

HELLEBORUS ORIENTALIS KÖKLERİYLE OLUŞAN ZEHİRLENMELERİN TOKSİKOLOJİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Orhan YILMAZ¹ Deniz MISIRLIOĞLU²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı, Van - TÜRKİYE

²Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa-TÜRKİYE

Toxicological and Pathological Properties of Poisoning Caused by Helleborus orientalis roots

Summary : Seventy Swiss-albino mice were divided into 1 control and 6 experimental groups, each of which included 10 animals. Mice in group 1, group 2 and group 3 were administered Infusion A (10 % aqueous infusion of saponin-free H. orientalis roots) at different doses by i.p. route. Infusion B (10 % aqueous infusion of H. orientalis roots contained saponins) at different doses were given intraperitoneally to group 4, group 5 and group 6. Control mice were administered 0.9 % NaCl solution intraperitoneally. After injections, clinical signs of toxicosis, macroscopic and microscopic lesions in cerebrum, cerebellum, medulla spinalis, heart, liver and kidneys were recorded.

Observed clinical signs were listless, lassitude, depression, trembling, reluctance to move, rapid breathing, tachycardia, excitation, paralysis and eventual death.

On postmortem examination of all groups except control, hyperemia and congestion at varied degrees were seen in organs. Haemorrhages in meninx of mice in group 3 were detected.

Microscopically, congestion and cellular infiltrations were seen in all organs examined. Haemorrhages in cerebrum, meninx and medulla spinalis, and neuron degenerations in cerebrum and medulla spinalis were observed. Oedema, cellular degeneration, venous dilatations in heart, venous dilatations in liver were detected. In addition, intravascular haemolysis in mice given Infusion B was found to be marked.

The results of this research revealed that the toxicity of saponin-free H. orientalis roots was less than the toxicity of H. orientalis roots contained saponins and the severity of findings varied due to dose levels.

Key words : Poisonous plants, Helleborus orientalis, Toxicity, Pathological effects.

Özet : Bu çalışmada kullanılan yetmiş adet Swiss-albino fare, her grupta 10 hayvan olmak üzere 1 kontrol ve 6 deneme grubuna ayrıldı. Enfüzyon A (saponinleri alınmış H. orientalis köklerinin % 10'luk sulu enfüzyonu), 1., 2. ve 3. gruptaki farelere; Enfüzyon B (Bir işlem uygulanmamış H. orientalis köklerinin % 10'luk sulu enfüzyonu), 4., 5. ve 6. gruptaki farelere değişik dozlarda periton içi yolla verildi. Kontrol grubundaki hayvanlara i.p. yolla % 0.9'luk NaCl solusyonu uygulandı. Enjeksiyonlardan sonra, zehirlenmenin klinik belirtileri, beyin, beyincik, omurilik, kalp, karaciğer ve böbreklerdeki makroskopik ve mikroskopik lezyonlar incelendi.

Gözlenen klinik belirtiler arasında halsizlik, çevreye ilgisizlik, depresyon, titreme, hareket etme isteksizliği, hızlı solunum, taşikardi, eksitasyon, felçler ve sonuçta ölüm şekillendiği belirlendi.

Kontrol grubu dışında postmortem muayeneleri yapılan bütün gruplarda, organların değişik derecelerde hiperemik ve konjeste oldukları görüldü. Yalnızca 3. gruptaki farelerin beyin zarlarındaki kanamaların gözle bile görülebildiği belirlendi.

Mikroskopik olarak incelenen tüm organlarda konjesyon, hücresel infiltrasyonlar görüldü. Beyin, beyin zarları ve omurilikte kanamalar, beyin ve omurilikte nöron dejenerasyonları gözlemlendi. Kalpte ödem, hücre dejenerasyonu ile kalp ve karaciğerde venöz genişlemeler görüldü. Bunlara ek olarak Enfüzyon B verilen farelerde saptanan intravasküler hemoliz dikkat çekici bulundu.

Bu araştırmanın sonuçları, saponin içermeyen H. orientalis köklerinin zehirliliğinin, daha önce bir işlem uygulanmamış köklerin zehirliliğinden daha düşük olduğunu ve zehirlenmedeki bulguların şiddetinin doza bağlı olarak değiştiğini ortaya çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler : Zehirli bitkiler, Helleborus orientalis, Toksikite, Patolojik Bitkiler.

Giriş

Florası zengin olan yurdumuzda doğal yayılış gösteren ve halk hekimliğinde de kullanılan çok sayıda bitki türü bulunmaktadır. Bunların bir kısmının zehirliliği çok yüksektir. Meralarda bulunan bu tür

bitkiler, evcil hayvanlar için her zaman zehirlenme tehlikesi oluştururlar.

Siyah harbak, bohçaotu, dana kıran, dana bağırta, karacaotu, boynuzotu, soğolootu, çöpleme, çöplemecik, Noel gülü gibi isimlerle anılan Helleborus orientalis, çok yıllık, 30-40 santimetre yüksekliğinde otsu

ve rizomlu bir bitkidir. Dağlık kesimlerde yetişen bu bitkinin çiçekleri soluk yeşil renktedir (2,3). (Resim 1).

Helleborus türlerinde hellebrin isimli kardiyotonik glikozitin yanısıra helleborin isimli saponin glikoziti, akonitik asit, eterik yağlar ve kalsiyum fosfat gibi maddeler bulunmaktadır (1,2,3,5,8,9).

Bitkinin rizom ve köklerinden hazırlanan dekoksasyon halk hekimliğinde, dolaşım bozukluklarında kalp güçlendirici olarak, santral olarak vücut ısısını yükselttiğinden hipertermi oluşturmak için ve keçilerin süt kesen hastalığına (Mycoplasma agalactia enfeksiyonu) karşı dahil; hayvanların ektoparazitlerine karşı haricen kullanılmaktadır. Ayrıca bilimsel olarak, H.orientalis ekstraktlarının Staphylococcus aureus'a karşı polimiksin B kadar antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (2,3,11,12).

Meralarda evcil hayvanların bitkiyi yemeleri veya hayvan hastalıklarının amprik olarak sağıtımında doz ayarlamasının iyi yapılmaması nedeniyle büyük çoğunluğu ölümlü sonuçlanan zehirlenmeler şekillenmektedir (6,7,12). Helleborus türleriyle zehirlenmeler kalp ve sinir sistemi üzerinde şekillenen etkiler ile karakterizedir ve aynı zamanda sindirim kanalı bozuklukları da gözlemlenir. Zehirlenme belirtileri digitalis zehirlenmesine benzerlik gösterir. Atlar için 1 kg H. niger yaprağı öldürücüdür. At ve sığırlar 8-10 g . koyun ve keçiler ise 4-12 g kök ile şiddetli bir zehirlenme tablosu gösterirler. Yaklaşık 15-30 g kök kaynatılıp içirildiğinde kusma, tüm vücutta kramplar ve felç sonucu ölüm şekillenir (1,5). H. orientalis köklerinin farelerdeki ağız yoluyla LD₅₀ değeri 19.113 g / kg . deri altı yolla ise 1.108 g / kg olarak belirlenmiştir (12). Helleborus türlerinin zehirleyici unsurları süt ile salgılandığı ve ete de geçtiği için, bu ürünlerin tüketiminin insan sağlığına zararlı olduğu bildirilmektedir (1).

Bu araştırmada, Helleborus orientalis kökleriyle meydana gelen zehirlenmelerde klinik belirtiler ile beyin, omurilik, kalp, karaciğer ve böbreklerde şekillenen patolojik değişiklikleri ortaya koyarak, zehirlenmelerin tanısına ışık tutulması ve sağıtım için yapılacak çalışmalara temel hazırlanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bursa, Yenişehir İlçesi Mecidiyeköy'den 20.08.1993 tarihinde toplanan Helleborus orientalis kök ve rizomları, yıkanıp kurutulduktan sonra el değirmeninde toz haline getirildi.

Enfüzyon A : Güley (5)'in bildirdiği yöntemle göre saponin glikoziti alınmış 10 g toz haldeki kök nümunesinin 5 dakika 100 ml su ile kaynatılıp soğutulduktan sonra süzülmesiyle elde edilen ürün, Enfüzyon A olarak kullanıldı.

Enfüzyon B: Daha önce bir işlem uygulamadan, hayvan sahiplerince yapıldığı gibi 10 g haldeki kök nümunesinin 100 ml suyla 5 dakika kaynatılıp soğutulduktan sonra süzülmesiyle elde edilen ürün, Enfüzyon B olarak kullanıldı.

Deney hayvanı olarak U.Ü. Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden sağlanan, inbred yetiştirilmiş, 20-25 g ağırlıklarda Mus musculus Swiss albino-B tipi 41 kuşak 70 adet fare kullanıldı. Hayvanlar 6 deney, 1 kontrol olmak üzere her biri 10 fareden oluşan toplam 7 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna periton içi yolla serum fizyolojik enjekte edildi. Enfüzyon A ve Enfüzyon B, Yılmaz (12)'nin deri altı yolla H.orientalisin kuru kökü üzerinden belirlendiği dozlarda periton içi yolla verildi. Gruplar ve dozlar Çizelge 1'de gösterilmiştir.

Enjeksiyonları takiben hayvanlar sürekli gözlem altında tutularak davranışları kaydedildi. Her gruptan ikiye fare enjeksiyonu takip eden 1., 2., 3., 4. ve 5. saatlerin sonunda dekapite edilerek beyin, beyincik, omurilik, kalp, karaciğer ve böbrekleri % 10'luk tamponlu formol solusyonunda tespate alındı. Bu işlemden sonra ototeknikondan geçirilerek parafin blokları hazırlanan dokulardan 4-5 mikronluk kesitler alındı. Hematoxylin-Eosin boyama yöntemiyle (10) boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi.

Enfüzyon A ve B 'nin içerdiği glikozitleri belirlemek amacıyla, Kantemir ve Temelli (8)'nin bildirdiği yöntemle göre kağıt kromatografisi yapıldı. Kromatogram, butanol-glasial asetik asit-su sisteminde develop edilmeden sonra, lekeler sulu doymuş boraks çözeltisi püskürtülerek U.V. ışık altında belirlendi

Çizelge 1 : Enfüzyon A ve B'nin fare gruplarına verilmesi planlanan doz düzeyleri.

| Gruplar | A | | | B | | |
|---------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Dozlar | 0.8 g / kg | 1.5 g / kg | 1.6 g / kg | 0.8 g / kg | 1.5 g / kg | 1.6 g / kg |

Bulgular

Klinik bulgular : Grup 1, 2, 4 ve 5 'te yer alan hayvanlarda, enjeksiyonu takiben 5-15 dakika içerisinde başlayan hızlı solunum, kalp vurumlarında artış, titreme, halsizlik, çevreye duyarlılık ve hareket güçlüğü gibi bulgular gözlemlendi. Bu belirtilerin yaklaşık 1.5-2 saat süreyle devam ettiği, sonra giderek hafiflediği ve 5. saatin sonunda yalnızca halsizlik ve çevreye duyarlılık halinin ortadan kalkmadığı belirlendi.

Üçüncü grupta yer alan hayvanlarda, enjeksiyonu takiben yukarıda bildirilen belirtilerin aynı şekilde ortaya çıktığı ve giderek şiddetlendiği gözlemlendi. Dört fare, 105. ve 155. dakikalar arasında öldü. Geri kalanlarda zehirlenme belirtileri devam ederken, 4. ve 5. saatlerin sonunda dekapite edilerek öldürüldüler.

Altıncı grupta yer alan tüm hayvanlar, enjeksiyonu takiben şiddetli zehirlenme belirtileri (1., 2., 4. ve 5. gruptaki hayvanlarda gözlenen belirtiler) göstererek 30-45 dakika içerisinde öldüler veya agoni halinde iken dekapite edildiler. Bu gruptaki farelerde önce ekzitasyon, ardından ortaya çıkan felçler çok belirgindi.

Makroskopik bulgular : Kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda, organların değişen derecelerde hiperemik ve konjesyone olduğu gözlemlendi. Üçüncü gruptaki hayvanlarda diğerlerinden farklı olarak beyin zarlarındaki kanamalar makroskopik olarak da gözlenebildi.

Mikroskopik bulgular :

Grup 1 : Enjeksiyonu takiben 1. saatte beyin zarları, beyin ve beyincikte hiperemi, Virchow Robin boşluklarında genişleme ve beyinde hafif ödem tablosu gözlemlendi. İkinci saatte beyin zarlarında ufak çapta kanamalar (Resim 2) ile 3. saatte beyinde ufak kanama odakları görüldü. Dört ve beşinci saatlerde, beyin zarlarındaki damarlar içerisinde az miktarda yangısel hücre infiltrasyonlarına (nötrofil, lökosit ve lenfosit) rastlandı ve beyindeki kanama odaklarının microglia hücreleri tarafından istila edildiği saptandı (Resim 3). Omurilikte hiperemi, hafif ödem ve Virchow Robin boşluklarında genişleme dışında bir bulguya rastlanmadı.

Kalp, karaciğer ve böbreklerde 1. saatte hafif bir hiperemi tablosu gözlemlendi. İkinci saatte bu organlarda hipereminin arttığı ve ödem geliştiği, ayrıca karaciğerde venöz dilatasyon şekillendiği görüldü. Dört ve beşinci saatlerde ise hiperemi ve ödem bulgularının azaldığı belirlendi ve bu üç organda da yangısel hücre infiltrasyonlarına rastlandı (Resim 4 ve Resim 5).

Grup 2 : Birinci grupta rastlanan lezyonlar biraz daha şiddetli olarak bu grupta da gözlemlendi. Beyin zarlarında yaygın hiperemi ve ödem, beyin ve beyincikte hiperemi, Virchow Robin boşluklarında genişleme ve beyin ödemi gibi bulguların yanısıra, beyin ve beyin zarlarında kanamalara daha 1. saatte rastlandı. Bu bulgular 5. saatin sonuna kadar devam etti. Beyindeki kanama odaklarının microglia hücreleriyle istilası 5. saatte gözlemlendi (Resim 6), fakat yangısel hücre

infiltrasyonlarına rastlanmadı. Omurilikte 1. ve 2. saatlerde hiperemi, Virchow Robin boşluklarında genişleme ve ödem saptandı. Üçüncü saatte kanama odaklarının varlığı ve 4. saatte bazı nöronlarda dejenerasyon bulguları dikkati çekti (Resim 7).

Birinci saatte kalpte hiperemi, karaciğerde hiperemi ve venöz dilatasyon ile böbrek korteksinde ödem, medullada hiperemi ve korteks ile medullada az miktarda hücre infiltrasyonlarına rastlandı. İkinci saatte, kalp ve karaciğerde de hücre infiltrasyonlarının görüldüğü ve böbreklerdeki infiltrasyonlarda artış olduğu dikkati çekti (Resim 8). Bu bulguların 5. saatin sonuna kadar azalarak sürdüğü belirlendi.

Grup 3 : Daha birinci saatte beyin zarlarında şiddetli hiperemi ve kanama saptandı. Beyinde ise hiperemi ve ödem bulgularının egemenliği dikkati çekti. Enjeksiyonu takiben 105.dakikada sonra ölen 4 hayvanın beyin zarlarında şiddetli hipereminin yanısıra, büyük kanama odaklarının varlığı göze çarptı (Resim 9). Benzeri kanamaların, omuriliği örten zarlarda da bulunduğu belirlendi. Beş saat içinde ölmeyen hayvanlarda ise, 4. ve 5. saatlerde beyin ve beyin zarlarında yangısel infiltrasyonlarının varlığı dikkati çekti (Resim 10). Aynı zamanda, hem beyin hem de omurilikteki bazı nöronlarda yuvarlaklaşma, soluk boyanma, çekirdeğin gözden kaybolması gibi dejeneratif bulgular saptandı.

Kalp, karaciğer ve böbreklerde şiddetli hipereminin yanısıra, özellikle karaciğerde şiddetli venöz dilatasyon gözlemlendi. Enjeksiyonu takiben 105. dakikada ölen hayvanlarda kalpte hiperemi, karaciğer ve böbreklerde ise hiperemi, şiddetli venöz dilatasyon ve ödem ile yangısel hücre infiltrasyonlarına rastlandı. Hayatta kalan hayvanlarda 4. ve 5. saatlerde kalpte hiperemi ve miyofibrillerde ayrılma (ödem), böbrek korteksinde kanama odakları ve hücre infiltrasyonları ile karaciğerde de hücre infiltrasyonları dikkati çekti.

Grup 4 : Birinci saatte beyin zarlarında, beyin ve beyincikte hiperemi görüldü. Beyin zarlarında yangısel hücre infiltrasyonları, beyin ve beyincikte Virchow Robin boşluklarında genişleme ve intravasküler hemoliz bulgularının 2. saatten başlayarak 5. saatin sonuna kadar sürdüğü gözlemlendi. Omurilikte 1. saatten başlamak üzere hiperemi, Virchow Robin boşluklarında genişleme ile ödem ve az sayıda ufak kanama odakları, 2. saatten sonra bazı nöronlarda dejeneratif değişiklikler saptandı.

Kalp, karaciğer ve böbreklerde 1. saatte hafif hiperemi ile, karaciğer ve böbreklerde hafif venöz dilatasyon gözlemlendi. İkinci saatte bu bulguların hafifçe arttığı ve ödem geliştiği, 3. saat sonunda ise bu bulguların giderek hafiflediği saptandı. İntravasküler hemolize bu organlarda da rastlandı.

Grup 5 : Beyin zarlarında, beyin ve beyincikte hiperemi, Virchow Robin boşluklarında genişleme, beyinde hafif bir ödem tablosu ve intravasküler hemoliz gibi bulgular 1. saatten itibaren gözlemlendi. Beyin zarlarında yangısel hücre infiltrasyonlarına ise 3. saatten itibaren rastlanmaya başlandı. Omurilikte 1. saatte hiperemi, Virchow Robin boşluklarında genişleme, hafif

ödem ve intravasküler hemoliz tablosu ile ufak kanama odakları saptandı. İkinci saatten sonra, bazı nöronlarda dejeneratif değişiklikler belirlendi.

Kalp, karaciğer ve böbreklerde 1. saatte hiperemi, 2. saatte hipereminin şiddetlendiği, ödem ve intravasküler hemoliz şekillendiği saptandı. Üçüncü saatten itibaren kalp ve karaciğerde venöz dilatasyonlar dikkati çekti ve 4. saatten sonra bu bulgularda gerileme gözlemlendi.

Grup 6 : Enjeksiyonu takiben 30-45 dakika içerisinde ölen veya agoni halinde iken öldürülen hayvanların beyininde şiddetli hiperemi ve yer yer ödem, bazı damarlarda intravasküler hemoliz bulguları, Virchow Robin boşluklarında genişleme saptandı. Ayrıca beyindeki bir çok nöronda dejeneratif değişikliklere rastlandı (Resim 11). Omurilikte yaygın hiperemi, ufak kanama odakları ve bazı nöronlarda dejeneratif değişiklikler görüldü.

Kalp, karaciğer ve böbreklerde şiddetli hiperemi, intravasküler hemoliz ile kalpte miyofibrillerde ayrılma (ödem) ve kas hücrelerinde dejeneratif değişikliklerin yaygın olduğu dikkati çekti (Resim 12).

Kromatografi bulguları : Yapılan kağıt kromatografisi sonucuna göre, Enfüzyon A'nın Rf değeri 0.34 olan bir leke, Enfüzyon B'nin ise kirliliğin çok yoğun olduğu ve Rf değeri 0.25 olan büyük bir leke oluşturduğu saptandı. Elimizde, Helleborus orientalis etken maddelerine ait standartlar olmadığı için identifikasyon yapılamadı.

Tartışma ve Sonuç

Bursa Yöresinin pek çok köyünde amprik olarak, başta keçilerin süt kesen hastalığı (Mycoplasma agalactia enfeksiyonu) olmak üzere çeşitli hayvan hastalıklarında H. orientalis kökleri kaynatılıp içirilmek suretiyle kullanılmaktadır. Ayrıca hayvan sahipleri " hayvanların kulaklarını delerek bitkinin köklerini buraya yerleştirdiklerini, sonuçta hayvanın iyileştiğini " iddiaları sürmüştür. Fakat doz ayarlamasının iyi yapılamaması nedeniyle ölümle sonuçlanan zehirlenmeler ortaya çıkmaktadır.

Helleborus türleriyle zehirlenmelerde kalp, sinir ve sindirim sistemiyle ilgili belirtilerin ortaya çıktığı bilinmektedir (1,6,7). Sancı, timpani, kanlı ishal, salivasyon, kusma, diş gıcırdatma, diürezis, epileptik kramplar, başdönmesi, denge bozukluğu, zafiyet, felçler, koma ve ölüm sık karşılaşılan belirtiler arasındadır. Köpek ve domuzların 4-8 g H. niger kökü ile kramplar ve felçler sonucu öldükleri; 15-30 g kökün kaynatılarak verildiğinde kusma, tüm vücutta kramp ve felç sonucu yarım saatte ölüm şekillendiği; 1 g kök enfüzyonunun damar içi yolla sığırdaki kusma, solunum krampı ve titreme ile kendini gösteren zehirlenme meydana getirdiği bildirilmiştir (5). Temelli ve Kantemir (8) yaptıkları çalışmada, tavşanlara H. orientalis köklerinin % 10'luk sulu ekstresinden kas içi yolla 0.4 ml / kg dozda

verildiğinde, hayvanların şiddetli kramplar içinde öldüklerini saptamışlardır. Holliman ve Milton (6), H. foetidus ile zehirlenen sığırların yaklaşık 21 saat sonra bacaklarda hareket güçlüğü, depresyon, hafif abdominal şişkinlik, konjunktivalarda hiperemi, taşikardi, normalin altında vücut ısısı ve pis kokulu ishal gibi belirtiler gösterdiğini; ölüme yakın devrede karın ağrısı semptomlarının gözlemlendiğini, gözlerin göz çukurlarına kaçtığını, ölen hayvanların ağız ve anüslerinden kan geldiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada Helleborus orientalis köklerinden elde edilen iki değişik enfüzyonun farklı dozları periton içi yolla uygulanmıştır. Zehirlenen hayvanların genelde birbirine benzer belirtiler gösterdikleri, yüksek dozlarda belirtilerin şiddetlendiği ve ölümlerin ortaya çıktığı saptanmıştır. Düşük doz uygulanan gruplardaki fareler ancak 5 saat gözlem altında tutulup daha sonra öldürüldüklerinden, bu hayvanların iyileşip iyileşemeyecekleri aydınlatılamamıştır. Diğer araştırmacıların bildirdikleri sindirim sistemine ait bulgular, bu çalışmada uygulama yolunun periton içi olması nedeniyle şekillenmemiştir. Fakat hareket güçlüğü, depresyon, titreme, yüksek dozlarda felçler, taşikardi gibi daha çok kardiyovasküler ve sinir sistemiyle ilişkili olan klinik belirtiler, diğer araştırmacıların bildirdiği belirtilerle uyum göstermektedir.

Holliman ve Milton (6) H. foetidus ile zehirlenen hayvanların postmortem muayenelerinde, abomazum ve ince barsaklarda saptadıkları konjesyon dışında makroskopik bulgulardan söz etmemektedirler. Johnson ve Routledge (7) ise, H. viridis ile zehirlenen sığırların nekropsisinde beyin ve böbreklerin soluk renkte olduğunu; subepikardiyal ekimotik kanamaların kalbin her yanında, subendokardiyal kanamaların ise yalnızca sol ventrikulusta görüldüğünü; lezyonların serebral hasar veya klostridyal enterotoksemiye andırıldığını bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada saptanan beyin, karaciğer, kalp ve böbreklerde konjesyon ile beyin zarlarında kanamalar gibi bulgular, Johnson ve Routledge'nin bulgularını desteklemektedir.

Histopatolojik muayenede Holliman ve Milton (6) saptadıkları bulguları incebarsak, abomazum ve akciğerlerde konjesyon ve hafif bir interstiyel pnömoni tablosu olarak bildirmişler ve akciğerlerdeki hücre infiltrasyonlarını konjesyon ve stazise karşı gelişen bir reaksiyon olarak açıklamışlardır. Bu araştırmacılar, diğer organlardaki histopatolojik bulgulardan söz etmemişlerdir. Bu çalışmada saptanan beyin, beyincik, omurilik, kalp, karaciğer ve böbreklerdeki hücre infiltrasyonlarının konjesyona ve kan akımındaki durgunluğa bağlı olduğu konusunda Holliman ve Milton ile aynı görüş paylaşılmaktadır.

Bu çalışmada hayvanlara uygulanan iki enfüzyon karşılaştırıldığında, Enfüzyon A'nın özellikle kanama oluşturma açısından Enfüzyon B'den daha etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Intravasküler hemoliz ise, sadece Enfüzyon B uygulanan farelerde görülmüştür. Bu bulgu

saponinlerin eritrositlerde hemoliz oluşturduğu şeklindeki bilgi ile uyumludur (4). Nöyron dejenerasyonlarına her iki enfüzyonun uygulanması sonucunda rastlanmakla birlikte, Enfüzyon B'nin daha yaygın ve şiddetli nöyron dejenerasyonu şekillendirdiği saptanmıştır.

Kromatografide elimizde standart bulunmadığından lekelerin identifikasyonu yapılamamıştır. Aynı zamanda, 0.25 ve 0.34 olarak belirlenen Rf değerleri, Kantemir ve Temelli (8)'nin 0.11 olarak bildirdiği Rf değeri ile de ilişkilendirilememiştir.

Sonuç olarak meralarda bulunan değişik türde zehirli bitkilerin, evcil hayvanları sürekli zehirlenme tehditi altında bırakması nedeniyle ve zehirlenmelerin tanısında klinik belirtilerin yanında patolojik bulguların da olduğu yardımcı olduğu düşünülürse, üzerinde az çalışılmış bitkilerle bu tür araştırmaların yararlı olacağı kanısındayız.

Teşekkür : Bu çalışmada destek olan ve laboratuvar imkanlarından yararlanmamızı sağlayan U.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Selahattin CEYLAN'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Bartik, M. and Piskac, A. (1981) : Veterinary Toxicology. Elsevier Sci. Publ. Comp., Praha. p.224.
2. Baytop, T. (1989) : Türkiye'de Zehirli Bitkiler, Bitki Zehirlenmeleri ve Tedavi Yöntemleri. I.Ü.Ecz.Fak.Yay.No.54, İstanbul, s.40-42.
3. Baytop, T. ve Malkoç, G. (1965) : *Helleborus orientalis* Lam.var.hirsutus (Schiffin) Hay.kökleri üzerinde araştırmalar. I.Ü.Ecz.Fak.Mec., 1(1) : 18-31.
4. Ceylan, S. (1982) : Veteriner Toksikoloji. Bursa Ü.Vet.Fak.Yay., Bursa, s.35.
5. Güley, M. (1960) : Memleketimizde yetişen helleboruslar. A.Ü.Vet.Fak.Derg., 7(3) : 114-123.
6. Holliman, A. and Milton, D. (1990) : *Helleborus foetidus* poisoning of cattle. Vet. Rec., 127(3) : 339-340.
7. Johnson, C.T.C.T and Raudledge K.K (1971) : Suspected *Helleborus orientalis* bitkisiyle mukayeseli araştırmalar A.Ü Tıp. Fak
8. Kantemir, İ. ve Temelli, E. (1963) : *Helleborus orientalis* bitkisiyle mukayeseli araştırmalar.A.Ü.Tıp Fak Mec., 16(1) : 25-36.
9. Petricic, J., Tarle, D. and Knezevic, E. (1977) : *Helleborus* chemotypes from Yugoslavia recognizable by hellebrin contents. Acta Pharm.Jugoslav., 27(3) : 127-129.
10. Smith, A. and Bruton, J.A. (1978) : Colour Atlas of Histological Staining Techniques. 2 nd ed. Wolfe Medical Publ., London, pp. 122-123.
11. Tokur, S., Türe, C., Yamaç, M. ve Seyrek, E. (1993) : *Crambe orientalis* L. var. *orientalis* ve *Helleborus orientalis* Lam.var.hirsutus (Schiffin.) Hay.'ın antimikrobiyal aktiviteleri üzerine bir çalışma. Hacettepe Ü.Ecz. Fak.Derg., 13(1) : 1-6.
12. Yılmaz, O. (1990) : Bursa Yöresinde Yetişen Önemli Zehirli Bitkilerin Toksikolojik Özellikleri. Doktora Tezi, U.Ü.Sağl.Bil.Enst., Bursa.



Resim 1 : Helleborus orientalis
Figure 1: Helleborus orientalis



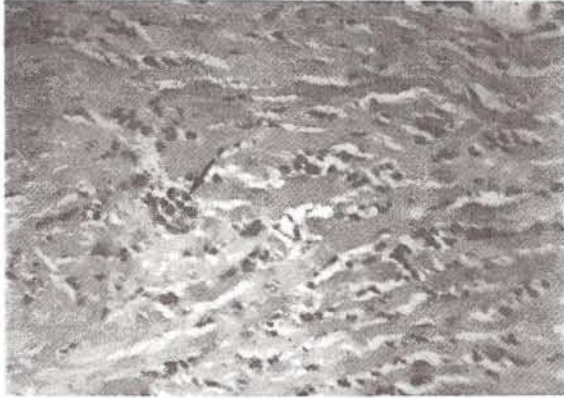
Resim 3 : Bey inde kanama odağı ve gliosis (ok). Grup 1. enjeksiyonu takiben 4. saat. x800 HE.
Figure 3: Gliosis (arrow) of haemorrhagic area in brain. Group 1. four hours after injection. x800 HE.



Resim 2 : Beyin zarlarında hiperemi (ok) ve kanama (ok başı). Grup 1. enjeksiyonu takiben 2. saat. x400 HE.
Figure 2: Hyperemia (arrow) and haemorrhage (arrow head) in meninx. Group 1, two hours after injection. x400 HE



Resim 4 : Karaciğerde yangısel hücre infiltrasyonları (oklar). Grup 1. enjeksiyonu takiben 4. saat. x800 HE
Figure 4 : Cellular infiltrations (arrows) in liver. Group 1. four hours after injection. x800 HE.



Resim 5 : Kalpte kas demetleri arasında yangısel hücreinfiltrasyonları (ok). Grup 1. enjeksiyonu takiben 4. saat. x1600 HE.
Figure 5:Cellular infiltrations (arrow) in heart muscle. Group 1, four hours after injection. x1600 H



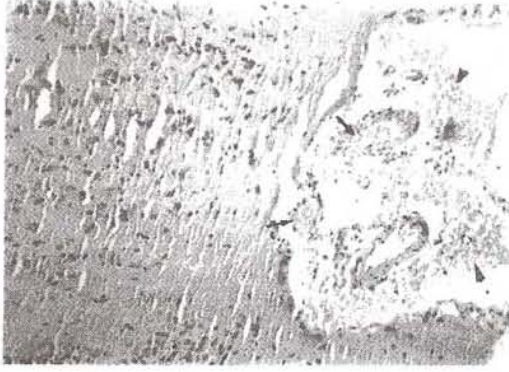
Resim 7 : Omurilikte kromatolize uğramış nöyronlar (oklar). Grup 2. enjeksiyonu takiben 4. saat. x1600 HE.
Figure 7: Chromatolyse in some neurons (arrows) of medulla spinalis. Group 2. four hours after injection. x1600 HE.



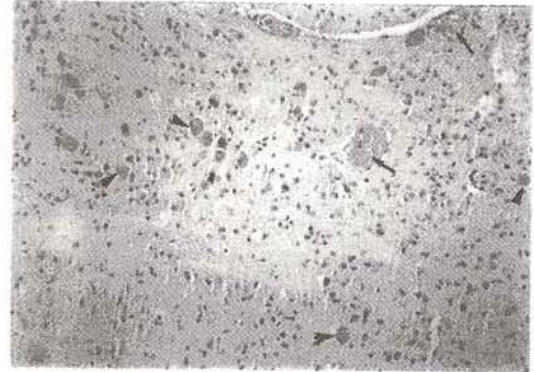
Resim 6 : Beyinde kanama odağı ve gliosis (ok). Grup 2. enjeksiyonu takiben 5. saat. x800 HE.
Figure 6 :Gliosis (arrow) of haemorrhagic area in brain. Group 2, five hours after injection. x800 HE



Resim 8 : Böbrekte yangısel hücre infiltrasyonları (ok). Grup 2. enjeksiyonu takiben 2. saat. x800 HE.
Figure 8: Cellular infiltrations (arrow) in kidney. Group 2, two hours after injection. x800 HE.



Resim 9 : Beyin zarında hiperemi (oklar) ve kanama (ok başları). Grup 3. enjeksiyonu takiben 105. dakika. x800 HE.
Figure 9 : Hyperemia (arrows) and haemorrhage (arrow heads) in meninx. Group 3. 105 minutes after injection. x800 HE.



Resim 11: Beyinde hiperemi (oklar) ve nöyronlarda dejeneratif değişiklikler (ok başları). Grup 6. enjeksiyonu takiben 45. dakika. x800 HE.
Figure 11 : Hyperemia in brain (arrows) and degenerative changes in neurons (arrow heads). Group 6. 45 minutes after injections. x800 HE.



Resim 10 : Beyin zarlarında yagisel hücre infiltrasyonları (oklar). Grup 3. enjeksiyonu takiben 5. saat. x1600 HE.
Figure 10 : Cellular infiltrations (arrows) in meninx. Group 3. five hours after injection. x1600 HE.



Resim 12 : Kalpte miyofibrillerde ayrılma (ödem),(oklar). Grup 6. enjeksiyonu takiben 45. dakika. x1600 HE.
Figure 12 : Oedema of heart muscle (arrows). Group 6. 45 minute after injection. x1600 HE.