

부추의 에틸아세테이트추출액의 투여가 개의 혈액학적 변화에 미치는 영향

박미정¹, 이성동, 김하동, 김주완, 송재찬, 김영홍, 오태호, 이근우*

경상북도 가축위생시험소 동부지소¹, 경북대학교 수의과대학*
(접수 2004. 1. 8, 게재승인 2004. 3. 23.)

The effects of the Korea chinese chives ethyl acetate on hematological changes in dog

Mi-Jung Park¹, Sung-Dong Lee, Ha-Dong Kim, Joo-Wan Kim,
Jae-Chan Song, Young-Hong Kim, Tae-Ho Oh, Keun-Woo Lee*

¹Eastern Branch, Gyeongbuk Veterinary Service Laboratory, Gyeongju, 780-933, Korea
*College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Daegu, 702-701, Korea
(Received 8 January 2004, accepted in revised form 23 March, 2004)

Abstract

The Korea chinese chives are a major edible vegetable and they are traditionally been used as a folk medicine. However recently studies on the *Allium tuberosum* are mainly on the morphological property and the chemical constituent. There are no reports concerning hematological changes in dogs administrated ethly acetate extracts of Korea chinese chive. This experiment was conducted to investigate the hematological changes in dogs administrated ethyl acetate extracts of the Korea chinese chives(5ml/mg) for 6 days. During administration blood samples were collected at 3h, 6h, 12h and then on daily basis until day 6. Blood samples were analyzed red blood cell(RBC), packed cell volume(PCV), hemoglobin concentration(Hb), mean corpuscular volume(MCV), mean corpuscular hemoglobin concentration(MCHC), reduced glutathion(GSH), and met-hemoglobin concentration.

The RBC count was significantly($p < 0.01$, $p < 0.05$) decreased during experimental periods. Packed cell volume, hemoglobin concentration were not showed significantly difference during experimental periods. The MCV was significantly($p < 0.01$, $p < 0.05$) increased from 3 hours after administration to day 4. The MCHC was significantly($p < 0.05$) decreased on day 6. GSH

¹Corresponding author

Phone : +82-54-748-6624, Fax : +82-54-748-6685

E-mail : chamsun7117@hanmail.net

concentration was not showed significant difference during experimental periods and the met-hemoglobin concentration was significantly($p<0.05$) increased on day 3.

Key words : Korea chinese chives, Ethyl acetate, Hematological change

서 론

부추(*Allium tuberosum* Rottler)는 마늘, 양파 등과 같이 백합과에 속하는 여러해살이 식물로서 아시아 여러나라에 널리 분포되어 있으며 국내에서도 예로부터 그 독특한 향기와 맛으로 인하여 식용으로 널리 이용되고 있는 초본이다¹⁾.

부추는 특유의 휘발성의 향기를 가지는데 이 성분의 대부분은 dimethyl disulfide, dimethyl trisulfide 등의 황화합물인 것으로 알려져 있으며²⁾ 또한 이러한 독특한 향미는 소화작용³⁾을 돕고 항균작용^{4,5)}도 지닌 것으로 보고되어 있다. 부추에 관한 연구는 여러 연구가들에 의하여 보고되어 있으며 화학적 성분들로서는 cis-propenyl methyl disulfide, s-methyl methyl-thiosulphonate, dimethyl disulfide, methyl allyl disulfide, adenosin, diallyl disulfide, dipropyl sulfide 등이 알려져 있으며²⁾ 이 성분들은 항균 활성 작용, 항혈전 작용⁶⁾, 혈중 cholesterol 저하 작용, 중성지방의 감소 효과⁷⁾, 전립선암에 대한 예방효과⁸⁾ 및 개에서 부추 생즙의 과량 투여로 인한 용혈성 빈혈의 발생 등도 보고되어 있다^{9,10)}.

한편 부추와 같은 백합과(*Liliaceae*)에 속하는 마늘과 양파의 과량 투여로 인한 개^{11~20)}, 소^{21,22)}, 말²³⁾, 고양이^{24,25)} 등에서의 용혈성 빈혈의 발생도 여러 연구가들에 의하여 보고되어 있으며, 마늘의 경우 마늘에 함유된 sodium 2-propenyl thiosulfate가 원인물질로 보고되어 있으며²⁶⁾ 또한 이들 성분은 부추의 휘발성 성분과도 유사한 것으로 알려져 있다.

마늘의 iosulfate 성분²⁶⁾과 양파의 n-propyl disulfid 성분²⁷⁾이 과량 섭취시 총적혈구수(RBC), 혈색소함량(Hb), 혈구용적(PCV) 그리고 평균 혈구혈색소 농도(MCHC) 감소 및 reduced glutathione(GSH), met-hemoglobin

함량의 증가로 인한 용혈성 빈혈의 발생이 Ogawa 등¹⁸⁾에 의하여 보고되었으며 이는 양파에 함유된 sodium n-propyl trisulfate의 독성 작용에 의한 적혈구세포막의 산화적 손상으로 인한 것으로 알려져 있다^{27,28)}. 또한 이 등²⁶⁾, 장 등²⁹⁾은 마늘의 과량섭취시에도 개에서 용혈성 빈혈이 유발된다고 하였으며 그 원인 물질은 sodium 2-propenyl thiosulfate로 보고하였다.

백합과 식물에 속하지는 않지만 예로부터 한 국민의 식생활에서 널리 사용되어온 미나리의 생즙 및 농축액의 과량투여로 인하여서도 개에서 RBC, PCV, Hb, MCHC의 감소, 평균 적혈구용적(MCV) 증가 및 GSH와 met-hemoglobin 증가로 인한 용혈성 빈혈의 발생이 이 등^{30,31,32)}, 김 등^{30,31)}, 안 등³²⁾에 의하여 보고되었다.

이외 이 등^{9,10)}, 오 등⁹⁾, 김 등¹⁰⁾은 개에서 부추의 생즙 및 농축액의 과량투여 시에도 용혈성 빈혈이 발생한다고 보고하였으나 ethyl acetate 추출액의 투여에 의한 혈액학적 변화에 관하여서는 전혀 보고되어 있지 않은 실정이다. 따라서 본 연구에서는 과량의 부추 ethyl acetate 추출액의 단기간 투여로 인하여서도 개에서 이러한 용혈성 빈혈이 발생하는지에 대하여 관찰하고자 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물로는 임상적으로 건강한 평균 체중 8.12kg의 성견 10두를 사용하였으며 사료와 음수는 자유급식 하였다.

2. 부추 추출물의 준비 및 투여방법

부추는 시판되는 생부추를 구입하여 수돗물로 깨끗하게 수세한 후 녹즙기(동아산업(주)

오스카 만능녹즙기 gold DA-502, Korea)로 부추 생즙을 추출하여 ethyl acetate와 1:1로 혼합하여 evaporate 한 후 DW 에 희석하여 위관 카테타를 사용하여 각 각 체중 kg당 5ml의 용량으로 6일간 연속투여하였다.

3. 혈액채취

채혈은 요골측 피하정맥에서 추출액 투여 후 3시간, 6시간, 12시간 이 후 1일 1회 6일간 연속적으로 실시하였으며 채혈한 혈액은 2Na-EDTA(35 μ l/ml) 처리가 된 eppendorf tube에 분주하여 즉시 분석하였다.

4. 검사항목 및 분석방법

Red blood cell(RBC), hemoglobin(Hb), mean corpuscula volume(MCV), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)은 자동혈구계산기(HEMAVET)를 이용하여 측정하였으며, packed cell volume (PCV)는 Microhematocrit법으로, reduced glutathion (GSH) 농도는 Beutler 등의 방법^{33,34)}으로, met-hemoglobin은 Nakamura 등의 방법³⁵⁾에 의하여 분석하였다.

GSH는 원심분리용 시험관에 3차 증류수 900 μ l를 넣고 시료혈액 100 μ l를 주입하여 서서히 피펫팅하여 혼합하고 metaphosphate 1500 μ l씩 주입하여 vortex mixer에서 혼합한 후 3,000 rpm저은 원심분리기에서 20분간 원심분리 시켰다. 원심분리된 용액의 상층액 1,000 μ l를 취하여 다른 시험관에 주입한 후 0.3M PB($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) 4,000 μ l와 DTNB(5.5'-dithiobis-2-nitrobenzoate derivatives) 500 μ l를 첨가하여 혼합한 후 UV spectrophotometer (Metertk SP-870, USA)를 이용하여 흡광도 412 nm에서 분석하였다.

Met-hemoglobin함량은 eppendorf tube에 3차 증류수 925 μ l를 넣고 시료혈액 200 μ l를 주입한 후 충분히 혼합하여 0.5M PB를 375 μ l 첨가한 후 15,000 rpm의 저은 원심분리기에서 3분간 원심분리 하였으며 원심분리한 혈액에 시약A와 시약B 각각 첨가하여 632nm UV spectrophotometer(Metertk SP-870, USA)에

서 흡광도를 측정하였다(시약A : 5% $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 20 μ l, 0.5M PB 200 μ l, DW 730 μ l혼합. 시약B : 10% NaCN 50 μ l, 12% acetic acid 45 μ l 혼합).

5. 통계학적인 분석

모든 실험결과는 Student's t-test로 그 유의성을 검증하였다.

결 과

1. 총 적혈구 수(RBC)

총 RBC는 추출액 투여 후 3시간 부터 유의한 감소($p < 0.05$)를 나타내어 투여 3일에는 평균 $5.73 \times 10^6 / \mu\text{l}$ ($p < 0.05$)로 실험전의 평균 $7.65 \times 10^6 / \mu\text{l}$ 에 비하여 최소치를 나타내었다(Fig 1).

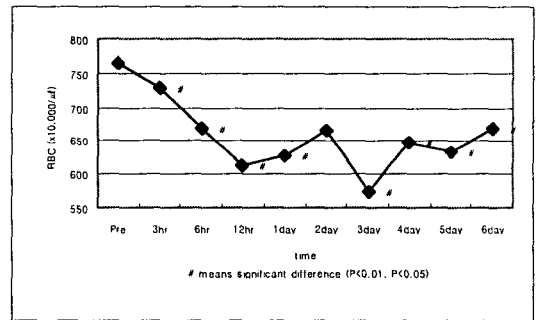


Fig 1. Changes of red blood cell(RBC) level in dogs adiministrated with exceccive amount of *Allium tuberosum* ethyl acetate extracts daily 6 days. Data represent mean \pm SD of 10 dogs. #:means significant difference($p < 0.05, p < 0.05$)

2. PCV 및 Hb

PCV는 투여 5일에 투여전 평균 46.3%에 비하여 44.6%로 최소치를 나타내었으나 그 유의성은 인정되지 않았다(Fig 2). Hb 농도 역시 감소경향을 나타내어 투여 6일에는 투여 전 평균 14.5 g/dl에 비하여 13.7g/dl로 감소하였으나 그 유의성은 인정되지 않았다(Fig 3).

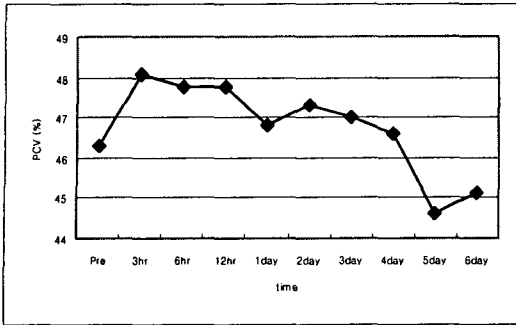


Fig 2. Changes of packed cell volume(PCV) level in dogs administered with excessive amount of *Allium tuberosum* ethyl acetate extracts daily 6 days. Data represent mean±SD of 10 dogs.

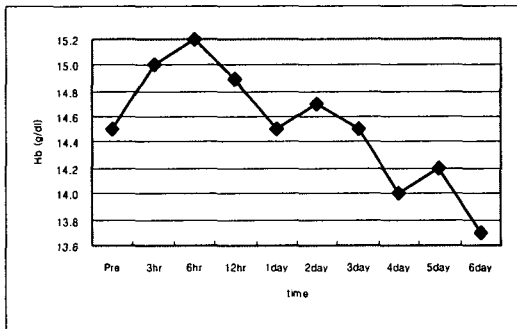


Fig 3. Changes of hemoglobin concentration (Hb) level in dogs administered with excessive amount of *Allium tuberosum* ethyl acetate extracts daily 6 days. Data represent mean±SD of 10 dogs.

3. MCV

MCV 농도는 투여 3시간부터 유의한 증가($p < 0.01$)를 나타내어 투여 3일에는 81.9fl로 투여 전 평균 60.5fl에 비하여 유의한 증가($p < 0.05$)가 인정되었다(Fig 4).

4. MCHC

MCHC는 투여 전 평균 31.2%에 비하여 추출액 투여 후 4일에 평균 30.1%로 최소치를 나타내었으며 6일에 유의한 감소($p < 0.05$)가 인정되

었다(Fig 5).

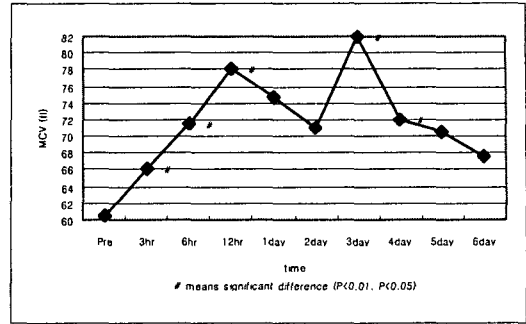


Fig 4. Changes of mean corpuscular volume (MCV) level in dogs administered with excessive amount of *Allium tuberosum* ethyl acetate extracts daily 6 days. Data represent mean ±SD of 10 dogs. #: means significant difference ($p < 0.01$, $p < 0.05$)

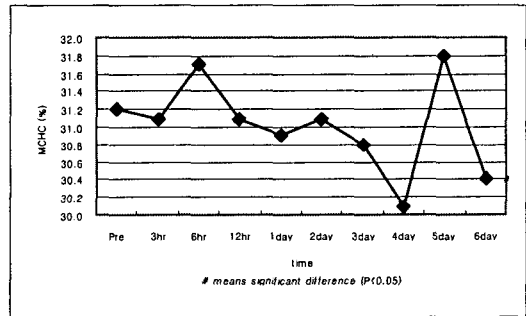


Fig 5. Changes of mean corpuscular hemoglobin concentration(MCHC) level in dogs administered with excessive amount of *Allium tuberosum* ethyl acetate extracts daily 6 days. Data represent mean±SD of 10 dogs. #: means significant difference($p < 0.05$)

5. GSH 및 Met-Hb

GSH 농도는 전 실험기간 동안 유의한 변화가 인정되지 않았으며(Fig 6) Met-Hb은 투여 3일에 1.91%로 투여 전 1.28%에 비하여 유의한 증가($p < 0.05$)를 나타내었다(Fig 7).

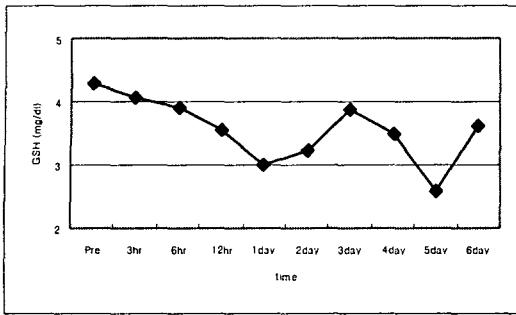


Fig 6. Changes of reduced glutathion(GSH) level in dogs administered with excessive amount of *Allium tuberosum* ethyl acetate extracts daily 6 days. Data represent mean±SD of 10 dogs.

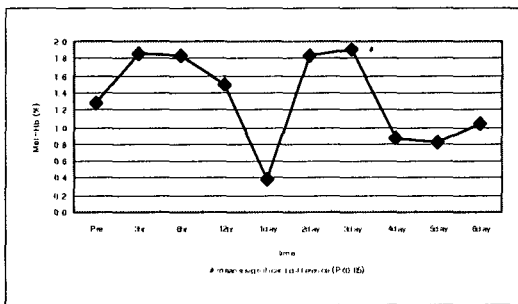


Fig 7. Changes of Met-hemoglobin level in dogs administered with excessive amount of *Allium tuberosum* ethyl acetate extracts daily 6 days. Data represent mean±SD of 10 dogs. #: means significant difference ($p < 0.05$)

고 찰

개에서 양파와 마늘의 과량섭취가 용혈성 빈혈을 유발시킨다는 사실은 여러 연구가들에 의해 보고되어 있다. 양파로 인한 용혈성 빈혈의 발생은 1930년 Sebrell¹¹⁾에 의해 최초로 보고된 이후 Harvey¹⁷⁾ 등, Spice³⁶⁾ 등, 여러 연구가들에 의하여 보고되었으며, 같은 백합과 식물인 마늘의 과량 투여로 인한 용혈성 빈혈의 발생도 장 등²⁹⁾, 이 등^{26,29,37)}에 의하여 최초로 보고된 바 있다. 또한 부추 생즙의 과량 투여로 인한

용혈성 빈혈의 발생이 오 등⁹⁾, 김 등¹⁰⁾, 이 등^{9,10)}에 의해 보고된 바 있다.

본 실험에서는 부추 생즙의 과량 투여로 인한 개에서의 용혈성 빈혈의 발생과 관련하여 부추의 ethyl acetate 추출액의 투여시에도 개에서 용혈성 빈혈이 유발되는지를 관찰 하였다.

본 실험 결과 총 적혈구 수치는 투여 3시간 부터 유의한 감소($p < 0.05$)를 나타낸 후 전 실험기간 동안 이러한 감소 경향이 지속되었으며 특히 투여 3일에는 투여 전 평균 $7.65 \times 10^6 / \mu\text{l}$ 에 비하여 $5.73 \times 10^6 / \mu\text{l}$ 로 최소치를 나타낸 바 이러한 결과는 오 등⁹⁾, 김 등¹⁰⁾의 부추 생즙 투여시 총 적혈구 수가 현저히 감소되었다는 보고와 Harvey 등¹⁷⁾, Ogawa 등¹⁸⁾의 양파에서의 보고 및 이 등^{26,29,37)}, 장 등²⁹⁾, 김 등^{30,31)}의 개에서 과량의 마늘 및 미나리 투여시에도 총적혈구 수치가 감소한다는 보고와 일치하는 결과로 생각 된다.

PCV의 수치는 투여 후 3시간에 증가 경향을 나타낸 후 5일에는 투여전 평균 46.3 %에 비하여 44.6 %로 최소치를 나타내었으며, Hb 함량 역시 감소 경향을 나타내어 투여 6일의 평균이 13.7 g/dl로 투여전 평균 14.5 g/dl에 비해 최소치를 나타내었으나 이는 Anderson, Gee 등³⁸⁾이 보고한 정상범위 12.0-18.0 g/dl내의 변화로 생각되며 또한 이러한 결과는 이 등²⁶⁾, 장 등²⁹⁾이 보고한 과량의 마늘 투여시 혈액소 농도가 감소되었지만 이러한 결과는 모두 정상범위 내에서의 변화였다고 한 보고와 일치하는 결과로 추측된다.

MCV 함량은 투여 3시간, 6시간, 12시간, 3일, 4일에 유의한 증가($p < 0.01$, $p < 0.05$)를 나타내었으며 특히 투여 후 3일에는 그 평균이 81.9 fl로써 실험전의 평균 60.5 fl에 비하여 최고치를 나타내었다. 이러한 결과는 김 등¹⁰⁾이 보고한 부추 생즙 투여 후 6일에 유의한 증가를 나타내었다고 한 보고와 일치하는 결과이며, 또한 MCHC 농도는 투여 후 6일에 유의한 감소($p < 0.05$)가 인정된 바 이러한 MCV의 증가와 MCHC 감소 경향은 오 등⁹⁾, 김 등⁹⁾이 보고한 과량의 부추 생즙 투여시 결과와 일치하게 나타났으며 또한 과량의 마늘, 양파 투여시

MCV의 증가 및 MCHC의 감소를 보고한 여러 연구가들의 보고와도 일치하는 것으로 생각된다.^{17,18,26,29)}

GSH는 적혈구 세포막의 산화적 손상의 방지에 중요한 물질의 하나로써 적혈구의 정상적인 구조 유지, H₂O₂의 해독, hemoglobin을 제 1철로 유지하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.^{35,39~43)} Yamato⁴⁴⁾ 등은 GSH의 함량이 높은 개에서 GSH 함량이 낮은 개에 비하여 과량의 양과 투여시 용혈성 빈혈의 발생률이 훨씬 높게 나타난다고 보고하였으며, 이 등^{9,10,30,31)}, 오 등⁹⁾, 김 등¹⁰⁾도 과량의 부추와 미나리 투여시 GSH 농도가 증가한다고 보고하였다. 본 실험 결과 전 실험기간동안 GSH 농도의 유의한 변화가 인정되지 않은바 이러한 결과가 추출액의 차이에 의한 것인지 또는 다른 어떠한 원인에 의한 것인지는 분명하지 않으며 앞으로 좀 더 연구되어야 할 과제라 생각된다.

Met-Hb은 투여 3일의 평균이 1.91%로서 투여전의 평균 1.28 %에 비하여 유의한 증가($p < 0.05$)를 나타내었으며 이러한 결과는 오 등⁹⁾, 김 등¹⁰⁾이 부추 생즙의 과량 투여시 전 실험기간 동안 유의한 증가($p < 0.05$)를 나타내었다고 한 보고 및 이 등^{27,29~31,37)}, 김 등^{30,31)}을 비롯한 여러 연구가들이 마늘, 미나리, 양파 등의 과량 투여시 Met-Hb의 함량이 현저히 증가되었다고 한 보고와 일치하는 결과로 생각된다.

이상의 실험결과 부추의 ethly acetate 추출액의 단기간 과량 투여시에도 양파, 마늘, 미나리 및 부추 생즙의 과량투여시 나타나는 용혈성 빈혈이 발생하는 것을 확인 할 수 있으나 어떠한 원인 물질에 의하여 이러한 빈혈이 유발되는 지에 관하여서는 앞으로 좀더 많은 연구가 이루어 져야 할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구는 개에서 부추의 ethly acetate 추출액의 과량 투여시의 혈액학적인 변화를 관찰하고자 임상적으로 건강한 성견 10두 (평균 체중 8.12kg)를 대상으로 6일간 5 ml/kg의 용량으로 투여한 결과 다음의 성적을 얻었다.

1. 총 RBC 수는 투여 3시간부터 유의한 감소($p < 0.05$)를 나타내어 투여 3일에 최소치를 나타내었으며 이러한 유의한 감소는 전 실험기간 동안 인정되었다.
2. PCV는 투여 5일에 최소치를 나타내었으나 그 유의성은 인정되지 않았으며, Hb 역시 감소경향은 나타내었으나 유의성은 인정되지 않았다.
3. MCV는 투여 3 시간부터 유의한 증가($p < 0.05$)가 인정되었으며 투여 3일에 최고치(91.9 fl)를 나타내었다.
4. MCHC는 투여 6일에 유의한 감소($p < 0.05$)가 인정되었다.
5. GSH는 전 실험기간 동안 그 유의성이 인정되지 않았으며 Met-hemoglobin은 투여 3일에 유의한 증가($p < 0.05$)를 나타내었다.

참고문헌

1. 이우승. 1994. 한국의 채소. 경북대학교출판부. 대구: 371-380.
2. Park ER, Jo JO. 1998. Volatile flavor components of leek(*Allium tuberosum* Rottler). *J Kor Soc Food Sci Nutr* 27(4) : 563-567.
3. 농업정보신문. 1998. 월간 원예 168호 농업정보신문. 서울: 102-105.
4. Hong JH, Lee MH. 2000. Separation and identification of anti-microbial compounds from Korea leek (*Allium tuberosum*). *J Food Hyg Safety* 15(3): 235-240.
5. Kim SJ, Park KH. 1996. Antimicrobial substances in leek(*Allium tuberosum*). *J Kor Food Sci Technol* 28(3) : 604-608.
6. Choi JS, Kim JY. 1992. Isolation of adenosin and free amino acid composition from the leaves of *Allium tuberosum*. *J Kor Soc Food Nutr* 21(3) : 286-290.
7. 홍서아, 왕수경. 2000. 부추와 식이지방이 고지혈증 흰쥐의 혈액성상 및 혈소판 응집에 미치는 영향. *한국영양학회지* 33(4) :

- 374-385.
8. Kwak YJ, Jun HJ. 1998. Modulation of anticarcinogenic enzyme and plasma testosterone level in male mouse fed leek-supplemented diet. *Kor Soc Food Nutr* 27 : 968-972.
 9. Oh HW, Lee KW. 2002. Hematological effect of administration excessive amount of the Korea native Chinese chive extracts in small dogs. *J Vet Clin* 19(1) : 61-65.
 10. Kim JW, Lee KW. 2002. The hematological effect of excessive crude tuberosum in large dog. *J Vet Clin* 19(1) : 55-60.
 11. Sebrell WH. 1930. An anemia in dogs produced by feeding onions. *Public Health Rep* 45 : 1175-1189.
 12. Gruhzt OM. 1931. Anemia in dogs produced by feeding of the whole onions and onion products. *Am J Med Sic* 181 : 812-815.
 13. Farkas MC, Farkas JN. 1974. Hemolytic anemia due to ingestion of onions in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 10 : 65-66.
 14. Yoshimitsu M. 1977. High concentration of blood glutathion in dog with acute hemolytic anemia. *Jap J Vet Sci* 39 : 187-189.
 15. Lees GE, Polzin DJ. 1979. Idiopathic Heinz body hemolytic anemia in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 15 : 143-151.
 16. Stallbaumer M. 1981. Onion poisoning in a dog. *Vet Rec* 108 : 523-524.
 17. Harvey JW, Racker D. 1985. Experimental onion-induced hemolytic anemia in dog. *Vet Pathol* 22 : 387-392.
 18. Ogawa E, Shinoki T, Akahori F, Masaoka T. 1986. Effect of onion ingestion on antioxidizing agents in dog erythrocytes. *Jpn J Vet Sci* 48(4) : 685-691.
 19. Yamato O, Maede Y. 1992. Susceptibility to onion-induced hemolysis in dogs with hereditary high erythrocyte reduced glutathione and potassium concentration. *Am J Vet Res* 53 : 134-137.
 20. Edwards CM, Belford CJ. 1996. Six cases of heinz body hemolytic anemia induced by onion and/or garlic ingestion. *Aust Vet Practit* 26(1) : 18-21.
 21. Lincoln SD, Howell ME. 1992. Hematologic effects and feeding performance in cattle fed cull domestic onions(*Allium cepa*). *JAVMA* 200(8) : 1090-1094.
 22. Hutchison TWS. 1977. Onions as a cause of heinz body anemia and death in cattle. *J Can Vet* 18 : 358-360.
 23. Pierce KR, Joyce JR. 1972. Acute hemolytic anemia caused by wild onion poisoning in horses. *JAVMA* 160(3) : 323-327.
 24. Edwards CB, Belford CJ. 1996. Six cases of Heinz body hemolytic anemia induced by onion and/or garlic ingestion. *Aust Vet Practit* 26 : 18.
 25. Kobayahi K. 1981. Onion poisoning in the cat. *Feline Fract* 11 : 22-27.
 26. Lee KW. 1999. Hematological changes in dogs administrated excessive galic extracts. *Korean J Vet Clic Med* 16(2) : 289-292.
 27. Verhoeff J, Harjer R. 1985. Onion poisoning of young cattle. *Vet Rec* 117 : 497-498.
 28. Osamu Y, Yoshimitsu M. 1994. Novel Heinz body hemolysis factors in onion(*Allium cepa*). *Biosci Biotech Biochem* 58 : 221-222.
 29. 장우석, 김홍태, 진태원, 등. 1999. 소형견에서 마늘의 투여가 혈액상에 미치는 영향. *한국임상수의학회지* 16(2) : 276-280.
 30. Kim HT, Lee KW. 2001. Hematological

- changes in dogs administered excessive amount of water celery crude juice. *J Vet Clin Med* 18(2) : 105-110.
31. Kim HT, Lee KW. 2001. Hematological changes in dogs administered excessive amount of water celery concentrated extracts. *J Vet Clin Med* 18(2) : 111-115.
 32. 안병만, 이근우. 2001. 과량의 미나리 생즙의 투여가 HK phenotype 진도견의 혈액상에 미치는 영향. *한국임상수의학회지* 18(4) : 334-340.
 33. Van Kampen KR, James LF, Johnson AE. 1970. Hemolytic anemia in sheep fed wild onions. *J Am Vet Med Assoc* 156 : 328-332.
 34. Beutler E. 1969. Drug induced hemolytic anemia. *Pharmacological Reviews*. 21 : 73-103.
 35. Beutler E, Duron O, Kelly BM. 1963. Improved method for the determination of blood glutathion. *J Lab Clin Med* 61 : 882-888.
 36. Spice RN. 1976. Hemolytic anemia associated with ingestion of onions in a dog. *J Can Vet* 17 : 181-183.
 36. Beutler E. 1969. Drug induced hemolytic anemia. *Pharmacological Reviews*. 21 : 73-103.
 37. Lee KW, Osamu Y, Motoshi T, et al. 2000. Hematologic changes associated with the appearance of encentrocytes after intragastric administration of garlic extract to dogs. *AJVR* 61(11):1446-1450.
 38. Anderson AC, Gee W. 1985. Normal blood values in the beagle. *Vet Med* 135 : 53.
 39. Maede Y. 1977. High concentration of blood glutathion in dogs with acute hemolytic anemia. *Jap J Vet Sci* 39 : 187-189.
 40. Maede Y, Kasai N, Taniguchi N. 1982. Hereditary high concentration of glutathione in canine erythrocytes associated with high accumulation of glutamate, glutamin and aspartate. *Blood* 59 : 883-889.
 41. Shan XQ, AW TY, Jones DP. 1990. Glutathione-dependent protection against oxidative injury. *Pharmacol Ther* 47 : 61-71.
 42. Winteboorn CC, Metodiewa D. 1994. The reaction of superoxide with reduced glutathione. *Arch Biochem Biophys* 314 : 284-290.
 43. William HH, Michael JP, William BJ. 1974. Glutathione S-transferases. *J Bio Chem* 249(22) : 7130-7139.
 44. Yamato O, Hayashi M, Kasai E. 1999. Reduced glutathione accelerates the oxidative damage produced by sodium n-propylthiosulfate is one of the causative agents of onion-induced haemolytic anemia in dog. *Biochim Biophys Acta* 1427 : 175-182.