

# Ksilen Buharını Soluyan Farelerin Kanlarındaki Lökosit ve Eritrosit Sayılarında Olan Değişiklikler

Ataman GÜRE\*  
Ali Rıza KARACA\*\*  
İsmet KAN\*\*\*  
Vahdet GÜL\*\*\*\*  
Haluk VARLIKER\*\*\*\*

## ÖZET

*Organik solventlerin solunum yoluyla belirli zaman periyodlarında alınması, organizmada metabolizma ve fizyolojik yönden değişikliklere sebep olabilmektedir. Sanayide ve laboratuvar çalışmalarında geniş bir kullanım alanı olan ksilenin, solunum yoluyla alınmasının farelerin kanındaki lökosit ve eritrosit sayıları üzerine yapabileceği değişiklik gözlemlendi.*

*Elde edilen bulgulara göre lökositlerde 30. ve 60. günlerde artma 90. günde normale göre azalma, eritrositlerde ise 30. ve 60. günlerde azalma 90. günde artarak normal sayıya gelmesi tarzında olan değişimler istatistiki yöntemlerle yorumlanmaya çalışıldı.*

## ZUSAMMENFASSUNG

**Veränderungen in der Anzahl der Leukozyten und Erythrozyten im Blute der Mäuse, die Xylendämpfe eingeatmet haben**

*Die Aufnahme der organischen Solvente durch die Atmung innerhalb bestimmter Zeitperioden kann in organischen System Veränderungen im Stoffwechsel und in physiologischer Hinsicht Veränderungen hervorrufen. Xylen findet in der Industrie und bei Laboratoriumsarbeiten Anwendung in weitem Masse. Es wurde hierbei beobachtet, dass seine Einatmung im Blute der Mäuse mit einer Veränderung in der Anzahl der Leukozyten und Erythrozyten verbunden war.*

\* Doç. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı / TÜRKİYE

\*\* Prof. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı / TÜRKİYE

\*\*\* Doç. Dr.; U. Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı / TÜRKİYE

\*\*\*\* Dr. Uzm.; U. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı / TÜRKİYE

*Nach den Befunden, die wir erhalten haben, wurde bei den Leukozyten eine Vermehrung am 30. und am 60. Tag, jedoch eine Verringerung war am 90. Tag festgestellt. Bei den Erythrozyten war 90 Tage aber eine Vermehrung bis zur normalen Anzahl festzustellen. Alle diese Veränderungen wurden in dieser Arbeit auf statistischem Wege erläutert.*

## GİRİŞ ve LİTERATÜR BİLGİSİ

Molekül ağırlığı 106.16 olan ksilen aromatik yapıda organik bir solventtir. Halen petrolden üretilen ksilen, diğer aromatik hidrokarbonlar gibi uzun yıllar düşük kaliteli maden kömüründen elde edilmiştir<sup>3.9.15</sup>.

Ksilen normal laboratuvar ısısında kolayca buharlaştığı için, buharlar insanlarda toksik etkilere sebebiyet vermektedir. 1931 yılında Adler ve arkadaşları ksilenin kronik toksik etkilerini ilk defa incelemişlerdir<sup>1</sup>. Aynı yıl Symth, ksilenin solunum sistemine olan toksik etkilerini araştırmıştır<sup>4</sup>. Svrbely ve arkadaşları ise benzen ve homologlarının değişik konsantrasyondaki etkilerini sıçanlar ve köpekler üzerinde 1944 yılında etüd etmiştir<sup>6</sup>. Karaca ve arkadaşları ise ksilen buharlarının farelerin trakea, bronş ve akciğerleri üzerindeki histopatolojik etkilerini araştırmışlardır<sup>9</sup>.

Bu çalışmada, ksilen buharını solunum yoluyla alan farelerin kan tablosundaki lökosit ve eritrosit sayılarında meydana gelebilecek değişiklikler saptanmaya çalışılmış ve bulgular istatistik yöntemlerle tartışılmıştır.

Ayrıca 1897, 1916, 1921, 1926, 1927, 1931, 1940 ve 1954 senelerinde yapılmış olan araştırmalarda bulunan lökosit ve eritrosit değerleriyle<sup>2.5.6.7.8.10.11.12.13</sup> araştırmamızda kullanılan farelerden alınan kontrol lökosit ve eritrosit değerleri birbirleriyle karşılaştırıldı.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Merkezinde, inbret yöntemle yetiştirilmiş F20 generasyonunda Mus musculus domesticus L., Swis albino (SWR/AB) suş'u<sup>4</sup> farelerden, 75 adet dişi (25 ± 2 gr) ve 75 adet erkek (29 ± 2 gr) olmak üzere toplam 150 adet kullanılmıştır. Farelere ksilen buharı Karaca ve ark. uyguladığı metoda<sup>9</sup> göre verildi. Böylelikle deneye alınmış olan farelerin bulunduğu odaya, bir saatte 26 ± 10 cm<sup>3</sup> ksilen buharı üflenmiş oldu. Bu işlem haftanın beş günü birer saatten tekrar edilerek aşağıda açıklanan şekilde uygulandı. Kontrol ve deney gruplarındaki fareler 10 dişi ve 10 erkek olacak tarzda Random sistemiyle seçilerek 15 ayrı kafese yerleştirildiler.

1- Kontrol Grubu I, (KI): 10 dişi, 10 erkek farede, araştırmanın başladığı gün, üzerlerinde hiç bir uygulama yapılmadan kan örnekleri alınarak standart metodlara göre eritrosit ve lökosit sayımları yapıldı.

2- Kontrol Grubu II, (KII): 5 dişi, 5 erkek fare, araştırmanın başladığı tarihten itibaren 90 gün süre ile normal yetiştirme ortamında bırakıldı ve bu sürenin sonunda kan örnekleri alınarak, metodik kan sayımı yapıldı.

3- Kontrol Grubu III, (KIII): 10 dişi, 10 erkek fare, patoloji laboratuvarı koşullarında 90 gün süre ile, laboratuvar çalışma ortamında bırakıldılar. Bu sürenin sonunda kan örnekleri alınarak, metodik kan sayımı yapıldı.

4- Deney Grubu I, (DI): 10 dişi, 10 erkek fare, 30 gün ksilen buharına tutuldu, bu sürenin sonunda kan örnekleri alınarak, metodik kan sayımı yapıldı.

5- Deney Grubu II, (DII): 10 dişi, 10 erkek fare, 60 gün ksilen buharına tutuldu ve süre sonunda standart işlem uygulandı.

6- Deney Grubu III, (DIII): 10 dişi, 10 erkek fare, 90 gün ksilen buharına tutuldu ve süre sonunda standart işleme geçildi.

Ayrıca her grupta bulunan değerler istatistiksel açıdan yorumlandı.

## BULGULAR ve TARTIŞMA

Araştırmaya başlandıktan sonra, bazı gruplarda farelerin ölmesinden dolayı sayısal azalma oldu. Nitekim deney sonunda Kontrol III grubunda 4 dişi, 6 erkek, Deney II ve III grubunda 2'şer adet erkek fare öldü. İstatistiksel olarak yapılan ön kontrolde, her bir gruptaki dişi ve erkek farelerden alınan lökosit ve eritrosit değerlerinde bir fark olmadığından, dişi ve erkek farelerde bulunan sayılar, lökosit için (Tablo 1) ve eritrosit için (Tablo 3) ayrı ayrı birleştirilerek esas değerlendirmeye geçildi. Bu durumda lökosit sayılarının (Tablo 2) ve eritrosit sayılarının (Tablo 4) istatistiksel değerlendirmelerinde;

Lökosit Değerleri İçin: KI - KII / KI - KIII / KI - DI / KII - DII / KIII - DIII / DI - DII / DI - DIII gruplarının karşılaştırılmaları  $q = 0.05$  sınırına göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu anlamlılık KI - KII / KI - KIII / KI - DI/ gruplarında artan değerler şeklindedir. Yani hiç deneye girmeyen KI grubu ile yine üzerinde deney yapılmayan fakat 90 günlük zaman içinde normal elevaj yerinde bırakılan KII grubu farelerin lökositlerinde artma olmuştur. Bu durum bize 90 günlük çevre faktörlerinin bu çalışmaya etkili olduğunu göstermektedir. Bu faktörler ise; farelerin yaşının ilerlemesi, yem değişikliği, laboratuvar ısı değişikliği, mevsimlerdeki değişme gibi durumlar olabilir. Aynı durum patoloji laboratuvarında 90 gün bırakılan KIII grubu fareleri içinde düşünülebilir. Bir diğer anlamda 90 gün süre ile normal elevaj ve patoloji laboratuvarı şartları, farelerin lökosit sayıları üzerinde aynı etkiyi göstermiştir. Nitekim KII - DIII ile KIII - DIII gruplarındaki lökosit sayılarındaki düşüşteki paralellik de bunu kanıtlamaktadır.

30 gün ksilen buharı solusyon DI grubu farelerin lökositlerinde, deneyin başlangıcında alınan örnek değerlere, yani KI grubuna göre önemli bir artış olmuştur. KII - DI ile KIII - DI grupları arasında istatistik önemin bulunmaması yanlış yorumlanmamalıdır. Zira bu KII ve KIII kontrol gruplarından kan örnekleri 90. gün alınmış olduğu için, bu gruplar hakiki anlamda DIII grubunun kontrolüdür.

DI grubu ile beraber KII ve KIII gruplarına göre de, ksilen buharını 60 ve 90 gün soluyan DII ve DIII gruplarındaki lökosit sayılarında önemli azalma olmuştur.

Bütün bu elde edilen bulgulara göre, ksilen buharının fareler tarafından solunması, ilk 30 günde başlangıç durumlarına göre artmıştır. 60 ve 90 gün ksilen soluyan farelerin lökositleri normal elevaj ve patoloji laboratuvarı şartlarında bulunan farelere göre azalmıştır (Grafik: 1).

**Tablo: 1**  
**Kontrol (I, II, III) ve Deneysel (I, II, III) Gruplarında Bulunan Lökosit Sayıları**  
**(x Bin/mm<sup>3</sup>)**

Fare No.	Cinsiyet	KI	KII	KIII	DI	DII	DIII
1	Erkek	7.8	12.4	6.4	10.0	9.6	10.6
2	Erkek	6.8	5.4	7.2	7.2	4.8	9.2
3	Erkek	7.4	7.6	14.6	20.4	7.4	4.4
4	Erkek	6.8	13.4	10.8	14.4	3.4	4.6
5	Erkek	7.2	11.4		16.4	9.0	6.4
6	Erkek	7.0			8.2	10.6	2.0
7	Erkek	9.8			9.8	4.0	7.0
8	Erkek	8.6			10.8	5.0	11.0
9	Erkek	6.0			14.2		
10	Erkek	5.0			9.2		
1	Dişi	8.6	7.0	11.2	15.4	15.4	4.2
2	Dişi	4.7	7.2	11.4	12.0	10.2	5.6
3	Dişi	5.6	6.0	7.0	8.4	5.0	6.6
4	Dişi	7.4	7.4	6.8	14.8	13.8	4.2
5	Dişi	6.6	7.6	4.4	7.8	5.4	5.5
6	Dişi	5.2		7.7	12.0	8.4	7.4
7	Dişi	6.8			7.8	16.2	10.4
8	Dişi	6.2			9.4	6.2	5.0
9	Dişi	5.0			16.2	5.6	7.2
10	Dişi	8.6			6.6	12.6	6.2
$\bar{x}$		6.76	8.75	8.75	11.55	8.47	6.53
SD		1.39	3.13	3.09	3.79	3.98	2.47

Eritrosit Değerleri İçin: KI - KII / KII - DI / KII - DII / DII - DIII gruplarının karşılaştırılmaları  $q = 0.05$  sınırlarına göre istatistiksel olarak önemlidir. Bu anlamlılık KI - KII / DII - DIII gruplarında artan şekilde, KII - DI / KII - DII gruplarında azalan şekilde önemlidir. Buna göre; hiç deneye girmeyen KI grubuna nazaran, elevej yerinde 90 gün bekleyen KII grubu farelerin eritrosit sayılarında artma görülmüştür. Bu durum lökosit sayılarıyla aynı tarzda bir paralellik göstermektedir. Her iki durumu çevre şartlarından dolayı, farelerin 90 günde kan tablolarında değişikliğin olabileceğine bağladık.

KII - DI / KII - DII grupları arasında eritrosit sayısındaki anlamlı düşme, ksilen buharımı 30 ve 60 gün soluyan farelerin eritrositlerinin azaldığını belirtmektedir. Fakat bu durum 90 gün ksilen soluyan farelerde (DIII), 60. güne (DII) göre eritrosit sayıları artmış ve kontrol grubu seviyesine çıkmıştır. Böylelikle 30. ve 60. günlerdeki eritrosit sayılarındaki kayıp, organizma tarafından 90. gün tolere edilerek normal seviyeye ulaşmıştır (Grafik 1).

**Tablo: 2**  
**Gruplar Arası Ortalama Lökosit Değerleri Farklarının Anlamlılık Düzeyleri**

Karşılaştırılan Gruplar	Fark	t değeri	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık
KI-KII	1.99	2.726	28	↗ 0.01 < P < 0.02*
KI-KIII	1.99	2.763	28	↗ 0.005 < P < 0.01*
KI-DI	4.79	5.505	38	↗↗ P < 0.001*
KI-DII	1.71	1.943	36	0.05 < P < 0.10
KI-DIII	0.1	0.222	36	0.50 < P < 0.90
KII-KIII	0.0	—	—	—
KII-DI	2.8	1.997	28	0.05 < P < 0.10
KII-DII	0.28	1.193	26	0.50 < P < 0.90
KII-DIII	2.09	2.213	26	↘ 0.02 < P < 0.05*
KIII-DI	2.8	2.003	28	0.05 < P < 0.10
KIII-DII	0.28	0.194	26	0.50 < P < 0.90
KIII-DIII	2.09	2.229	26	↘ 0.02 < P < 0.05*
DI-DII	3.08	2.478	36	↘ 0.01 < P < 0.02*
DI-DIII	4.89	4.992	36	↘ P < 0.001*
DII-DIII	1.81	1.751	34	0.05 < P < 0.10

\* q = 0.05 sınırına göre istatistiksel yönden anlamlı olanlar.

Ksilenin, toksik etkileri<sup>1.14</sup> ile trakea, bronş ve akciğerler üzerindeki histopatolojik<sup>9</sup> etkileri, aynı zamanda farelerin kanlarındaki lökosit ve eritrosit sayıları üzerine, değişik zaman birimlerinde etkili olduğu bu araştırmamız ile açığa çıkmıştır. Bu etki 30. ve 60. günlerde lökositlerde artma - eritrositlerde azalma, 90. günde lökositlerde normale göre azalma - eritrositlerde artarak normal seviyeye gelme şeklinde olmuştur. Yani organizma 90. günde eritrositlerdeki azalmayı tolere edebildiği halde, lökositlerde bu başarıyı gösterememiştir.

Bu araştırmamızda deneye girmeyen farelerden elde edilen normal lökosit ve eritrosit değerleri, 1897 yılından itibaren çeşitli araştırmacılar tarafından elde edilen değerlerle<sup>5.6.7.8.10.11.12.13</sup> karşılaştırıldığında (Tablo 5), ortalama değerlere göre eritrositler; 1897 yılında Hirschfeld'in bulunduğu değere<sup>6</sup> yakın olduğu halde, lökositlerde bütün ortalamalardan küçük bulunmuştur. Bu durumu şu şekilde yorumlayabilmekteyiz. İnbred sistemde yetiştirdiğimiz farelerin biyoaktif özellikleri azalmış ve uysallaşmışlardır. Bundan dolayı oksijen ihtiyaçları azalmıştır. Ayrıca sıhhi yönden son derece sağlıklı durumları lökosit seviyesinin düşük olmasıyla açıklık kazanmaktadır. Fakat bu durum bir enfeksiyon tehlikesine karşı Veteriner Hekimliği açısından büyük bir tehlike alarmıdır. Bununla birlikte deneysel araştırmalarda istenilen vasıftaki ideal deney hayvanı özelliğini taşımaktadır.

**Tablo: 3**  
**Kontrol (I, II, III) ve Deney (I, II, III) Gruplarında Bulunan Eritrosit Sayıları**  
**(x milyon/mm<sup>3</sup>)**

Fare No.	Cinsiyet	KI	KII	KIII	DI	DII	DIII
1	Erkek	7.45	10.25	7.25	6.43	7.50	8.75
2	Erkek	5.60	10.50	5.00	9.55	8.50	8.25
3	Erkek	5.34	9.30	10.75	7.58	10.50	8.00
4	Erkek	5.13	9.00	7.50	9.70	2.00	7.78
5	Erkek	8.30	8.50		7.30	9.50	10.50
6	Erkek	13.80			8.90	5.75	7.50
7	Erkek	3.29			8.55	6.00	8.10
8	Erkek	8.96			3.90	3.75	8.00
9	Erkek	13.80			8.2		
10	Erkek	12.75			6.95		
1	Dişi	8.00	11.00	6.75	8.90	9.50	3.50
2	Dişi	4.15	9.70	9.50	5.30	4.00	7.00
3	Dişi	11.70	4.40	7.00	9.00	5.50	9.80
4	Dişi	4.32	11.50	9.50	6.10	4.75	13.00
5	Dişi	3.63	8.75	12.00	10.90	8.00	10.50
6	Dişi	5.69		6.50	5.35	6.20	10.75
7	Dişi	10.70			4.20	7.25	6.50
8	Dişi	9.90			8.70	8.50	10.25
9	Dişi	7.90			10.40	8.00	10.00
10	Dişi	6.90			6.70	10.00	9.50
$\bar{X}$		7.75	9.39	8.17	7.63	6.95	8.76
SD		3.17	1.71	2.17	1.99	2.37	2.08

Tablo: 4

Gruplar Arası Ortalama Eritrosit Değerleri Farklarının Anlamlılık Düzeyleri

Karşılaştırılan Gruplar	Fark	t değeri	Serbestlik Derecesi	Anlamlılık
KI-KII	1.64	3.474	28	↗ 0.001 < P < 0.005*
KI-KIII	0.42	0.754	28	0.20 < P < 0.50
KI-DI	0.12	0.244	38	0.50 < P < 0.90
KI-DII	0.8	1.428	36	0.10 < P < 0.20
KI-DIII	1.01	2.015	36	0.05 < P < 0.10
KII-KIII	1.22	1.418	18	0.10 < P < 0.20
KII-DI	1.76	2.368	28	↘ 0.02 < P < 0.05*
KII-DII	2.44	2.888	26	↘ 0.005 < P < 0.01*
KII-DIII	0.63	0.823	26	0.20 < P < 0.50
KIII-DI	0.54	0.675	28	0.50 < P < 0.90
KIII-DII	1.22	1.357	26	0.10 < P < 0.20
KIII-DIII	0.59	0.716	26	0.20 < P < 0.50
DI-DII	0.68	0.975	36	0.20 < P < 0.50
DI-DIII	1.13	1.736	36	0.05 < P < 0.10
DII-DIII	1.81	2.458	34	↗ 0.01 < P < 0.2 *

\* q = 0.05 sınırına göre istatistiksel yönden anlamlı olanlar.

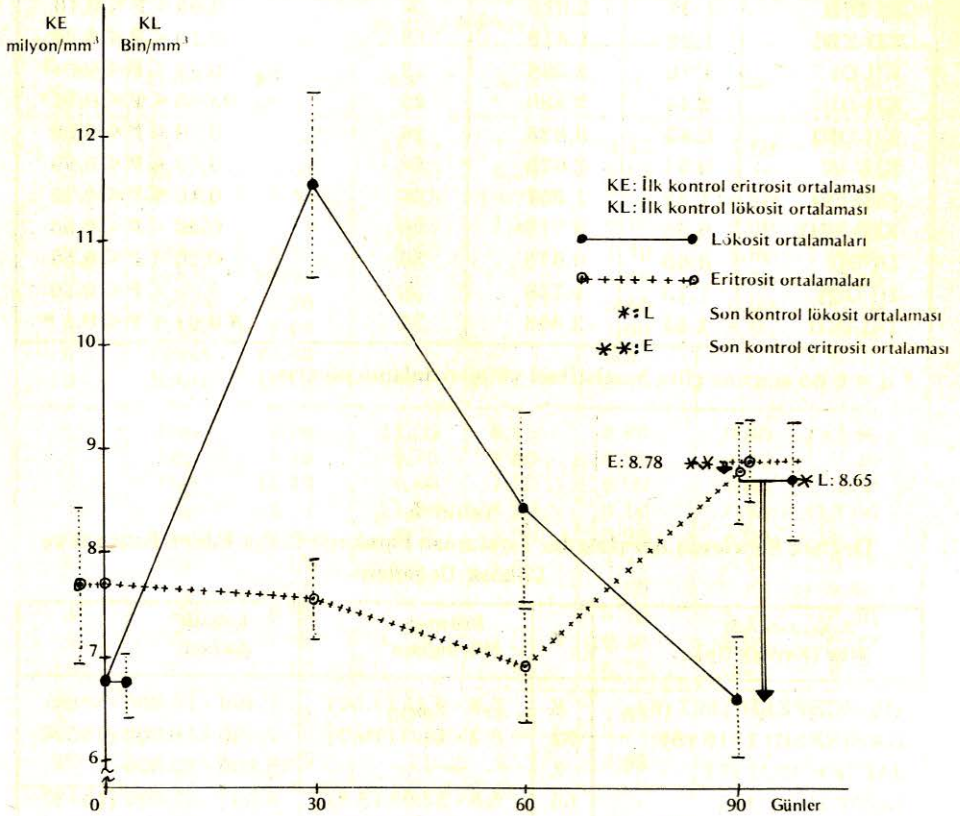
Tablo: 5

Değişik Senelerde Araştırmacılar Tarafından Farelerde Tesbit Edilen Eritrosit ve Lökosit Değerleri

Araştırmacı Adı Sene (Kaynak No)	n	Eritrosit Milyon/mm <sup>3</sup>	Lökosit Bin/mm <sup>3</sup>
HIRSCHFELD 1897 (6)	6	5.2 - 9.15 (7.06)	7.800 - 10.200 (8680)
KABIERSKI 1916 (8)	33	8.2 - 14.0 (10.7)	7.400 - 42.000 (16506)
JAFFEE 1921 (7)	?	—	15.800 - 20.800
LEVY 1926 (11)	55	5.5 - 13.98 (9.8)	5.600 - 37.500 (15127)
KLIENBERGER 1927 (10)	17	7.3 - 11.7 (9.7)	1.400 - 13.200 (7400)
HAAM 1931 (5)	20	8.16 - 11.46 (9.42)	—
SCHAFER 1940 (12)	?	—	7.00 - 20.800
SCHERMER 1954 (13)	34	6.14 - 11.5 (9)	8.00 - 11.000 (10.000)
GÜRE ve Ark. 1979	20	3.63 - 13.80 (7.75) (±3.17)	5.000 - 9.800 ( 6.76 ) (± 1.39)

## SONUÇ

Ksilen buharını 30, 60 ve 90 gün müddetle, haftada beş gün, günde bir saat soluyan farelerin kanlarında bulunan lökosit ve eritrositlerde değişimler göstermiştir. Bu değişiklik lökositlerde 30. ve 60. günlerde artma, 90. günde normale göre azalma, eritrositlerde 30. ve 60. günlerde azalma, 90. günde artarak tekrar normal sayıya gelme şeklinde olmuştur.



Grafik: 1

Ksilen buharı soluyan farelerin kanlarındaki lökosit ve eritrosit sayılarının 30. 60. ve 90. günlerdeki değişiklikleri



## KAYNAKLAR

1. ADLER, H., SELINGER, A. (1931): Investigation of the toxic effects benzene, toluene and xylene. Arch. Gewerbepath. Gewerbe - hyg., 1: 763-790.
2. CHORS, P., JAFFEE, R., MEESEN, H. (1958): Pathologie der Laboratoriumstiere I, Springer - Verlag. Berlin - Göttingen - Heidelberg., s. 199-206.
3. FARBE, R., TRUHAUT, R., SOUHEIL, L., LOISILLIER, F. (1960): Toxicological investigations concerning substitute solvents for benzene. IV. Xylenes. Arch. Maladies Profess. Med. Trav. Securite Sociale. 21: 301-313, 1960.
4. GÜRE, A. (1983): Dejenerasyon halinde olan Swise albino (SWR) farelerin inbred yetiştirme sistemiyle saflaştırılması ve "Mus musculus, Swiss albino / Allington Bursa" (SWR/AB) suş'unun oluşumu. Yayınlanmak üzere.
5. HAAM, E. (1931): Die Maus. In Jaffee, Anatomie und der Spontanerkrankungen der Kleinen Laboratoriumstiere. Berlin.
6. HIRSCHFELD, L. (1897): Beitrag zur Morphologie der Leukozyten. Virchows Arch. 149: 22.
7. JAFFEE, R. (1921): Blutbild bei anämischen Mäusen. Beitr. Path. Anat. 68: 224.
8. KABIERSKI, F. (1916): Über Blutveränderungen bei Tumormäusen USW. Fol. Haemat. (Lpz.) 20: 87.
9. KARACA, A.R., GÜL, V., GÜRE, A., VARLIKER, H. (1980): Solunum havasına karışan ksilen buharının deney hayvanlarında solunum sistemi üzerine etkilerinin araştırılması. TÜBİTAK VII. Bilim Kongresi. Tıp Araştırma Grubu Tebliği - III (Dahiliye Sektörünü, 01 Ekim 1980 Ankara). TÜBİTAK Yayınları No: 558: 189-197.
10. KLIENBERGER, C. (1927): Blutmorphologie der Laboratoriumstiere Leipzig.
11. LEVY, M. (1926): Das Blutbild der Maus und Ratte. Fol. Haemat. (Lpz.) 32: 125.
12. SCHAFFER, K. (1940): Das Blutbild der weissen Maus. Fol. Haemat. (Lpz.) 64: 233.
13. SCHERMER, S. (1954): Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig.
14. SMYTH, H.F. (1931): The toxicity of certain benzene derivatives and related compounds. J. Ind. Hyg. 13: 87-96.
15. STECHER, R.G. (1968): The Merck Index. Merck and Co. Inc. Eighth Edith. Rahway. N.J. USA.
16. SVIRBELY, J.L., DUNN, R.C., CETTINGEN, W.F. (1944): Chronic toxicity of moderate concentrations of benzene and of mixtures of benzene and its homologs for rats and dogs. J. Ind. Hyg. Toxicol 26: 37-46.