kreatinin düzeyleri diğerlerine göre fazla bulunmuştur. Bu köpekte proteinüri ve glikozüri saptanmıştır. Günlük idrar miktarı artan köpeklerin  ogunun idrar bulguları tedaviden sonra yeniden deney öncesi düzeylerine yaklaşmıştır. Oligo rili köpek tedaviye rağmen ölmüştür.

Köpeklerin % 31,8'inin serum bilirubin değerleri klinik beldekler görülmeden 1-18 gün önce önemli artış göstermiş, bu artış tedaviden sonra da devam etmiştir.

Kontrol grubu köpeklerin serum glikoz değerlerinde deneyin 30. gününde önemsiz bir artış bulunmasına karşın, tedavi grubu köpeklerin glikoz değerleri klinik belirti görülmeden 1-18 gün önce azalmış ,bu azalma tedaviden sonra da devam etmiştir.

Deneyin 1. ve 9. gününde klinik beldek göstermeksizin ölen iki köpeğin karaciğer, böbrek ve beyin dokularında ölçülen kurşun düzeyleri, sırasıyla 1,61 ve 3.36 ppm, 1,75 ve 5,52 ppm ve 0,0 ve 0,27 ppm'dir. Klinik belirti gösterdikten sonra ölen diğer kontrol grubu köpeklerin karaciğer, böbrek ve beyin dokularında sırasıyla 7, 5 ve 0,44 ppm'den daha fazla kurşun ölçülmüştür. Tedavi edilmiş köpeklerin karaciğer ve böbrek dokularında kontrol grubundakilerden daha az kurşun  l  lmesine karşın , beyin dokularında daha fazla kurşun bulunmuştur.

6)- Köpeklerin otopsisinde gözlenen başlıca makroskopik bulgular şunlardır; genel zayıflama, deri kuru, kıllar mat ve karışık , antebrahium'da eğilme , hemorajik gastroenteritis , papilla wateride daralma, safra kesesinde dolgunluk, akciğer hiperamisi, böbrek üzerinde yüzlek hemorajik odaklar ve meninks damarlarında konjesyondur.

Karaciğer ve beyin dokusunun histopatolojik bakışında çok önemli bir lezyon görülmemekle birlikte , böbrek dokusunda kanamalar, proksimal tubulus epitel hücrelerinde dökülmeler ve bu hücrelerde dejenerasyon ve nekroz görülmüştür.

Otopsi ve histopatolojik lezyonlar kontrol grubu köpeklerinde tedavi grubu köpeklerinkinden daha yaygın ve şiddetli olduğu dikkati çekmiştir.

7)- Zehirlenmenin gastrointestinal formunu gösteren 3 köpek 7 günlük tedavi sonunda iyileşmiştir. Nöyromuskuler form gösteren 6 köpeğin muskuler zayıflık ve halsizlik belirtileri iyileşmesine karşın, karpal ve tarsal eklemleri üzerine basma ve antebrachiumda eğilme gösteren 4 köpeğin bu beldekleri iyileşmemiştir. Hafif derecede sinirsel beldek gösteren 3 köpeğin bu beldekleri tedaviden sonra kısa sürede ortadan kalkmasına karşın, şiddetli sinirsel beldek gösteren diğer 3 köpek 2-20 saat içinde ölmüştür.

8)- Sonuç olarak; kronik kurşun zehirlenmesinin tanısında, klinik beldeklerle birlikte bazı hematolojik ve biyokimyasal bulguların birarada değerlendirilmesi yararlı bulunmuştur. Ayrıca, klinik ve klinik patolojik bulguların gelişmesinde ferdi duyarlılığın etkin rol oynadığı dikkati çekmiştir.

Zehirlenmenin ölüm sonrası tanısında karaciğer ve böbrek dokusundaki kurşun düzeylerinin ölçülmesi ve böbreğin histopatolojik bakışının önem taşıdığı saptanmıştır.

Tedavinin başarısında erken tanının önemli olduğu, gecikmiş olgularda bazı klinik patolojik bozuklukların geç düzeldiği veya hiç düzelmediği görülmüştür.

8 - SUMMARY

CLINICAL INVESTIGATIONS ON EXPERIMENTAL LEAD POISONING AND ITS TREATMENT IN DOGS

1)_ This study was carried out to produce chronic lead poisoning in dogs as an experimental, to review certain hematological and biochemical alterations, to determine the lead levels in the liver, kidney and brain tissues and the efficiency of the combination of CaNa_2EDTA and supportive treatment.

2)_ Twenty two dogs, aged between 2 and 7 months, were used in this research. The dogs were kept in cages during the experiment and fed on supply from the slaughterhouse. Lead chloride solution was drunk to the dogs at a rate of 10 mg/kg (body weight) / day to produce chronic lead poisoning. The control group was 10 dogs which showed clinical signs or died without clinical signs. No treatment was applied to these animals, on the contrary they were left to die. 12 dogs were treated after showing clinical signs of chronic lead poisoning . They were kept under observation 15 days after the end of the treatment and were killed at the end of this period.

The clinical, hematological and biochemical findings of the dogs were determined before and during the experiment, and after treatment.

The necropsie was carried out after the death of the dogs in the control group and at the end of the observation period of the dogs in cure group, then liver, kidney and brain samples were collected from these animals for histopathological examination and lead determination.

In the treatment of dogs in the cure group; CaNa_2EDTA , vit B_1 and D_3 , calcium gluconate, lactated Ringer's solution with 5% dextrose and xylazine hydrochloride were used. These drugs were given when the dogs showed typical clinical signs of chronic lead poisoning. The application continued one

or two weeks according to the recovery from clinical and clinical pathological signs.

3)- Two dogs died from lead poisoning without clinical signs of chronic lead poisoning on day 1 and 9 of the experiment. All the other dogs began producing dark and shapeless feces and losing body weight from the first week of the experiment. A short time before showing clinical signs, the skin of the dogs was dry and their hair was dull and indisorder. Before all the clinical signs of poisoning appeared other signs were observed : strabismus in two dogs and polydipsie and polyurie in six dogs. However, the other clinical signs were found within the normal limits in this period of poisoning.

The gastrointestinal signs of poisoning (anorexie, vomiting, weakness, exhaustion, abdominal pain and sensitivity) were observed in the 18.1 % of the dogs, and these signs appeared later than the neuromuscular and nervous signs of poisoning. The neuromuscular signs (muscular weakness, difficulty in movement, continual stance on carpal and tarsal joints and bent foreleg) were observed in the 27.7 %. The nervous signs consisted of general and local clonic convulsions were observed in the 50% and 9 % ,respectively. Generally, neuromuscular and nervous signs were appeared at the same time in the most of the dogs. Afterwards , some of the dogs showed these signs in addition to gastrointestinal signs.

4)- The erythrocyte counts, hemoglobin content and hematocrite values of 77.2 % of dogs decreased at the minimal limits of normal given in the literature , in weeks when dogs showed clinical signs of poisoning. After treatment , these parameters of the dogs in the cure group increased to pre-experimental levels.

The band neutrophyle rates of 54.5 of the dogs increased singnificantly when the dogs showed clinical signs of poisoning and this increase also continued after the treatment.

5)-Between 1 and 18 days before showing clinical signs of chronic lead poisoning , 41% of the dogs had daily urine amounts that were at or above the maximum levels given in the literature. Urine densities , urea and creatinine levels per liter of urine , as well as clirenses of these metabolits decreased .Serum urea and creatinine levels of the dogs were measured in the normal range. However, in a dog that's daily urine amount was significantly decreased, urine density , urea and creatinine levels in urine per liter increased , but clirenses of these metabolits decreased. Urea and creatinine levels in serum of this dog were higher than those of the other dogs. In this dog, it was exposed that proteinurie and glycosurie were present. After treatment, urine findings of most of the dogs showed that their daily urine amounts increased , also drew near the pre-experimental levels. A dog which showed olygourie died despite treatment.

In the 31.8 % of the dogs , serum bilirubine levels increased significantly 1-18 days before showing clinical signs of poisoning. This increas also continued after treatment.

In dogs of the control group , serum glucose levels increased insignificantly , but in the dogs of the cure group these levels decreased 1-18 days before the dogs showed clinical signs of poisoning and this decrease also continued after treatment.

Lead levels in the liver , kidney and brain tissues of two dogs , which died in days 1 and 9 of the experiment without showing clinical signs of poisoning, were measured 1.81 and 3.36 , 1.75 and 5.52 , and 0.0 and 0.27 ppm, repectively. But lead levels in these tissues of the other dogs in the control group , which died after showing clinical signs of poisoning, were measured more than 7, 5 and 0.44 ppm , respectively. Lead was measured less in the liver and kidney tissues of dogs in the cure group than in the control group , but lead levels in the brain tissues of dogs in the cure group were higher than

those in the control group.

6)- The macroscopic findings, which were observed in the postmortem examination of the dogs , were mainly that muscles were weak , skin was dry , hair was dull and in disorder and the foreleg was bent. There was also hemorrhagic gastroenteritis. The papilla wateri was narrowing, the gall bladder was full , there were hyperemia of the lung, the focal superficial hemorrhage on the kidney and meningeal congestion.

The histopathological examination of liver and brain tissues of the dogs did not reveal any lesions , but hemorrhage was observed in the kidney tissue ; the epithelial cells of the proximal tubulus were casted and there were degeneration and necrosis in these cells.

7)- Three dogs which showed gastrointestinal signs of poisoning improved at the end of the 7 day treatment period. The 6 dogs which showed the neuromuscular signs of muscular weakness and exhaustion improved in these symptoms. However , of those 6, the 4 dogs which showed bent foreleg and the stance on the carpal and tarsal joints did not improve with regard to these symptoms.

While the 3 dogs which showed the light nervous clinical signs improved, the other 3 dogs which showed the severe nervous clinical signs died within 2-20 hours in spite of treatment.

8)- In conclusion , it was found to be useful in the diagnosis of chronic lead poisoning that certain hematological and biochemical findings be evaluated together with clinical signs. Furthermore , it was called attention to that clinical and clinical pathological findings of chronic lead poisoning also varied in accordance with individual susceptibility.

It was confirmed to be important in the postmortem diagnosis of lead poisoning that the lead levels of liver and kidney tissues be measured and kidney tissue be examined for histopathologic.

It was observed that the early diagnosis be important in the succes of the treatment of poisoning , certain clinical pathological disorders improved very late or did not improve in the delayed facts of poisoning.



Resim 1 = Zehirlenmenin nöyromuskuler formunu gösteren bir köpeğin
karpal ve tarsal eklemleri üzerine basışı.



Resim 2 = Zehirlenmenin sinirsel (ensefalopati) formunu gösteren bir köpeğin konvülziyonlardan kısa bir süre önce gösterdiği eksitasyon.



Resim 3 = Eksite köpeğin (yukarı resimdeki) bir süre sonra bilinçsizce havlaması, kafes parmaklıklarını dişleme ve çevredekilere saldırması.



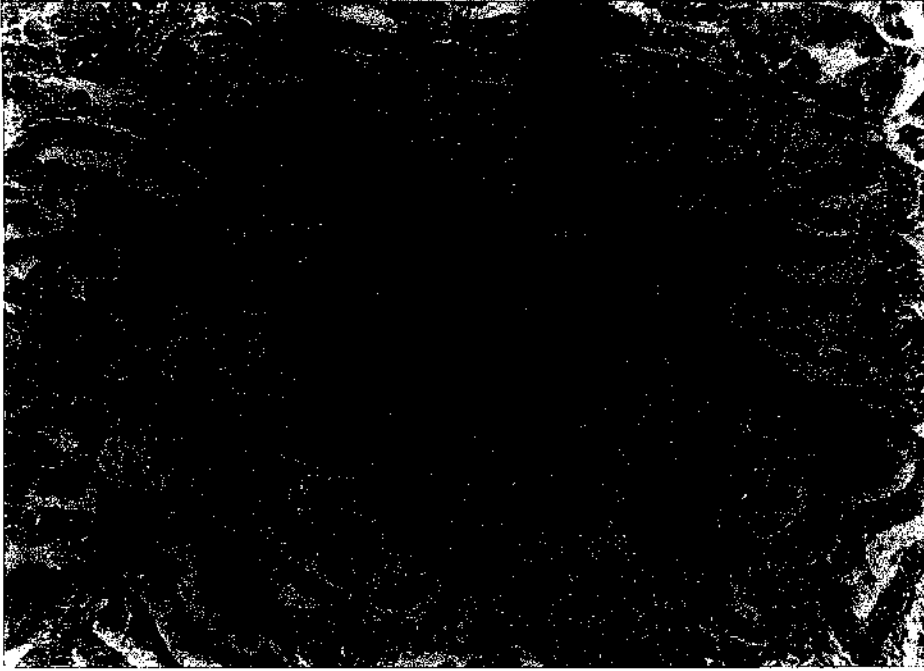
Resim 4 ve 5 = Zehirlenmenin sinirsel (ensefalopati) formunda konvülsiyonlar
ve fotofobi gösteren bir köpek.



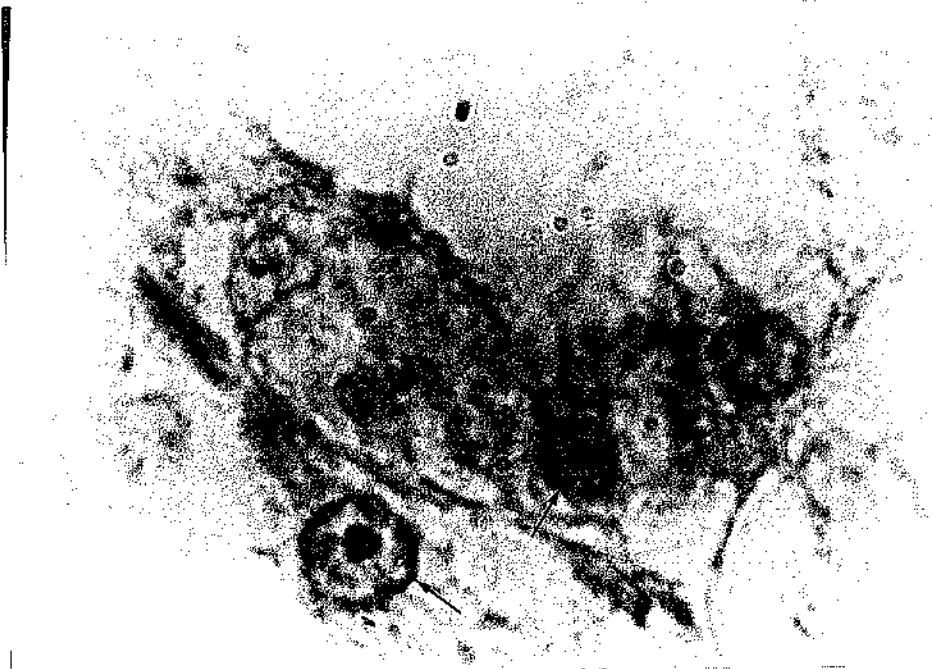
Resim 6 =Zehirlenmenin sinirsel (ensefalopati) formunu gösteren bir köpekte konvülziyondan önce başlayan parezis ve eksitasyon durumunun konvülziyon nöbetleri arasında da devam etmesi.



Resim 7 = Zehirlenmenin sinirsel (ensefalopati) formunu gösteren kontrol grubundaki bir köpeğin otopsi bakışında, böbrekler üzerinde yüzlek hemorajik odaklar ve meninks damarlarında konjesyon.



Resim 8 = Proksimal tubulustlarda dejenerasyon, H.E. , (20x3,3).



Resim 9 = Proksimal tubulus epitel hücrelerinde intranukleer inklusyon.
Ziehl-Neelsen. (100x5).

10 - LİTERATÜR LİSTESİ

- 1- Altan, Y., Çetinkaya, Ş. (1983): İç hastalıklar kliniğine giriş. (Ders kitabı) İ. Ü. Veteriner Fak. Yayınları No:2, İstanbul.56,66,80.
- 2- Anderson, Neil V.(1980): Veterinary Gastroenterology. Lea Febiger Philadelphia. 377-378.
- 3-Atasagunli, M. (1962): Klinik laboratuvar ve araştırma metodları. A.Ü. Tıp Fak. Yayınları Sayı:111,Güzel İstanbul Matbaası, Ankara.282,283.
- 4- Atlihan, F., Bilgin, U.Y., Taş,M.A., Barış, E., Gürer, F. (1989): Matbaa işçilerinde kurşunun toksik etkilerinin incelenmesi. D. Ü. Tıp Fak. Dergisi,16 (2), 190-198.
- 5- Barltrop, D., Khoo, H. (1975): The influence of nutritional factors on lead absorption. Post-Graduate Med. Journal 51, 805-809."Alınmıştır", Hamir, A.N. (1986): Review of lead poisoning in dogs. Vet. Bulletin 56 (12), 1059-1070.
- 6- Batu, S., Arıtürk, E., Kutsal, A. (1962): Evcil hayvanlarda istatistik-varyasyon (Biyometri). A. Ü. Veteriner Fak. Yayınları Sayı:138, Güven Matbaası,Ankara.59-83.
- 7- Bauer, S.D.,Ackerman, P.G., Toro, B. (1974): Clinical Laboratory Methods. The C.V. Mosby Company, St. Louis. 384,385,393,394.
- 8- Benjamin, M.M. (1970): Veterinary Clinical Pathology. Second edition. The Iowa state Univ. Press, USA. 8,9,134.
- 9- Blood, D.C., Radostits,D.M., Henderson, J.A. (1983): Veterinary Medicine, Sixth edition. Bailliere Tindall, London. 1091-1098.
- 10- Bloom,H., Noller,B.N., Shenman, G. (1976): A survey of blood levels in dogs and cats. Australian Veterinary Journal 52,312-316.
- 11- Bratton, G.R., Zmudzki, J., Bell, M.C., Warnock, L.G. (1981): Thiamin

(vit B₁) effects on lead intoxication and deposition of lead in tissues: Therapeutic potential. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59,170. "Alınmıştır", Flora, S.S.S., Singh, S., Tandon, S.K. (1986): Chelation in metal intoxication XVIII: Combined effects of thiamin and calcium disodium versenate on lead toxicity. *Life Sciences* 38, 67-71.

12- Brion, A., Fontaine, M. (1973): *Vade-mecum du Veterinaire*, Thirteenth edition. Vigot Feres, Belgium. 790.

13- Caldwell, K.C., Taddeini, L., Woodburn, R.L., Anderson, G.L., Lobell, M. (1979): Induction of myeloperoxidase deficiency in granulocytes in lead intoxicated dogs. *Blood* 53 (4), 588-593.

14- Canfield, P.J., Fairburn, A.J., Watson, A.D.J. (1984): Blood lead, urinary δ - aminolevulinic acid and the diagnosis of lead poisoning in dogs. *Australian Veterinary Journal* 61 (10), 323-324.

15- Casarett, L.J., Doull, J. (1975): *Toxicology : The Basic Science of Poisons*. MacMillan Publ. Co. New York. 477-482.

16- Catcott, E.J. (1972): *Medecine Canine*. Vigot Freres, American Veterinary Publ. Inc. 283-286.

17- Chiodi, H., Cardeza, A.F. (1949): Hepatic lesions produced by lead in rats fed a high fat diet. *Arch. Path.* 48, 396. "Alınmıştır", Stowe, H.D., Vandeveld, M. (1979): Lead induced encephalopathy in dogs fed high fat, low calcium diets. *Journal of Neur. and Exp. Neurology* 38 (5) , 463-474.

18- Chisolm, J.J.Jr. (1964): Disturbance in the biosynthesis of heme in lead intoxication. *Journal of Pediatric* 64, 147-187. "Alınmıştır", Zook, B.C., McConnell, B.S., Gilmore, C.E. (1970): Basophilic stippling of eritrocytes in dogs with special reference to lead poisoning. *Journal of Am. Vet. Med. Ass.* 157 (12), 2092-2099.

19- Clarke, E.G.C., Clarke, M.L. (1970): *Garner's Veterinary Toxicology*.

Third edition. Bailliere Tindall London. 91-99.

20- Davis, L.E. (1984): Clinical management of lead poisoning. *Journal of Am. Vet. Med. Ass.* 184 (7), 858-860.

21- Derivax, J., Liegeois, F. (1962): *Toxicologie Veterinaire*. Vigot Freres, 23, rue de l'ecole de Medecine, Paris. 137-160.

22- Dodd, D.C., Staples, E.L.S. (1956): Clinical lead poisoning in the dog. *New Zealand Vet. Jour.* 4, 1-7. "Ahnımıştır", Hamir, A.N. (1986): Review of lead poisoning in dogs. *Vet. Bulletin* 56(12), 1059-1070.

23- Eisenstein, R., Kawanoue, S. (1975): The lead line in Bone- A lesion apparently due to chondroclastic indigestion. *American Journal of Path.* 80(2), 309-314.

24- Flora, S.S.S., Singh, S., Tandon, S.K. (1986): Chelation in metal intoxication XVIII: Combined effects of thiamine and calcium disodium versenate on lead toxicity. *Life Sciences* 38, 67-71.

25- Flora, S.S.S., Tandon, S.K. (1986): Prevention and therapeutic effects of thiamin, ascorbic acid and their combination in lead intoxication. *Acta Phar. et Toxicologica* 58, 374-378.

26- Frankel, S., Reitman, S. (1983): *Clinical laboratory methods and diagnosis*. First edition. Vol. one, 313-314.

27- Fraser, C.M., Mays, A. (1986): *The Merck Veterinary Manual*. Sixth edition. Merck and Co., USA. 1360-1362.

28- Giannattasio, R.C. et al. (1952): Lead poisoning. *Amer. Jour. dis. Child* 84, 316-321.

29- Goodman, L.S., Gilman, A. (1970): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Fourth edition. The MacMillan Company New York. 948-952, 977-982.

30- Greenwood, N.N., Earnshaw, A. (1984): *Chemistry of the Elements*. First edition. Department of inorganic and structural Chemistry University

of Leeds , U.K. , 427-428.

31- Güley, M., Yural, N. (1984): Toksikoloji. A.Ü. Eczacılık Fak. Yayınları Sayı:56, A.Ü. Basımevi, Ankara.171-173.

32- Günbey, A. (1986): Güneybatı Anadolu sütlerinde bazı ağır metallerin saptanması. (Yüksek lisans tezi) Ege Ün. Fen Bilimleri Ens. , İzmir.

33- Hamir, A.N., Sullivan, N.D., Handson, P.D., Wilkinson, J.S., Lavelle, R.B. (1981): Clinical signs, radiology and tissue lead distribution of dogs administered a mixture of lead chlorid, lead bromide and lead sulphate. Australian Vet. Jour. 57, 401-406.

34- Hamir, A.N. (1981): Lead poisoning of dogs in Australia. Veterinary Record 108, 438-439.

35- Hamir, A.N., Sullivan, N.D., Handson, P.D. (1982): The effects of age and diet on the absorption of lead from the gastrointestinal tract of dogs. Australian Veterinary Journal 58, 266-267.

36- Hamir, A.N., Sullivan, N.D., Handson, P.D. (1983): Acid fast inclusions in tissues of dogs dosed with lead. Journal of Comparative Path. 93, 307-317.

37- Hamir, A.N. (1983): Acid fast inclusions in osteoclasts of a lead poisoned dog. Veterinary Record 112,503.

38- Hamir, A.N., Sullivan, N.D., Wilkinson, J.S., Handson, P.D. (1983): Blood lead and urinary δ - Amino levulinic acid (U-ALA) in the diagnosis of lead toxicosis of dogs. Australian Vet. Journal 60(12), 372-373.

39- Hamir, A.N., Sullivan, N.D., Handson, P.D. (1984): Neuropathology lesions in experimental lead toxicosis of dogs. Journal of Comparative Path. 94 (2), 215-247.

40- Hamir, A.N., Sullivan, N.D., Handson, P.D., Barr, S. (1985): An outbreak of lead poisoning in dogs. Australian Vet. Journal 62 (1), 21-23.

41- Hamir, A.N., Handson, P.D. (1986): Time required for elevated blood lead concentrations to return to normal in dogs. Australian Vet. Journal 63 (5), 165-166.

42- Hamir, A.N., Handson, P.D., Sullivan, N.D. (1986): Lead tissue levels of dogs from rural and urban areas of Victoria Australia. Veterinary Record 118, 77-78.

43- Hamir, A.N., Sullivan, N.D., Handson, P.D., Barr, S. (1986): A comparison of calcium disodium ethylene diamine tetraacetate (CaEDTA) by oral and subcutaneous routes as a treatment of lead poisoning in dogs. Journal of Small Anim. Pract. 27, 39-43.

44- Hamir, A.N. (1986): Review of lead poisoning in dogs. Veterinary Bulletin 56 (12), 1059-1070.

45- Hamir, A.N., Sullivan, N.D., Handson, P.D. (1986): Tissue lead distribution and pathological findings in lead exposed dogs maintained on fat and calcium modified diets. British Vet. Journal 144 (3), 240-245.

46- Hankin, L., Heichel, G.H., Botsford, R.A. (1974): Newspapers and magazines as potential sources of dietary lead for dogs. Jour. of the Am. Vet. Med. Ass. 164, 490. "Alınmıştır", Hamir, A.N. (1986): Review of lead poisoning in dogs. Vet. Bulletin 56 (12), 1059-1070.

47- İmren, H.Y. (1985): Evcil hayvanların iç hastalıklarda klinik tanısı. (Ders kitabı) A. Ü. Veteriner Fak. Yayınları Sayı:405, Ankara. 52,72,94,180-183.

48- İnel, Y. (1989): Kurşun kirliliği. Cumhuriyet Gazetesi, 1 Temmuz, 15.

49- Kaneko, J.J. (1980): Clinical biochemistry of domestic animals. Third edition. Academic Press, INC. New York. 390-391, 792-796.

50- Kao, L.C., Forbes, R.M. (1973): Lead and vitamin effects on hem synthesis. Arch. Environ. Health 27, 31-35.

- 51- Kelly, W.R. (1984): Veterinary Clinical Diagnosis. Third edition. Bailliere Tindall London. 322-333, 342-349.
- 52- Knecht, C.D., Crabtree, J., Katherman, A. (1979): Clinical, clinicopathologic and elektroencephalografic features of lead poisoning in dogs. Journal of Am. Vet. Med. Ass. 175 (2), 196-201.
- 53- Koh, T.S. (1985): Diagnosis of lead poisoning in dog. Australian Vet. Journal 62 (11), 392-394.
- 54- Koh, T.S., Babidge, P.J. (1986): A comparison of blood lead levels in dogs from a lead minig, lead smelting, urban and rural island environment. Australian Vet. Journal 69 (9), 282-285.
- 55- Konuk, T. (1975): Pratik Fizyoloji. A.Ü. Veteriner Fak. Yayınları Sayı:314, A.Ü. Basımevi, Ankara.
- 56- Kowalczyk, D.F. (1986): Current Veterinary Therapie VIII: Small animal practise. Edited by R.W. Kirk, W.B. Saunders Company, New York. 107-112.
- 57- Kuñç, Ş., Üner, Y., Necipoğlu, Z. (1985): Kan, idrar ve saçta kurşun tayini. M. Ü. Fen Bilimleri Dergisi Sayı:8, 94-102.
- 58- Levander, O.A., Morris, V.C., Higgs, D.J. (1978): Interactions of lead poisoning and vitamin E deficiency. Nutrition Reviews 36 (5), 156-157.
- 59- McSherry, B.J., Willoughby, R.A., Thompson, R.C. (1971): Urinary δ -ALA in cow, dog, cat. Canadian journal of Comparative Med. 35,136-140."Alınmıştır", Hamir, A.N. (1986): Review of lead poisoning in dogs. Vet. Bulletin 56 (12), 1059-1070.
- 60- Mills, J.W. (1973): A case of lead poisoning in greyhound kennels. Australian Vet. Pract. 3, 167-169."Alınmıştır", Hamir, A.N. (1986): Review of lead poisoning in dog. Vet. Bulletin 56 (12), 1059-1070.
- 61- Mitema, E.S., Oehme, F.W., Penumorthy, L., Moore, W.E. (1980): Effect

of chronic lead exposure on the canine bone marrow. Am. Journal of Vet. Res. 41 (5), 682-685.

62- Nicholls, T.J. (1983): Behavioural change associated with chronic lead poisoning in working dogs. Veterinary Record 112, 607.

63- Noyan, A. (1984): Fizyoloji Ders Kitabı. Anadolu Ün. Yayınları No:2, 400-426.

64- Dehme, F.W. (1972): Mechanisms of heavy metal toxicities. Clinical Toxicology 5, 151-167."Alınmıştır", Hamir, A.N. (1986): Review of lead poisoning in dogs. Vet. Bulletin 56 (12), 1059-1070.

65- Perkin-Elmer (1976): Elmer 370 Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi kullanma ve çalışma kataloğu, Pb 1-2.

66- Prescott, C.W. (1983): Clinical findings in dogs and cats with lead poisoning. Australian Vet. Journal 60 (9), 270-271.

67- Sarıkahya, Y. (1990): Sütte kurşun. Milliyet Gazetesi, 31 Ocak 1990, 8.

68- Sass, B. (1970): Perforating gastric ulcer associated lead poisoning in a dog. Journal of Am. Vet. Med. Ass. 157 (1), 76-78.

69- Schalm, D. W. (1975): Veterinary Hematology. Third edition. Lea and Febiger Philadelphia.193-210, 380-383, 580-582.

70- Staples, E.L.J. (1955): Experimental lead poisoning in dogs. New Zealand Vet. Journal 3, 39-46."Alınmıştır", Hamir, A.N. (1986): Review of lead poisoning in dogs. Vet Bulletin 56 (12), 1059-1070.

71- Stowe, H.D.; Goyer, R.A., Krigman, M.M., Wilson, M., Cates, M. (1973): Experimental oral lead toxicity in young dogs. Archives of Path. 95 (2), 106-116.

72- Stowe, H.D., Vandeveld, M. (1979): Lead induced encephalopathy in dogs fed high fat, low calcium diets. Journal of Neuropath. and Exp. Neur. 38 (5), 463-474.

73- Suzuki, T., Yoshida, A. (1979): Effects of dietary supplementation of iron and ascorbic acid on lead toxicity in rats. *Journal of Nutrition* 109, 982-988.

74- Vural, N. (1984): Toksikoloji. (Ders notları) A. Ü. Eczacılık Fak. Yayınları No:56, 315-324.

75- Wardrobe, D.D., Graham, J. (1982): Lead mine waste: hazards to livestock. *Veterinary Record* 111 (20), 457-459.

76- Weyrauch, F., Necke, A. (1932): Zur frage der milc-,sclimsuppenund fettprophylaxe bei der bleivergiftung. *Zeitsch. für Hygiene und Inf.* 114, 629-636."Alınmıştır", Stowe, H.D., Vandeveld, M. (1979): Lead induced encephalopathy in dogs fed high fat, low calcium diets. *Journal of Neuropath. and Exp. Neur.* 38 (5), 463-474.

77- White, D.J., McLeod, S. (1976): Experimental Canine Distemper infection as a means of demonstrating latent effects of subacute lead intoxication. *British Journal of Exp. Pathology* 57 (6), 645-652.

78- White, D.J. (1977): Histochemical and histological effects of lead on the liver and kidney of the dog. *British Journal of Exp. Pathology* 58 (1), 101-112.

79- Wignall, R.J. (1982): Lead poisoning in dogs from eating soil. *Veterinary Record* 110 (7), 160.

80- Yılmaz, K., Otlu, A. (1989): Veteriner Hematoloji Elkitabı. Hatiboğlu Yayınları 54, Veteriner Dizisi No:01, Ankara.11,15,19,21, 31-34,46,50,54.

81- Yüreğir, G. (1968): Klinik hayati kimya teknik ve metodları. Adana. 4-10, 69-72.

82- Zook, B.C., McConnell, B.S., Gilmore, C.E. (1970): Basophilic stippling of eritrocytes in dogs with special reference to lead poisoning. *Journal of Am. Vet. Med. Ass.* 157 (12), 2092-2099.

83- Zook, B.C. (1972): The pathologic anatomy of lead poisoning in dogs.

Vet. Pathology 9, 310-327.

84- Zook, B.C., Carpenter, J.L., Robert, R.M. (1972): Lead poisoning in dogs: Occurence, source, clinical pathology and elektroencephalografy. Am. Journal of Vet. Research 33 (5), 891-902.

85- Zook, B.C., Kopito, L., Carpenter, J.L., Cramer, D.V., Shwachman, H. (1972): Lead poisoning in dogs: Analysis of blood, urine, hair and liver for lead. Am. Journal of Vet. Research 33 (5), 903-909.

86- Zook, B.C. (1973): Lead intoxication in urban dogs. Clinical Toxicology 6 (3), 377-388.

11- TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarımı süresince yardımlarını esirgemeyen Fakültemiz Dekanı sayın Prof. Dr. Şendoğan GÜLEN'e, Teknik Eğitim Fakültesi Dekanı sayın Prof. Dr. Şeref KUNÇ'a, Patoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nursal METİN'e ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Rauf CAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmayı bana bir doktora tezi olarak veren ve çalışmanın başlangıcından yazım aşamasına kadar yardımlarını esirgemeyen yönetici hocam sayın Doç. Dr. Kemal YILMAZ'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Gürbüz AKSOY, Doç. Dr. Yusuf GÜL ve Yrd. Doç. Dr. Haydar ÖZDEMİR'e, Arş. Grv. İhsan KELEŞ'e teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Ayrıca, çalışmamda tüm emeği geçenlere teşekkür ederim.

12-ÖZGEÇMİŞ

1964 yılında Antakya'da (Hatay) doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Antakya'da yaptım. 1981 yılında girdiğim F.Ü. Veteriner Fakültesi'ni 1986 yılı Haziran döneminde bitirdim. Aynı yıl Aralık ayında F.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına Araştırma görevlisi olarak girdim. Halen bu Anabilim Dalında Araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.