

Karbon Tetraklorür (CCl₄) ile Tavşanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Akut ve Kronik İntoksikasyonun Karaciğerin Histolojik Yapısına, Bazı Hematolojik Değerlere ve Elektrokardiyogram Üzerine Etkileri

Ali ÇINAR

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji A.B.D., Van-TÜRKİYE
Mecit YÖRÜK

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji A.B.D., Van-TÜRKİYE
İsmail MERAL, Dide KILIÇALP

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji A.B.D., Van-TÜRKİYE
Ahmet KOÇ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji A.B.D., Van-TÜRKİYE
Ali ERTEKİN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya A.B.D., Van-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 03.02.1997

Özet: Bu çalışmada, karbon tetraklorür intoksikasyonunun tavşanlarda karaciğerin histolojik yapısına, hematolojik değerlere ve elektrokardiyogram üzerine etkileri incelendi. Her grupta 7 hayvan olmak üzere 3 grup oluşturuldu. İlk grup kontrol, ikinci grup akut intoksikasyonlu, üçüncü grup ise kronik intoksikasyonlu grubu oluşturdu. Akut intoksikasyonda, karaciğerde sentrolobüler bölgede hepatositlerde karyoreksis ile birlikte nekroz görüldü. Kronik zehirlenmede ise V. sentralislerin çevresinde bağ doku artışı vardı. Bu bağ doku artışı komşu V. sentralisler arasında uzanarak septalar oluşturup sirozu şekillendirdi. Hematolojik değerler de gruplara göre sırasıyla aşağıdaki gibi saptandı: Alyuvar sayısı; 5.86±0.6, 5.95±1.5, 4.26±0.7 milyon/mm³, akyuvar sayısı; 6.9±1.35, 5.90±0.8, 4.0±2.44 bin/mm³, hemoglobin miktarı; 12.7±0.9, 13.6±1.5, 11.8±1.2 gr/dl, hematokrit değer; 41.8±3.3, 44.6±4.9, 33.0±4.4%, sedimentasyon; 5.2±1.6, 8.0±2.8, 10.2±1.3 45°/1 saat'dir. Akyuvar formülü ise: Kontrol grubunda; nötrofil %34±5.3, eozinofil %0.6±0.8, bazofil %0.2±0.4, lenfosit %62±5.02, monosit %3.2±0.97, akut intoksikasyonlu grupta; nötrofil %7.75±1.1, eozinofil %1±0, bazofil %0±0, lenfosit %88.5±1.3, monosit %3.5±1.8, kronik intoksikasyonlu grupta; nötrofil %60±8.51, eozinofil %1±0.71, bazofil %0±0, lenfosit %35.75±7.33, monosit %3.2±0.83'tür.

Tavşanların elektrokardiyogramlarında ekstremite derivasyonları ile 2 dikey ve 1 yatay göğüs dervasyonu kullanıldı. Tüm derivasyonlarda bütün dalgalar gözlemlendi. P ve T dalgaları III. ve aVR derivasyonlarında negatif diğer derivasyonlarda pozitif. İntoksikasyonun sonucunda dalgaların amplitüdüleri azaldı (hipovoltaj). Gruplara göre sırasıyla dakika kalp atım sayısı: 219±21, 215±17, 201±35 ve kalbin elektriksel eksenini ise 45°±20, 50°±27, 35°±20 dir. İstatistiki değerlendirmeler varyans analiz metodu ve Q testi kullanılarak yapıldı.

Anahtar Sözcükler: Karbon tetraklorür, intoksikasyon, karaciğer, kan parametreleri, elektrokardiyogram, tavşan.

The Effects of Carbon Tetrachloride (CCl₄) Induced Experimental Acute and Chronic Intoxication on Hystological Structure of Liver and Some Hematological Values and Electrocardiogram in Rabbits

Abstract: This paper reports an investigation of the effects of acute and chronic carbon tetrachloride intoxications on the histologic structure of the liver and hematological values and electrocardiograms in rabbits. The rabbits were divided into 3 groups of 7. The first group was the control group, the second group was acutely intoxicated and the third group was chronically intoxicated. In the acutely intoxicated group, caryorexis, along with necrosis was observed in the hepatocyte of the centrolobular area of the liver. In the chronically intoxicated group, connective tissue mass around the V. centralis increased. This increase of connective tissue caused cirrhosis. Hematological values of the groups were as follows: red blood cells 5.86±0.6, 5.95±1.5, 4.26±0.7 billion/mm³; white blood cell: 6.9±1.35, 5.90±0.8, 4.0±2.44 thousand/mm³; hemoglobin concentration: 12.7±0.9, 13.6±1.5, 11.8±1.2 gr/dl; hematocrit value: 41.8±3.3, 44.6±4.9, 33.0±4.4%; sedimentation: 5.2±1.6, 8.0±2.8, 10.2±1.3 45°/1 hours respectively. The formula leukocyte was as follows: in the control group: neutrophil 34±5.3%, eosinophil 0.6±0.8%, basophil 0.2±0.4%, lymphocyte 62±5.02%, monocyte 3.2±0.97%. In the acutely intoxicated group: neutrophil 7.75±1.1%; eosinophil 1±0%; basophil 0±0%; lymphocyte 88.5±1.3%; monocyte 3.5±1.8%. In the chronically intoxicated group: neutrophil 60±8.51%; eosinophil 1±0.71%; basophil 0±0%; lymphocyte 35.75±7.33%; monocyte 3.2±0.83%.

The extremity leads and 2 vertical and 1 horizontal chest leads were used in the electrocardiograph of the rabbits. All waves were observed in all derivations. The P and T waves were negative in the III and aR leads and positive in the other leads. The amplitudes

of waves decreased (hypo voltage) as a result of intoxication. In the groups, the heart rates were 219±21 in the control, 215±17 in the acutely intoxicated, 201±35 per minute in the chronically intoxicated and the mean electrical axes of the heart rate were 45°±20, 50°±27, 35°±20 respectively. Statistical comparisons were carried out using analysis of variance and Q test.

Key Words: Carbon tetrachloride, intoxication, liver, blood parameters, electrocardiogram, rabbit.

Giriş

Karbon tetraklorür, karbondisülfürün klorlandırılmasıyla veya aynı bileşiğin kükürt monoklorür ile tepkimeye sokulmasıyla elde edilir. Bu madde solunum, deri ve gastrointestinal sistem ile emilir. Karbon tetraklorür ve diğer sıvı halojenli hidrokarbonlar eskiden beri temizleyici ve yağ uzaklaştırıcı maddeler (deterjan) olarak kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte de antelmintiklere karşı paraziter mücadelede kullanılırlar (1). Karbon tetraklorür yüksek dozlarda kullanıldığında karaciğerde birikerek harabiyete neden olur ve hatta siroz oluşturabilir. Ayrıca vücuttaki diğer pekçok organda da dejenerasyonlar meydana getirir (1, 2).

Karbon tetraklorür ile zehirlenmiş hayvanlarda en belirgin bulgu olarak; uyuklama, ishal, konvulsiyonlar, hareketlerde uyumsuzluk, karaciğer yetmezliği ve kardiyovasküler kollaps sonucu 12 - 24 saat içinde ölüm görülür. Düşük dozlardaki CCl₄ karaciğer hücrelerinde yağ dejenerasyonuna, yüksek dozlarda ise karaciğer hücrelerinin nekrozuna neden olduğu bildirilmektedir (1, 2).

Karaciğer karın boşluğunda, diyaframın altında yer alan ve vücudun en büyük organlarından bir tanesidir. Karaciğeri çıkarılan canlıların birkaç saat yaşayabilmesi de bu organın önemini ortaya koymaktadır. Pekçok önemli fonksiyonu bulunmakla birlikte temel görevleri şöyle sıralanabilir; sekresyon, ekskresyon, depo, fagositoz, detoksikasyon, konjugasyon, esterleştirme, metabolizma ve hemopoez'dir (3). Karaciğer tüm bu görevleri karaciğer parankimini oluşturan epitel hücreleri aracılığıyla gerçekleştirir. Karaciğer parankiminde çeşitli nedenlerle dejenerasyon oluşurken aynı zamanda rejenerasyon da oluşur. Ancak organa gelen hasar sürekli olur ve tekrarlanırsa hücre yenilenmesinden daha fazla oranda bağ dokusu artışı meydana gelir. Bağ dokusundaki bu artış karaciğer yapısındaki bozuklukla sonuçlanır ve siroz olarak isimlendirilir (4). Karaciğer parankiminin tahrip olması ve bunun yerine yağ dokunun gelişmesi, fonksiyonel karaciğer hücreleri yanında vasküler ve safra kanalları sistemlerini bozar (4). Karaciğerde siroza; toksik maddeler (karbon tetraklorür, alkol, fosfor, kloroform, manganez, arsenik, kömürkatranı), enfeksiyonlar ve parazit larvaları, karaciğerde alyuvar yıkımı sonucunda aşırı düzeyde hemosiderin birikimi gibi faktörler neden olmaktadır (5, 6, 7, 8). Deneysel amaçlı

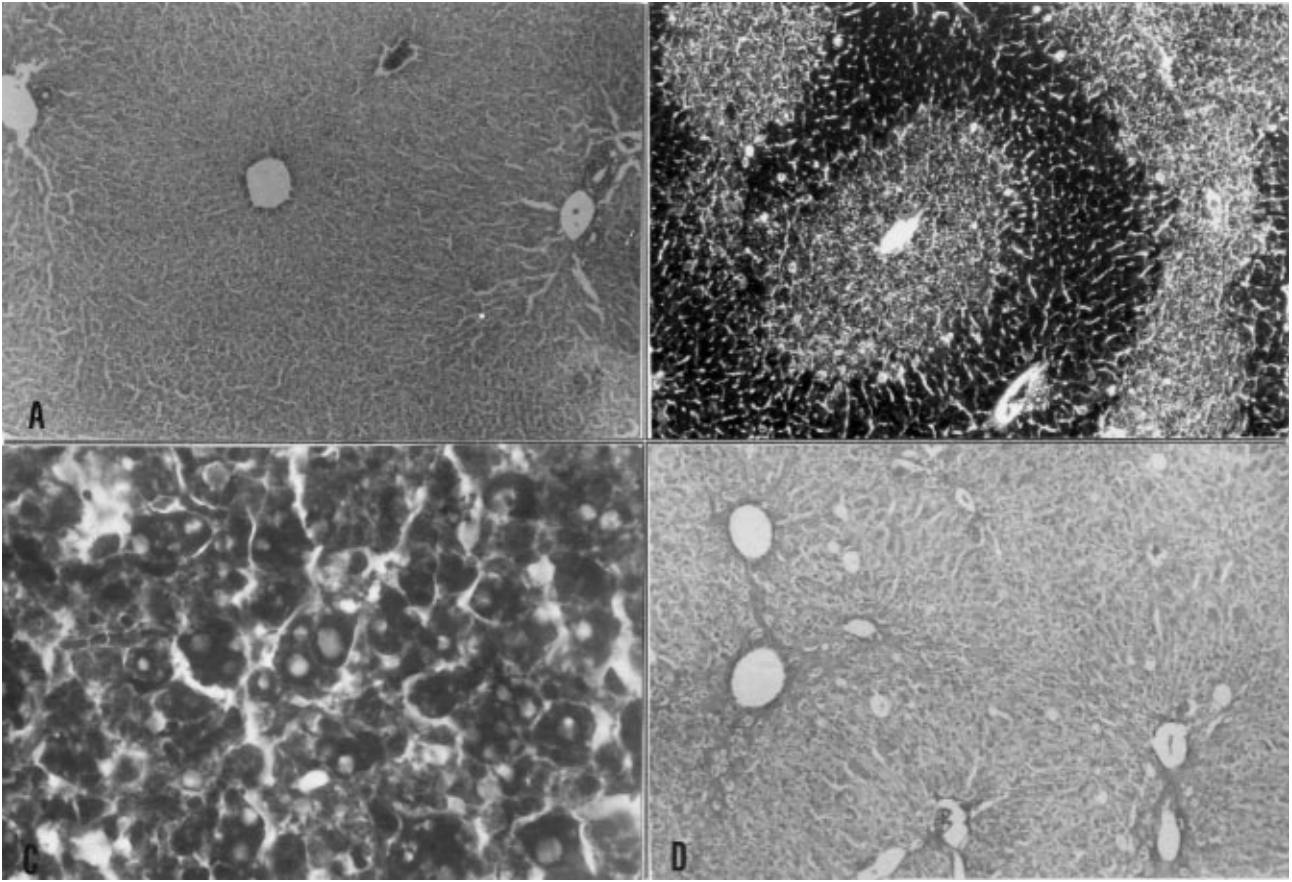
olarak yapılan sirozda pekçok araştırmacı (5, 7-11) karbon tetraklorürü kullanmıştır.

Yukarıda da belirtildiği gibi karaciğerin çok değişik fonksiyonu bulunmaktadır. Bununla beraber çoğu kez karaciğerin bu fonksiyonları birbirleriyle ilişkilidir. Karaciğer epitel hücrelerinin dejenerasyonu sonucunda bu görevlerin büyük bir kısmında aksamalar meydana gelmekte bu da kendisini klinik septomlarla göstermektedir. Karbon tetraklorür ile deneysel olarak oluşturulan intoksikasyondan ve sirozdan pekçok organ (karaciğer, dalak, pankreas, timus, lenf düğümleri, akciğerler, kalp) (1, 3, 8-11) ile sistem doğrudan veya dolaylı bir şekilde etkilenmektedir. Bu sistemlerin başında ise kan - dolaşım sistemi, solunum sistemi, boşaltım sistemi, sinir sistemi gelmektedir. Karbon tetraklorür ile zehirlenmiş canlıların elektrokardiyogramlarında Q-T aralığının uzadığı belirtilmektedir (12).

Yapılan literatür taramalarında karbon tetraklorür intoksikasyonun EKG ve kan parametreleri üzerine etkilerini inceleyen yeterli sayıda araştırmaya rastlanılamamıştır. Bundan dolayı bu çalışmada; karbon tetraklorür ile deneysel olarak oluşturulan akut ve kronik intoksikasyonun, karaciğerin histolojik yapısı, bazı hematolojik değerler ile EKG üzerine olan etkileri birlikte incelenerek elde edilen bulgularla literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada *Lepus europaeus* ırkı 2 yaşında 21 adet tavşan kullanıldı. Tavşanlar yedişerli olmak üzere 3 gruba bölündü. Gruplardan; I. grup kontrol grubu, II. grup akut intoksikasyon oluşturmak için, III. grup ise kronik intoksikasyon oluşturmak için kullanıldı. Akut grupta bulunan 7 tavşana intraperitoneal olarak tek doz halinde 2 ml/kg (1:1 oranında zeytinyağı ile süspanse) karbon tetraklorür enjekte edildi (5, 6, 8). Enjeksiyondan sonra 24. saatlerde elektrokardiyografik, hematolojik ve histolojik muayeneler yapıldı. Hayvanlardan önce elektrokardiyogramlar çekildi, daha sonra hematolojik muayeneler için hayvanlardan kan alındıktan sonra karaciğerden doku örnekleri alındı. Kronik intoksikasyon oluşturan gruptaki tavşanlara pazartesi ve perşembe olmak üzere haftada iki defa 0.5 cc/kg karbon tetraklorür - zeytinyağı (1:1) süspansiyonu subkutan (derialtı) olarak enjekte edildi. Tavşanlara 45 gün süresince toplam 12



Şekil 1. A; kontrol grubu tavşanlarda karaciğer kesiti, Van Giesson x80. B; akut intoksikasyonlu grupta karaciğerde sentrolübüler dejenerasyon, Triple x80. C; akut intoksikasyonlu grupta hepatositlerdeki vakuoler dejenerasyon, Triple x80. D; kronik intoksikasyonlu grupta karaciğer sirozu, Van Giesson x80.

enjeksiyon yapılarak kronik intoksikasyon oluşturuldu (5, 6, 8) ve 46. gün taşvanların elektrokardiyografik, hematolojik ve histolojik muayeneleri yapıldı.

Gruplardan alınan karaciğer doku örnekleri %10'luk tamponlu nötral formalinde 24 saat tekspit edildi. Rutin doku takip işlemlerinden sonra paraplastta bloklandılar. Bu bloklardan alınan 6 µ kalınlığındaki kesitler Mollory Trikrom ve Van Giesson kollogen iplik boyaması yöntemi ile boyandılar (13). Daha sonra bu preparatlar Nikon Optiphot - 2 ışık mikroskopunda incelenerek gerekli yerlerin fotoğrafları çekildi.

Hematolojik değerler bilinen klasik yöntemlerle (14) tespit edildi. EKG ler I, II, III, aVR, aVL, aVF, V₁, V₁₀ ve Vax₂ derivasyonları şeklinde yazdırıldı. Elektrokardiyogramlar alınırken, hayvanların iyice sakinleşmeleri beklendi, huzursuz olanların ise üstüne hafif bir bez örtülerek sakinleşmelerine yardım edildi. Yazdırma işleminde Cardiofax 6851 (Nihn Kohden, Tokyo, Japan) marka elektrokardiyograf kullanıldı. Alet 1

mV = 10 mm ve yazdırma hızı 50 mm/sn olacak şekilde ayarlandı. Traselerdeki dalgaların süre ve amplitüdlerinin değerlendirilmesi II. derivasyonda (15), elektriksel eksenin hesaplanması ise I. ve III. derivasyonlarda yapıldı (14, 15). İstatistiki değerlendirmelerde varyans analizi metodu ve Q testi kullanıldı (16).

Bulgular

Karbon tetraklorür verilmesinden 24 saat sonra alınan karaciğer örneklerinden hazırlanan preparatların ışık mikroskopik incelenmesinde, sentrolübüler bölgelerde dejenerasyonun şekillendiği gözlemlendi (Şekil 1-B). Dejenerasyon bölgelerinde hepatositlerin irili ufaklı vakuollerle dolu olduğu ve bu hücrelerin çoğunda karyoreksiz şekillendiği saptandı (Şekil 1-C). Belirgin bir vakuoler dejenerasyonun şekillendiği sentrolübüler bölgelerde remark kordonlarının kaybolduğu, sinuzoidlerin düzensiz bir şekilde olduğu, lopcukların

Yarametreler	Kontrol Grubu $\bar{x} \pm S\bar{x}$	Akut Intoksikasyon G. $\bar{x} \pm S\bar{x}$	Kronik Intoksikasyon G. $\bar{x} \pm S\bar{x}$
Alyuvar ($10^6/\text{mm}^3$)	5.86±0.6 ^a	5.95±1.5 ^a	4.26±0.71 ^b
Akyuvar ($10^4/\text{mm}^3$)	6.9±1.35 ^c	5.90±0.8	4.0±2.44 ^d
Hemoglobin (mg/dl)	12.7±0.9	13.6±1.5	11.85±1.28
Hematokrit (%)	41.8±3.3 ^e	44.6±4.9 ^e	33.0±4.47 ^f
Sedimentasyon (45°/1 saat)	5.2±1.6 ^g	8.0±2.8	10.2±1.3 ^h
Nötrofil (%)	34±5.3 ⁱ	6.75±1.1 ⁱ	60.0±8.51 ^j
Formül			
Eozinofil (%)	0.6±0.8	1.0±0	1.0±0.71
Lökosit			
Bazofil (%)	0.2±0.4	0±0	0±0
Lenfosit (%)	62±5.02 ^k	88.5±1.3 ^l	35.75±7.33 ^m
Monosit (%)	3.2±0.97	3.5±1.8	3.25±0.83

Tablo 1. Kontrol Grubu ile Akut ve Kronik intoksikasyonlu Gruplarda Bazı Hematolojik Değerler (Her grupta 7 Tavşan bulunmaktadır.)

Aynı satırda farklı harfleri taşıyan değerler istatistiki bakımdan aşağıdaki düzeyde önem arz etmektedir.

a,b; c,d; e,f; g,h: p<0.05

i,j; k,l,m: p<0.001

Tablo 2. Kontrol Grubu ile Akut ve Kronik intoksikasyonlu Gruplarda kalp atım sayıları ile II. derivasyona ait dalgaların ve süreleri (Her grupta 7 Tavşan bulunmaktadır.)

Gruplar	P (sn)	P (mV)	QRS (Sn)	QRS (mV)	T (sn)	T (mV)	P-Q (sn)	Q-T (sn)	Kalp atım sa.	Kalbin Ekseni
Kontrol	0.02±0.0	0.11±0.02	0.03±0.0	0.90.1 ^a	0.09±0.0 ^c	0.21±0.05	0.08±0.0	0.15±0.0	219±21	45±20
Akut İntok.	0.02±0.0	0.1±0.0	0.03±0.0	0.6±0.2 ^a	0.12±0.03 ^d	0.16±0.05	0.06±0.0	0.17±0.02	215±17	50±27
Kronik İntok.	0.03±0.0	0.1±0.0	0.036±0.0	0.026±0.0 ^b	0.08±0.01	0.17±0.0	0.07±0.0	0.18±0.01	201±35	35±20

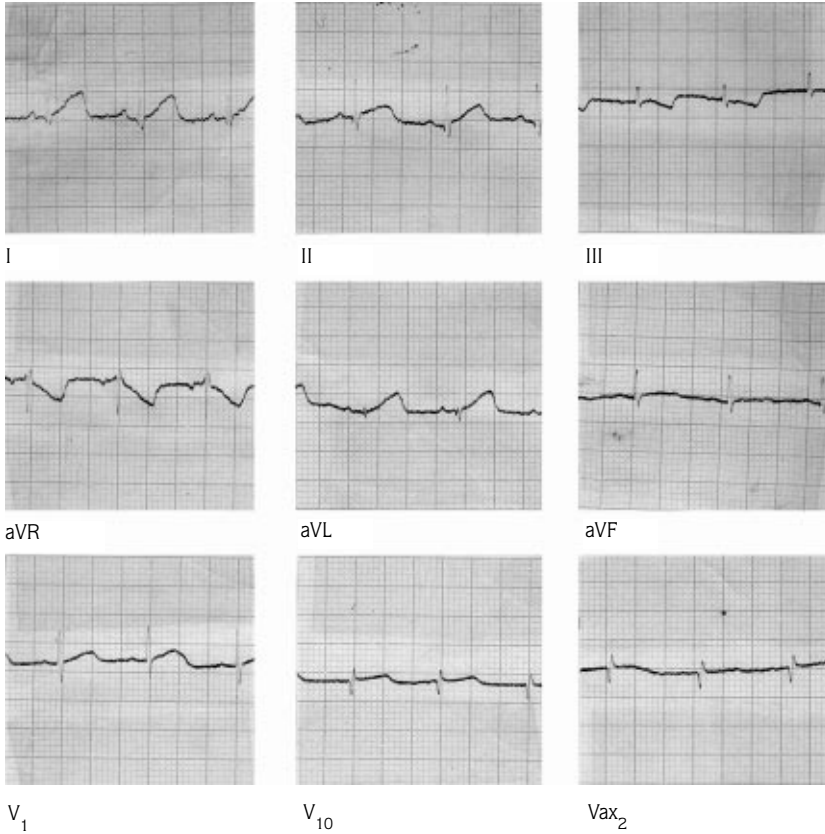
Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan değerler arasında fark aşağıdaki gibi anlamlıdır.

a,b; c,d: p<0.001

periferinde ise ışık mikroskopik düzeyinde herhangi bir morfolojik değişikliğin olmadığı dikkati çekti (Şekil 1-B). Safra kanalları ve portal bölgelerde kontrol grubuna göre belirgin bir değişiklik göze çarpmadı (Şekil 1-B/). Kronik gruptan hazırlanan kesitlerin ışık mikroskopik incelenmesinde; V. sentralislerin çevresinde kontrol grubuna göre (Şekil 1-A) belirgin bir bağ doku artışının olduğu saptandı. V. sentralisler çevresindeki bu bağ dokunun komşu V. sentralisler arasında uzanarak septumlar oluşturması sirozun şekillendiğini gösterdi. Ayrıca sentral venlerin çevresindeki remark kordonlarının düzensiz olduğu ve yine iki çekirdekli hücrelerin çoğunlukla bu bölgelerde bulunduğu saptandı (Şekil 1-D). Bu durum kısmen rejenerasyonun şekillenmekte olduğunu gösterdi. Safra kanallarında ise yine belirgin bir değişiklik saptanamadı.

Araştırmadan elde edilen hematolojik değerler Tablo 1'de verildi. Akut intoksikasyonda nötrofillerin yüzde oranı düşerken, lenfositlerin oranının yükseldiği gözlemlendi (p<0.01). Diğer parametrelerde ise herhangi bir değişiklik görülmedi. Kronik intoksikasyonlu grupta alyuvar sayısının, akyuvar sayısının ve hematokrit değerinin azaldığı (p<0.05), sedimentasyon hızının ise arttığı (p<0.001) lenfositlerin oranı ise düştü (p<0.001) (Tablo 1).

Elektrokardiyogramlardan elde edilen değerler ise Tablo 2 de ve elektrokardiyogram örnekleri ise Şekil 2, 3, 4 te verildi. Traselerde tüm dalgalar görüldü. P ve T dalgası III. ve aVR derivasyonlarında negatif diğer derivasyonlarda pozitif olarak bulundu. İntoksikasyonun sonucunda dalgaların amplitüdlerinin azaldığı (hipovoltaj)



Şekil 2. Kontrol grubunda elektrokardiyogram (50 mm/sn, 1mV=10mm).

ve T dalgasının baskılışıp süresinin uzadığı görüldü ($p<0.001$) (Tablo 2 ve Şekil 2, 3, 4). Gruplara göre sırasıyla dakika kalp atım sayısı: 219 ± 21 , 215 ± 17 , 201 ± 35 ve kalbin elektriksel eksenini ise $45^\circ\pm 20$, $50^\circ\pm 27$, $35^\circ\pm 20$ dir.

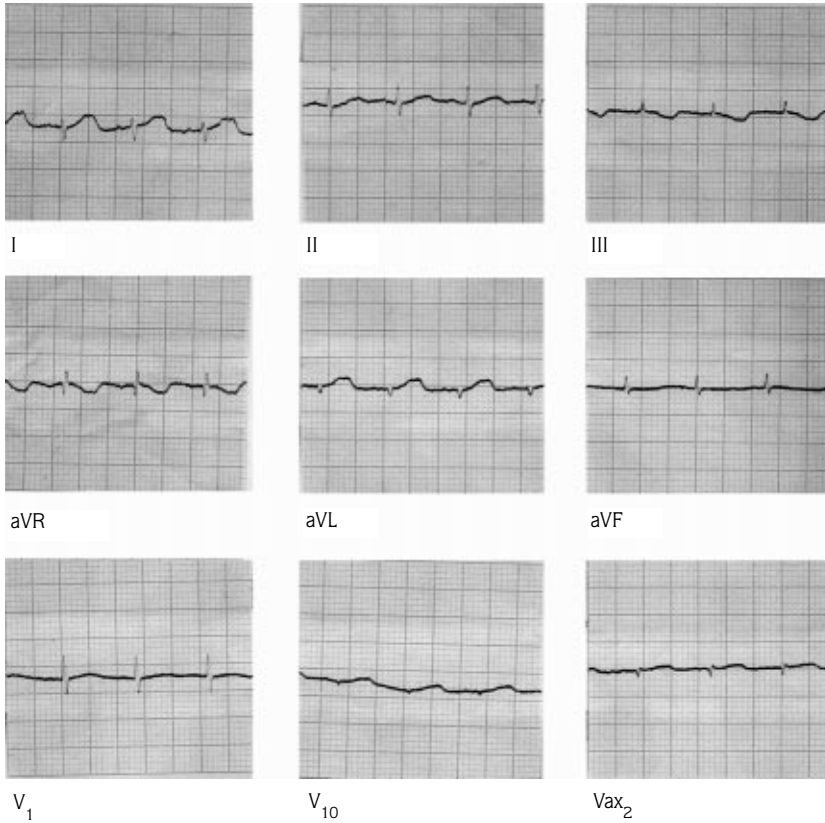
Tartışma ve Sonuç

Akut karbon tetraklorür zehirlenmesi sonucu karaciğerde sentrolobüler bölgedeki hepatositlerde karyoreksiz ile birlikte nekrozun görülmesi literatürle (10) uyum göstermektedir. Kronik intoksikasyonlu grupta V. sentralisler çevresinde belirgin bir bağ dokusu artışının oluşması ve bu bağ doku komşu V. sentralisler arasında uzanarak septumlar oluşturması literatürü (5, 6, 10) destekler niteliktedir. Kronik intoksikasyonlu grupta saptanan histolojik bulgular ve literatür (4, 6) verilerine göre de sirozun şekillendiği söylenebilir.

Doğumdan sonra kan, kırmızı kemik iliğinde yapılmaktadır. Kan dolaşımında alyuvar sayısı azaldığında (anemi) ya da dokularda oluşan oksijen azlığında (hipoksi), böbrek eritropoetik faktör denilen bir enzimi çok miktarda kana salgılamaktadır. Eritropoetik faktör karaciğerde yapılan bir α globulini eritropoetine

dönüştürmekte ve eritropoetin ise kemik iliğinde kök hücrelere etkileyerek çoğalmalarını sağlayıp kan hücreleri yapımını hızlandırmaktadır. Ayrıca kan yapımı için mide salgısında bulunan intrinsik faktör, B grubu vitaminler, folik asit, demir, bakır, kobalt ile proteinler de gereklidir. Bu maddelerin metabolize olduğu yer ise karaciğerdir (3, 15). Araştırmadaki kontrol grubuna ait hematolojik değerler sağlıklı ve normal tavşanlar için bildirilen değerlerle uyum içerisinde (17, 18, 19). Tablo 1'de de görüldüğü gibi akut intoksikasyonlu gruptaki değerlerde kontrol grubundaki değerlere oldukça yakınlık göstermektedir. Kronik intoksikasyonlu gruptaki değerler ise kontrol grubunun değerlerinden oldukça düşüktür ($p<0.05$). Bununla birlikte yukarıda bahsedildiği gibi kan yapımında karaciğerin önemi çok büyüktür. Kronik intoksikasyonda ise sirozun şekillenmesi sonucunda karaciğerin görevini yeterince yerine getiremediğini bunun sonucunda kan yapımı için gerekli olan maddelerin sentezinin yeterince yapılamadığını veya karbon tetraklorür intoksikasyonunun kırmızı kemik iliğinde harabiyete neden olduğunu akla getirmektedir. Kandaki hücre sayısının mm^3 teki değerinin düşmesi de yukarıda söz edilen bu nedenlere bağlanabilir.

Çoğu hastalığının tanısının yapılması ve tedavisinin



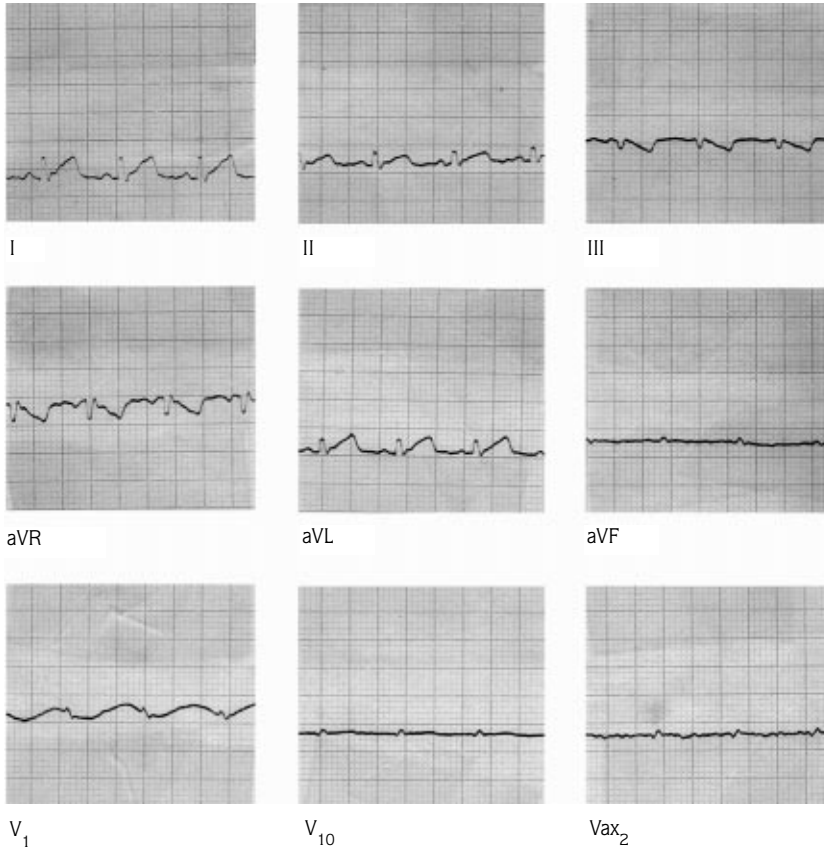
Şekil 3. Akut intoksikasyonlu grupta elektrokardiyogram (50 mm/sn, 1mV=10 mm).

izlenmesinde sedimentasyondan yararlanılmaktadır. Sedimentasyon hızı üzerine metabolik hastalıkların önemli düzeyde etkisi vardır. Hepatitlerde ise sedimentasyon hızı artmaktadır (3, 15). Kontrol grubuna ait sedimentasyon hızı literatür (14, 18, 19) bildirimleri içerisinde olmasına rağmen toksikasyonlu grupların sedimentasyon hızı ise artmıştır ($p<0.05$), sedimentasyon hızındaki bu artış da literatürü (15) destekler niteliktedir.

Değişik hastalıklarda ve hastalıkların bazı evrelerinde, akyuvarların sadece birkaçı ya da birkaç çeşidi artabilir. Hastalığın akut safhasında en fazla nötrofiller, kronik safhalarında ise lenfositler ve monositler çoğalır. Bazı deri hastalıkları ile paraziter hastalıklarda eozinofiller sayıca artar. Kronik malaryada monositler yükselir (14). Bu nedenle çoğu durumda 1 mm^3 kandaki akyuvar sayısının saptanmasının yanında akuvar formülü yapılmasında gerekir. Tablo 1'de de görüldüğü gibi kontrol grubundaki veriler literatür verilerine (14, 19) uygunluk göstermektedir. Daha öncede belirtildiği gibi karbon tetraklorür karaciğer, timus, lenf düğümleri, dalak, böbrek, pankreas gibi pekçok organ üzerinde tahribat yapmaktadır (8-11). Lenfositlerin yapımı üzerine timus ve lenf düğümlerinin çok önemli rolü vardır. Kemik iliğindeki köken hücrelerden bir bölümü kan yolu ile timusa gelir ve

burada ilkel lenfoblastlar timustan salınan timik faktörün etkisiyle başkalaşıma uğrayarak hızlı bir şekilde çoğalır. Köken hücrelerden bir kısmı ise kemik iliğinde timus hormonunun etkisiyle B lenfositleri oluşturmaktadır (3, 15). Karbon tetraklorürle zehirlenme sonucunda lenfosit yapımı yeterli düzeyde şekillenmemektedir. Buna bağımlı olarak akyuvar formülünde nötrofillerin yüzde oranı önemli düzeyde ($p<0.001$) artarken lenfositlerin düzeyi ise azalmaktadır ($p<0.001$). Tablo 1'de de görüldüğü gibi kronik intoksikasyonlu gruptaki nötrofillerin bu artışı ve lenfositlerin azalması görecelidir. Karbon tetraklorürün timus ile lenfoid organlar üzerine etkisinden (6-9) kaynaklanmış olabileceğini akla getirmektedir.

Atriyumların depolarizasyonu sonucu oluşan P dalgası tüm derivasyonlarda görüldü. P dalgasının amplitüd ve süresi gruplar arasında fark yaratmayacak şekilde aynı düzeylerdeydi. Intoksikasyona bağlı olarak QRS kompleksinin amplitüdünün düşmesi (hipovoltaj) ve T dalgasının baskılaşp süresinin (Şekil 3 ve 4), mikro-işlemliyokard hastalığına veya kalbi çevreleyen dokularda şarj kayıplarına yol açan elektrik kısa devrelerine (pleural ya da perikardiyal sıvı toplanmaları) bağlılığı akla getirmektedir (20). Araştırmacılar da (8-11) CCl₄ intoksikasyonunun kalp ve akciğerler dahil vücutta



Şekil 4. Kronik intoksikasyonlu grupta elektrokardiyogram (50 mm/sn, 1mV=10 mm).

pekçok organda hasar meydana getirdiğini bildirilmektedirler.

P-Q aralığının süresi, sino-oriküler düğümünden çıkan uyarı dalgasının kulakçık kası, orikülo-ventriküler düğümüne geçerek his demetinde duraklama ve karıncık kasına kadar gelmesi için geçen süredir. P-Q aralığının süreleri gruplar arasında birbirine çok yakındır ve gruplar arasındada önemlilik arz etmemektedir. Q-T aralığı; karıncıkların elektriksel sistolü için geçen sürenin saniye olarak belirlenmesidir. Toksikasyonun gelişmesine paralel olarak Q-T aralığının uzadığı görülmektedir. Bu uzama literatür (12, 21) bildirimlerine uymaktadır. Kalbin dakika atım sayısı ile P-Q veya Q-T aralığı arasında ters bir orantı vardır. Bu iki aralıktan herhangi birinin süresi uzadığı zaman dakika kalp atım sayısı düşer, kısaltıldığında ise yükselir (3, 22, 23). Araştırmadaki kalp atım sayıları toksikasyonlu gruplarda hafif düşük çıkmasına karşın istatistiki açıdan bir önemlilik arz etmemektedir (Tablo 2).

Kaynaklar

1. Vural, N.: Toksikoloji. Ankara Üniv. Eczacılık Fak. Yay., No: 56, Ankara, 1984.

Kalbin aktivitesi sırasında oluşan elektromotor gücün belirtisi olan (12, 54) kalbin elektriksel eksen gruplarda ortalama olarak sırasıyla $+45^\circ$, $+50^\circ$ ve $+35^\circ$ 'dir. Bu da tavşanlarda kalbin öne ve hafif sola doğru seyrettiği anlamında yorumlanabilir.

Bu araştırma sonuçlarının, karbon tetraklorür intoksikasyonunun vücut üzerine olan etkilerinin incelenmesinde ve bundan sonra yapılacak olan bilimsel çalışmalarda yararlı olabileceği ümidini taşımaktayız. Ayrıca intoksikasyonda aşağıda belirtilen parametrelere de bakılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

1: Karbon tetraklorür intoksikasyonunda timusun histolojisi ve timus hormonları seviyeleri

2: Karbon tetraklorür intoksikasyonunda böbreğin histolojisi ve eritropoetik faktör ile eritropoetin seviyeleri

3: Karbon tetraklorür intoksikasyonunda pankreasın histolojisi ve pankreas hormonları ile glikoz metabolizmasında rol oynayan enzim seviyeleri.

2. Şanlı, Y.: Veteriner Farmakoloji. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yay., No:412, Ankara, 1988.

3. Guyton, A.C.: Textbook of Medical Physiology. Eighth Edit., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1991.
4. Junqueira, L.C., Carneiro, J. and Kelley, R.O.: Basic Histology. Seventh Edit., Prentice Hill International Inc., New Jersey, 1992.
5. Doi, K., Kurabe, S., Shimazu, N. and Inagak, M.: Systemic histopathology of rats with CCl₄-induced hepatic cirrhosis. Laboratory Animals, 25: 21-25, 1991.
6. Ariosto, F., Riggio, O., Cantafora, A., Colucci, S., Gaudoi, E., Mechelli, C., Merli, S., Seri, S. and Capocacia, L.: Carbon tetrachloride - induced experimental cirrhosis in the rat: A reappraisal of the model. Eur. Surg. Res., 21: 280-286, 1989.
7. Fischer, A., Poulsen, H.E., Hansen, B.A., Hage, E., and Keiding, S.: CCl₄ cirrhosis in rats: irreversible histological changes and differentiated functional impairment. Journal of Hepatology, 12: 110-117, 1991.
8. Masaki, N., Yamada, S., Orgata, I., Ohta, Y., and Fujiwara, K.: Enhancement of Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury by Glucagon and Insulin Treatment. Res. Exp. Med., 188: 27-33, 1988.
9. Kakehashi, R., Watanabe, S., Ikoma, J., Suzuki, S.: Blood Chemistry, Hematology of Patients with Liver Cirrhosis. Nippon Rinsho (Japan), 52(1): 45-49, 1994.
10. Fujiwara, K., Oka, Y., Ogata, I., Ohta, Y., Sato, Y., Masaki, N., Takatsuki, K., and Oka, H.: Exchange Blood Transfusion for Acute Hepatic Failure: Its Limited Availability Depending on the Type of Injury in Rats. International Society for Artificial Organs, 12(3): 227-233, 1988.
11. Ozeki, T., Funakoshi, K. and Iwaki, K.: Rapid Induction of Cirrhosis by administration of Carbon-Tetrachloride Plus Phospholipase D. British Journal of Experimental Pathology, 66: 385-390, 1985.
12. Venturini, E., Borghi, E., Maurini, V., Vecce, R., Carnicelli, A.: Prolongation of the Q-T Interval and Hypercinetic Ventricular Arrhythmias Probably Induced by Terfenadine Use in Liver Cirrhosis Patients. Recent Prog. Med., 83(1): 21-22, 1992.
13. Bancroft, J.D. and Cook, H.C.: Manual of Histological Techniques. Churchill Livingstone, New York, 1984.
14. Konuk, T.: Pratik Fizyoloji. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yay., No:378, Ankara, 1981.
15. Yılmaz, B.: Fizyoloji, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 1984.
16. Heperkan, Y.: Tıp'ta İstatistik Yöntem ve Uygulamaları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, Sayı:415, Yargıcıoğlu Matbaası, Ankara, 1981.
17. Cole, W.H., Allison, J.B., Murray, T.J., Boyden, A.A., Anderson, J.A. and Leathem, J.H.: Composition of the Blood Rabbits in Gravity Shock. Amer. J. Physiol., 1944; 141: 165-171.
18. Casey, A.E., Rosahan, P.D. and Plarce, R.H.: The Hematological Constitution of Adult Male Rabbits from Fifteen Standard Breeds. J. Exptl. Med., 64: 453-469, 1936.
19. Erkol, M. ve Konuk, T.: Tavşanlarda Hematolojik Araştırmalar. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 10: 143-157, 1963.
20. Başoğlu, A.: Veteriner Kardiyoloji. Çağrı Basın Yayın Organizasyon, Ankara, 1992.
21. Kempler, P., Szalay, F., Varadi, A., Keresztes, K.: Prolongation of the QT-Interval Reflects the Severity of Autonomic Neuropathy in Primary Biliary Cirrhosis and in other Non-Alcoholic Liver Diseases. Z. Gastroenterol, 31 Suppl 2: 96-98, 1993.
22. Isobe, H., Sakai, H., Sakamoto, S., Nawata, H.: Decreased Variation of Electrocardiographic R-R Interval in Patients with Liver Cirrhosis. J. Gastroenterol Hepatol (Australia), 9(3): 232-235, 1994.
23. Levchenko, VA., Bukhanov, VP., Goloshchapov, Vlu., Tochilina, VS., Bol'shakov, AA.: The Cardiac Activity in Patients with Liver Cirrhosis Based on the Data from 24-Hour ECG Monitoring. Klin Med., 70(1): 46-48, 1992.
24. Wehr, M., Hess, J., Noll, B., Bode JC.: Cardiac Findings in Alcoholic Liver Disease. Med Klin., 85(11): 629-636, 1990.