

BİTKİSEL ZEHİRLER



Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ

Zehirli bitkiler

Hayvanlar tarafından tüketildiğinde hayvanların bünyelerinde biyokimyasal ya da fizyolojik değişikliklere neden olan bitkilere “zehirli bitki” adı verilir.

* Bitkilerin toksik etkileri mevsimler, hatta aylara göre değişir.

- Hezaren (*Delphinium* spp.) ilkbahar sonu ve yaz başlangıcında,
- Baldıran (*Conium maculatum*) bol güneşli yaz aylarında,
- Kuzukıran (*Hypericum perforatum*) vejetasyon süresince her dönem hayvanların zehirlenmesine sebep olmaktadır.

Zehirli bitkiler

- Genellikle yaşı hayvanlar zehirli bitkileri tanıdıklarından kolay kolay yemez. Daha çok genç hayvanlarda zehirlenme görülür.
- Yerli ırklar zehirlenmelere karşı kültür ırklarından daha dayanıklıdırlar. Yörede yıllardır yaşayan hayvan ırkları zaman içerisinde bazı zehirli maddelere karşı bağışıklık kazanırken, aynı özelliği kültür ırklarında görmek mümkün değildir.
- Koyunlar genellikle meradan yararlanan diğer evcil hayvanlardan daha fazla dayanıklıdır.

Zehirli bitkiler

- Hayvanlar mecbur kaldıkları için zehirli bitkileri yerler; Meraların kar örtüsü altında bulunduğu veya mevsimin çok kurak gittiği dönemlerde yiyecek bulamayan hayvanlar, normal şartlarda tercih etmedikleri bitkileri yiyerek zehirlenmektedirler.
- Bazı bitkiler yaşken tüketildiğinde toksik etki gösterirken, bitkiler kurutulduğunda bünyesinde bulunan etken madde parçalanarak zararsız bileşiklere dönüşmekte ve zehir etkisi ortadan kalkmaktadır.

Bitkisel zehirler

- Bitkilerde bulunan zehirler, genellikle bakteri, insekt ve predatör gibi kendilerine zarar veren etkenlere karşı kendilerini savunmak için bitkilerin ürettiği sekonder metabolitlerdir.
- Bitkisel zehirler insan ve hayvanlarda hem yararlı hem de olumsuz etkilere neden olabilirler; deride hafif bir irkiltiden tiroit bozukluklarına ve nörolojik sendromlara kadar değişik belirtiler görülebilir.
- Vücuda solunum, temas veya ağızdan girerek etkilerini, reseptör, taşıyıcı, enzim veya özel hücrelerle dokulardaki genetik materyale yönelik olarak değişik mekanizmalarla gösterirler.

Bitkisel zehirler kimyasal yapı gruplarına göre

- **Alkaloitler** (*Akonitin, atropin, efedrin, ergotamin, fizostigmin, gibi*).
- **Glikozitler** (*Kalp glikozitleri, siyanogenetik glikozitler antraglikozitler, saponinler, solaninler gibi*).
- **Okzalatlara** (*toksik etkilerini kalsiyumu bağlayarak kanın dengesini bozmak suretiyle gösterirler*)
- **Reçineli maddeler** (*En iyi bilineni andromedotoksin. Bu madde Orman gülü (Rhododendron spp.) türlerinde bulunur*)

Bitkisel zehirler kimyasal yapı gruplarına göre

- **Fenolik bileşikler** (*Gossipol, tanen, flavonoidler* gibi; *Bunlar vücutta okside olur ve aminoasitlerle birleşerek çinko gibi bazı mineral maddelerin ve gıda maddelerinin yararlanılabilirliğini azaltırlar. Ayrıca oluşan ürünler, yemlerde arzu edilmeyen koyu rengin oluşumuna da yol açarlar.)*
- **Işığa duyarlı kılan maddeler** (*Fagoprin, hiperisin* gibi).

Bitkisel zehirler kimyasal yapı gruplarına göre

- **Östrojenik bitkiler** (*Genistein, koumestrol* gibi).
- **Zehirli protein ve peptitler** (*Fasin, risin, soyin, konkanavalin A* gibi).
- **Vitaminlerin kullanımını bozan maddeler** (*Kumarinler, tiaminaz* gibi).
- **Uçucu yağlar** (*Erusik asit, setoleik asit* gibi)
- Yukarıdakilere ilaveten, bitkilerde metaller ve bazı inorganik maddeler (nitrat, nitrit, tuz gibi) de bulunur.

Alkaloitler

- * Bitkilerde yaygın şekilde bulunan ve asitlerle tuzlar şekillendirebilen azotlu bazlardır.
- * Bitki çeşidine göre alkaloit oranı %5-10'a kadar çıkabilir.
- * Nikotin, koniin gibi yapılarında oksijen taşımayanlar hariç, hepsi de genellikle beyaz kristalize tozdur; yukarıda sayılan iki madde sıvıdır.

Alkaloitler

- * Gerek serbest baz gerekse tuzları halinde **tannik asit**, **ağır metaller** ve **tuzlarıyla** kolayca çökerler; **tannik asit** veya **tanen** içeren maddeler (çay gibi) alkaloitlerle zehirlenmelerde sindirim kanalında çöktürücü olarak kullanılırlar.

Koniin

- Maydanozgiller ailesinden (*Umbelliferae*) ***Baldıran bitkisinin*** (*Conium maculatum*) özellikle yeşil meyveleri olmak üzere (%1.6'ya kadar), tüm kısımlarında bulunur.

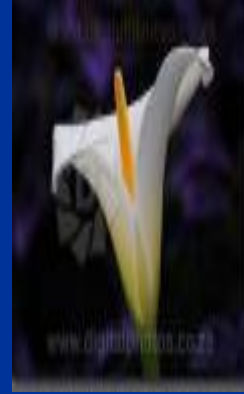


Koniin

- Koniin az miktarda *Subaldıranı* (*Cicuta virosa*) ve *Yılanıyastığı türlerinde* de (*Arum*, *Dracunculus* türleri gibi) vardır



Cicuta virosa



Arum



Dracunculus

Koniin

- Baldıran Anadolu'da yaygın şekilde yıkıntı ve harabelerde, sürülmüş arazilerde, dere ve çay kenarlarında yetişir.
- Bitki fare idrarı kokusu verir ve *Sokrat zehiri* olarak da bilinir.

Koniin Zehirliliği

Alkaloit uçucu olduğundan, bitkinin kuruması zehirliliğinin azalması ve hatta kaybolmasıyla sonuçlanır.

Tablo: *Conium maculatum* ve Koniin'in Oral Toksisitesi

Hayvan Türü	Orta derece- ağır klinik zehirlenme oral dozu	Öldürücü Doz	Tipi	Teratojenitesi
Sığır	3.3-6.6 mg/kg	5 g/kg	Koniin	İskelet bozukluğu
	0.9-1.9 g/kg		Taze bitki	İskelet bozukluğu
Koyun	44 mg/kg	6 g/kg	Konin	Veri yok
	5.4-5.8 g/kg		Taze bitki	İskelet bozukluğu
Keçi	3.1 g/kg	4.1 g/kg	Tohum	Damak yarığı, iskelet bozukluğu
	7.8-10.8 g/kg		Taze bitki	Damak yarığı, iskelet bozukluğu
At	15.5 mg/kg		Koniin	Veri yok
	4.6 g/kg		Taze bitki sonbahar	Veri yok

Koniin'in Etki Mekanizması

- Piperidin grubu alkaloid olması nedeniyle nikotinik reseptörleri etkileyerek nikotin benzeri etki gösterir.
- Teratojenik etkilidir: fötüsün eklemlerinde gelişme yetersizliğine neden olur (*arthrogryposis*).
Sıçan ve hamsterlerde teratojenik etki göstermez.

Koniin Klinik belirti ve lezyonlar

- Zehirlenme belirtileri tüm hayvan türlerinde birbirine benzer.
 - pupillerde genişleme,
 - nabızda önce yavaşlama, sonra hızlanma ve ipliksi nabız şeklini alma,
 - sık idrar yapma,
 - solunumda yavaşlama ve düzensizlik görülebilir.
- Solunum felci sonucu ölüm oluşur.
- Koniin vücuttan atılırken solunum havası ve idrara fare idrarı kokusu verir.

Gebelik sırasında etkilenen yavru domuzda ayaklar



- Doğum defektlerine sığır ve domuzlar, koyun ve keçilerden daha duyarlıdır. En sık damak yarığı ve omurga anormalliklerine neden olmaktadır. Bunlar lupin alkaloidi (daha tehlikeli) ile görülenlere benzer

Koniin

Otopside belirgin lezyonlar görülmez.

Tanı

- Otopside, midede baldıran bitkisi ve tohumlarının bulunması ve hayvanda algılanan fare idrarı kokusu tanıya yardımcı olur.
- Marazi maddelerde yapılan analizler tanıyı kesinleştirir.

Koniin

- Sağaltım
- Koniinle zehirlenmelerin sağaltımında uygulanabilecek özel bir yöntem yoktur.

Aristoloşin

Lohusaotları (**Yılanotu**, **Zeravent**) ailesinden (*Aristolochiaceae*) birçok bitkinin (**Siyah asma** “*Aristolochia clematidis*”; **Develiotu** “*A. hirta*”; **Venüşçubuğu** “*A. sipho*”; **Devecibardağı**, “*A. maurorum*”; *A. densivenia*, *A. rotunda*, *A. serpentaria*, *A. macrophylla*) kök ve tohumlarında **aristoloşin** alkaloidi ve **aristoloşik asit** vardır.



Aristoloşin

- Bitkiler koparılınca, bulantı verici ve bayıltıcı bir koku yayarlar.
- Ülkemizde 20 dolayında lohusaotu bitkisi vardır.
- Birçok *Aristolochia* türü (özellikle *A. contorta*, *A. debilis*, *A. fangchi* ve *A. manshuriensis*), içerdikleri aristoloşik asit nedeniyle Çin'de alternatif tıp alanında anti-romatizma, diüretik ve ödem tedavisinde kullanılmaktadır.

Aristoloşin

Etkileri

- Aristoloşin, kolşisin gibi, kılcal damar zehiridir; zehirlenme belirtileri kolşisine benzer.
- Uterus kanamasına ve yavru atmaya da sebep olur.
- Alkaloit böbreklerde ciddi tubüler yangı ve karaciğerde yağlı dejenerasyon yapar.

Aristoloşin

■ Tanı

- Klinik belirtilere göre tanı yapılamaz.

■ Sağaltım

- Etkili bir antidotu yoktur.
- Sindirim kanalındaki zehirin uzaklaştırılması veya etkisiz kılınması,
- Sindirim kanalını sarııcı-yumuşatıcı-örtücü maddelerin uygulanması (sukralfat verilebilir),
- Analeptiklerin verilmesi gibi genel sağaltım yöntemlerine başvurulabilir.

Berberin vb maddeler

Bu madde birçok ailedeki çok sayıda bitkide bulunur.

Haşhaşgiller ailesinden (*Papaveraceae*)

- ***Kırlangıçotunda*** (*Chelidonium majus*),
- *Argemone mexicana* bitkisinde,



Berberin vb maddeler

- Berberin Kadıntuzluğu ailesinden (*Berberidaceae*) *Kadıntuzluğu bitkilerinde* (*Berberis vulgaris*, *B.crataegina* “Dikenüzümü”, *B.integerrima*, *B.cretica* gibi) de bulunur.
- Bitkilerde, *berbamin*, *palmatin*, *kolumbamin*, *oksiyakantin* ve diğer bazı alkaloidler de vardır.

Berberin vb maddeler

- *B.vulgaris*, özellikle Kastamonu, Samsun, Tokat, Artvin ve İstanbul olmak üzere, Kuzey Anadolu'da yetişen, 2 m yüksekliğe varan boyda ağaççıklardır:



Berberin

■ Zehirliliği ve etkileri

- Berberin'in amip öldürücü, antiseptik ve yangı önleyici etkileri vardır.
- Canlı ağırlığının %2-5'i oranında bitki zehirlenme ve ölüme yol açabilir.
- Bitkinin yenilmesini takiben bazen birkaç dk içinde ölüm oluşabilir; ama, ölüm çoğu kez 24 saatte görülür.
- Zehirlenme, özellikle yaz aylarında olmak üzere her biri 5-15 dk süren çarpınmalar, solunumda hızlanma gibi belirtilerle seyreder.

Morfin ve diğ er afyon alkaloitleri

Morfin ve diğ er afyon alkaloidleri

(*opioidler* diye de ifade edilirler)

Haşhaşgiller ailesinden (*Papaveraceae*)

Haşhaş bitkisinin (*Papaver somniferum*) olgunlaşmamış

kaps  llerinin çizilip buradan sızan sıvının katılaştırılmasıyla elde edilen afyonda (***opium*** diye de bilinir) bulunurlar.



Morfin ve diğ er afyon alkaloidleri

- Kapsüllerin çizilmesiyle elde edilen sütlü sıvı havada kurutulduğunda, kahve renkli ve mum benzeri bir kitle elde edilir; bu, daha sonra, iyice kurutulup toz edilerek ***afyon tozu*** hazırlanır; tıpta kullanılan afyon tozu %10 morfin içerecek şekilde ayarlanır.



Morfin ve diğer afyon alkaloidleri

Hayvanların morfine duyarlılığı oldukça değişkendir.

- Verilen yanıtın, özellikle şekli yönünden hayvanlar arasında önemli bir ayrım vardır.
- Morfin *insan, maymun ve köpeklerde* özellikle yatışmaya,
- Başta *at, kedi, sığır, domuz ve fare* olmak üzere, diğer hayvan türlerinde uyarıya sebep olur.

Morfin ve diğer afyon alkaloidleri

- MSS ve vücudun diğer kesimlerinde morfin ve diğer opioidler ile antagonistlerine duyarlılık gösteren en az 5 reseptör çeşidi bulunur; bunlar;

- *mu* (μ),
- *kappa* (κ),
- *sigma* (σ),
- *delta* (δ),
- *epsilon* (ϵ)

Morfin ve diğer afyon alkaloidleri

Ölüm sebebi

- Ölüm öncelikle solunum merkezi olmak üzere, dolaşım merkezinin felcinden ileri gelir.

Tanı

- Klinik belirtiler, zehirlenen hayvanın türü ile olayın yeri tanıya yardımcı olur.

Morfin ve diğer afyon alkaloidleri

Sağaltım

- Genel Uygulamalar
- %0.1-0.2'lik potasyum permanganat çözeltisi ile mide yıkanabilir.
- Etkin kömür veya üniversal antidot verilip, zehirli madde bunların yüzeyinde tutularak, takiben uygulanan tuzlu sürgüt yardımıyla, sindirim kanalından uzaklaştırılmaya çalışılır.

Morfin vb maddelerle zehirlenmelerin sağaltımında kullanılacak en önemli maddeler farmakolojik antagonistleridir.

* Bunlardan **nalorfin** (parsiyel antagonist) köpeklere Dİ yolla 2.2 mg/kg dozda verilir.

* Tam bir morfin antagonisti olan **nalokson** hayvanlara Dİ yolla 0.04 mg/kg miktarda ve gerektiğçe aynı dozda 2-3 dk arayla tekrarlanarak uygulanır; nalorfine göre 10-30 kez daha güçlü opioid antagonisti olan nalokson, μ -reseptörlerini daha güçlü bir şekilde olmak üzere, tüm opioid reseptörlerini bloke eder.

* Dİ yolla verilen 1 mg naloksonla 1 mg etorfin, 10 mg fentanil ve 15 mg oksimorfonun etkileri önlenabilir.

* Dİ yolla diprenorfin 0.04-0.2 mg/kg ve levallorfan da 0.02 mg/kg dozda verilebilir.

Rhoeadin

- Özellikleri ve kaynakları
- Haşhaşgiller ailesinden (*Papaveraceae*) *Gelincik çiçeği* veya *Yabani haşhaş bitkisinde* (*Papaver rhoeas*) bulunan bir alkaloidtir.



'Gelincik insan ömrü gibidir. Dünü vardır. Yaşamıştır. Bugünü vardır. Yaşıyordur. Ama yarını belli değildir' (*Japon Atasözü*)

Rhoeadin

- Özellikle mısır tarlaları olmak üzere, ekili alanlar ve meralarda yaygın şekilde bulunan ve parlak kırmızı renkte çiçekleri olan, 30-60 cm boyunda, yıllık bir bitkidir.
- Gelincikte, ***rhoeadin*** yanında (genellikle %0.05 oranında), *rhoeadik asit*, *papaverik asit*, *rhoeagenin* ve *antosiyantinler* de vardır.

Rhoeadin

Zehirliliği

- Çiçek açtığı zaman ve tohum şekillenmesinin başlangıcında yeşil haldeyken çok zehirlidir; çiçeksiz dönemde ve başlar olgunlaştıktan sonra zehirsizdir.
- Zehirliliği Haziran-Temmuz aylarında daha belirgindir.



Rhoeadin

Sağaltım

- Gelincikle zehirlenmelerde, hayvanın geleceği genellikle iyidir; sağaltım yapılmaksızın da iyileşme oluşabilir.
- Genel uygulamalar
- Aşırı uyarıları yatıştırmak için diazepam, ksilazin gibi ilaçlar;
- Baskıya karşı analeptikler;
- Mide-bağırsak irkiltisini hafifletmek için bağırsak duvarını örten saran-yumuşatan maddeler (şeker, kaolin, gliserin, alüminyum trisilikat gibi) kullanılabilir.

Efedrin vb. maddeler

■ Bu Denizüzümügiller ailesinden (*Ephedraceae*) **Denizüzümü bitkilerinin** (Sarkık Denizüzümü, *Ephedra campylopoda*; Dik Denizüzümü, *E.major*, Dağ buruğu; *E.sinica*, *E.equisetina*, *E.geriardiana*, *E.distachya*, *E.intermedia* gibi) yapraklarında bulunan alkaloittir.



Efedrin

- Bitki türüne göre değişmek üzere, %0.5-2 arasında *efedrin* bulunur;
- Bitkide *norefedrin*, *psödoefedrin*, *norpsödoefedrin* gibi benzer maddeler de bulunur.



Kolşisin

- Zambakgiller ailesinden (*Liliaceae*) **Acı çiğdemde** (*Colchicum atticum*, *C.autumnale*, *C.taurii*) bulunan bir alkaloidtir. Acı çiğdemler sonbaharda çiçek açarlar.



Kolşisin

- Kolşisin saklanmaya ve ısıya son derece dayanıklı bir maddedir.

Kolşisin

Zehirlenme sebepleri

- İlkbaharda filizlenmiş acı çiğdem yapraklarının, sonbaharda çiçeklerinin, yazın da acı çiğdem tohumlarıyla bulaşık yemlerin veya otların yenilmesiyle hayvanlarda zehirlenmeler oluşabilir.

Kolşisin

Etki şekli

- Kolşisin bir hücre zehiridir; mitozu etkiler ve hücre bölünmesini engeller.
- Kapillar damar endotel hücrelerini de bozar.
- Vücuda girdikten sonra, ***oksidikolşisine*** çevrilerek etkinlik kazandığı için, zehirlenmelerde klinik belirtiler 12-24 saatte ortaya çıkabilir.

Kolşisin

Klinik belirti ve lezyonlar

- Kolşisin sürgüt etkili bir maddedir.
- Sığırlarda şiddetli karın sancısı ve yeşil-siyah renkte sulu sürgün (kanamalı mide-bağırsak yangısından dolayı) görülür.
 - Fazla miktarda sıvı kaybı oluşur; olay arsenikle olan zehirlenmeyi andırır.
- Enjeksiyonla verilmesi halinde bile, kolşisin mide-bağırsak yangısına sebep olur.
- Şiddetli damar hasarı dolayısıyla şok gelişebilir; böyle bir durumda nabız hızlanır ve zayıflar.
- Kas güçsüzlüğü çok belirgindir.
- **Ölüm sebebi:** 1-2 gün içinde solunum felcinden ölüm oluşur.

Kolşisin

Sağaltım

- Kolşisinin etkili bir antidotu yoktur
- Aristoloşin zehirlenmesinin sağaltımı gibi uygulamalara başvurulur.



Striknin

- Hindistan, Güney Doğu Asya ve Kuzey Avustralya'da yetişen ***Kargabüken bitkisinin*** (*Strynos toxifera*, *Strychnos nux vomica*) tohumlarında (Nux vomica, Strychni semen) bulunan indol alkaloittir.



Striknin

Toksikokinetik

- Ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından iyi ve çabuk emilerek tüm vücuda dağılır.



Striknin

- Strikninin çoğu 24 saatte vücudu terk eder.
 - Bu durum sağaltım ve zehirlenenin geleceği bakımından önemlidir; zira, hayvan, zehirlenmenin olduğu gün veya ertesi güne kadar yaşatılabilirse, herhangi bir sağaltım uygulamasına gerek kalmaksızın da iyileşebilir.
- Striknin son derece dayanıklı bir maddedir; ölümden yıllarca sonra bile, doku ve organlarda tespit edilebilir miktarlarda kalır; bu durum, adli tıp yönünden önemlidir.

Striknin

- Strikninin reseptör düzeyindeki etki şekli MSS'nde glisinerjik ara-nöronlarda glisinin etkisini klor kanalı düzeyinde engellemesiyle ilgilidir.
- Glisin özellikle beyin sapı ve omuriliğin alt boynuzlarında bulunan baskıcı nöromedyatördür; omuriliğin gri maddesindeki ara-nöronların önemli bir kısmını glisinerjik ve GABAerjik nöronlar oluşturur.

Striknin

- Glisinerjik sinir uçlarından salıverilen glisin, klor kanalları ile kenetlenmiş olan glisin reseptörlerini etkiler ve kanalların açılmasına sebep olur.
 - Klorun hücreye girişi artar; bu durum hücrenin içi ve dışı arasındaki gerilim farkının artmasına yol açarak, hücre zarının istirahat gerilimini ve uyarı eşiğini yükseltir.
 - Sonuçta, glisinerjik ara-nöronların bulunduğu sinaps veya kavşaklarda uyarının geçişi engellenir.
- Striknin, glisinin klor kanalı seviyesinde etkisini bozarak, ara ve motor nöronlarda sebep olduğu baskıyı ortadan kaldırır; böylece, uyarı eşiğini düşürür, uyarı ve çırpınmalara yol açar.

Striknin

Klinik belirti ve lezyonlar

- Vücuda hangi yolla girerse girsin, emilip dolaşıma geçtikten sonra strikninin etkisi çabuk başlar; fazla miktarda alındığında 20-30 dk içinde ölüme sebep olabilir ve hayvanlar genellikle ölü halde bulunur.

Striknin

- Zehirlenmenin başlangıcında hayvanın bilinci yerindedir; zira, strikninin bilinçle ilgili merkezlere etkisi yoktur.
- Zehirlenme ilerledikçe, tonik kasılmalar şiddetlendiğinden, solunum kasları görev yapamaz duruma gelir.
- Solunumun güçleşmesi ile oluşan apne öncelikle beyinde oksijenin azalmasına ve bilincin kaybolmasına sebep olur.
- Beyinde oksijen azalması motor etkinliği önemli derecede zayıflatır; sonuçta, iskelet kasları gevşer.

Striknin

Ölüm sebebi

- Strikninle zehirlenmelerde ölüm sebebi solunum kaslarının felci sonucu oluşan asfeksinin yol açtığı beyinde oksijen azalmasıdır.
 - ölüm, perakut olaylar dışında, genellikle 1-2 saat veya bazen 1-2 gün içinde oluşur.
- Solunuma yardım edilebilirse, beyin yeniden oksijenlenerek, bilincin geriye dönmesi sağlanabilir.

Striknin

- Sağaltımın amacı hayvanın kolay nefes alıp-vermesini sağlamak için çırpınmaların önlenmesine ve zehirin vücuttan atılmasına kadar onun bu halde tutulmasına yönelik olmalıdır.
- Sindirim kanalındaki zehirin etkisiz kılınmasına ve atılmasına yönelik uygulamalara da başvurulur.
- Bu yaklaşımlardan hangisine öncelik verileceği zehirlenmenin dönemine göre belirlenir.

Striknin

Sindirim kanalındaki emilmemiş olan striknini yükseltgemek ve vücut dışına çıkartmak için,

- Potasyum permanganat çözeltisi ile mide yıkaması yapılabilir,
 - Tannik asit ve iyot çözeltisi ile çöktürülebilir.
- Bunun için, köpekler 250 ml %0.1 potasyum permanganat, 100 ml %2 tannik asit veya sodyum bikarbonat çözeltileri ve 1/250 oranında sulandırılmış iyot tentürü veya lugol çözeltisi ya da birkaç bardak demli çay verilmesi çok yararlı olur.
- İdrar oluşumunu ve dolaşımdan strikninin uzaklaştırılmasını hızlandırmak için izotonik tuzlu su ve glikoz çözeltileri ile Dİ sıvı uygulaması çok yararlıdır.

Striknin

- Etkin kömür veya üniversal antidot gibi yüzeyde tutucu maddeler verilerek, strikninin emilmesi önlenabilir; böyle bir uygulamadan sonra sürgütler verilmelidir.
- Zehirlenmenin sağaltımında en önemli kısmı şiddetli kasılmaların kontrol altına alınması oluşturur. Bu amaçla en çok kullanılan maddeler kısa-orta etki süreli barbitüratlardır.
 - * **Pentobarbital** sodyum **köpeklere** Dİ yolla 30 mg/kg dozda verilir; kasılmaların şiddetine göre, gerektikçe aynı dozda tekrarlanabilir.
 - * **Kedilere** aynı dozda **pentobarbital** ya da 60-70 mg/kg miktarlarda **tiyopental** veya diğer herhangi bir tiyobarbitürat Pİ yolla verilebilir.

Striknin

- Büyük baş hayvanlara **kloralhidrat** tek başına veya **pentobarbitalle** karışım halinde uygulanır.
 - * Kloralhidrat atlara ağızdan veya Dİ yolla 5 g/45 kg dozda verilir.
 - * **Kloralhidrat + magnezyum sülfat + pentobarbital** (sırasıyla, 30 g + 15 g + 6.6 g + ad 1000 ml distile su) karışımından büyük baş hayvanlara 30-70 ml/45 kg dozlarda Dİ yolla uygulanır.
- Omurilikteki etkinliği azaltmak için diğer ilaçlar da denenebilir.
 - * Dİ yolla 150 mg/kg dozda **metokarbamol** uygulanır.
 - * **Diazepam** köpeklerle Dİ yolla 1-2 mg/kg miktarlarda verilir.
- **Ksilazin** de kullanılabilir; Kİ veya Dİ yolla kedi ve köpeklerde 0.5-2 mg/kg, atlarda 0.5-2 mg/kg, sığırlarda 0.03-0.2 mg/kg, koyunlarda 0.05-0.3 mg/kg dozlarda uygulanır ve gerektiğe tekrarlanır.
- Omurilikteki çoğul-sinapslı refleksleri engelleyen **guaifenezin** Dİ yolla 110 mg/kg dozda verilir.

Striknin

- Yapay solunum çok yararlıdır.
- Hayvanlar ılık, karanlık ve sakin bir yerde tutulmalı ve dış uyarılardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.
- Sağaltım uygulamaları sırasında sindirim kanalındaki zehirli madde uzaklaştırılmazsa, belirgin bir düzelmeyi takip eden saatler içinde öldürücü olabilen tekrarların olabileceği akılda tutulmalıdır.

Striknin



Uyarı

- **Morfin vb maddeler** solunum merkezini baskı altına almaları ve omuriliği uyarmaları,
- **Ketamin** beyinin motor etkinliğini artırması,
- **Nöro-musküler kas gevşeticiler** (süksinil kolin gibi) solunum kaslarını da gevşetmeleri sebepleriyle, strikninle zehirlenmelerin sağaltımında kullanılmamalıdır.

Lupin alkaloitleri

Özellikle tohumlarında olmak üzere, bazı **Acıbakla** (Yahudibaklası) türlerinde (*Lupinus albus* "Beyaz yahudibaklası, Termiye", *L. angustifolius* "Maviçiçekli yahudibaklası", *L. luteus* "Sarıçiçekli yahudibaklası", *L. densiflora*) **lupinin**, **lupanin**, **lupinidin**, **lupinotoksin** gibi lupin alkaloitleri bulunur.



Lupin alkaloitleri

- Tohumlanma döneminde daha zehirli olan bu bitkilerin balıklara yönelik zehirlilikleri yoktur; acı bakla sazan vb balıklar için değerli bir besin maddesi olarak nitelenir.
- Sığırlarda bitkinin yaklaşık 500 g'ı, koyunlarda 50-100 g'ı zehirlenmeye sebep olur.
- Lupinin, teratojenik etkili bir maddedir.
- Bakla bitkisinin tohumları bol su ile birkaç kez kaynatıldıktan sonra yenilebilir ve hayvan yemi olarak da kullanılabilir.

Lupin alkaloitleri

Etki şekli

- Lupin alkaloitleri MSS zehiri olarak etkirler; solunum, kalp-damar ve vagus merkezini önce uyarır, sonra felç ederler.

Sitisin

Özellikleri ve bulunması

- Baklagiller ailesinden (*Leguminosae*) **Sarısalkım** (*Altınyağmuru*, *Laburnum anagyroides*), **Domuzdiken** (*Anagyris foetida*), **Katırtırnağı** (*Sparticum junceum*) gibi bitkilerin tohumlarında bulunan kuinolizidin türevi alkaloittir. Domuzdikeninde **anagirin** de vardır.
- Sarı salkım meyvelerindeki alkaloit oranı %1-1.5 arasındadır.



Sitisin

Etkisi

- Bitkilerin her tarafı (yaprak, meyveler gibi) zehirlidir.
- Sitisin etkisi bakımından nikotine benzer.
- Hayvanlarda canlı ağırlığın %0.05'i kadar tohum zehirlenmelere sebep olabilir.
- Etkilenenlerde kusma, pupillerde genişleme, uyarı hali, çırpınmalar, hareket düzensizlikleri, koma ve ölüm oluşur.
- Sütle de önemli miktarda atılır; böyle sütleri içenlerde zehirlenmeler oluşabilir.

Sophorin

Kaynakları

- Küçük bir ağaç olan ***Dagdefnesinde*** (*Sophora secundiflora*, Mountain laurel, *S. alopecuroides*, *S. japonica*, *S. jaubertii*) bulunan bir alkaloidtir; defnenin meyve ve diğer kısımlarında bulunur.
- *S. alopecuroides* ülkemizde İç ve Doğu Anadolu'da yol kenarlarında yetişen, 50-100 cm boyunda, çok yıllık bir bitkidir.



Sophorin

Zehirliliği

- Son derece zehirli bir maddedir; yapraklarının yenilmesini takiben sığırlarda hızla zehirlenmeye ve ölüme yol açabilir.
- Canlı ağırlığın %1'i miktarda bitki 2 saat içinde zehirlenmeye ve ölüme sebep olur.
- Bitkinin olgunlaşması zehirliliğini artırır.

Nikotin

Özellikleri ve kaynakları

- Patlıcangiller ailesinden (*Solanaceae*) ***Tütün bitkisinin*** (*Nicotiana tabacum*) yapraklarında bulunan bir alkaloittir.
- Türkiye'de ekilen tütündeki nikotin miktarı genellikle düşüktür; %1-2 arasındadır.
- Bazı tütün çeşitlerinde bulunan nornikotin düzeyi nikotinin %15-20'sine çıkabilir.



Nikotin

Zehirlenme sebepleri

- Antelmintik ve dış parazit ilacı olarak kullanılması,
- Hayvanların tütün tarlalarında otlaması veya tütün bitkisini ya da sigara artıklarını yemeleri sonucu zehirlenmeler oluşabilir.

Nikotin

- İdrarla atılma hızı ve oranı idrarın alkalileştirilmesiyle azalır.
- Nikotin sütle de çıkarılır; fazla sigara içen kadınların sütlerinde 0.5 mg/L'ye kadar nikotin bulunabilir.
- Tütün dumanında bulunan PAH'lar devamlı sigara içenlerde sitokrom P450 etkinliğini arttıırırlar.

Nikotin

Etki şekli

- Nikotin, otonomik gangliyonlar, nöro-musküler kavşaklar, adrenal bezin öz kısmı vb yerlerdeki nikotinik-reseptörleri etkileyerek Ak'e benzer etkiler oluşturur.

Nikotin

- Nikotin damar duvarlarında PGI₂'nin sentezi ve salıverilmesini önleyerek, trombositlerin bir araya gelmeleri ve yapışmalarını kolaylaştırır; böylece, tromboz eğilimini artırır.
- Nikotin sindirim kanalındaki otonomik gangliyonları uyararak, hareketleri artırır ve içeriğin geçiş süresini kısaltır. Tükürük ve midenin asit salgısı artar, bulantı ve kusma oluşabilir. Bağırsak hareketlerindeki artış sürgüne yol açabilecek ölçüde fazla olabilir.

Nikotin

Ölüm sebebi

- Medulladaki solunum merkezi,
- Diyafragma ve göğüs duvarındaki çizgili kasların felci sonucu ölüm şekillenir.

Nikotin

Sağaltım

- Akut zehirlenmelerin sağaltımında başarı genellikle azdır.
- Zehirlenmenin hemen başlangıcında yakalanabilirse, otonomik gangliyonları uyarmaksızın buradan uyarı geçişini engelleyen **mekamilamin ve trimetafan kamsilat** gibi ilaçlar yararlı olabilir;
- Hayati tehlike taşımayan olaylarda analeptik ilaçlar denenebilir; uygulanabilirse yapay solunum hayat kurtarıcıdır.

Pirrolizidin alkaloidleri

Özellikleri ve kaynakları

- Başlıca Bileşikgiller (*Compositae*) ailesinden ***Kanarya otları*** (*Senecio*), Baklagiller (*Leguminosae*), *Crotolaria* ve Sığırdiligiller (*Boraginaceae*) ailesindeki bitkilerde (*Heliotropium*, *Cynoglossum*, *Symphytum* gibi) bulunurlar.



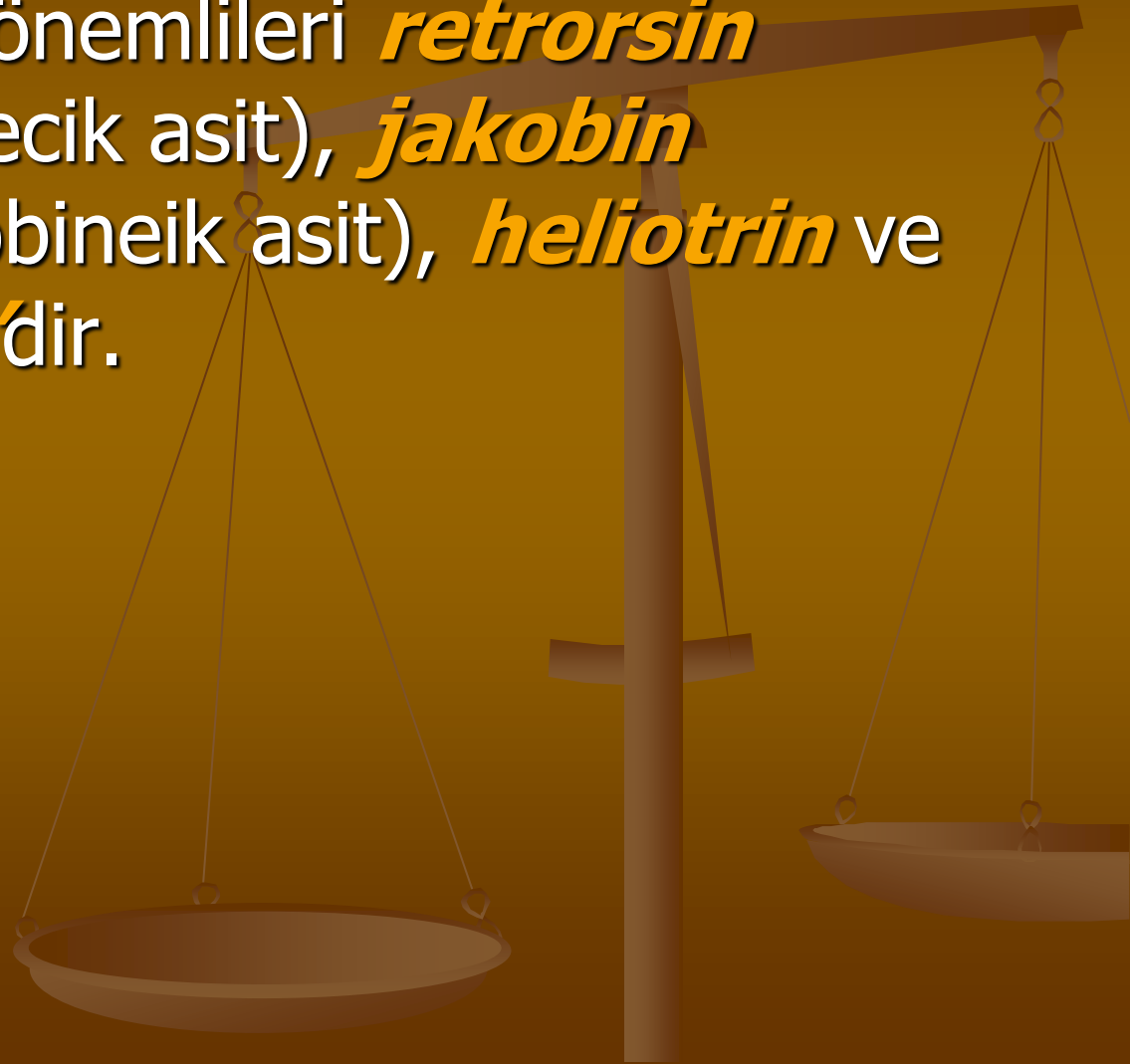
Senecio



Compositae

Pirrolizidin alkaloidleri

- Alkaloidlerin en önemlileri ***retrorsin*** (retronesin-senecik asit), ***jakobin*** (retronesin-jakobineik asit), ***heliotrin*** ve ***monokrotalin***'dir.



Pirrolizidin alkaloidleri

Zehirlenme sebepleri

- Kötü kokusu olan ve böylece pek yenilmeyen taze bitkilerden ziyade, bu bitkilerle karışmış otların yenilmesi hayvanlardaki zehirlenmelerin başlıca sebebidir.
- Özellikle kurak geçen mevsimlerde ve yazın zehirlenmeler daha sıklıdır.
- Bitkiler büyüme dönemlerinde daha zehirlidir.
- Atlar, sığırlardan daha duyarlıdır.
- Bakır zehirlenmesi olan hayvanlar daha duyarlıdır.

Pirrolizidin alkaloitleri

Etki şekli

- Pirrolizidin alkaloitleri kendileri zehirli değildir.
- Bir kısmı memelilerin karaciğerinde *oksidazlar* tarafından etkin pirrol türevlerine (pirrolik dehidroalkaloitler) çevrilirler; bunlar son derece etkin alkilleyici maddelerdir.
 - Proteinler, nükleik asitler gibi yapılardaki nükleofilik gruplarla tepkimeye girerler ve zararlı olurlar; bu durum mutajenik ve karsinojenik etkiyle sonuçlanır.
- Karaciğerde endotel ve sinusoidal hücrelerde doğrudan hasara ve tıkanmaya yol açarlar. Böylece, karaciğerde kan akımının azalması ve iskemik hasar oluşur. Durum sentrilobuler nekrozla sonuçlanır ve karaciğere venöz dönüş engellenir.

Pirrolizidin alkaloidleri

Sağaltım

- Özel bir sağaltım yöntemi yoktur.
- Karaciğerin güçlendirilmesine yönelik uygulamalar (*at ve sığırlara 1 L %10 glikoz-fizyolojik tuzlu su çözeltisi içinde 10-15 g metiyonin verilmesi gibi*) yararlı olabilir.
- Görülen klinik belirtilere göre, analeptikler veya yatıştırıcılar kullanılabilir.
- Koyunlarda rumendeki sindirimi engelleyebilen kloralhidrat gibi maddeler, bitkilerden pirrolizidin alkaloidlerinin salıverilmesini yavaşlatarak, bu maddeleri içeren bitkileri yiyen hayvanlarda koruyucu etki oluşturabilir.

Purin alkaloitleri (**Ksantin türevleri**)

Özellikleri ve Kaynakları

- Kafein, teofilin, teobromin gibi maddeler purin alkaloitleridirler.
- Bunlar **çay** (*Thea sinensis*), **kahve** (*Coffea arabica*, *C.canephora* gibi), **kola** (*Cola nitida* gibi), **kakao** (*Theobroma cacao*) ve diğer bazı maddelerde (*Maté tea*, Guarana gibi) bulunurlar.

Purin alkaloitleri

- Çayda %1-4 kafein, %0.05 kadar da teofilin ve teobromin,
- Kahve tohumlarında %1-2 kafein ve az miktarda da teofilin ve teobromin,
- Kola tohumlarında %3'e kadar kafein ve %0.1 dolayında teobromin,
- *Kakao* tohumları ise %1-4 teobromin ve %0.2-0.5 kafein,

Purin alkaloidleri

Sağaltım

- Genel uygulamalar yanında, barbitüratlar gibi MSS'ni baskı altına alan maddeler faydalı olabilir.



Çikolata Zehirlenmesi (Teobromin)

- Çikolata zehirlenmesi en çok köpeklerde görülür. Çünkü bunlarda teobrominin yarılanma ömrü oldukça uzundur.
- Zehirlenen hayvanlarda kusma, ishal, idrar artışı, taşikardi, aritmi, ataksi görülür.
- Zehirlenen hayvanlarda tedavi belirtilere yönelik olarak yapılır.

Veratrin alkaloidleri

Özellikleri ve kaynakları

- Zambakgiller ailesinden (*Liliaceae*)
Akçöpleme bitkilerinde (*Veratrum album*, *V. officinale*, *V. viride*, *V. californicum* gibi) çeşitli veratrum alkaloidleri vardır.
- *V. album* ülkemizde, özellikle Trabzon ve Giresun olmak üzere, Kuzey Anadolu yaylaları ile Adana civarında (Toros dağları, Bürücek yaylası gibi) yetişir.



Veratrin alkaloidleri

Etki şekli

- Veratrin alkaloidleri başlıca kalp-damar ve solunum sistemi ile sinir lifleri ve iskelet kaslarını etkiler.
- Önce, kan basıncında düşme ve kalp hızında yavaşlama oluşur.
- Anılan etkiler kalp, akciğer ve aorta yayındaki çeşitli reseptörler ile sinus karotikustaki *kimyasal-* ve *basınç-reseptörlerinin* bu alkaloidler tarafından uyarılmalarıyla ilgilidir.

Veratrin alkaloidleri

- Diğer yandan, vagusun motor aferent sinir liflerinin gövdelerinden oluşan *g.nodosum* da bu alkaloidlerle uyarılır; böylece, kusma merkezi refleksle etkilenerek bulantı ve kusma oluşur. *Veratrum* alkaloidleri tüm uyarılabilir hücrelerde uyarılabilirliği artırır.

Veratrin alkaloidleri

Klinik belirti ve lezyonlar

- Veratrin bitkisi hayvanlarda özellikle baş bölgesine sınırlı kalan şekil bozukluklarına sebep olur; koyunlarda gebeliğin özellikle 13-14. günlerinde bitkiye maruz kalmaları sonucu yüksek sıklıkta bu çeşitten bozukluklara yol açar.



Veratrin alkaloitleri

Sağaltım

- Zehirlenmelerin sağaltımı için uygulanabilecek özel bir yöntem yoktur.
- Uyarı hallerinde ksilazin ve diazepam gibi yatıştırıcılar ile solunum ve dolaşımı uyarmak için analeptikler kullanılabilir.
- Refleksle kan basıncındaki düşmenin engellenmesi için atropin yararlı olabilir; son durumda kan basıncındaki düşmeyi tersine çevirmek veya engellemek için sempatomimetik ilaçlar da verilebilir.

Akonitin

Özellikleri ve kaynakları

- Dügünçiçeğigiller ailesinden (*Ranunculaceae*) **Kurtboğan bitkilerinin** (*Aconitum orientale*, *A.napellus*, *A.cochleare*, *A.nasutum*, *A.ponticum*), öncelikle kökleri olmak üzere, tüm kısımlarında akonitin vb birçok alkaloit bulunur.



Akonitin

Etki şekli

- Akonitin sinir zehiri olarak etkir; kürara benzer şekilde sodyum kanallarının açılmasını engelleyerek zehirlenmeye yol açar.

Akonitin

Zehirliliği

- Akonitin bilinen en zehirli maddelerden birisidir.
- Parenteral yollarla 2-3 mg'ı köpeklerde, 10-12 mg'ı atlarda,
- 300-400 g taze kökü atlarda,
- 5 g kurutulmuş kökü köpeklerde,
- İnsanlarda 2-4 mg akonitin ve 15-20 ml akonitin tentürü ölüme sebep olabilir.

Akonitin

Sağaltım

- Sağaltımı için uygulanabilecek özel bir yöntem yoktur.
- Sindirim kanalında zehirin çöktürülmesi ve uzaklaştırılması ile belirtilere yönelik destekleyici sağaltım yapılır.
- Analeptiklerin verilmesi ve etkilenen hayvanın ılık yerde tutulması yararlı olabilir.

Delfinin

Kaynakları

- Dügünçiçeğigiller ailesinden (*Ranunculaceae*), ***Bitotu*** olarak da bilinen, Hezaren bitkisinde (*Delphinium consolida*, *D.peregrinum*, *D.bicolor*, *D.glaucum*, *D.barbeyi*, *D.andersoni*, *D.staphysagria*, *D.ajalis*, *D.nelsoni*) bulunur.



Delfinin

- Bitkide, *delfonin*, *delfisin*, *delfinoidin*, *stafisagrin*, *atisin* ve *stafisin* alkaloidleri de vardır.
- Akdeniz ülkeleri, Güney ve Batı Anadolu'da yetişen bitkilerdir.

Delfinin

Etki şekli

- Delfinin akonitine benzer şekilde nöro-musküler kavşaklarda sodyum kanallarını etkiler.

Delfinin

Klinik belirtiler

- Delfinin ile zehirlenenlerde başlıca;
 - tükürük salgısında artış,
 - sık sık yutkunma,
 - kollaps ve çabalama görülür.
 - Delfinin en çok sığır ve koyunlarda zehirlenmeye yol açar.

Delfinin

Sağaltım

- Özel bir antidotu yoktur;.
- Pİ yolla verilen pentobarbital yararlı olabilir.
- Ayrıca, pilokarpin ve fizostigmin de faydalıdır.

Taksin

Özellikleri ve kaynakları

- Porsukgiller ailesinden (*Taxaceae*) **Porsuk ağacının** (*Taxus baccatus*) genç sürgün, yaprak ve tohumlarında bulunan diterpen türevi bir alkaloiddir.



Taksin

- Porsuk ağacı yapraklarını dökmez; kahverengi etli meyveleri vardır ve meyveleri zehirli değildir.
- Yaprakların kurutulması veya depolanması zehirliliğini azaltmaz.
- Ülkemizde Trakya ve Istranca dağlarından itibaren Rize'ye kadar uzanan tüm Karadeniz ormanları, Marmara bölgesi, batı ve güney Anadolu ormanlarında ayrı ayrı veya gruplar halinde rastlanır.

Taksin

Zehirliliği

- Porsuk ağacının;
 - 500 g'ı sığırı,
 - 100-200 g'ı at ve koyunu,
 - 30 g'ı da köpeği öldürebilir.

Taksin

Etki şekli

- Taksin doğrudan kalp zehiri olarak etkir; kalp önce yavaşlar ve sonra diyastol sırasında durur.
- Düz kasları da baskı altına alır.

Taksin

Klinik belirti ve lezyonlar

- Porsuk ağacı ile zehirlenmelerin en belirgin özelliği ani ölüm olmasıdır.

Taksin

- ▶ **Sağaltım**
- ▶ Zehirlenme son derece hızlı seyreder; genellikle herhangi bir sağaltım uygulama şansı azdır.
- ▶ Uygulanacak sağaltım da klinik belirtilere yöneliktir.
- ▶ Meperidinle şiddetli sancılar kontrol altına alınabilir.



Tropan Alkaloitleri

Tropan alkaloidleri (atropin, hiyosiyamin ve hiyosin=skopolamin) Patlıcangiller ailesinden (*Solanaceae*) birçok bitkide bulunan alkaloidlerdir.



Tropan Alkaloitleri

- ***Güzelvratotu* (*Atropa belladonna*)**: Bileşiminde ***atropin*, *hiyosiyamin*, *hiyosin***, vardır.
- Taze bitkide sadece hiyosiyamin bulunur.
- Koumarinler, flavonoidler ve tanenler de vardır.
- Ülkemizde hemen tüm bölgelerde yetişir.



Tropan Alkaloitleri

- ***Tatula* (*Datura stramonium*)**: Yapısında fazla miktarda **hiyosiyamin**, az miktarda **atropin** ve **hiyosin** vardır; hiyosiyamin:hiyosin oranı 2:1'dir.



Tropan Alkaloitleri

- **Banotu** (*Hyoscyamus niger*): Yapısında **hiyosiyamin** ve **atropin** bulunur; **kolin**, **uçucu yağ** ve **tanen** de vardır.



Tropan Alkaloitleri

- ***Adamotu*** (*Mandragora officinarum*): Bu bitkinin kök, yaprak ve tohumlarında ***atropin*** ve ***hiyosin*** ile bazı önemsiz alkaloidler (***mandragorin***, ***hiyosiyamin***) bulunur.



Tropan Alkaloitleri

Zehirlenme sebepleri

- ▶ Sağaltım amacıyla kullanılan atropin veya hiyosinle doz aşımı hallerinde,
- ▶ amfizemli hastalarda hileli alım-satım amacıyla bu maddelerin fazla miktarda kullanılması durumunda,
- ▶ ot yiyen hayvanlarda yukarıda sayılan bitkilerin yenilmesi sonucu zehirlenmeler oluşabilir.

Tropan Alkaloitleri

► Zehirliliği

- Ot yiyenler atropine etçillerden daha dayanıklıdır; **kedi, köpek ve kanatlılar özellikle duyarlıdırlar.**
- Sığırlar yukarıda sayılan bitkilerden canlı ağırlıklarının %0.06-0.09 oranında yedikleri zaman ölebilirler.
- Zehirlenme dakikalar veya saatler kadar kısa veya genellikle 1.5 günden daha kısa sürer.
- Toksinler bitkilerin her tarafında bulunur ama tohumlarda daha yoğundur.
- Tatulanın (*Datura stramonium*) tadı hoş değildir ve genellikle aç hayvanlar tarafından yenir.

Tropan Alkaloitleri

- Ağızdan verilmesi şartıyla, tavşanlar birçok insanı öldürebilecek miktardaki atropine dayanırlar; bunun sebebi anılan hayvanın karaciğerinde bulunan *atropinaz*dır.
 - Parenteral yollarla verilmesi halinde, tavşanlar da atropine insanlar ve diğer hayvan türleri kadar duyarlıdırlar.



Tropan Alkaloitleri

► Atropinin ÖD50 miktarı;

- ağızdan sıçanlarda 622 mg/kg, farelerde 400 mg/kg'dır.
- Atropin sülfatın parenteral tedavi dozu at ve siğırda 15-30 mg, koyun ve keçide 4-8 mg (genel doz 0.04 mg/kg). *Siğırda parenteral 70 mg atropin zehirlenmeye yol açabilir.*
- insanlarda ağızdan 100 mg atropin, 10 mg hiyosiyamin ölüme yol açabilir.

Tropan Alkaloitleri

Etki şekli

- ▶ Atropin vb maddeler OSS'nin parasempatik bölümünde sinaps sonrası zarda bulunan kolinerjik-muskarinik reseptörlere Ak'le yarışmalı bir şekilde bağlanırlar; böylece, Ak'in bağlanmasını ve uyarı geçişini engellerler.
- ▶ PSS'nin muskarinik reseptörler aracılığında oluşan etkileri zayıflar veya ortadan kalkar (Parasempatolitik etki)

Tropan Alkaloitleri

Klinik belirti ve lezyonlar

- ▶ Zehirlenme belirtileri tüm hayvan türlerinde birbirine benzer;
 - Başlangıçta susama ve deride kızarma görülür.
 - Daha sonra pupillerde genişleme, sinirlilik ve körlük ortaya çıkar.
 - Ayrıca nabız ve solunum sayısında artma,
 - Kabızlık ve idrar çıkarmada azalma
 - kas titremeleri görülen belli başlı belirtilerdir.

Tropan Alkaloidleri

- Belladon alkaloidleri, özellikle yavru ve gençlerde olmak üzere, hayvanlarda vücut ısısının 43°C ve daha yukarıya çıkmasına sebep olurlar. Yalnız, köpekler gibi ter bezleri bulunmayan hayvanlarda ısı artışı oluşmaz.

Tropan Alkaloitleri

Tanı

- ▶ Pupillerde genişleme, derisi açık renkteki hayvanların yüz ve boyun bölgelerindeki kızarıklık ve mukoz zarlardaki kuruluk oldukça belirgin belirtilerdir.
- ▶ Atropinle MSS'nin uyarılması ve hiyosinle ise baskıya ilişkin belirtilerin görülmesi tanıya yardımcı olur.
- ▶ Bazı biyolojik deneyler de (*atropinle zehirlenme şüphesi bulunan hayvanlardan alınan bir damla idrar örneğinin bir kedinin gözüne damlatılmasıyla pupillerde genişleme olması gibi*) tanıda yardımcı olur.
- ▶ Kuduz ve ensefalitik hastalıklarla karıştırılmamalıdır.

Tropan Alkaloidleri

Sağaltım

- Hayvanın belirtilerini kontrol etmekle sınırlıdır.
- Aşırı hareketler yalnızca trankilizanlarla (diazepam veya fenobarbital) veya anesteziyle (pentobarbital) ile kontrol edilebilir. Gerekirse parasempatik ilaçların (neostigmin gibi) yüksek dozları kullanılabilir. **Bununla beraber arekolin ve pilokarpin önerilmez, çünkü solunumu baskılayabilirler.**
- Ağız ve boğazdaki kuruma ve susama hissini gidermek için, hayvanlara sık sık veya serbestçe su verilir. Burun ve konjunktiv keseyi nemli tutmak için bu kesimlere parafin vb yağların damlatılması oldukça yararlıdır.

Glikozidler

- ▶ Hidroksil veya sülfidril grubu içeren maddelerin şeker kalıntılarıyla oluşturdukları bileşiklerdir.
- ▶ Yapılarındaki şeker ve şeker olmayan kısım (kalp glikozidlerinde genin veya aglikon diye bilinir) birbirine **eter bağıyla** (glikozidik bağ, oksijen köprüsü) bağlanmıştır.

Kalp glikozidleri

- Yapılarında kalp glikozidi içeren 300'den fazla bitki çeşidi vardır.
 - Bunlardan Yüksükotu bitkileri, Strofantus, Adasoğanı, Vadi zambağı, Zakkum ve Bohçaotları farmakolojik;
 - bunlarla birlikte, diğerleri toksikolojik bakımdan daha fazla önem taşırlar.

Kalp glikozidleri

Yüksükotları (*Scrophulariaceae*)

Bitkilerin yapraklarında ***digitoksin, gitoksin, gitalin, digoksin, diginatin*** gibi glikozidler bulunur.

- ***Erguvani yüksükotu*** (*Digitalis purpurea*)-
(Kırmızıçiçekli yüksükotu)-



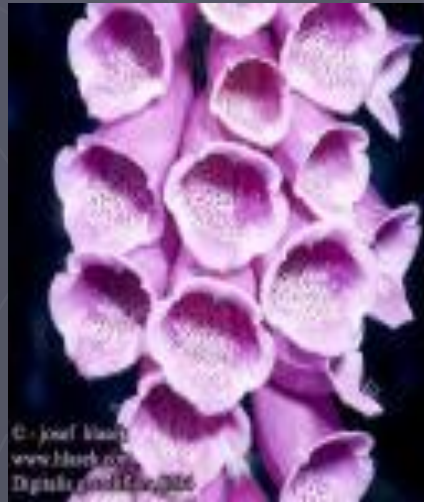
Kalp glikozidleri

- ***Yünlü Yüksükotu* (*D.lanata*)** (Beyaz Yüksükotu)



Kalp glikozidleri

► *Büyükçiçekli Yüksükotu (D.grandiflora):*



Kalp glikozidleri

► *Muğla Yüksükotu* (*D.canensis*)



Kalp glikozidleri

► ***Alanya Yüksükotu*** (*D.davisina*)



Kalp glikozidleri

- ***Yeşilçiçekli Büyükyüksükotu***
(*D. viridiflora*)



Kalp glikozidleri

Strofantus

- Zakkumgiller ailesindeki (*Apocynaceae*) *Strofantus gratus*, *S.kombé* ve *S.hispidus*'un tohumlarında ***strofantin glikozidleri*** bulunur.





Kalp glikozidleri



Adasoğanı

- Zambakgiller ailesinden (*Liliaceae*) *Urginea maritima* (*Scilla maritima*) bitkisinin çeşitli tiplerinden **beyaz** ve **kırmızı Adasoğanı** diye iki tip yumru (*Scillae bulbus*) elde edilir. Beyaz Adasoğanında (Dişi) başlıca **sillaren A** ve **prosillaridin B** diye bilinen glikozidler bulunur.
- Kırmızı Adasoğanında (Erkek) bulunan başlıca glikozidler sillirosid ve glikosillirosiddir. Kırmızı Adasoğanı daha ziyade sıçan zehiri olarak kullanılır.

Kalp glikozidleri

- Zakkum (*Nerium oleander*): en önemli toksinleri oleandrin ve neriin'dir. Deneysel olarak hayvanların midelerinden hızla emildiği ve yapraklarının yoğun olarak yenilmesiyle bir saat içinde bir hayvanı öldürebileceği ortaya konulmuştur (süte de geçer)



Kalp glikozidleri

Zehirlilikleri

- ▶ Yüksükotu glikozidlerinin zehirliliğı değışkendir; bunlar içinde en zehirlisi *digitoksindir*.
- ▶ Bu madde vücuttan çok yavaş atıldığı için birikici özellik taşır.
- ▶ Digoksin ise vücuttan digitoksine göre daha hızlı atılır.
- ▶ Bir hayvan ağırlığının %0.005 kadar düşük miktarda kuru zakkum yapraklarını tükettiğinde ölüm olabilir (yetişkin bir at veya sığır için 10-20 yaprak)

Kalp glikozidleri

Etki şekilleri

- ▶ Kalp fonksiyonu için önemli olan Na/K-ATPaz enzimini inhibe ederek zehirlenmeye neden olurlar.
- ▶ Bu inhibisyonla hücre dışında K, içinde ise Na birikir. K'un birikmesi ardından Ca salınımına (hücre içine girmesine) ve bu da pozitif inotrop etkiye ve vagal tonusla etkileşme nedeniyle kalp blokuna neden olur.

Kalp glikozidleri

Klinik belirti ve lezyonlar

- ▶ Zehirlenme hafif sindirim kanalı bozukluğundan başlayıp, giderek zayıflama ve hayati tehlike doğuracak şekilde kalpte atım düzensizliklerine kadar giden çeşitli belirtilerle seyreder.
- ▶ Digital zehirlenmesinin en kötü sonuçları kalpte iletim ve atım düzensizlikleridir.

Kalp glikozidleri

Sağaltım

- ▶ Özel bir antidot yoktur. Genel uygulamalara başvurulur. K, Ca ve kinidin içeren çözeltilerden kaçınılmalıdır.
- ▶ Atlarda zakkum zehirlenmesinde kolik ve diyare olan hastalara fluniksin kullanılabilir.
- ▶ Atım bozukluklarının düzeltilmesi için
 - ▶ Kalp hızının yavaşlamasına karşı atropin kullanılır. *Ama atlarda bağırsak durgunluğuna sebep olabilir-dikkatli ol.*
 - ▶ Kalp hızının artması durumlarında lidokain, propranolol ve özellikle fenitoin çok yararlıdır.

Siyanogenetik (nitril) glikozidler

- ▶ Yapılarında siyanhidrik asit (HCN , hidrojen siyanür) bulunduran, bunu asidik veya enzimatik hidrolizle salıveren bitkiler siyanogenetik bitkiler olarak bilinirler.
- ▶ Evcil hayvanlarda siyanürle zehirlenmenin en önemli kaynağını bu bitkiler oluşturur;

Siyanogenetik glikozidler

- ▶ Bitkilerde bulunan siyanogenetik glikozidlerin başlıcaları şunlardır:
 - *Amigdalın,*
 - *prunasın,*
 - *sambunigrin,*
 - *dhurrin,*
 - *linamarin* ve diğerleri (*vicianin,* *asasipetalin,* *p-hidroksimandelonitril,* *lukumin,* *holokalin,* *lotaustralin,* *taksifillin,* *triglokinin,* *zierin,* *tetrafillin A ve B*).

Siyanogenetik glikozidler

- ***Kanyaş türleri: Sorghum halepense ve S.vulgare (dhuririn)***



Siyanogenetik glikozidler

- ***Prunus türleri:*** Kayısı, şeftali, kiraz, vişne, taflan, Çakaleriği, acıbadem, elma, erik, ayva gibi meyvelerin ağaç, meyve ve çekirdeklerinde **amigdalın** vardır; bazılarında (kiraz gibi), ayrıca, **prunasin** de vardır;



Siyanogenetik glikozidler

- *Mürver*, *böğürtlen*, ve *akasya*da sambunigrin vardır;



Siyanogenetik glikozidler

- *Mısır, ketentohumu, eğreltiotları, tırfıl, kuşkonmaz* gibi bitkilerde linamarin bulunur.



Siyanogenetik glikozidler

- *Burçak, fiğ* gibi tarım ürünlerinde (*Vicia* türleri) **vicianin** bulunur.



Siyanogenetik glikozidler

- Kolza tohumu, brüksel lahanası filizleri, lahana, şalgam ve soya fasulyesinde bulunan **tiyosiyanat** veya **tiyosiyanat glikozidleri** hem guvatıra ve hem de zehirlenmelere sebep olabilirler.



Siyanogenetik glikozidler

- Kuraklık, sulama, çürüme, donma, kokuşma, toprağın nitratla gübrelenmesi ve fenoksi asetik asit türevi yabancı ot ilaçlarının kullanılması bitkilerdeki glikozid düzeyini genellikle artırır; Örg nitratla gübreleme bitkilerdeki siyanür düzeyini 20 katına varan oranda artırabilir.

Siyanogenetik glikozidler

Zehirliliği

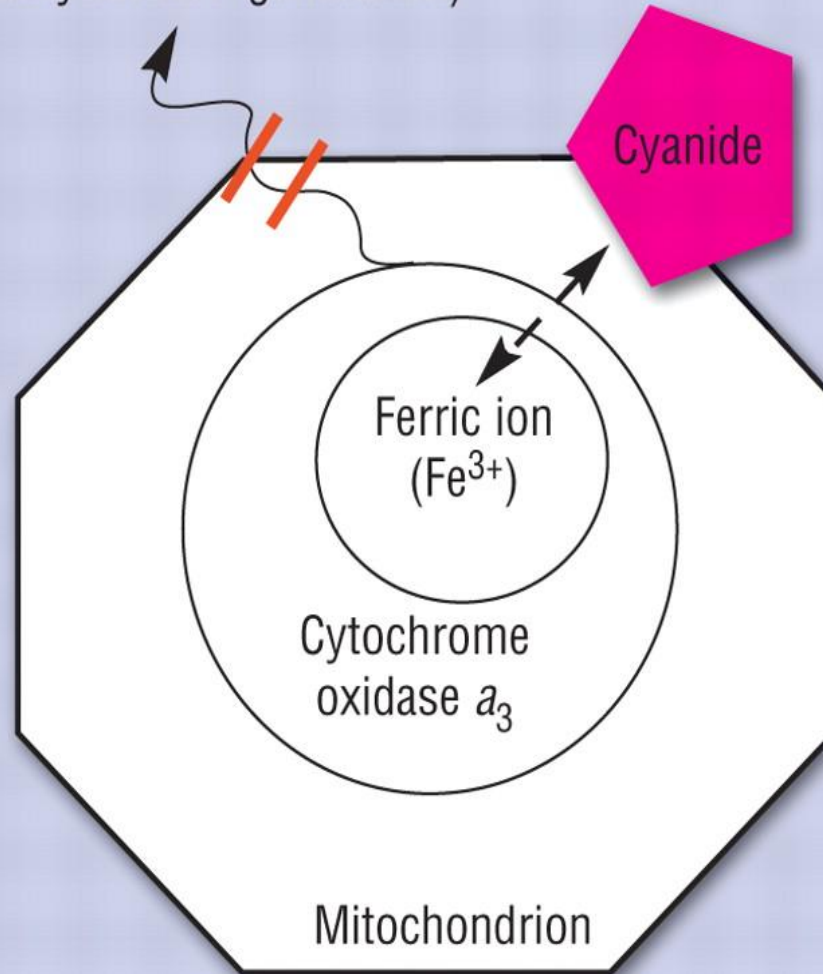
- ▶ Siyanogenetik glikozidlerin kendileri zehirli değildir.
- ▶ Ağızdan alındıktan sonra, glikozid sindirim kanalındaki *β -glukosidaz* ile siyanohidrinler ve şeker(ler)e; siyanohidrinler de bitkinin parçalanması sonucu serbest kalan *emülsin ve* asidik şartlarda hidrolize olarak HCN açığa çıkar.

Siyanogenetik glikozidler

Etki şekli

- Sindirim kanalından emilip dolaşıma geçen siyanür *sitokrom oksidazın* ferri (Fe^{+3}) demirine dönüşümlü olarak bağlanır.
- Siyanür, elektron taşınmasını ve oksijenin kullanılmasını önler; kan dolaşımında oksijen miktarı artar.
- Sonuçta, hücreler kullanılabılır oksijen yokluğundan ölürlər; etki ***histotoksik hipoksi*** diye bilinir.

$2\text{H}^+ + \frac{1}{2}\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$
(Necessary for ATP generation)



⇒ **Anaerobic metabolism**
⇒ **Lactic acidosis**

Abbreviation: ATP, adenosine triphosphate.

Siyanogenetik glikozidler

Klinik belirti ve lezyonlar

- Şiddetli siyanür zehirlenmesinde ölüm genellikle 10-60 dk içinde oluşur; hayvanlar çoğu kez ölmüş olarak bulunur.

Siyanogenetik glikozidler

Klinik belirti ve lezyonlar

- Hayvanın mukozası, kanın aşırı derecede oksijenlenmesinden dolayı, parlak kırmızı-kiraz kırmızısı renktedir.
- Ağızdan ve burundan aynı renkte kan gelmesi veya kan boşalması ölümün yaklaştığını gösterir.
- Kalp atımları giderek zayıflar ve solunum hareketlerinin durmasından birkaç dk sonra o da durur.

Siyanogenetik glikozidler

Klinik belirti ve lezyonlar

- Klinik belirtilerin başlamasından sonra 2 saat yaşayabilen hayvanların çoğu zehirlenmeyi atlatıp iyileşebilirler.

Siyanogenetik glikozidler

Otopsi

- ▶ Ölümünden sonra mukoz zarlar pembe,
- ▶ kan parlak-kırmızı renktedir; kan pıhtılaşmayabilir.
- ▶ Kalpte agonal kanamalar bulunabilir.
- ▶ Mide-bağırsak ve akciğerlerde kırmızı renkte ve nokta halinde kanama alanları dikkat çeker.

Siyanogenetik glikozidler

Sağaltım

- Sağaltımın amacı vücuttaki siyanür iyonunun zararsız şekle sokulması veya bağlanması ve sonra bunun idrarla kolay atılabilir hale sokulmasıdır. Bunu sağlamak için sodyum nitrit ve sodyum tiyosülfat uygulaması yapılır.
- Sodyum nitrit yerine metilen mavisi de verilebilir ama ikisi bir arada verilmemelidir

Siyanogenetik glikozidler

- Önce sodyum nitrit verilerek, dolaşımdaki Hb'in bir kısmının mHb'e çevrilmesi sağlanır.
- Oluşan mHb *sitokrom oksidaz*la siyanür iyonu için yarışır ve siyan-mHb şekillendirir.
- Sonuçta, *sitokrom oksidaz* serbest kalır. Bundan sonra, sodyum tiyosülfat uygulanarak, *rodanaz*ın etkisi altında kan dolaşımındaki veya siyan-mHb halindeki siyanür iyonu ile tepkimeye girmesi sağlanır; böylece, tiyosiyanat iyonu şekillenir.
- Oluşan son madde zehirsizdir; idrarla kolay ve hızla atılır.

Siyanogenetik glikozidler

- Sağaltıma hemen başlanması son derece önemlidir; anılan maddelerin birlikte karışım halinde hazırlanması ve uygulanması oldukça etkili olmaktadır. Bunun için, toplam hacmi 100 ml olacak şekilde 4 g sodyum nitrit ve 6 g sodyum tiyosülfatın suda çözündürülmesiyle hazırlanan çözelti Dİ yolla 0.1 ml/kg miktarda kullanılır.

Siyanogenetik glikozidler

- Tiyosülfatla birlikte hidroksikobalamin (vitamin B12a) veya akuvakobalamin (vitamin B12b) gibi vitamin B12 çeşitleri de kullanılabilir; kobalaminlerin yapısında bulunan kobaltın dolaşımdaki siyanürle birleştiği sanılmaktadır. Siyanürle zehirlenmelerde kobalt klörür (10 mg/kg dozda) ve kobalt-EDTA da kullanılabilir.

Siyanogenetik glikozidler

- Sindirim kanalında glikozidin hidrolizini yavaşlatmak için 4-5 L sirke katılmış 10-20 L soğuk su veya bunlarla birlikte hazırlanmış rumen içeriğinin verilmesi çok yararlı olmaktadır.

