

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ETLİK PİLİÇLERDE DİYETSEL
HELIOTROPİUM CIRCINATUM
TOKSİKASYONU ÜZERİNE PATOLOJİK VE
BİYOKİMYASAL İNCELEMELER

DOKTORA TEZİ

SONGÜL ÇERİBAŞI
ELAZIĞ - 2010

TEŐEKKÜR

Doktora çalıőmam sũresince yardımlarını esirgemeyen Veteriner Fakũltesi Patoloji Anabilim Dalı Baőkanı Sayın Prof. Dr. Harun ÖZER başta olmak üzere, danıőman hocam Sayın Prof. Dr. Hatice ERŐKSŐZ ve Sayın Prof. Dr. Yesari ERŐKSŐZ'e teőekkũr ederim. Ayrıca, serumların biyokimyasal analizlerinin yapılmasında yardımlarını gŐrdũğũm Sayın Prof. Dr. Nevin İLHAN ve Sayın Prof. Dr. Necip İLHAN'a, PCNA boya yŐnteminde yardımlarını gŐrdũğũm Sayın Doç. Dr. Bengũ ÇOBANOĞLU'na ve 1499 nolu proje ile destekleyen FŐBAP çalıőanlarına teőekkũr ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. <i>Heliotropium</i> Türü Bitkiler ve Özellikleri	6
3.2. Kanatlılarda Pirolizidin Alkaloidi İçeren Bitki Türleri ile Oluşan Toksikasyonlar	6
3.3. Pirolizidin Alkaloidlerinin Yapı ve Özellikleri	7
3.4. Metabolizma	8
3.5. Patogenez	8
3.6. Kanatlılarda PA Toksikasyonlarında Klinik ve Patolojik Bulgular	11
3.6.1. Akut Toksikasyonlara İlgili Patolojik Bulgular	12
3.6.2. Subakut ve Kronik Toksikasyonlara İlgili Patolojik Bulgular	13
4. GEREÇ ve YÖNTEM	17
4.1. Çalışma Planı	17
4.2. Hayvan Materyali	18
4.3. Bitkisel Materyal	18
4.3.1. Bitkisel Materyalin Alkaloid İçeriği ve Kompozisyonu	18
4.4. Yem Materyali	18
4.5. Organ Ağırlık ve İndeksinin Hesaplanması	20
4.6. Histopatolojik Yöntem	20
4.7. Hepatosit Nükleus Çapının Ölçümü	20
4.8. Biyokimyasal Yöntem	20
4.8.1. Enzim Analizleri	20
4.8.2. Hematokrit Değerinin Belirlenmesi	21
4.9. İmmunohistokimyasal Yöntem	21
4.10. İstatistiksel Yöntem	22
5. BULGULAR	24
5.1. Yem Tüketimi	24

5.1.1.	Uzun Süreli Deneme	24
5.1.2.	Kısa Süreli Deneme	25
5.1.3.	Saatli Deneme	25
5.2.	Canlı Ağırlık	27
5.2.1.	Uzun Süreli Deneme	27
5.2.2.	Kısa Süreli ve Saatli Deneme	28
5.3.	Bitki Tüketimi	28
5.3.1.	Uzun Süreli Deneme	28
5.3.2.	Kısa Süreli Deneme	28
5.3.3.	Saatli Deneme	29
5.4.	Alkaloit Tüketimi	29
5.4.1.	Uzun Süreli Deneme	29
5.4.2.	Kısa Süreli Deneme	30
5.4.3.	Saatli Deneme	31
5.5.	Klinik Bulgular	31
5.5.1.	Uzun Süreli Deneme	31
5.5.2.	Kısa Süreli Deneme	32
5.5.3.	Saatli Deneme	32
5.5.4.	Yaşam Süresi ve Mortalite	32
5.5.4.1.	Uzun Süreli Denemede Yaşam Süresi ve Mortalite	32
5.5.4.2.	Kısa Süreli Denemede Yaşam Süresi ve Mortalite	33
5.5.4.3.	Saatli Denemede Yaşam Süresi ve Mortalite	33
5.6.	Makroskobik Bulgular	34
5.6.1.	Uzun Süreli Deneme	34
5.6.2.	Kısa Süreli Deneme	37
5.6.3.	Saatli Deneme	40
5.7.	Organ Ağırlıkları ve Organ İndeksleri	42
5.7.1.	Uzun Süreli Deneme	42
5.7.2.	Kısa Süreli Deneme	43

5.7.3. Saatli Deneme	44
5.8. Mikroskobik Bulgular	48
5.8.1. Karaciğerde Mikroskobik Bulgular	48
5.8.1.1. Uzun Süreli Deneme	48
5.8.1.2. Kısa Süreli Deneme	53
5.8.1.3. Saatli Deneme	56
5.8.2. Akciğerde Mikroskobik Bulgular	60
5.8.2.1. Uzun Süreli Deneme	60
5.8.2.2. Kısa Süreli Deneme	61
5.8.2.3. Saatli Deneme	61
5.8.3. Böbreklerde Mikroskobik Bulgular	61
5.8.3.1. Uzun Süreli Deneme	61
5.8.3.2. Kısa Süreli Deneme	63
5.8.3.3. Saatli Deneme	63
5.8.4. Kalp Kasında Mikroskobik Bulgular	64
5.8.4.1. Uzun Süreli Deneme	64
5.8.4.2. Kısa Süreli Deneme	65
5.8.4.3. Saatli Deneme	66
5.8.5. Dalakta Mikroskobik Bulgular	66
5.8.5.1. Uzun Süreli Deneme	66
5.8.5.2. Kısa Süreli Deneme	67
5.8.5.3. Saatli Deneme	67
5.9. Biyokimyasal Bulgular	69
5.9.1. Enzim Düzeyleri	69
5.9.1.1. Uzun Süreli Deneme	69
5.9.1.2. Saatli Deneme	71
5.9.2. Hematokrit Değerleri	75
5.9.2.1. Uzun Süreli Deneme	75
5.9.2.2. Saatli Deneme	75

5.10.	İmmunohistokimyasal Bulgular	76
5.10.1.	Uzun Süreli Deneme	76
5.10.2.	Kısa Süreli Deneme	76
6.	TARTIŞMA	136
7.	KAYNAKLAR	152
8.	ÖZGEÇMİŞ	157

TABLO LİSTESİ

1. Uzun Süreli Deneme Kontrol ve Deneme Gruplarına Ait Rasyon İçerikleri	19
2. Kısa Süreli ve Saatli Denemelerde Kontrol ve Deneme Gruplarına Ait Rasyon İçerikleri	19
3. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Haftalık Yem Tüketimi (gr/Hayvan)	24
4. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Yem Tüketimi (gr/kg)	24
5. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Yem Tüketimi	25
6. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Yem Tüketimi (gr)	26
7. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Yem Tüketimi (gr/kg)	26
8. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Canlı Ağırlık Ortalamaları (gr)	27
9. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Bitki Tüketimi (gr/kg/piliç)	28
10. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Bitki Tüketimi	28
11. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Bitki Tüketimi (gr)	29
12. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Bitki Tüketimi (gr/kg)	29
13. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Alkaloit Tüketimi (mg/kg)	30
14. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Alkaloit Tüketimi (mg/kg)	30
15. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Alkaloit Tüketimi (mg)	31
16. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Alkaloit Tüketimi (mg/kg)	31
17. Uzun Süreli Denemede Ortalama Yaşam Süreleri	33
18. Kısa Süreli Deneme Ortalama Yaşam Süreleri	33
19. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Makroskobik Bulgular	36
20. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Makroskobik Bulgular	39
21. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Gözlenen Makroskobik Bulgular	41
22. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ Ağırlıkları	42
23. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ İndeksleri	43
24. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ Ağırlıkları	44
25. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ İndeksleri	44
26. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ Ağırlıkları	46

27. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ İndeksleri	47
28. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Karaciğerde Mikroskopik Bulgular	52
29. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Hepatosit Nükleus Çapları	51
30. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Karaciğerde Mikroskopik Bulgular	55
31. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Karaciğerde Mikroskopik Bulgular	59
32. Uzun Süreli Deneme gruplarındaki Akciğer, Kalp, Böbrek ve Dalakta Mikroskopik Bulgular	68
33. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Böbrekte Mikroskopik Bulgular	63
34. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Kalpte Mikroskopik Bulgular	65
35. Uzun Süreli Denemede Biyokimyasal Parametre Düzeyleri	71
36. Saatli Denemede Deneme Gruplarında Biyokimyasal Parametre Düzeyleri	74
37. Uzun Süreli Deneme Kontrol ve Deneme Gruplarında Hematokrit Değerleri	75
38. Saatli Deneme Kontrol ve Deneme Gruplarında Hematokrit Değerleri	75
39. Uzun Süreli Denemede Hepatositlerde Mitotik İndeks	76

ŞEKİL LİSTESİ

1. <i>Heliotropium circinatum</i> bitkisinin morfolojik görünümü	77
2. <i>Heliotropium</i> türlerinde bulunan bazı PA' lerinin kimyasal yapısı	7
3. Pirolizidin alkaloit toksikasyonunun şematik olarak mekanizması	11
4. Uzun süreli denemede kontrol ve deneme gruplarında haftalık yem tüketimi	25
5. Saatli denemede kontrol ve deneme gruplarında saatlere göre yem tüketimi	27
6. Uzun süreli denemede kontrol ve deneme gruplarında kümülatif alkaloit tüketimi (mg) ve deneme gruplarında ölüm görülen günler	30
7. Vücut boşluğunda sarı renkte ve berrak görümlü asites (Uzun süreli deneme %5 HC)	77
8. Karaciğer yüzeyinde fibrin koleksiyonu (Uzun süreli deneme %5 HC)	78
9. Atrofik karaciğerde fibrotik nodül formasyonları (Uzun süreli deneme %5 HC)	78
10. Karaciğerde şiddetli fibrozis ve safra kesesi dilatasyonu (Uzun süreli deneme %5 HC)	79
11. Karaciğer kapsülası üzerinde organize asites ve perikardiyal sıvı artışı (Uzun süreli deneme %5 HC)	79
12. Kalpte epikardiyal ödem, konjesyon ve hemoraji ile birlikte karaciğerde fibrozis ve safra kesesi dilatasyonu (Uzun süreli deneme %5 HC)	80
13. Böbreğin şişkin ve ödemli görünümü (Uzun süreli deneme %5 HC)	80
14. Bezli mide serozasında ödem ve konjesyon ile kaslı mideye geçiş bölgesinde dilatasyon (Uzun süreli deneme %5 HC)	81
15. Karaciğerde fibrozis, safra kesesi dilatasyonu ve dalakta büyüme (Uzun süreli deneme %3 HC)	81
16. Deneme gruplarında kalpte sağ ve sol ventriküler hipertrofi (Uzun süreli deneme)	82
17. Kontrol ve deneme gruplarında organların morfolojik görünümü (Uzun süreli deneme %5 HC)	82
18. Deneme gruplarında karaciğerde atrofi ve fibrozis (Uzun süreli deneme)	83
19. Deneme gruplarında safra kesesi dilatasyonu (Uzun süreli deneme)	83
20. Deneme gruplarında böbreklerde dejenerasyon görünümü (Uzun süreli deneme)	84
21. But kaslarında ve karaciğerde hemoraji (Kısa süreli deneme %20 HC)	84

22. Deri altında hematoma (Kısa süreli deneme %20 HC)	85
23. Karaciğerde büyüme ve hemorajik nekroz (Kısa süreli deneme %20 HC)	85
24. Karaciğerde hemorajik nekroz ve epikardiyal hemoraji (Kısa süreli deneme %20 HC)	86
25. Hemoperikardiyumun morfolojik görünümü(Kısa süreli deneme %20 HC)	86
26. Epikardiyal ödem ve hemoraji (Kısa süreli deneme %20 HC)	87
27. Kalbin solgun görünümü (Kısa süreli deneme %20 HC)	87
28. Deneme gruplarında dalakta büyüme (Kısa süreli deneme)	88
29. Deneme gruplarında karaciğerde hemorajik nekroz (Kısa süreli deneme)	88
30. Deneme gruplarında bezli midede ödem ve konjesyon (Kısa süreli deneme)	89
31. Deneme gruplarında böbrekte şişkinlik ve dejenerasyon (Kısa süreli deneme)	89
32. Altıncı saatte kontrol ve deneme gruplarında karaciğerin görünümü (Saatli deneme)	90
33. Onikinci saatte kontrol ve deneme gruplarında karaciğerin görünümü (Saatli deneme)	90
34. Yirmidördüncü saatte kontrol ve deneme gruplarında karaciğerin görünümü (Saatli deneme)	91
35. Otuzaltıncı saatte kontrol ve deneme gruplarında karaciğerin görünümü (Saatli deneme)	91
36. Otuzaltıncı saatte kontrol ve deneme gruplarında böbreğin görünümü (Saatli deneme)	92
37. Kırksekizinci saatte deneme gruplarında karaciğerde hemorajik nekroz (Saatli deneme)	92
38. Bezli mide serozasında ve epikardiyumda hemoraji, 48. saat (Saatli deneme)	93
39. Kırksekizinci saatte deneme gruplarında böbreklerde dejenerasyon (Saatli deneme)	93
40. Kırksekizinci saatte kontrol ve deneme gruplarında dalağın görünümü (Saatli deneme)	94
41. Altmışınca saatte deneme gruplarında karaciğerde şiddetli hemorajik nekroz (Saatli deneme)	94
42. Deneme gruplarında karaciğerin visseral yüzünde hemorajik nekroz, 60. Saat (Saatli deneme)	95
43. Altmışınca saatte deneme gruplarında böbrekte dejenerasyon, (Saatli deneme)	95
44. Uzun süreli denemede kontrol ve deneme gruplarında karaciğer indeks değerleri	43
45. Uzun süreli denemede kontrol ve deneme gruplarında kalp indeks değerleri	43
46. Karaciğerde masif nekroz (Uzun süreli deneme %5 HC)	96
47. Karaciğerde hemoraji, masif nekroz ve vena porta lümeninde nekrotik hepatositler, (Uzun süreli deneme %5 HC)	96

48. Karaciğerde periasiner fibrozis ve tam şekillenmiş veno-oklüzyon, (Uzun süreli deneme %5 HC)	97
49. Karaciğerde tam olarak şekillenmiş veno-oklüzyon ve safra pigment birikimleri görünümü, (Uzun süreli deneme %5 HC)	97
50. Karaciğerde kısmi veno-oklüzyon ve periasiner ödem, (Uzun süreli deneme %5 HC)	98
51. Hepatositlerde asinüs formasyonları, (Uzun süreli deneme %5 HC)	98
52. Karaciğerde erken rejeneratif nodül formasyonları, (Uzun süreli deneme %5 HC)	99
53. Hepatositlerde karyomegali ve nekrotik değişimler, (Uzun süreli deneme %5 HC)	99
54. Karaciğerde sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon, (Uzun süreli deneme %5 HC)	100
55. Karaciğerde kapsüler fibrozis, (Uzun süreli deneme %5 HC)	100
56. Karaciğerde kapsüler fibrozis ve kondroid metaplazi (Uzun süreli deneme %5 HC)	101
57. Hepatositlerde asinüs formasyonları, karyomegali ve apoptotik cisimcik, (Uzun süreli deneme %5 HC)	101
58. Hepatositlerde makroveziküler yağ dejenerasyonu, (Uzun süreli deneme %5 HC)	102
59. Hepatositlerde balonumsu dejenerasyon, (Uzun süreli deneme %5 HC)	102
60. Periportal bölgede mononükleer hücre infiltrasyonları ve oval hücre proliferasyonları, (Uzun süreli deneme %5 HC)	103
61. Karaciğerde kısmi veno-oklüzyon, (Uzun süreli deneme %3 HC)	103
62. Hepatositlerde intraselüler ve ekstraselüler safra pigment birikimi, (Uzun süreli deneme %3 HC)	104
63. Hepatositlerde hidropik dejenerasyon, (Uzun süreli deneme %3 HC)	104
64. Hepatositlerde asinüs formasyonları ve erken rejeneratif nodül, (Uzun süreli deneme %3 HC)	105
65. Hepatositlerde karyomegali ve sinüzoidal konjesyon, (Uzun süreli deneme %3 HC)	105
66. Hepatositlerde karyomegali ve nekrotik değişimler (Uzun süreli deneme %1 HC)	106
67. Periportal bölgede fibrozis, (Uzun süreli deneme %1 HC)	106
68. Karaciğerde Kupffer hücre aktivasyonları (Uzun süreli deneme %1 HC)	107
69. Karaciğerde kısmi veno-oklüzyonun görünümü (Uzun süreli deneme %1 HC)	107
70. Hepatositlerde asinüs formasyonları ve karyomegali (Uzun süreli deneme %1 HC)	108

71. Periasiner fibrozis, hücre içi ve dışında safra pigment birikimleri (Uzun süreli deneme %1 HC)	108
72. Karaciğerde ekstramedullar hematopoetik odak (Uzun süreli deneme %1 HC)	109
73. Karaciğerin histolojik görünümü, (Uzun süreli deneme, Kontrol)	109
74. Karaciğerde midzonal ve periasiner bölgelerde hemorajik nekroz (Kısa süreli deneme %20 HC)	110
75. Midzonal bölgedeki hepatositlerde nekrotik değişimler (Kısa süreli deneme %20 HC)	110
76. Vena portada subintimal ödem ve midzonal bölgelerde hemorajik nekroz (Kısa süreli deneme %20 HC)	111
77. Periportal alanda Kupffer hücre aktivasyonları ve safra kanalı proliferasyonu (Kısa süreli deneme %20 HC)	111
78. Periportal bölgede safra kanal epiteli hiperplazisi ve fibrozis (Kısa süreli deneme %20 HC)	112
79. Midzonal bölgede postnekrotik fibrozis (Kısa süreli deneme %20 HC)	112
80. Karaciğerde periasiner fibrozis ve sinüzoidal konjesyon (Kısa süreli deneme %20 HC)	113
81. Karaciğerde subkapsüler bölgedeki hepatositlerde balonumsu dejenerasyon ve hemoraji (Kısa süreli deneme %20 HC)	113
82. Midzonal ve periasiner bölgelerde postnekrotik fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonları (Kısa süreli deneme %10 HC)	114
83. Periasiner ve midzonal bölgelerde fibrogenezis (Kısa süreli deneme %10 HC)	114
84. Hepatositlerde bulanık şişkinlik ve karyopiknoz (Saatli deneme %20 HC, 12. saat)	115
85. Subkapsüler bölgedeki hepatositlerde karyopiknoz (Saatli deneme %20 HC, 12. saat)	115
86. Karaciğerde hepatositlerde disorganizasyon, sinüzoidal konjesyon ve periportal ödem (Saatli deneme %20 HC, 24. saat)	116
87. Periasiner bölgedeki hepatositlerde dejeneratif değişimler ve sinüzoidal konjesyon (Saatli deneme %20 HC, 24. saat)	116
88. Hepatositlerde disorganizasyon, bulanık şişkinlik, apoptozis, (Saatli deneme %10 HC, 24. saat)	117
89. Karaciğerde şiddetli sinüzoidal konjesyon (Saatli deneme %20 HC, 36. saat)	117

90. Karaciğerde midzonal ve periasiner bölgelerde hemorajik nekroz (Saatli deneme %20 HC, 48. saat)	118
91. Midzonal bölgede hemorajik nekrozun görünümü (Saatli deneme %20 HC, 48. saat)	118
92. Periportal bölgelerin histolojik görünümü (Saatli deneme %20 HC, 48. saat)	119
93. Subkapsüler bölgedeki hepatositlerde hidropik dejenerasyon ve sinüzoidal konjesyon (Saatli deneme %20 HC, 48. saat)	119
94. Midzonal bölgedeki hepatositlerde nekrotik değişimler (Saatli deneme %20 HC, 60. saat)	120
95. Periportal alanda fibrogenezisin görünümü (Saatli deneme %20 HC, 60. saat)	120
96. Akciğerde periarteriyoler ödem ve konjesyon (Uzun süreli deneme %5 HC)	121
97. Akciğerde intraalveolar ödem ve konjesyon (Uzun süreli deneme %5 HC)	121
98. Parabronşlarda hemosiderin yüklü makrofajlar (Uzun süreli deneme %5 HC)	122
99. Akciğerde periarteriyoler bağ doku artışı (Uzun süreli deneme %5 HC)	122
100. Akciğerde intersitisyel ödem ve bağ doku artışı (Uzun süreli deneme %5 HC)	123
101. Akciğerde parabronşlarda düz kas doku artışları (Uzun süreli deneme %5 HC)	123
102. Akciğerde intersitisyel dokuda kondroid metaplazi (Uzun süreli deneme %5 HC)	124
103. Akciğerde konjesyon ve intraalveolar ödem (Kısa süreli deneme %20 HC)	124
104. Akciğerde periarteriyoler ödem (Kısa süreli deneme %20 HC)	125
105. Böbrekte proksimal tubulus epitellerinde karyopiknoz, deskuamasyon, (Uzun süreli deneme %5 HC)	125
106. Tubuler nekroz ve postnekrotik hücre infiltrasyonları (Uzun süreli deneme %5 HC)	126
107. Tubulus epitellerinde karyomegali (Uzun süreli deneme %5 HC)	126
108. Glomerulusun Bowman kapsülünde kolumnar metaplazi (Uzun süreli deneme %5 HC)	127
109. Tubulus lümeninde hiyalin silindir formasyonu (Uzun süreli deneme %5 HC)	127
110. Mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize fokal intersitisyel nefritis, proksimal tubulus epitelinde karyomegali ve nekrotik değişimler (Uzun süreli deneme %5 HC)	128
111. Proksimal tubulus epitelinde nekrozun görünümü (Kısa süreli deneme %20 HC)	128
112. Proksimal tubulus epitelinde bulanık şişkinlik, apoptozis ve tubulus lümeninde hiyalin damlacıkları (Kısa süreli deneme %10 HC)	129
113. Distal tubulus epitellerinde balonumsu dejenerasyon (Saatli deneme %20 HC, 36. saat)	129

114. Proksimal tubulus epitellerinde bulanık şişkinlik ve karyopiknoz, (Saatli deneme %20 HC, 48. saat)	130
115. Tubulus epitellerinde şiddetli bulanık şişkinlik, karyopiknoz ve apoptozis, (saatli deneme %10 HC, 60. saat)	130
116. Kalpte subendokardiyal ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonları, (Uzun süreli deneme %5 HC)	131
117. Miyokardta postnekrotik fibrozis ve intersitisyel ödem (Uzun süreli deneme %5 HC)	131
118. Kalpte interfibriler ödem (Kısa süreli deneme %20 HC)	132
119. Miyokardta hemoraji, miyofibriler nekroz ve dejenerasyon ile birlikte heterofil granülosit infiltrasyonları (Saatli deneme %20 HC, 60. saat)	132
120. Uzun süreli deneme kontrol ve deneme gruplarında AST düzeyleri	69
121. Uzun süreli deneme kontrol ve deneme gruplarında total bilirubin düzeyleri	69
122. Uzun süreli deneme kontrol ve deneme gruplarında GGT düzeyleri	70
123. Uzun süreli deneme kontrol ve deneme gruplarında ALP düzeyleri	70
124. Saatli denemede kontrol ve deneme gruplarına ait serum albümin düzeyleri	71
125. Saatli denemede kontrol ve deneme gruplarında GGT düzeyleri	72
126. Saatli denemede kontrol ve deneme gruplarında AST düzeyleri	73
127. PCNA ile pozitiflik gösteren hepatositler, (Kontrol)	133
128. PCNA ile pozitiflik gösteren hepatositler, (Uzun süreli deneme %5 HC)	133
129. PCNA ile pozitiflik gösteren hepatositler, (Uzun süreli deneme %3 HC)	134
130. PCNA ile pozitiflik gösteren hepatositler, (Uzun süreli deneme %1 HC)	134
131. PCNA ile pozitiflik gösteren hepatositler, (Kısa süreli deneme %20 HC)	135
132. PCNA ile pozitiflik gösteren hepatositler, (Kısa süreli deneme %10 HC)	135

1. ÖZET

Etlik Piliçlerde Diyetsetel *Heliotropium circinatum* Toksikasyonu Üzerine Patolojik ve Biyokimyasal İncelemeler

Bu çalışmada farklı oran ve sürelerde *Heliotropium circinatum* bitkisinin diyetsetel tüketimi ile etlik civcivlerde oluşan patolojik ve biyokimyasal değişimler incelendi. Bu amaçla 260 adet 0 günlük civciv, 10 gün kontrol grubu rasyonu ile beslendikten sonra 3 (Uzun süreli, Kısa süreli, Saatli) ayrı deneme grubuna ayrıldı.

Uzun süreli denemede 80 adet civciv herbiri 20 hayvan içeren 4 gruba ayrılarak, %0 (kontrol), %1, 3, ve 5 (deneme) oranında *Heliotropium circinatum* içeren rasyonlar ile 6 hafta süreyle beslendi. Deneme gruplarında ortalama yaşam süresi, yem tüketimi ve canlı ağırlık kazancının doza bağlı olarak azaldığı saptandı. Klinik olarak iştahsızlık, zayıflama, yem tüketiminde azalma, karında gerginlik ve sarkma görüldü. Karaciğerde atrofi ve fibrozis, safra kesesinde dilatasyon, asites saptanan belli başlı makroskopik bulgular idi. Mikroskopik olarak karaciğerde; hepatoselüler nekroz ve dejenerasyon, megalositozis, periportal, periasiner ve midzonal fibrozis, veno-okluzyon ve asinus formasyonları dikkati çekti. Ekstrahepatik olarak; akciğerlerde periarteriyoler fibrozis, ödem, bronkoalveoler düz kas artışı, kondroid metaplazi; böbrekte tubuler nekroz, intersitisyel nefritis, tubuler megalositozis; kalpte miyofibriler dejenerasyon görüldü. Biyokimyasal olarak, sadece Gama-Glutamil-Transferaz, Alkalen Fosfataz ve Alanin-Aminotransferaz enzim aktivitelerinde değişimler saptandı. Proliferating Cell Nuclear Antigen boyama ile yapılan değerlendirmede tüm deneme gruplarında kontrole göre hepatik mitotik indeksin baskılanmış olduğu ortaya kondu.

Kısa süreli denemede, 90 adet civciv 3 gruba ayrılarak kontrol, %10 ve 20 bitki içeren rasyonlarla 5 gün beslendi. Klinik olarak; iştahsızlık, durgunluk ve tüylerde kabarıklık

görüldü. Makroskobik olarak; karaciğerde hemorajik nekroz, kaslarda kanama, bezli midede konjesyon ve dilatasyon saptanan belli başlı makroskobik bulgular idi. Mikroskobik olarak; en dikkat çekici bulgu karaciğerde masif hemorajik nekrozdu. Ekstrahepatik olarak; akciğerde konjesyon ve perivasküler ödem; böbrekte tubuler nekroz ve dejenerasyon; kalpte miyofibriller dejenerasyon, ödem ve hemoraji gözlemlendi. Proliferating Cell Nuclear Antigen ile boyamada gruplar arasında hepatik mitotik indeks bakımından farklılık gözlemlenmedi.

Saatli denemede, 90 adet civciv kontrol, %10 ve 20 oranında bitki içeren rasyonlarla beslenerek; 6, 12, 24, 36, 48, 60. saatlerde dekapite edildi. Her iki deneme grubunda da, zamana bağlı olarak, kısa süreli denemeye benzer makroskobik ve mikroskobik değişimler gözlemlendi. Biyokimyasal olarak belirli saatlerden başlayarak; albümin, Alkalen Fosfataz ve Alanin-Aminotransferaz, Aspartat Aminotransferaz ve Laktat Dehidrogenaz düzeylerinde farklılıklar kaydedildi.

Sonuç olarak bu çalışma ile *Heliotropium circinatum* bitkisinin belirli oranlarda, etlik piliç yemlerine kontaminasyonunun ağır ekonomik kayıplara neden olabileceği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Biyokimyasal bulgular, Etlik civciv, *Heliotropium circinatum*, Patolojik bulgular, Prolizidin Alkaloidleri.

2. ABSTRACT

Pathological and Biochemical Studies on Intoxication with Dietary

***Heliotropium circinatum* in Broilers**

The aim of this study was to examine pathological and biochemical changes in broilers due to dietary consumption of *Heliotropium circinatum* at different proportions and periods. For this purpose; a total of 260, zero-day-old chicks were divided into three experimental groups (Long term, Short term and Hourly term) following the feeding with control group rations for 10 days.

In the long term experiment, 80 chicks were divided into 4 groups, each group containing 20 chicks. They were fed with rations containing %0 (control) and 1, 3, 5 % *Heliotropium circinatum* (test groups) for 6 weeks. In all the test groups, the mean survival time, feed consumption and weight gain values were decreased depending on dose of the plant material. In clinical examination; anorexia, weakening, decreasing in feed consumption, stretching and dropping of the abdomen were observed. Hepatic atrophy and fibrosis, dilatation of gall bladder and ascites were the main prominent macroscopical findings. Microscopically; hepatocellular necrosis and degeneration, megalocytosis, periportal, periaciner and midzonal fibrosis, veno-occlusion, sinus formations were detected in liver. Extrahepatic changes were edema, periarteriolar fibrosis, increase on the bronchoalveolary smooth muscles and chondroid metaplasia in lungs, tubular necrosis, intersititial nephritis in kidneys and myocardial degeneration. Biochemically, changes were detected in enzyme activities of Gamma Glutamyl Transferase, Alkaline phosphatase and Alanin-aminotransferase. The evaluation made with Proliferating Cell Nuclear Antigen staining revealed that hepatic mitotic index was suppressed in all test groups when compared with the control group.

In the short term experiment, 90 chicks were divided into 3 groups, and they were fed with rations containing 0 (control) and 10, 20 % *Heliotropium circinatum* (test groups) for five days. Clinically, anorexia, depression, roughness in hair coat were observed in the all dosed groups. Macroscopically, hemorrhagic necrosis in liver, muscular hemorrhagia, dilatation and congestion of proventriculus were the main prominent findings. Microscopically, massive hemorrhagic necrosis was the most remarkable finding in the liver. Extrahepatic pathological findings were congestion and perivascular edema in lungs; tubular necrosis and degeneration in kidneys, degeneration, edema and hemorrhagia in myocardium. In the Proliferating Cell Nuclear Antigen staining, no differences were observed between the control and test groups in terms of hepatic mitotic index.

In the hourly experiment, 90 chicks were divided into 3 groups and they were fed with rations containing 0 (control) and 10, 20 % *Heliotropium circinatum* (test groups). They were decapitated on the 6th, 12th, 24th, 36th, 48th and 60th hours. Both of the test groups exhibited macroscopic and microscopic changes similar to the short term test groups depending on the time. Biochemically, beginning from certain hours, differences were detected in levels of albumin, Alkaline phosphatase, Alanin aminotransferase, Aspartate aminotransferase, and Lactate dehydrogenase.

It was concluded that contamination of broiler feeds with the certain proportions of *Heliotropium circinatum* can cause significant economical losses.

Key Words: Biochemical findings, Broiler, *Heliotropium circinatum*, pathological findings, Pyrrolizidine Alkaloids.

3. GİRİŞ:

Pirolizidin Alkaloit (PA)'leri, memeli hayvanlar, omurgasızlar, mantarlar ve bakterilere karşı bitkilerin kimyasal savunma mekanizması olarak bilinen, bitkisel toksinlerdir (6, 49, 64). Doğadaki çiçekli bitkilerin yaklaşık % 3'ünün PA'lerini içerdiği bildirilmiştir (5, 13-15, 64). Bu bitkiler; doğada yaygın bulunmaları ve kuvvetli toksik etkileri nedeniyle hayvanlar ve insanlarda bitkisel toksikasyon kaynağı olarak değerlendirilir (32, 53, 58). Bu alkaloitlerin en önemli kaynakları *Boraginaceae*, *Compositae* ve *Leguminosae* bitki aileleridir (14, 61, 64). PA'lerini içeren bitkilerin tüketimi ile kanatlı hayvanlar da dahil, evcil hayvanlarda ekonomik kayıplara neden olan toksikasyonlar meydana gelir. Bu bitkilerin tüketimi ile esas olarak karaciğer etkilenir ve genellikle zor teşhis edilebilen toksikasyonlar şekillenir (44, 49, 64). Klinik belirtiler ve ölüm, bazen akut bazen de kronik ve ilerleyici karakterdeki lezyonların karaciğer yetmezliği oluşturmasıyla ortaya çıkar (49, 64). Bazı PA'lerinin hepatotoksik etkileri ile birlikte genotoksik, karsinojenik, teratojenik ve embriyotoksik özelliklerinin de bulunduğu ortaya konmuştur (5, 54, 55, 60).

Kanatlı hayvanlarda doğal toksikasyonların, başlıca yeme PA'leri içeren bitki tohumlarının karışması ile meydana geldiği yaklaşık 40 yıl önce tespit edilmiştir (33, 53). Bu alkaloitleri içeren bitkilerle doğal ve deneysel toksikasyonlar etlik ve yumurtacı tavuklarda, bıldırcın, hindi, kaz ve ördek gibi kanatlı hayvan türlerinde bildirilmiştir (1, 4, 27, 29, 31, 33, 53). PA toksikasyonunun etlik piliçlerde akut, bıldırcın ve hindi gibi kanatlı türlerinde ise kronik bir seyir izlediği yapılan daha önceki çalışmalarda vurgulanmıştır (4, 27, 30). Toksikasyonda; tür, alınan PA miktarı, yaş, cinsiyet kadar biyokimyasal,

fizyolojik faktörler ve beslenme durumu gibi diğer değişken birçok faktörün etkili olduğu ileri sürülmüştür (32, 64).

3.1. *Heliotropium* Türü Bitkiler ve Özellikleri

Heliotropium türleri, yaz mevsiminin en kurak döneminde vejetasyon gösteren yıllık ya da nadiren iki yıllık çalı benzeri bitkilerdir. Siğil otu olarak da isimlendirilmektedir (8). Dünyada 250 farklı türü mevcut olan *Heliotropium* ailesinin Türkiye’de 14 farklı türü yoğun vejetasyon göstermektedir (20).

Heliotropium circinatum (HC); Yıllık bir bitki olup geliştğinde yaklaşık 50 cm yüksekliğine ulaşır. Bitkinin dal ve yaprakları gri-beyaz renktedir. Kök kısmı dik yerleşimli olup, saçak şeklinde dallara ayrılır. Yaprakları 10-25 mm çapında oval ve kalındır. Tohumlarının dış yüzeyi düzdür (Şekil-1). Türkiye’de Elazığ da dahil olmak üzere 9 il sınırında bulunmaktadır (20).

Bu bitki türü ile evcil hayvan ve insanlarda dünyada ve ülkemizde doğal toksikasyon vakaları bildirilmemiş olmakla birlikte; sıçan, bildircin ve buzağılarda deneysel toksikasyon denemeleri yapılmıştır (19, 27, 29). Bildircin dışında diğer kanatlı türlerinde *HC* toksikasyonu ile ilgili günümüzde mevcut bir bilgi bulunmamaktadır.

3.2. Kanatlılarda PA İçeren Bitki Türleri İle Oluşan Toksikasyonlar

Kanatlı hayvanlardaki doğal toksikasyonlar, tavuklarda *Crotalaria retusa* ve *Senecio squalidus* ile tavuk ve ördeklerde *H. europaeum* bitki türleri ile meydana geldiği bildirilmiştir (1, 45, 53).

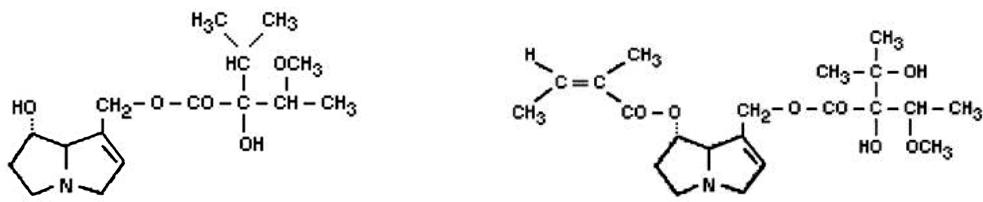
Deneysel toksikasyonlar ise etlik piliçlerde *H. dolosum* (28) ile yumurtacı tavuklarda *S. vernalis*, *S. desfontainei*; (25, 26) bildircinlerde *H. dolosum*, *HC*, *S.*

jacobaea (9, 27, 30) ile *S. vernalis* (27), hindilerde *C. spectabilis* (4), kazlarda *C. retusa* ve *C. spectabilis* (1) bitki türleri ile oluşturulmuştur.

3.3. Pirolizidin Alkaloitlerinin Yapı ve Özellikleri

Hepatotoksik PA'leri, kimyasal yapıları bakımından birçok alt gruba ayrılır. Bunların hepsi ortak bir özellik olarak bir pirolizidin çekirdeği içerirler. PA'leri bitkilerde bazik ve N-oksit olmak üzere iki farklı yapısal formda bulunurlar, bazik form toksik etkilidir (6, 47). N-oksit formundaki PA'leri ise bağırsak kanalında enzimatik olarak bazik alkaloitlere dönüştürülür (47). Bunlarında, karaciğerde biyoaktivasyonu ile oluşan metabolitler toksik etki gösterirler (32). PA'lerinin kimyasal yapıları, toksik etki kapasiteleri ile yakından ilişkilidir. Buna göre siklik diester yapısındaki PA'leri en fazla, siklik olmayan diester yapıları olanlar orta derecede ve monoester yapıları olanlar ise en az toksik etki oluştururlar. (64).

Heliotropium türleri; laziokarpin, heliotrin, 7-anjeliheliotridin, heliotridin, indisin, eşimidin, heliosupin, europin, heleurin, eşinatın ve supinin alkaloitlerini içerdiği saptanmıştır (28, 29 ,31).



a.Heliotrin

b.Laziokarpin

Şekil 2. *Heliotropium* türlerinde bulunan bazı PA'lerinin kimyasal yapısı (64).

3.4. Metabolizma

Ağız yoluyla alınan PA'leri bağırsaklardan emilerek vena porta ile karaciğere ulaşır. PA'leri karaciğer parankim hücrelerinde özellikle ilaç metabolizma enzimlerinin yüksek aktivitede olduğu sentrolobüler bölgede metabolize edilerek toksik ve toksik olmayan ürünlere dönüştürülürler. PA'nin belli başlı metabolizma yolları; hidroliz, N-oksidasyon, dehidrojenasyon daha az olarak da hidroksilasyon ve epoksidasyondur (47, 64). Hidroliz ve N-Oksidasyon ile detoksifiye ürünler, dehidrojenasyon sonucunda ise toksik metabolitler şekillenir (46). Toksik olmayan metabolitler vücuttan idrar ve safra ile uzaklaştırılır (5).

PA'lerinin, karışık fonksiyonlu oksidaz enzimleri ile sitokrom P450, oksijen ve NADPH varlığında dehidrojenasyonu sonucu toksik metabolit olan, dehidropirolizidin esterleri (piroller) şekillenir. Piroller nükleik asit, protein, amino asit ve glutasyon gibi hücresel nükleofillere bağlanan reaktif bileşiklerdir. Glutasyona bağlanan piroller de idrarla hızla atılır. Bunun dışında piroller ikincil metabolit olarak kabul edilen dehidronesine (alkolik pirol) dönüştürülürler. Alkolik piroller vücuda büyük miktarda alınsa bile akut hepatotoksik etki oluşturmazlar ve hücresel nükleofillerle daha yavaş bir şekilde bağlanarak uzun süre vücutta kalırlar (5, 36, 64).

3.5. Patogenez

PA toksikasyonlarında hedef organ karaciğerdir (46, 47). PA içeren bitki türlerinin yapısındaki aktif PA'leri ya da piroller hücresel nükleofillere hızla bağlanan bifonksiyonel etkili güçlü alkilleyici ajanlardır. Birçok çalışmada pirol ve benzeri ürünlerin, hedeflerinin özel proteinler veya nükleik asitler olduğu tespit

edilmiştir. Birçok pirol genomik DNA ve nükleer proteinlere bağlanma özelliği gösterir (43). DNA-protein veya DNA-DNA zincirleri arasındaki çapraz bağlantıların PA'lerinin etkisi sonucunda oluştuğu bildirilmiştir (12, 57, 59).

Karaciğerde meydana gelen pirolik metabolitler sinüzoid endotel hücreleri içindeki aktinlere çapraz olarak bağlanır. Aktinlerin depolimerizasyonu sonucunda matriks metalloproteinaz 9 üretiminde artış ve aktivasyon gerçekleşir. Sinüzoid endotel hücrelerindeki morfolojik değişimler sonucunda hücreler bir araya toplanır, matriks metalloproteinaz seviyesinin artışı sonucu ekstraselüler matriks yıkımlanır ve eritrositler Disse aralıklarından endotelial bariyeri geçerek serbest hale geçerler. Glutasyon, nitrik oksit, Vascular Endothelial Growth Factor ve koagülasyon faktörleri de patogeneizde rol oynar. Pirolizidin alkaloidleri karaciğerdeki glutasyonu tüketerek karaciğer mikrosirkülasyonunu engellenmesine (sinüzoidal obstrüksiyon) neden olur. Karaciğerde mikrosirkülasyondaki aksaklıkla birlikte vena sentralis endotel hücrelerinde Nitrik Oksit (NO) düzeyindeki azalma ile lezyon şiddetlenir. Karaciğerin sentrolobüler bölgesindeki sinüzoidal endotel hücreleri ve hepatositlerde zedelenme şekillenir (21, 23).

Pirolizidin Alkaloid'leri veya ürünlerinin etkisi ile çapraz bağlanan protein veya nükleik asitlerden RNA transkripsiyonu, RNA translasyonu, DNA sentezi, mitoz bölünme için kromozomların hareketleri gibi hücre içinde gerçekleşen olaylarda, normal genomik şifrenin açılması ve okunması engellenir. PA toksikasyonu ile ilgili bu değişimler sonucunda antimitotik etki ile birlikte büyük çekirdek ve sitoplazmalı hepatositlerin ortaya çıktığı gözlenmiştir (43). Metabolitlerin DNA üzerinde özel hedef bölgelere bağlanması sonucu mitozun, G2 ve M aşamaları gerçekleşmez. Bununla birlikte G1 ve S fazları etkilenmez.

Hepatositler, G2 veya M evresini ihmal ederek, tekrar geriye G1 evresine döner ve hücrede protein sentezi devam eder (6, 49). Bunun sonucunda ise, karakteristik büyük sitoplazmalı ve nükleuslu megalohepatositler şekillenir (11, 39, 62). Mutajenik ve teratojenik etkilerde pirolük metabolitlerin DNA sarmalına bağlanmasıyla oluşur (49, 55). PA'lerinin karsinojenik etkisinin ise, DNA zincirindeki P53 genindeki hasardan kaynaklandığı bildirilmiştir (58). Proteinlerde oluşan bu hasara bağlı olarak hücrelerde; fonksiyon kaybı, enerji üretiminde azalma gibi sonuçların ortaya çıktığı bildirilmektedir (18). PA toksikasyonunun hücresel göstergesi hepatositlerdeki doza bağlı bulanık şişmedir. Hasarın devamı ile hücresel dejenerasyon devam eder, hücre dengesi bozulur ve sonunda nekroz oluşur (50).

3.6.1. Akut Toksikasyonlara İlgili Patolojik Bulgular

Pirolizidin Alkaloit'leri, koyun, keçi gibi çiftlik hayvanları, fare, tavşan gibi laboratuvar hayvanlarında ve bıldırcınlarda kronik toksikasyona neden olurken, özellikle domuz, at ve tavuklarda akut toksikasyonların olduğu gözlenmiştir (1, 9, 15, 19, 33, 49). Akut toksikasyonlarda karaciğerin kanamaya ilişkili olarak kırmızıdan-mora kadar değişen renkte ve nekrotik alanlar nedeniyle alacalı bir görünümde, kolay parçalanabilen yapıda olduğu ve hacim olarak büyüdüğü gözlenir (2, 24, 28, 33).

Karaciğer dışında akut makroskobik değişimlerin, başlıca asites, kalpte, iskelet kaslarında ve vücut boşluğundaki seröz membranlarda peteşiyel tarzda kanamalar, akciğerde ve deri altında şiddetli ödem, böbreklerin şişkin olduğu tespit edilmiştir (2, 24, 28, 36, 64).

Karaciğerde mikroskobik olarak bütün lobları kapsayan yaygın nekroz, kanama ve çok az yangısal reaksiyonla karakterize karaciğer hasarı gözlenir (5). Sentrilobular ve portal alanlar güçlkle ayırt edilebilir. Tavuk ve kazlarda akut toksikasyonda periasiner nekroz ve sentroasiner alanlarda hemoraji bildirilmiştir (1). Solgun renkte ve büyümüş olan karaciğerde, hepatositlerin yaklaşık %75'i etkilenir. Etkilenen hücre grupları iyi sınırlanmış odaklar şeklinde gözlenir. Daha büyük hücrelerin arasında ufak, koyu boyanmış hepatositler mitozun göstergesidir (2).

Pirolizidin Alkaloit'leri ile akut zehirlenmelerde mikrosirkülasyondaki değişimler daha önceki çalışmalarda hepatik veno-oklüzyon sendromu olarak ifade edilirken, karaciğerdeki hasarın vena sentralislerden önce sinuzoid endotel hücrelerinde meydana gelmesinden dolayı günümüzde bu lezyonlar Sinüzoidal

Obstrüksiyon Sendromu (SOS) olarak tanımlanmıştır (17, 22, 69). SOS sinüzoidal dilatasyon, konjesyon, ruptur ile oluşan masif ya da submasif hemorajik nekroz ile karakterizedir (16). Bu değişimlere ek olarak, hepatositlerde bulanık şişkinlik veya balonumsu dejenerasyon ve periportal ödem meydana gelir (29).

Kazlarda ve etlik piliçlerde oluşturulan *C. spectabilis* ve *C. retusa* akut toksikasyonlarında; karaciğer dışında akciğerde ödem, konjesyon, amfizem ile but ve göğüs kaslarında kanamalarla karakterize değişimler kaydedilmiştir (1).

3.6.2. Subakut ve Kronik Toksikasyonlara İlgili Patolojik Bulgular

Düşük dozda PA'lerinin verilmesi ile genellikle kronik karakterli değişimler şekillenir. İlk etkilenen organ yine karaciğer olmakla birlikte akciğer, kalp ve böbreklerde de bazı patolojik değişimlerin şekillendiği bildirilmiştir (5).

Kronik toksikasyonlarda genel olarak; atrofi, kapsüler fibrozis, rejeneratif nodül formasyonları, fibrinli eksudat nedeniyle çevre dokulara yapışma ve safra kesesinde dilatasyon karaciğerde gözlenen başlıca makroskobik değişimler olarak kaydedilmiştir (19, 28). Kronik toksikasyonda karaciğer yeşilden kahverengine kadar değişen renkte olup küçülmüştür (53). Karaciğerin kapsülası kalınlaşmış ve üzeri jelatinöz asites sıvısı ile örtülüdür. Safra kesesi oldukça genişlemiş ve içeriği koyu yeşil renkte ve akışkanlığını kaybetmiş şekilde gözlenir (2). Karaciğerde siroz; hindi ve bıldırcınlarda bildirilmiştir (4, 30). Ekstrahepatik olarak ise asites, hidroperikardiyum, splenomegali ve nekrotik enteritis görülen başlıca makroskobik değişimlerdir (28, 52).

Kanatlılarda düşük dozda uzun süreli kronik toksikasyon denemelerinde karaciğerde megalositoz, kapsüler, periportal ve periasiner fibrozis, safra kanalı epiteli proliferasyonu, rejeneratif nodül formasyonları, hepatositlerde yağ

dejenerasyonu, asinüs formasyonları, heterofil granülosit ve mononükleer hücre infiltrasyonları ile periasiner fibrozis ve subintimal ödem ile karakterize veno-oklüziv değişimler belli başlı mikroskobik lezyonlardır (4, 10, 15, 29, 50). Karaciğerde, zamanla hasara uğrayan hepatositlerde diğer hayvan türlerindeki kadar şiddetli olmamakla birlikte megalositozis gelişir. Hücrelerin hacmi 3-5 kat artar (25, 53). Memeli hayvanlara benzer şekilde çekirdek membranı bazik boyalar ile kuvvetli boyanır, kromatin az miktarda ve parçalanmış, çekirdekçik ise büyümüştür. Ancak memeli hayvanlarda gözlenen hepatosit sitoplazmasının çekirdek poruna invaginasyonu sonucunda oluşan intranükleer inklüzyon cisimciği, kanatlılarda doğal ve deneysel PA toksikasyonlarında tespit edilmemiştir (49). Büyüyen hücrelerin baskısıyla Disse aralıkları daralarak, hücrelerin arasında küçük safra birikintilerine rastlanır. Megalositlerin çoğunda değişik derecede dejeneratif ve nekrotik değişiklikler görülür (50).

Akut nekrotik değişimler ilerledikçe, santral venlerde subintimal kalınlaşma ile fibrozis belirginleşerek vena sentralis lümeninde tam olarak tıkanma meydana gelir (5). Broyler piliçlerde *H. dolosum* toksikasyonlarında karaciğerde sinsityal hücre formasyonları tespit edilmiştir (28).

Bıldırcınlarda 24 haftalık diyetsel *H. dolosum* toksikasyonunda etkilenen hayvanların sayısı ve lezyonların şiddeti doza bağlı olarak değişmekle birlikte en yaygın lezyonlar periportal ve bazen düzensiz dağılım gösteren fibrozis ve oval hücre proliferasyonu olarak bildirilmiştir. Fibrotik alanlarda heterofil granülosit, lenfosit ve makrofajları kapsayan yangısal infiltrasyon tespit edilmiştir. Karaciğerde anılan lezyonlar dışında, megalositozis, safra pigment birikimi, ekstramedullar hematopoezis, yağ dejenerasyonu, safra kanal epitelinde

hiperplazi, asinüs formasyonları ve yüksek doz gruplarında erken rejeneratif nodül formasyonları gözlenmiştir (30).

Kronik PA toksikasyonlarında karaciğer dışında başta böbrek, akciğer, kalp olmak üzere dalak, timus, testis ve b. Fabricius'ta bazı değişimlerin meydana geldiği bildirilmiştir (28). Yumurtacı tavuklara % 4 oranında *S. vernalis*'in 30 hafta yedirilmesi ile yapılan bir çalışmada dalağın kırmızı pulpasında konjesyon ve beyaz pulpada lenfoid hiperplazi tespit edilmiştir (26). Benzer şekilde etçi tavuklarda *C. retusa* toksikasyonunda dalağın hacim olarak kontrol grubu hayvanlara göre 2-3 kat daha büyük olduğu bildirilmiştir (33).

Laboratuvar hayvanlarında monokrotalin ile yapılan çalışmalarda, toksik metabolitlerin kan yolu ile akciğere ulaşarak, kapiller endotel hücrelerinde nekrotik değişimlere ve mikrotrombozlara neden olduğu bildirilmiştir. Bu değişimlerin sonucunda pulmoner hipertansiyon ile sağ ventriküler hipertrofi (kor pulmonale) şekillenebileceği vurgulanmıştır (16). Sıçanlarda 20 hafta süren diyetel HC toksikasyonunda akciğer arter ve arteriyollerinde kalınlaşma, kalbin sağ ventrikülünde subendokardiyal ödem ve fibrozis saptanmıştır (29). Broyler piliçlerde *H. dolosum* toksikasyonlarında akciğerde arter ve arteriollerde endotel hücre proliferasyonuna bağlı oklüzyon, perivasküler ödem, konjesyon, fibrozis ve kıkırdak metaplazi meydana geldiği açıklanmıştır (28).

Tavuklarda *C. retusa*, *H. dolosum* ve heliotrin toksikasyonlarında proksimal tubulus epitelinde karyopiknoz ve megalositozis böbrekte gözlenen en belirgin değişimler olarak kaydedilmiştir (28, 33). *C. retusa* tohumlarını 56 gün süreyle % 0.1 oranında tüketen tavuklarda ve %5 ve 10 oranında *H. dolosum* tohumlarını 42

gün tüketen broyler piliçlerde böbreğin *Bowman* kapsülü epitelinde kolumnar metaplazi meydana geldiği bildirilmiştir (28, 33).

Bu çalışma ile *HC* bitkisinin farklı doz ve sürede etlik piliçler tarafından tüketilmesiyle oluşan klinik, makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Çalışma Planı:

Bu çalışma 260 adet 0 günlük etlik piliç 10 günlük adaptasyon sürecinden sonra 3 ayrı deneme grubuna ayrılarak yapıldı.

1. Deneme (Uzun Süreli Deneme): Seksen adet 10 günlük etlik civciv 4 gruba ayrılarak sırasıyla kontrol, %1, 3 ve 5 oranında bitkisel materyal içeren rasyonlarla beslendi. Bu deneme 6 hafta sürdü. Civcivlerin canlı ağırlıkları tartıldıktan sonra kafeslere yerleştirildi. Denemenin başlangıcından itibaren her hafta sonunda hayvanların canlı ağırlıkları tartıldı. Yemliklerde kalan yemler günlük olarak toplanarak haftalık yem tüketimleri hesaplandı.

2. Deneme (Kısa Süreli Deneme): Doksan adet, 10 günlük etlik civciv 3 gruba ayrılarak bireysel kafeslere konuldu. Kontrol, %10 ve 20 bitkisel materyal içeren rasyonlarla 5 gün beslendi. Denemenin başlangıcı ve sonunda canlı ağırlıklar tespit edildi. Yemliklerde kalan yemler toplanarak toplam yem tüketimleri saptandı. Ölen hayvanların ölüm saatleri kaydedildi.

3. Deneme (Saatli Deneme): Doksan adet 10 günlük etlik civcive kontrol, %10 ve 20 oranında bitkisel materyal içeren rasyonlar yedirilerek, 6, 12, 24, 36, 48, 60. saatlerde dekapite edildi ve sistemik nekropsileri yapıldı. Deneme başlangıcı ve dekapitasyon öncesi hayvanların canlı ağırlıkları tespit edildi. Toplam yem tüketimleri hesaplandı.

Her 3 denemede de otomatik suluklarla hayvanların önünde temiz su bulunduruldu. Altlık, yemlik ve suluklar günlük olarak temizlendi. Yedirme denemesinin başlangıcından itibaren hayvanlar sürekli gözetim altında tutularak toksikasyonun klinik belirtileri ile ölen hayvanların yaşam süreleri kaydedildi.

4.2.Hayvan materyali

Çalışmanın hayvan materyalini 260 adet 10 günlük etlik civciv oluşturdu. *Ross PM* ırkı etlik civcivler 0 günlük iken ticari bir firmadan elde edildi.

4.3.Bitkisel Materyal

Çalışmada kullanılan *HC* bitkisi Elazığ iline bağlı Koçkale köyü çevresinden 2007 yılı Haziran-Temmuz aylarında toplandı. Bitkiler açık havada gölgeli bir ortamda kurutularak çiçek ve tohumları ayrıldıktan sonra, 0,1 mm gözenekli değirmende (Retsch 5657 Haan, type Sk1) öğütülerek toz haline getirildi.

4.3.1. Bitkisel Materyalin Alkaloit İçeriği ve Kompozisyonu

Denemede kullanılan bitkisel materyalin alkaloit içeriğine ilişkin hesaplamalarda daha önceki çalışmalarda bildirilen bulgular dikkate alındı. *HC* bitkisinin % 0.15 oranında total alkaloit içeriğine sahip olduğu ve bu içeriğin % 12'sinin N-oksit, %88'inin bazik formda bulunduğu; alkaloit içeriği ve oranının ise sırasıyla; % 67.33 europine, % 16,34 heliotrin, % 8,12 lasiocarpine, % 4,18 heleurine, % 1,56 echinatine, % 1,19 7-angelylheliotrine ve % 1,28 diğer alkaloitleri içerdiği kabul edildi (29).

4.4. Yem Materyali:

Toz haline getirilen bitkisel materyalin ham protein, ham yağ, ham selüloz ve ham kül miktarı Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarında saptandıktan sonra kontrol ve deneme grupları için enerji ve protein değerleri eşitlenmiş (izokalorik ve izonitrojenik) rasyonlar hazırlandı.

Tablo 1. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarına Ait Rasyon İçerikleri

Rasyon	GRUPLAR			
	<i>Kontrol</i>	<i>%1</i>	<i>%3</i>	<i>%5</i>
Mısır	42.40	42.40	42.40	42.40
Soya Küspesi	32.50	32.50	32.50	32.50
Kireç Taşı	1.70	1.70	1.70	1.70
Kepek	10.00	9.00	7.00	5.00
DCP (*)	0.60	0.60	0.60	0.60
Balık Unu	5.00	5.00	5.00	5.00
Bitkisel Yağ	7.00	7.00	7.00	7.00
Vit-Min (**)	0.20	0.20	0.20	0.20
Metiyonin	0.40	0.40	0.40	0.40
Tuz	0.20	0.20	0.20	0.20
Bitkisel materyal	0.00	1.00	3.00	5.00

* : Dikalsiyum Fosfat.

** : Kavimix VM 214 Broyles Yemleri İçin Vitamin Mineral Premiksi (Kartal Kimya); 2500 g için bileşimi, Vit A 12.000.000 IU, Vit D3 1.500.000 IU, Vit E 30.000 mg, Vit K3 5.000 mg, Vit B1 3000 mg, Vit B2 6000 mg, Vit B6 5000 mg, Vit B12 30 mg, Niasin 40.000 mg, Calcium-D-Pantothenate 10.000 mg, Folik asit 750 mg, D-Biotin 75 mg, Cholin Chloride 375.000 mg, Mangan 80.000 mg, Demir 40.000 mg, Çinko 60.000 mg, Bakır 5.000 mg, İyot 400 mg, Kobalt 100 mg, Selenyum 150 mg, Antioksidan 10.000 mg.

Tablo 2. Kısa Süreli ve Saatli Denemelerde Kontrol ve Deneme Gruplarına Ait Rasyon İçerikleri

Rasyon	GRUPLAR		
	<i>Kontrol</i>	<i>%10</i>	<i>%20</i>
Mısır	42.40	42.40	37.20
Soya Küspesi	32.50	32.50	30.20
Kireç Taşı	1.70	1.70	1.50
Kepek	10.00	0.00	0.00
DCP (*)	0.60	0.60	0.50
Balık Unu	5.00	5.00	5.00
Bitkisel Yağ	7.00	7.00	5.00
Vit-Min (**)	0.20	0.20	0.20
Metiyonin	0.40	0.40	0.20
Tuz	0.20	0.20	0.20
Bitkisel materyal	0.00	10.00	20.00

* : Dikalsiyum Fosfat.

** : Kavimix VM 214 Broyles Yemleri İçin Vitamin Mineral Premiksi (Kartal Kimya); 2500 g için bileşimi, Vit A 12.000.000 IU, Vit D3 1.500.000 IU, Vit E 30.000 mg, Vit K3 5.000 mg, Vit B1 3000 mg, Vit B2 6000 mg, Vit B6 5000 mg, Vit B12 30 mg, Niasin 40.000 mg, Calcium-D-Pantothenate 10.000 mg, Folik asit 750 mg, D-Biotin 75 mg, Cholin Chloride 375.000 mg, Mangan 80.000 mg, Demir 40.000 mg, Çinko 60.000 mg, Bakır 5.000 mg, İyot 400 mg, Kobalt 100 mg, Selenyum 150 mg, Antioksidan 10.000 mg.

4.5. Organ Ağırlık ve İndeksinin Saptanması

Deneme süresince ölen ve deneme sonunda dekapite edilen hayvanların sistemik nekropsileri yapılarak, organ ağırlıkları saptandı. Kontrol ve deneme grubundaki hayvanların organ indeksleri (organ ağırlığı/canlı ağırlık x 100) hesaplandı.

4.6. Histopatolojik Yöntem

Histopatolojik muayeneler için karaciğer, böbrek, dalak, kaslı mide ve bezli mide ile, akciğer ve kalpten alınan doku örnekleri, % 10'luk tamponlu nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Dokular bilinen rutin işlemlerden geçirildikten sonra, parafin blokları hazırlandı. Bloklar 5 mikrona ayarlanmış mikrotomda kesilerek hematoksilin-eosin (H-E) ve gerekli gürülenler Masson-Trichrome (MTC) ve Verhoeff Elastic (V-E) yöntemlerine göre boyanarak ışık mikroskopunda incelendi (7).

4.7. Hepatosit Nükleus Çapının Ölçümü

Kontrol ve deneme gruplarında H-E ile boyanmış her hayvana ait karaciğer kesitinde 10 farklı mikroskop alanında, toplam 100 adet hepatosit'in nükleus çapı mikrometrik oküler yardımıyla ışık mikroskopunda ölçüldü.

4.8. Biyokimyasal Yöntem

Biyokimyasal analizler için alınan örnekler 5000 rpm'de 8-10 dk. santrifüje edildikten sonra üstte kalan serum kısmı polipropilen tüplere alınarak yapılacak analizler için -20 °C de derin dondurucuda muhafaza edildi.

4.8.1. Enzim Analizleri

Çalışma sonunda hayvanlardan alınan serumlar Olympus RA-X-6000 Markalı otoanalizatörde Aspartat Amino Transferaz (AST), Alanin Amino

Transferaz (ALT), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT), Kreatin Kinaz (CK), total bilirubin, konjuge bilirubin, serbest bilirubin, total protein ve albumin düzeyleri tespit edildi.

4.8.2. Hematokrit Değerinin Belirlenmesi

Uzun süreli ve saatli denemelerdeki hayvanlardan; heparinli mikrohematokrit tüplere en az 2/3 oranında dolacak şekilde kan örnekleri alındı. Tüplerin bir ucu kapatılarak, 10.000 rpm'de santrifüj edilerek hematokrit skalasında yüzde olarak değeri belirlendi.

4.9. İmmunohistokimyasal Yöntem

İmmunohistokimyasal yöntemle Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) varlığını göstermek için, deneme süresinde ölen ve deneme sonrası nekropsileri yapılan hayvanların karaciğerlerinden (aksesor lobun ortasından) alınan 1.0x1.0x0.2 boyutundaki doku örnekleri % 10 luk tamponlu nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler jelatinle kaplanmış lam üzerine alındı ve bir gece oda sıcaklığında havada kurutuldu. Üç ksilol solüsyonu ve azalan yoğunlukta 3 etil alkol serilerinden geçirildikten sonra distile su ile yıkanan kesitlere işaretlenmiş streptavidin biotin (labelled streptavidin biotin) yöntemi ile immunohistokimyasal boyama yapıldı. Uygulama sırasındaki tüm inkübasyonlar oda sıcaklığında, nemli ve kapalı ortamda yapıldı. İnkübasyonlar arasındaki tüm yıkamalar için fosfatlı tampon solüsyon (PBS) kullanıldı. Negatif kontrol olarak PBS kullanıldı.

Anti-PCNA ile boyama yöntemi: Dokularda endojen peroksidaz aktivitesi % 3' lük hidrojen peroksidaz solüsyonu ile 30 dakika inkube edilerek bloke edildi. Ardından distile su ile yıkandı. Doku kesitleri 5 dakika bloke edici serum ile

inkübe edildi. PBS ile yıkama yapılmadan üzerindeki fazla solüsyon akıtıldı ve çevreleri kurutulduktan sonra 1:20 oranında sulandırılan Mouse anti-PCNA monoklonal antikoru (CHEMICON INTERNATIONAL MAB 424, Klone no: PC 10) ile oda ısısında 1 saat süreyle inkübe edildi. Daha sonra sırasıyla bağlayıcı solüsyon (link) ile 10 dakika, streptavidin peroksidaz solüsyonu ile 10 dakika ve 3-Amino-9ethylcarbazole kromojen substrat solüsyonu ile 15 dakika inkübe edildi. Distile su ile 3 kez yıkandıktan sonra asitsiz ve alkolsüz Mayer hematoksilen ile zıt boyama yapıldı distile su ile yıkandı. Amonyaklı suya 10 kez daldırıldı. Distile suda 2 dakika bekletildikten sonra gliserin içeren su bazlı kapatma maddesi ile kapatıldı.

PCNA pozitifliğinin değerlendirilmesi ve PCNA boyama indeksinin hesaplanması, sayılı alan bölmeli bir oküler (x 10) yerleştirilen standart ışık mikroskopunda x 40 objektif ile yapıldı. Doku kesitlerinde PCNA pozitifliğinin maksimum ve minimum olduğu 10' ar alan seçilerek toplam 20 alanda 3000 hücre sayıldı. Bu alanlar granüler ya da yaygın tüm nükleer boyanmalar, değerlendirmede subjektiviteye neden olmamak için, boyanma şiddetindeki farklılıklara bakılmaksızın pozitif kabul edildi. PCNA boyanma indeksi, pozitif hücrelerin sayısı olarak ifade edildi (34, 51).

4.10. İstatistiksel Yöntem

Ferdi ölçümlerin yapılabildiği verilerde varyans analizi ile gruplar arasında istatistiksel yönden farklılığın olup olmadığı belirlendi. Farklılık çıkması halinde Duncan testi uygulanarak hangi gruplar arasında farklılığın olduğu tespit edildi. İstatistiksel analizler SPSS 10.0 paket programıyla yapıldı (63).

Uzun süreli ve saatli denemede kontrol ve deneme gruplarına ait serum AST, ALT, ALP, GGT, CK, total bilirubin, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, total protein, ve albumin değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında ise parametrik test varsayımları yerine gelmediğinden *Kruskal Wallis* varyans Analizi kullanıldı. Farklılık çıkması halinde *Duncan* testi uygulanarak hangi gruplar arasında farklılığın olduğu tespit edildi.

5. BULGULAR

5.1. Yem Tüketimi

5.1.1. Uzun Süreli Deneme

Genel olarak deneme gruplarında yem tüketiminin kontrol grubuna göre daha az olduğu saptandı (Şekil-4). İlk haftadan itibaren deneme sonuna kadar haftalık yem tüketimi karşılaştırıldığında, gruplar arasında rasyondaki bitki içeriği ile ters orantılı bir şekilde istatistiksel farklılıklar şekillendi (Tablo3). Denemenin ilk haftasında %1'lik grubun diğer deneme gruplarından daha fazla yem tükettiği, denemenin sonuna kadar ise %3'lük grupta, %1'den daha az, %5'den ise daha fazla yem tüketimi olduğu saptandı (P<0.001).

Deneme gruplarındaki gr/kg yem tüketiminin, kontrol grubuna göre daha az olduğu ancak 2. haftadan itibaren istatistiksel farklılığın olduğu ve denemenin sonuna kadar devam ettiği tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 3. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Haftalık Yem Tüketimi (gr/hayvan).

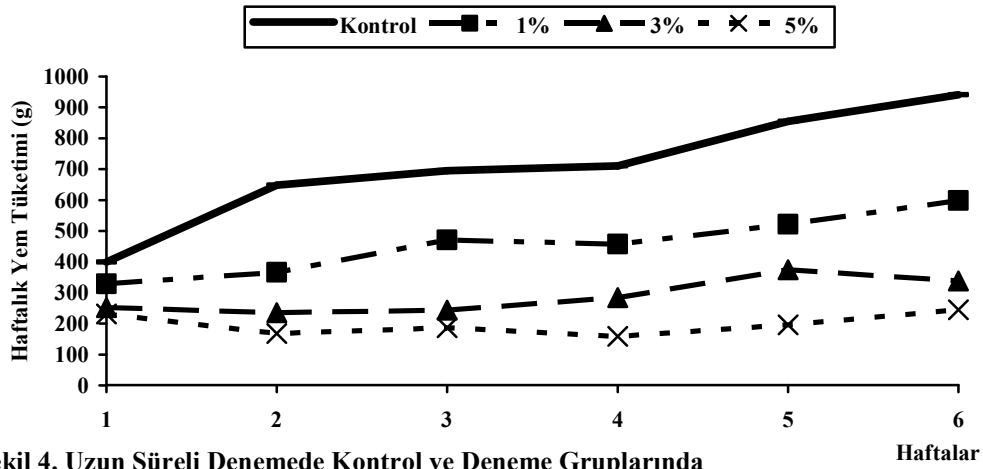
Hafta	GRUPLAR					P
	Kontrol	%1	%3	%5	SH	
1	399.30 ± 11.36 ^a	328.80 ± 13.56 ^b	252.10 ± 11.61 ^c	231.55 ± 12.53 ^c	9.60	0.001
2	648.75 ± 3.27 ^a	366.53 ± 14.48 ^b	235.77 ± 9.68 ^c	168.00 ± 6.27 ^d	22.38	0.001
3	695.00 ± 12.19 ^a	471.05 ± 10.39 ^b	244.20 ± 6.03 ^c	187.19 ± 7.20 ^d	24.95	0.001
4	710.50 ± 18.60 ^a	457.33 ± 27.83 ^b	284.43 ± 29.93 ^c	158.63 ± 18.61 ^d	28.40	0.001
5	755.00 ± 3.90 ^a	521.44 ± 23.99 ^b	374.36 ± 83.63 ^c	196.44 ± 38.17 ^d	44.55	0.001
6	780.75 ± 21.96 ^a	598.19 ± 30.94 ^a	338.00 ± 37.13 ^b	245.20 ± 87.09 ^b	31.21	0.001

a,b,c,d: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

Tablo 4. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Yem Tüketimi gr/kg

Hafta	GRUPLAR					P
	Kontrol	%1	%3	%5	SH	
1	777.35 ± 22.25	759.48 ± 35.14	704.97 ± 31.81	695.61 ± 40.53	16.70	ÖD
2	753.21 ± 14.37 ^a	648.23 ± 31.72 ^b	624.39 ± 34.27 ^b	498.84 ± 27.72 ^c	17.20	0.01
3	554.55 ± 17.79 ^a	573.87 ± 34.48 ^a	512.09 ± 29.45 ^{ab}	445.80 ± 28.58 ^b	14.89	0.01
4	604.15 ± 16.70 ^a	423.41 ± 26.35 ^b	523.03 ± 39.16 ^a	374.99 ± 21.64 ^b	13.85	0.01
5	669.33 ± 19.38 ^a	453.38 ± 32.59 ^b	504.15 ± 55.15 ^b	352.94 ± 15.52 ^b	16.77	0.01
6	798.14 ± 21.15 ^a	474.61 ± 35.19 ^b	363.49 ± 35.64 ^b	253.23 ± 12.29 ^c	17.37	0.01

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata
ÖD: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05).



Şekil 4. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Haftalık Yem Tüketimi

5.1.2. Kısa Süreli Deneme

Bu denemede gr ve gr/kg yem tüketimi bakımından kontrol ve deneme grupları arasında istatistiksel açıdan önemli farklılıklar şekillendi (Tablo 5). Yem tüketiminin en fazla kontrol grubunda, deneme grupları karşılaştırıldığında ise %10'luk grupta, %20'lik gruba göre daha fazla yem tüketimi olduğu saptandı ($P < 0.001$).

Tablo 5. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Yem Tüketimi

	GRUPLAR				P
	Kontrol	%10	%20	SH	
(gr)	187.00 ± 4.14 ^a	71.00 ± 4.40 ^b	33.17 ± 3.34 ^c	7.30	0.001
(gr/kg)	949.57 ± 57.17 ^a	423.15 ± 23.64 ^b	200.73 ± 20.66 ^c	39.62	0.001

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

5.1.3. Saatli Deneme

Denemenin 6 ve 12. saatinde gruplar arasında, gr olarak yem tüketimleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmadı (Tablo 6). İstatistiksel farklılık 24. saatte kontrol ve %10'luk grup ile %20'lik grup arasında oluştu ($P < 0.05$). Kırksekizinci saatte gr cinsinden yem tüketimi değerlerindeki

istatistiksel farklılık, tüm gruplar arasında ortaya çıktığı dikkati çekti (P<0.01).
Altmışınca saatte ise deneme grupları arasında istatistiksel farklılık tespit edilmedi.

Gruplar gr/kg yem tüketimi bakımından karşılaştırıldığında (Tablo 7), istatistiksel farklılık 24. saatte kontrol ve %10'luk grup ile %20'lik grup arasında (P<0.01), 36. saatte tüm gruplar arasında istatistiksel farklılık mevcuttu(P<0.001). Kırksekininci saatte ise 24. saate benzer istatistiksel farklılık gözlemlendi. Altmışınca saatte ise kontrol grubu ile deneme grupları arasında farklılık anlamlı idi (P<0.01).

Tablo 6. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Yem Tüketimi (gr)

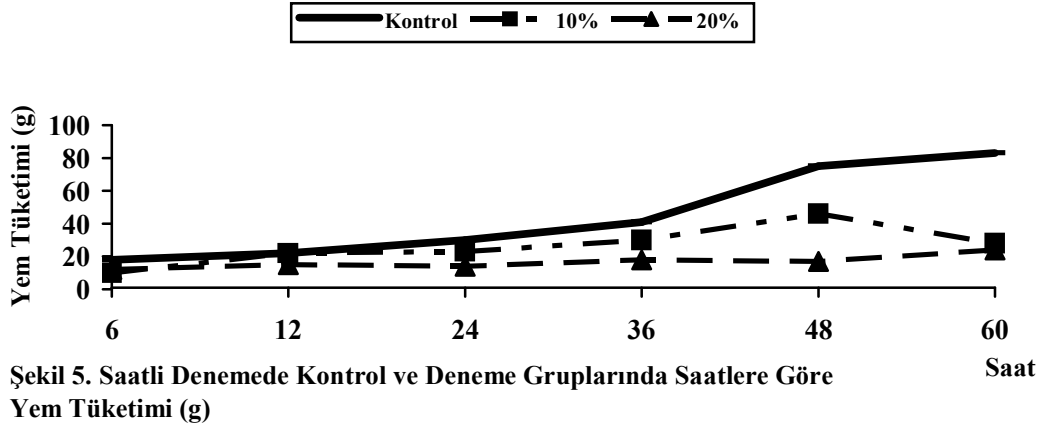
Süre	GRUPLAR				SH	P
	Kontrol	%10	%20			
6. Saat	18.00 ± 2.55	10.00 ± 1.58	12.00 ± 2.55	1.52	ÖD	
12. Saat	22.00 ± 4.06	22.00 ± 6.04	15.00 ± 0.00	2.41	ÖD	
24. Saat	30.00 ± 5.91 ^a	23.00 ± 6.82 ^{ab}	14.00 ± 2.92 ^b	4.32	0.01	
36. Saat	41.00 ± 3.32 ^a	30.00 ± 1.58 ^b	18.00 ± 2.55 ^c	2.86	0.001	
48. Saat	75.00 ± 10.49 ^a	46.00 ± 9.80 ^b	17.00 ± 4.64 ^c	7.86	0.01	
60. Saat	83.00 ± 4.06 ^a	28.00 ± 4.06 ^b	24.00 ± 7.31 ^b	7.75	0.01	

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata
ÖD: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05).

Tablo 7. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Yem Tüketimi (gr/kg)

Süre	GRUPLAR				SH	P
	Kontrol	%10	%20			
6. Saat	107.64 ± 13.42	94.89 ± 9.65	74.94 ± 16.40	9.24	ÖD	
12. Saat	123.72 ± 24.33	127.44 ± 33.13	87.87 ± 4.36	13.61	ÖD	
24. Saat	180.59 ± 34.37 ^a	147.21 ± 41.55 ^a	79.51 ± 14.91 ^b	25.25	0.01	
36. Saat	232.85 ± 19.01 ^a	182.29 ± 16.82 ^b	84.43 ± 5.86 ^c	18.32	0.001	
48. Saat	247.04 ± 23.23 ^a	198.71 ± 47.92 ^a	95.30 ± 25.23 ^b	21.02	0.01	
60. Saat	477.62 ± 42.74 ^a	169.66 ± 27.73 ^b	142.61 ± 39.20 ^b	45.20	0.01	

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata
ÖD: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05).



5.2. Canlı Ağırlık

5.2.1. Uzun Süreli Deneme

Haftalık canlı ağırlık ortalamaları bakımından kontrol ve deneme gruplarına ait canlı ağırlık ortalamaları Tablo 8’de sunuldu. Denemenin ilk haftasında canlı ağırlık değerlerinde kontrol ve deneme grupları arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık şekillenmedi. İkinci haftadan itibaren ise kontrol ve deneme grupları arasında oldukça önemli istatistiksel farklılık mevcuttu ($P < 0.001$). Deneme gruplarında da aynı haftada %1 ile %3 ve 5’lik gruplar arasında farklılık mevcuttu. Dördüncü haftaya kadar aynı farklılıklar, kontrol ile deneme grupları arasında ve deneme gruplarının kendi arasında saptandı. Beşinci haftadan itibaren ise tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan oldukça önemli farklılıkların oluştuğu dikkati çekti ($P < 0.001$).

Tablo 8. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme gruplarında Canlı Ağırlık Ortalamaları (gr)

Hafta	GRUPLAR					P
	Kontrol	%1	%3	%5	SH	
0	291.20 ± 6.41	286.20 ± 6.64	271.70 ± 6.40	270.65 ± 5.73	3.25	ÖD
1	515.05 ± 9.05 ^a	430.10 ± 12.17 ^b	359.45 ± 9.17 ^c	337.70 ± 10.83 ^c	9.31	0.001
2	867.05 ± 16.53 ^a	578.26 ± 24.13 ^b	386.12 ± 15.97 ^c	351.94 ± 18.12 ^c	26.02	0.001
3	1,283.20 ± 34.10 ^a	811.26 ± 41.83 ^b	495.00 ± 25.15 ^c	438.38 ± 27.55 ^c	44.38	0.001
4	1,789.75 ± 51.66 ^a	1,166.88 ± 59.83 ^b	670.73 ± 49.36 ^c	556.64 ± 41.35 ^c	71.48	0.001
5	2,229.10 ± 83.98 ^a	1,538.44 ± 71.77 ^b	843.33 ± 81.34 ^c	565.83 ± 17.81 ^d	96.83	0.001
6	2,564.50 ± 124.10 ^a	1,831.25 ± 85.32 ^b	1,145.00 ± 76.78 ^c	661.20 ± 7.31 ^d	113.26	0.001

a,b,c,d: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata
ÖD: İstatistiksel bakımdan önemsiz ($P > 0.05$).

5.2.2. Kısa Süreli ve Saatli Deneme

Her iki denemede de canlı ağırlık bakımından istatistiksel açıdan önemli bir farklılığın olmadığı saptandı.

5.3. Bitki Tüketimi

5.3.1. Uzun Süreli Deneme

Kontrol ve deneme gruplarına ait haftalık bitki tüketimleri Tablo 9’da özetlendi. İlk 5 haftada %3’lük grupta, %1’lik gruptan daha fazla, %5’lik gruptan ise daha az bitki tüketimi olduğu tespit edildi. Altıncı haftada ise %5’lik gruptaki yem tüketiminin azalmasına paralel olarak bitki tüketiminin %3’lük gruba yakın miktarda olduğu saptandı. Aynı haftada %5 ve 3’lük gruptaki bitki tüketimi %1’lik gruptan daha fazla idi ($P < 0.001$).

Tablo 9. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Bitki Tüketimi (gr/kg/piliç)

Hafta	GRUPLAR				SH	P
	Kontrol	%1	%3	%5		
1	0.0 ± 0.0 ^d	7.59 ± 0.35 ^c	21.18 ± 0.98 ^b	34.78 ± 2.03 ^a	1.61	0.001
2	0.0 ± 0.0 ^d	6.48 ± 0.32 ^c	18.87 ± 1.08 ^b	24.91 ± 1.38 ^a	1.24	0.001
3	0.0 ± 0.0 ^d	5.75 ± 0.34 ^c	15.56 ± 0.93 ^b	24.66 ± 3.55 ^a	1.42	0.001
4	0.0 ± 0.0 ^d	4.23 ± 0.26 ^c	15.89 ± 1.28 ^b	18.75 ± 1.08 ^a	1.06	0.001
5	0.0 ± 0.0 ^d	5.48 ± 0.31 ^c	17.08 ± 1.87 ^b	24.15 ± 0.78 ^a	1.23	0.001
6	0.0 ± 0.0 ^c	5.28 ± 1.32 ^b	10.75 ± 1.30 ^a	12.66 ± 0.62 ^a	0.82	0.001

a,b,c,d: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

5.3.2. Kısa Süreli Deneme

Beş gün boyunca deneme grupları arasında gr ve gr/kg bitki tüketimleri bakımından istatistiksel açıdan önemli olan bir farklılık saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Bitki Tüketimi

	GRUPLAR			SH	P
	Kontrol	%10	%20		
(gr)/piliç	0.0 ± 0.0 ^b	7.10 ± 0.44 ^a	6.53 ± 0.69 ^a	0.44	0.001
(g/kg)/piliç	0.0 ± 0.0 ^b	42.32 ± 2.36 ^a	40.14 ± 4.13 ^a	2.59	0.001

a,b: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

5.3.3. Saatli Deneme

Altıncı saatte gr ve gr/kg bitki tüketiminin %20'lik grupta, %10'luk gruptan daha fazla olduğu saptandı ($P < 0.001$). Oniki, 24, 36, 48 ve 60. saatlerde deneme gruplarında gr (Tablo 11) ve gr/kg (Tablo 12) bakımından bitki tüketimi değerlerinde istatistiksel farklılık oluşmadı.

Tablo 11. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Bitki Tüketimi (gr)

Süre	GRUPLAR			SH	P
	Kontrol	%10	%20		
6. Saat	0.0 ± 0.0 ^c	1.00 ± 0.16 ^b	2.40 ± 0.51 ^a	0.31	0.001
12. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	2.2 ± 0.60 ^a	3.00 ± 0.00 ^a	0.39	0.001
24. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	4.30 ± 0.68 ^a	2.80 ± 0.58 ^a	0.55	0.001
36. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	5.10 ± 1.49 ^a	5.20 ± 1.39 ^a	0.90	0.01
48. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	4.60 ± 0.98 ^a	3.40 ± 0.93 ^a	0.67	0.01
60. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	2.80 ± 0.41 ^a	4.80 ± 1.46 ^a	0.70	0.01

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

Tablo 12. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Bitki Tüketimi (gr/kg)

Süre	GRUPLAR			SH	P
	Kontrol	%10	%20		
6. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	5.49 ± 0.97 ^b	14.99 ± 3.28 ^a	1.96	0.001
12. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	12.75 ± 3.31 ^a	17.57 ± 0.88 ^a	2.25	0.001
24. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	24.72 ± 4.15 ^a	15.90 ± 2.98 ^a	3.16	0.001
36. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	28.24 ± 7.28 ^a	28.53 ± 7.66 ^a	4.84	0.01
48. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	26.86 ± 4.86 ^a	19.06 ± 5.05 ^a	3.71	0.01
60. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	16.97 ± 2.77 ^a	28.52 ± 7.84 ^a	4.05	0.01

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

5.4. Alkaloit Tüketimi

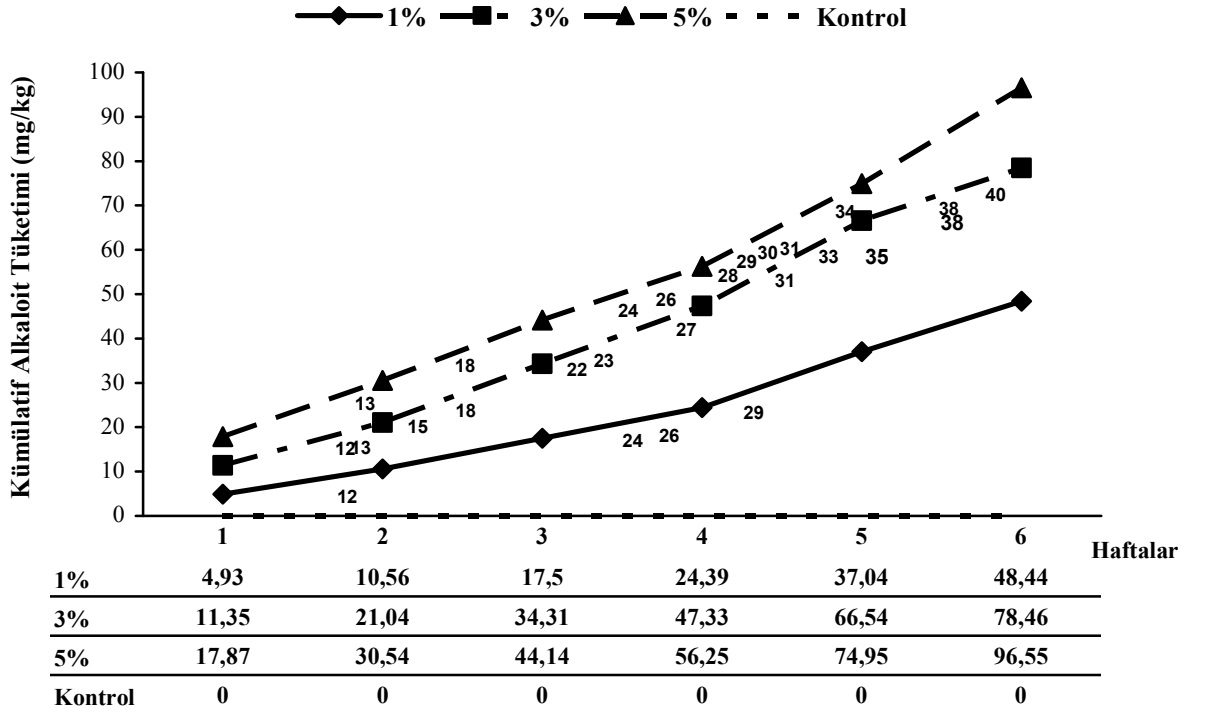
5.4.1. Uzun Süreli Deneme

Kontrol ve deneme gruplarında alkaloit tüketimi değerleri Tablo 13'de sunuldu. İlk 5 hafta boyunca rasyondaki bitkisel materyal ile doğru orantılı bir şekilde en fazla %5, daha az olmak üzere sırasıyla %3 ve %1'lik gruplarda alkaloit tüketimi şekillendi ($P < 0.001$). Altıncı haftada aynı farklılık görülmekle birlikte, deneme gruplarında 6. hafta alkaloit tüketiminin, 5. haftaya göre tüm gruplarda azaldığı dikkati çekti (Şekil-6).

Tablo 13. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Haftalık Alkaloit Tüketimi mg/kg

Hafta	GRUPLAR				SH	P
	Kontrol	%1	%3	%5		
1	0.0 ± 0.0 ^d	11.22 ± 0.71 ^c	32.06 ± 1.45 ^b	51.90 ± 3.88 ^a	2.46	0.001
2	0.0 ± 0.0 ^d	9.72 ± 0.48 ^c	28.08 ± 1.54 ^b	37.59 ± 2.49 ^a	1.88	0.001
3	0.0 ± 0.0 ^d	8.72 ± 0.46 ^c	23.08 ± 1.33 ^b	33.94 ± 2.65 ^a	1.71	0.001
4	0.0 ± 0.0 ^c	6.42 ± 0.41 ^c	23.37 ± 1.73 ^b	32.47 ± 5.74 ^a	2.01	0.001
5	0.0 ± 0.0 ^d	8.31 ± 0.49 ^c	27.40 ± 1.94 ^b	44.23 ± 4.90 ^a	2.28	0.001
6	0.0 ± 0.0 ^c	5.90 ± 0.36 ^c	18.21 ± 4.35 ^b	39.45 ± 10.32 ^a	2.10	0.001

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

**Şekil 6. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Kümülatif Alkaloit Tüketimi (mg) ve Deneme Gruplarında Ölüm Görülen Günler**

5.4.2. Kısa Süreli Deneme

Bu deneme süresince alkaloit tüketimi bakımından deneme grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Alkaloit Tüketimi/Piliç

	GRUPLAR			SH	P
	Kontrol	%10	%20		
Alkaloit (mg)	0.0 ± 0.0 ^b	10.65 ± 0.66 ^a	9.80 ± 1.03 ^a	0.65	0.001
Alkaloit (mg/kg)	0.0 ± 0.0 ^b	63.49 ± 3.55 ^a	58.94 ± 6.36 ^a	3.89	0.001

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

5.4.3. Saatli Deneme

Altıncı saatte mg olarak alkaloit tüketimi %20'lik grupta, %10'luk gruptan daha fazla idi ($P < 0.001$). Oniki ile 60. saatler arasında deneme grupları arasında istatistiksel açıdan farklılık oluşmadı (Tablo 15). Alkaloit tüketimi mg/kg olarak değerlendirildiğinde ise deneme grupları arasında hiçbir sürenin sonunda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 16).

Tablo 15. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Alkaloit Tüketimi (mg)

Süre	GRUPLAR			SH	P
	Kontrol	%10	%20		
6. Saat	0.0 ± 0.0 ^c	1.50 ± 0.24 ^b	3.60 ± 0.76 ^a	0.47	0.001
12. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	3.30 ± 0.91 ^a	4.50 ± .00 ^a	0.58	0.001
24. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	6.45 ± 1.02 ^a	4.20 ± 0.87 ^a	0.83	0.001
36. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	7.65 ± 2.23 ^a	7.80 ± 2.09 ^a	1.36	0.01
48. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	6.90 ± 1.47 ^a	5.10 ± 1.39 ^a	1.00	0.01
60. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	4.20 ± 0.61 ^a	7.20 ± 2.19 ^a	1.06	0.01

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

Tablo 16. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Alkaloit Tüketimi (mg/kg)

Süre	GRUPLAR			SH	P
	Kontrol	%10	%20		
6. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	8.24 ± 1.45 ^a	22.48 ± 4.92 ^a	2.94	0.001
12. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	19.12 ± 4.97 ^a	26.36 ± 1.31 ^a	3.37	0.001
24. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	37.14 ± 6.26 ^a	23.85 ± 4.47 ^a	4.74	0.001
36. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	42.35 ± 10.93 ^a	42.79 ± 11.49 ^a	7.26	0.01
48. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	40.28 ± 7.29 ^a	28.59 ± 7.57 ^a	5.57	0.01
60. Saat	0.0 ± 0.0 ^b	25.45 ± 4.16 ^a	42.78 ± 11.76 ^a	6.07	0.01

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

5.5. Klinik Bulgular

5.5.1. Uzun Süreli Deneme

Altı haftalık deneme süresince klinik bulgular en belirgin olarak %5'lik grupta kaydedildi. Denemenin ilk haftasından itibaren %5 ve %3'lük gruplarda tüm hayvanlarda, %1'lik grupta ise bazı hayvanlarda iştahsızlık gözlemlendi. İştahsızlıkla birlikte denemenin sonuna kadar kontrol grubuna göre deneme gruplarındaki tüm hayvanlarda gelişme geriliği tespit edildi. Deneme gruplarında

yem tüketimi ile birlikte su tüketiminin de azaldığı dikkati çekti. Denemenin 6-7. günlerinde özellikle %3 ve 5'lik gruplardaki piliçlerin dışkıları sarı-beyaz renkte oldukça kuru ve adeta kireç benzeri bir görünümde idi. Denemenin 10. gününde ölen piliçlerde karın bölgelerinde gerginlik ile birlikte aşağı doğru sarkma gözlemlendi. Bu değişikliği takip eden günlerde piliçlerde durgunluk, kanatlarda düşme, tüylerde kabarıklık ve dış uyarımlara karşı ilgisizlik tespit edildi. Etkilenen piliçlerde, ölümden bir gün önce başlayan solunum güçlüğü, seröz salivasyon, titreme ve ayağa kalkamama sonrası ölüm olduğu saptandı.

5.5.2. Kısa Süreli Deneme

Yüzyirmi saat süren deneme boyunca en belirgin klinik bulgular iştahsızlık, durgunluk, kursakta dolgunluk, salivasyon ve tüylerde kabarıklık idi. Yüzde 20'lik grupta 5, %10'luk grupta ise 2 piliçde, boyun ve kanat bölgelerinde, sızıntı şeklinde kanamalar saptandı.

5.5.3. Saatli Deneme

Altmış saat süren bu denemede; 24. saatten itibaren %20'lik grupta, 48. saatten itibaren ise %10'luk grupta sadece iştahsızlık saptandı.

5.5.4. Yaşam Süresi ve Mortalite

5.5.4.1. Uzun Süreli Denemede Yaşam Süresi ve Mortalite

Denemenin 13 ile 39. günleri arasında %5'lik grupta 15; %3'lük grupta 12 ile 39. günler arasında 14; %1'lik grupta ise 12-28. günler arasında 4 piliçte ölüm gözlemlendi. Bu denemede kontrol ve deneme gruplarındaki piliçlerin ortalama yaşam süresi arasında istatistiksel açıdan oldukça önemli farklılıklar şekillendi ($P < 0.001$). Yüzde 5 ve 3'lük gruplarda ortalama yaşam süresi 30 gün olarak saptandı (Tablo 17). Kontrol grubunda ölüm görülmezken, %1'lik grupta yaşam

süresinin ortalama 38 gün olduğu saptandı. Deneme süresince mortalite %5’lik grupta %75, %3’lük grupta %70, %1’lik grupta ise %20 olarak hesaplandı.

Tablo 17. Uzun Süreli Denemede Ortalama Yaşam Süreleri

Gün	GRUPLAR					P
	<i>Kontrol</i>	<i>%1</i>	<i>%3</i>	<i>%5</i>	<i>SH</i>	
Ortalama Yaşam Süresi	42.00 ± 0.0 ^a	38.15 ± 1.89 ^a	29.95 ± 2.62 ^b	29.95 ± 2.16 ^b	1.12	0.001
Mortalite	0/20	4/20	14/20	15/20		
Mortalite Yüzdesi	%0	%20	%70	%75		
Ölüm Günleri		12,24,26,28	12(2),13,15, 18,22,23(2), 27,31,33, 38,39(2)	13(2),18(2), 24,26(3),28, 29,30,31,34, 35,39		

a,b: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. **SH**: Standart Hata

5.5.4.2. Kısa Süreli Denemede Yaşam Süresi ve Mortalite

Bu denemede yaşam süresinin bitki içeriği ile ters orantılı bir korelasyon gösterdiği tespit edildi (Tablo 18). Yüzde 20’lik grupta yaşam süresinin ortalama 70 saat, %10’luk grupta 104 saat olduğu tespit edildi. %20’lik grupta denemenin 39-70. saatlerinde 21, %10’luk grupta ise 45-90. saatlerinde 8 hayvanda ölüm şekillendi. Kontrol grubunda ölüm gözlenmedi. Mortalite %20’lik grupta % 70, %10’luk grupta ise %26.67 olarak kaydedildi.

Tablo 18. Kısa Süreli Denemede Ortalama Yaşam Süreleri

Saat	GRUPLAR			SH	P
	<i>Kontrol</i>	<i>%10</i>	<i>%20</i>		
Ortalama Yaşam Süresi	120.0 ± 0.0 ^a	104.90 ± 4.84 ^b	70.70 ± 6.13 ^c	3.38	0.001
Mortalite	0/30	8/30	21/30		
Mortalite Yüzdesi	%0	%26,67	%70		
Ölüm Saatleri		45,46,54,64, 67,68,73,90	39,40(3),42, 44,45,46(2), 50,51(2),53(4), 56,57,58,64,70		

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. **SH**: Standart Hata

5.5.4.3. Saatli Denemede Yaşam Süresi ve Mortalite

İkinci denemeye benzer şekilde her iki deneme grubunda da 48 ve 60. saatler sonunda birer civcivde ölüm oluştu ve her grupta 4 piliç dekapite edildi.

5.6. Makroskopik Bulgular

5.6.1. Uzun Süreli Deneme

Deneme gruplarında görülen makroskopik bulgular Tablo 19’da özetlendi. Tüm deneme gruplarına ait ölen piliçlerde gözlenen makroskopik değişimler deneme sonuna kadar yaşayanlara göre daha şiddetli idi. Deneme gruplarında karaciğerde atrofi, safra kesesinde dilatasyon, asites, hidroperikardiyum ve bezli midede konjesyon en belirgin makroskopik değişimlerdi.

Yüzde 5’lik grupta ölen ve deneme sonunda kesilen piliçlerde vücut boşluğu açıldığında, yaklaşık 100 ila 200 ml, hava ile temasta pıhtılaşan, koyu sarı renkte asites dikkati çekti (Şekil-7). Bazı piliçlerde asitesin, pıhtılaşmış, kazeifiye bir kitle şeklinde organizasyona uğradığı, karaciğer ve kaslı mide arasında yapışmalara neden olduğu tespit edildi (Şekil-8). Karaciğer şiddetli fibrozis nedeniyle oldukça atrofik bir görünümde idi. Bu gruba ait hayvanlarda karaciğerin kirli sarı-beyaz renkte, granüler yüzeyle ve bazılarında ise nodül formasyonlarına sahip olduğu saptandı (Şekil-9). Safra birikimi nedeniyle safra keselerinin oldukça genişlediği dikkati çekti (Şekil-10). Asites ile aynı karakterdeki yaklaşık 5 ml miktarında sıvı ile perikard kesesinin dolu olduğu gözlendi (Şekil-11). Özellikle ölen hayvanlarda kalbin epikardiyal yüzeyinde düzensiz ya da peteşi tarzında hemoraji saptandı (Şekil-12). Dalağın kısmen büyüdüğü ve renginin koyulaştığı dikkati çekti. Böbreklerin dejenerasyon nedeniyle açık sarı renkte ve kontrol grubundakilere oranla hacminin 2-3 kat arttığı gözlendi (Şekil-13). Bezli midenin özellikle kaslı mideye geçiş yerinin oldukça genişlediği ve renginin konjesyon nedeniyle yeşil-mor renkte olduğu dikkati çekti (Şekil-14).

Yüzde 3'lük grupta ölen ve denemenin sonuna kadar yaşayan piliçlerde şiddetli kapsüler fibrozis, karaciğerde atrofi, safra kesesinde dilatasyon, karın boşluğunda yaklaşık 50-200 ml miktarda asites saptandı. Bu grupta özellikle ölen piliçlerde dalağın büyüdüğü, renginin ise koyu mor-kahve renkte olduğu dikkati çekti (Şekil-15). Hidroperikardiyum, yaklaşık 4-5 ml miktarda ve %5'lik grup kadar şiddetli idi. Bu grupta da %5'lik gruptan daha hafif şiddette bezli midede ödem ve konjesyon saptandı.

Yüzde 1'lik grupta meydana gelen makroskopik değişimlerin dağılım ve şiddeti, %3 ve 5'lik gruba göre daha hafifti. Diğer iki deneme grubundan farklı olarak %1'lik grupta, karaciğerde atrofi, dalakta büyüme ve konjesyon, epikardiyal kanama ile birlikte böbreklerde herhangi bir değişime rastlanmadı. Bu grupta sadece 12 hayvanda yaklaşık 20-50 ml miktarda asites saptandı. Yaklaşık 0,5 ml miktarda perikardiyal sıvı artışı ise sadece 2 piliçte mevcuttu. Bezli midede ödem ve konjesyon %3'lük gruba benzer şiddette idi.

Deneme periyodunun sonuna kadar yaşayan tüm deneme gruplarına ait piliçlerde kalbin kesit yüzü incelendiğinde sağ ve sol ventrikül duvarı kalınlığının kontrol grubuna göre daha artmış bir görünümde olduğu tespit edildi. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte, kalınlık artışının %3'lük grupta, %5'lik ve 1'lik gruplara göre daha belirgin olduğu dikkati çekti (Şekil-16).

Kontrol grubu hayvanlarda ise iç organlarda herhangi bir değişiklik ile karşılaşılma (Şekil-17, 18, 19, 20).

Tablo 19. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Makroskobik Bulgular.

Bulgular	GRUPLAR										
	Kontrol	% 1	% 3	% 5	SH	P	Kontrol	% 1	% 3	% 5	SH
Karaciğerde Fibrozis	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	4/20	0.50 ± 0.24 ^c	11/20	1.45 ± 0.31 ^b	14/20	2.35 ± 0.20 ^a	0.15	0.001	
Karaciğerde Atrofi	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	4/20	0.85 ± 0.26 ^a	6/20	1.10 ± 0.22 ^a	0.10	0.001	
Safra Kesesi Dilatasyonu	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	3/20	0.15 ± 0.08 ^c	9/20	0.75 ± 0.20 ^b	11/20	1.55 ± 0.33 ^a	0.12	0.001	
Asites	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	12/20	0.95 ± 0.20 ^b	20/20	2.55 ± 0.11 ^a	20/20	2.60 ± 0.11 ^a	0.14	0.001	
Splenomegali	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	5/20	0.65 ± 0.20 ^a	7/20	0.70 ± 0.14 ^a	0.07	0.001	
Dalakta Konjesyon	0/20	0.0 ± 0.0	0/20	0.0 ± 0.0	2/20	0.20 ± 0.14	4/20	0.30 ± 0.20	0.04	ÖD	
Bezli Midede Konjesyon	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	3/20	0.40 ± 0.18 ^b	5/20	0.60 ± 0.16 ^b	12/20	1.20 ± 0.22 ^a	0.10	0.001	
Hidroperekardiyum	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	2/20	0.20 ± 0.14 ^b	15/20	1.55 ± 0.21 ^a	18/20	1.65 ± 0.50 ^a	0.15	0.001	
Epikardiyal Kanama	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	3/20	0.50 ± 0.20 ^a	0.06	0.001	
Ventriküler Hipertrofi	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	5/20	0.60 ± 0.15 ^{ab}	6/20	0.85 ± 0.30 ^a	5/20	0.75 ± 0.30 ^a	0.01	0.05	
Böbrekte Dejenerasyon	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	8/20	0.35 ± 0.20 ^{ab}	10/20	0.65 ± 0.26 ^a	0.09	0.001	

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. **SH**: Standart Hata, **ÖD**: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05).

5.6.2. Kısa Süreli Deneme

Kontrol ve deneme gruplarında görülen makroskopik bulgular Tablo 20’de sunuldu. Deneme süresi içinde ölen piliçlerdeki değişimler, denemenin sonunda kesilenlere göre daha belirgin şiddetli idi. Tüm deneme gruplarında ölen piliçlerde, karaciğerde şiddetli hemorajik nekroz saptanan en belirgin makroskopik değişimdi.

Yüzde 20’lik grupta ölen piliçlerde deri yüzüldüğünde özellikle butların iç yüzü ve göğüs kaslarında kanamalar dikkati çekti (Şekil-21). Ölüm görülen 4 piliçte boyun, kanat ve but bölgesindeki deri altında hematomlar gözlemlendi (Şekil-22). Hemorajik nekrozun, ölen piliçlerde karaciğerin tamamına yakın bir kısmını kapsadığı (Şekil-23), deneme sonunda kesilen hayvanlarda ise özellikle sol lopta sınırlı bir yerleşim gösterdiği dikkati çekti (Şekil-24). Şiddetli hemorajik nekroza sahip karaciğerlerde, safra kesesi oldukça genişlemiş, içeriği ise yeşil renkte ve koyu kıvamlı idi. Ölen piliçlerde daha şiddetli olmak üzere, yaklaşık 2 ml miktarında hidroperikardium veya hemoperikardiyum (Şekil-25), 10-20 ml miktarında asites mevcuttu. Kalpte epikardiyal ödem ve peteşiyel kanamalar tespit edildi (Şekil-26). Kontrol grubu ve %10’luk grupta karşılaştırıldığında kalbin solgun bir görünümde olduğu dikkati çekti (Şekil-27). Dalağın kontrol grubuna göre büyümüş olduğu gözlemlendi (Şekil-28). Böbreklerin solgun ve şişkin bir görünümde olduğu tespit edildi. Akciğerler ödem nedeniyle koyu kırmızı renkte ve şişkin görünümdeydi. Bezli mide serozasının koyu kırmızıdan mora kadar değişen renkte olduğu dikkati çekti. Bezli midenin, özofagus ve kaslı mideye açılan her iki geçiş bölgesinde de dilatasyon gözlemlendi.

Yüzde 10'luk gruba ait ölen civcivlerde lezyonların şiddet ve dağılımı, %20'lik grupta ölenlere benzerdi. Deneme sonunda kesilen civcivlerde ise %20'lik ve bu grupta ölen civcivlere göre daha hafif şiddette olmak üzere, karaciğerde hemorajik nekroz (Şekil-29), hidroperikardiyum veya hemoperikardiyum, bezli midede ödem ve konjesyon (Şekil-30) saptanan en belirgin makroskobik değişimlerdi. Yüzde 20'lik gruptaki kadar belirgin olmamakla birlikte böbreklerin hacim olarak büyüdüğü ve solgun görünümde oldukları tespit edildi (Şekil-31). Kesilen piliçlerde kalpte epikardiyal hemoraji ile akciğerlerde ödeme ise rastlanmadı.

Kontrol grubu civcivlerde makroskobik olarak herhangi bir lezyona rastlanmadı.

Tablo 20. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Makroskobik Bulgular.

Bulgular	GRUPLAR						
	Kontrol		% 10		% 20		P
Deri Altında Hematom	0/30	0.0 ± 0.0 ^b	2/30	0.23 ± 0.09 ^b	4/30	0.63 ± 0.16 ^a	0.07 0.001
But ve Göğüs Kaslarında Kanama	0/30	0.0 ± 0.0	1/30	0.07 ± 0.07	4/30	0.27 ± 0.13	0.05 ÖD
Karaciğerde Hemorajik Nekroz	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	24/30	1.77 ± 0.14 ^b	30/30	2.63 ± 0.09 ^a	0.13 0.001
Safra Kesesinde Genişleme	0/30	0.0 ± 0.0 ^b	5/30	0.23 ± 0.10 ^b	11/30	0.93 ± 0.23 ^a	0.09 0.001
Asites	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	3/30	0.47 ± 0.12 ^b	5/30	0.87 ± 0.16 ^a	0.08 0.001
Splenomegali	0/30	0.0 ± 0.0 ^b	9/30	0.40 ± 0.10 ^a	3/30	0.37 ± 0.12 ^a	0.06 0.001
Bezli Midede Konjesyon	0/30	0.0 ± 0.0 ^b	7/30	0.20 ± 0.07 ^{ab}	8/30	0.40 ± 0.13 ^a	0.05 0.001
Hidroperikardiyum	0/30	0.0 ± 0.0 ^b	6/30	0.30 ± 0.12 ^b	17/30	1.43 ± 0.25 ^a	0.11 0.001
Hemoperikardiyum	0/30	0.0 ± 0.0	5/30	0.37 ± 0.16	3/30	0.23 ± 0.13	0.07 ÖD
Epikardiyal Kanama	0/30	0.0 ± 0.0 ^b	8/30	0.40 ± 0.14 ^a	7/30	0.47 ± 0.16 ^a	0.07 0.01
Böbrekte Dejenerasyon	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	9/30	0.50 ± 0.15 ^b	21/30	1.33 ± 0.17 ^a	0.09 0.001

a, b, c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. **SH**: Standart Hata, **ÖD**: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05).

5.6.3. Saatli Deneme

Altmış saat süren bu denemede makroskobik değişimler Tablo 21'de özetlendi. Makroskobik değişimler, 6. ve 12. saatlerde saptanmamakla birlikte (Şekil-32, 33), %20'lik grupta 24. saatte, %10'luk grupta ise 48. saatten itibaren gözlenmeye başladı.

Yirmidördüncü saatte %20'lik grupta karaciğerin sol lobunda daha belirgin olmak üzere hemoraji (Şekil-34), bezli midede konjesyon ve kursağa geçiş bölgesinde dilatasyon saptandı. Yüzde 10'luk grupta karaciğerde sadece hafif konjesyon mevcuttu.

Otuzaltıncı saatte %20'lik grupta karaciğerde hemorajinin tüm loplara yayıldığı ve şiddetinin arttığı, %10'luk grupta ise karaciğerin solgun bir görünümde olduğu tespit edildi (Şekil-35). Böbrekler karşılaştırıldığında ise makroskobik olarak herhangi bir değişim gözlenmedi (Şekil-36).

Kırksekizinci saatten itibaren; her iki deneme grubunda karaciğerde belirgin hemorajik nekroz (Şekil-37) ve kalbin epikardında peteşiyel kanamalar gözlemlendi. Yüzde 20'lik grupta safra kesesinde genişleme, vücut boşluğunda yaklaşık 5-10 ml miktarında asites, bezli mide serozasında kanama (Şekil-38) ve böbreklerin dejenerasyon nedeniyle solgun görünümde oldukları dikkati çekti (Şekil-39). Bu saatte iki deneme grubunda da dalağın büyük ve solgun olduğu gözlemlendi (Şekil-40).

Altmışıncı saatte ise özellikle karaciğerde hemoraji, epikardiyal kanamalar ve böbrekte solgunluk başta olmak üzere görülen tüm lezyonların her iki deneme grubunda da daha şiddetli olduğu saptandı (Şekil-41, 42, 43). Bu saatte yaklaşık 1-2 ml miktarında hidroperikardiyum tespit edildi.

Tablo 21. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Gözlenen Makroskobik Bulgular.

GRUPLAR							
Süre (Saat)	Lezyonlar	Kontrol	% 10	% 20	SH	P	
24	Karaciğerde Hemoraji	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.20 ± 0.20	0.07	ÖD
	Kalpde Epikardial Kanamalar	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Böbrekte Dejenerasyon	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Hidroperikardiyum	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Asites	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Safra Kesesinde Genişleme	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
36	Bezli Midede Konjesyon	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Karaciğerde Hemoraji	0/5	0.0 ± 0.0	2/5	0.40 ± 0.55	0.35	ÖD
	Kalpde Epikardial Kanamalar	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Böbrekte Dejenerasyon	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Hidroperikardiyum	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Asites	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
48	Safra Kesesinde Genişleme	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Bezli Midede Konjesyon	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Karaciğerde Hemoraji	0/5	0.0 ± 0.0 ^c	4/5	1.60 ± 0.40 ^b	0.32	0.001
	Kalpde Epikardial Kanamalar	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.40 ± 0.40	0.21	ÖD
	Böbrekte Dejenerasyon	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.00 ± 0.00	0.13	ÖD
	Hidroperikardiyum	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.20 ± 0.20	0.15	ÖD
60	Asites	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	2/5	0.40 ± 0.24 ^b	0.14	0.01
	Safra Kesesinde Genişleme	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	1/5	0.20 ± 0.20 ^b	0.13	0.05
	Bezli Midede Konjesyon	0/5	0.0 ± 0.0 ^c	2/5	0.80 ± 0.20 ^b	0.20	0.001
	Karaciğerde Hemoraji	0/5	0.0 ± 0.0 ^c	5/5	1.80 ± 0.20 ^b	0.34	0.001
	Kalpde Epikardial Kanamalar	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	2/5	0.40 ± 0.24 ^b	0.36	0.001
	Böbrekte Dejenerasyon	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	1/5	0.20 ± 0.20 ^b	0.29	0.05
	Hidroperikardiyum	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.20 ± 0.20	0.19	ÖD
	Asites	0/5	0.0 ± 0.0 ^c	4/5	1.80 ± 0.28 ^b	0.22	0.01
	Safra Kesesinde Genişleme	0/5	0.0 ± 0.0 ^c	3/5	0.80 ± 0.40 ^b	0.20	0.001
	Bezli Midede Konjesyon	0/5	0.0 ± 0.0 ^c	2/5	0.80 ± 0.20 ^b	0.20	0.001

a, b, c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. **SH**: Standart Hata, **ÖD**: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05).

5.7. Organ Ağırlıkları ve Organ İndeksleri

5.7.1. Uzun Süreli Deneme

Kontrol ve deneme gruplarına ait organ ağırlıkları Tablo 22’de; organ ağırlık indeksleri ise Tablo 23’de sunuldu. Karaciğer ağırlığı bakımından gruplar karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan oldukça önemli farklılık mevcuttu ($P<0.001$). Karaciğer indeksleri bakımından ise ağırlıkla ters orantılı bir şekilde indeksin %5 ve 3’lük gruplarda en fazla, %1’lik grupta ise kontrol grubundan daha fazla olduğu dikkati çekti (Şekil-44). Akciğer, kalp ve kaslı mide ağırlıkları karşılaştırıldığında ise kontrol grubu ile deneme grupları arasında, %1’lik grup ile %3 ve %5’lik gruplar arasında istatistiksel farklılık mevcuttu (Şekil-45). Akciğer, kalp, kaslı mide ve böbrek indeksleri karşılaştırıldığında ise %3 ve 5’lik gruplarda indeks değerlerinin, kontrol ve %1’lik gruplara göre daha yüksekti. Böbrek ve bezli mide ağırlıkları bakımından kontrol ve %1’lik grup ile %3 ve 5’lik grup arasında istatistiksel açıdan farklılığın olduğu tespit edildi ($P<0.001$). Dalak ağırlıklarında ise kontrol, %1 ve 3’lük grupların %5’lik gruba göre daha fazla olduğu saptandı ($P<0.001$). Dalak indeksleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir şekilde, en yüksek indeks değerinin %5’lik grupta, daha sonra %3’lük grupta en az ise benzer şekilde %1 ve kontrol gruplarında olduğu dikkati çekti ($P<0.001$).

Tablo 22. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ Ağırlıkları (gr).

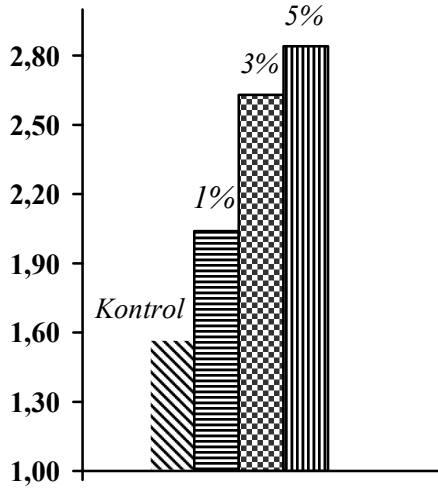
Organlar	GRUPLAR					SH	P
	Kontrol	%1	%3	%5			
Karaciğer	38.95 ± 1.56 ^a	34.45 ± 1.81 ^b	14.46 ± 1.29 ^c	10.01 ± 0.59 ^d	1.56	0.001	
Akciğer	13.11 ± 0.96 ^a	9.58 ± 0.72 ^b	5.80 ± 0.47 ^c	4.70 ± 0.39 ^c	0.50	0.001	
Kalp	11.78 ± 0.68 ^a	9.19 ± 0.56 ^b	6.89 ± 0.61 ^c	5.71 ± 0.45 ^c	0.39	0.001	
Böbrek	14.91 ± 0.67 ^a	13.35 ± 0.84 ^a	10.51 ± 0.98 ^b	9.47 ± 0.99 ^b	0.50	0.001	
Dalak	2.24 ± 0.12 ^a	2.77 ± 0.25 ^a	2.92 ± 0.35 ^a	1.77 ± 0.21 ^b	0.13	0.001	
Kaslı mide	30.21 ± 1.27 ^a	23.17 ± 1.53 ^b	13.73 ± 1.05 ^c	11.33 ± 0.58 ^c	1.02	0.001	
Bezli mide	7.27 ± 0.34 ^a	7.68 ± 0.61 ^a	4.30 ± 0.30 ^b	3.49 ± 0.26 ^b	0.28	0.001	

a,b,c,d: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

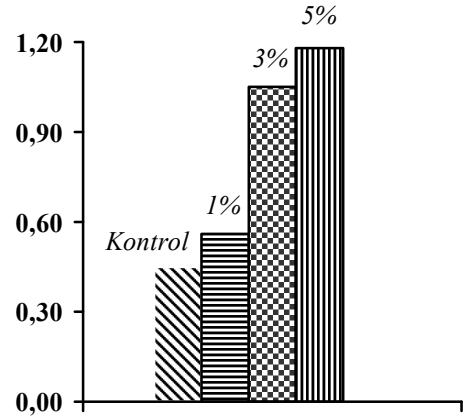
Tablo 23. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ İndeksleri (OA/VA x 100)*

Organlar	GRUPLAR					SH	P
	Kontrol	%1	%3	%5			
Karaciğer	1.57 ± 0.10 ^c	2.04 ± 0.08 ^b	2.63 ± 0.08 ^a	2.84 ± 0.13 ^a	0.07	0.001	
Akciğer	0.52 ± 0.04 ^b	0.61 ± 0.04 ^b	1.01 ± 0.07 ^a	0.98 ± 0.06 ^a	0.04	0.001	
Kalp	0.50 ± 0.04 ^b	0.56 ± 0.03 ^b	1.05 ± 0.08 ^a	1.18 ± 0.09 ^a	0.05	0.001	
Böbrek	0.55 ± 0.04 ^b	0.74 ± 0.02 ^b	1.59 ± 0.11 ^a	1.80 ± 0.11 ^a	0.07	0.001	
Dalak	0.09 ± 0.01 ^c	0.19 ± 0.02 ^c	0.47 ± 0.05 ^b	0.35 ± 0.04 ^a	0.02	0.001	
Kaslı mide	1.38 ± 0.10 ^b	1.47 ± 0.07 ^b	2.18 ± 0.12 ^a	2.43 ± 0.15 ^a	0.08	0.001	
Bezli mide	0.33 ± 0.02 ^c	0.49 ± 0.03 ^b	0.64 ± 0.03 ^a	0.70 ± 0.03 ^a	0.02	0.001	

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata
OA: Organ Ağırlığı VA: Vücut Ağırlığı



Şekil 44. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Karaciğer İndeks Değerleri (OA/VA x 100)



Şekil 45. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Kalp İndeks Değerleri (OA/VA x 100)

5.7.2. Kısa Süreli Deneme

Karaciğer, kalp, böbrek, dalak ve kaslı mide ağırlıkları bakımından gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda sözü geçen organların deneme gruplarına göre daha fazla olduğu ve istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulunduğu tespit edildi (Tablo 24). Karaciğer ve kaslı mide indeksleri karşılaştırıldığında indeks değeri en fazla %20'lik, daha sonra %10 ve en az kontrol grubunda idi (Tablo 25). Gruplar arasında akciğer ağırlıkları bakımından istatistiksel farklılık önemsizdi. Bezli mide

ağırlıklarında tüm gruplar arasında istatistiksel farklılığın şekillendiği saptandı (P<0.01). Akciğer, kalp, böbrek, dalak ve bezli mide indeksi bakımından gruplar karşılaştırıldığında deneme grupları arasında farklılığın oluşmadığı, ancak bu iki grubun kontrol grubuna göre daha yüksek indeks değerlerine sahip olduğu tespit edildi (P<0.001).

Tablo 24. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ Ağırlıkları (gr).

Organlar	GRUPLAR				P
	Kontrol	%10	%20	SH	
Karaciğer	9.72 ± 0.26 ^a	8.22 ± 0.62 ^b	9.90 ± 0.62 ^b	0.31	0.05
Akciğer	1.80 ± 0.05	1.85 ± 0.30	1.50 ± 0.06	0.11	ÖD
Kalp	2.38 ± 0.07 ^a	1.63 ± 0.05 ^b	1.48 ± 0.05 ^b	0.06	0.001
Böbrek	2.64 ± 0.11 ^a	2.30 ± 0.10 ^b	2.17 ± 0.09 ^b	0.06	0.01
Dalak	0.26 ± 0.02 ^a	0.29 ± 0.03 ^b	0.16 ± 0.01 ^b	0.02	0.001
Kaslı mide	8.42 ± 0.12 ^a	6.46 ± 0.16 ^b	6.23 ± 0.13 ^b	0.13	0.001
Bezli mide	2.18 ± 0.05 ^a	1.64 ± 0.25 ^b	1.49 ± 0.04 ^c	0.04	0.001

a,b: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata
ÖD: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05).

Tablo 25. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ İndeksleri (OA/VA x 100)*

Organlar	GRUPLAR				P
	Kontrol	%10	%20	SH	
Karaciğer	3.39 ± 0.04 ^c	4.78 ± 0.39 ^b	6.48 ± 0.38 ^a	0.22	0.001
Akciğer	0.63 ± 0.02 ^b	1.02 ± 0.12 ^a	0.99 ± 0.04 ^a	0.05	0.001
Kalp	0.82 ± 0.01 ^b	0.94 ± 0.04 ^a	0.98 ± 0.03 ^a	0.02	0.001
Böbrek	0.91 ± 0.03 ^b	1.33 ± 0.07 ^a	1.44 ± 0.05 ^a	0.04	0.001
Dalak	0.08 ± 0.01 ^b	0.17 ± 0.02 ^a	0.11 ± 0.01 ^a	0.01	0.001
Kaslı mide	4.14 ± 0.07 ^c	3.75 ± 0.15 ^b	2.98 ± 0.08 ^a	0.08	0.001
Bezli mide	0.78 ± 0.03 ^b	0.94 ± 0.03 ^a	0.99 ± 0.03 ^a	0.02	0.001

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata
OA: Organ Ağırlığı VA: Vucüt Ağırlığı

5.7.3. Saatli Deneme

Kontrol ve deneme gruplarında organ ağırlıkları Tablo 26'da organ ağırlık indeksleri ise Tablo 27'de özetlendi.

Tüm gruplar, karaciğer ağırlıkları bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan kısmen önemli farklılığın sadece 60. saatte olduğu tespit edildi (P<0.05). Bütün saat aralıklarındaki karaciğer organ indeksleri değerlendirildiğinde, farklılıkların istatistiksel olarak önemsiz olduğu saptandı.

Akciğer organ ağırlıkları karşılaştırıldığında sadece 60. saatte kontrol grubunun deneme gruplarına göre daha yüksek olduğu saptandı ($P>0.01$). Akciğer indeksleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında bir farklılık mevcut değildi.

Kalp ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında 36. saate kadar farklılık saptanmadı. İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık 48. ve 60. saatlerde deneme grupları ile kontrol grubu arasında şekillendi. Kalp organ indeksleri karşılaştırıldığında 24. ve 60. saatlerde kontrol grubuna göre deneme gruplarındaki indeks değerlerinin daha az olduğu dikkati çekti.

Böbrek ağırlıklarında istatistiksel açıdan kısmen önemli farklılıklar 12. saat ve 48. saatlerde saptandı ($P<0.05$). Denemenin 60. saatinde ortalama böbrek ağırlığının deneme gruplarına göre, kontrol grubunda daha fazla olduğu dikkati çekti ($P<0.01$). Böbrek organ indeksleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Dalak ağırlıklarında istatistiksel açıdan önemli farklılık 36. saatte gözlemlendi ($P>0.01$). Diğer saatlerde gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Dalak organ indeksleri karşılaştırıldığında, 12. saatte deneme gruplarının kontrol grubuna göre; 24. saatte %20 ile %10 ve kontrol grubu arasında; 36 saatte ise kontrol grubunda dalak organ indeksinin diğer iki gruba göre daha fazla olduğu dikkati çekti.

Kaslı mide ağırlıkları bakımından, 24. ve 60 saatlerde kontrol ve deneme grupları arasında istatistiksel açıdan önemli farklılık mevcuttu. Kaslı mideye ait organ indeksleri değerlendirildiğinde ise 24. saatte %20'lik grup ile kontrol ve %10'luk gruplar arasında, 60. saatte ise kontrol ve deneme grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı.

Gruplara ait bezli mide ağırlıkları karşılaştırıldığında 6 ve 12. saatlerde anlamsız istatistiksel farklılıklar ortaya çıktı. 60. saatte kontrol grubunda bezli mide ağırlığının deneme gruplarına göre daha fazla olduğu saptandı (P<0.001).

Tablo 26. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ Ağırlıkları (gr).

Organlar	Süre	GRUPLAR				P
		Kontrol	%10	%20	SH	
Karaciğer	6. Saat	7.04 ± 0.18	7.20 ± 0.50	6.00 ± 0.27	0.24	ÖD
	12. Saat	7.84 ± 0.20	6.54 ± 0.32	5.72 ± 1.27	0.47	ÖD
	24. Saat	7.84 ± 0.62	8.44 ± 0.39	7.68 ± 0.78	0.34	ÖD
	36. Saat	8.06 ± 0.14	7.50 ± 0.42	7.28 ± 0.60	0.33	ÖD
	48. Saat	10.22 ± 0.57	8.36 ± 1.64	8.14 ± 1.19	0.69	ÖD
	60. Saat	9.46 ± 0.35 ^a	6.92 ± 0.71 ^b	7.80 ± 0.57 ^{ab}	0.41	0.05
Akciğer	6. Saat	1.10 ± 0.07	1.20 ± 0.05	1.08 ± 0.06	0.04	ÖD
	12. Saat	1.44 ± 0.12	1.06 ± 0.10	1.08 ± 0.09	0.07	ÖD
	24. Saat	1.24 ± 0.12	1.58 ± 0.15	1.36 ± 0.14	0.08	ÖD
	36. Saat	1.32 ± 0.059	1.32 ± 0.08	1.28 ± 0.12	0.05	ÖD
	48. Saat	1.66 ± 0.09	1.32 ± 0.14	1.54 ± 0.16	0.08	ÖD
	60. Saat	1.76 ± 0.13 ^a	1.14 ± 0.07 ^b	1.22 ± 0.16 ^b	0.10	0.01
Kalp	6. Saat	1.58 ± 0.09	1.38 ± 0.04	1.40 ± 0.08	0.05	ÖD
	12. Saat	1.56 ± 0.09	1.28 ± 0.07	1.44 ± 0.15	0.07	ÖD
	24. Saat	1.66 ± 0.12	1.46 ± 0.05	1.44 ± 0.10	0.06	ÖD
	36. Saat	1.64 ± 0.08	1.36 ± 0.09	1.46 ± 0.11	0.06	ÖD
	48. Saat	2.02 ± 0.11 ^a	1.42 ± 0.09 ^b	1.30 ± 0.09 ^b	0.10	0.001
	60. Saat	2.20 ± 0.07 ^a	1.12 ± 0.04 ^b	1.22 ± 0.11 ^b	0.14	0.001
Böbrek	6. Saat	1.78 ± 0.19	1.66 ± 0.12	1.36 ± 0.11	0.09	ÖD
	12. Saat	1.76 ± 0.09 ^a	1.62 ± 0.07 ^{ab}	1.32 ± 0.13 ^b	0.07	0.05
	24. Saat	1.66 ± 0.14	1.72 ± 0.06	1.62 ± 0.14	0.07	ÖD
	36. Saat	2.26 ± 0.26	1.88 ± 0.09	1.72 ± 0.08	0.11	ÖD
	48. Saat	2.46 ± 0.11 ^a	1.82 ± 0.15 ^b	1.94 ± 0.17 ^b	0.11	0.05
	60. Saat	2.44 ± 0.25 ^a	1.52 ± 0.18 ^b	1.52 ± 0.09 ^b	0.15	0.01
Dalak	6. Saat	0.12 ± 0.02	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.02	ÖD
	12. Saat	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.00	ÖD
	24. Saat	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.00	ÖD
	36. Saat	0.22 ± 0.04 ^a	0.10 ± 0.00 ^b	0.10 ± 0.00 ^b	0.02	0.01
	48. Saat	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.02	ÖD
	60. Saat	0.14 ± 0.02	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.01	ÖD
Kash Mide	6. Saat	6.84 ± 0.49	7.00 ± 0.57	6.54 ± 0.41	0.27	ÖD
	12. Saat	6.90 ± 0.13	6.72 ± 0.41	6.44 ± 0.42	0.19	ÖD
	24. Saat	6.22 ± 0.31 ^b	6.86 ± 0.20 ^{ab}	7.56 ± 0.40 ^a	0.22	0.05
	36. Saat	7.42 ± 0.45	6.52 ± 0.32	7.44 ± 0.62	0.28	ÖD
	48. Saat	7.58 ± 0.55	6.62 ± 0.41	6.36 ± 0.21	0.26	ÖD
	60. Saat	7.92 ± 0.30 ^a	6.22 ± 0.37 ^b	6.12 ± 0.28 ^b	0.28	0.01
Bezli Mide	6. Saat	1.76 ± 0.05 ^a	1.56 ± 0.06 ^b	1.42 ± 0.07 ^b	0.05	0,01
	12. Saat	1.74 ± 0.09 ^a	1.48 ± 0.10 ^{ab}	1.36 ± 0.05 ^b	0.06	0,05
	24. Saat	1.54 ± 0.07	1.74 ± 0.10	1.48 ± 0.07	0.05	ÖD
	36. Saat	1.64 ± 0.12	1.66 ± 0.12	1.62 ± 0.10	0.06	ÖD
	48. Saat	1.82 ± 0.11	1.58 ± 0.09	1.48 ± 0.10	0.07	ÖD
	60. Saat	1.82 ± 0.06 ^a	1.32 ± 0.07 ^b	1.22 ± 0.11 ^b	0.08	0.001

a,b: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata
ÖD: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05).

Tablo 27. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Organ İndeksleri (OA/VA x 100)*

Organlar	Süre	GRUPLAR				P
		Kontrol	%10	%20	SH	
Karaciğer	6. Saat	3.81 ± 0.10	4.17 ± 0.32	3.96 ± 0.20	0.13	ÖD
	12. Saat	4.26 ± 0.19	3.98 ± 0.12	4.29 ± 0.21	0.10	ÖD
	24. Saat	4.44 ± 0.22	4.43 ± 0.16	4.61 ± 0.39	0.15	ÖD
	36. Saat	4.09 ± 0.21	4.00 ± 0.17	4.35 ± 0.16	0.10	ÖD
	48. Saat	4.65 ± 0.27	4.81 ± 0.69	5.05 ± 0.64	0.30	ÖD
	60. Saat	4.12 ± 0.20	4.55 ± 0.38	5.21 ± 0.39	0.22	ÖD
Akciğer	6. Saat	0.60 ± 0.06	0.69 ± 0.03	0.71 ± 0.03	0.03	ÖD
	12. Saat	0.77 ± 0.05	0.64 ± 0.05	0.68 ± 0.04	0.03	ÖD
	24. Saat	0.70 ± 0.06	0.82 ± 0.07	0.80 ± 0.07	0.04	ÖD
	36. Saat	0.68 ± 0.04	0.70 ± 0.03	0.76 ± 0.04	0.02	ÖD
	48. Saat	0.75 ± 0.03	0.77 ± 0.06	0.95 ± 0.08	0.04	ÖD
	60. Saat	0.77 ± 0.08	0.75 ± 0.04	0.81 ± 0.10	0.04	ÖD
Kalp	6. Saat	0.85 ± 0.03	0.80 ± 0.04	0.93 ± 0.08	0.03	ÖD
	12. Saat	0.84 ± 0.03	0.78 ± 0.04	0.91 ± 0.06	0.03	ÖD
	24. Saat	0.94 ± 0.05 ^a	0.76 ± 0.03 ^b	0.86 ± 0.04 ^{ab}	0.03	0.05
	36. Saat	0.83 ± 0.03	0.83 ± 0.05	0.88 ± 0.05	0.02	ÖD
	48. Saat	0.91 ± 0.04	0.83 ± 0.02	0.81 ± 0.05	0.02	ÖD
	60. Saat	0.96 ± 0.03 ^a	0.74 ± 0.03 ^b	0.81 ± 0.06 ^b	0.03	0.01
Böbrek	6. Saat	0.95 ± 0.08	0.96 ± 0.09	0.89 ± 0.07	0.04	ÖD
	12. Saat	0.95 ± 0.04	0.99 ± 0.04	0.84 ± 0.08	0.03	ÖD
	24. Saat	0.94 ± 0.05	0.90 ± 0.03	0.97 ± 0.06	0.03	ÖD
	36. Saat	1.14 ± 0.07	1.00 ± 0.04	1.03 ± 0.04	0.03	ÖD
	48. Saat	1.12 ± 0.07	1.07 ± 0.05	1.21 ± 0.10	0.04	ÖD
	60. Saat	1.15 ± 0.08	0.86 ± 0.13	1.01 ± 0.05	0.06	ÖD
Dalak	6. Saat	0.06 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.10 ± 0.03	0.01	ÖD
	12. Saat	0.05 ± 0.00 ^b	0.06 ± 0.00 ^a	0.06 ± 0.00 ^a	0.01	0.05
	24. Saat	0.05 ± 0.00 ^b	0.05 ± 0.00 ^b	0.06 ± 0.00 ^a	0.01	0.05
	36. Saat	0.11 ± 0.02 ^a	0.05 ± 0.00 ^b	0.05 ± 0.00 ^b	0.01	0.01
	48. Saat	0.07 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.01	ÖD
	60. Saat	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.002	0.07 ± 0.002	0.003	ÖD
Kaslı Mide	6. Saat	3.70 ± 0.24	4.05 ± 0.34	4.34 ± 0.38	0.19	ÖD
	12. Saat	3.74 ± 0.10	4.09 ± 0.20	4.13 ± 0.28	0.12	ÖD
	24. Saat	3.54 ± 0.12 ^b	3.61 ± 0.14 ^b	4.55 ± 0.10 ^a	0.14	0.01
	36. Saat	3.80 ± 0.12	3.48 ± 0.16	4.38 ± 0.34	0.16	ÖD
	48. Saat	3.47 ± 0.30	3.90 ± 0.18	3.99 ± 0.22	0.14	ÖD
	60. Saat	3.45 ± 0.08 ^b	4.12 ± 0.28 ^a	4.08 ± 0.13 ^a	0.13	0.05
Bezli Mide	6. Saat	0.95 ± 0.01	0.90 ± 0.05	0.93 ± 0.04	0.02	ÖD
	12. Saat	0.94 ± 0.05	0.90 ± 0.04	0.87 ± 0.03	0.02	ÖD
	24. Saat	0.87 ± 0.02	0.91 ± 0.05	0.89 ± 0.04	0.02	ÖD
	36. Saat	0.83 ± 0.03 ^b	0.88 ± 0.02 ^{ab}	0.97 ± 0.03 ^a	0.02	0.05
	48. Saat	0.83 ± 0.05	0.94 ± 0.09	0.92 ± 0.06	0.04	ÖD
	60. Saat	1.19 ± 0.43	0.87 ± 0.02	0.81 ± 0.06	0.14	ÖD

a,b: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. **SH**: Standart Hata
ÖD: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05). **OA**: Organ Ağırlığı **VA**: Vucüt Ağırlığı

5.8. Mikroskopik Bulgular

Ölen piliçlerdeki mikroskopik bulguların genel özellikleri, deneme sonunda kesilenlere benzerlik göstermekle birlikte, söz konusu lezyonların şiddeti ve dağılımı, ölen hayvanlarda çok daha belirgindi.

5.8.1. Karaciğerde Mikroskopik Bulgular

5.8.1.1. Uzun Süreli Deneme

Deneme gruplarında karaciğerdeki mikroskopik değişimler Tablo 28'de belirtildi. Tüm deneme gruplarında ölen hayvanlarda hepatositlerde nekroz ve özellikle periportal yerleşim gösteren balonumsu dejenerasyon en belirgin bulgu idi. Deneme sonunda kesilen hayvanlarda ise kapsüller, periportal, sentroasiner fibrozis ve veno-oklüzyon en dikkat çekici bulgulardı. Deneme grupları arasında ise anılan lezyonlar en şiddetli olarak sırasıyla %5, %3 ve %1'lik grupta şekillendi. İstatistiksel açıdan deneme gruplarında gözlenen diğer belirgin bulgular ise sinüzoidal konjesyon, megalositozis, ekstramedullar hematopoezis, asinus formasyonları, apoptozis, yağ dejenerasyonu, safra epiteli hiperplazisi, safra kanal proliferasyonu ve safra pigment birikimi idi. Yüzde 5'lik grupta hepatositlerde nekrotik değişimlerin, %1'lik grupta ise megalositozisin daha belirgin olduğu dikkati çekti.

Yüzde 5'lik grupta ölen piliçlerde nekrotik değişimler şiddetli bir görünümde idi (Şekil-46). Deneme sonunda kesilen piliçlerde ise karyolizis ve karyopiknoz ile karakterize nekrotik değişimlerin karaciğerde rastgele tarzda dağılım gösterdiği gözlemlendi. Nekrotik alanlardaki sinüzoid ve damar lümenleri içerisinde nekrotik hepatositler ile dolu olduğu ve bu alanlardaki dolaşımın engellendiği dikkati çekti (Şekil-47). Ölen ve deneme sonuna kadar yaşayan piliçlerde karaciğerde periportal, periasiner ve midzonal bölgelerde düzensiz dağılım gösteren ekstraselüler yerleşimli

hücre ve kollagen ipliklerinden fakir, fibrin ipliklerinden zengin, hafif pembe görünümdeki fibrotik alanlar mevcuttu (Şekil-48). Deneme sonuna kadar yaşayan hayvanlarda daha belirgin olmak üzere vena sentralis lümenlerinin kollagen iplikler ve hücreden zengin fibröz bağ doku ile tam ya da kısmen tıkanmış dikkati çekti (Şekil-49). Ölen hayvanlarda kısmi veno-oklüzyonun yanısıra periasiner ödemde mevcuttu (Şekil-50). Fibrotik alanlarla sınırlandırılmış durumdaki hepatositlerin bir araya gelerek bezsi yapılar şeklinde asinüs formasyonları oluşturduğu dikkat çekti (Şekil-51). Asinüs formasyonlarına katılan hepatosit çekirdeklerinin bazen piknotik bazen de hacim olarak büyümüş bir görünümde oldukları gözlemlendi. Bazı alanlarda ise etrafı bağ doku ile çevrili olan asinüs formasyonlarının erken rejeneratif nodüle dönüştüğü gözlemlendi (Şekil-52). Özellikle denemenin sonunda kesilen hayvanlarda hepatositlerde megalositozis belirgindi (Şekil-53). Fibrotik alanların arasında kalan sinüzoidlerde dilatasyon ve konjesyon oldukça belirgindi (Şekil-54). Ölen ve deneme sonunda kesilen piliçlerde karaciğer kapsulasında şiddetli fibrozis ve ödem mevcuttu (Şekil-55). Kapsüler bağ doku formasyonlarının bazı bölgelerde kıkırdak metaplaziye uğradığı gözlemlendi (Şekil-56). Periportal ve midzonal yerleşimli hepatositlerde ise dejeneratif değişimler ile birlikte gelişigüzel dağılım gösteren, çevresindeki hepatositlerden ayrılmış, büzüşmüş, aşırı eozinofilik görünümlü asidofilik ve apoptotik cisimciklerin varlığı dikkati çekti (Şekil-57). Bazı hepatositlerin sitoplazmasında oval şekilli ve keskin sınırlı büyük damlalı tarzda yağ vakuelleri gözlemlendi (Şekil-58). Ölen piliçlerde daha belirgin olmak üzere özellikle periportal alanlardaki hepatositlerde balonumsu dejenerasyon mevcuttu (Şekil-59). Periportal bölgelerde hücre içi ve dışında safra pigment birikimleri ile birlikte sınırlı şekilde henüz lümen oluşturmamış safra kanalı hiperplazisi dikkati çekti. Bu

alanların içerisinde az sayıda heterofil ve lenfositlerden oluşan hücre infiltrasyonu saptandı (Şekil-60). Periportal alanlara yakın bölgelerde eritroblastik proliferasyonların bulunduğu ekstramedullar hematopoyetik odaklar gözlemlendi.

Yüzde 3'lük deneme grubunda gözlenen lezyonların, büyük bir kısmının dağılım ve şiddeti, %5'lik gruba benzerlik gösterirken %1'lik gruptan daha şiddetli idi. Venooklüziv lezyonların bu grupta kısmi olarak şekillendiği gözlemlendi (Şekil-61). Asinüs formasyonları, periportal fibrozis, sinüzoidal konjesyon ve safra pigment birikimleri ise %5'lik gruba göre daha hafif şiddette idi (Şekil-62). Hepatositlerdeki hidropik ve makroveziküler yağ dejenerasyonu %5 ve 1'lik gruplara göre bu grupta daha belirgin olduğu dikkati çekti (Şekil-63). Bu grupta yer yer erken rejeneratif nodül formasyonları mevcuttu (Şekil-64). Bu grupta hepatositlerde megalositozis ise %5'lik gruptan daha belirgin bir görünümde idi (Şekil-65).

Genel olarak, %1'lik deneme grubunda oluşan lezyonların şiddeti diğer iki deneme grubundan daha hafif şiddette idi. Bu durumun tersine, diğer iki deneme grubuna göre en dikkat çekici megalositoz %1'lik deneme grubunda şekillenmişti (Şekil-66). Bu grupta nekroz ve fibrotik değişimler hafif şiddette iken (Şekil-67), periportal hücre infiltrasyonları ve Kupffer hücre hiperplazisinin oldukça belirgin görünümde olduğu gözlemlendi (Şekil-68). Venooklüziv değişimler %3'lük gruba benzer şekilde bu grupta da hafif şiddette ve kısmi olarak şekillenmişti (Şekil-69). Apoptozis, asinüs formasyonları bu grupta minimal düzeyde idi (Şekil-70). Safra pigment birikimleri ise diğer deneme gruplarına göre daha şiddetli idi (Şekil-71). Diğer iki deneme grubundan farklı olarak bu grupta rejeneratif nodül formasyonları saptanmadı. Karaciğerde ekstramedüller hematopoetik odakların %5 ve 3'lük gruplara göre bu grupta daha yaygın olduğu dikkati çekti (Şekil-72).

Kontrol grubu karaciğerlerinde hepatosit çekirdeklerinin bir örneklilik gösterdiği, safra kanallarının düzenli ve safra kanalı epitelinin normal dizilimini koruduğu gözlemlendi (Şekil-73).

Hepatosit nükleus çaplarının büyüklükleri için yapılan mikrometrik ölçümlerde, %1'lik deneme grubunda ortalama nükleus çapının kontrol ve diğer deneme gruplarına göre daha büyük olduğu saptandı ($P < 0.001$). Yüzde 3'lük grupta ise nükleus çapının %1'lik gruptan daha küçük, ancak kontrol ve %5'lik gruplara kıyasla daha büyük olduğu saptandı.

Yüzde 5'lik deneme grubunda ise hepatosit nükleus çapının, %1 ve %3'lük gruptan daha küçük, kontrol grubundan ise daha büyük olduğu saptandı (Tablo 29).

Tablo 29. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Hepatosit Nükleus Çapları (μm)
GRUPLAR

	<i>Kontrol</i>	<i>%1</i>	<i>%3</i>	<i>%5</i>	SH	P
Hepatosit Nükleus Çapı	2.70 ± 0.01^d	7.58 ± 0.01^a	6.92 ± 0.01^b	4.84 ± 0.03^c	0.02	0.001

a,b,c,d: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. **SH**: Standart Hata

Tablo 28. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Karaciğerde Mikroskopik Bulgular.

Lezyonlar	GRUPLAR									
	Kontrol	% 1	% 3	% 5	SH	P				
Periasiner fibrozis	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	8/20	0.42 ± 0.12 ^b	17/20	1.20 ± 0.16 ^a	17/20	1.50 ± 0.20 ^a	0.10	0.001
Ekstramedullar Hematopoezis	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	13/20	1.00 ± 0.19 ^a	12/20	0.85 ± 0.20 ^a	15/20	0.90 ± 0.16 ^a	0.09	0.001
Asinus Formasyonları	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	2/20	0.20 ± 0.12 ^c	10/20	0.65 ± 0.18 ^b	19/20	1.40 ± 0.15 ^a	0.09	0.001
Rejeneratif Nodül Formasyonları	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	3/20	0.35 ± 0.18 ^b	8/20	0.84 ± 0.15 ^a	0.09	0.001
Nekroz	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	5/20	0.74 ± 0.20 ^b	18/20	1.75 ± 0.19 ^a	19/20	1.90 ± 0.18 ^a	0.12	0.001
Periportal Hücre İnfiltrasyonu	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	14/20	0.89 ± 0.17 ^a	8/20	0.65 ± 0.22 ^a	14/20	0.80 ± 0.14 ^a	0.09	0.001
Kapsüller Fibrozis	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	8/20	0.79 ± 0.26 ^b	14/20	1.50 ± 0.27 ^a	19/20	2.00 ± 0.21 ^a	0.13	0.001
Periportal Fibrozis	0/20	0.0 ± 0.0 ^d	8/20	0.58 ± 0.16 ^c	17/20	1.35 ± 0.20 ^b	19/20	1.95 ± 0.17 ^a	0.11	0.001
Postnekrotik Fibrozis	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	12/20	0.89 ± 0.21 ^b	18/20	1.80 ± 0.21 ^a	19/20	1.90 ± 0.19 ^a	0.12	0.001
Yağ Dejenerasyonu	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	5/20	0.37 ± 0.16 ^b	17/20	1.60 ± 0.20 ^a	10/20	1.15 ± 0.45 ^a	0.16	0.001
Safra Epiteli Hiperplazisi	0/20	0.0 ± 0.0 ^b	7/20	0.42 ± 0.14 ^a	14/20	0.75 ± 0.12 ^a	7/20	0.70 ± 0.21 ^a	0.08	0.001
Safra Kanalı Proliferasyonu	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	19/20	1.05 ± 0.05 ^b	20/20	1.60 ± 0.11 ^a	20/20	1.90 ± 0.19 ^a	0.10	0.001
Sinuzoidal Konjesyon	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	16/20	1.21 ± 0.16 ^b	19/20	1.55 ± 0.17 ^b	19/20	2.05 ± 0.22 ^a	0.12	0.001
Megalositosis	0/20	0.0 ± 0.0 ^d	20/20	2.05 ± 0.21 ^a	17/20	1.65 ± 0.11 ^b	12/20	1.15 ± 0.17 ^c	0.11	0.001
Apoptozis	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	5/20	0.20 ± 0.12 ^c	18/20	0.80 ± 0.09 ^b	20/20	1.10 ± 0.07 ^a	0.06	0.001
Piknoz	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	9/20	0.74 ± 0.18 ^b	18/20	1.70 ± 0.21 ^a	19/20	1.50 ± 0.19 ^a	0.11	0.001
Safra Pigment Birikimi	0/20	0.0 ± 0.0 ^c	15/20	1.26 ± 0.10 ^a	8/20	0.84 ± 0.11 ^b	5/20	0.40 ± 0.12 ^{bc}	0.06	0.001

a, b, c, d: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. **SH**: Standart Hata

5.8.1.2. Kısa Süreli Deneme

Bu denemede her iki deneme grubunda da gözlenen lezyonlar, şiddet bakımından ölen hayvanlarda süre ile doğru orantılı idi. Genel olarak %20'lik ve 10'luk gruplarda en dikkat çekici bulgu masif hemorajik nekroz idi. Her iki deneme grubunda da denemenin sonuna kadar yaşayan hayvanlarda ise hafif hemorajik nekroz görüldü. Karaciğerdeki diğer önemli lezyonlar periportal ödem, apoptozis, mikroveziküler yağlanma, subkapsüler hidropik dejenerasyon, sinüzoidal disorganizasyon, hepatositlerde karyopiknoz ve Kupffer hücre aktivasyonu idi (Tablo 30).

Yüzde 20'lik grupta deneme süresi içinde ölen hayvanlarda özellikle midzonal ve sentrilobüler bölgelerde masif hemorajik nekroz dikkati çekti (Şekil-74). Sadece, eritrosit kümeleri arasında ayırt edilebilen nekrotik hücreler; piknotik çekirdekli, eozinofilik ve büzüşmüş bir sitoplazmaya sahipti (Şekil-75). Kısmen sağlam kalan periportal alanlarda, hepatositlerde hidropik dejenerasyon, vena portada subintimal ödem (Şekil-76), Kupffer hücre aktivasyonları (Şekil-77), safra kanal epiteli hiperplazisi ve hafif şiddette fibrozis dikkati çekti (Şekil-78). Karaciğerin bazı alanlarında ekstramedüller hematopoetik odaklar tespit edildi. Denemenin sonuna kadar yaşayan civcivlerde midzonal bölgelerde hemorajik nekroz sonrası meydana gelen, çoğunluğu mononükleer hücrelerden oluşan postnekrotik hücre infiltrasyonları ve fibrogenesis mevcuttu (Şekil-79). Bu civcivlerde hafif şiddette periportal ve periasiner fibrozis gözlemlendi (Şekil-80). Sinüzoidal hemorajinin yerini belirgin sinüzoidal konjesyonun aldığı saptandı. Subkapsüler yerleşim gösteren hepatositlerde hidropik dejenerasyon ile karakterize dejeneratif değişiklikler ile birlikte gelişigüzel dağılım gösteren apoptotik cisimciklerin varlığı dikkati çekti (Şekil-81).

Yüzde 10'luk deneme grubunda ölen civcivlerde en dikkati çeken bulgu %20'lik gruba benzer şekilde masif hemorajik nekrozdu. Denemenin sonuna kadar yaşayan civcivlerde nekrotik değişimlerin yerini, özellikle midzonal bölgelerde daha çok hepatik kordda disorganizasyon, hafif şiddette periportal fibrozis, şiddetli sinuzoidal konjesyon ile birlikte dejeneratif değişimlerin aldığı tespit edildi. Özellikle midzonal bölgede postnekrotik mononükleer hücre infiltrasyonları ve fibrogenesis bu grupta da belirgindi (Şekil-82). Bu grupta denemenin sonuna kadar yaşayan bazı hayvanlarda vena sentralis lümenlerinin hücreden zengin bağ doku oluşumu ve subintimal ödem nedeniyle daraldığı tespit edildi (Şekil-83).

Tablo 30. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Karaciğerde Mikroskobik Bulgular.

Lezyonlar	GRUPLAR							
	Kontrol	% 10	% 20	SH	P			
Hemorajik nekroz	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	28/30	1.72 ± 0.16 ^b	30/30	2.70 ± 0.09 ^a	0.13	0.001
Periportal ödem	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	28/30	1.03 ± 0.06 ^b	30/30	1.57 ± 0.10 ^a	0.08	0.001
Apoptozis	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	17/30	0.59 ± 0.09 ^b	30/30	1.33 ± 0.09 ^a	0.07	0.001
Mikroveziküler Yağ Dejenerasyonu	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	28/30	1.72 ± 0.13 ^b	30/30	2.20 ± 0.07 ^a	0.11	0.001
Kapsular Hidropik Dejenerasyon	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	27/30	1.52 ± 0.12 ^b	30/30	1.77 ± 0.09 ^a	0.10	0.001
Sinuzoidal Disorganizasyon	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	29/30	2.48 ± 0.11 ^b	30/30	2.97 ± 0.03 ^a	0.14	0.001
Karyopiknoz	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	22/30	1.07 ± 0.14 ^b	28/30	1.40 ± 0.11 ^a	0.09	0.001
Hidropik Dejenerasyon	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	27/30	1.83 ± 0.17 ^b	30/30	2.73 ± 0.08 ^a	0.14	0.001
Kupffer Hücre Hiperplazisi	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	18/30	1.12 ± 0.18 ^b	22/30	1.83 ± 0.14 ^a	0.11	0.001

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. **SH**: Standart Hata.

5.8.1.3. Saatli Deneme

Genel olarak gruplar arasında karaciğerdeki mikroskobik değişimlerin dağılım ve şiddeti, süre ve bitki içeriği ile doğru orantılı idi. Bu denemede karaciğerdeki mikroskobik değişimler Tablo 31’de sunuldu ve saatlere göre ele alındı.

Altıncı saatte deneme gruplarında karaciğerde mikroskobik olarak herhangi bir değişime rastlanmadı.

Onikinci saatte %20’lik grupta periasiner ve midzonal bölgelerde bulunan hepatositlerde disorganizasyon, bulanık şişkinlik ve tek tük karyopiknotik değişimler dikkati çekti (Şekil-84). Subkapsular bölgedeki hepatositlerde belirgin karyopiknozla birlikte bulanık şişkinlik gözlemlendi (Şekil-85). Periportal alanlarda tek tük heterofil granülosit infiltrasyonları, asidofilik apoptotik cisimciklerin varlığı dikkati çekti. Yüzde 10’luk grupta karaciğerde mikroskobik değişiklik mevcut değildi.

Genel olarak 24. saatten itibaren midzonal ve periasiner alanlarda belirgin sinüzoidal konjesyon ile birlikte periportal ödem gözlemlendi (Şekil-86). Yüzde 20’lik grupta sadece bir civcivde karaciğerde şiddetli hemorajik nekrozun şekillendiği tespit edildi. Subkapsular, sentroasiner, midzonal bölgelerdeki hepatositlerde şiddetli bulanık şişkinlik veya balonumsu dejenerasyon mevcuttu (Şekil-87). Periportal bölgede apoptozis ve Kupffer hücre hiperplazisi saptandı. Yirmidördüncü saatte %10’luk grupta hepatositlerde belirgin bulanık şişkinlik ve disorganizasyon, hafif şiddette sinüzoidal konjesyon, apoptozis gözlemlendi (Şekil-88).

Otuzaltıncı saatten itibaren %20’lik grupta iki civcivde şiddetli hemorajik nekroz tespit edildi. Diğer hayvanlarda sinüzoidal konjesyon ve disorganizasyon belirgin bir halde idi (Şekil-89). Özellikle midzonal ve subkapsular bölgede şiddetli, periportal alanda ise hafif şiddette karyopiknoz mevcuttu. Anılan bölgelerde yer yer bazı hepatosit sitoplazmaları eozinofilik görünümde idi. Periportal bölgede ödem 12

ve 24. saatlere oranla daha belirgin görünümde olup, periportal alandaki hepatositlerde karyopiknoz saptandı. Apoptotik değişimler ve Kupffer hücre aktivasyonu oldukça belirgindi. Supkapsüler alandaki hepatositlerde şiddetli hidropik dejenerasyon mevcuttu. Yüzde 10'luk grupta hemorajik nekroz 36. saatte kesilen hayvanlarda saptanmamakla birlikte, periportal ödem, apoptozis, Kupffer hücre hiperplazisi, karyopiknoz, sinüzoidal konjesyon ve disorganizasyon ile dejeneratif değişimlerin daha önceki saatlere oranla daha belirgin olduğu dikkati çekti.

Kırksekizinci saatte %20'lik grupta 4 civcivde hemorajik nekroz saptandı. Anılan lezyon midzonal ve periasiner bölgelerde ve masif özellikte idi (Şekil-90). Sinüzoidal yapının tamamen kaybolduğu alanların büyük bir bölümünde nekrotik hepatosit ve eritrosit kümeleri ile kaplanmıştı (Şekil-91). Neredeyse hiçbir periportal bölgede nekrotik değişimlerin meydana gelmediği dikkati çekti (Şekil-92). Periportal ve subkapsüler alanlarda da daha yoğun olmak üzere apoptotik değişimler mevcuttu. Subkapsüler alanlarda hepatositlerde yer yer karyopiknoz, bazı alanlarda ise balonumsu dejenerasyon görülen diğer değişimleri (Şekil-93). Yüzde 10'luk grupta da, 48. saatte 3 civcivde hemorajik nekrozun meydana geldiği gözlemlendi. Diğer iki civcivde ise daha hafif şiddette olmak üzere % 20'lik grupta anılan diğer değişimler mevcuttu.

Altmışıncı saatte %20'lik gruba ait tüm civcivlerde, %10'luk grupta ise 3 civcivde oldukça şiddetli masif hemorajik nekroz gözlemlendi. Bazı bölgelerdeki nekrotik hücre artıkları şiddetli ödem sıvısı nedeniyle dağınık bir görünüm de idi (Şekil-94). Hemorajik nekroz bu sürede de midzonal ve sentroasiner bölgelerle sınırlı olmakla birlikte, her iki grupta da periportal bölgedeki hepatositlerde piknotik değişimler baskın görünümde idi. Vena portada subintimal fibrojen ve periportal

bölgedeki apoptotik değişimlerin 48. saatten daha şiddetli olduğu tespit edildi (Şekil-95). Her iki deneme grubunda da şiddetli sinüzoidal disorganizasyon, subkapsüler hidropik dejenerasyon saptanan diğer değişimlerdi.

Tablo 31. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Karaciğerde Mikroskobik Bulgular.

Süre (Saat)	Lezyonlar	GRUPLAR					SH	P	
		Kontrol		% 10	% 20				
12	Hemorajik Nekroz	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Periportal Ödem	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.40 ± 0.24	2/5	0.40 ± 0.24	0.12	ÖD
	Apoptozis	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Sinuzoidal Disorganizasyon	0/5	0.0 ± 0.0	2/5	0.80 ± 0.20	3/5	1.00 ± 0.32	0.16	ÖD
	Karyopiknoz	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	2/5	0.40 ± 0.24	0.09	ÖD
	Hidropik Dejenerasyon	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.20 ± 0.20	2/5	0.40 ± 0.40	0.14	ÖD
	Kupffer Hücre Hiperplazisi	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	0.00	ÖD
	Hemorajik Nekroz	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.80 ± 0.37	0.16	ÖD
24	Periportal Ödem	0/5	0.0 ± 0.0	2/5	0.40 ± 0.24	3/5	0.40 ± 0.24	0.12	ÖD
	Apoptozis	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.20 ± 0.20	2/5	0.40 ± 0.20	0.00	ÖD
	Sinuzoidal Disorganizasyon	0/5	0.0 ± 0.0	2/5	0.80 ± 0.20	4/5	1.00 ± 0.32	0.16	ÖD
	Karyopiknoz	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.0 ± 0.0	5/5	0.40 ± 0.24	0.09	ÖD
	Hidropik Dejenerasyon	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.20 ± 0.20	3/5	0.40 ± 0.40	0.14	ÖD
	Kupffer Hücre Hiperplazisi	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.20 ± 0.20	2/5	0.40 ± 0.20	0.12	ÖD
	Hemorajik Nekroz	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	2/5	0.80 ± 0.37	0.15	ÖD
	Periportal Ödem	0/5	0.0 ± 0.0	2/5	0.60 ± 0.37	4/5	0.60 ± 0.24	0.17	ÖD
36	Apoptozis	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.00 ± 0.00	3/5	0.80 ± 0.20	0.12	ÖD
	Sinuzoidal Disorganizasyon	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	5/5	1.00 ± .00 ^a	5/5	1.80 ± 0.37 ^a	0.23	0.001
	Karyopiknoz	0/5	0.0 ± 0.0	2/5	0.20 ± 0.20	5/5	0.80 ± 0.20	0.13	ÖD
	Hidropik Dejenerasyon	0/5	0.0 ± 0.0	0/5	0.0 ± 0.0	3/5	0.80 ± 0.37	0.15	ÖD
	Kupffer Hücre Hiperplazisi	0/5	0.0 ± 0.0	2/5	0.20 ± 0.20	2/5	0.40 ± 0.24	0.12	ÖD
	Hemorajik Nekroz	0/5	0.0 ± 0.0	3/5	1.00 ± 0.44	4/5	1.40 ± 0.24	0.22	ÖD
	Periportal Ödem	0/5	0.0 ± 0.0	3/5	0.60 ± 0.37	4/5	0.80 ± 0.20	0.17	ÖD
	Apoptozis	0/5	0.0 ± 0.0	2/5	0.20 ± 0.00	4/5	0.80 ± 0.20	0.07	ÖD
48	Sinuzoidal Disorganizasyon	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	5/5	1.80 ± 0.20 ^a	5/5	2.00 ± 0.00 ^a	0.25	0.01
	Karyopiknoz	0/5	0.0 ± 0.0	3/5	0.20 ± 0.20	5/5	0.80 ± 0.20	0.13	ÖD
	Hidropik Dejenerasyon	0/5	0.0 ± 0.0	1/5	0.40 ± 0.40	4/5	0.80 ± 0.49	0.21	ÖD
	Kupffer Hücre Hiperplazisi	0/5	0.0 ± 0.0	2/5	0.20 ± 0.20	3/5	0.40 ± 0.40	0.20	ÖD
	Hemorajik Nekroz	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	3/5	0.60 ± 0.40 ^b	5/5	2.24 ± 0.24 ^a	0.31	0.001
	Periportal Ödem	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	4/5	1.00 ± 0.32 ^a	5/5	1.20 ± 0.20 ^a	0.18	0.01
	Apoptozis	0/5	0.0 ± 0.0	3/5	0.40 ± 0.24	5/5	0.40 ± 0.24	0.13	ÖD
	Sinuzoidal Disorganizasyon	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	5/5	1.80 ± 0.37 ^a	5/5	2.40 ± 0.24 ^a	0.31	0.001
60	Karyopiknoz	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	5/5	0.60 ± 0.40 ^{ab}	5/5	1.00 ± 0.00 ^a	0.17	0.05
	Hidropik Dejenerasyon	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	1/5	0.40 ± 0.40 ^{ab}	4/5	1.40 ± 0.40 ^a	0.24	0.05
	Kupffer Hücre Hiperplazisi	0/5	0.0 ± 0.0 ^b	3/5	0.40 ± 0.40 ^{ab}	4/5	0.80 ± 0.29 ^a	0.17	0.05

a, b, c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata, ÖD: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05).

5.8.2. Akciğerde Mikroskopik Bulgular

5.8.2.1. Uzun Süreli Deneme

Bu denemede akciğerde gözlenen mikroskopik bulgular Tablo 32’de özetlendi. Akciğerdeki değişimler piliçlerin yaşam sürelerine göre farklı idi. Genel olarak deneme süresi içerisinde ölen piliçlerde ödem ve konjesyon, denemenin sonuna kadar yaşayan hayvanlarda ise periarteriyoler fibrozis, düz kas doku artışı ve kondroid metaplazi daha belirgindi. Tüm deneme gruplarında değişen şiddette akciğerde konjesyon, periarteriyoler fibrozis ve ödem, bronkoalveol duvarlarında düz kas doku artışı, kondroid metaplazi akciğerde saptanan en belirgin mikroskopik bulguları.

Yüzde 5’lik gruba ait piliçlerde akciğerdeki mikroskopik değişimlerin diğer iki deneme grubuna göre daha şiddetli olduğu dikkati çekti. Ölen piliçlerde intersitisyel ve periarteriyoler ödem ve şiddetli konjesyon mevcuttu (Şekil-96). Alveol lümenlerinde eozinofilik görünümde belirgin ödem sıvısı dikkati çekti (Şekil-97). İntersitisyel alanda ve bronkoalveol lümenlerinde serbest halde ve makrofajların sitoplazması içerisinde kahverengi renkte hemosiderin birikimleri tespit edildi (Şekil-98). Deneme sonuna kadar yaşayan hayvanlarda orta ve büyük çaptaki arteriyollerin adventisya tabakasının fibröz doku artışı nedeniyle kalınlaştığı tespit edildi (Şekil-99). Fibröz doku içerisinde tek tük mononükleer hücreler mevcuttu. İntersitisyel dokuda da bağ doku artışı ve ödem nedeniyle kalınlaşmalar tespit edildi (Şekil-100). Parabronşları saran düz kas katmanının yer yer kalınlaştığı gözlemlendi (Şekil-101). Bu grupta denemenin sonuna kadar yaşayan 5 ve toplamda ise 9 adet piliçte kondroid metaplazi saptandı (Şekil-102).

Yüzde 3'lük deneme grubunda ölen ve deneme sonuna kadar yaşayan piliçlerde konjesyon, periarteriyoler ödem ve fibrozis, düz kas doku artışı %5'lik gruptan daha hafif şiddette idi. %5'lik grupta bahsedilen diğer değişimlerin dağılım ve şiddet bakımından %3'lük grupta da benzer olduğu kaydedildi. Kondroid metaplazi deneme sonuna kadar yaşayan 6 piliçte toplamda ise 8 piliçte tespit edildi.

Yüzde 1'lik deneme grubunda anılan değişimler %5 ve 3'lük gruplara göre daha hafif şiddette idi. Kondroid metaplazi bu grupta sadece 2 piliçte görüldü.

5.8.2.2. Kısa Süreli Deneme

Bu denemede sadece ölen civcivlerde akciğerde şiddetli konjesyon (Şekil-103) ile birlikte perivasküler ödem mevcuttu (Şekil-104). Denemenin sonunda kesilen hayvanlarda ise dikkate değer bir değişime rastlanmadı.

5.8.2.3. Saatli Deneme

Bu denemede de kısa süreli denemeye benzer şekilde sadece ölen civcivlerde akciğerde şiddetli konjesyon ile birlikte perivasküler ödem mevcuttu. Deneme süreleri sonunda kesilen hayvanlarda ise dikkate değer bir değişime rastlanmadı.

5.8.3. Böbrekte Mikroskopik Bulgular

5.8.3.1. Uzun Süreli Deneme

Tüm deneme gruplarında fokal intersitisyel nefritis, tubuler nekroz, deskuamasyon ve dejenerasyon, hiyalin silindir formasyonları gözlenen en belirgin mikroskopik bulguları (Tablo 32).

Yüzde 5'lik deneme grubunda, ölen piliçlerde proksimal tubulus epitellerinde şiddetli nekroz, deskuamasyon, dejenerasyon ve hemoraji baskın

değişimlerdi. Nekrotik değişimlerin özellikle kortikal bölgedeki tüm tubulusları etkilediği, nekroza uğrayan hücre çekirdeklerinin piknoz, karyoreksiz ve lizis ile karakterize değişimlere sahip olduğu gözlemlendi. Piknotik çekirdekli tubulus epitel hücrelerinin bazal membrandan ayrıldıkları ve deskuamasyona uğradıkları saptandı (Şekil-105). Nekrotik alanlarda heterofil granüosit infiltrasyonları mevcuttu (Şekil-106). Deneme sonuna kadar yaşayan hayvanlarda ise dejenerasyon ile birlikte proksimal tubulus epiteli çekirdeklerinde karyomegali belirgin değişimler olarak kaydedildi (Şekil-107). Glomerular kapillar ağ üzerinde şiddetli konjesyon ile birlikte eozinofilik görünümde alanlar dikkati çekti. Bazı glomeruluslarda Bowman kapsülünün pariyetal yüzeyinde kolumnar metaplazi tespit edildi (Şekil-108). Özellikle proksimal tubulus lümenleri içerisinde eozinofilik görünümde hyalin silindir formasyonlarına rastlandı (Şekil-109). Lenfosit infiltrasyonu ile karakterize intersitisyel nefritis mevcuttu (Şekil-110). Özellikle medulla bölgesinde distal tubulus epitellerinde şiddetli bulanık şişkinlik ile birlikte tubulus lümenleri içerisinde eritrositler dikkati çekti.

Yüzde 3'lük grupta nekrotik değişimlerin dağılım ve şiddeti %5'lik gruba benzer şekilde ölen piliçlerde gözlemlendi. Deneme sonuna kadar yaşayan piliçlerde dejeneratif değişimler daha şiddetli görünümde olup %5'lik gruba göre daha hafif şiddette idi. Nekrotik bölgelerde tek tük heterofil infiltrasyonları izlendi. Yüzde 5'lik gruba kıyasla daha az miktarda intratubuler hyalin silindirlerine rastlandı. Bu grupta proksimal tubulus epiteli hücrelerinde karyomegali %5'lik gruba göre daha belirgin ve kontrol grubuna göre 2-3 kat daha büyük olduğu dikkati çekti. İntratubular hemoraji ise %5'lik gruba göre daha hafif şiddette olup lenfosit infiltrasyonları ile karakterize fokal intersitisyel nefritis gözlemlendi.

Yüzde 1'lik grupta ise proksimal tubulus epitellerinde şiddetli dejenerasyon ve hafif şiddette nekrotik değişimler gözlemlendi. Bu grupta postnekrotik heterofil infiltrasyonları saptanmadı. Tubulus epitel hücrelerinde karyomegali, %3 ve 5'lik gruplara göre daha hafif şiddette olduğu dikkati çekti.

5.8.3.2. Kısa Süreli Deneme

Yüzde 20'lik grupta şiddetli intertubuler ödem, tubulus epitel hücrelerinde bulanık şişme, apoptozis ve karyopiknoz ile belirgin nekroz sabit mikroskopik değişimler olarak kaydedildi (Şekil-111). Bazı tubulus lümenleri içerisinde hyalin damlacıkları tespit edildi (Tablo 33).

Yüzde 10'luk grupta intertubuler ödem ve apoptozis belirgin olmakla birlikte, %20'lik gruba göre hafif şiddette nekrotik değişimler mevcuttu. Tubulus epitellerinde bulanık şişme ve intratubuler hyalin damlacıkları bu grupta da belirgindi (Şekil-112).

Tablo 33. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Böbrekte Mikroskopik Bulgular.

Lezyon	GRUPLAR							
	Kontrol		%10		%20		SH	P
Ödem	0/30	0.0 ± 0.0 ^b	14/30	0.52 ± 0.11 ^a	30/30	0.47 ± 0.10 ^a	0.05	0.001
Tubuler Nekroz	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	8/30	0.86 ± 0.21 ^b	23/30	1.33 ± 0.19 ^a	0.11	0.001
Tubuler Dejenerasyon	0/30	0.0 ± 0.0 ^b	16/30	1.07 ± 0.16 ^a	30/30	1.20 ± 0.15 ^a	0.09	0.001
Hyalin Silindirleri	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	6/30	0.56 ± 0.14 ^b	20/30	1.18 ± 0.22 ^a	0.12	0.001
Apoptozis	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	7/30	0.63 ± 0.16 ^b	16/30	1.72 ± 0.11 ^a	0.09	0.001

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

5.8.3.3. Saatli Deneme

Altıncı, 12. ve 24. saatlerde deneme gruplarında böbreklerde mikroskopik olarak herhangi bir değişim kaydedilmedi.

Otuzaltıncı saatte %20'lik grupta proksimal tubulus epitel hücrelerinde bulanık şişkinlik, distal tubulus epitel hücrelerinde ise balonumsu dejenerasyon ön planda idi (Şekil-113). Yüzde 10'luk grupta proksimal tubulus epitelinde hafif şiddette bulanık şişkinlik gözlemlendi.

Kırksekizinci saatte %20'lik grupta tubulus epitellerinde şiddetli dejeneratif değişimlerin yanında belirgin karyopiknoz mevcuttu (Şekil-114). Bu grupta glomerular konjesyon, intertubuler ödem ve hemoraji baskın değişimler olarak kaydedildi. Yüzde 10'luk grupta ise proksimal tubulus epitelindeki bulanık şişkinliğin şiddetlendiği saptandı.

Altmışınca saatte %20'lik grupta dejeneratif değişimlerin yerini tubulus epitellerinde nekroz, deskuamasyon, hemoraji ve glomerular konjesyonun aldığı dikkati çekti. Tubulus lumenlerinde hiyalin silindir formasyonları oldukça belirgindi. Yüzde 10'luk grupta tubulus epitel hücrelerinde bulanık şişkinliğin yanı sıra piknotik değişimler ve apoptozis dikkati çekti (Şekil-115).

5.8.4. Kalpte Mikroskopik Bulgular

5.8.4.1. Uzun Süreli Deneme

Deneme gruplarında kalpteki mikroskopik değişimler Tablo 32'de belirtildi. Tüm deneme gruplarında ölen hayvanlarda değişen şiddetteki miyofibriler dejenerasyon ve ödem, postnekrotik hücre infiltrasyonu ve intersitisyel hemoraji en belirgin bulgu idi.

Yüzde 5'lik grupta ölen hayvanlarda miyofibrillerde şiddetli dejenerasyon, intersitisyel ödem ve hemoraji en dikkati çeken değişimler olarak kaydedildi. Bazı alanlardaki miyofibrillerin eozinofilik sitoplazmaya sahip oldukları dikkati çekti. Özellikle subendokardiyal alanlarda postnekrotik mononükleer hücre infiltrasyonları tespit edildi (Şekil-116). Deneme sonuna kadar yaşayan hayvanlarda ise miyofibrillerin arasında düzensiz dağılım gösteren, solgun, hücreden fakir, postnekrotik fibrozis dikkati çekti (Şekil-117).

Yüzde 3'lük grupta ölen hayvanlarda %5'lik gruptan daha hafif şiddette postnekrotik hücre infiltrasyonları, intersitisyel hemoraji, miyofibriler dejenerasyon ve ödem mevcuttu. Deneme sonunda kesilen piliçlerde ise sadece miyofibriller dejenerasyon tespit edildi.

Yüzde 1'lik grupta ölen hayvanlarda %5 ve 3'lük gruplarda anılan lezyonlar mevcuttu. Denemenin sonunda kesilen piliçlerde ise dikkate değer herhangi bir mikroskobik değişiklik gözlenmedi.

5.8.4.2. Kısa Süreli Deneme

Bu deneme gruplarında değişen şiddetteki ödem, dejenerasyon ve hemoraji kalpteki en belirgin bulgulardı (Tablo 34).

Yüzde 20'lik grupta miyofibriller dejenerasyon ve ödem ile karakterize değişimler gözlemlendi (Şekil-118). İnterfibriller alanlarda düzensiz dağılım gösteren hemoraji ile birlikte, miyofibrillerde sitoplazmik çizgilerin silindiği dikkati çekti. Bu grupta bazı alanlarda miyofibrillerde karyopiknoz ve karyolizis ile belirgin hafif şiddette nekrotik değişimler tespit edildi.

Yüzde 10'luk grupta miyofibriller dejenerasyon, intersitisyel ödem ve hemoraji %20'lik gruba benzer şiddette olmakla birlikte, nekrotik değişimler sadece ölen civcivlerde mevcuttu.

Tablo 34. Kısa Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Kalpte Mikroskobik Bulgular.

Lezyon	GRUPLAR							
		<i>Kontrol</i>		<i>%10</i>		<i>%20</i>	SH	P
İntersitisyel Ödem	0/30	0.0 ± 0.0 ^b	18/30	0.96 ± 0.04 ^a	29/30	1.00 ± 0.0 ^a	0.05	0.001
Miyofibriler Dejenerasyon	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	21/30	0.61 ± 0.13 ^b	29/30	1.10 ± 0.09 ^a	0.07	0.001
Miyofibriler Nekroz	0/30	0.0 ± 0.0 ^c	8/30	0.21 ± 0.14 ^b	24/30	0.61 ± 0.22 ^a	0.05	0.001
Hemoraji	0/30	0.0 ± 0.0 ^b	14/30	0.64 ± 0.09 ^a	26/30	0.70 ± 0.09 ^a	0.05	0.001

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. **SH**: Standart Hata

5.8.4.3. Saatli Deneme

Altıncı, 12. ve 24. saatlerde deneme gruplarında kalpte mikroskobik olarak değişimler gözlenmedi.

Otuzaltıncı saatte %20'lik grupta miyofillerde hafif şiddette bulanık şişkinlik ve ödem kalpte en dikkat çekici bulgu idi. Bu saat sonunda % 10'luk gruba ait civcivlerde kalpte mikroskobik değişim kaydedilmedi.

Kırksekizinci saat sonunda %20'lik grupta miyofibriller dejenerasyonun belirginleştiği, miyofibrillerde sitoplazmik çizgilerin kaybolduğu saptandı. Şiddetli intersitisyel ödemle birlikte hemoraji ve konjesyon mevcuttu. Miyofibrillerde hafif şiddette karyopiknozla karakterize nekrotik değişimler dikkati çekti. Bu sürenin sonunda %10'luk grupta miyofibriller dejenerasyon ve intersitisyel ödemin meydana geldiği ancak miyofibriller nekrozun ise oluşmadığı tespit edildi.

Altmışıncı saatin sonunda %20'lik grupta 36 ve 48. saatlerde anılan lezyonlar daha şiddetli olarak kaydedildi. Belirgin nekrotik değişimler ve hemorajinin yanı sıra, intersitisyel postnekrotik heterofil granülosit infiltrasyonları dikkati çekti (Şekil-119).

5.8.5. Dalakta Mikroskobik Bulgular

5.8.5.1. Uzun Süreli Deneme

Bu denemede özellikle ölen hayvanlarda kırmızı pulpada şiddetli konjesyon dikkati çekti (Tablo-32). Bununla birlikte tüm deneme gruplarında ölen ve denemenin sonunda kesilen hayvanlarda, retikuler makrofajların içerisinde sarı-kahve renkte, granüler tarzda difüz hemosiderin pigment birikimleri mevcuttu.

Anılan lezyon en şiddetli olarak %5'lik grupta daha hafif şiddette %3'lük grupta en hafif şiddette ise %1'lik grupta gözlendi.

5.8.5.2. Kısa Süreli Deneme

Yüzde 20 ve %10'luk gruplarda ölen hayvanlarda kırmızı pulpada şiddetli konjesyon tespit edildi.

5.8.5.3. Saatli Deneme

Altı ila 36. saatler arasında deneme gruplarında dalakta değişiklik saptanmadı. Kırksekiz ve 60. saatlerde ise %20'lik grupta daha belirgin olmak üzere kırmızı pulpada konjesyon gözlendi.

Tablo 32. Uzun Süreli Denemede Akciğer, Kalp, Böbrek ve Dalakta Mikroskopik Bulgular.

Lezyonlar	GRUPLAR						
	Kontrol	% 1	% 3	% 5	SH	P	
Akciğer							
Periarteriyoler Fibrozis	0/20 0.0 ± 0.0 ^d	10/20 0.68 ± 0.13 ^c	19/20 1.00 ± 0.07 ^b	19/20 1.30 ± 0.13 ^a	0.07	0.001	
Bronkoalveoler Düz Kas Artışı	0/20 0.0 ± 0.0 ^c	8/20 0.42 ± 0.12 ^b	11/20 0.55 ± 0.11 ^b	20/20 1.25 ± 0.10 ^a	0.07	0.001	
Konjesyon ve Ödem	0/20 0.0 ± 0.0 ^d	5/20 0.55 ± 0.05 ^c	20/20 1.90 ± 0.10 ^b	20/20 2.35 ± 0.13 ^a	0.11	0.001	
Kondroid Metaplazi	0/20 0.0 ± 0.0 ^b	2/20 0.05 ± 0.05 ^b	8/20 0.30 ± 0.12 ^a	9/20 0.40 ± 0.11 ^a	0.05	0.05	
Kalp							
Miyofibriller Dejenerasyon ve Ödem	0/20 0.0 ± 0.0 ^c	8/20 0.84 ± 0.09 ^b	17/20 1.00 ± 0.08 ^b	19/20 1.53 ± 0.12 ^a	0.08	0.001	
Postnekrotik Hücre İnfiltrasyonu	0/20 0.0 ± 0.0 ^c	4/20 0.53 ± 0.12 ^b	14/20 1.72 ± 0.14 ^a	17/20 1.53 ± 0.16 ^a	0.10	0.001	
İntersitsiyel Hemoraji	0/20 0.0 ± 0.0 ^d	4/20 0.53 ± 0.12 ^c	14/20 1.28 ± 0.14 ^b	19/20 1.58 ± 0.12 ^a	0.09	0.001	
Böbrek							
Fokal İntersitsiyel Nefritis	0/20 0.0 ± 0.0 ^c	0/20 0.0 ± 0.0 ^c	9/20 0.63 ± 0.15 ^b	14/20 1.16 ± 0.19 ^a	0.08	0.001	
Tubuler Nekroz ve Dejenerasyon	0/20 0.0 ± 0.0 ^b	4/20 0.95 ± 0.22 ^b	14/20 1.31 ± 0.20 ^b	19/20 2.11 ± 0.19 ^a	0.12	0.001	
Hiyalin Silindirleri	0/20 0.0 ± 0.0 ^c	4/20 0.0 ± 0.0 ^c	7/20 0.38 ± 0.13 ^b	18/20 1.11 ± 0.11 ^a	0.06	0.001	
Karyomegali	0/20 0.0 ± 0.0 ^c	4/20 0.20 ± 0.12 ^c	8/20 0.42 ± 0.12 ^b	10/20 0.73 ± 0.15 ^a	0.09	0.01	
Dalak							
Konjesyon	0/20 0.0 ± 0.0 ^c	5/20 0.45 ± 0.05 ^c	11/20 0.73 ± 0.15 ^b	17/20 1.05 ± 0.18 ^a	0.10	0.01	
Hemosiderosis	0/20 0.0 ± 0.0 ^c	3/20 0.33 ± 0.12 ^c	8/20 0.52 ± 0.12 ^b	19/20 1.25 ± 0.22 ^a	0.11	0.05	

a, b, c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. **SH**: Standart Hata.

5.9. Biyokimyasal Bulgular

5.9.1. Enzim Düzeyleri

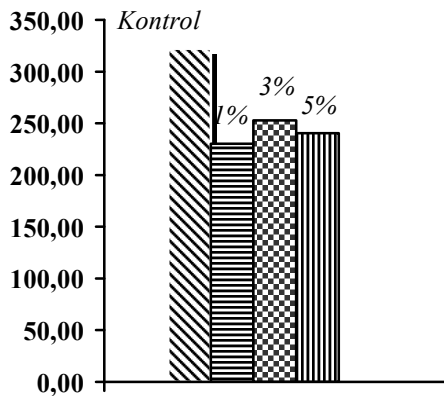
5.9.1.1. Uzun Süreli Deneme

Kontrol ve deneme gruplarına ait serum ALT, AST, total bilirubin, direkt bilirubin, GGT, ALP, indirekt bilirubin ve LDH düzeyleri Tablo 35’de özetlendi.

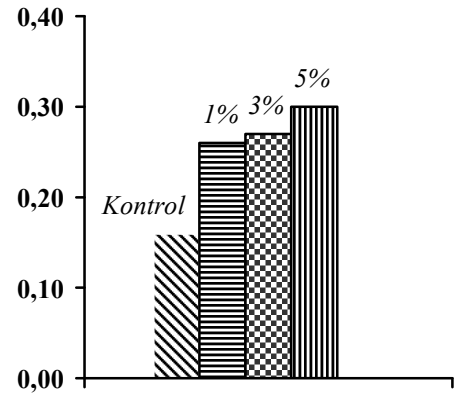
ALT değerlerinin kontrol ve %1’lik gruplara göre %3 ve %5’lik gruplarda istatistiksel açıdan oldukça önemli şekilde azaldığı tespit edildi ($P<0.001$).

AST düzeyleri bakımından gruplar karşılaştırıldığında, deneme grupları arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi. Ancak deneme gruplarında AST düzeyinin kontrol grubuna göre azaldığı tespit edildi (Şekil-120).

Total bilirubin düzeyleri karşılaştırıldığında deneme grupları arasında istatistiksel farklılık yoktu. Tüm deneme gruplarındaki total bilirubin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan oldukça önemli ($P<0.001$) şekilde yükseldiği gözlemlendi (Şekil-121).



Şekil 120. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında AST Düzeyleri (U/L)

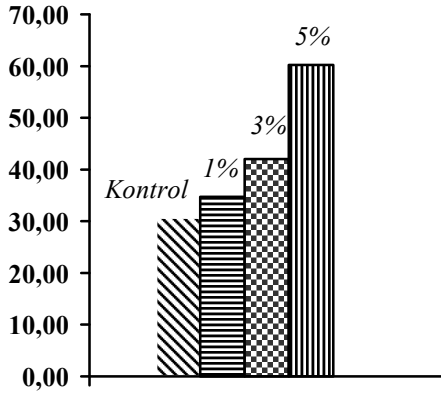


Şekil 121. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Total Bilirubin Düzeyleri (mg/dl)

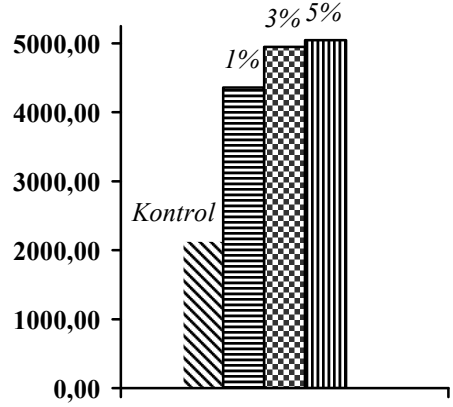
Direkt bilirubin ve indirekt bilirubin düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($P>0.05$).

GGT değerlerinin %3 ve 5'lik gruplarda, kontrol ve %1'lik gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı ($P<0.001$) şekilde yükseldiği gözlemlendi (Şekil-122). GGT değerlerindeki istatistiksel farklılığın %5 ve %3'lük gruplar arasında da meydana geldiği dikkati çekti ($P<0.001$).

Tüm deneme gruplarında ALP düzeylerindeki yükselme kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı idi (Şekil-123). ALP değerlerindeki istatistiksel farklılık %5 ve 3'lük gruplar ile %1'lik grup arasında da mevcuttu ($P<0.001$).



Şekil 122. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında GGT Düzeyleri (U/L)



Şekil 123. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında ALP Düzeyleri (U/L)

LDH değerleri bakımından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık tüm deneme grupları ile kontrol grubu arasında şekillendi ($P<0.01$). Deneme gruplarında LDH düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı dikkati çekti.

Tablo 35. Uzun Süreli Denemede Biyokimyasal Parametre Düzeyleri.

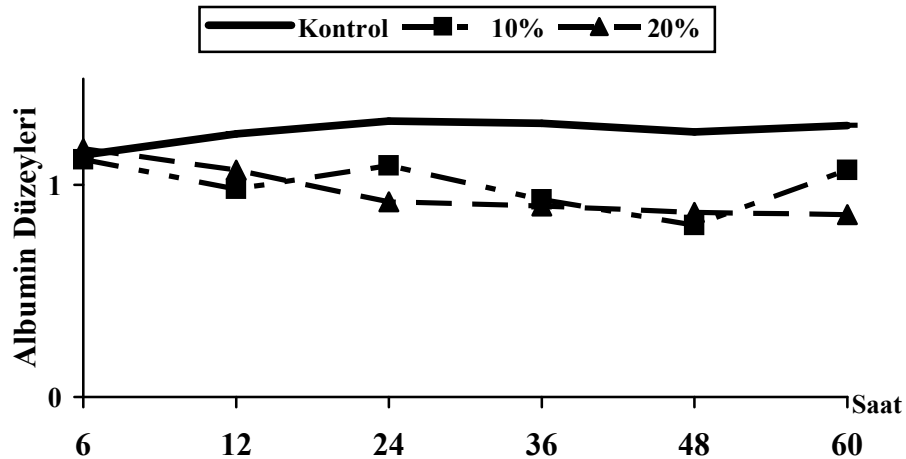
Parametre	GRUPLAR					P
	Kontrol	%1	%3	%5	SH	
ALT	2.60 ± 0.19 ^a	2.25 ± 0.22 ^a	1.45 ± 0.11 ^b	1.60 ± 0.18 ^b	0.10	0.001
AST	322.10 ± 14.93 ^a	230.30 ± 9.89 ^b	252.85 ± 6.63 ^b	240.40 ± 9.08 ^b	6.58	0.001
TOT BIL	0.16 ± 0.01 ^b	0.26 ± 0.02 ^a	0.27 ± 0.01 ^a	0.30 ± 0.03 ^a	0.11	0.001
DIR BIL	0.14 ± 0.04	0.28 ± 0.07	0.40 ± 0.08	0.26 ± 0.03	0.03	ÖD
GGT	30.70 ± 1.30 ^c	34.75 ± 1.85 ^c	42.05 ± 2.07 ^b	60.20 ± 2.33 ^a	1.66	0.001
ALP	2141.10 ± 228.75 ^c	4356.55 ± 270.53 ^b	4948.70 ± 211.01 ^{ab}	5044.00 ± 107.79 ^a	168.43	0.001
IND BIL	0.17 ± 0.03	0.26 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.35 ± 0.84	0.03	ÖD
LDH	1753.20 ± 76.55 ^a	1436.55 ± 51.94 ^b	1364.85 ± 53.57 ^b	1374.40 ± 18.69 ^b	35.05	0.01

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata
ÖD: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05).

5.9.1.2. Saatli Deneme

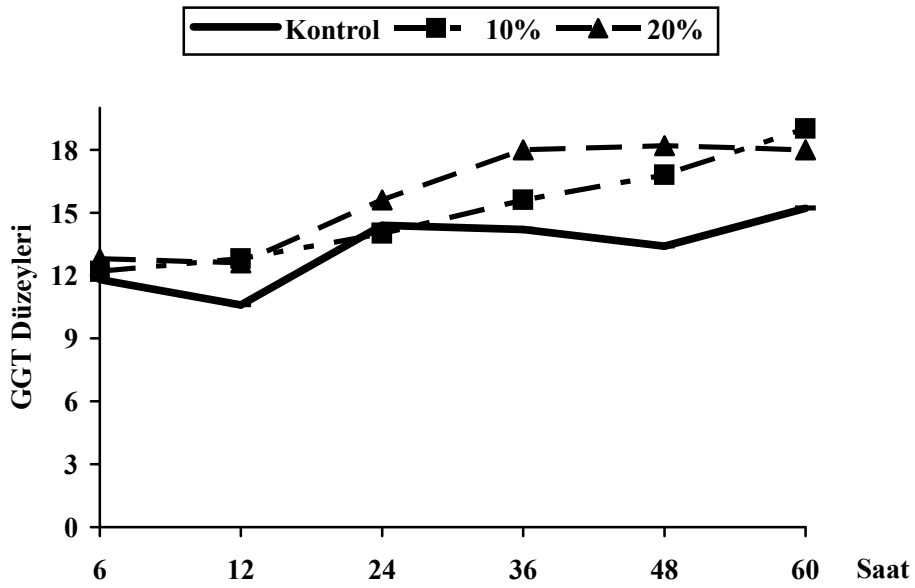
Kontrol ve deneme gruplarına ait serum albumin, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, alkalen fosfataz, LDH ve GGT düzeyleri ilgili Tablo 36'da özetlendi.

Albumin düzeylerinde istatistiksel açıdan önemli farklılık 12. saatten başlayarak 48. saate kadar kontrol grubu ile deneme grupları arasında meydana geldi (P<0.01). Deneme gruplarında albumin değerlerinin kontrol grubuna göre azaldığı saptandı (Şekil-124). Altmışıncı saatte ise kontrol grubuna göre deneme gruplarında azalma devam etti, ancak istatistiksel farklılığın kısmen önemli olduğu tespit edildi (P<0.05).



Şekil 124. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarına Ait Serum Albümin Düzeyleri (g/dl).

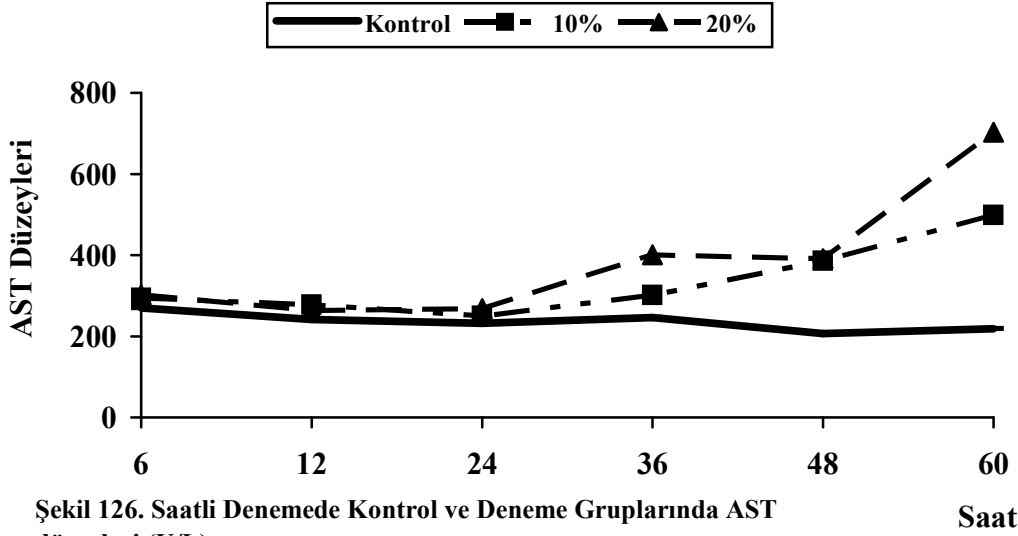
GGT değerlerinde, tüm saatlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Ancak 36. saatten itibaren deneme gruplarındaki GGT değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu dikkati çekti (Şekil-125).



Şekil 125. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında GGT Düzeyleri (U/L)

Altı, 12 ve 24. saatlerde ALT düzeylerinde, gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Otuzaltı ve 48. saatlerde istatistiksel farklılık ortaya çıkmamasına rağmen deneme gruplarında ALT değerlerinin kontrol grubuna göre yükseldiği dikkati çekti. Altmışıncı saatte deneme gruplarında ALT düzeyindeki yükselme, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı hale geldi ($P<0.01$).

AST düzeylerinde denemenin 6 ila 36. saatleri arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu. Deneme gruplarında AST değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak 48. saatte önemli ($P<0.01$), 60. saate ise oldukça önemli ($P<0.001$) şekilde yükseldiği dikkati çekti (Şekil-126).



Şekil 126. Saatli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında AST düzeyleri (U/L).

Deneme boyunca tüm saatlerdeki total ve direkt bilirubin ile GGT düzeylerinde, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0.05$).

ALP ve LDH değerlerinde 6 ila 48. saatler sonunda gruplar arasında farklılık bulunmadı. İstatistiksel olarak önemli farklılık, 60. saatte kontrol grubuna göre deneme gruplarında ALP ve LDH değerlerinde azalma şeklinde ortaya çıktı ($P<0.01$).

Tablo 36. Saatli Denemede Deneme Gruplarında Biyokimyasal Parametre Düzeyleri.

Parametre	Süre (Saat)	GRUPLAR				
		Kontrol	%10	%20	SH	P
ALBÜMİN	6	1.14 ± 0.06	1.12 ± 0.03	1.17 ± 0.04	0.02	ÖD
	12	1.24 ± 0.01 ^a	0.98 ± 0.06 ^b	1.07 ± 0.05 ^b	0.04	0.01
	24	1.30 ± 0.07 ^a	1.09 ± 0.03 ^b	0.92 ± 0.61 ^b	0.05	0.01
	36	1.29 ± 0.06 ^a	0.93 ± 0.08 ^b	0.90 ± 0.11 ^b	0.07	0.01
	48	1.25 ± 0.09 ^a	0.81 ± 0.09 ^b	0.87 ± 0.10 ^b	0.07	0.01
	60	1.28 ± 0.06 ^a	1.07 ± 0.14 ^b	0.86 ± 0.06 ^b	0.07	0.05
ALT	6	2.80 ± 1.16	2.80 ± 0.20	3.00 ± 0.00	0.36	ÖD
	12	2.80 ± 0.37	2.80 ± 0.37	2.80 ± 0.37	0.20	ÖD
	24	2.20 ± 0.49	2.40 ± 0.40	2.40 ± 0.24	0.21	ÖD
	36	2.20 ± 0.37	3.60 ± 0.68	4.60 ± 1.21	0.52	ÖD
	48	3.20 ± 0.58	4.00 ± 1.26	4.80 ± 1.15	0.59	ÖD
	60	2.00 ± 0.00 ^b	5.62 ± 4.38 ^a	6.40 ± 3.87 ^a	1.94	0.01
AST	6	260.00 ± 5.49	294.20 ± 12.68	302.20 ± 11.27	7.36	ÖD
	12	258.60 ± 5.19	277.40 ± 12.77	263.60 ± 11.99	8.89	ÖD
	24	263.20 ± 5.63	250.00 ± 11.07	294.60 ± 16.90	8.18	ÖD
	36	262.60 ± 6.76	270.80 ± 12.52	300.40 ± 21.56	13.6	ÖD
	48	264.60 ± 8.20 ^b	348.00 ± 12.55 ^b	460.80 ± 45.00 ^a	21.68	0.01
	60	266.60 ± 9.83 ^b	378.60 ± 12.63 ^b	586.80 ± 46.10 ^a	22.42	0.001
TOTAL BİLİRUBİN	6	0.14 ± 0.04	0.15 ± 0.06	0.05 ± 0.02	0.03	ÖD
	12	0.26 ± 0.06	0.15 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.02	ÖD
	24	0.19 ± 0.04	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.01	ÖD
	36	0.20 ± 0.03	0.22 ± 0.04	0.21 ± 0.05	0.02	ÖD
	48	0.13 ± 0.02	0.17 ± 0.05	0.21 ± 0.03	0.02	ÖD
	60	0.15 ± 0.01	0.23 ± 0.04	0.19 ± 0.01	0.02	ÖD
DİREKT BİLİRUBİN	6	0.05 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.01	ÖD
	12	0.06 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.01	ÖD
	24	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.13	ÖD
	36	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.01	ÖD
	48	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.01	ÖD
	60	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.01	ÖD
GGT	6	12.80 ± 2.03	11.80 ± 1.88	12.20 ± 0.97	1.24	ÖD
	12	10.60 ± 1.54	12.80 ± 1.07	12.60 ± 1.72	0.83	ÖD
	24	14.40 ± 1.66	14.00 ± 1.58	15.60 ± 0.81	0.77	ÖD
	36	14.20 ± 0.73	15.60 ± 0.75	18.00 ± 2.78	1.01	ÖD
	48	13.40 ± 1.29	16.80 ± 1.65	18.20 ± 1.56	0.97	ÖD
	60	15.20 ± 1.24	19.00 ± 2.40	18.00 ± 1.38	1.03	ÖD
ALP	6	19512.0 ± 2848.6	13844.0 ± 3185.0	13464.0 ± 2991.9	1771.4	ÖD
	12	16880.0 ± 2673.1	14486.0 ± 3471.5	17868.0 ± 4145.1	1899.6	ÖD
	24	11768.6 ± 3257.7	14170.0 ± 2641.7	13909.6 ± 3149.4	1644.0	ÖD
	36	18346.0 ± 2185.1	18310.0 ± 3989.9	14780.0 ± 2380.2	1646.3	ÖD
	48	17321.0 ± 1734.1	18310.0 ± 3989.9	14780.0 ± 2380.2	1646.3	ÖD
	60	18428.0 ± 2701.3 ^a	8317.2 ± 2413.0 ^b	12146.8 ± 1636.7 ^b	2055.4	0.01
LDH	6	2269.4 ± 335.35	2424.2 ± 112.8	2946.6 ± 228.4	151.3	ÖD
	12	2155.2 ± 112.0	2179.6 ± 144.1	2831.6 ± 235.1	124.3	ÖD
	24	1719.8 ± 195.0	1871.0 ± 260.9	1703.2 ± 79.0	105.4	ÖD
	36	1819.8 ± 195.0	1871.0 ± 260.9	1703.2 ± 79.0	105.4	ÖD
	48	1862.4 ± 392.6	1795.2 ± 466.2	1053.4 ± 304.4	387.3	ÖD
	60	2067.6 ± 171.2 ^a	1160.6 ± 144.2 ^b	1266.8 ± 153.4 ^b	136.8	0.01

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata
ÖD: İstatistiksel bakımdan önemsiz (P>0.05).

5.9.2. Hematokrit Değerleri

5.9.2.1. Uzun Süreli Deneme

Uzun süreli denemede kontrol ve deneme gruplarına ait % hematokrit değerleri Tablo 37’de özetlendi. Deneme gruplarındaki hematokrit değerlerinin kontrol grubuna göre azaldığı saptandı ($P<0.001$). Benzer şekilde istatistiksel farklılık %5’lik grup ile % 3 ve 1’lik gruplar arasında da mevcuttu.

Tablo 37. Uzun Süreli Denemede Kontrol ve Deneme Gruplarında Hematokrit Değerleri (%).

	GRUPLAR					P
	Kontrol	%1	%3	%5	SH	
Hematokrit	42.10 ± 1.32 ^a	33.58 ± 0.86 ^b	29.00 ± 1.44 ^b	21.40 ± 1.40 ^c	1.18	0.001

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

5.9.2.2. Saatli Deneme

Saatli denemede kontrol ve deneme gruplarına ait % hematokrit değerleri karşılaştırıldığında 6, 12, 24. saatlerde istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 38). İstatistiksel farklılık, 36, 48 ve 60. saatlerde %20’lik grupta, kontrol ve %10’luk gruplara göre hematokrit değerinde azalma şeklinde meydana geldiği dikkati çekti ($P<0.05$).

Tablo 38. Saatli Deneme Kontrol ve Deneme Gruplarında Hematokrit Değerleri (%).

Saat	GRUPLAR			SH	P
	Kontrol	%10	% 0		
6	38.40 ± 0.75	37.90±1.22	38.10±1.38	1.12	ÖD
12	37.80 ± 1.06	35.80 ± 1.53	37.80 ± 1.11	0.72	ÖD
24	41.00 ± 3.27	39.60 ± 2.93	36.60 ± 2.89	1.69	ÖD
36	39.00 ± 0.84 ^a	37.60 ± 1.29 ^a	29.60 ± 2.86 ^b	1.49	0.05
48	42.80 ± 2.15 ^a	34.60 ± 5.67 ^a	31.80 ± 5.02 ^b	2.73	0.05
60	39.60 ± 1.29 ^a	35.60 ± 6.17 ^a	28.80 ± 2.78 ^b	2.44	0.05

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata
ÖD: İstatistiksel bakımdan önemsiz ($P>0.05$).

5.10. İmmunohistokimyasal Bulgular

5.10.1. Uzun Süreli Deneme

PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) immunboyama ile hepatosit nükleuslarında belirgin olarak ortaya kondu. Yapılan boyama işlemi sonucunda pozitif nükleuslar, homojen veya granüler bir boyanma ya da her ikisini birden gösterdi. Kontrol ve deneme gruplarına ait hepatosit mitotik indeksleri Tablo 39’da sunuldu.

Deneme gruplarında PCNA pozitif hepatosit sayısının, kontrol grubuna (Şekil-127) göre önemli derecede azaldığı saptandı ($P < 0.001$). Benzer istatistiksel farklılık deneme grupları arasında da mevcuttu. PCNA pozitif hücre sayısının bitki oranı ile ters orantılı şekilde en az %5’lik grupta (Şekil-128), daha sonra %3’lük grupta (Şekil-129) ve en fazla ise %1’lik grupta (Şekil-130) olduğu hesaplandı. Safra kanal epitel hücre çekirdeklerinde PCNA en belirgin %5’lik grupta daha az olarak ise diğer deneme gruplarında yoğun bir şekilde pozitiflik gösterdi.

Tablo 39. Uzun Süreli Denemede Hepatositlerde Mitotik İndeks (hepatosit Sayısı/1000).

	GRUPLAR					P
	Kontrol	%1	%3	%5	SH	
Mitotik İndeks	154.40 ± 2.70 ^a	102.40 ± 1.90 ^b	72.20 ± 1.15 ^c	54.56 ± 3.74 ^d	3.67	0.001

a,b,c: Farklı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir. SH: Standart Hata

5.10.2. Kısa Süreli Deneme

Kısa süreli denemede hücre sayımı yapılmamakla birlikte, kontrol ve deneme grupları arasında immunboyamada önemli bir farklılık gözlenmedi. Genel olarak %20’lik (Şekil-131) ve %10’luk (Şekil-132) gruplarda sağlam kalan hepatositlerin PCNA ile yoğun şekilde pozitiflik gösterdiği gözlemlendi.



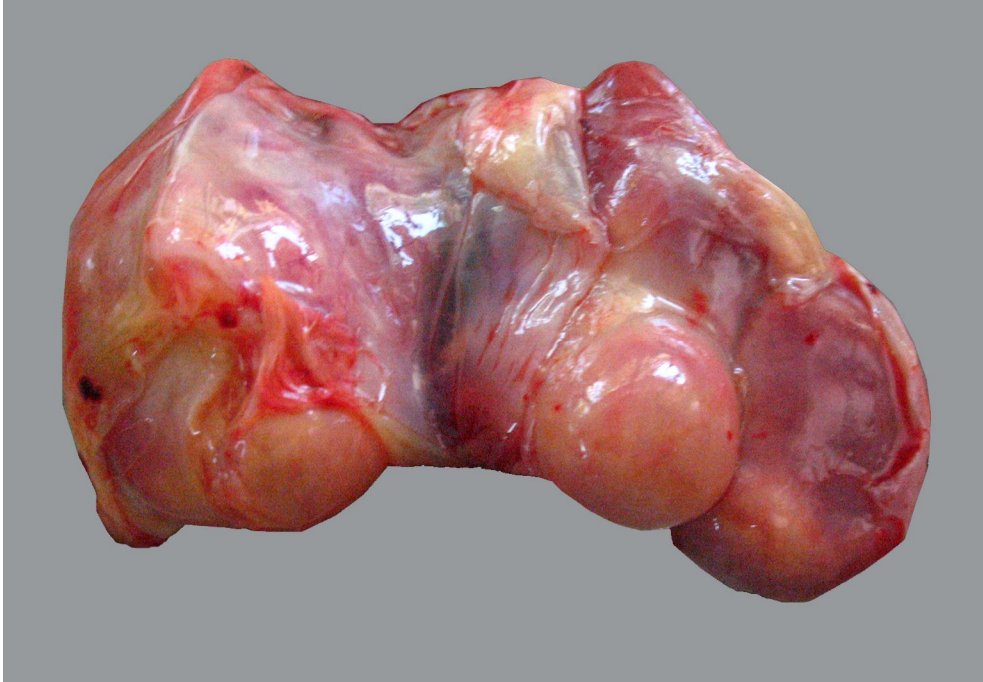
Şekil 1. *Heliotropium circinatum* bitkisinin morfolojik görünümü.



Şekil 7. Vücut boşluğunda sarı renkte ve berrak görümlü asites,
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC).



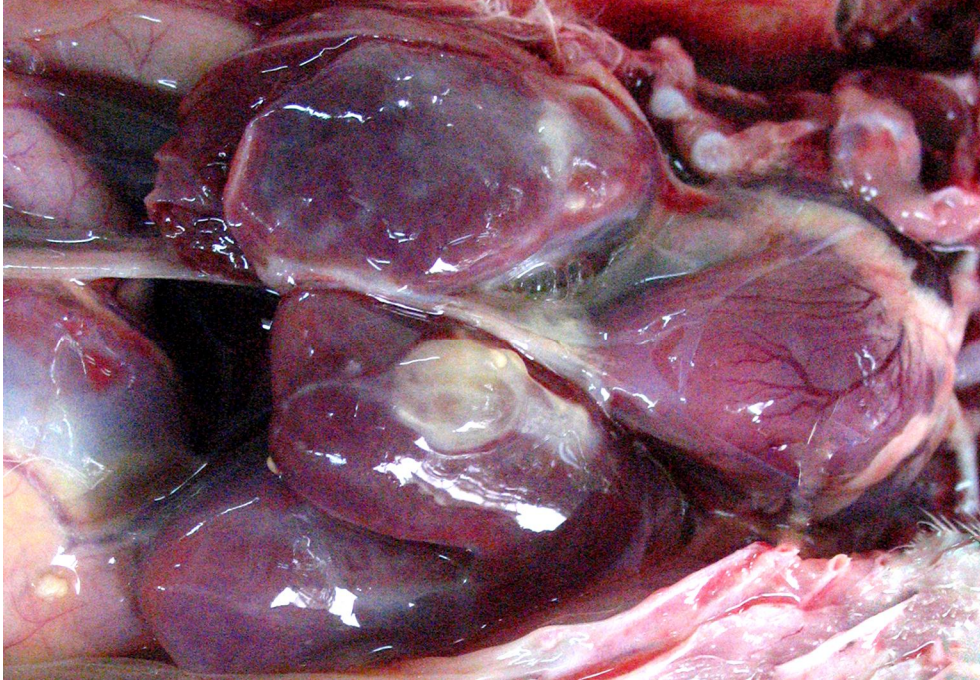
Şekil 8. Karaciğer yüzeyinde fibrin koleksiyonu, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC).



Şekil 9. Atrofik karaciğerde fibrotik nodül formasyonları, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC).



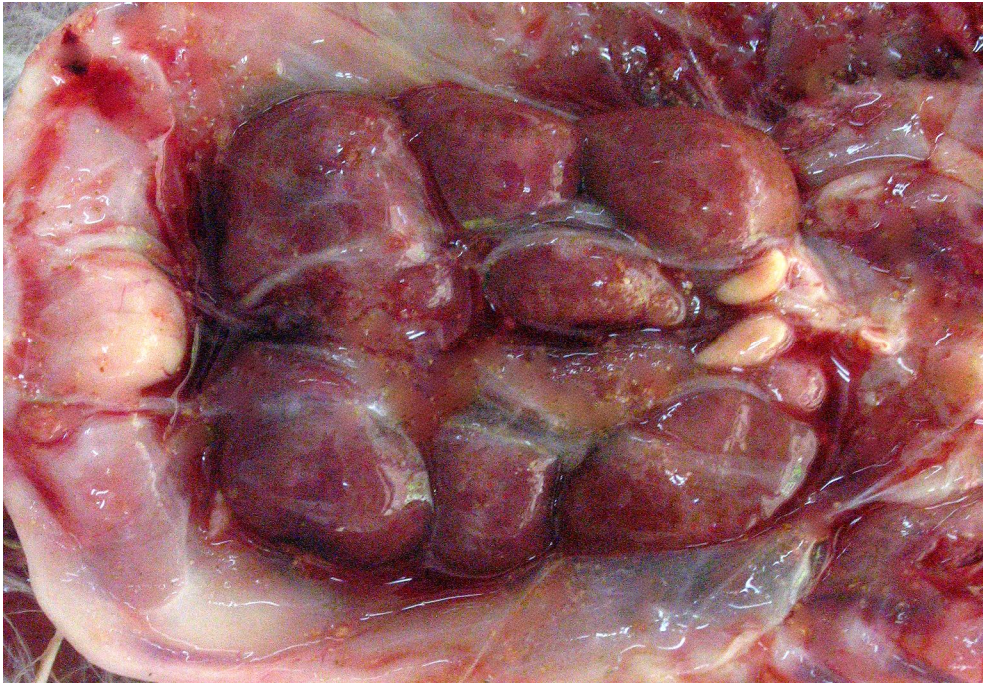
Şekil 10. Karaciğerde şiddetli fibrozis ve safra kesesi dilatasyonu, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC).



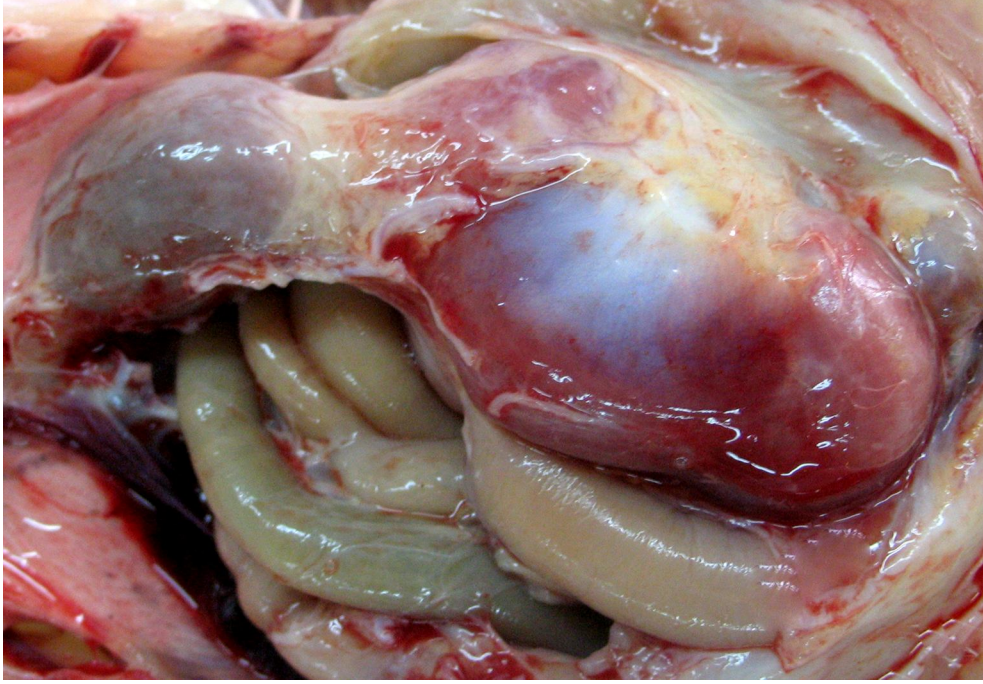
Şekil 11. Karaciğer kapsülası üzerinde organize asites ve perikardiyal sıvı artışı, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC)



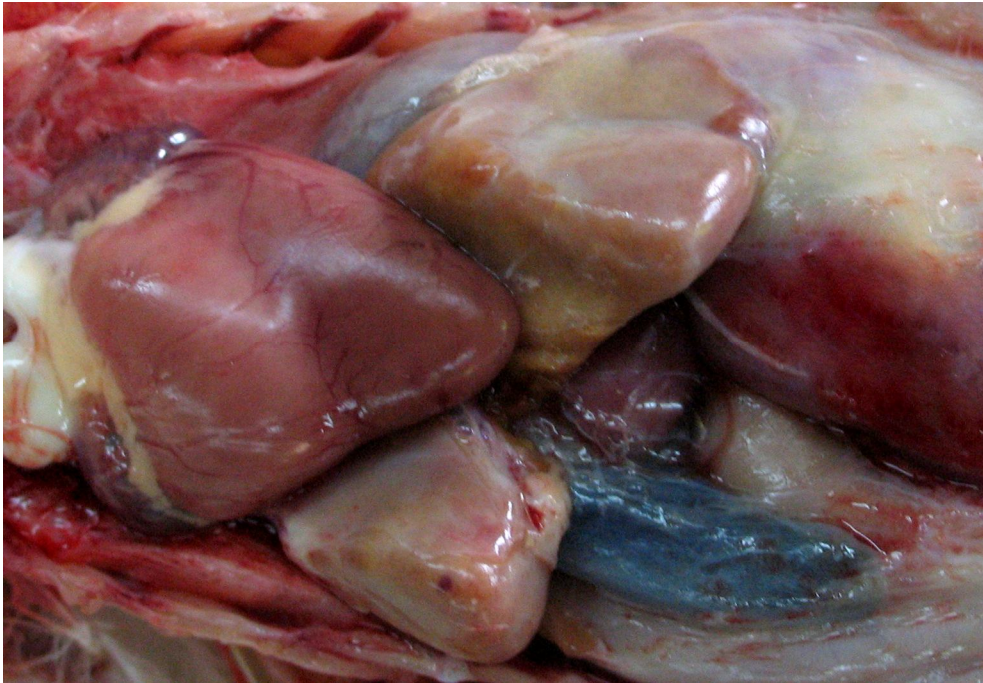
Şekil 12. Kalpte epikardiyal ödem, konjesyon ve hemoraji ile birlikte karaciğerde fibrozis ve safra kesesi dilatasyonu, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC)



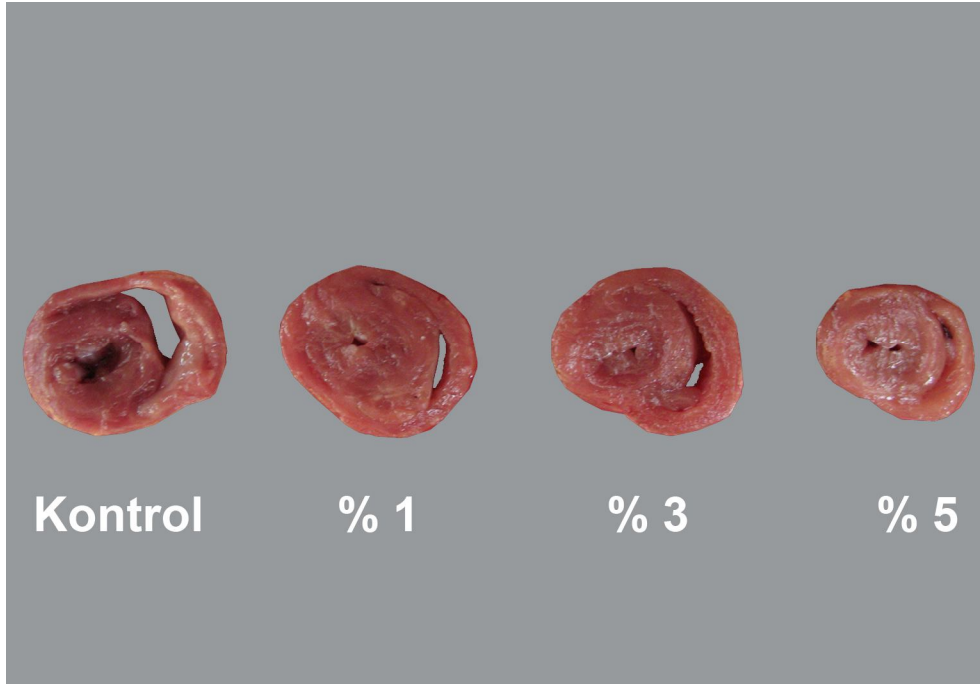
Şekil 13. Böbreklerin şişkin ve ödemli görünümü, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC).



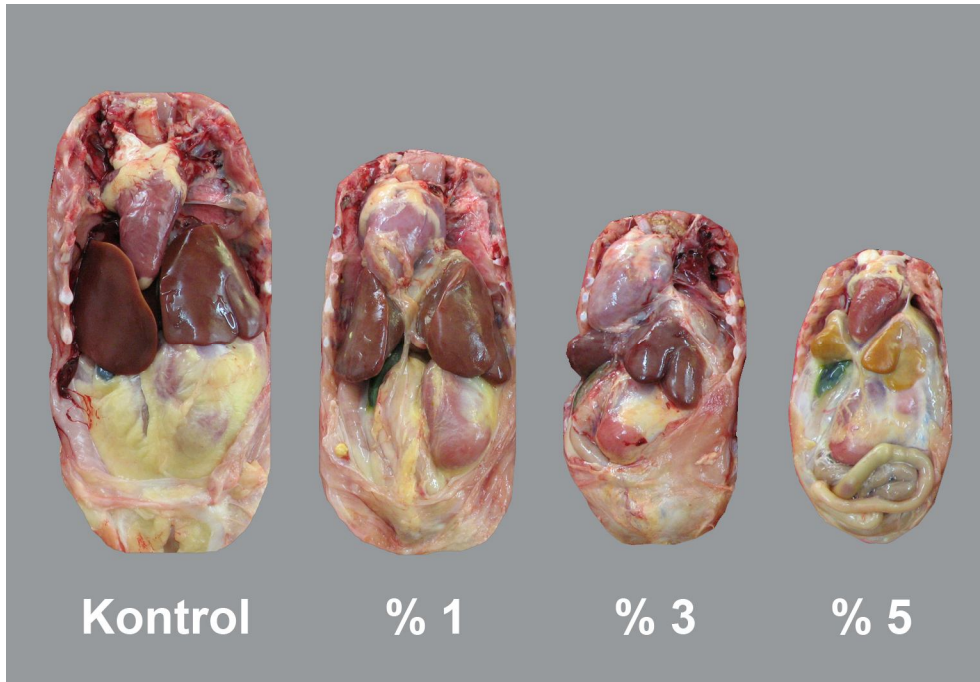
Şekil 14. Bezli mide serozasında ödem ve konjesyon ile kash mideye geçiş bölgesinde dilatasyon, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC).



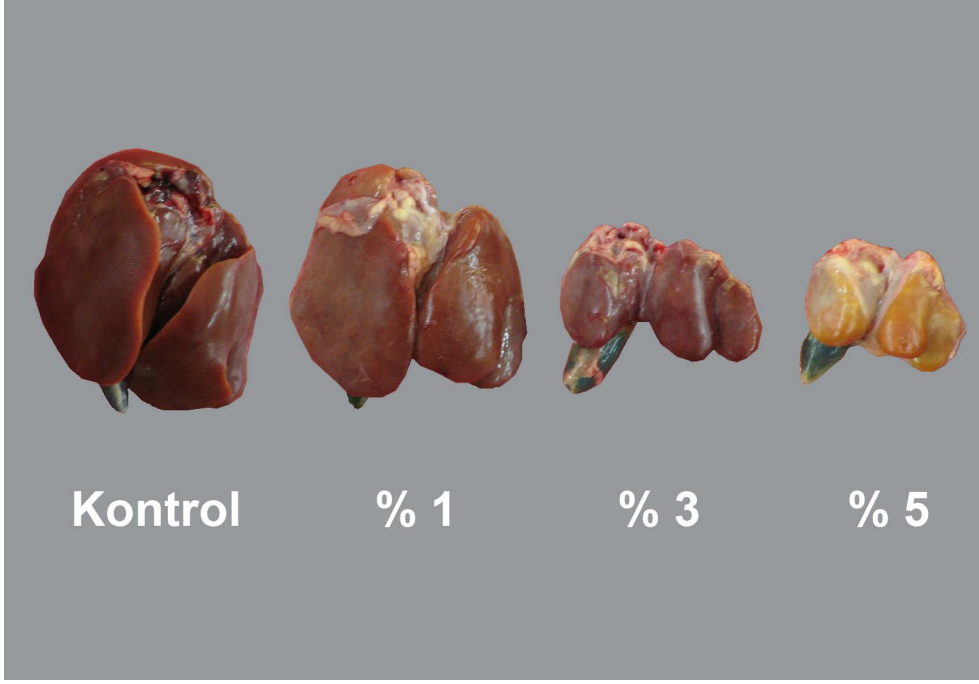
Şekil 15. Karaciğerde fibrozis, safra kesesi dilatasyonu ve dalakta büyüme, (Uzun Süreli Deneme, % 3'lik HC)



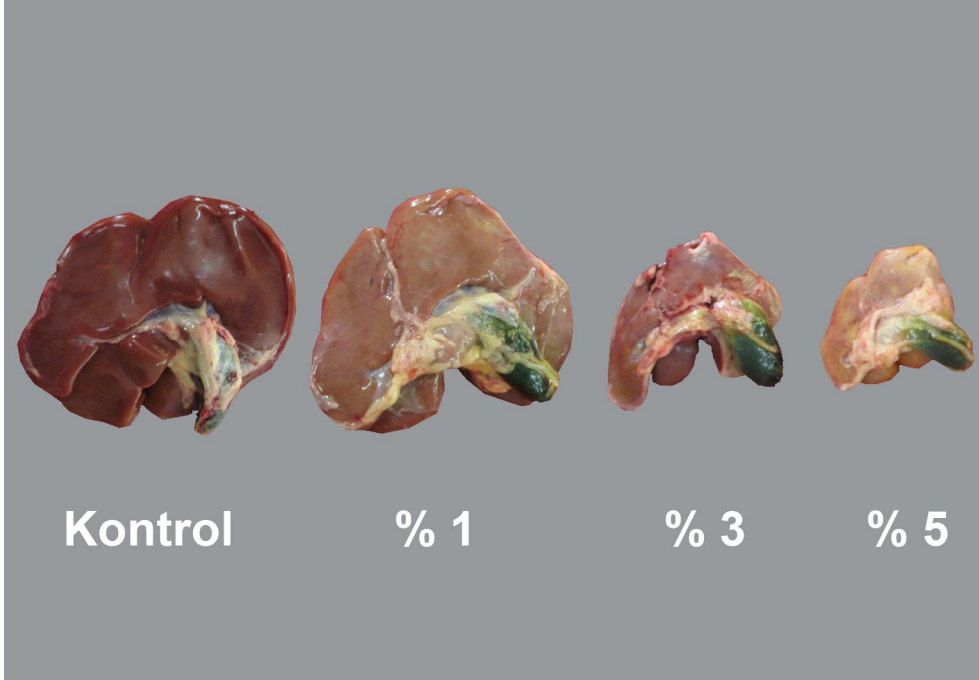
Şekil 16. Deneme gruplarında kalpte sağ ve sol ventriküler hipertrofi, (Uzun Süreli Deneme).



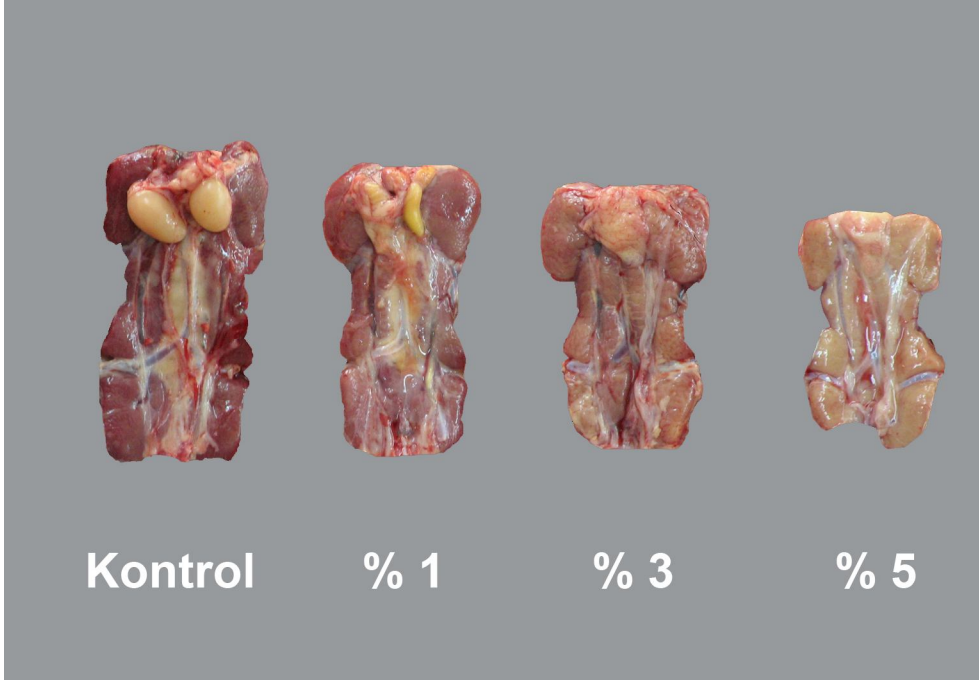
Şekil 17. Kontrol ve Deneme gruplarında organların morfolojik görünümü, (Uzun Süreli Deneme).



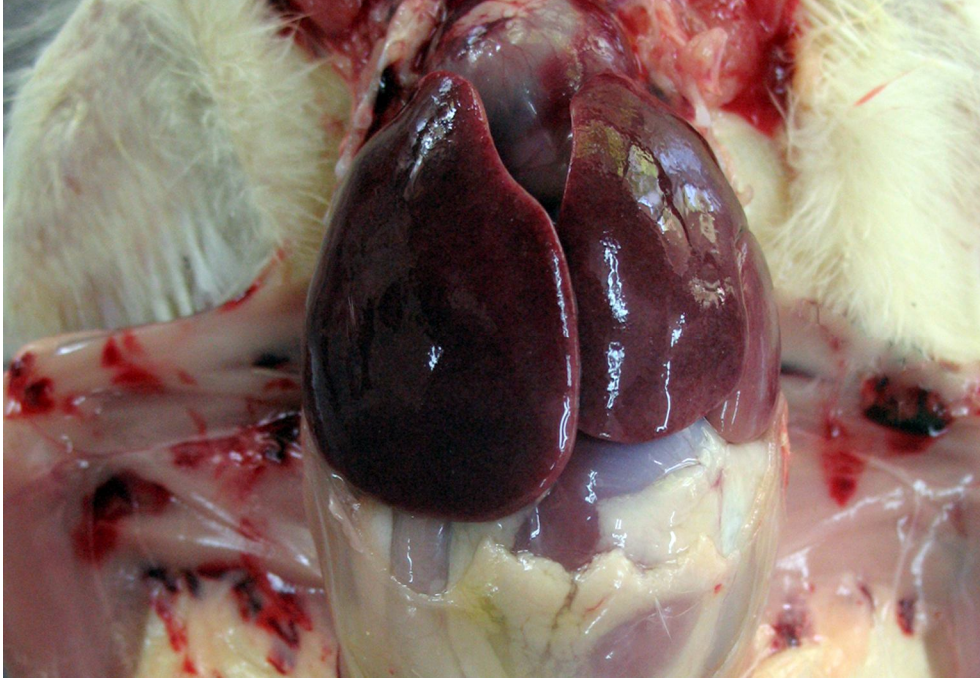
Şekil 18. Deneme gruplarında karaciğerde atrofi ve fibrozis, (Uzun Süreli Deneme).



Şekil 19. Deneme gruplarında safra kesesi dilatasyonu, (Uzun Süreli Deneme).



Şekil 20. Deneme gruplarında böbreklerde dejenerasyon, (Uzun Süreli Deneme).



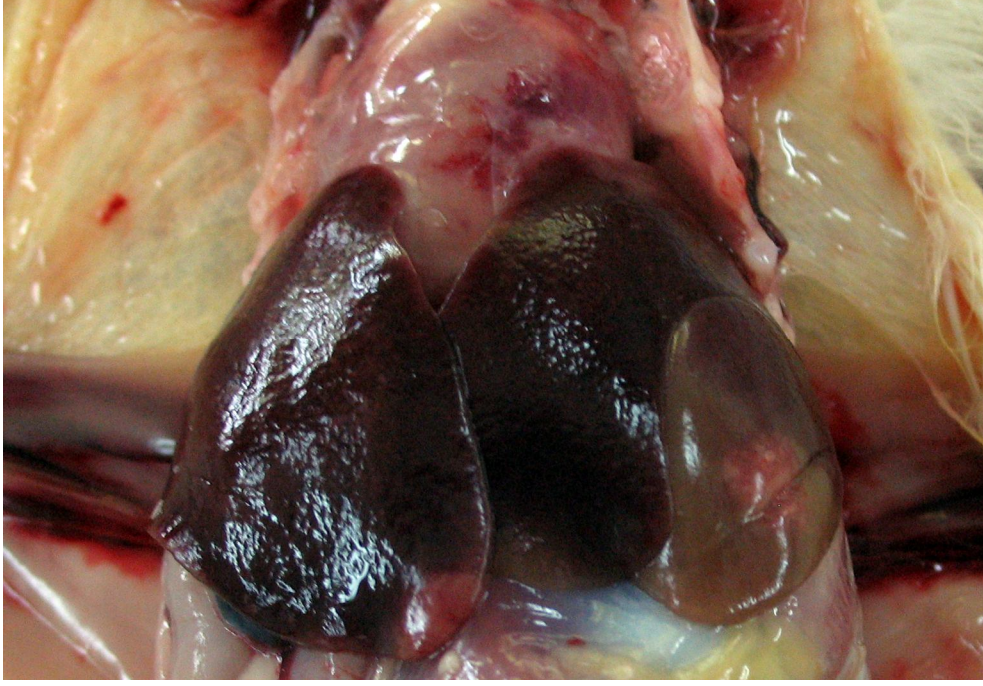
Şekil 21. But kaslarında ve karaciğerde hemoraji, (Kısa Süreli Deneme, % 20 HC).



Şekil 22. Deri altında hematoma, (Kısa Süreli Deneme, % 20 HC).



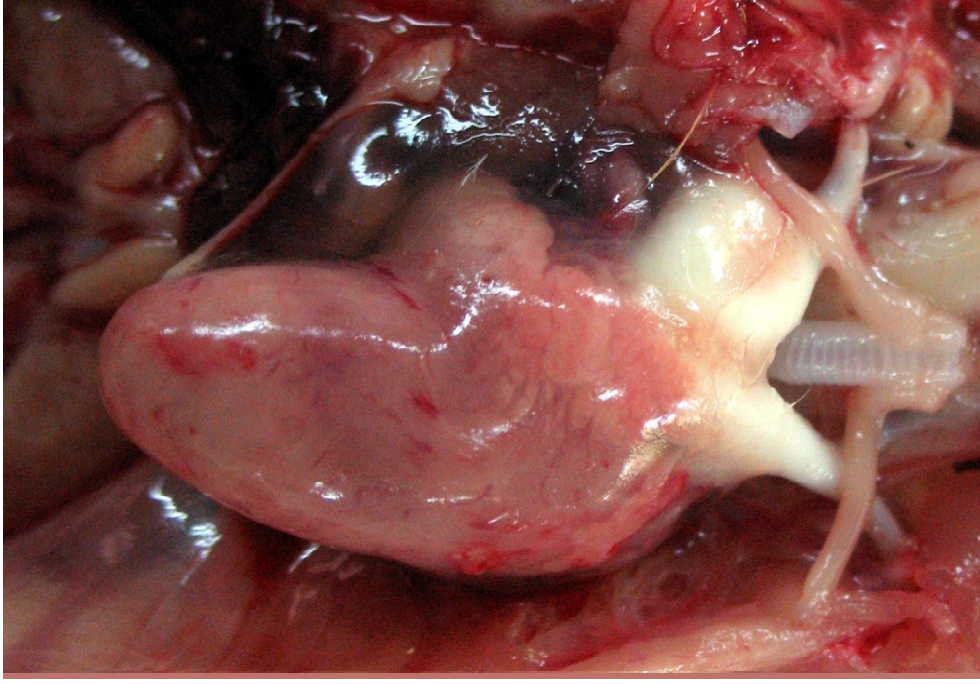
Şekil 23. Karaciğerde büyüme ve hemorajik nekroz, (Kısa Süreli Deneme, % 20 HC).



Şekil 24. Karaciğerde hemorajik nekroz ve epikardiyal hemoraji, (Kısa Süreli Deneme, % 20 HC).



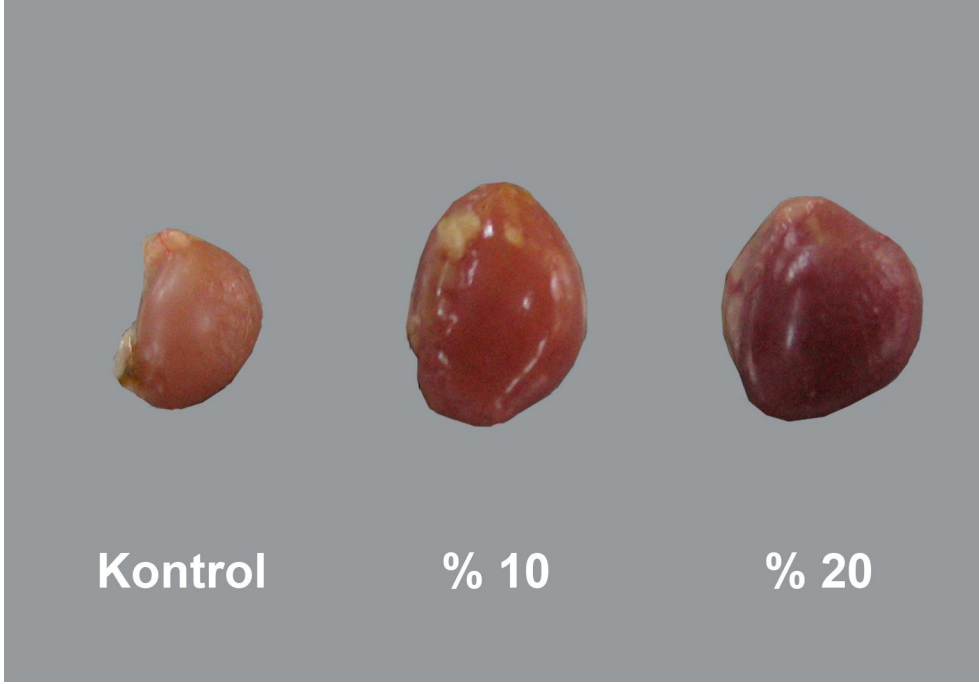
Şekil 25. Hemoperikardiyumun morfolojik görünümü, (Kısa Süreli Deneme, % 20 HC).



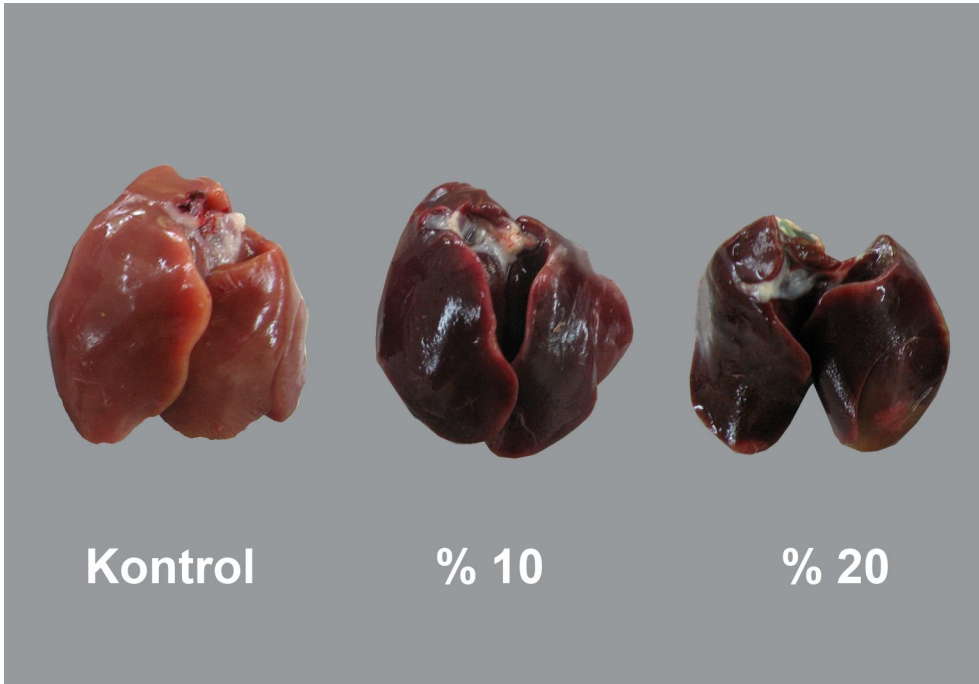
Şekil 26. Epikardiyal ödem ve hemoraji, (Kısa Süreli Deneme, % 20 HC).



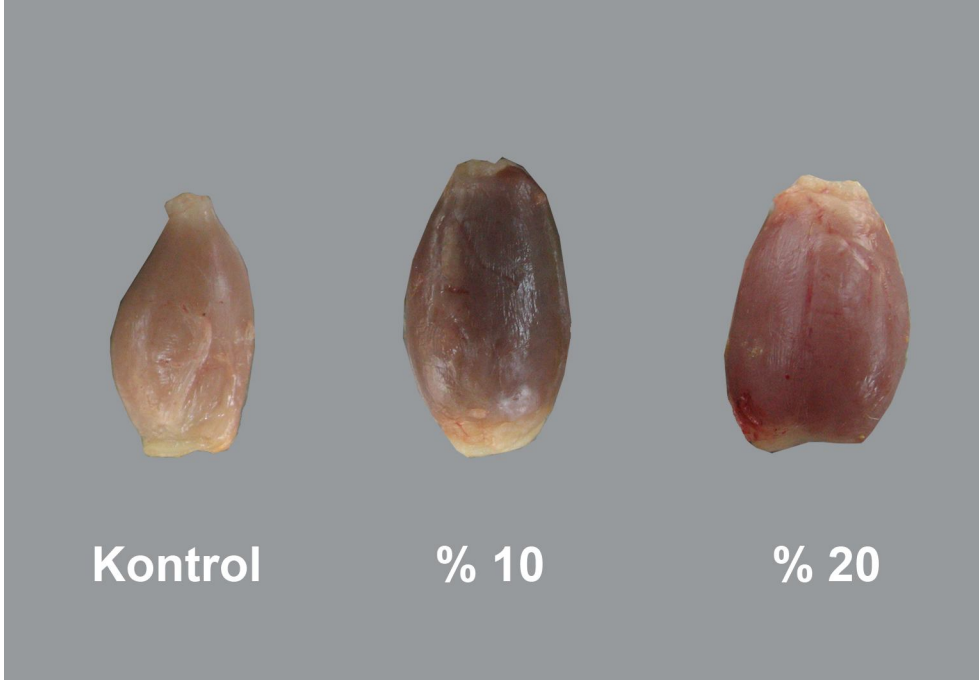
Şekil 27. Kalbin solgun görünümü, (Kısa Süreli Deneme, % 20 HC).



Şekil 28. Deneme gruplarında dalakta büyüme, (Kısa Süreli Deneme).



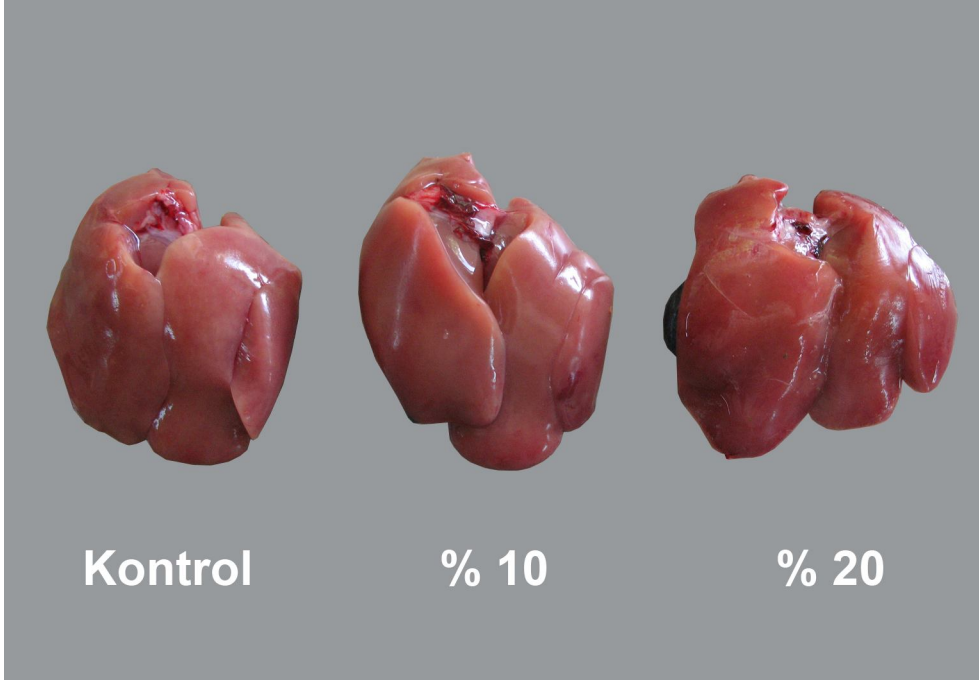
Şekil 29. Deneme gruplarında karaciğerde hemorajik nekroz, (Kısa süreli Deneme).



Şekil 30. Deneme gruplarında bezli midede ödem ve konjesyon, (Kısa Süreli Deneme).



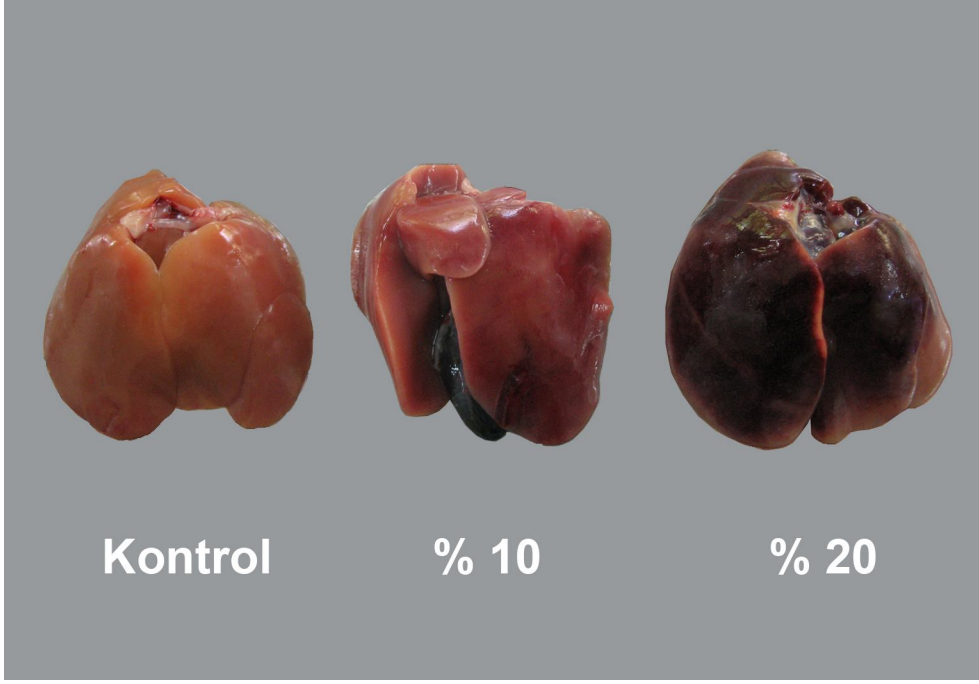
Şekil 31. Deneme gruplarında böbrekte şişkinlik ve dejenerasyon, (Kısa Süreli Deneme).



Şekil 32. Altıncı saatte kontrol ve deneme gruplarında karaciğerin görünümü, (Saatli Deneme).



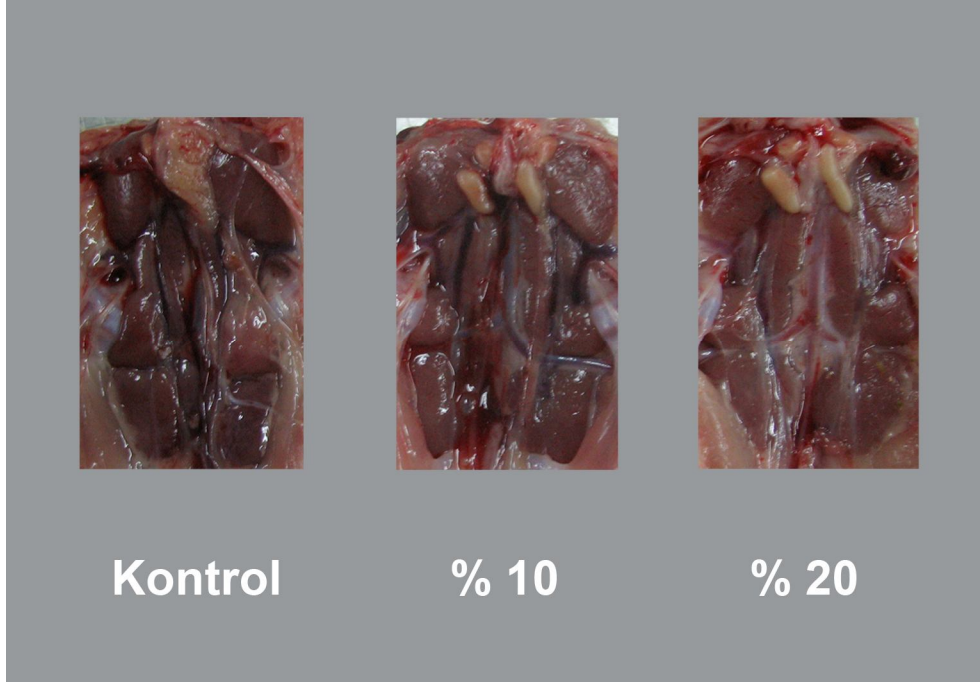
Şekil 33. Onikinci saatte kontrol ve deneme gruplarında karaciğerin görünümü, (Saatli Deneme).



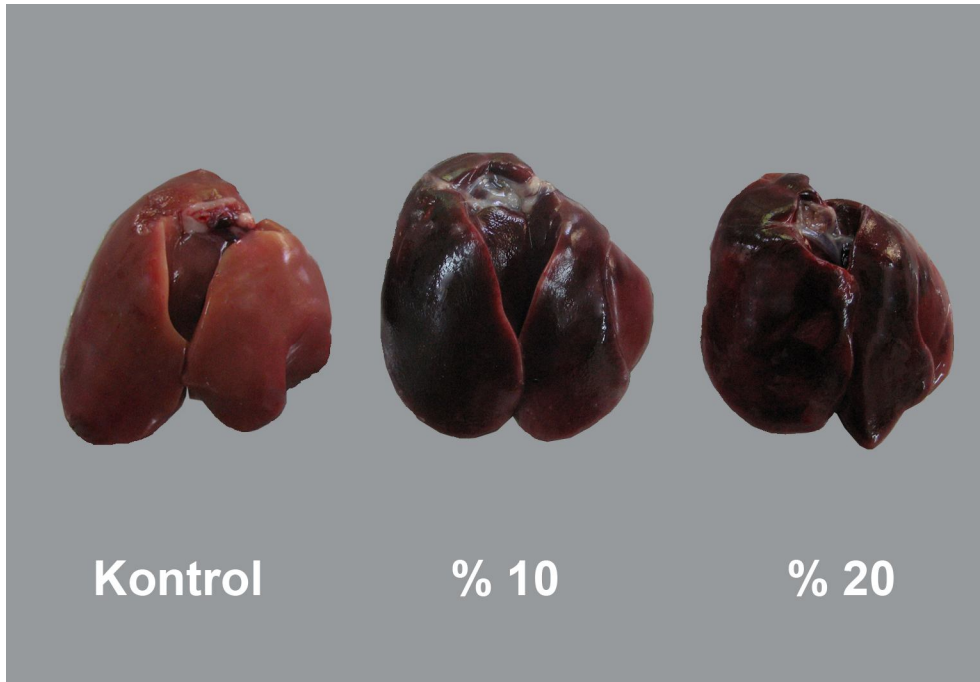
Şekil 34. Yirmidördüncü saatte kontrol ve deneme gruplarında karaciğerin görünümü, (Saatli Deneme).



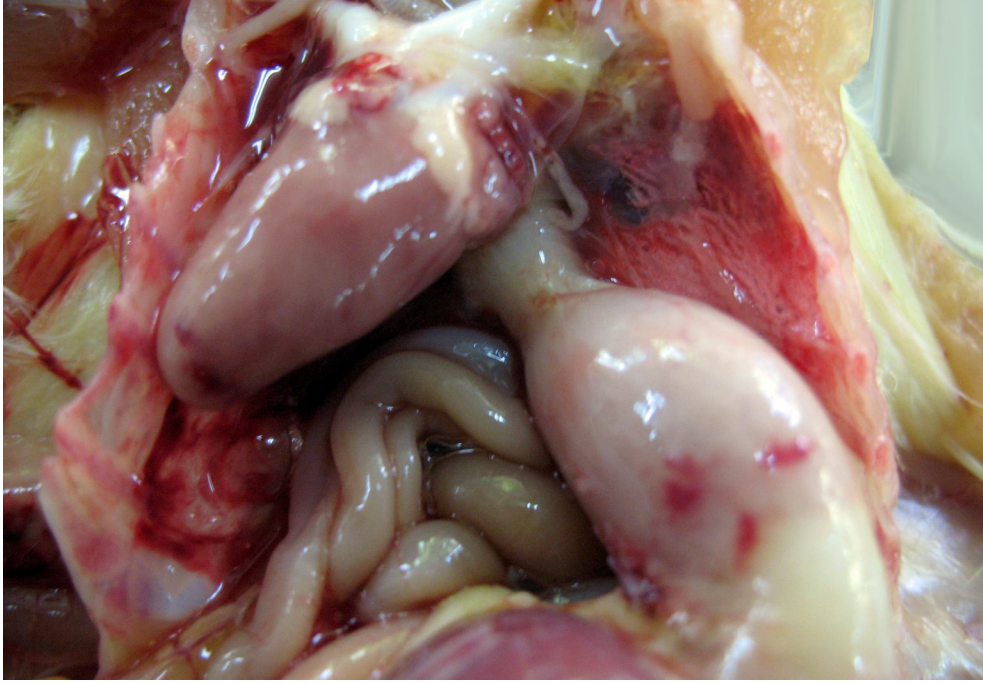
Şekil 35. Otuzaltıncı saatte kontrol ve deneme gruplarında karaciğerin görünümü, (Saatli Deneme).



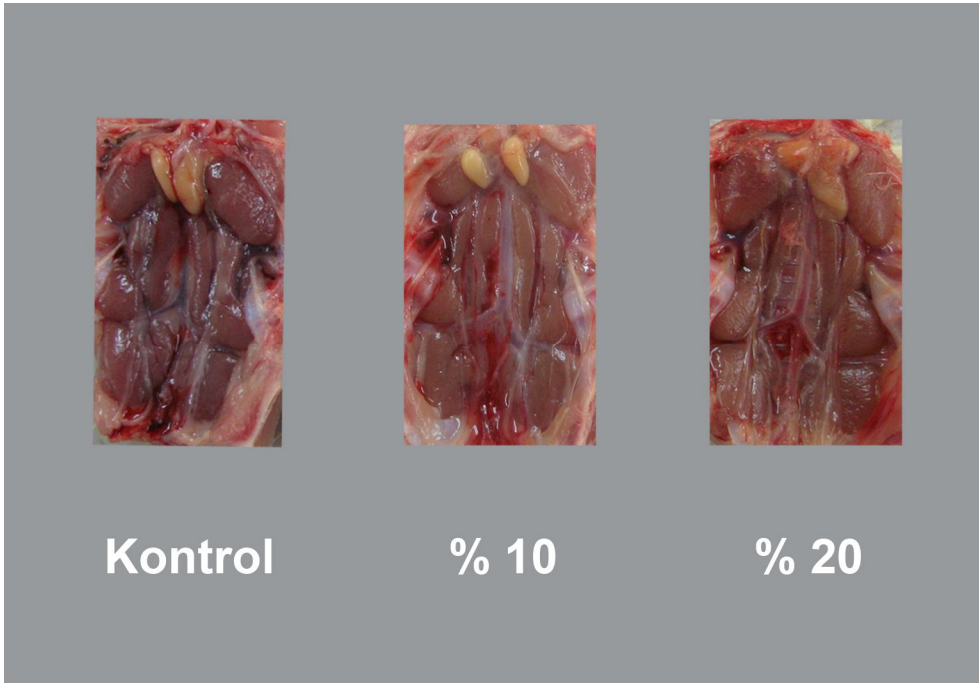
Şekil 36. Otuzaltıncı saatte kontrol ve deneme gruplarında böbreğin görünümü, (Saatli Deneme).



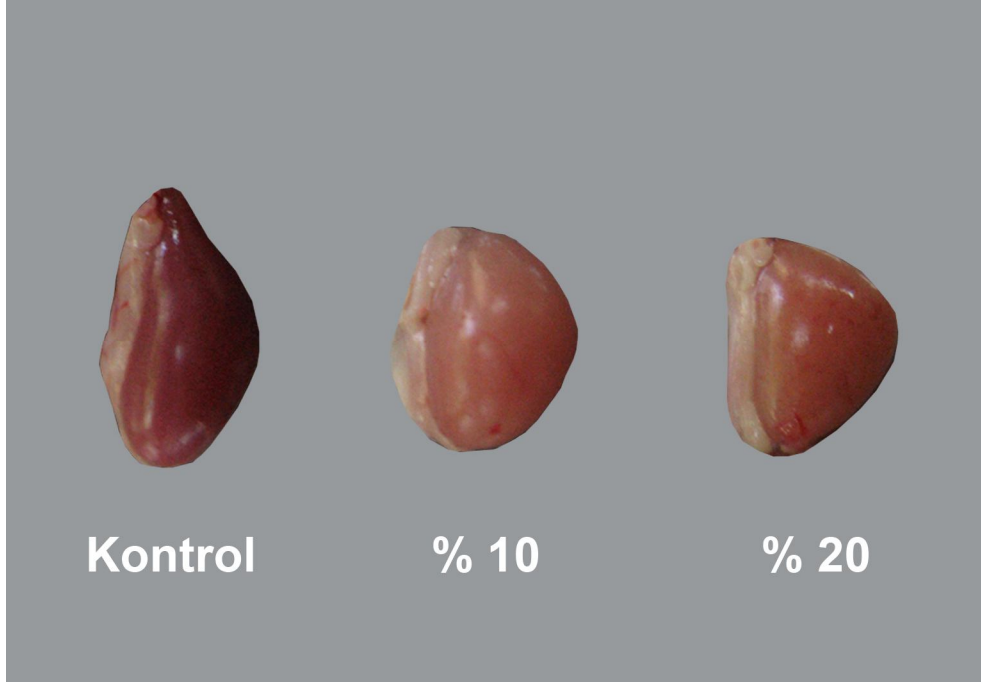
Şekil 37. Kırksekizinci saatte deneme gruplarında karaciğerde hemorajik nekroz, (Saatli Deneme).



Şekil 38. Bezli mide serozasında ve epikardiyumda hemoraji, 48. Saat, (Saatli Deneme).



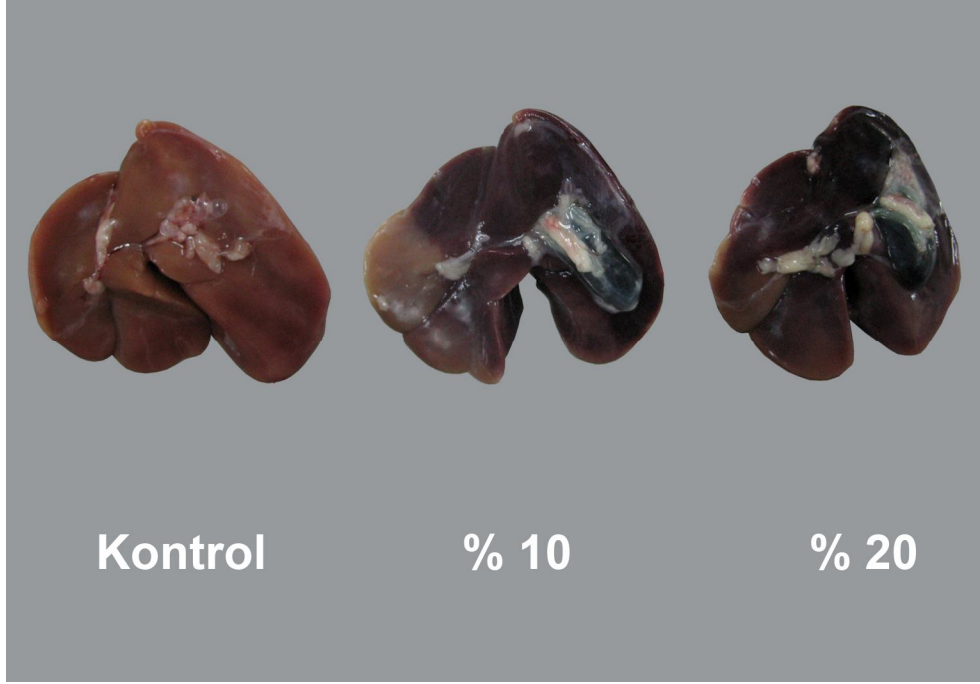
Şekil 39. Kırksekizinci saatte deneme gruplarında böbreklerde dejenerasyon, (Saatli Deneme).



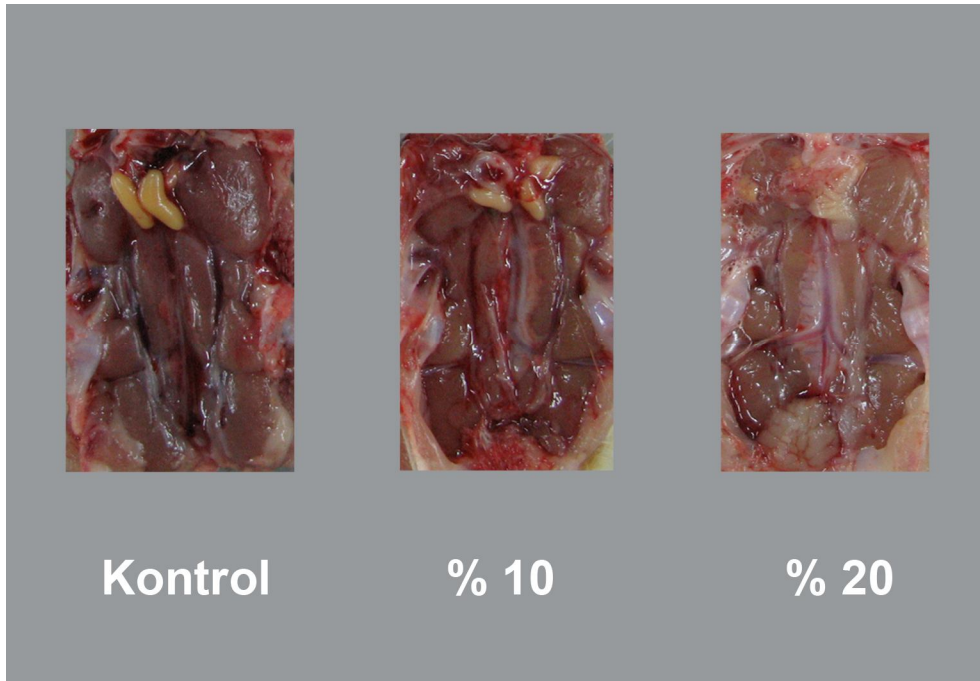
Şekil 40. Kırksekizinci saatte kontrol ve deneme gruplarında dalağın görünümü, (Saatli Deneme).



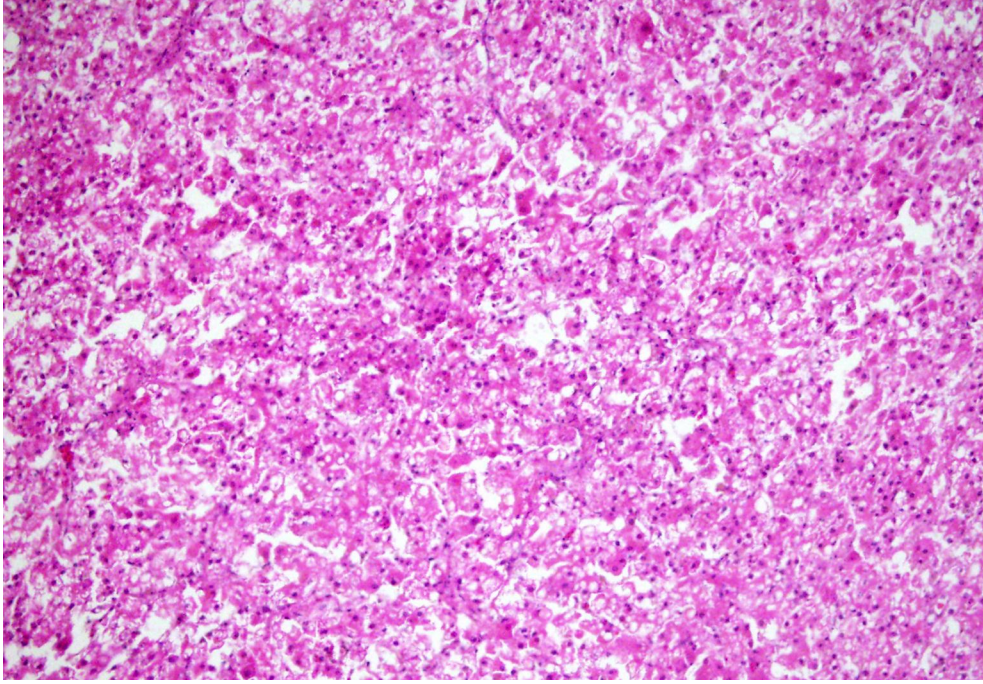
Şekil 41. Altmışıncı saatte deneme gruplarında karaciğerde şiddetli hemorajik nekroz, (Saatli Deneme).



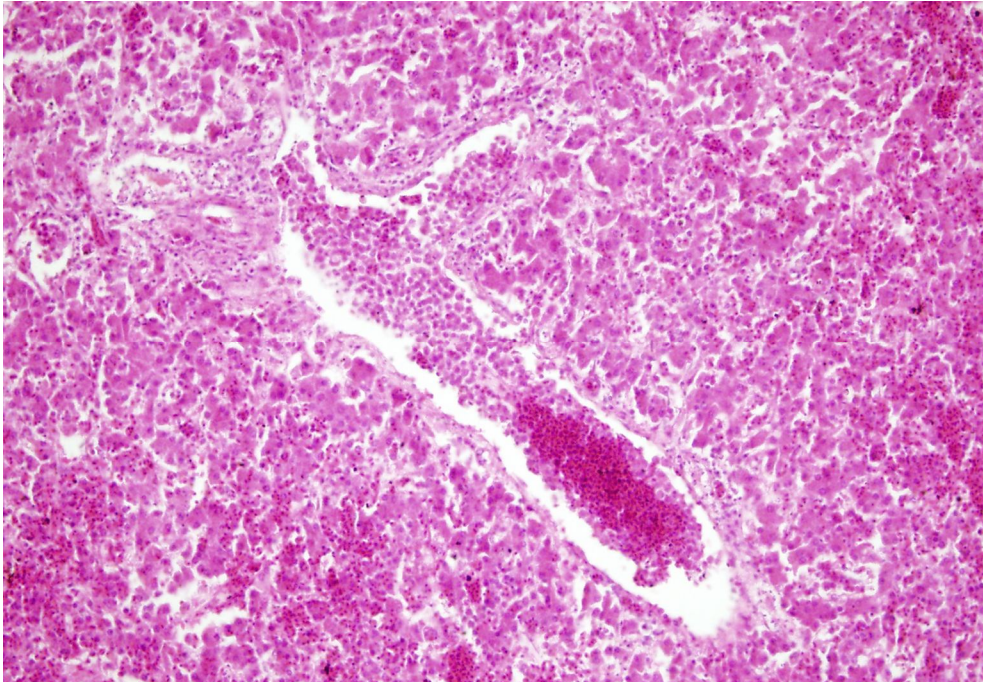
Şekil 42. Deneme gruplarında karaciğerin visseral yüzünde hemorajik nekroz, 60. Saat, (Saatli Deneme).



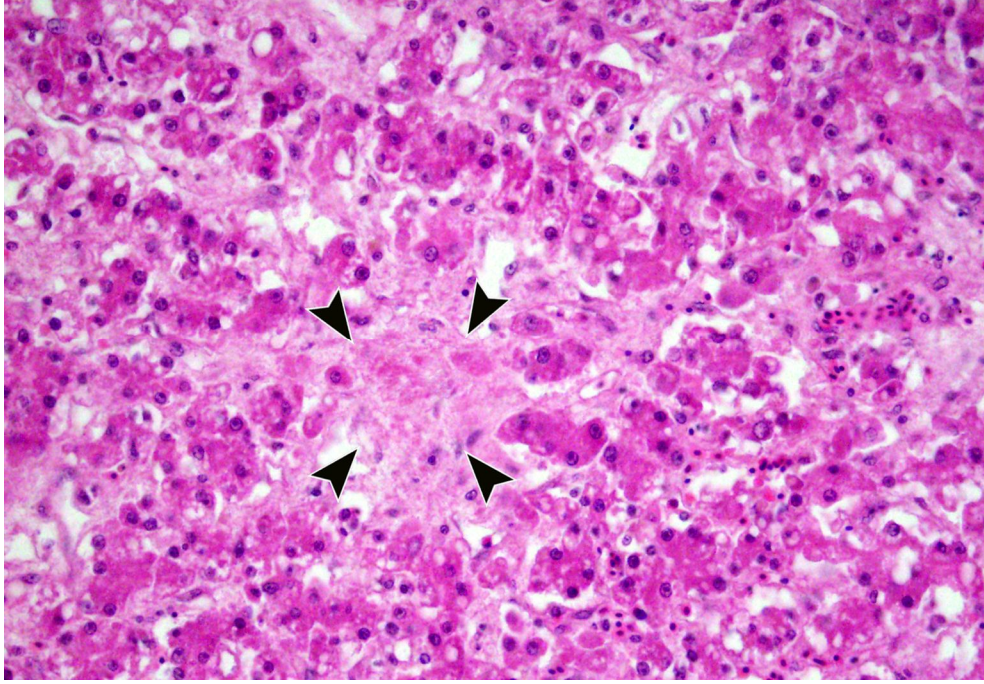
Şekil 43. Altmışıncı saatte deneme gruplarında böbrekte dejenerasyon, (Saatli Deneme).



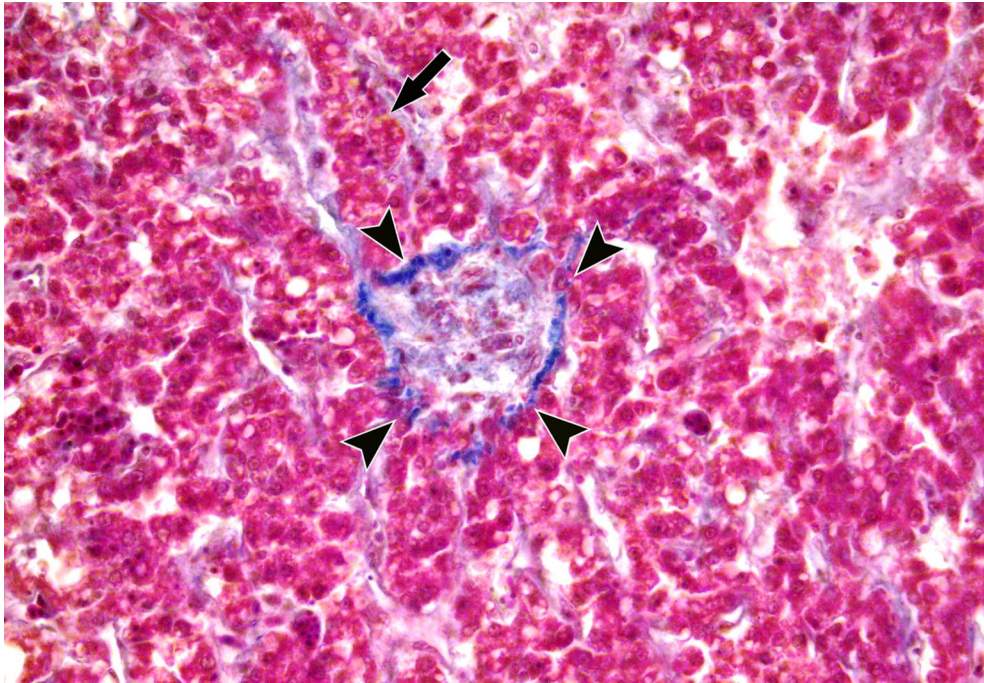
Şekil 46. Karaciğerde masif nekroz, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.



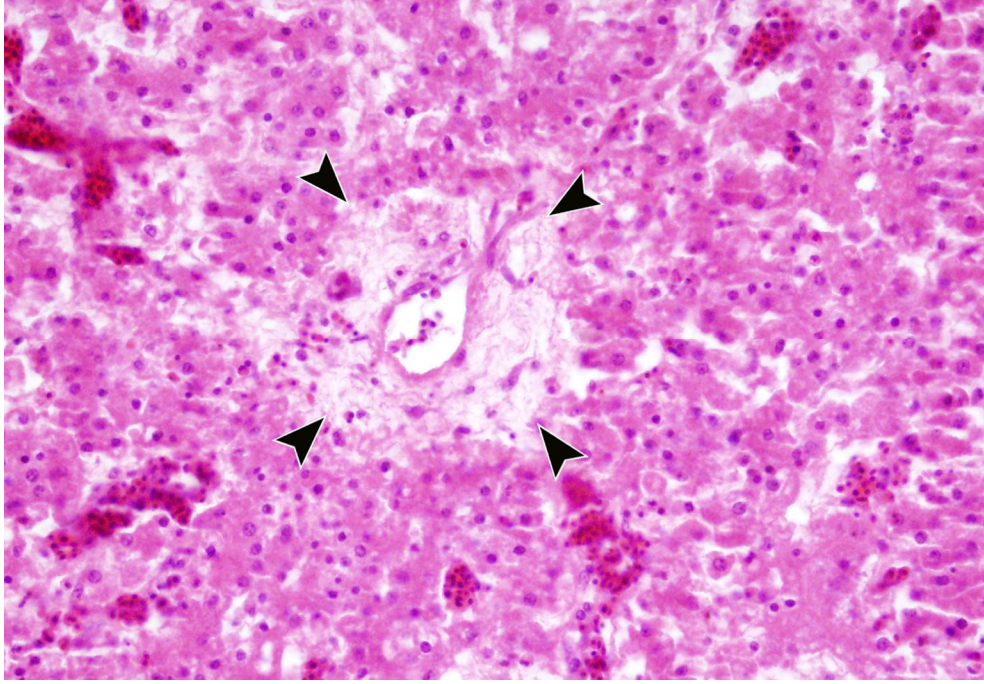
Şekil 47. Karaciğerde hemoraji, masif nekroz ve vena porta lümeninde nekrotik hepatositler, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.



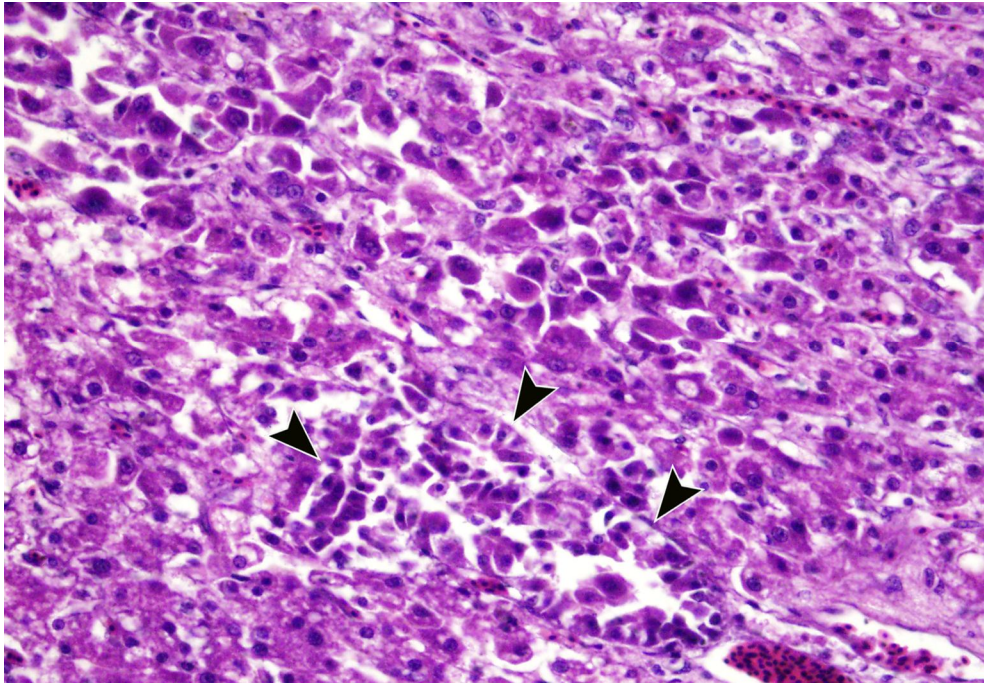
Şekil 48. Karaciğerde periasiner fibrozis ve tam şekillenmiş veno-oklüzyon (ok başları), (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 40.



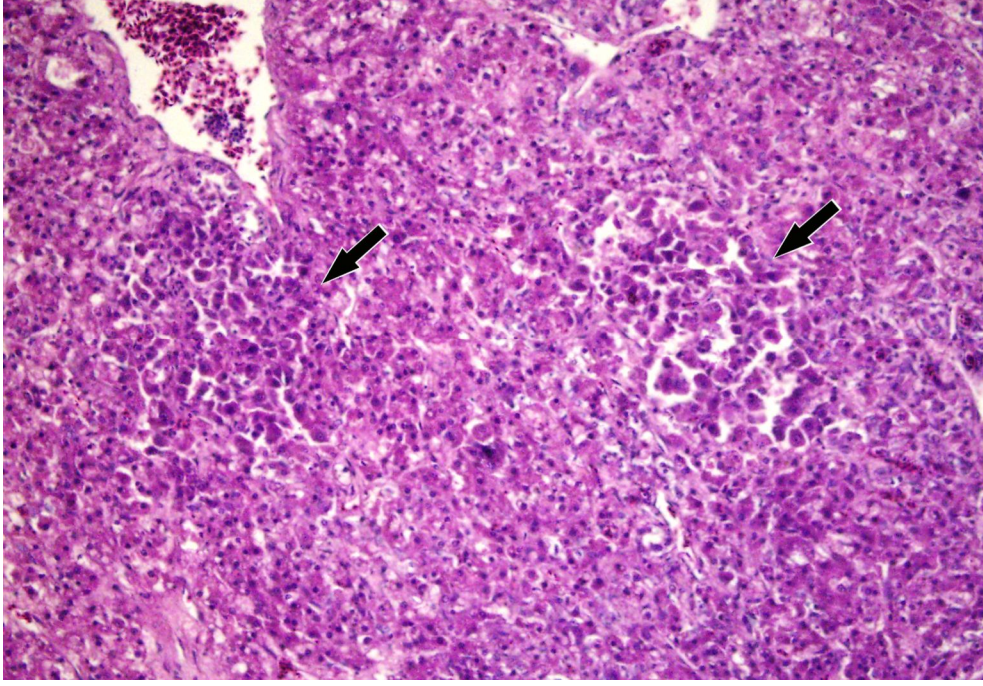
Şekil 49. Karaciğerde tam olarak şekillenmiş veno-oklüzyon (ok başları) ve safra pigment birikimi (ok), (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), MTC x 40.



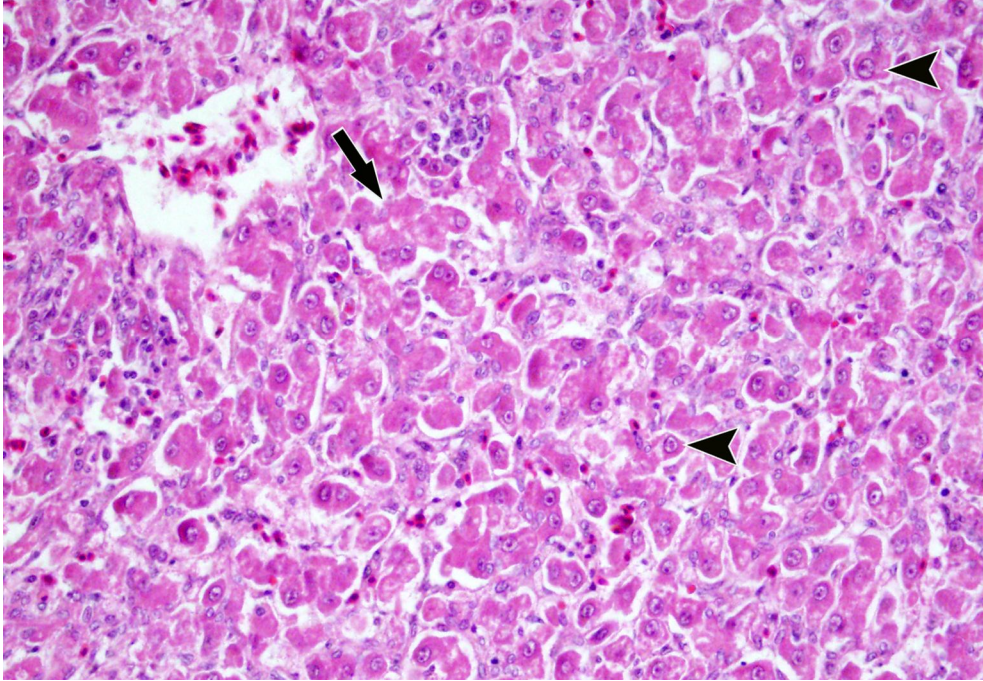
**Şekil 50. Karaciğerde kısmi veno-oklüzyon ve periasiner ödem (ok başları),
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 40.**



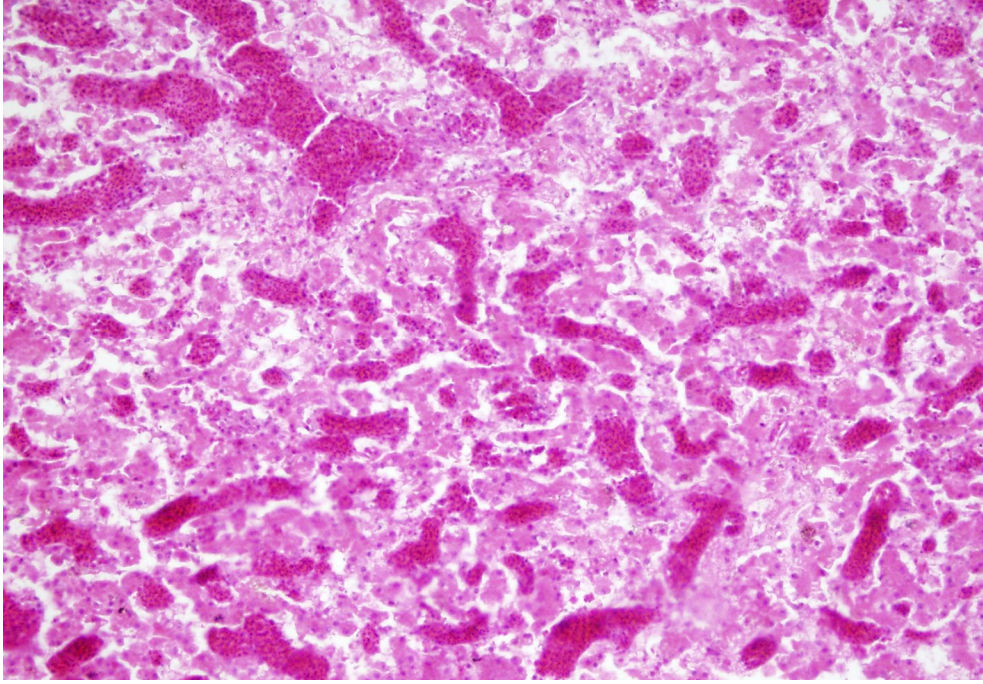
**Şekil 51. Hepatositlerin asinüs formasyonları (ok başları),
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 40.**



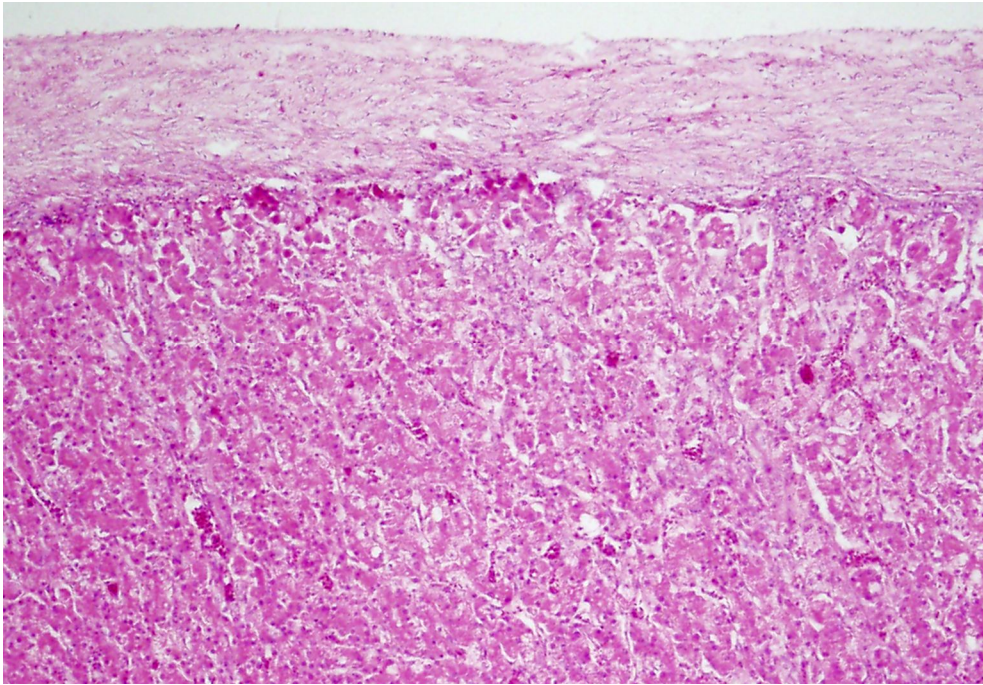
Şekil 52. Karaciğerde erken rejeneratif nodül formasyonları (oklar), (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.



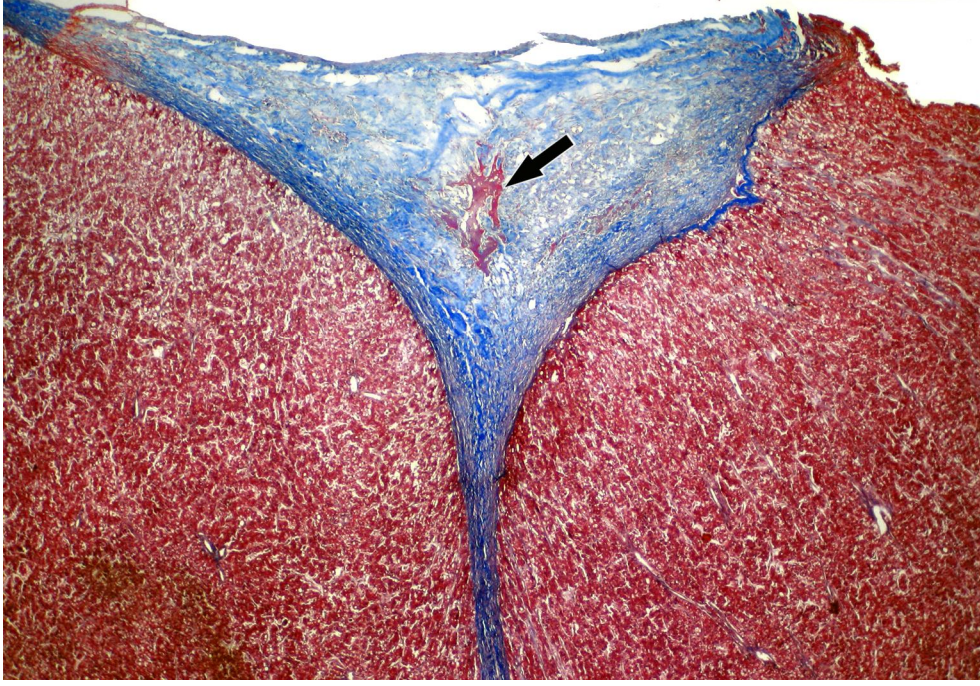
Şekil 53. Hepatositlerde karyomegali (ok başları) ve nekrotik değişimler (ok), (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 40.



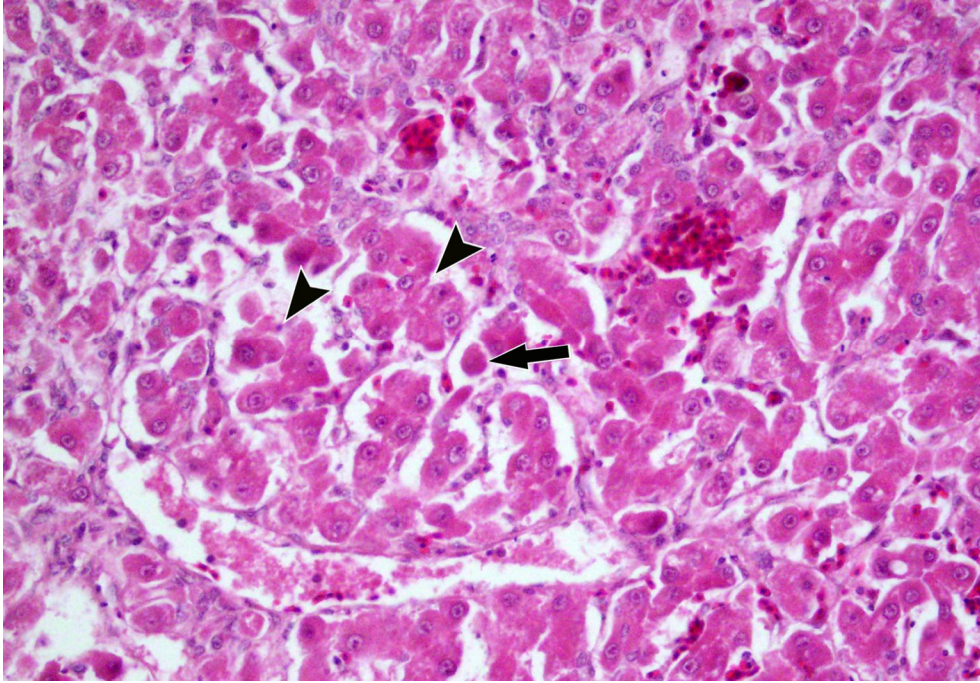
**Şekil 54. Karaciğerde sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon,
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.**



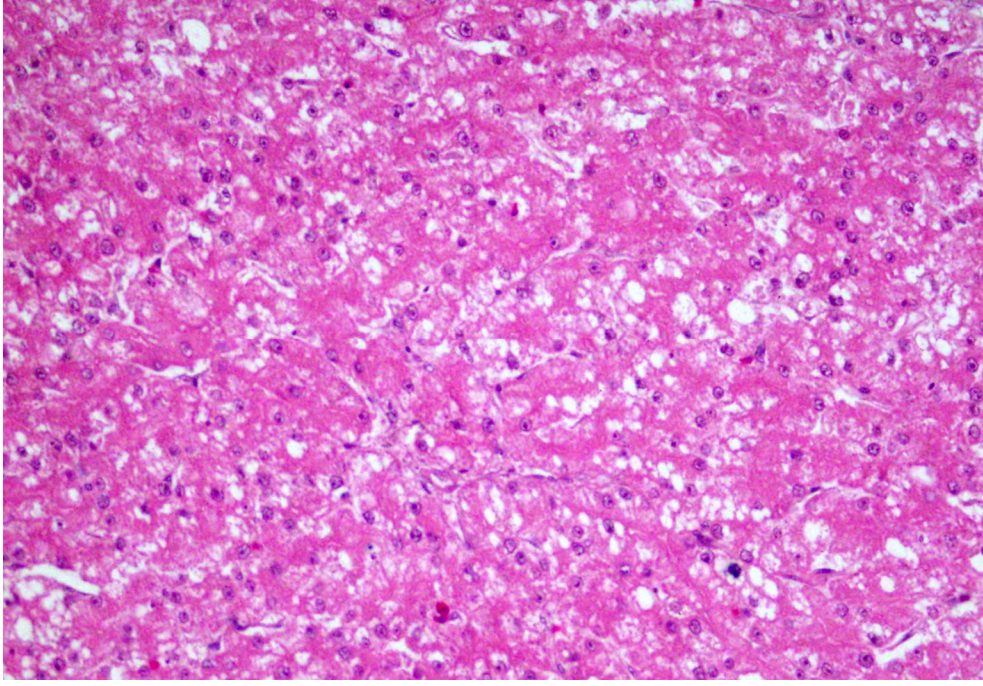
Şekil 55. Karaciğerde kapsüler fibrozis, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 10.



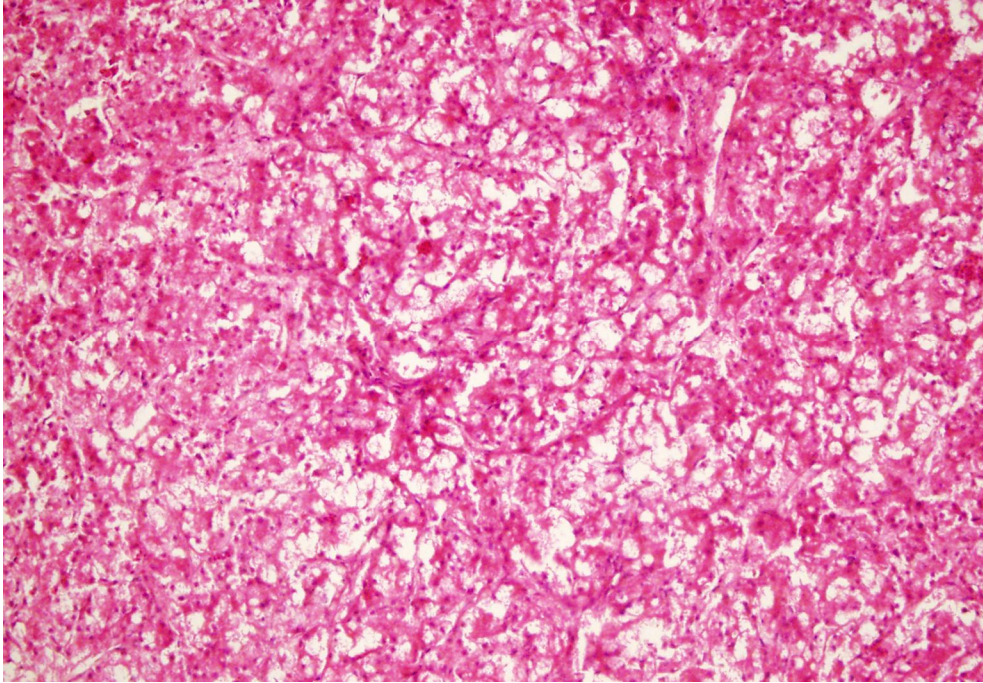
Şekil 56. Karaciğerde kapsüler fibrozis ve kondroid metaplazi (ok),
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), MTC x 4.



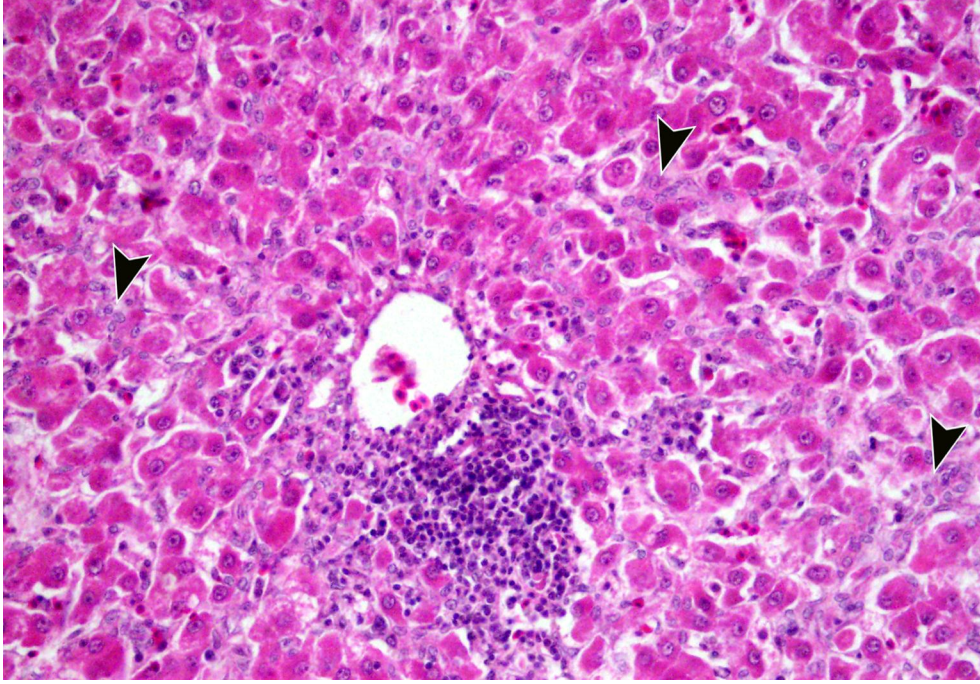
Şekil 57. Hepatositlerde asinüs formasyonları (ok başları), karyomegali ve apoptotik cisimcik (ok), (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 40.



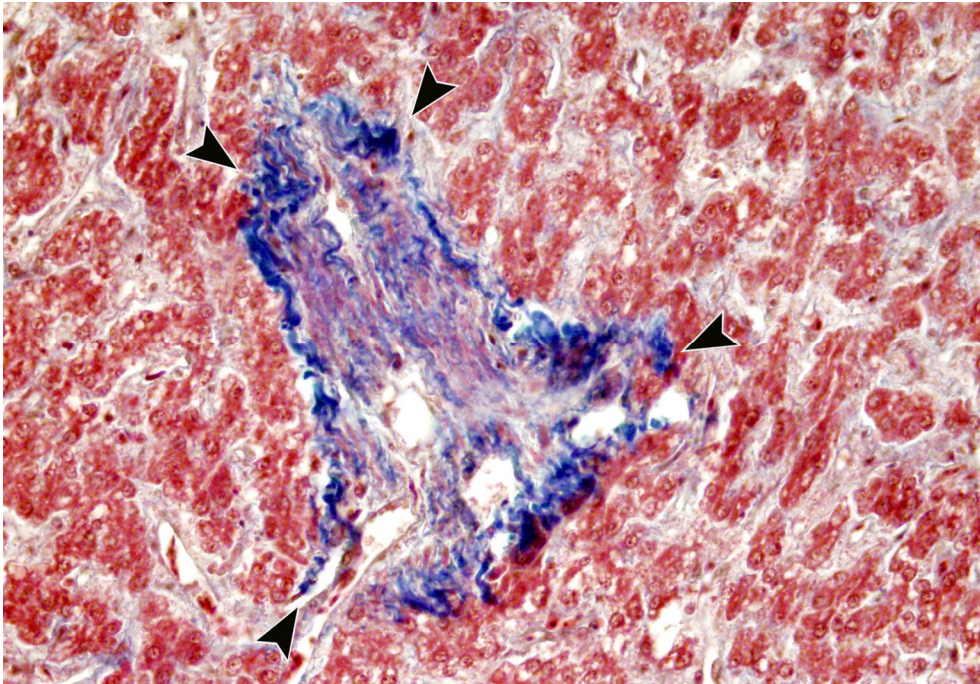
Şekil 58. Hepatositlerde makroveziküler yağ dejenerasyonu, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.



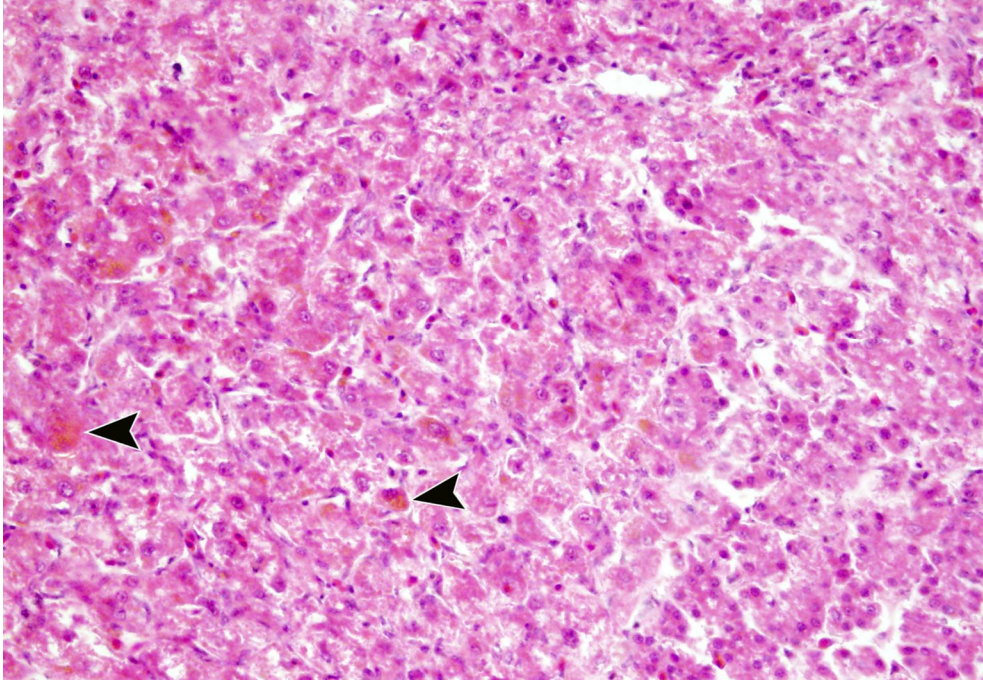
Şekil 59. Hepatositlerde balonumsu dejenerasyon, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 10.



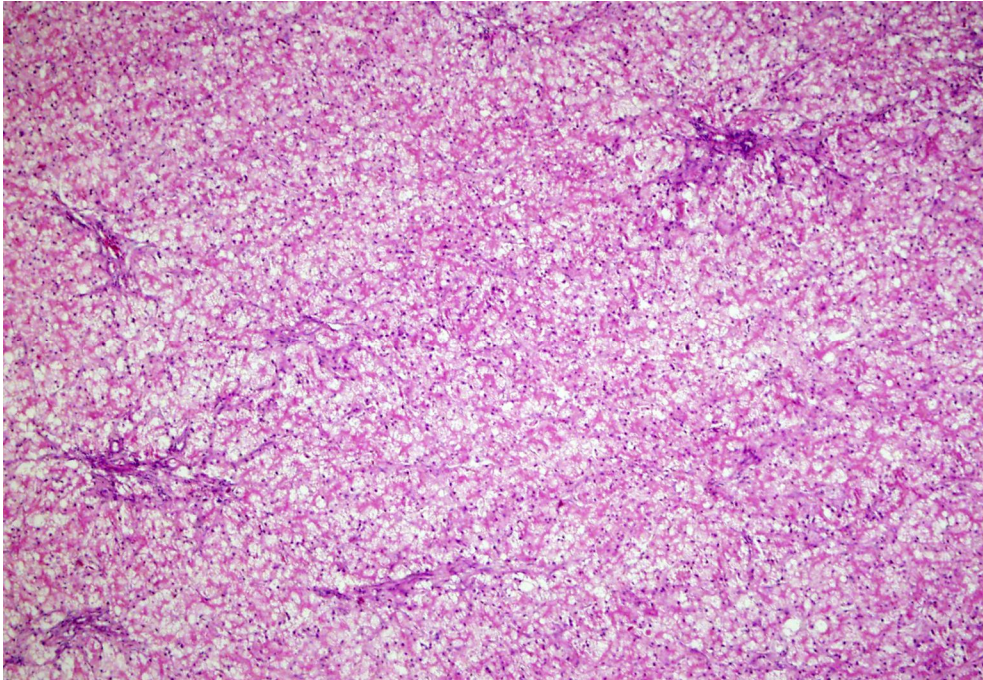
Şekil 60. Periportal bölgede mononükleer hücre infiltrasyonları ve oval hücre proliferasyonları (ok başları), (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 40.



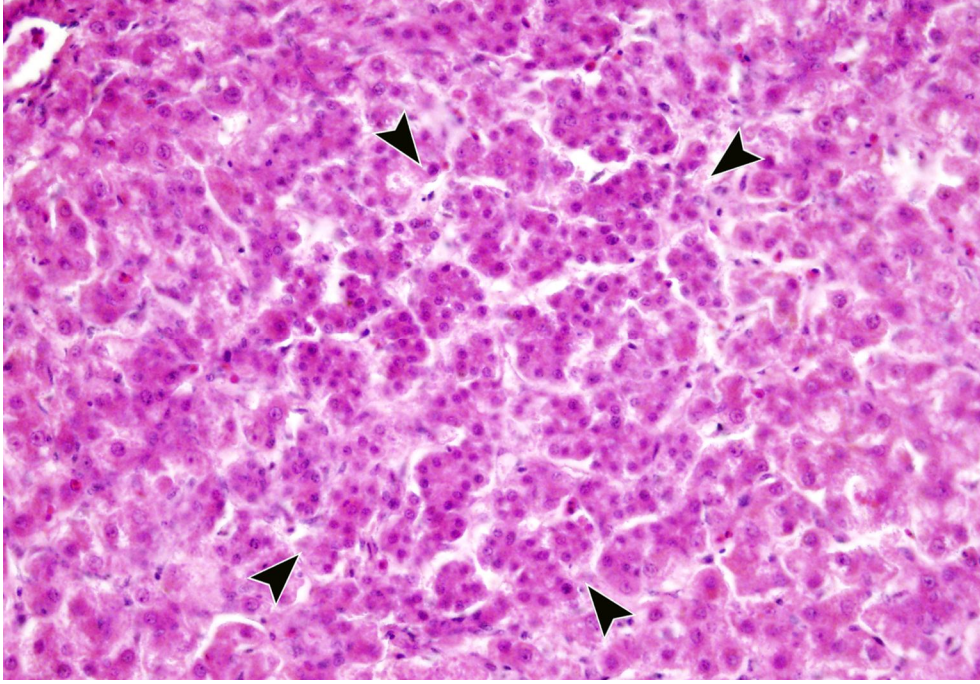
Şekil 61. Karaciğerde kısmi veno-oklüzyon (ok başları) , (Uzun Süreli Deneme, % 3'lük HC), MTC x 20.



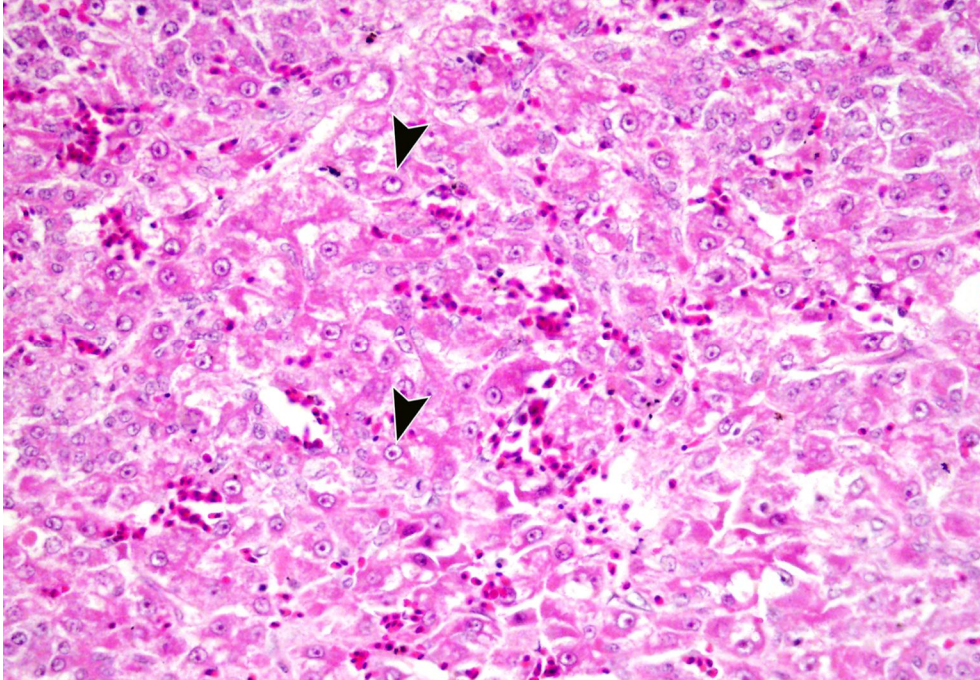
Şekil 62. Hepatositlerde intraselüler ve ekstraselüler safra pigment birikimi (ok başları), (Uzun Süreli Deneme, % 3'lük *HC*), H&E x 20.



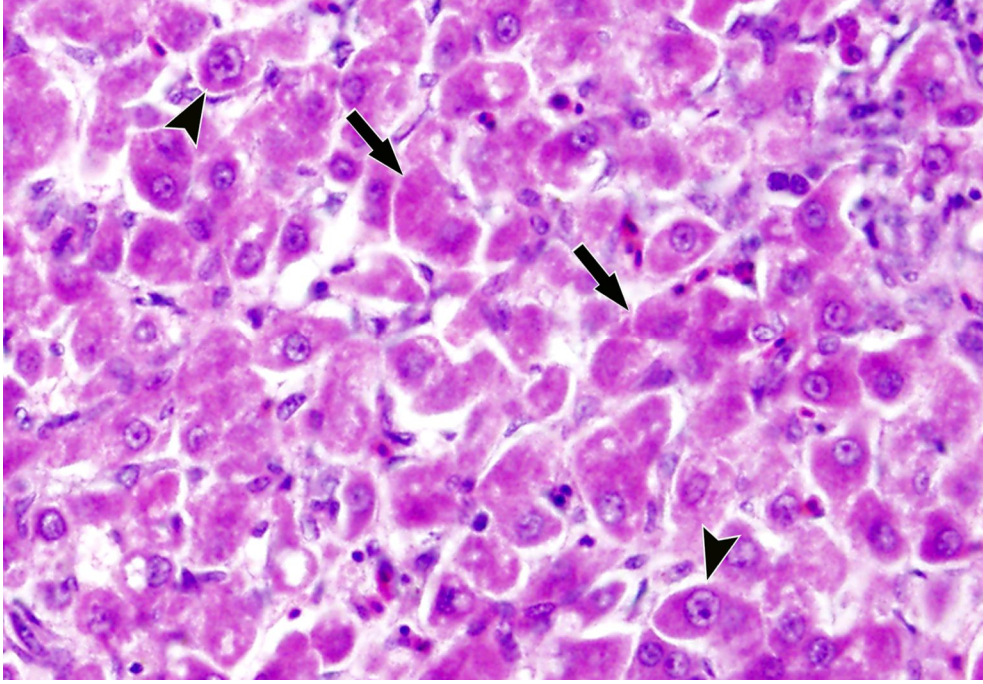
Şekil 63. Hepatositlerde hidropik dejenerasyon, (Uzun Süreli Deneme, % 3'lük *HC*), H&E x 4.



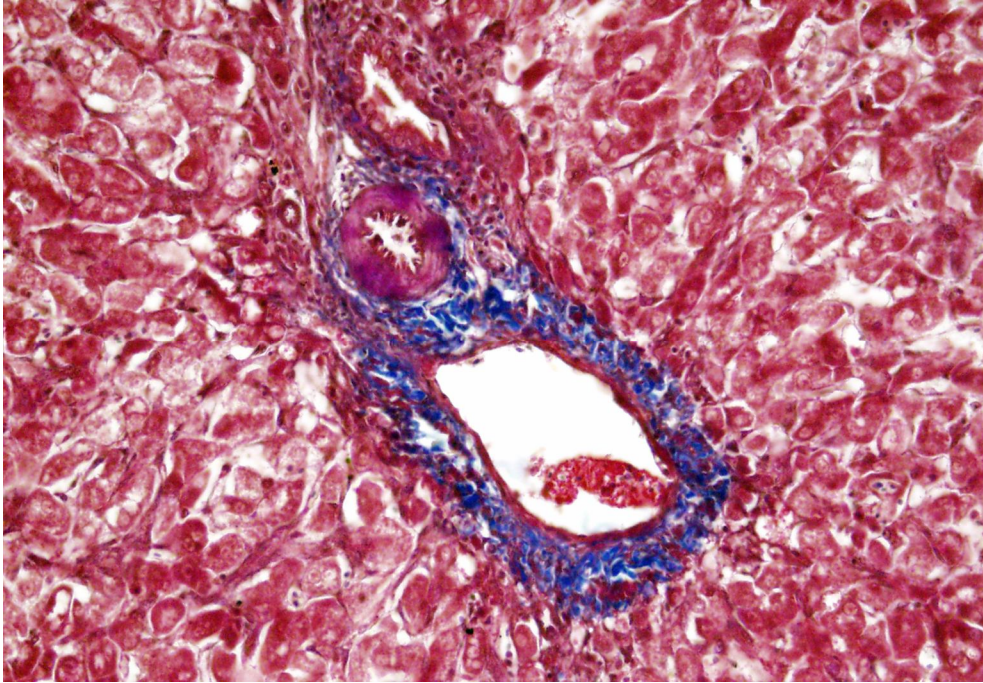
Şekil 64. Hepatositlerde asinüs formasyonları ve erken rejeneratif nodül (ok başları), (Uzun Süreli Deneme, % 3'lük HC), H&E x 20.



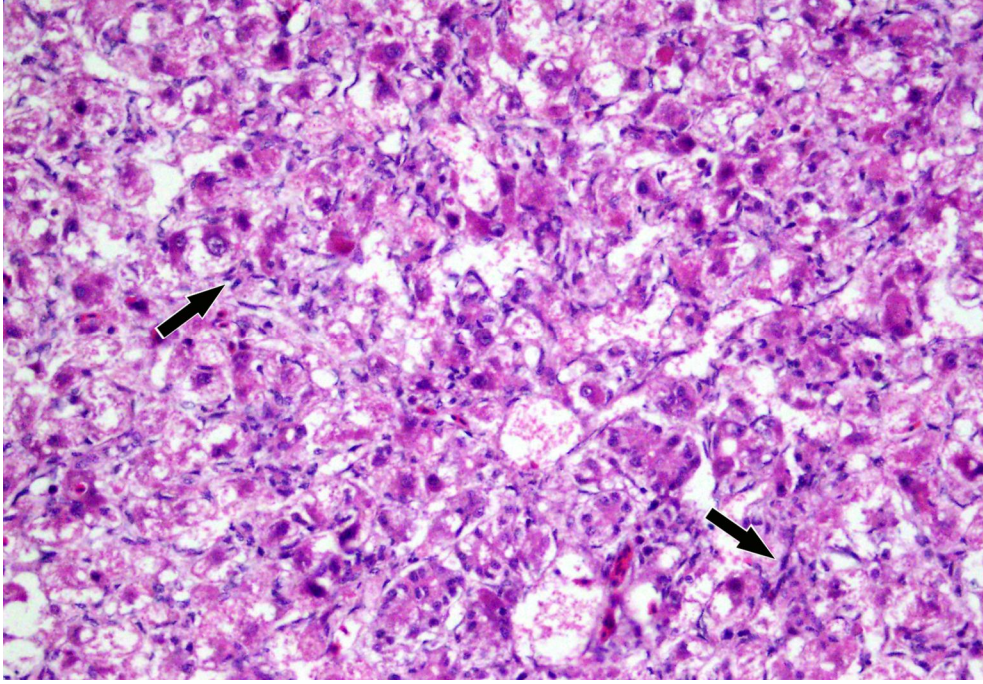
Şekil 65. Hepatositlerde karyomegali (ok başları) ve sinüzoidal konjesyon, (Uzun Süreli Deneme, % 3'lük HC), H&E x 20.



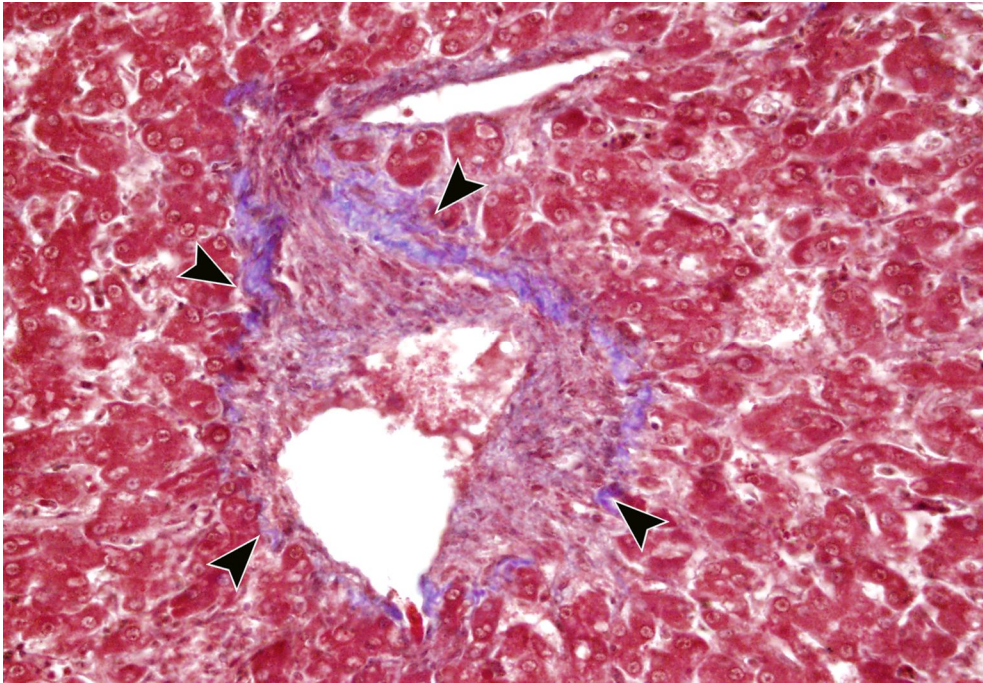
Şekil 66. Hepatositlerde karyomegali (ok başları) ve nekrotik değişimler (oklar), (Uzun Süreli Deneme, % 1'lik HC), MTC x 100.



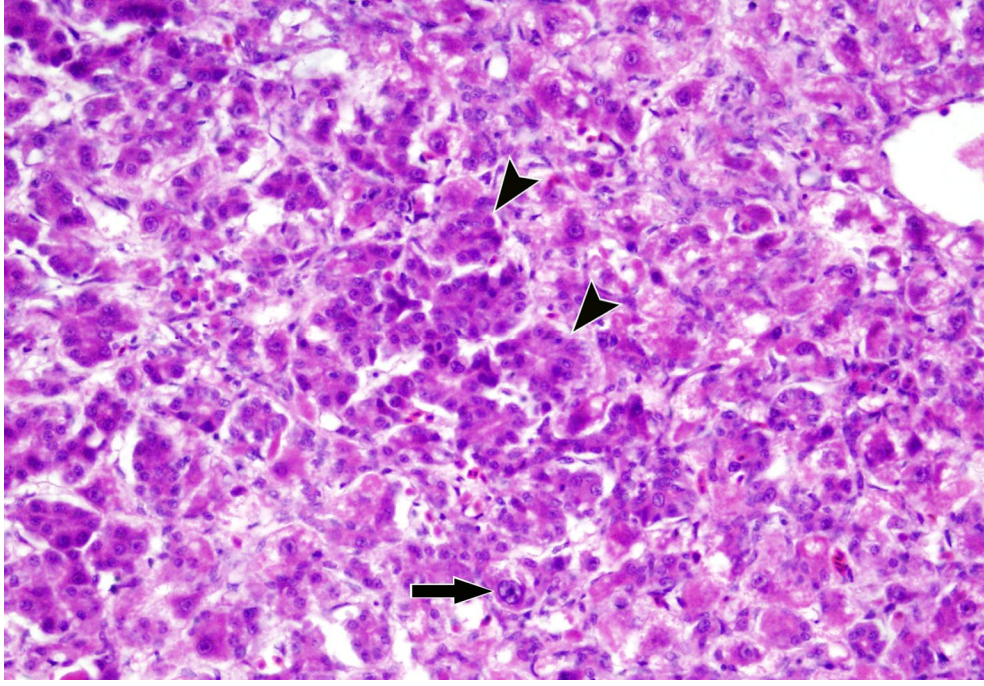
Şekil 67. Periportal bölgede fibrozis, (Uzun Süreli Deneme, % 1'lik HC), MTC x 40.



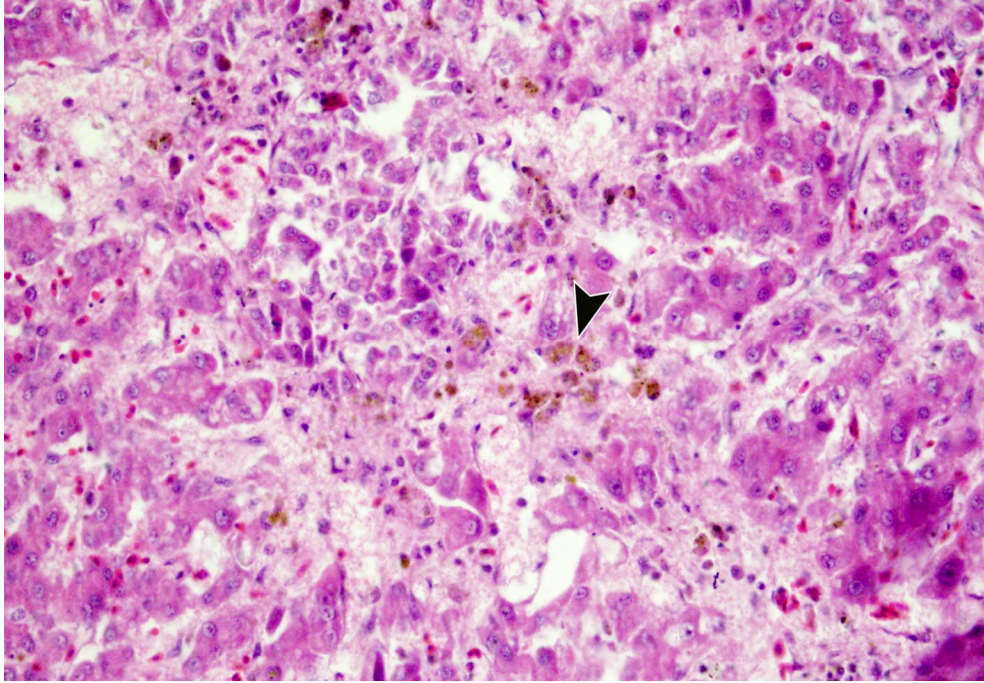
**Şekil 68. Karaciğerde Kupffer hücre aktivasyonları (oklar),
(Uzun Süreli Deneme, % 1'lik HC), H&E x 20.**



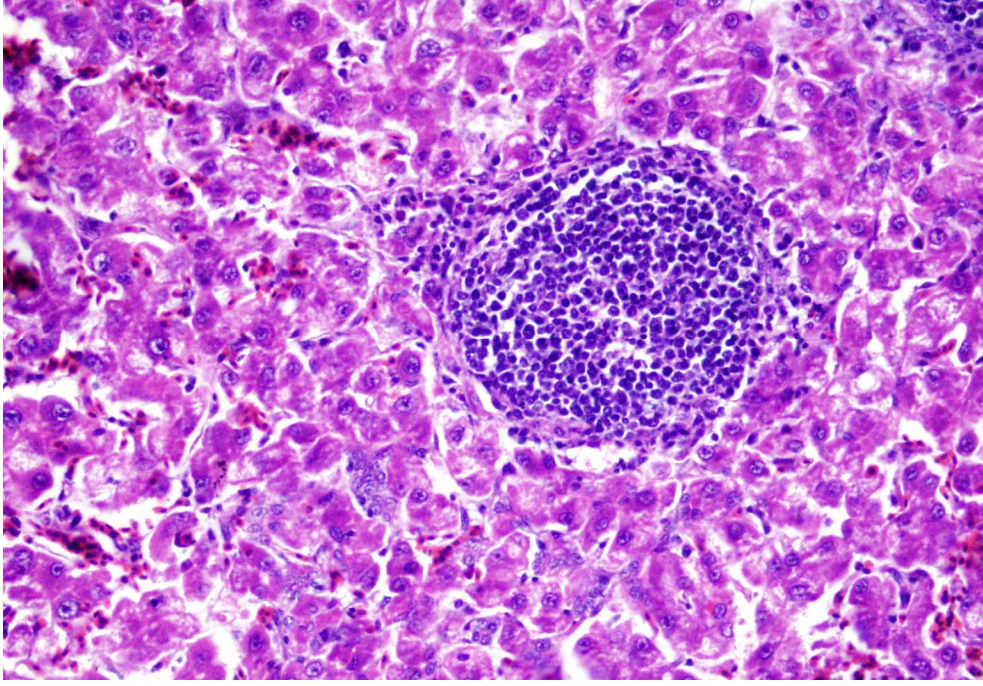
**Şekil 69. Karaciğerde kısmi veno-oklüzyonun görünümü(ok başları),
(Uzun Süreli Deneme, % 1'lik HC), MTC x 20.**



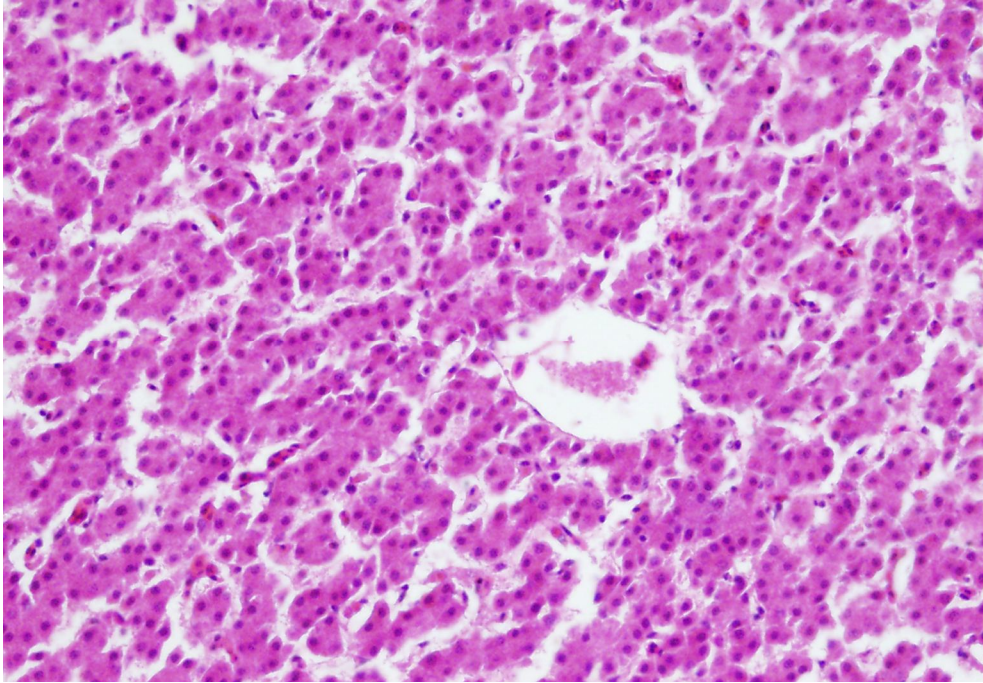
Şekil 70. Hepatositlerde asinüs formasyonları (ok başları)ve karyomegali (ok), (Uzun Süreli Deneme, % 1'lik HC), H&E x 20.



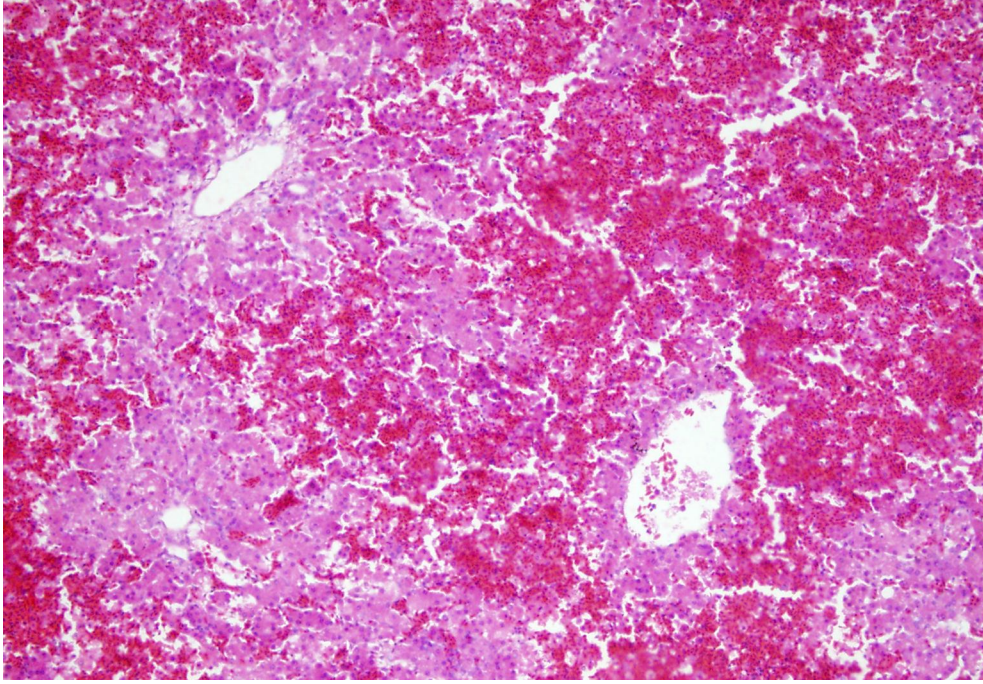
Şekil 71. Periasiner fibrozis, hücre içi ve dışında safra pigment birikimleri (ok başı), (Uzun Süreli Deneme, % 1'lik HC), H&E x 20.



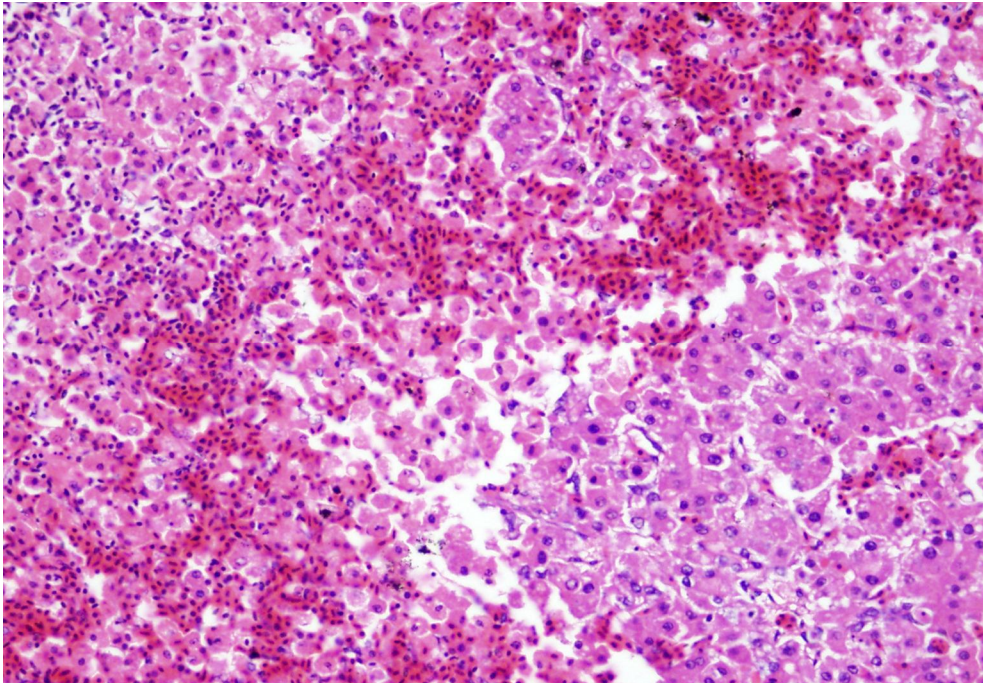
**Şekil 72. Karaciğerde ekstramedullar hematopoetik odak,
(Uzun Süreli Deneme, % 1'lik HC), H&E x 40.**



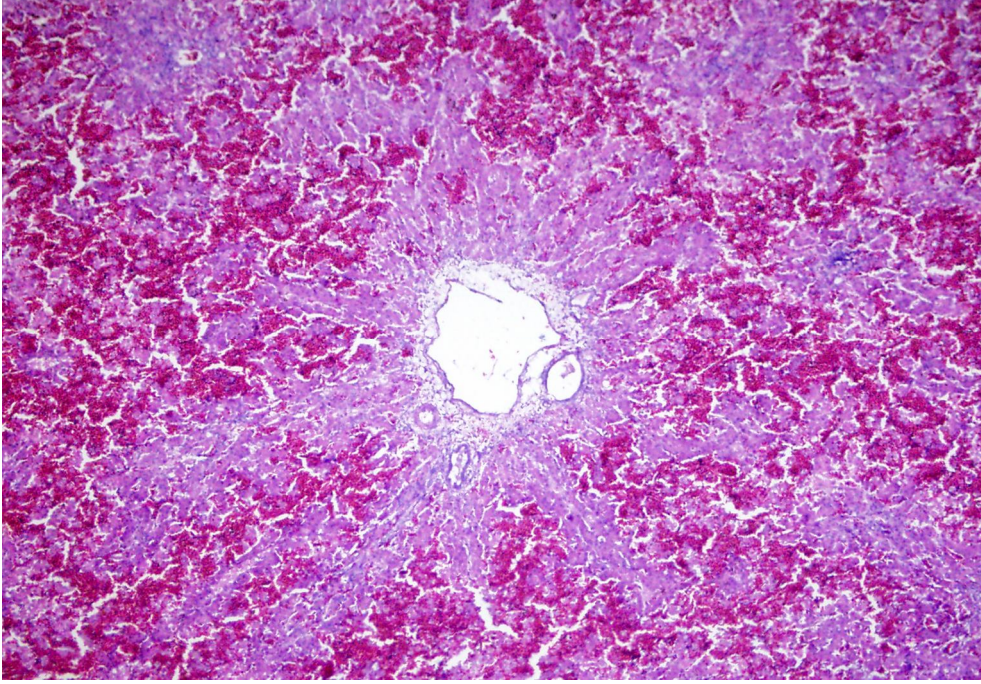
Şekil 73. Karaciğerin histolojik görünümü, (Uzun Süreli Deneme, Kontrol), H&E x 20.



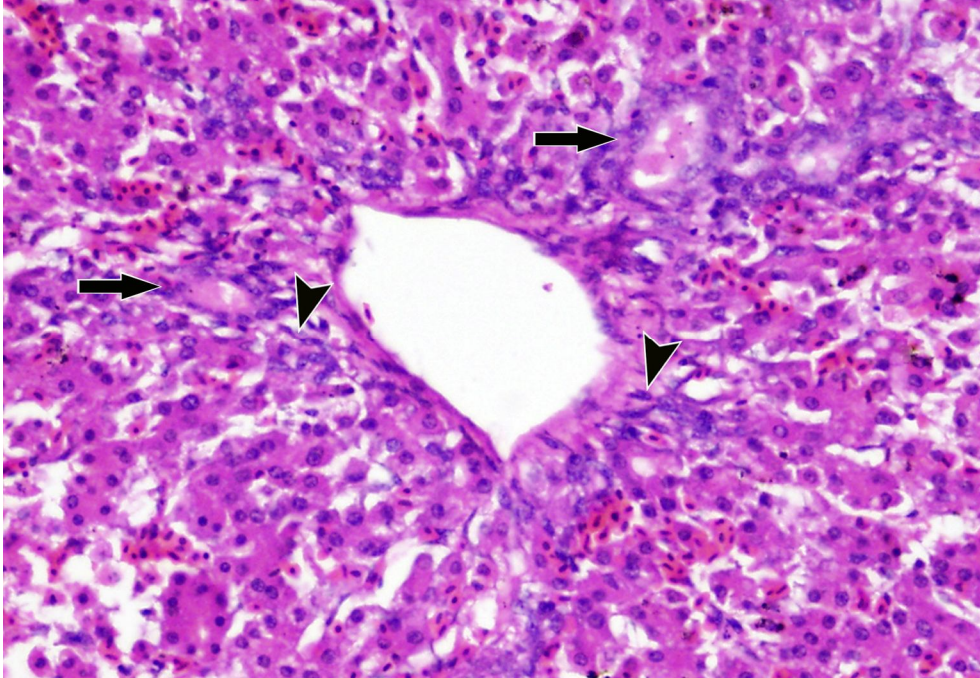
Şekil 74. Karaciğerde midzonal ve periasiner bölgelerde hemorajik nekroz, (Kısa Süreli Deneme, % 20'lik HC), H&E x 10.



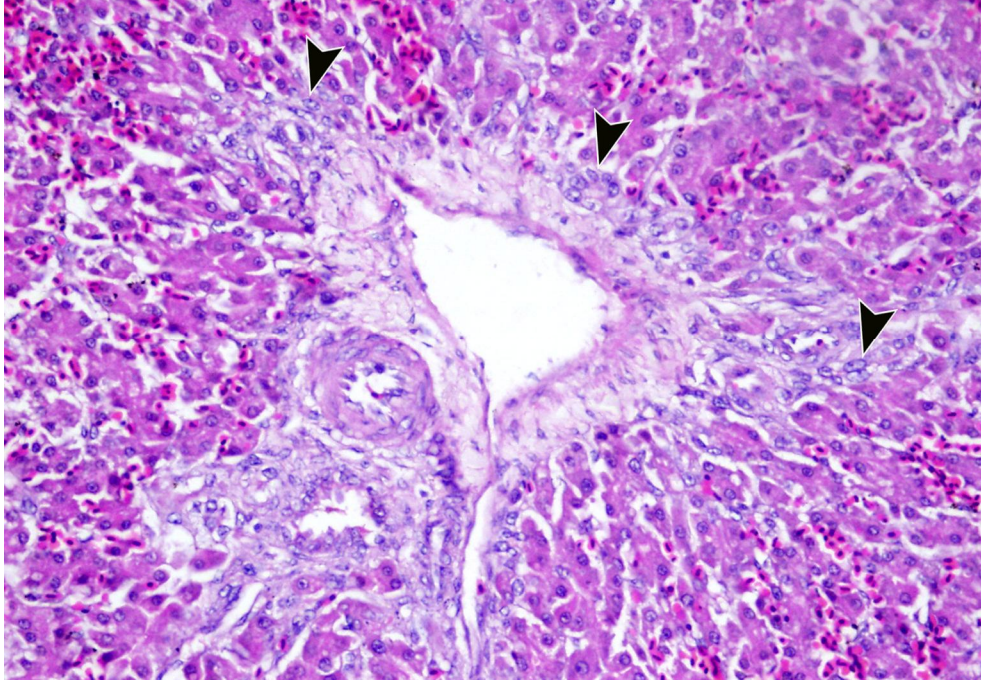
Şekil 75. Midzonal bölgedeki hepatositlerde nekrotik değişimler, (Kısa Süreli Deneme, % 20'lik HC), H&E x 20.



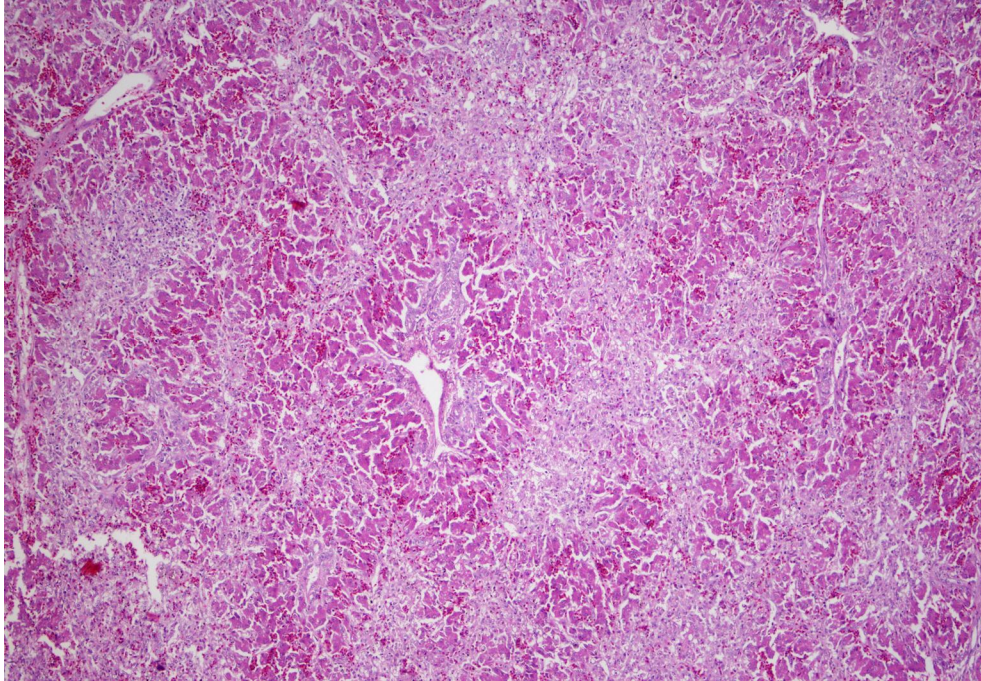
Şekil 76. Vena portada subintimal ödem ve midzonal bölgelerde hemorajik nekroz, (Kısa Süreli Deneme, % 20'lik HC), H&E x 4.



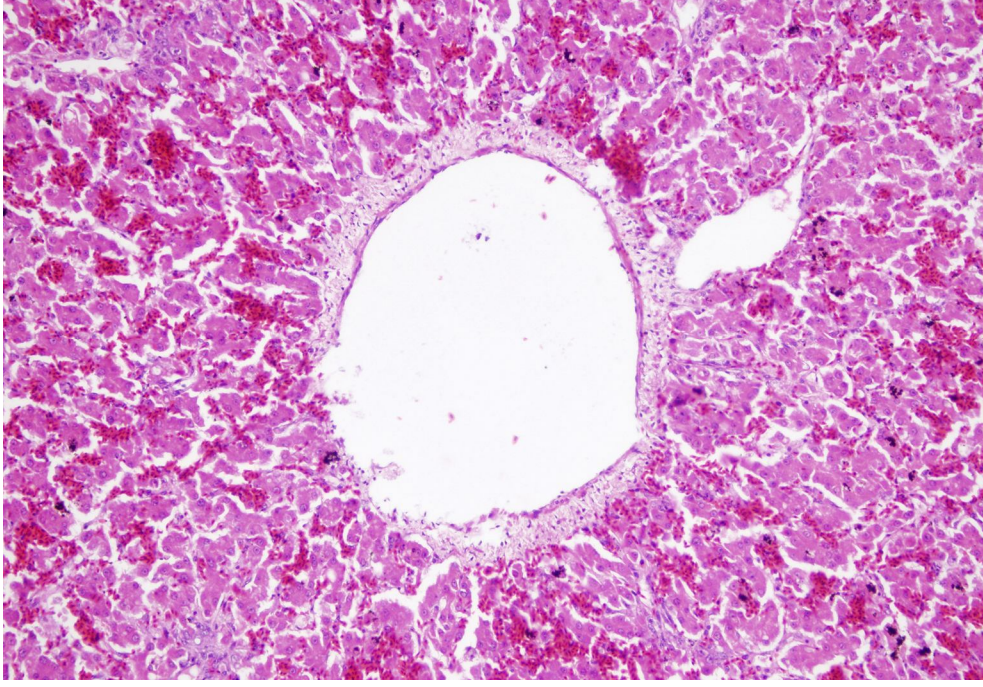
Şekil 77. Periportal alanda Kupffer hücre aktivasyonları (ok başları) ve safra kanalı proliferasyonu (oklar), (Kısa Süreli Deneme, % 20'lik HC), H&E x 20.



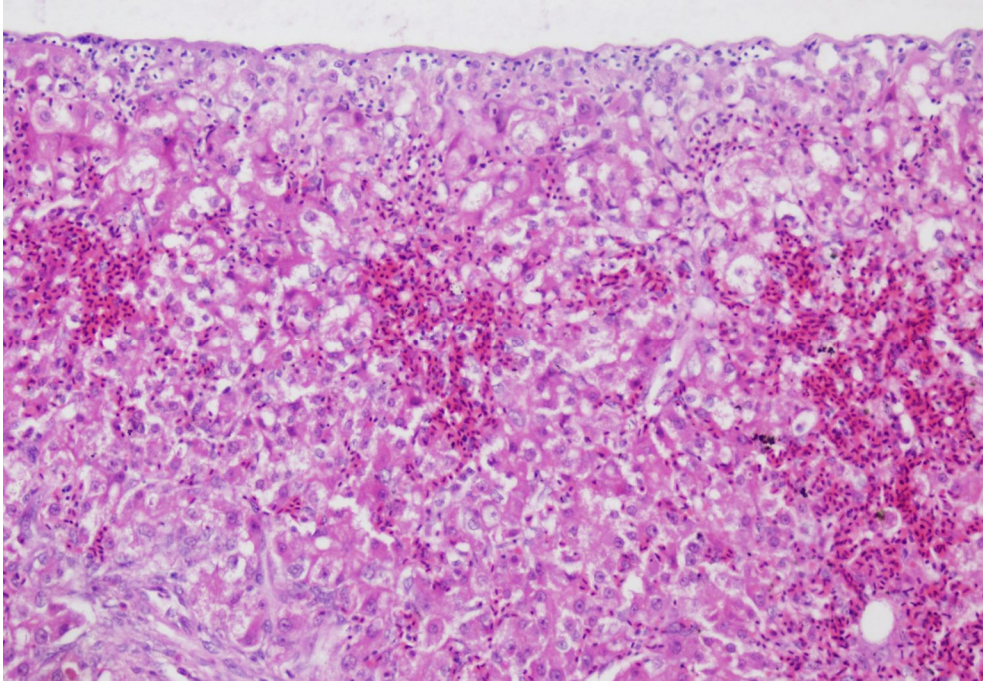
Şekil 78. Periportal bölgede safra kanal epiteli hiperplazisi (ok başları) ve fibrozis, (Kısa Süreli Deneme, % 20'lik *HC*), H&E x 20.



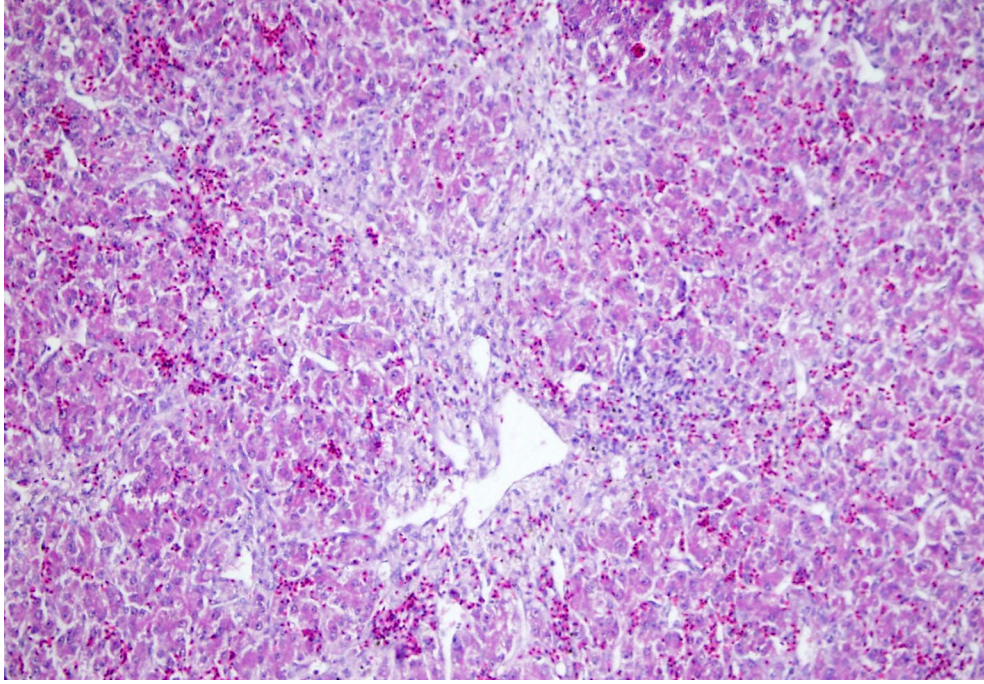
Şekil 79. Midzonal bölgede postnekrotik fibrozis, (Kısa Süreli Deneme, % 20'lik *HC*), H&E x 4.



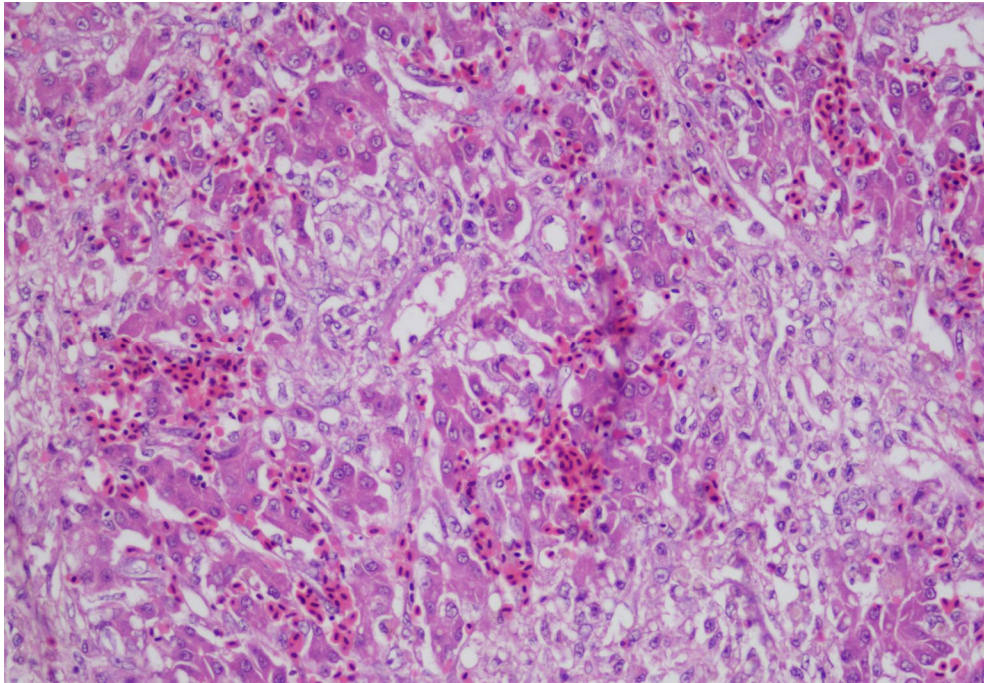
**Şekil 80. Karaciğerde periasiner fibrozis ve sinüzoidal konjesyon,
(Kısa Süreli Deneme, % 20'lik HC), H&E x 10.**



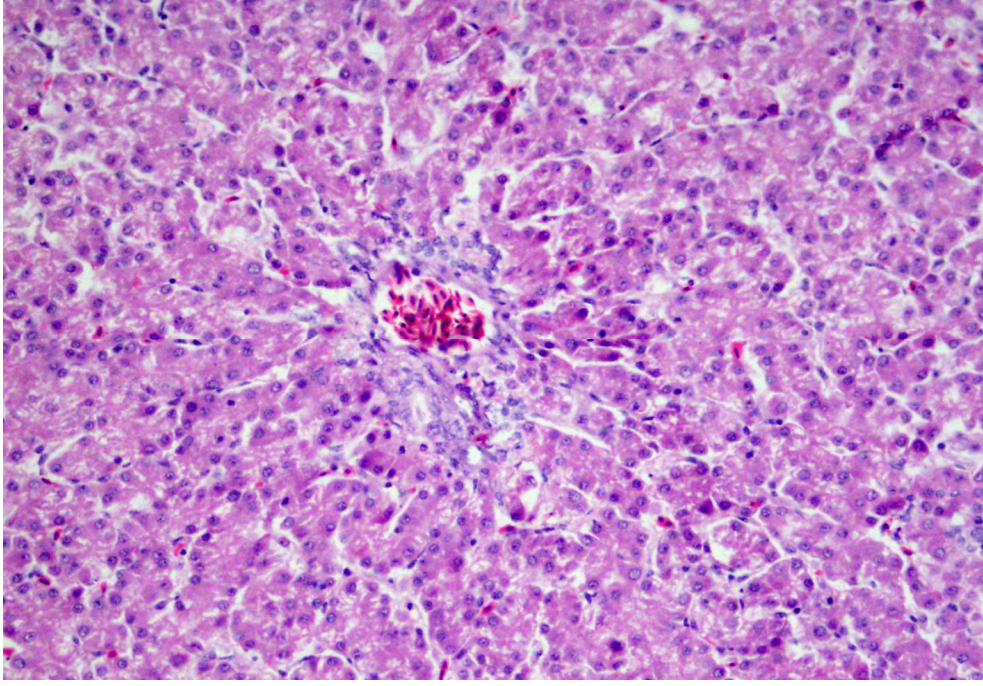
**Şekil 81. Karaciğerde subkapsüler bölgedeki hepatositlerde balonumsu dejenerasyon
ve hemoraji, (Kısa Süreli Deneme, % 20'lik HC), H&E x 20.**



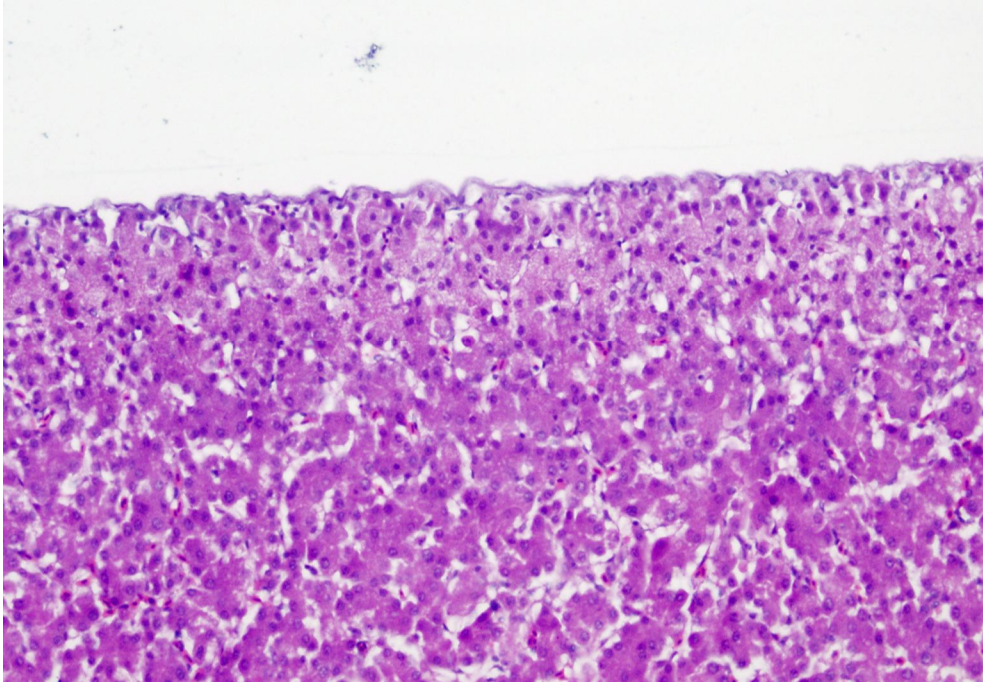
Şekil 82. Midzonal ve periasiner bölgelerde postnekrotik fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonları, (Kısa Süreli Deneme, % 10'luk HC), H&E x 10.



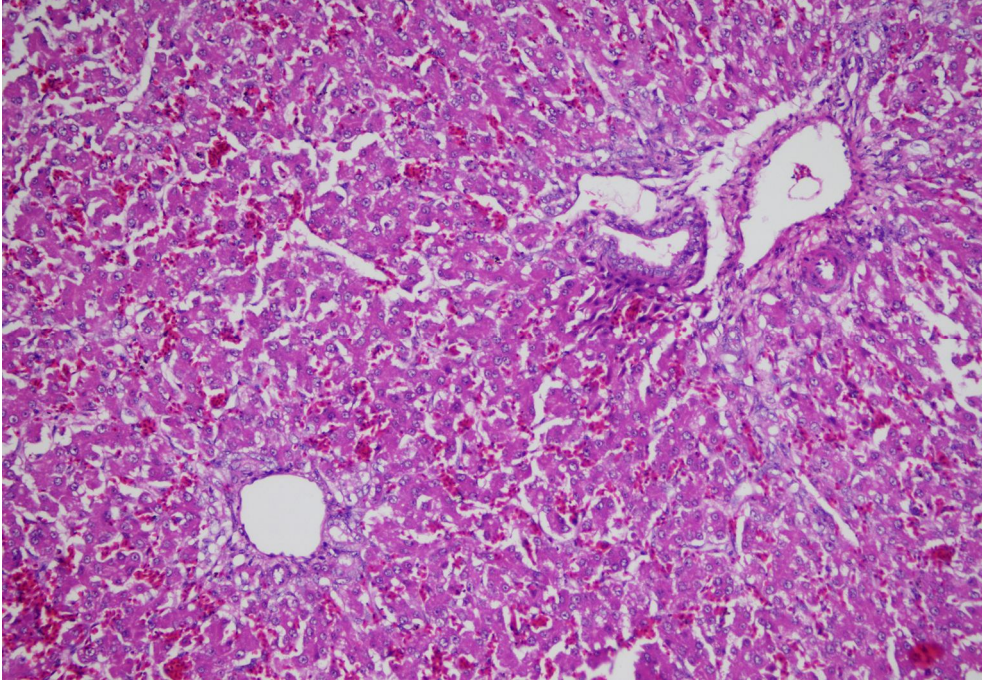
Şekil 83. Periasiner ve midzonal bölgelerde fibrogenesis, (Kısa Süreli Deneme, % 10'luk HC), H&E x 20.



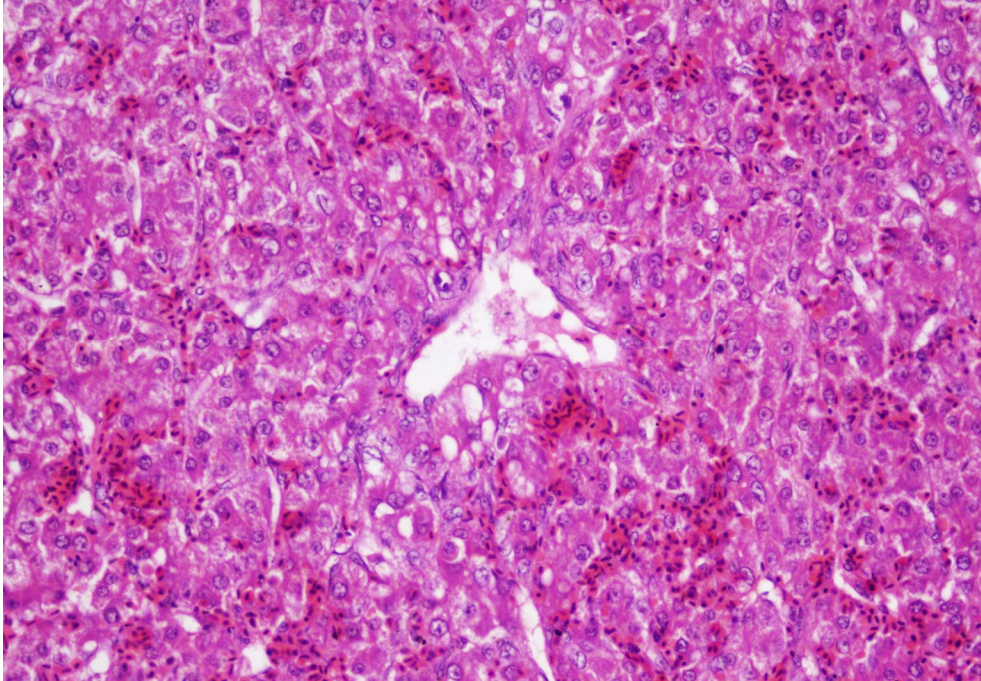
**Şekil 84. Hepatositlerde bulanık şişkinlik ve karyopiknoz,
(Saatli Deneme, % 20'lik HC, 12. Saat), H&E x 20.**



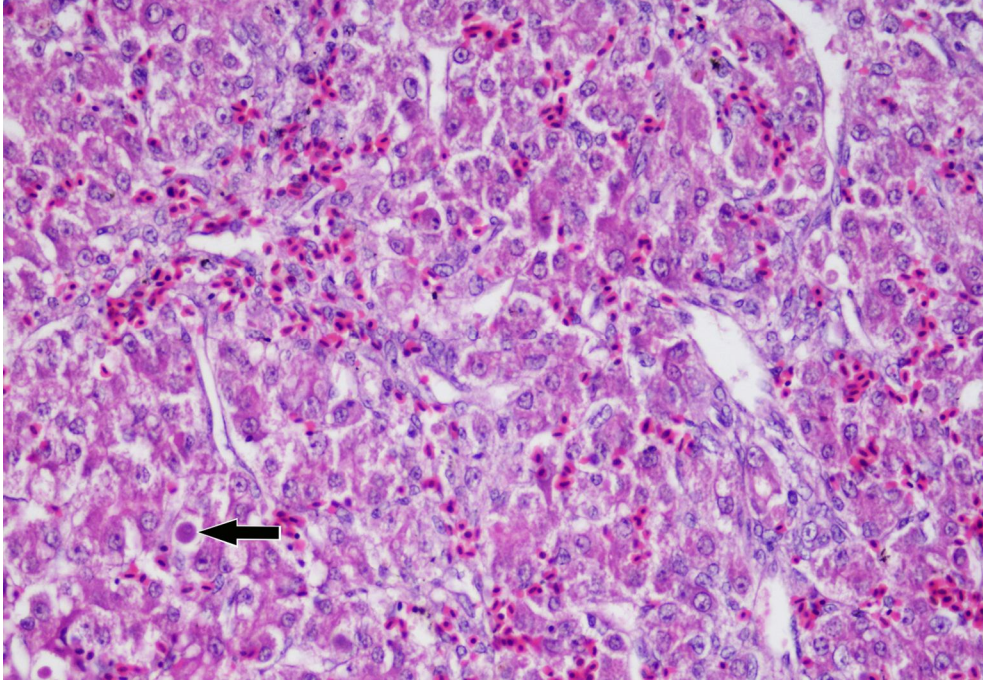
**Şekil 85. Subkapsüler bölgede hepatositlerde piknoz,
(Saatli Deneme, % 20'lik HC, 12. Saat), H&E x 20.**



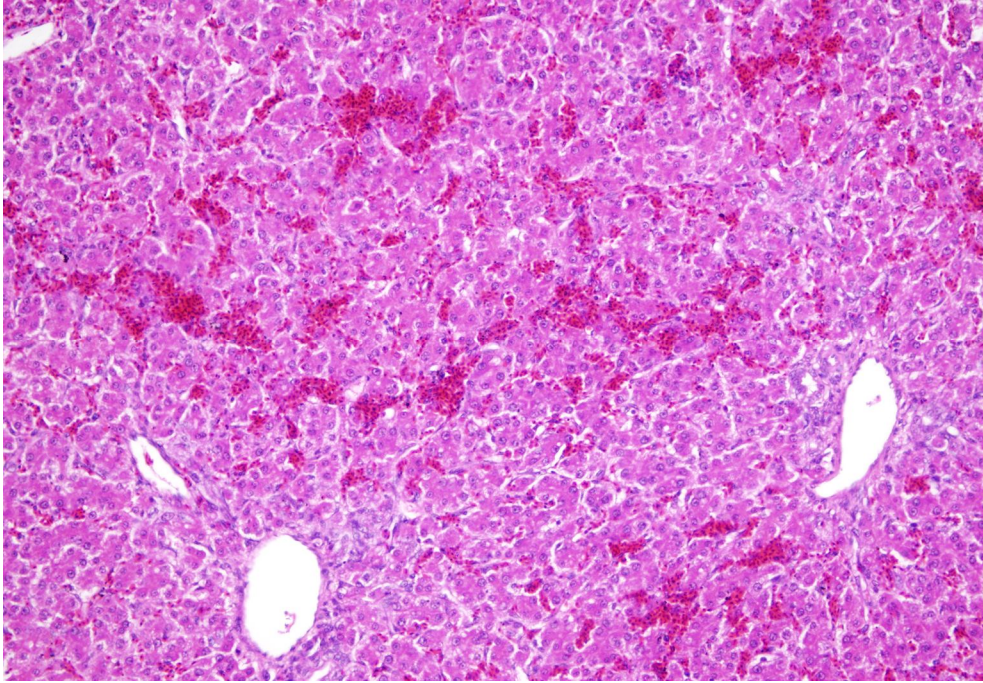
Şekil 86. Karaciğerde hepatositlerde disorganizasyon, sinüzoidal konjesyon ve periportal ödem, (Saatli Deneme, % 20'lik HC, 24. Saat), H&E x 10.



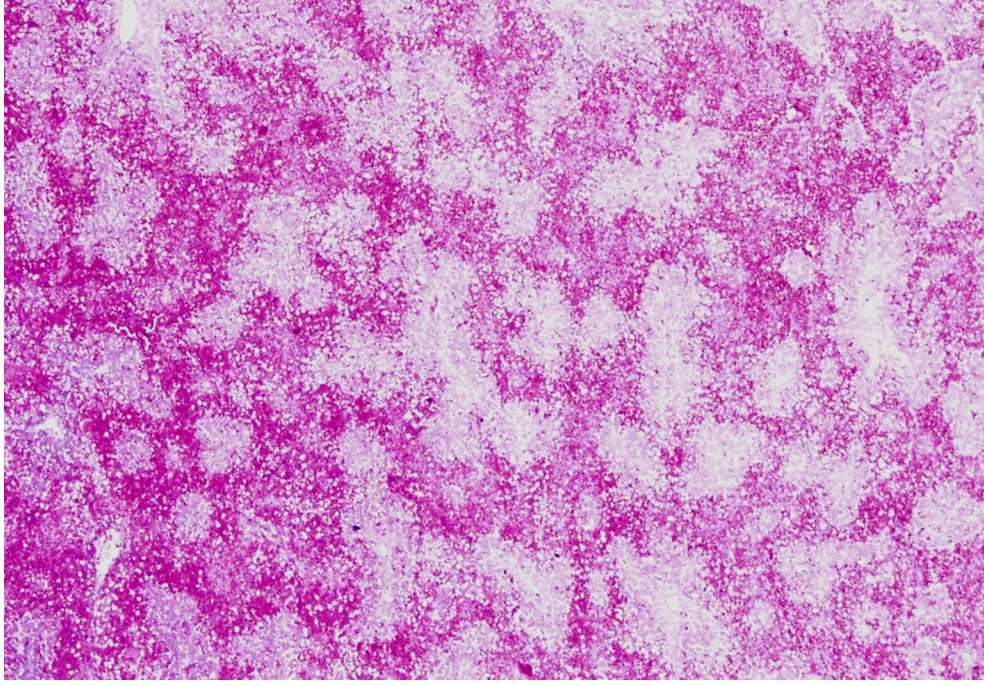
Şekil 87. Periasiner bölgedeki hepatositlerde dejeneratif değişimler ve sinüzoidal konjesyon, (Saatli Deneme, % 20'lik HC, 24. Saat), H&E x 20.



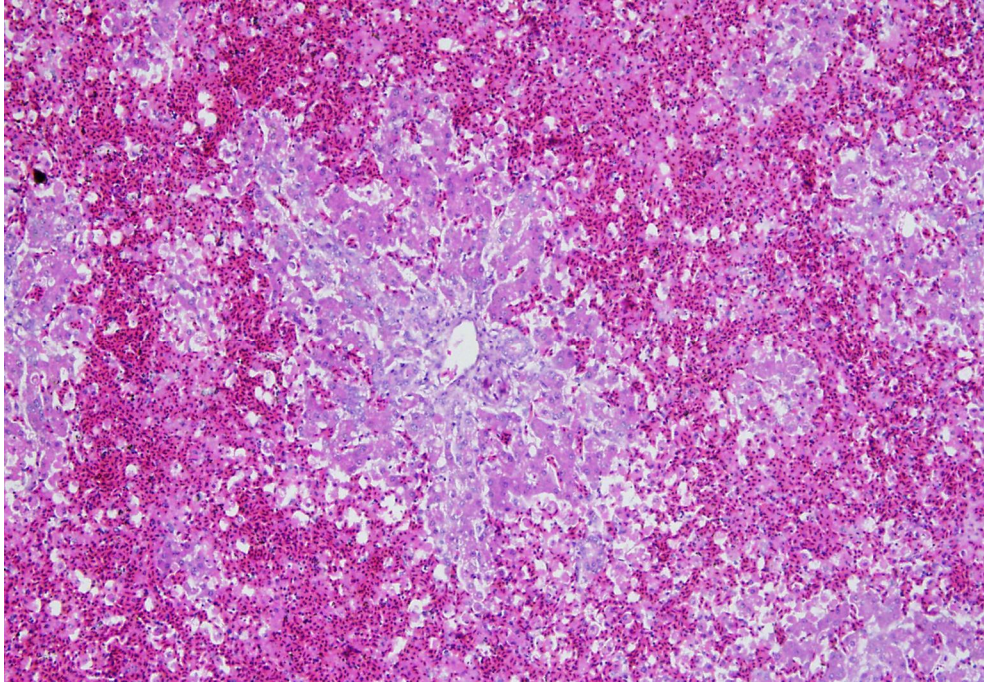
**Şekil 88. Hepatositlerde disorganizasyon, bulanık şişkinlik, apoptozis (ok),
(Saatli Deneme, % 10'luk HC, 24. Saat), H&E x 20.**



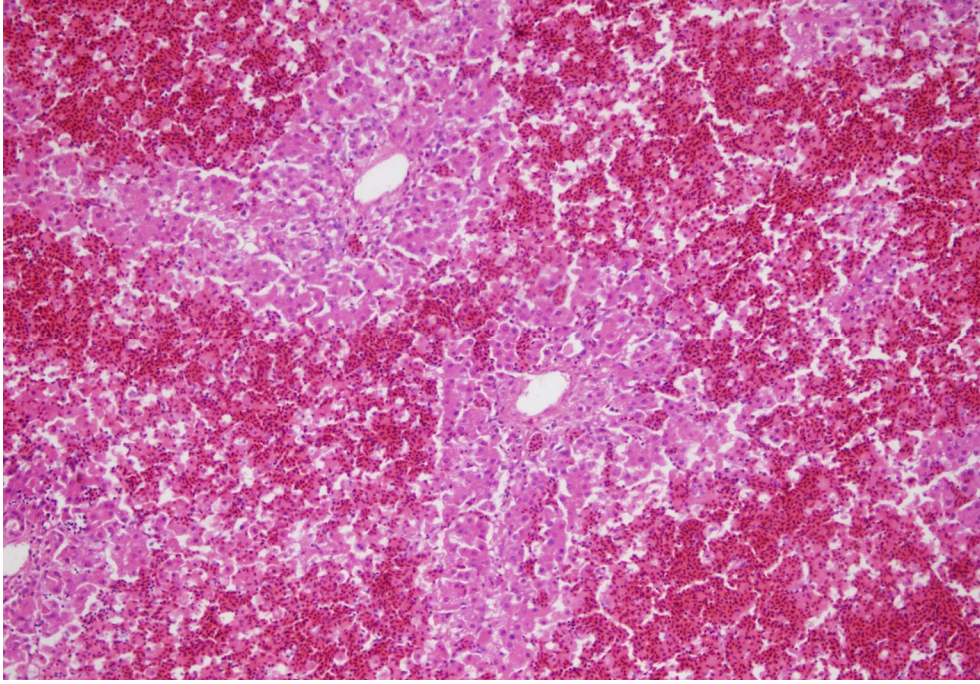
**Şekil 89. Karaciğerde şiddetli sinüzoidal konjesyon,
(Saatli Deneme, % 20'lik HC, 36. Saat), H&E x 10.**



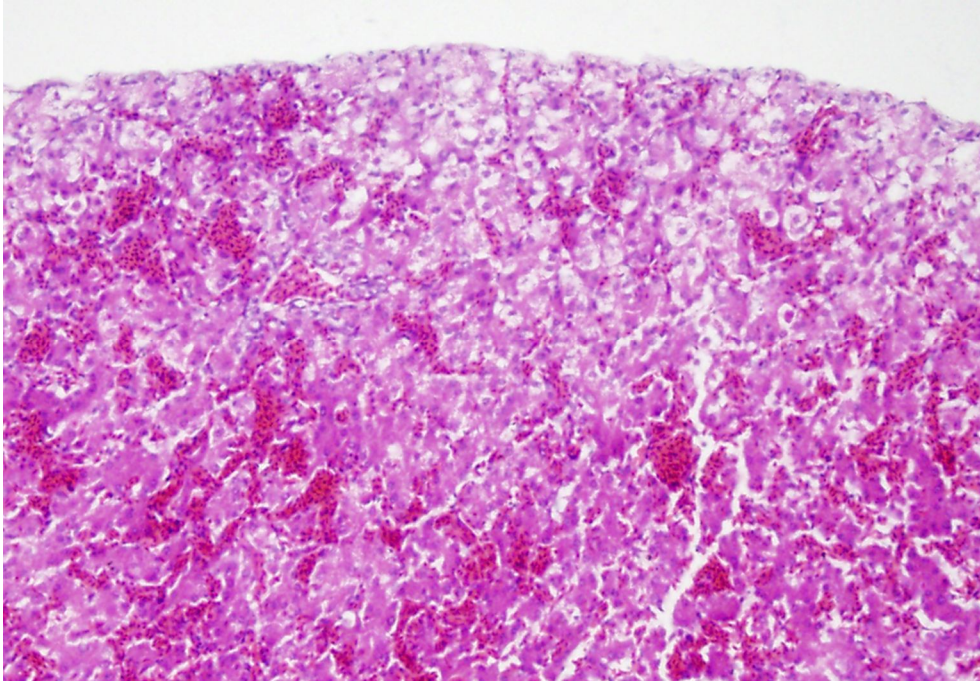
Şekil 90. Karaciğerde midzonal ve periasiner bölgelerde hemorajik nekroz, (Saatli Deneme, % 20'lik HC, 48. Saat), H&E x 4.



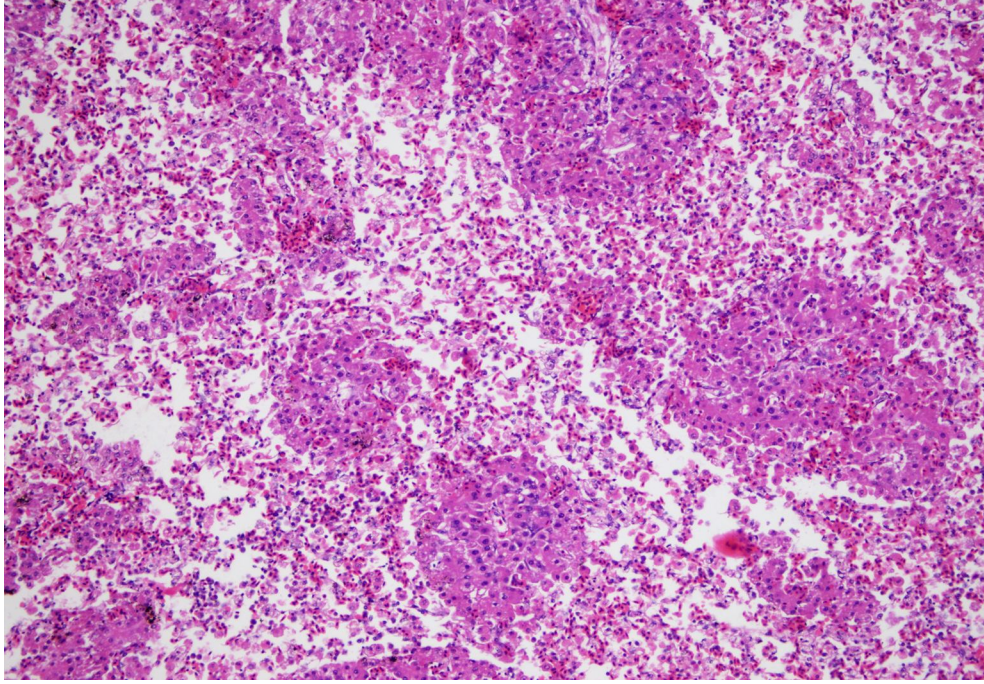
Şekil 91. Midzonal bölgede hemorajik nekrozun görünümü, (Saatli Deneme, % 20'lik HC, 48. Saat), H&E x 10.



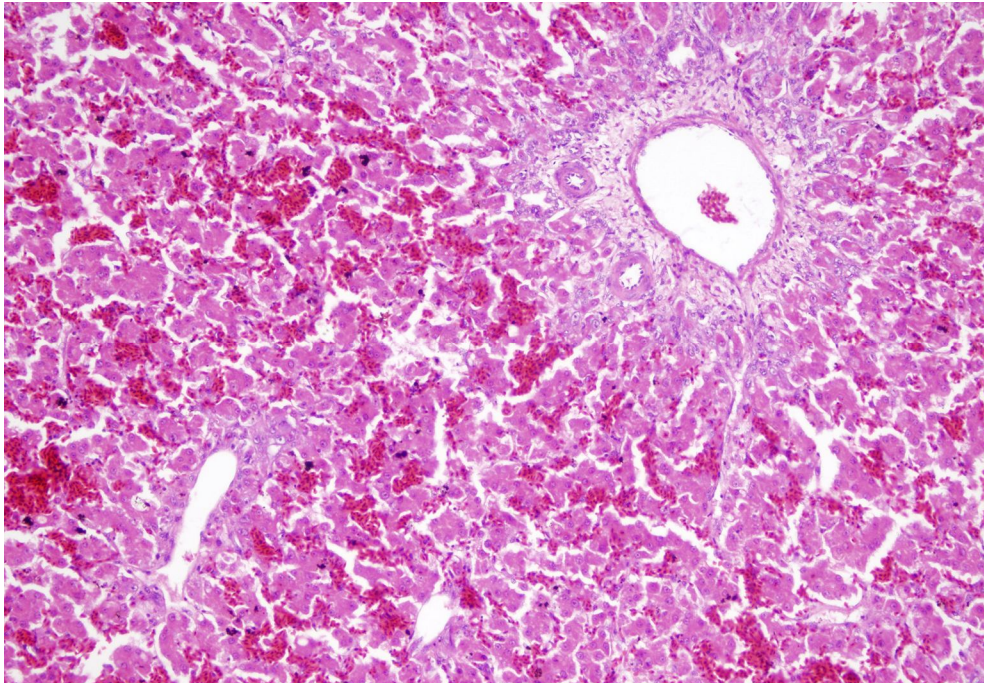
Şekil 92. Periportal bölgelerin histolojik görünümü, (Saatli Deneme, % 20'lik HC, 48. Saat), H&E x 10.



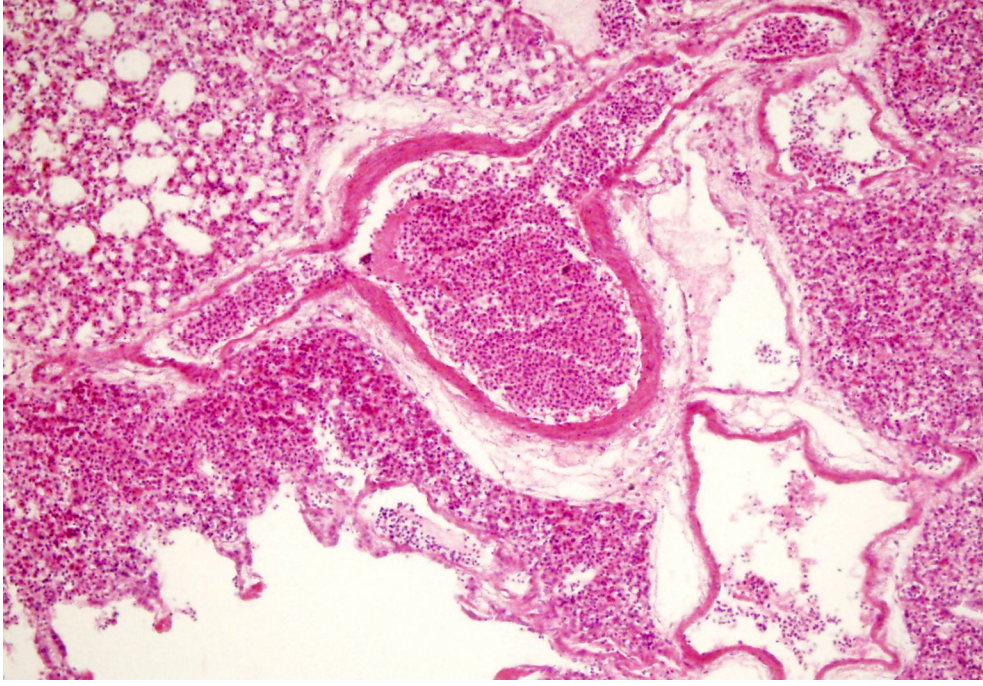
Şekil 93. Subkapsüler bölgedeki hepatositlerde hidropik dejenerasyon ve sinüzoidal konjesyon, (Saatli Deneme, % 20'lik HC, 48. Saat), H&E x 10.



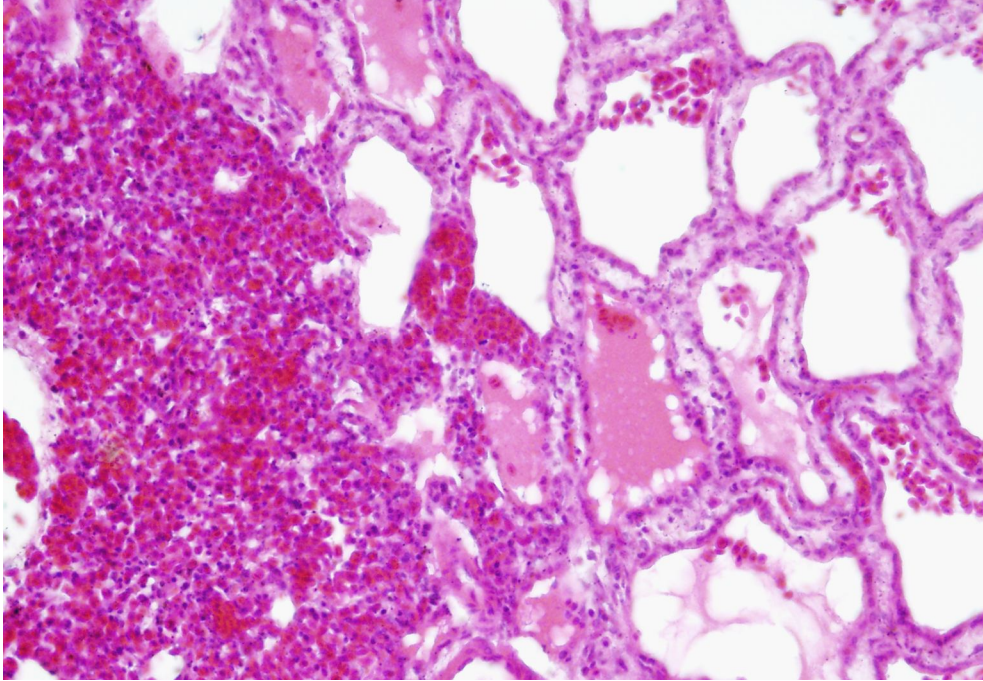
Şekil 94. Midzonal bölgedeki hepatositlerde nekrotik değişimler, (Saatli Deneme, % 20'lik HC, 60. Saat), H&E x 10.



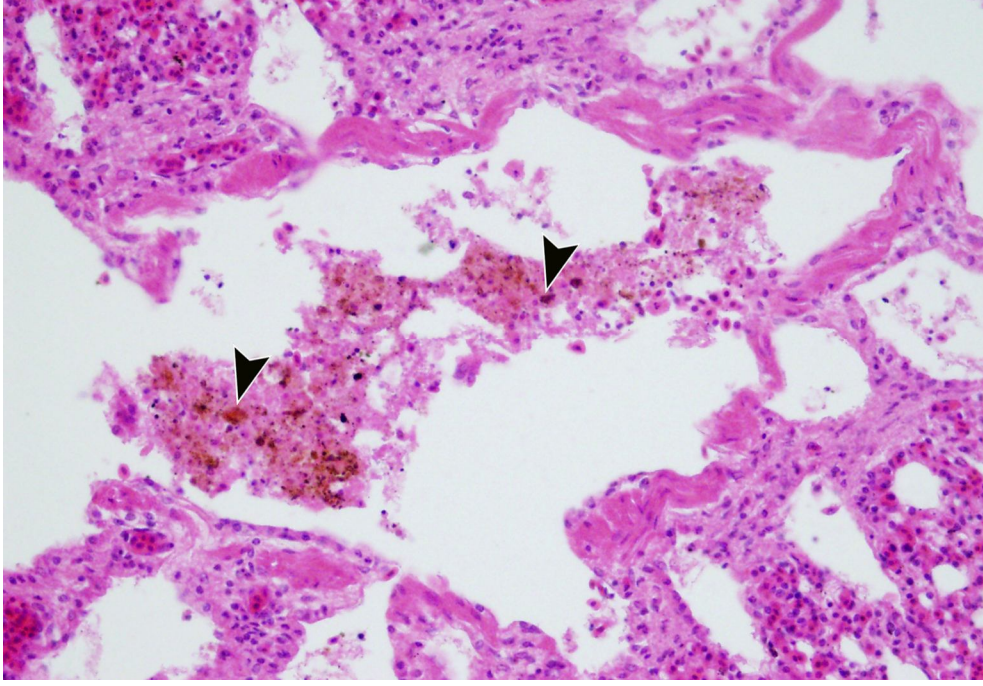
Şekil 95. Periportal alanda fibrojenезisin görünümü, (Saatli Deneme, % 20'lik HC, 60. Saat), H&E x 10.



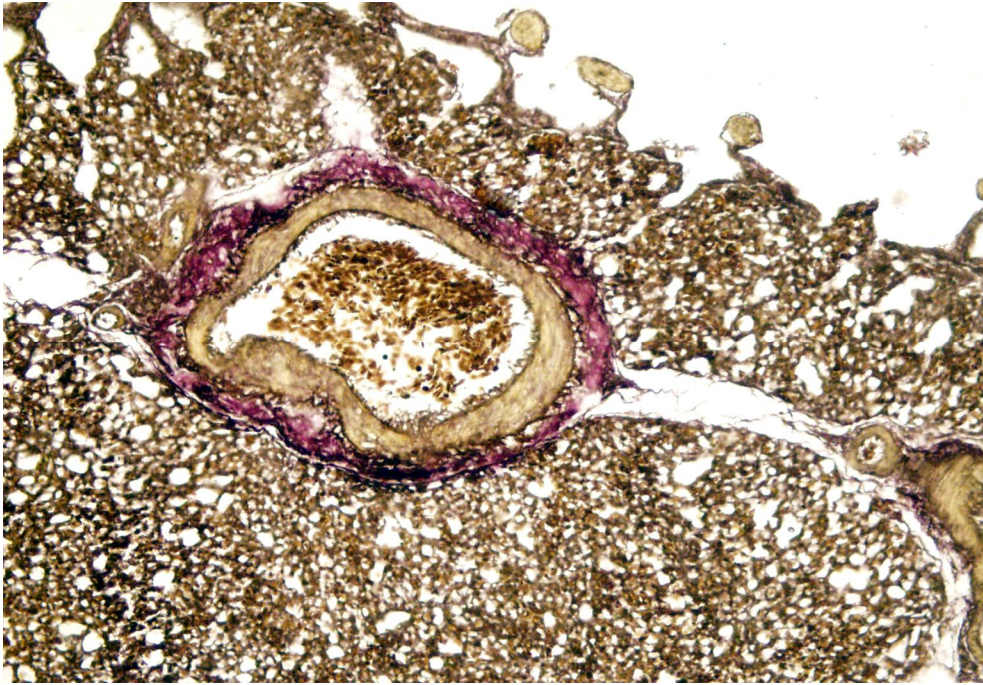
Şekil 96. Akciğerde periarteriyoler ödem ve konjesyon,
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 10.



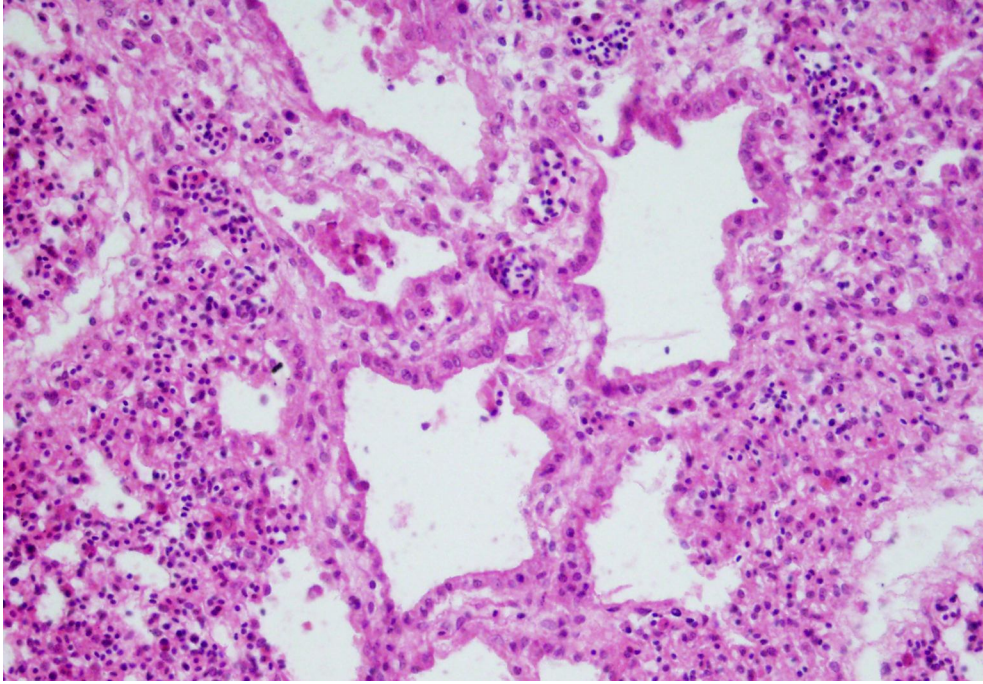
Şekil 97. Akciğerde intraalveolar ödem ve konjesyon,
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 40.



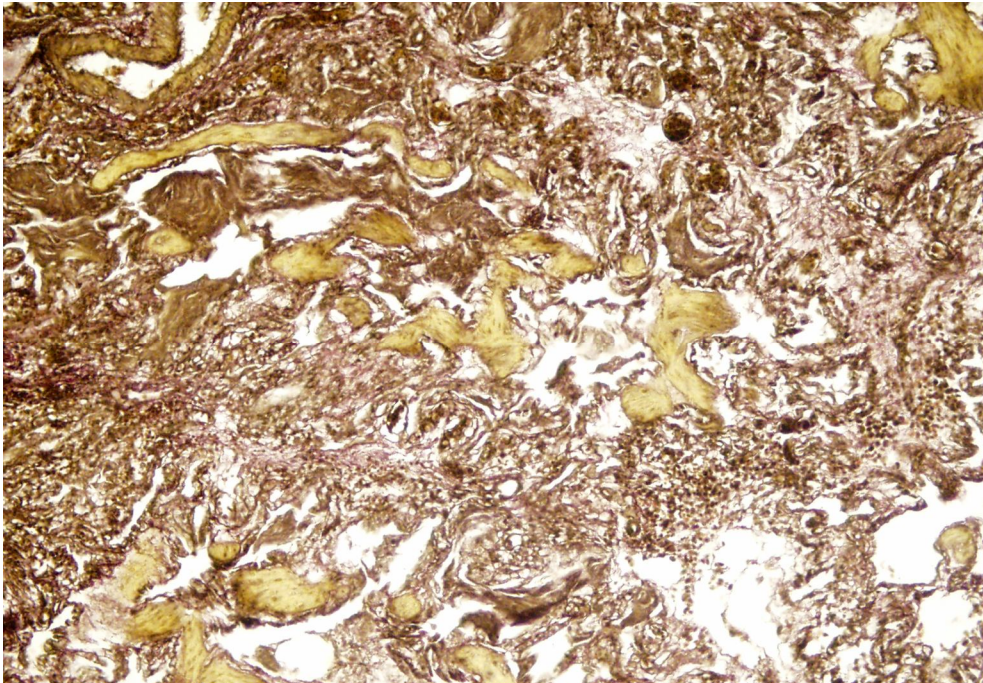
**Şekil 98. Parabronehilarde hemosiderin yüklü makrofajlar (ok başları),
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.**



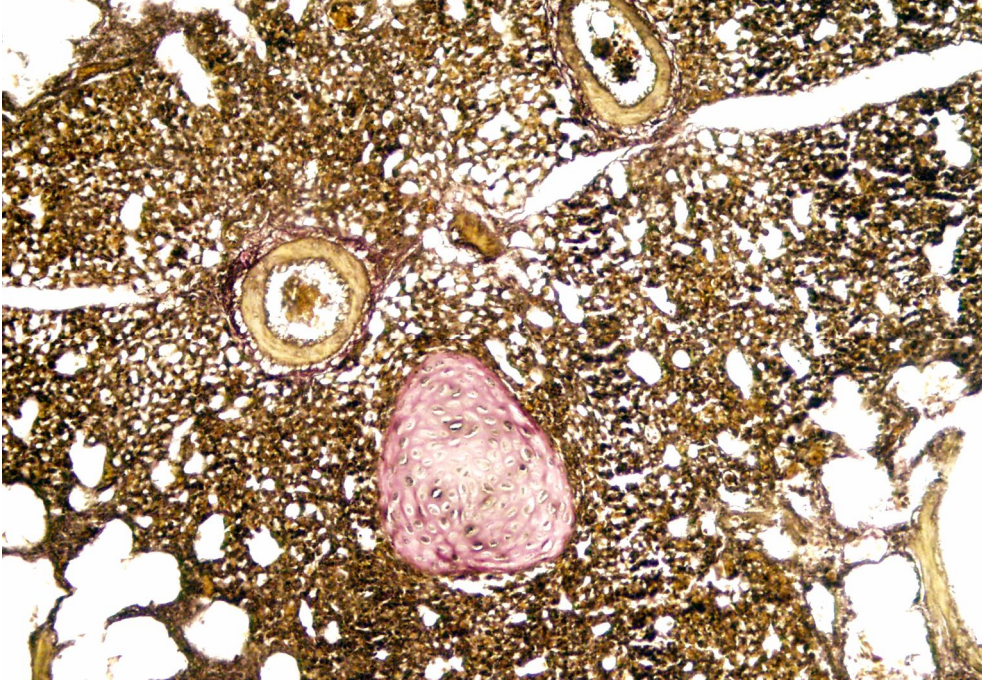
**Şekil 99. Akciğerde periarteriyoler bağ doku artışı,
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), V&E x 40.**



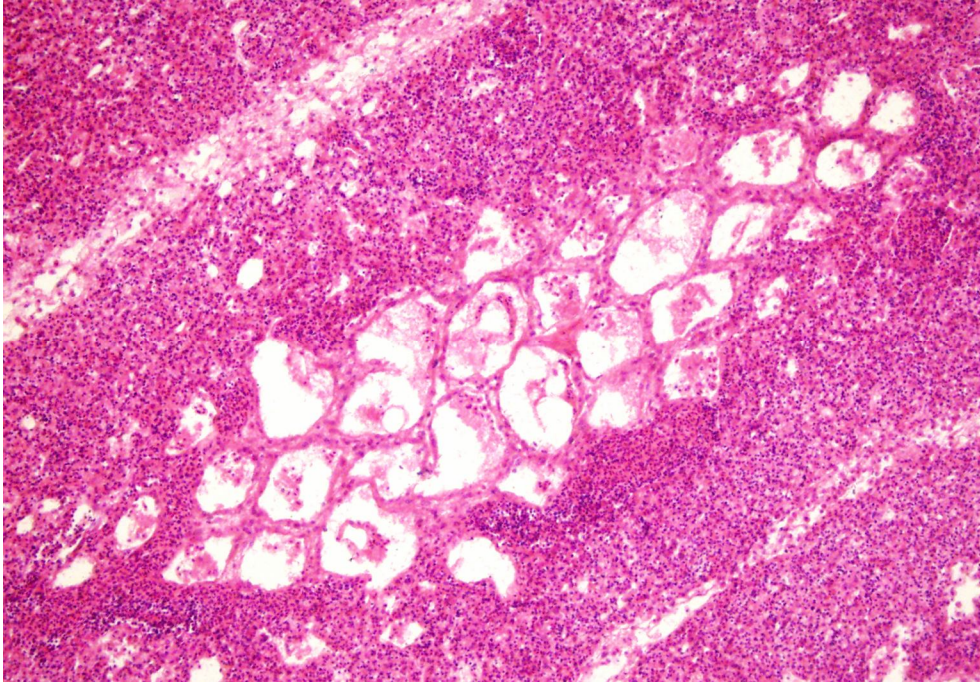
Şekil 100. Akciğerde intersitisyel ödem ve bağ doku artışı,
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 40.



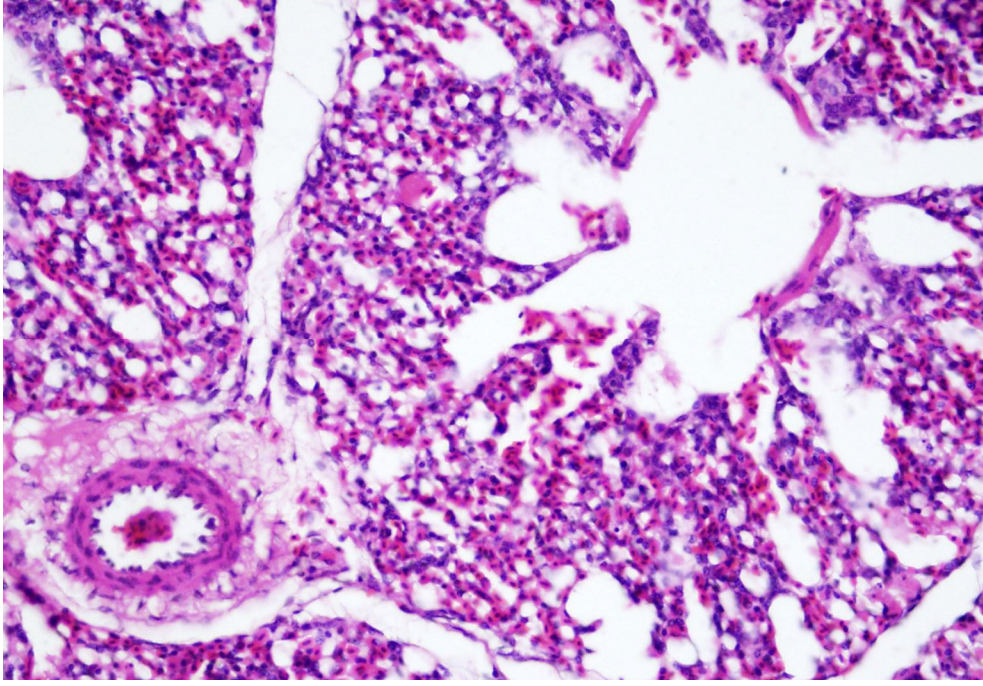
Şekil 101. Akciğerde parabrônşlarda düz kas doku artışları,
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), V&E x 10.



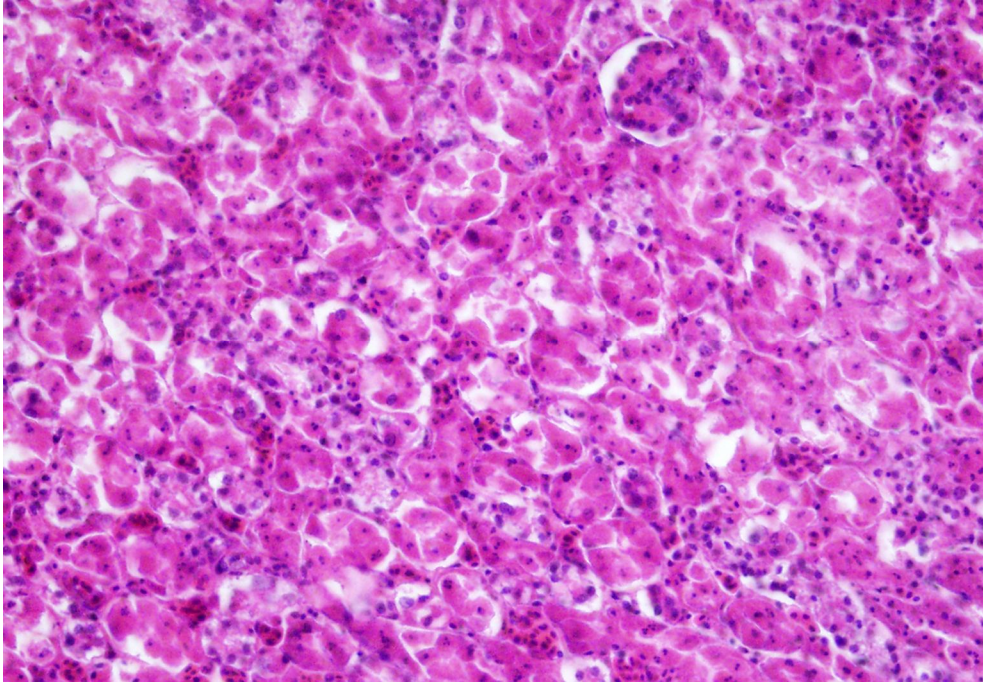
**Şekil 102. Akciğerde intersitsiyel dokuda kondroid metaplazi,
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), V&E x 20.**



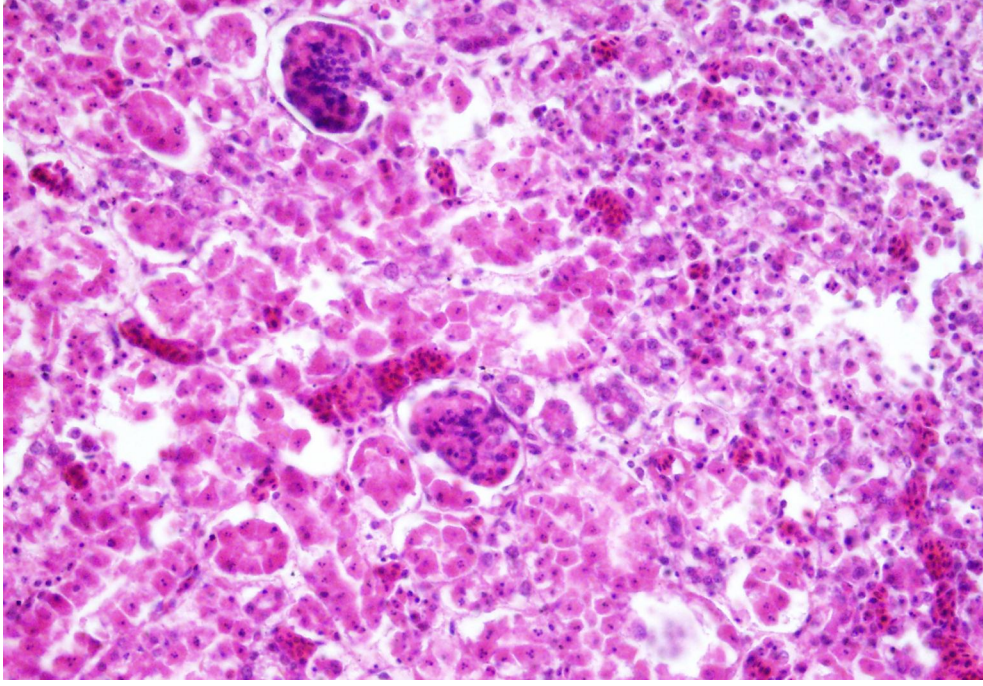
**Şekil 103. Akciğerde konjesyon ve intraalveolar ödem,
(Kısa Süreli Deneme, % 20'lik HC), H&E x 10.**



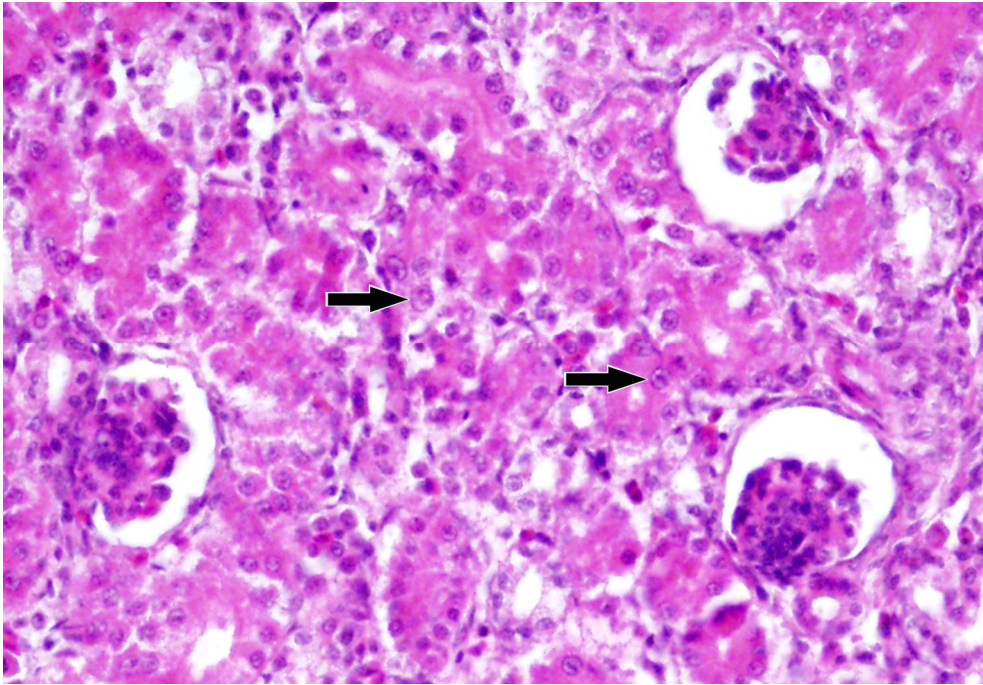
**Şekil 104. Akciğerde periarteriyoler ödem,
(Kısa Süreli Deneme, % 20'lik HC), H&E x 40.**



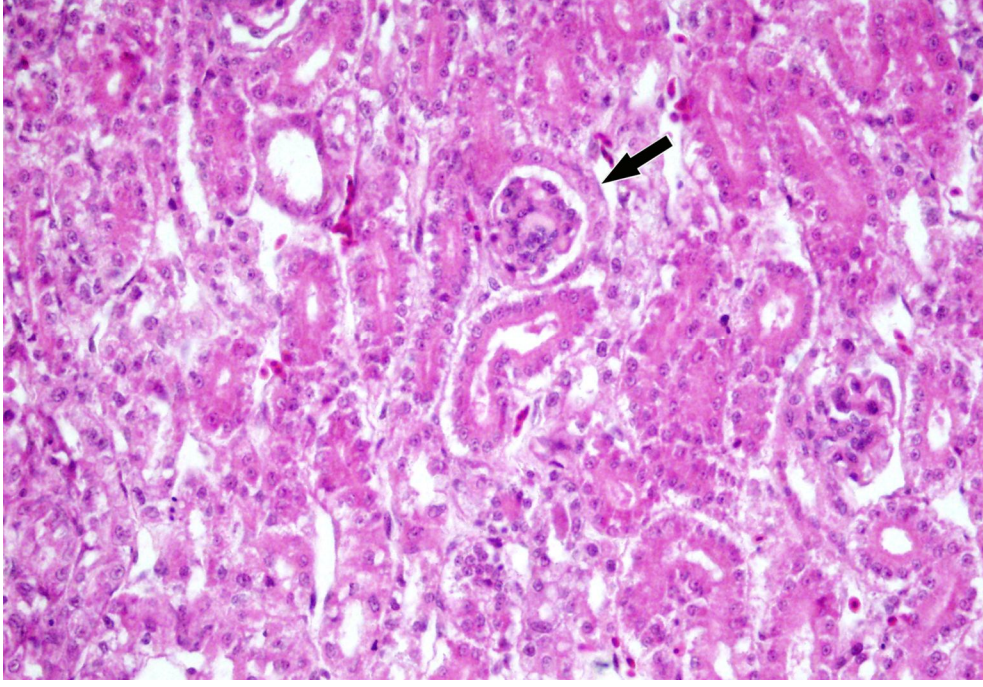
**Şekil 105. Böbrekte proksimal tubulus epitellerinde karyopiknoz ve deskuamasyon,
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.**



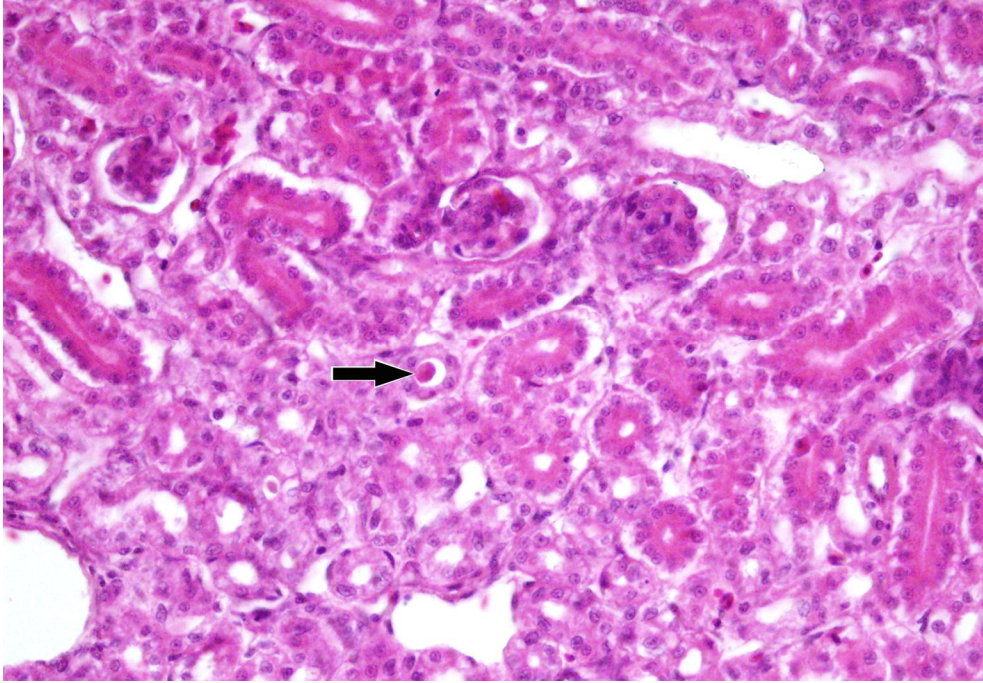
Şekil 106. Tubuler nekroz ve postnekrotik hücre infiltrasyonları, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.



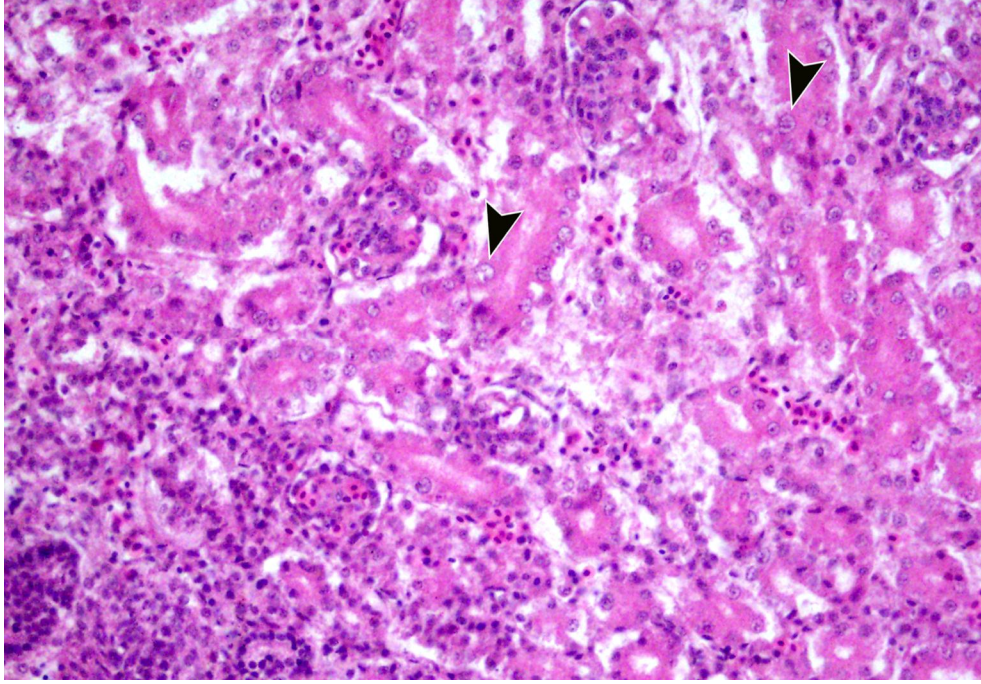
Şekil 107. Tubulus epitellerinde karyomegali (oklar), (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 40.



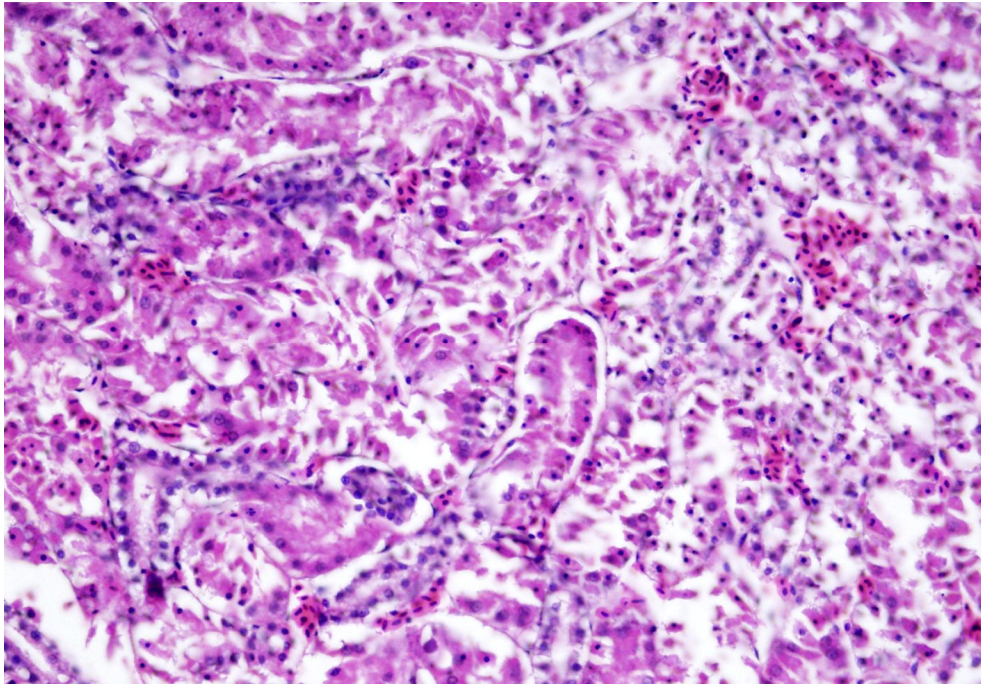
**Şekil 108. Glomerulusun Bowman kapsülünde kolumnar metaplazi (ok),
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.**



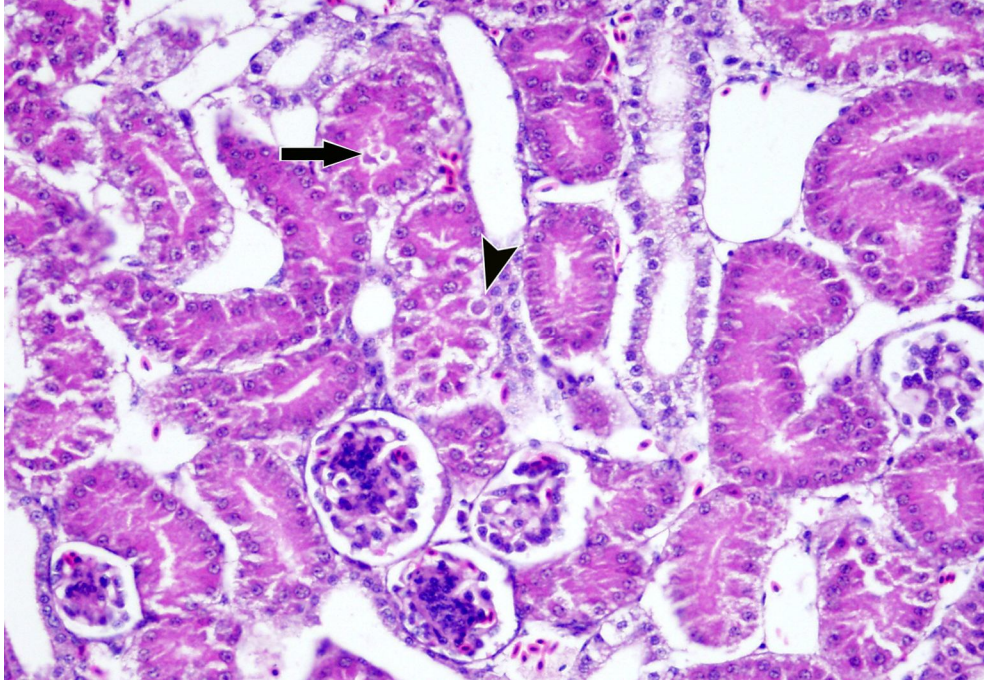
**Şekil 109. Tubulus lümeninde hiyalin silindir formasyonu (ok),
(Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.**



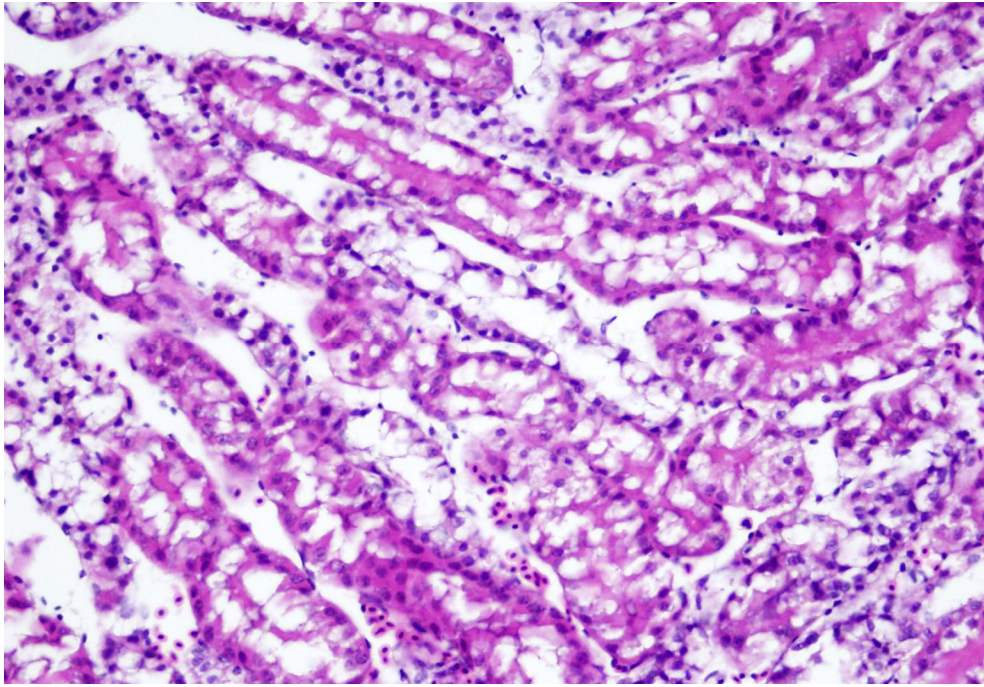
Şekil 110. Mononükleer hücre infiltrasyonları ile karakterize fokal intersitisyel nefritis, proksimal tubulus epitelinde karyomegali (ok başları) ve nekrotik değişimler, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.



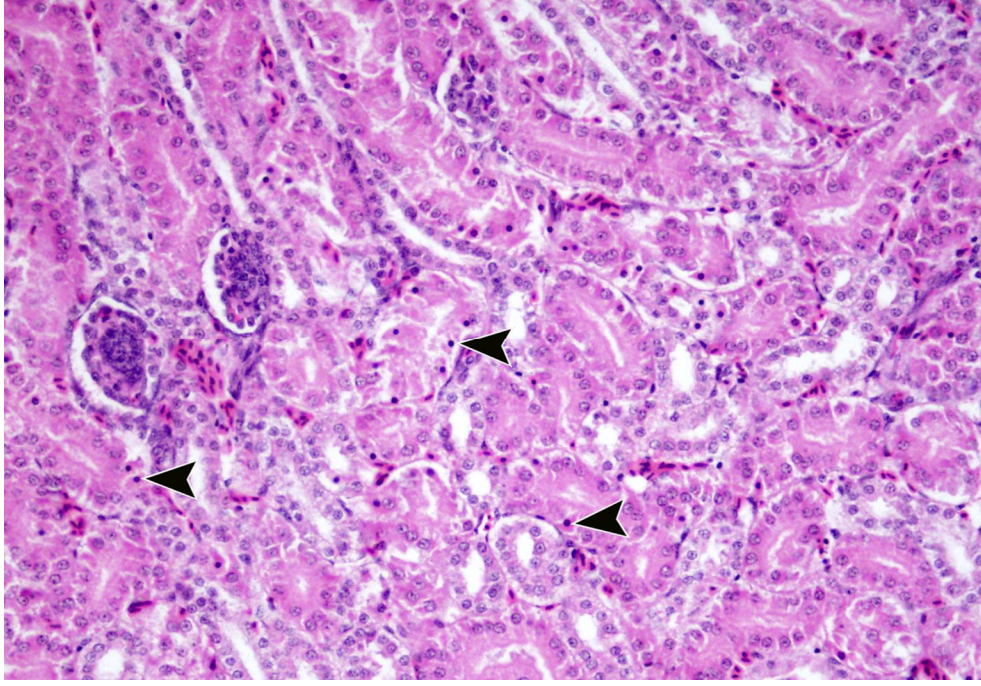
Şekil 111. Proksimal tubulus epitelinde nekrozun görünümü, (Kısa Süreli Deneme, % 20'lik HC), H&E x 20.



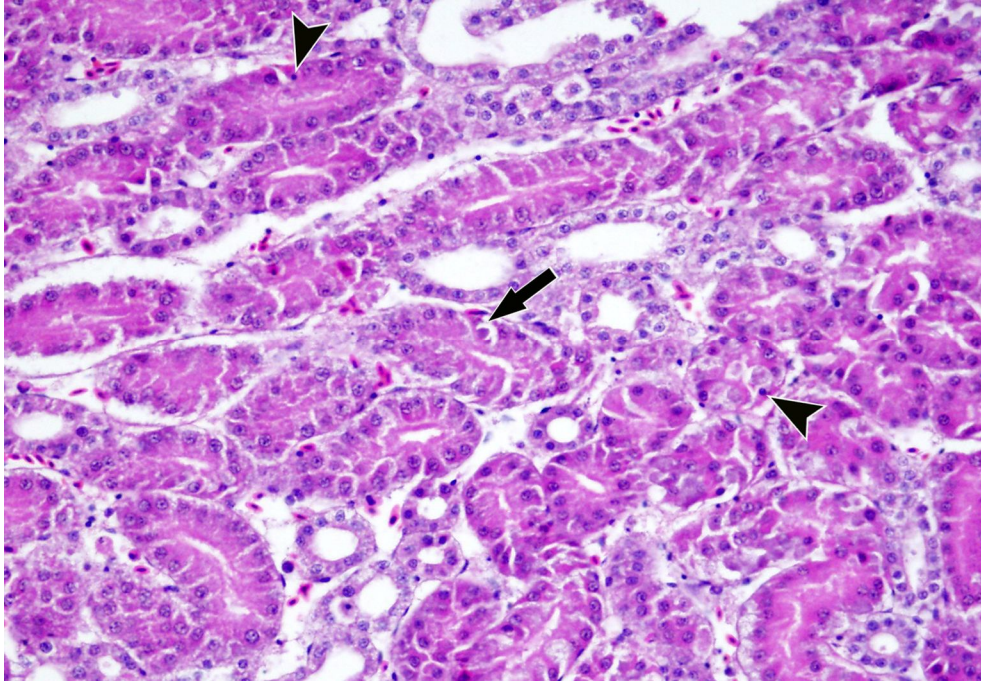
Şekil 112. Proksimal tubulus epitelinde bulanık şişkinlik, apoptozis (ok başı) ve tubulus lümeninde hiyalin damlacıkları (ok), (Kısa Süreli Deneme, % 10'lik HC), H&E x 20.



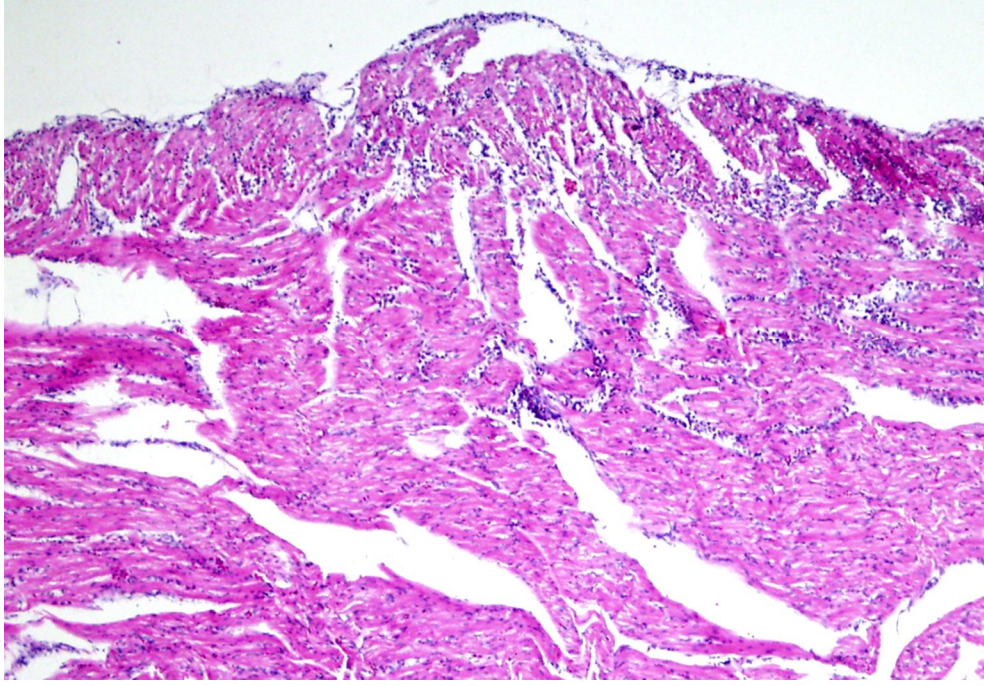
Şekil 113. Distal tubulus epitellerinde balonumsu dejenerasyon, (Saatli Deneme, % 20'lik HC, 36. Saat), H&E x 20.



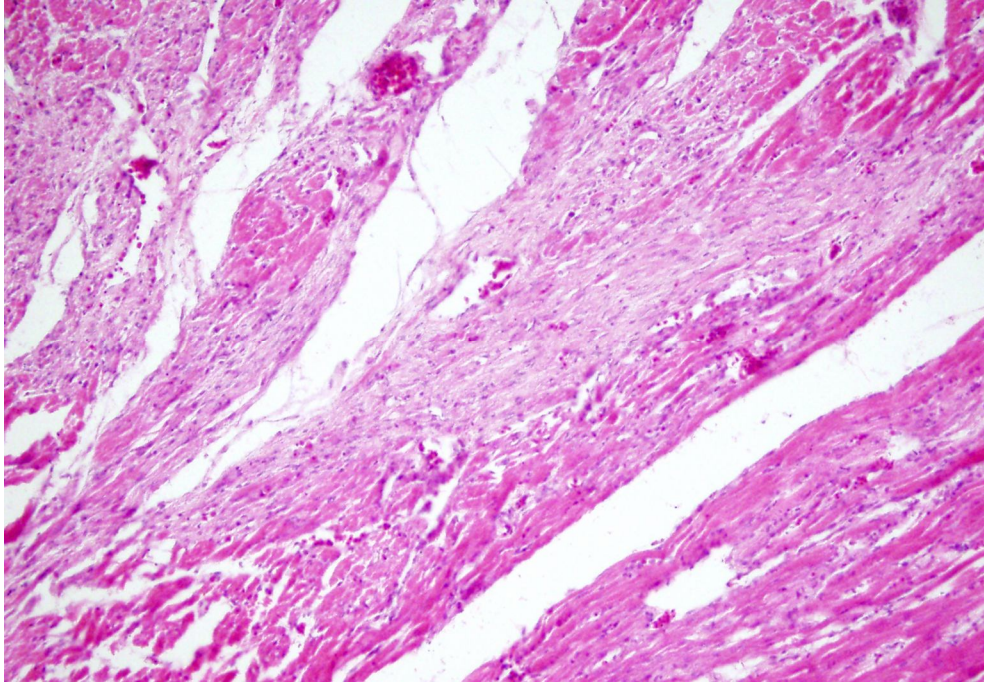
Şekil 114. Proksimal tubulus epitellerinde bulanık şişkinlik ve karyopiknoz (ok başları), (Saatli Deneme, % 20'lik HC, 48. Saat), H&E x 20.



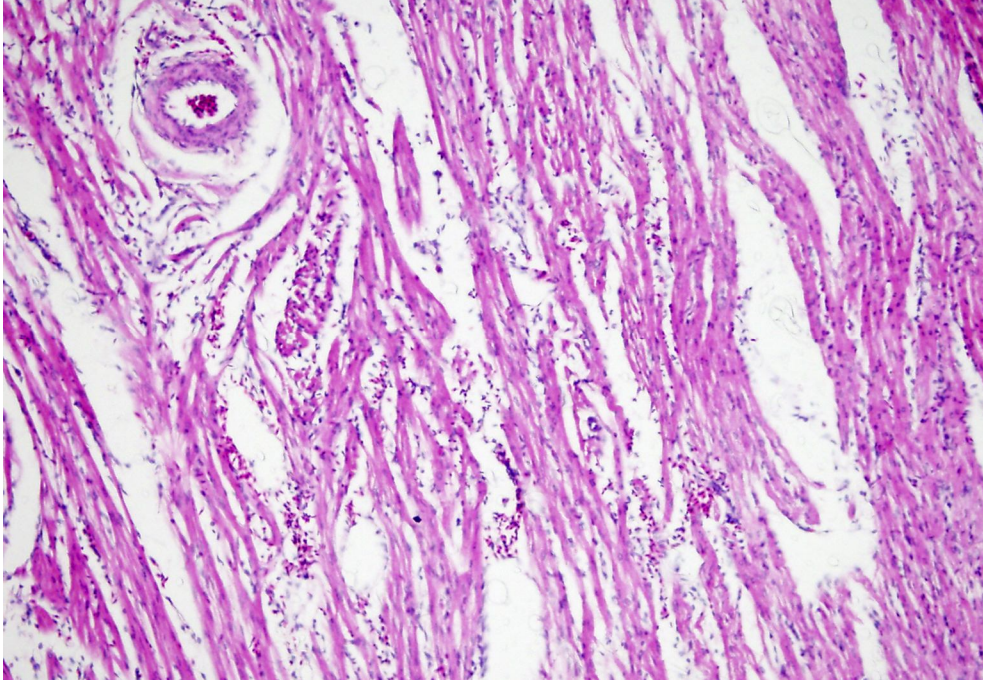
Şekil 115. Tubulus epitellerinde şiddetli bulanık şişkinlik, karyopiknoz (ok başları)ve apoptozis (ok), (Saatli Deneme, % 10'lik HC, 60. Saat), H&E x 20.



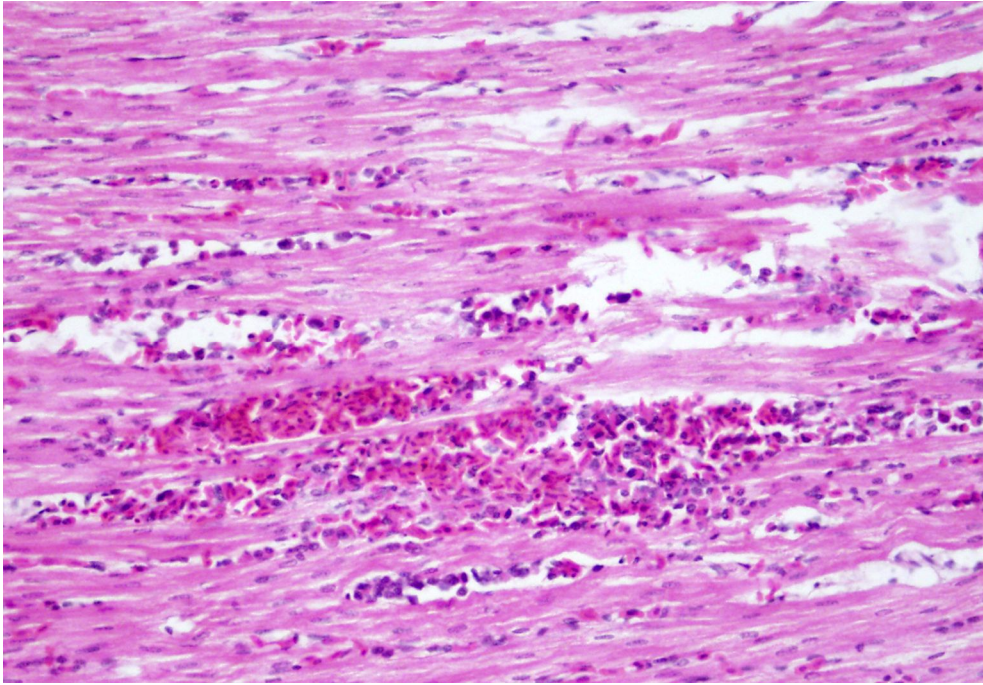
Şekil 116. Kalpte subendokardiyal ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonları, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 10.



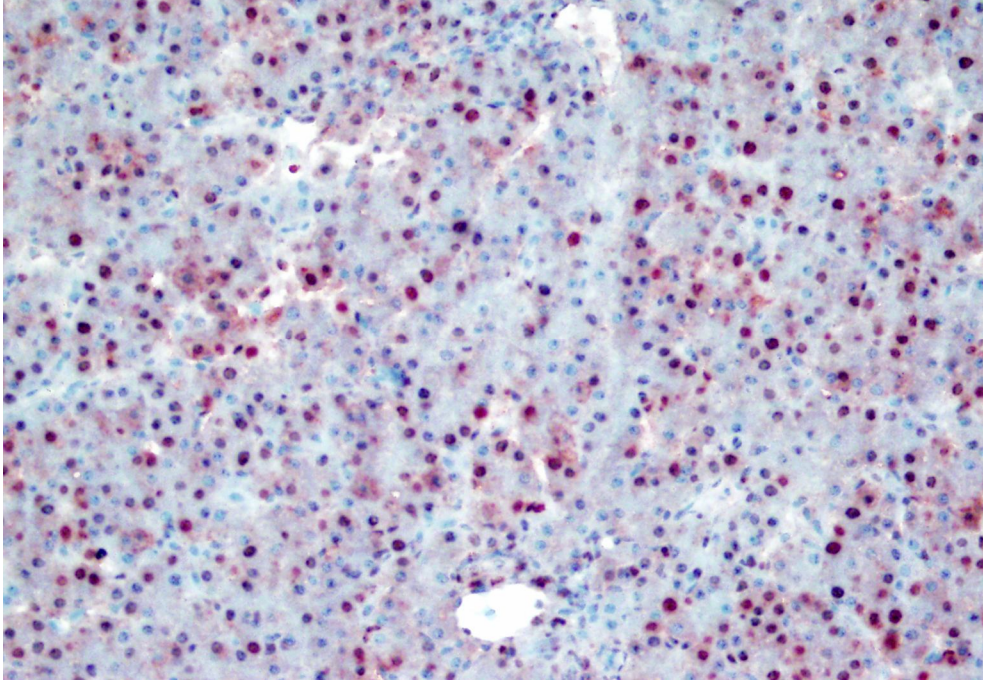
Şekil 117. Miyokardta postnekrotik fibrozis ve intersitisyel ödem, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), H&E x 20.



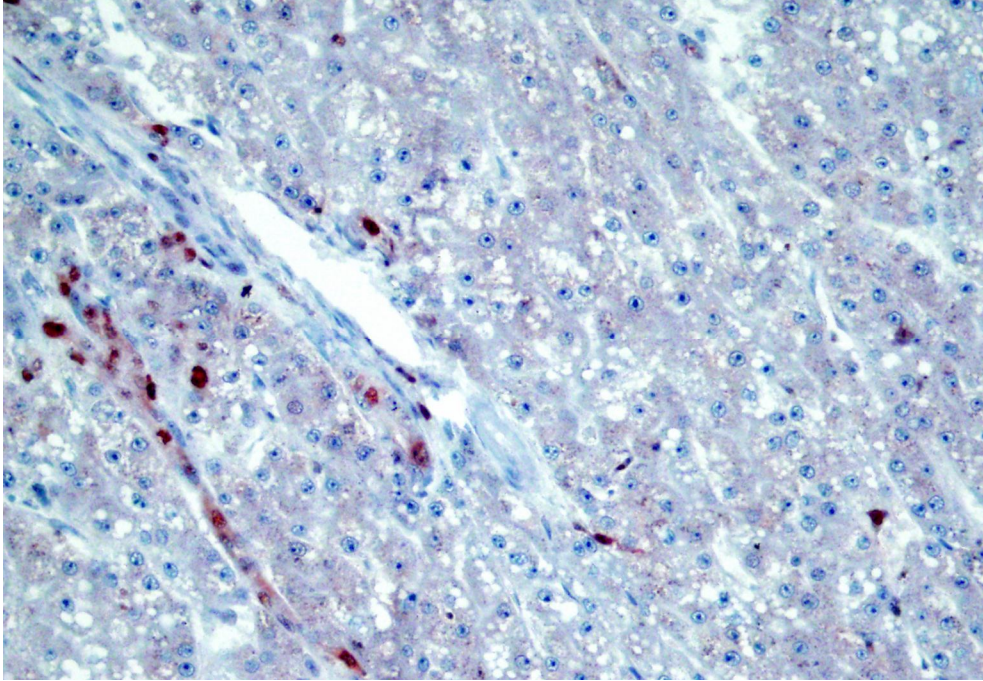
Şekil 118. Kalpte interfibriler ödem, (Kısa Süreli Deneme, % 20'lik HC), H&E x 10.



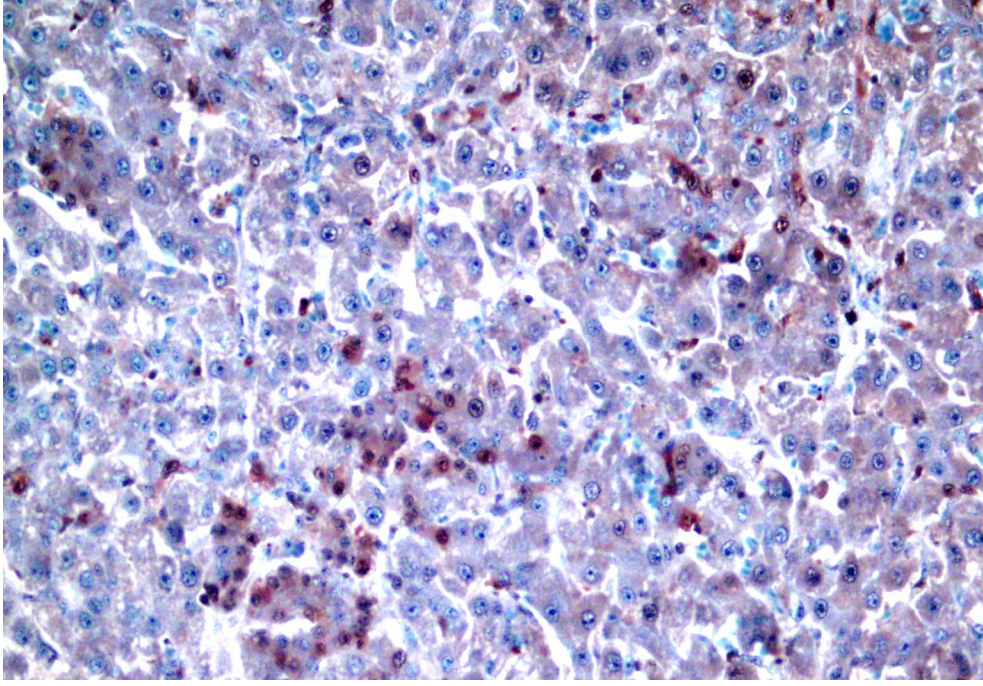
Şekil 119. Miyokardta hemoraji, miyofibriler nekroz ve dejenerasyon ile birlikte heterofil granülosit infiltrasyonları, (Saatli Deneme, % 20'lik HC, 60. Saat), H&E x 40.



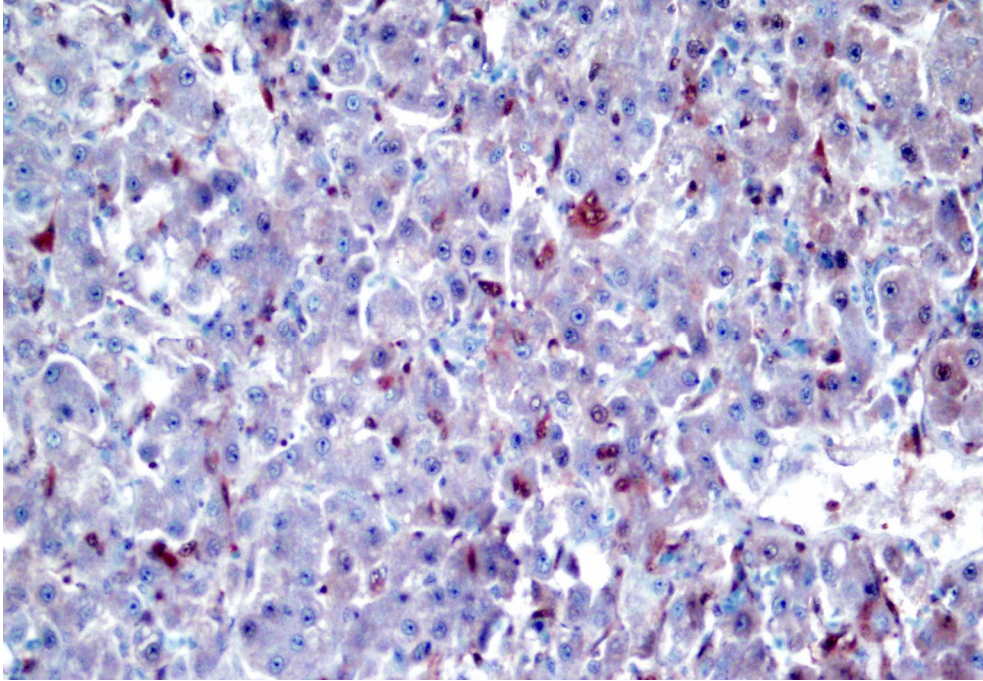
Şekil 127. PCNA pozitif hepatositler, (Kontrol), PCNA x 20.



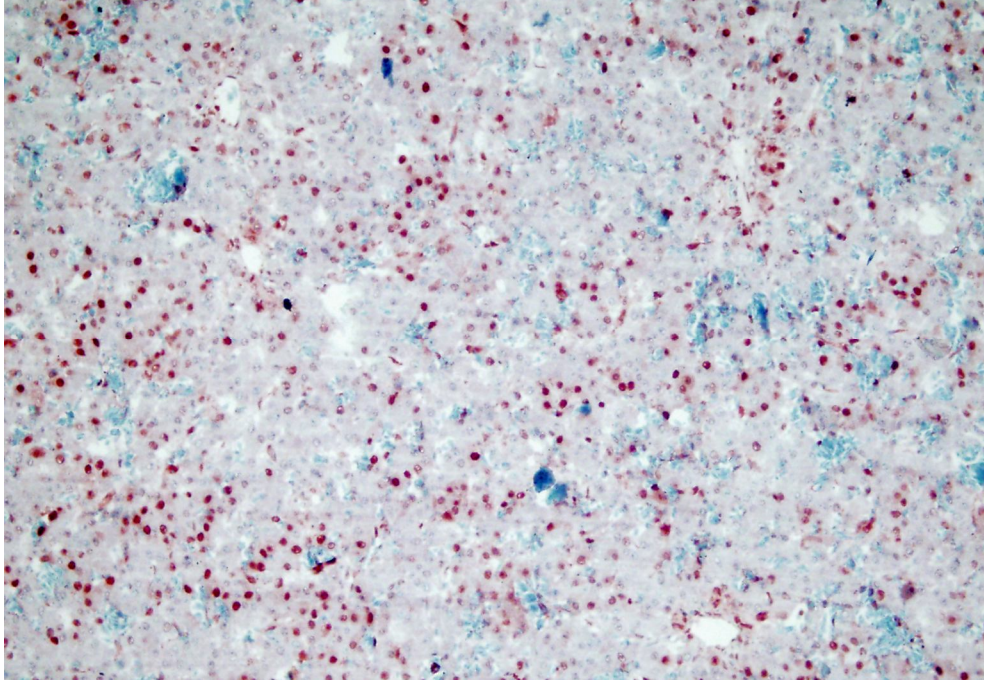
Şekil 128. PCNA pozitif hepatositler, (Uzun Süreli Deneme, % 5'lik HC), PCNA x 20.



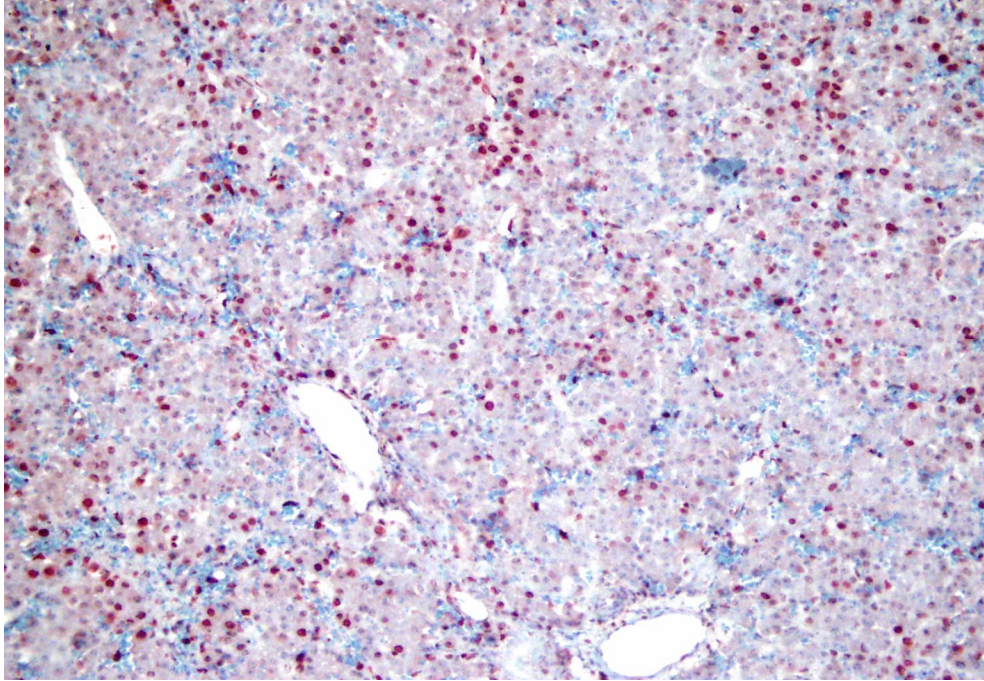
**Şekil 129. PCNA pozitif hepatositler,
(Uzun Süreli Deneme, % 3'lük HC), PCNA x 20.**



**Şekil 130. PCNA pozitif hepatositler,
(Uzun Süreli Deneme, % 1'lik HC), PCNA x 20.**



**Şekil 131. PCNA pozitif hepatositler,
(Kısa Süreli Deneme, % 20'lik HC), PCNA x 10.**



**Şekil 132. PCNA pozitif hepatositler,
(Kısa Süreli Deneme, % 10'luk HC), PCNA x 10.**

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada çeşitli oranlarda *HC* bitkisini içeren rasyonlarla yapılan 3 ayrı denemede etlik piliçlerde gözlenen klinik, makroskobik, mikroskobik ve biyokimyasal bulgular incelenmiştir.

Denemelerde *HC* bitkisi farklı oranlarda kullanılmakla birlikte her grubun 20 hayvandan oluştuğu uzun süreli denemenin 12-39. günlerinde %5'lik grupta 15, %3'lük grupta 14, denemenin 12-28. günlerinde %1'lik grupta 4 piliçte; her grubu 30 hayvandan oluşan ve 5 gün süren kısa süreli denemede ise 39-70. saatlerde %20'lik grupta 21, 45-90. saatlerde %10'luk grupta ise 8 piliçte ölüm şekillenmiştir. Altı hafta süren uzun süreli denemede total alkaloid tüketimi sırasıyla 239.58 mg/kg (%5), 152.2 mg/kg (%3) ve 91.87 mg/kg, 5 gün süren kısa süreli denemede ise alkaloid tüketimi %20'lik grupta 58.94 mg/kg, %10'luk grupta 63.49 mg/kg olarak hesaplanmıştır. Sıçanlarda 20 hafta süreyle farklı oranlarda (%1, 3, 5, 10) *HC* bitkisini içeren rasyonlarla yapılan yedirme denemesinde; oluşan makroskobik ve mikroskobik lezyonlara rağmen ölümün şekillenmediği bildirilmiştir (29). Benzer şekilde buzağılarda *HC* bitkisinin %10 oranında rasyona katılması ile yapılan başka bir çalışmada ise 50. günde total alkaloid tüketimi 194.20 mg/kg olarak açıklanmış, ancak ölüm gözlenmemiştir (17). Sunulan çalışmada aynı orandaki alkaloid tüketimi ile ölümlerin gözlenmesi PA toksikasyonlarında tüketilen alkaloid miktarı kadar hayvan türünün de toksikasyondaki önemini göstermektedir.

Sıçanlarda *HC* ile deneysel olarak yapılan çalışmada, %10'luk grupta tüketilen total alkaloid miktarı 1524.80 mg/kg, %5'lik grupta 687.12 mg/kg, %3'lük grupta 429.11 mg/kg, %1'lik grupta 132.99 mg/kg olarak kaydedilmiştir

(29). Diğer taraftan 6 hafta süreyle %1, 3, 5, 10 oranında *H. dolosum* tohumları ile beslenen broyler piliçlerde 5. haftanın sonunda %10'luk grupta 303.8 mg/kg total alkaloid tüketimi ile mortalite oranı % 100'e ulaşmış, % 5'lik grupta ise 6 haftanın sonunda 225.5 mg/kg total alkaloid tüketimi ile mortalitenin % 35 olduğu bildirilmiştir (28). Sunulan çalışmada kullanılan bitkisel materyalde yaklaşık % 67.33 oranında monoester yapılı europine (29), *H. dolosum* bitkisinde ise büyük oranda (%78.79) nonsiklik diester yapılı lasiocarpine bulunmaktadır (31). Hayvan türünün aynı olmasına rağmen, *H. dolosum* ile yapılan çalışmalarda mortalite oranının sunulan çalışmadakinden daha yüksek olmasının sebebi bitki türlerindeki alkaloidlerin kimyasal yapılarının farklılığından ve monoester yapılı alkaloidlerin siklik diester yapıdakilere göre daha az toksik etkili olmasından kaynaklanmaktadır.

Uzun ve kısa süreli denemelerde hayvanlarda görülen kaşeksi ve canlı ağırlık artışında azalma, depresyon ve iştahsızlık, sarı renkte dışkı, asitese bağlı karın duvarında gerginlik, kanatlarda düşme, tüylerde kabarma, solunum güçlüğü ile seröz salivasyon, kanatlılarda daha önceki doğal ve deneysel PA toksikasyonlarında görülen klinik bulgularla uyum içerisindedir (1, 4, 9, 28, 53). Kaşeksinin oluşumu muhtemelen düşük düzeydeki yem tüketimi ve karaciğer hasarına bağlı olabilir. Çalışmanın uzun süreli denemesinde, deneme gruplarında canlı ağırlık artışı ve yem tüketiminin kontrol grubuna göre ikinci haftadan itibaren azaldığı saptanmıştır. PA toksikasyonu ile yapılan bir başka çalışmada canlı ağırlık artışı ve yem tüketimindeki azalmanın, hepatotoksik etki ile protein sentezindeki değişimler nedeniyle olduğu bildirilmiştir (67).

Bu çalışmada uzun süreli denemede yüksek bitki oranı içeren gruplarda daha yoğun olmak üzere; ölen ve kesilen hayvanlarda makroskopik olarak karaciğer atrofisi, fibrozis, asites, safra kesesinde dilatasyon, hidroperikardiyum, bezli midede konjesyon, dalakta büyüme ve böbreklerde şişkinlik belirgin olarak gözlenmiş ve kanatlılarda daha önceki doğal ve deneysel kronik PA toksikasyonlarında gözlenen önemli bulgular olarak bildirilmiştir (1, 2, 4, 28, 33, 35, 36, 45, 52, 53). Hemen tüm gruplarda saptanan asites, hidroperikardiyum ve bezli midede konjesyon; portal hipertansiyon ve hipoalbumineminin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak *H. dolosum* bitkisinin broyler tavuklara 6 hafta yedirilmesi ile yapılan denemede saptanan asites; şiddetli karaciğer hasarı ve serum albumin seviyesindeki azalmaya bağlanmıştır (31).

Çalışmamızla uyumlu olarak, *H. dolosum* bitkisi ile broyler piliçlerde 6 ve bıldırcınlarda 24 hafta süreyle yapılan denemelerde gözlenen hidroperikardium ve epikardiyal peteşilerin, hipoalbuminemi sonucunda ortaya çıktığı vurgulanmıştır (28, 30). Hindilerde *C. spectabilis* toksikasyonunda deneme gruplarında protrombin zamanının uzadığı tespit edilmiştir. Kaslarda ve karaciğerdeki yaygın kanamaların toksikasyon nedeniyle pıhtılaşma mekanizmasının bozulmasından kaynaklanabileceği vurgulanmış, kanamaların *C. spectabilis*'in muhtemel direkt anjiotoksik etkisi ile de meydana gelebileceği bildirilmiştir (4).

Sunulan çalışmada hem kısa süreli hem de uzun süreli denemelerde piliçlerin çoğunda asites gözlenmiştir. Farelere *H. dolosum* tohumlarının 6 ay yedirilmesi ile yapılan denemede asitesin meydana gelmediği kaydedilmiştir (31). Benzer şekilde 20 hafta boyunca deneysel olarak sıçanlarda yapılan diyetel *HC* yedirme denemesinde deneme gruplarında şekillenen spesifik megalositik

lezyonlara rağmen hayvanlarda mortalite görülmediği ve asitesin şekillenmediği bildirilmiştir (29). Bu çalışmada yüksek doz gruplarındaki civcivlerde ölümlerin görülmesi ve büyük bir kısmında asitesin oluşması, kanatlı hayvanların PA'lerine karşı sıçanlardan daha duyarlı bir tür olduğuna yorumlanmıştır.

Kronik toksikasyonlarda yapılacak değerlendirmelerde, organ ağırlık ve indeksleri önemli bir kriter olarak değerlendirilmektedir (15). PA toksikasyonlarında karaciğerde atrofi şekillendiği daha önceki birçok deneysel çalışmada belirtilmiştir (14, 27-30, 67). Sunulan çalışmada uzun süreli denemede bitki gruplarına ait ortalama karaciğer ağırlıklarının kontrol grubuna göre önemli derecede az olduğu saptanmış, indeks değerleri bakımından ise karaciğer organ indeksinin %5'lik grupta en yüksek değerde olduğu dikkat çekmiştir. Böyle bir tabloya, karaciğerde oluşan fibrotik doku fazlalığı ve canlı ağırlıktaki azalmanın neden olabileceği düşünülmüştür. PA toksikasyonlarında megalositozis şekillenmesine rağmen karaciğerde atrofi oluşumu; megalositik hepatositlerde nekrotik, dejeneratif ve apoptotik değişimlerin şekillenmiş olması ile açıklanmıştır (50).

Sunulan çalışmada uzun süreli deneme sonunda karaciğere benzer şekilde ortalama kalp ağırlıkları kontrol grubunda, kalp indeks değeri ise %5'lik grupta en yüksek değerde olduğu gözlenmiştir. Makroskobik olarak %3'lük deneme grubunda daha belirgin olmakla birlikte; tüm deneme gruplarında sağ ve sol ventriküler hipertrofi tespit edilmiş, aynı zamanda mikroskobik olarak miyokartta postnekrotik fibrozis saptanmıştır. Anılan değişimlere ek olarak, deneme gruplarına ait kalp organ indekslerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması, sağ ventriküler hipertrofinin şekillendiğini destekleyen bulgular olarak

değerlendirilmiştir. Çalışmada ortalama böbrek ağırlıklarının %1'lik grupta kontrole benzer olmakla birlikte, %3 ve %5'lik grupta daha az olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada uzun ve kısa süreli denemeler ile saatli denemenin 48 ve 60. saatlerinde ölen piliçlerde safra kesesinin ileri derecede dolgun olduğu gözlenmiş ve daha önceki uzun süreli çalışmalarda bu durumun yem tüketiminin azalmasından kaynaklandığı vurgulanmıştır (28). Sunulan çalışmada 48 saat gibi kısa süre içerisinde meydana gelen safra kesesindeki dolgunluk; iştahsızlığın bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Fibrozis; nekrotik megalositler ile fibröz dokunun yer değiştirmesi olarak tanımlanmakla birlikte; *S. jacobaea* ile buzağılarda gerçekleştirilen bir toksikasyon çalışmasında retikülin iplik formasyonlarının megalositozisten önce parankim hücreleri arasında geniş alanlarda meydana geldiği ileri sürülmüştür (10, 11). Fibrotik değişimlerin PA'lerine cevabın ayrılmaz bir parçası olduğu vurgulanmıştır (66). *H. dolosum* bitkisi ile yapılan bir çalışmada karaciğerde 6 haftalık sürede broyler piliçlerin karaciğerinde fibrozis ve buna bağlı olarak yapışmalar bildirilmiştir (28). Benzer şekilde monocrotaline ile piliçlerde yapılan bir deneme de karaciğer yüzeyinin düzensiz jelatinöz bir yapı ile örtülü olduğu gözlenmiştir (2). Bıldırcınlarda *S. jacobaea* toksikasyonlarında memeli hayvanlar ile karşılaştırıldığında sadece orta şiddette fibrozis tespit edilmiş, bunun muhtemel sebebinin ise kanatlı karaciğerlerinin normalden az miktarda fibro-retiküler çatıya sahip olmasından kaynaklanabileceği vurgulanmıştır (9). Sunulan çalışmanın uzun süreli denemesindeki fibrotik değişimler önceki çalışmalar ile paralellik göstermiştir.

Megalositozis, sitoplazma ve nükleus hipertrofisi olarak ilk kez farelerde monocrotaline toksikasyonunda tespit edilmiş ve hemen tüm hayvan türlerindeki PA toksikasyonlarında tanımlanmıştır (10, 11). Benzer şekilde 60 mg/kg dozda monocrotaline'nin tavuk embriyolarına yumurta inokülasyonu şeklinde verilmesi ile de megalositozis olduğu bildirilmiştir. Embriyolarda toksikasyon için gerekli minimal doz yumurta ağırlığına 20mg/kg monocrotaline olarak saptanmış ve yetişkin tavuklardan embriyoların daha duyarlı olduğu vurgulanmıştır. Bu durum fetal sitokrom p450 enzimlerinin yetişkinlere oranla PA'lerini daha hızlı bir şekilde metabolize etmesinden kaynaklanabileceği şeklinde açıklanmıştır (54). Bu çalışmada da megalositozis önemli bir bulgu olarak uzun süreli denemede deneme gruplarında saptanmış ve hepatosit nükleer çaplarının mikrometrik ölçümleri ile şekillenen farklılıklar ortaya konmuştur. Daha önceki çalışmalarda kanatlı türlerinde hepatik megalositozisin memelilerdeki gibi şiddetli olmadığı ve akut nekrotik değişimlerin daha belirgin olduğu belirtilmiştir (28, 53, 64). Beş günlük broyler civcivlere, 10 mg/kg dozda heliotrin'in 3 gün süreyle intraperitoneal enjeksiyonundan 24 gün sonra sakrifiye edilen hayvanlarda hepatosit çaplarındaki morfometrik ölçümler sonucunda tüm deneme gruplarında çekirdek çapının kontrol grubuna göre yaklaşık 1,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (53). Bu çalışmada da benzer şekilde kısa süreli ve saatli denemelerde akut değişimler ön planda, uzun süreli denemede ise megalositoz önemli bir bulgu olarak saptanmıştır. Ancak söz konusu megalositozis en şiddetli olarak %1'lik grupta (2.81 kat), %3'lük grupta (2.56 kat), en hafif olarak ise %5'lik grupta (1.79 kat) saptanmıştır. Nekrotik lezyonların en şiddetli olarak geliştiği kısa süreli ve saatli denemelerde, karyomegali ile ilgili değişimler gözlenmezken, nekrotik

değişimlerin hafif şiddette olduğu uzun süreli denemede %1'lik bitki grubunda karyomegalinin en belirgin olarak şekillenmesi denemenin süresine bağlanmıştır. Nitekim bildircinlara *H. dolosum* yedirilmesi ile yapılan çalışmanın 42. gününde belirgin megalositozis saptanmamış, 24. hafta sonunda ise hepatositlerde belirgin karyomegalinin şekillendiği bildirilmiştir (30).

Bu çalışmanın uzun süreli denemesinde karaciğerde fibrozis, veno-oklüzyon ve megalositozisle birlikte şiddeti ve dağılımı doza göre artan şekilde bütün deneme gruplarında asinüs ve erken rejeneratif nodül formasyonları tespit edilmiştir. Oval hücre olarak adlandırılan parankimal olmayan epitel hücreleri, hem hepatositlerin hem de safra epiteli hücrelerinin kaynağı durumundadır. Kronik karaciğer toksikasyonlarının çoğunda bildirilen apoptozis, fibrozis, safra kanal hiperplazisi, nodüler rejenerasyon, megalositozis ve safra durgunluğu gibi spesifik lezyonlar bu çalışmanın bulguları ile büyük ölçüde paralellik göstermiştir (19). Megalositozis tavuk ve diğer kanatlı türlerinde yaygın ve şiddetli olmamasına rağmen, karaciğerde hepatositlerde megalositozis ile birlikte safra ve kan akımındaki değişikliklerin rejeneratif nodül formasyonlarına neden olduğu bildirilmiştir (30). Klasik bir bulgu olan megalositozis hücrelerin rejenerasyon süreci olarak, asinüs ve rejeneratif nodül formasyonlarının ise doku düzeyindeki rejenerasyon girişimleri olduğu ifade edilmiştir (14, 64). Safra kanalı hiperplazisi ve oval hücre proliferasyonu birçok toksik karaciğer hastalığında olduğu gibi uzun süreli denemenin tüm bitki gruplarında saptanmıştır. Anılan değişimler PA toksikasyonları için nonspesifik bir bulgu olup başarısız rejenerasyon girişimleri olarak değerlendirilmiştir (50).

Subakut ve kronik olaylarda karaciğerde periasiner bölgedeki hepatositlerde ve vena sentralis duvarındaki dolaşım bozukluğuna bağlı olarak nekroz, bunun sonucunda fibrozis ve veno-oklüzyon şekillenmektedir. PA toksikasyonlarına bağlı gelişen hepatik veno-oklüziv lezyonlar insanlarda, (5, 65) maymunlarda, (3) sığırlarda, (5) tavuklarda (28), laboratuvar hayvanlarında ise sıçan ve farelerde (49) bildirilmiştir. Genellikle PA toksikasyonuna duyarlı türlerde bildirilen hepatik veno-oklüziv lezyonların, dirençli olarak değerlendirilen koyun, keçi, tavşan ve bildircinlarda şekillenmediği bildirilmiştir (5, 15, 30). Uzun süreli denemede megalositik lezyonlara ilave olarak karaciğerde tam ya da kısmi veno-oklüziv değişimler, çalışmanın en dikkat çekici bulgusu olmuş; özellikle ölen hayvanlarda, sentral venlerin tamamen ve yaygın olarak tıkanmış ortaya konmuştur. Veno-oklüziv değişimlerin vena sentraliste subintimal ödem ve periasiner bağ doku artışına bağlı olarak tıkanma veya daralmasıyla karakterize olduğu gözlenmiştir.

PA'leri ile akut toksikasyonlarda ise mikrosirkülasyondaki değişimler daha önceki çalışmalarda hepatik veno-oklüzyon sendromu olarak ifade edilirken, karaciğerdeki hasarın vena sentralislerden önce sinüzoid endotel hücrelerinde başlamasından dolayı günümüzde bu lezyonlar sinüzoidal obstruksiyon sendromu olarak tanımlanmıştır (17). Bu sendromun sinüzoidal dilatasyon, konjesyon, ruptur ile oluşan masif ya da submasif hemarojik nekroz ile karakterize olduğu kaydedilmiştir (28). Bu çalışmada kısa süreli denemede en şiddetli olarak %20'lik grupta, daha hafif şiddette ise %10'luk grupta olmak üzere karaciğerde özellikle midzonal ve sentrilobuler bölgelerde sinüzoidal dolaşımın engellenmesi ile karakterize masif ya da submasif hemarojik nekroz alanları gözlenmiştir. Saatli

denemede ise anılan lezyonların 36. saat sonunda ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Yüzde 10 oranında *H. dolosum* tohumlarını içeren rasyon ile broyler piliçlerde ve farelerde yapılan yedirme denemelerinde, yaygın sinüzoidal dilatasyon, kanama ve yaygın hepatosellüler nekroz ile karakterize değişimler daha önceden tanımlanmıştır (28, 31). Aynı mikroskobik tablonun; LD 50 dozunda monokrotalin ile laboratuvar hayvanlarında da şekillendiği bildirilmiştir (5).

İnsan ve primatlarda PA toksikasyonlarında karaciğerde hepatosit nekrozu ve veno-oklüzyonun eş zamanlı olduğu, sıçan, tavuk ve domuz gibi türlerde ise hepatosit nekrozunu takiben vasküler değişimlerin olduğu ifade edilmiştir (5). Bu ifadeyi destekler nitelikte, bu çalışmada saatli denemenin 24. saatinde hepatosellüler nekroz tespit edilmiş, ancak aynı saatte sinüzoidal dolaşımda belirgin bir değişikliğe rastlanmamıştır. Akut veno-oklüziv lezyonların patogenezi sinüzoidal endotel hücrelerinin zedelenmesi esasına dayanır. PA metabolitlerinin periasiner bölgedeki sinüzoidlerde yüksek konsantrasyona ulaşmaları nedeniyle, veno-oklüziv değişimlerin anılan bölgede meydana geldiği saptanmıştır (22). Sinüzoidal endotellerin PA'lerini metabolize edici enzimlerinin bulunmadığı, ancak anılan yapıların pirolük metabolitlerin etkisine hepatositlerden daha duyarlı olduğu ve etkilenmeleri için hepatositlerde metabolizma sonucu açığa çıkan metabolitlere maruz kalmaları gerektiği vurgulanmıştır (35). Metabolitlere ilk maruz kalan periasiner bölgedeki sinüzoidal endotel hücrelerinde nekroz ve deskuamasyonun meydana gelmesi ile birlikte, sinüzoidlerde emboli oluşarak sinüzoidal dolaşımın engellendiği bildirilmiştir (5, 36). Akut olaylarda, nekroz ve deskuamasyona uğrayan sinüzoid endotel hücrelerinin sinüzoidal dolaşıma karışması ile sinüzoidal porların tıkanıp saptanmış, buna bağlı olarak

da karaciğerde yaygın kanama ve nekrozların şekillenmesi ile birlikte kısa sürede ölüm meydana geldiği bildirilmiştir (22, 36). Sunulan çalışmada da benzer şekilde uzun süreli denemede %5 oranında HC ile beslenen deneme grubuna ait ölen hayvanlarda karaciğerde vena sentralis ve vena porta lümenlerindeki nekrotik hepatositlerin varlığı, gerek sinüzoid gerekse de vena sentralis endotel hücrelerindeki hasarı ve tıkanmayı destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Sunulan çalışmada daha belirgin şekilde kısa süreli ve saatli denemelerde olmak üzere periasiner, periportal, midzonal alanlarda hemorajik nekroz, uzun süreli denemede ise nekrotik değişimlerin yansıması şeklinde anılan bölgelerde postnekrotik fibrozis saptanmıştır. PA toksikasyonlarında; doza, hayvan türüne, alkaloidlerin çeşidine ve veriliş yoluna göre, karaciğerdeki nekrozların farklı bölgelerde şekillenebileceği bildirilmiştir. Retrorsine ile fare, sıçan ve kobaylarda yapılan bir çalışmada periasiner, hamsterde periportal, tavuk ve maymunlarda ise düzensiz fokal nekrozların olduğu vurgulanmıştır (5). Maymunlarda yapılan başka bir çalışmada ise, monocrotaline'nin periasiner, senecionine'nin ise periportal ve midzonal alanlarda nekrotik değişimlere neden olduğu bildirilmiştir (5). Hayvan türüne göre karaciğerde farklı bölgelerin etkilenmiş olması; bölgeler arasındaki mikrozomal enzim düzeylerindeki farklılık ile açıklanmıştır (19).

Sunulan çalışmada uzun süreli denemede ölen hayvanlarda, kısa süreli ve saatli denemelerde ise tüm deneme gruplarında periportal ve subkapsüler bölgedeki hepatositlerde hidropik dejenerasyon tespit edilmiştir. Benzer şekilde monocrotaline'nin (20 mg) suya karıştırılarak mide sondası ile verilmesi ile piliçlerde yapılan bir çalışmada karaciğerde fokal nekroz ve şiddetli balonumsu

dejenerasyon tespit edilmiştir. Fokal nekrozların hepatositlerdeki protein ve nükleik asit miktarındaki azalmaya, hidropik dejenerasyonun ise hücre zarı permeabilitesindeki değişimlere bağlı şekillendiği bildirilmiştir (2).

Sunulan çalışmada Kupffer hücre hiperplazisi saatli denemede 24. saat sonunda sakrifiye edilen civcivlerde gözlenmiştir. Benzer şekilde intraperitoneal yolla 10mg/kg dozda heliotrin verilen ve 21 gün sonra sakrifiye edilen civcivlerde Kupffer hücrelerinde hipertrofi bildirilmiştir (53). Sıçanlarda gerçekleştirilen monocrotaline toksikasyonunda ise 10 günlük süre sonunda sinüzoidlerdeki yıkımlanma ile birlikte Kupffer hücrelerinde de fizyolojik olarak azalma meydana geldiği tespit edilmiş, sentrilobuler bölge ile periportal bölge karşılaştırıldığında Kupffer hücre sayısının periportal alanda daha fazla olduğu saptanmıştır. Söz konusu durum, fizyolojik şartlardaki değişimlerin meydana geldiği hasarlı sentrilobüler bölgede biriken fagositik monositlerin 4 ila 10. günler arasında Kupffer hücrelerinin yerine geçtiği şeklinde açıklanmıştır (21).

PA'lerinin primer hepatotoksik etkilerinin yanı sıra pnömotoksik ve nefrotoksik etkilerinde bulunduğu bildirilmiştir. Bu bilgiler daha çok *Crotalaria* türü bitkilerde bulunan monocrotaline toksikasyonlarında bildirilmiş olmakla birlikte sunulan çalışmaya benzer şekilde *Senecio spp.* ve *Heliotropium spp.* toksikasyonlarında buzağılarda, yumurtacı tavuk ve broyler piliçlerde, sıçan ve farelerde ekstrahepatik mikroskobik değişimler tespit edilmiştir (19, 26, 28, 29, 30). Ekstrahepatik lezyonların, karaciğerde oluştuktan sonra dolaşıma karışan pirolük metabolitlerin etkisi ile oluştuğu belirtilmiştir (38). Sıçanlara dehidromonocrotaline intravenöz enjeksiyonu ile akciğer arter ve arteriöl duvarında kalınlaşmalar ile karakterize değişimlerin şekillendiği ve akciğerde

kıkırdak oluşumu bildirilmiştir (37). Rasyonlarında % 5 ve 10 oranında *H. dolosum* tohumları bulunan broyler piliçlerde akciğer arter ve arteriollerinde endotel hücrelerinde hiperplazi nedeniyle oklüzyon ve daralma tespit edilmiştir (28). *Crotalaria* türleri ile sıçanlarda da benzer akciğer lezyonları kaydedilmiştir (70). Daha önceki çalışmalar ve bu çalışmada akciğerde şekillenen kondroid metaplazinin asitesin komplikasyonu ve hipoksiye bağlı olarak şekillendiği belirtilmiştir (37, 40, 48). Sunulan çalışmada uzun süreli denemede akciğer arteriyollerinde bağ doku artışı, bronkoalveolar düz kas doku artışı ve kondroid metaplazi tespit edilmiş olup bu değişimlerin gerek PA'lerinin direkt pnömotoksik etkisine gerekse de sekonder olarak meydana gelen değişimler olduğu kanaatine varılmıştır. Nitekim birçok hayvan türü (sıçan, köpek, kurbağa, hindi, domuz, koyun, at, sığır ve primat) PA'lerinin pnömotoksik etkilerine duyarlı, fare, bildircin ve tavşanların söz konusu etkilere dirençli olduğu vurgulanmıştır (28, 29, 67). Kısa süreli ve saatli denemelerde ise ölen hayvanlarda akciğerde ödem ve konjesyon gözlenmiş, bu değişimlerinde direk pnömotoksik etkinin sonucu değil ikincil değişimler sonucunda oluştuğu kanaatine varılmıştır.

Sunulan çalışmada saptanan böbrek tubulus epitellerinde nekrotik ve dejeneratif değişimler ile tubuler megalositozis ve intersitisyel nefritis, pirolük metabolitlerin etkisi sonucu şekillenen ekstrahepatik böbrek lezyonları olarak değerlendirilmiştir. Anılan değişimler alkaloitlerin dozuna ve maruz kalma süresine bağlı olarak kısa süreli ve saatli denemelerde dejenerasyon ve nekrotik değişimlerin, uzun süreli denemede ise megalositoz ve intersitisyel nefritisin ön planda olduğu gözlenmiştir. Nitekim *H. dolosum* ve *H. europaeum*, *C. retusa* ile tavuklarda (28, 33, 53), *H. dolosum*, *HC* ve *S. vernalis* ile bildircinlerde (27, 30),

HC ile sıçanlarda (29), *H. dolosum* ile farelerde (31) yapılan çalışmalarda doza bağlı olarak benzer böbrek lezyonlarının en belirgin şekilde en yüksek oranda bitki tüketen gruplarda en hafif ise düşük bitki tüketimi olan gruplarda olduğu saptanmıştır. *C. retusa* ve *H. dolosum* ile broyler piliçlerde yapılan çalışmalarda böbreğin Bowman kapsülünde kolumnar metaplazi saptanmıştır (28, 33). Sunulan çalışmada da uzun süreli denemede %5'lik gruptaki piliçlerde benzer şekilde Bowman kapsülünün visseral yaprağında kolumnar metaplastik değişimler gözlenmiştir.

PCNA (Siklin)'nin hücre siklüsü sırasında ortaya çıkan, normal proliferasyon gösteren hücreler ile tümörlerde sentez edilen ve sentez hızının, hücrelerin proliferasyon hızı ile doğru orantılı bir protein olduğu bilinmektedir (34, 51). Sunulan çalışmada PCNA'nın bu özelliğinden faydalanıp, tüm gruplarda hepatositlere ait mitotik indeksler hesaplanmıştır. PA'lerinin karaciğerde antimitotik etkilerini ortaya koymak amacıyla, atlarda *Cynoglossum officinale*, buzağılarda *H. dolosum*, HC, *S. vernalis*, sıçanlarda monocrotaline toksikasyonlarında PCNA (16, 19, 64), sıçanlarda ise dehydroheliotridine toksikasyonlarında colchicine kullanılmıştır (59). Atlarda 14 gün süren *Cyn officinale* toksikasyonunda hepatositlerdeki mitotik indeks bakımından kontrol ve deneme grupları arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır (64). Buzağılara %10 oranında *H. dolosum*, HC ve *S. vernalis* 3 ay süreyle yedirilmesi sonucunda kontrol grubuna göre hepatositlerdeki mitotik indeksin *H. dolosum* grubunda yaklaşık olarak 5.28, HC grubunda 1.77, *S. vernalis* grubunda 2.15 kat azaldığı tespit edilmiştir. Sıçanlara, 0.8 mmol/kg dozda intraperitoneal dehydroheliotridine enjeksiyonu ile mitozu giren hepatosit sayısının kontrol grubuna göre deneme

gruplarında 22 kat azaldığı bildirilmiştir (56). Bu çalışmada ise uzun süreli denemede deneme gruplarında mitozu giren hepatosit sayısının kontrol grubuna göre %5'lik grupta 2.85, %3'lük grupta 2.14, %1'lik grupta ise 1.50 kat daha az olduğu tespit edilmiş, etlik piliçlerde PA toksikasyonlarında PCNA tekniği ile mitotik indeksin baskılandığı ilk kez bu çalışma ile ortaya konmuştur. Sıçanlarda monocrotaline ile yapılan çalışmada ise tam tersine PCNA ile pozitiflik gösteren hepatosit yüzdesinde deneme gruplarında belirgin artış, endotel hücrelerinde ise hafif bir artışın meydana geldiği tespit edilmiştir. Anılan çalışmada hasara uğrayan endotel hücrelerinin hızla yeniden düzenlendiği ve PCNA pozitifliğindeki artışın karaciğer harabiyeti sonrası rejeneratif reaksiyonların bir görünümü şeklinde ortaya çıktığı bildirilmiştir (22). Sunulan çalışmada kısa süreli ve saatli denemelerde ise PCNA pozitifliği bakımından kontrol ve deneme grupları arasında farklılık gözlenmemiştir.

PA toksikasyonlarında total bilirubin, ALP, total protein, albumin ve serbest bilirubin düzeyleri karaciğer hasarının belirlenmesinde kullanılan önemli birer parametre olarak açıklanmış, AST düzeyindeki değişimlerin ise karaciğer hasarında iyi bir gösterge olmadığı belirtilmiştir (41, 42, 44). Broyler piliçlerde 6 haftada gerçekleştirilen *H. dolosum* toksikasyonunda deneme gruplarında kontrole göre total protein, albumin, AST ve LDH seviyelerinde belirgin azalma, total bilirubin ve ALP düzeylerinde ise artış şekillendiği saptanmıştır. PA toksikasyonlarına spesifik olmamakla birlikte, broyler piliçlerde ALP düzeylerindeki artışın, kanatlı PA toksikasyonlarının teşhisini destekleyebileceği vurgulanmıştır (28). Benzer şekilde sunulan çalışmada uzun süreli denemede total bilirubin, ALT, ALP, GGT düzeylerinde kontrole göre belirgin yükselme, AST ve

LDH değerlerinde azalma tespit edilmiştir. PA toksikasyonlarında total bilirubin düzeyindeki yükselme ile birlikte GGT düzeyindeki artışın karaciğer hasarından sonra şekillenen safra durgunluğunu ifade ettiği vurgulanmıştır (68). Beş günlük broyler piliçlere 10 mg/kg dozda 3 gün süreyle intraperitoneal heliotrin enjeksiyonunu takiben 21 gün sonra tenazi edilen hayvanlarda serum protein, albumin, GGT ve AST düzeylerinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde çalışmanın saatli denemesinde GGT düzeyleri bakımından kontrol ve deneme grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ancak 12. saatten başlayarak deneme sonuna kadar albümin seviyelerinde, 48 ve 60. saatlerde AST düzeylerinde, ALT, ALP ve LDH düzeylerinde ise gruplar arasında farklılık tespit edilmiştir. Saatli denemede 12. saatten itibaren 60. saat sonuna kadar albümin düzeyindeki tespit edilen azalma, uzun süreli denemede albümin düzeyleri ile ilgili bir değerlendirme yapılmamış olmakla birlikte asitesin oluşumunda albümin düzeyindeki azalmanın etkili olduğunu doğrulayan bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Sunulan çalışmada 6 hafta süresince %1, 3 ve 5 oranında *HC* tüketimi ile deneme gruplarındaki piliçlerde kontrol grubuna göre hematokrit değerlerin azaldığı tespit edilmiştir. Nitekim saatli denemede de 36. saatten itibaren %20'lik *HC* grubunda, %10'luk *HC* ve kontrol gruplarına göre hematokrit değerde azalma saptanmıştır. Benzer tarzda mide sondası ile 160 mg/kg dozda monocrotaline verilen sıçanlarda trombosit sayısında azalma meydana geldiği tespit edilmiştir (16). Daha nceki çalışmalarda yavru sıçanlarda PA toksikasyonlarında kemik iliğinin baskılandığı tespit edilmiştir (5, 49). Uzun süreli denemede dalak ağırlıkları bakımından %1 ve %3'lk gruplarda istatistiksel farklılık olmamakla

birlikte kontrol grubuna göre, dalak indekslerinde ise tüm deneme gruplarında kontrole göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılık PA'leri toksikasyonlarının demir metabolizmasını, dolayısıyla da hematopoezisin baskılamasıyla açıklanabilir. Nitekim PA'leri toksikasyonlarında Fe 59'un eritrositlere bağlanma yeteneği azaldığından, aneminin ve dolayısıyla da splenomegalinin şekillendiği, sıçanlarda *S. jacobae* ile yapılan toksikasyon çalışmasında bildirilmiştir (15). Buna ek olarak yine uzun süreli denemede kemik iliği incelenmemekle birlikte, özellikle deneme gruplarında karaciğerdeki ekstramedüller hematopoetik odak sayısındaki artış kanatlılarda PA toksikasyonlarında kemik iliğinin baskılandığını destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Kısa süreli denemede mikroskobik olarak ortaya konan karaciğerdeki sinüzoidal mikrosirkülasyondaki bozulma nedeniyle meydana gelen hemorajik nekroz, %20'lik grupta hematokrit değerinin azalmasını açıklayan mikroskobik bir görünüm olarak değerlendirilmiştir. Bu açıklamalara göre sunulan çalışmada hematokrit değerindeki azalma ile ortaya konan anemilerin sebebinin, uzun süreli denemede kemik iliğindeki baskılanma ve Fe metabolizmasının değişimlere, saatli denemede ise hemorajiler olduğu kanaatine varılmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada *HC* bitkisi ile oluşturulan pirolizidin alkaloid toksikasyonunun patolojik ve immunohistokimyasal bulguları ortaya konmuştur. Söz konusu bulgular doğal olguların tanısının yanı sıra, *HC* bitkisinin etlik piliç yemlerine muhtemel kontaminasyonu sonucu potansiyel bir tehlike oluşturacağını göstermesi bakımından da kayda değer bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Alfonso HA, Sanchez LM, Figueurdo MA, Gomez BC. (1993). İntoxication due to *Crotalaria retusa* and *C. spectabilis* in chickens and geese. 6 (35): 539.
2. Allen JR, Carsten LA, Norback DH. (1970). Ultrastructural and biochemical changes in the liver of monocrotaline intoxicated chickens. Toxicology and applied pharmacology 16: 800-806.
3. Allen JR, Cartens LA, Olson BE. (1967). Venocclusive disease in *Macaca speciosa* monkeys. Am J Pathol 50: 653-667.
4. Allen JR, Lalich JJ, Schmittle SC. (1963). *Crotalaria spectabilis*-induced cirrhosis in turkeys. 12: 512-517.
5. Anonim. (1988). IPCS International Program of Chemical Society: Criteria 80, Pyrrolizidine alkaloids, World Health Organisation, Geneva.
Erişim: (www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc080.htm) Erişim tarihi: 25.10.2009.
6. Anonim (2001). ANZFA Pyrrolizidine alkaloids in food. A Toxicological Review and Risk Assessment Technical Report Series No:2.
Erişim: (<http://www.foodstandards.gov.au/srcfiles/TR2.pdf>) Erişim tarihi:25.10.2009
7. Bancroft JD, Stevens A. (1990). Theory and practise of histological techniques. Third Edition. Churchill, Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York. 112-147, 245-269, 509-596.
8. Baytop T. (1997). Türkçe bitki adları sözlüğü. Türk dil kurumu yayınları Ankara. 578:243.
9. Buckmaster GW, Cheeke PR, Arscott GH, Dickinson EO, Pierson ML, Shull LR. (1977). Response of Japanese quail to dietary and injected pyrrolizidine (Senecio) alkaloid. Journal of animal science. Vol 45 No 6:1322-1324.
10. Bull LB. (1955). The histologic evidence of liver damage from pyrrolizidine alkaloids. Aust Vet J 31: 33-42.
11. Bull LB, Dick AT. (1959). The chronic pathological effects on the liver of the rat of the pyrrolizidine alkaloids heliotrine, lasiocarpine, and their N-oxides. J Pathol. Bacteriol 78: 483-502.
12. Candrain U, Luthy J, Schlatter CH. (1985). In vivo binding of retronecine-labelled (3H), seneciophylline and 3H-senecionine to DNA of rat liver, lung, and kidney. Chem. Biol. Interact. 54: 57-69.
13. Cheeke PR. (1994). A review of the functional and evolutionary roles of the liver in the detoxification of poisonous plants, with special reference to pyrrolizidine alkaloids. Vet Hum Toxicol 36: 240-247.
14. Cheeke PR, Garman GR. (1988). Toxicity and metabolism of pyrrolizidine alkaloids. J. Anim. Sci. 66: 2343-2350.
15. Cheeke PR, Pierson-Goeger ML. (1983). Toxicity of *Senecio jacobaea* and pyrrolizidine alkaloids in various laboratory animals and avian species. Toxicol Lett 18: 343-349.

16. Chen MY, Cai JT, Du Q, Wang LJ, Chen JM, Shao LM. (2008). Reliable experimental model of hepatic veno-occlusive disease caused by monocrotaline. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, Vol 7 (4): 395-400.
17. Chojkier M, (2003). Hepatic sinusoidal-obstruction syndrome: toxicity of pyrrolizidine alkaloids. *Journal of hepatology*. Vol 39 (3): 437-446.
18. Coulombe RA, jr Drew GL, Stermitz FR. (1999). Pyrrolizidine alkaloids cross-link DNA with actin. *Toxicol Appl Pharmacol* 154: 198-202.
19. Çeribaşı AO. (2005). Buzağlarda *Heliotropium dolosum*, *Heliotropium circinatum* ve *Senecio vernalis* intoksikasyonu: Patolojik ve Biyokimyasal incelemeler. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Elazığ.
20. Davis PH. (1978). *Flora of Turkey and the East Aegen Islands*. Edinburg University Pres 5-6: 248-255.
21. Deleve LD, Ito Y, Bethea NW, Mccuskey MK, Wang X, McCuskey RS. (2003). Embolization by sinusoidal lining cells obstructs the microcirculation in rat sinusoidal obstruction syndrome. *Am j physiol* 284: 1045-1052.
22. Deleve LD, Shulman MH, McDonald BG. (2002). Toxic injury to hepatic sinusoids:sinusoidal obstruction syndrome (Veno-Occlusive Disease). *Semin Liver Dis*.22: 27-42.
23. DeLeve LD, Wang X, Kanel GC, Ito Y, Bethea NW, McCuskey MK, Tokes Za, Tsai J, McCuskey RS (2003). Decreased hepatic nitric oxide production contributes to the development of rat sinusoidal obstruction syndrome. *Hepatology*,38: 900-908.
24. Dickinson JO, Braun RC. (1987). Effect of 2 (3)-tert-butyl-4-hydroxyanisole (BHA) and 2-choloroethanol against pyrrole production end chronic toxicity of monocrotaline in chickens. *Vet. Hum. Toxicol* 29 (1): 11-14
25. El-Sergany MA, Morsy AA, Dessouky MI, Mohamed AH, El-Sawy AM. (1984). Studies on blood cytology, serum enzymes and the histopathology of the liver in chickens fed dried *senecio desfontainei*. *Archiv für geflügelk*. 48 (3): 77-80.
26. Eroksuz H, Eroksüz Y, Özer H, Yaman İ, Tosun F, Akyüz Kızılay C, Tamer U. (2003). Toxicity of *Senecio vernalis* to laying hens and evaluation of residues in eggs. *Veterinary and human toxicology*. 45 (2): 76-80.
27. Eröksüz Y, Çeribaşı AO, Çevik A, Eröksüz H, Tosun F,Tamer U (2008). Toxicity of *Heliotropium dolosum*, *Heliotropium circinatum* and *Senecio vernalis* in parental quail and their progeny, with residue evaluation of eggs. *Turk. J. Anim. Sci.*; 32(1): 1-8.
28. Eröksüz Y, Eröksüz H, Özer H, Canatan H, Yaman İ, Çevik A. (2001). Toxicity of dietary *Heliotropium dolosom* seed to broiler chickens. *Vet Human Toxicol* 43: 334-338.
29. Eröksüz Y, Eröksüz H, Özer H, Çeribaşı AO, Tosun F, Kızılay Akyüz Ç,Tamer U. (2003). Toxicity of dietary *Heliotropium circinatum* to rats. *Vet Human Toxicol* 45: 198-201.
30. Eröksüz Y, Eröksüz H, Özer H, İlhan N, Çevik A, Yaman İ, Çeribaşı AO. (2002). Toxicity of dietary *Heliotropium dolosom* seed to Japanese quail. *Vet Human Toxicol* 44: 264-268.

31. Eröksüz Y, Eröksüz H, Özer H, Şener B, Tosun F, Akyüz Ç. (2001). Toxicity of dietary *Heliotropium dolosum* seed to mice. *Vet Human Toxicol* 43: 152-155.
32. Hooper PT. (1978). Pyrrolizidine alkaloid poisoning pathology with particular reference to differences in animal and plant species. In: *Effects of poisonous plants on Livestock*, Keeler RF, Va Kampen KR, James LF. Academic Press, New-York. 161-176.
33. Hooper PT, Scanlan WA. (1977). *Crotalaria retusa* poisoning of pigs and poultry. *Aust. Vet. J.* 3 (53): 109-114.
34. Hsu S, Raine L and Fanger H. (1981). Use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J. Histochem. Cytochem.* 29: 577-580
35. Huan J, Cheeke PR, Lowry RR, Nakaue HS, Snyder SP, Whanger PD. (1992). Dietary pyrrolizidine (Senecio) alkaloids and tissue distribution of copper and vitamin A in broiler chickens. *Toxicology letters* 62: 139-153.
36. Huan JY, Miranda CL, Buhler DR, Cheeke PR. (1998). Species differences in the hepatic microsomal enzyme metabolism of the pyrrolizidine alkaloids. *Toxicol Lett.* 15; 99 (2):127-137.
37. Huxtable RJ. (1989). Human health implications of pyrrolizidine alkaloids and herbs containing them. *Toxicants of Plants Origin*, 41-86.
38. Huxtable RJ. (1990). Activation and pulmonary toxicity of pyrrolizidine alkaloids. *Pharmacol Ther.* 47: 371-389.
39. Jago MV. (1969). The development of the hepatic megalositosis of chronic pyrrolizidine alkaloid poisoning. *Am J Pathol* 56: 405-422.
40. Julian RJ. (1993). Ascites in poultry. *Avian Pathology* 22: 419-453.
41. Johnson AE, Molyneux RJ. (1984). Toxicity of threadleaf groundsel (*Senecio douglassii* var. *longilobus*) to cattle. *Am J Vet Res* 45: 26-32.
42. Johnson AE, Molyneux RJ, Stuart LD. (1985b). Toxicity of riddell's groundsel (*Senecio ridelli*) to cattle. *Am J Vet Res* 46: 577-582.
43. Kim HY, Stermitz FR, Molyneux RJ, Wilson DW, Taylor D, Coulombe RA. (1993). Structural influences on pyrrolizidine alkaloid-induced cytopathology. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 122: 61-69.
44. Lessard P, Wilson WD, Olander HJ, Rogers QR, Mendel VE. (1986). Clinicopathologic study of horses surviving pyrrolizidine alkaloid (*Senecio vulgaris*) toxicosis. *Am J Vet Res* 47: 1776-1780.
45. Markson LM. (1956). On failing to poison chickens with *Senecio squalidus*. *Vet. Rec.* 333.
46. Mattocks AR. (1968). Toxicity of pyrrolizidine alkaloids. *Nature* 217: 723-728.
47. Mattocks AR. (1986). *Chemistry and toxicology of pyrrolizidine alkaloids*. Academic Press, London, New-York. 158-189.

48. Maxwell MH, Dick LA, Anderson IA, Mitchell MA. (1989). Ectopic cartilaginous and osseous lung nodules induced in the young broiler by inadequate ventilation. *Avian Pathology*, 18:113-124.
49. McLean EK (1970). The toxic actions of pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids. *Pharmacol Rev* 22: 429-484.
50. Milli ÜH, Hazıroğlu R. (1997). *Veteriner Patoloji* 1. cilt Tamer matbaacılık Ankara, sayfa 151-176, 195-197, 195-204.
51. Özercan İH. (1996). Prostatın benign hiperplazileri ile adenokarsinomların tanı ve ayırıcı tanısında Ankor ve PCNA'nın yeri. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi Elazığ.
52. Pass DA. (1982). Heliotrine poisoning of broiler chickens: an experimental clinicopathologic study of low dose intoxication. *Avian pathology*, 11: 81-93.
53. Pass DA, Hogg GG, Russel RG, Edgar JA, Tence IM, Rikard-Bell R. (1979). Poisoning of chickens and ducks by Pyrrolizidine alkaloids of *Heliotropium europaeum*. *Aust Vet J*, 55: 284-288.
54. Pereira TN, Seawright AA, Reilly PEB, Prakash AS. Toxicity of monocrotaline (pyrrolizidine alkaloid) to the liver of chicken embryos. *Toxic plants and other naturel toxicants*. Garland T, Barr C (eds). International, Wallingford, oxon 108: 522-526.
55. Peter PF, Qingsu X, Ge L, Ming WC. (2004). Pyrrolizidine alkaloids-genotoxicity, metabolism enzymes, metabolic activation, and mechanisms. *Drud Metab Rev*, 36: 1-55.
56. Peterson JE, Samuel A, Jago MV. (1972). Pathological effects of dehydroheliotridine, a metabolite of heliotridine-based pyrrolizidine alkaloids, in young rats. *J Pathol* 107: 171-186.
57. Petry TW, Bowden GT, Huxtable RJ, Sipes IG. (1984). Characterzation of hepatic DNA damage induced in rats by the c pyrrolizidine alkaloid monocrotoline. *Cancer Res*, 44: 1505-1509.
58. Prakash AS, Pereira TN, Reilly PEB, Seawright AA. (1999). Pyrrolizidine alkaloids in human diet. *Mut Res*, 443: 53-67.
59. Reed RL, Ahern KG, Pearson GD, Buhler DR. (1988). Crosslinking of DNA by dehydroretronecine, a metabolite of pyrrolizidine alkaloids. *Carcinogenesis*, 9: 1355-1361.
60. Röder E. (1995). Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie* 50: 83-98.
61. Schoch TK, Gardner DR, Stegelmeier BL. (2000). GC/MS/MS detection of pyrrolic metabolites in animals poisoned with the pyrrolizidine alkaloid riddelliine. *J. Nat. Toxins*. May 9: 197-206.
62. Schoental R, Magee PN. (1959). Further observations on the subacute and chronic liver changes in rats after in single dose of various Pyrrolizidine alkaloids. *J Pathol Bacteriol* 78: 471-483.
63. Snedocor GW, Cochran G. (1980). *Statistical Methods* 6th Ed. Iowa State University Pres, Ames. Iowa. 507-508.

64. Stegelmeier BL, Edgar JA, Colegate SM, Gardner DR, Schock TK, Coulombe RA, Molyneux RJ. (1999). Pyrrolizidine alkaloid plants, metabolism and toxicity. *J Nat toxins* 8: 81-90.
65. Tandon HD, Tandon BN, Mattocs AR. (1978). An epidemic of veno-occlusive disease of the liver in Afghanistan. Pathologic features. *Am. J. Gastroenterol.* 70: 607-613.
66. Thorpe E, Ford EJ. (1968). Development of hepatic lesions in calves fed with ragwort (*Senecio jacobaea*). *J Comp Pathol* 78: 195-205.
67. Ünver Ö. (2004). Ratlarda diyetsel *Heliotropium europaeum* toksikasyonu üzerine patolojik incelemeler. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Elazığ.
68. Walker KH, Kirkland PH. (1981). *Senecio lautus* toxicity in cattle. *Aust Vet J* 57: 1-7.
69. Wang X, Kanel CK, DeLeve LD. (2000) support of sinusoidal endothelial cell glutathione prevents hepatic veno-occlusive disease in the rat. *Hepatology.* 31 (2): 428-434.
70. Wilson DW, Segall HJ, Pan JCW et al. (1989). Progressive inflammatory and structural changes in pulmonary vasculature of monocrotaline-treated rats. *Microvas res* 38: 57-80.

8. ÖZGEÇMİŞ

Elazığ 1982 doğumluyum. İlk ve Orta eğitimimi Elazığ'da tamamladım. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesine 1999 yılında girerek, 2004 yılında mezun oldum. Aynı yılın Eylül ayında Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Programı, Patoloji Anabilim Dalının açmış olduğu doktora programına kabul edildim. Aralık 2004'de ise aynı Anabilim Dalına Araştırma Görevlisi olarak atandım. Halen Patoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.