

FARELERDE DENEYSEL LUPİNOSİS VE İÇ ORGANLARDA  
ŞEKİLLENEN MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Nursal Metin\*

Harun Özer\*\*

Erkan Karadaş\*\*\*

Hatice Bostancıoğlu\*\*\*

Experimental Lupinosis in Mice and Morphologic Changes in Its Viscera

**Summary:** *Lupinosis was conducted to the seeds of L. albus in mice experimentally. The mice feeded grinded seed of L. albus in different ratio were divided into five groups (I. group-20 %, II. group -40 %, III. group-60 %, IV. group- 80 %, V. group -control group). Experimentation continued 120 days. The mice from group one, group two and control group were killed at the end of the experiment time. The mice in the other groups died between seven and forty two days. The typical pathologic lesions were observed in liver. These findings were discussed macroscopically and microscopically.*

**Özet:** *Lupinosis, L. albus tohumları ile deneysel olarak farelerde oluşturuldu. Yemlerine çeşitli oranlarda öğütülmüş L. albus tohumları karıştırılan fareler 5 gruba ayrıldı (I. grup -20 %, II. grup -% 40, III. grup -% 60, IV. grup -% 80, V. grup-kontrol grubu). Deneme 120 gün süre ile devam etti. Kontrol grubu ile I. ve II. grup fareler bu süre sonunda öldürüldüler. III. ve IV. grup fareler ise 7-42 gün içerisinde öldüler. Karaciğerde dikkati çeken belirgin lezyonlar makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi.*

### Giriş

Lupinosis, lupinus (Acı baklagiller) familyasından bitkilerin saman veya tohumlarını fazla miktarda yiyen başta koyun, sığır ve domuz olmak üzere evcil hayvanlarda oluşan bir toksikasyondur. Bu tok-

\* Doç. Dr., F.Ü. Veteriner Fak. Patoloji Anabilim Dalı.

\*\* Yrd. Doç. Dr. F.Ü. Veteriner Fak. Patoloji Anabilim Dalı.

\*\*\* Arş. Gör., F.Ü. Veteriner Fak. Patoloji Anabilim Dalı.

sikasyondan hepatotoksik olan alkaloidler sorumlu tutulurlar (1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 15).

Lupinosis, akut veya kronik seyirli olabildiği gibi gebe ineklere uzun süre yedirilmeleri halinde bazı anomalilerle karakterize olan (crooked calf disease-çarpık dana hastalığı) buzağuların doğmasına da sebep olabilmektedir (1, 4, 12, 13, 15, 16, 17). Tohumlarının uzun süre yedirildiği hayvanlarda karaciğerde yağ dejenerasyonu, safra kanallarında proliferasyon ve fibrosis, böreklerde yağ metamorfozisi, fibrosis, tubulus epitel hücrelerinde desquamation ve nekroz, tubulus lumenlerinde ve cavum glomerulide genişleme ile birlikte hyalin silindirleri şekillenir (7, 8, 9, 10, 12, 13, 15).

Ülkemizde ve bölgemizde lupinus familyasından *L. albus* yetiştirilmekte ve özellikle tohumları hayvan yemi olarak kullanılmaktadır. *L. albus* tohumlarının yedirildiği koyunlarda lupinosis'i düşündüren olaylar tarafımızdan gözlenmiş olup hayvanlara ne miktarda ve ne şekilde verilmesi konusunu açıklığa kavuşturabilmek amacıyla bir ön çalışma olarak farelerde bu araştırma yapılmıştır. Ayrıca inceleyebildiğimiz kadarıyla literatürde farelerde deneysel lupinosis olaylarına da rastlanmamıştır.

### Materyal ve Metot

Çalışmada, dörderli beş grup olmak üzere 20 adet beyaz fare kullanılmıştır. Bu farelere öğütülmüş *L. albus* tohumları ile, öğütülmüş fare yemi tablo I'de gösterilen oranlarda gereği gibi karıştırılarak pelet haline getirildikten sonra verilmiştir.

Tablo 1. Fare gurupları ve yem oranlarını gösteren tablo.

Grup	Acı bakla mik. (%gr)	Fare yemi mik. (% gr)	Yemlemeden sonra ölüme kadar geçen süre
I	80	20	7-27
II	60	40	12-42
III	40	60	120
IV	20	80	120
V Kontrol	—	100	120

Deneme 120 gün süre ile devam etmiş, yem ve su devamlı bir şekilde hayvanların önünde bulundurulmuştur. Ölen veya 120. günde öldürülen farelerin sistemik nekropsileri yapılmıştır. Bütün organlardan (karaciğer, akciğer, dalak, böbrek, sidik kesesi, mide, barsaklar, beyin, beyincik) alınan örnekler % 10'luk formalin solusyonunda tesbit edilmiş, bilinen klâsik işlemlerden geçirildikten sonra 5 mikron kalınlığında kesilmiştir. Örnekler H.E. Van Gieson, PAS, Gomori-Iron Reaction, Sudan Black B boyama metodları ile boyanmış ışık mikroskopunda incelenmiştir (14).

### Bulgular

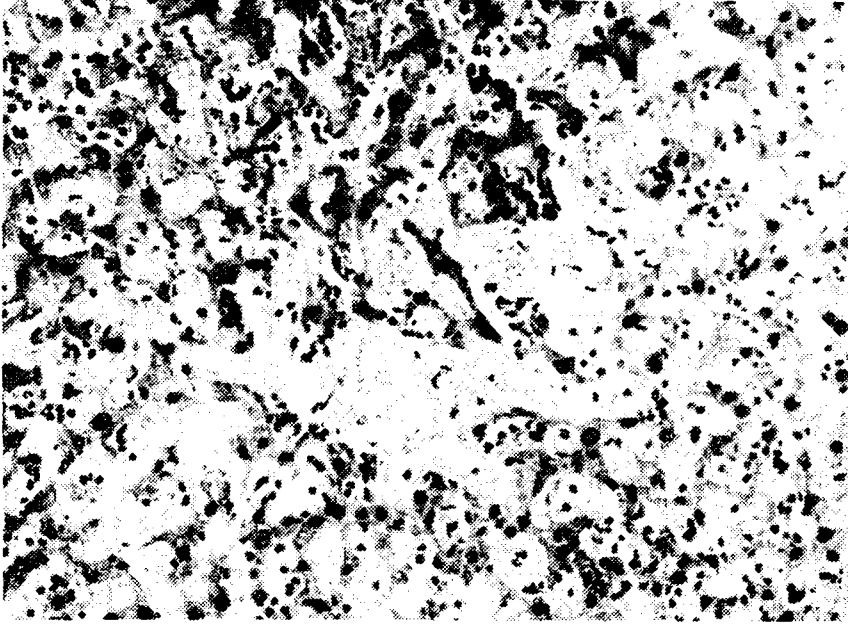
Çalışmanın devam ettiği 120 günlük süre içerisinde sadece I. ve II. gruptaki farelerde ölümler gözlemlendi. I. grupta ölümler 7. günden itibaren başladı ve 27. gün sonunda bu gruptaki farelerin tamamı öldü. II. grupta ise ölümler 12. günde başladı ve 42. günün sonunda tüm fareler öldü. Farelerde ölümden önce tüylerde karışıklık, iştahsızlık, durgunluk, uyuşukluk, dyspnea, titreme ve koma hali dikkati çekti. Çalışma süresince kontrol grubu dahil diğer gruplarda ölümler görülmedi. Bu hayvanlar deneme süresi sonunda öldürüldüler.

*Makroskopik Bulgular:* Başlıca makroskopik lezyonlar sadece I. ve II. gruptaki farelerin karaciğerinde dikkati çekti. Bu lezyonlar karaciğerde büyüme, kenarlarında kütleşme, donuk grimsi kahverenginde bir görünüm ile karakterize idi. Gerek bu gruptaki farelerin diğer organlarında, gerekse diğer gruplardaki farelerin incelenen bütün organlarında dikkati çeken makroskopik lezyonlar gözlenmedi.

*Mikroskopik Bulgular:* Gözlenen mikroskopik bulgular makroskopik bulgularda olduğu gibi öncelikle karaciğerde lokalize olmuşlardı.

I. grup farelerde; içleri kanla dolu, genişlemiş sinüsoidlerle birlikte yaygın hemoraji, karaciğerde gözlenen başlıca mikroskopik bulgular (Resim 1). Bu bulgulara ilaveten sadece bir olayda karaciğer parankiminde mononükleer hücrelerden ibaret fokal nodüler yapıdaki hücre kümelenmeleri de dikkati çekti.

II. grup farelerde; hemoraji, megalocytosis, kupfer hücre aktivasyonu ile sinüsoidlerde hafif bir genişleme belirgindi. Bir olayda da hemorajinin yaygın olarak şekillendiği bölgelerin çevresindeki bazı hücrelerde nekrobiose gözlemlendi.



Resim 1. Karaciğerde Sinusoidlerde Genişleme ve Hemoraji (Haemorrhagic and Sinusoidal dilatation in liver) H.E. 33×20.

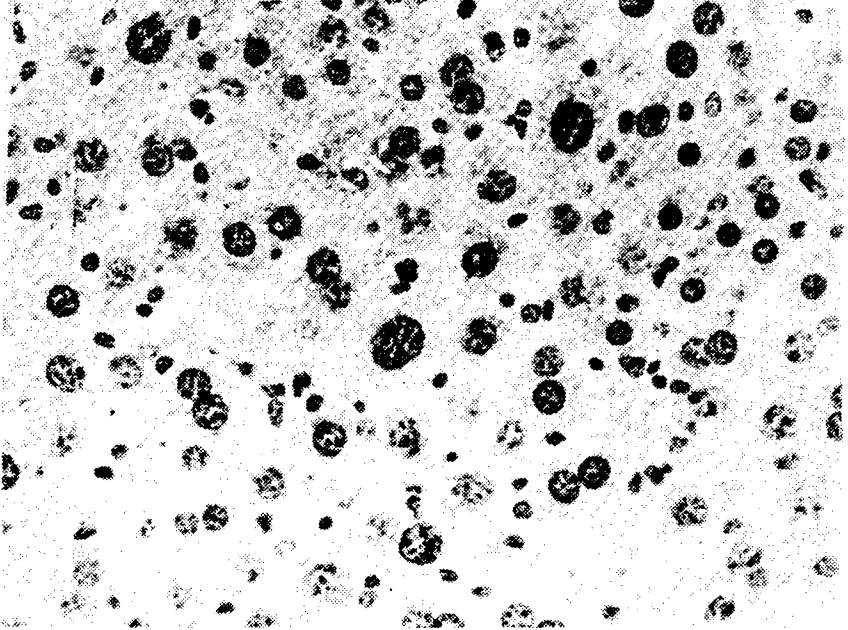
III. ve IV. grup farelerde ise; karaciğerde şekillenen mikroskopik lezyonlar birbirlerinin benzerleri idi. Bunlar; yaygın megalositosis ve kupfer hücre aktivasyonu ile birlikte periportal bölgelerde bağdokuda hafif bir artıştan ibaretti (Resim 2). Bunlara ilaveten I. grupta bir olayda şekillenen nodüler yapıdaki hücre kümelenmeleri III. grupta da bir olayda gözlemlendi.

Kontrol grubu hariç diğer grup farelerde akciğerlerde kanamalar karaciğer dışında diğer organlarda dikkati çeken başlıca mikroskopik bulgulardı.

### Sonuç ve Tartışma

Lupinosis, lupinlerin saman veya tohumlarını yiyen koyun, sığır, domuz ve at gibi evcil hayvanlarda içerdikleri alkaloidler nedeniyle şekillenen bir toksikasyondur (4, 6, 7, 11, 12, 13, 15).

Lupinler protein yönünden zengin oldukları için hayvanlara bol miktarda yedirilmektedir (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Bölgemizde yetiş-



Resim 2. Karaciğerde Megalocytosis ve Kupfer Hücre Aktivasyonu (Megalocytose and activated kupffer cells in liver) H.E. 3.3×40.

tirilen ve mahalli olarak "culbant" diye bilinen *L. albus*'un tohumlarında lupinin, lupanin ve glikoalkaloid vernin adlı alkaloidler % 1-1,5 oranında bulunmaktadır (11). Elazığ çevresinde hayvan yetiştiricilerinin uyguladıkları yöntemlere göre; bu bitkinin tohumları akşamdan suya bırakılarak yumuşatıldıktan sonra hayvanlara verilmektedir. Yine Baytop (3) suya konulan tohumların suyu atıldıktan sonra yenmeleri sonucu toksikasyonu meydana gelmediğini bildirmektedir. Böylece tohumlarda bulunan alkaloidlerin bir kısmının suya geçtiği, yemlere ilave edilen tohumlardaki alkaloid miktarlarının da azalmış olabileceği düşünülebilir. Ancak geçen alkaloid miktarının ne olduğu ve alkaloidlerin birçoğunun suda erimemeleri sorusu tartışmaya açıktır.

Hepatotoksik alkaloidler akut toksikasyon olaylarında direkt olarak sinüsoid endotel hücrelerine etkiyerek sinusoidal boşluklarda bir eksudasyonun şekillenmesine, kronik olaylarda ise karaciğer epitel hücrelerine etki ederek onlarda megalositosis'in şekillenmesine neden olurlar (5). Çalışmamızda I. gruptaki farelerin karaciğerinde hemoraji ve sinusoidal genişleme, II. gruptaki farelerin karaciğerlerinde ise

sinusoidal genişleme yanında megalositosis ve kupfer hücre aktivasyonu, III. ve IV. grup farelerin karaciğerlerinde ise megalositosis ve kupfer hücre aktivasyonu önde gelen mikroskopik bulgulardır. Ayrıca ölümün I. grupta 7-27. gün, II. grupta ise 12-42, günler arasında oluştuğu, III. ve IV. grupta ise deneme sonuna kadar görülmemiş olması yukarıdaki verileri destekler nitelikte görülmüştür. Böylece I. ve II. gruptaki olayların akut, III. ve IV. gruptaki olayların kronik lupinosis olarak değerlendirilebileceği kanısına varılmıştır. Portal bölgedeki hafif bağdoku artışı ile I. ve II. gruplarda birer olayda gözlenen lokal nodüler yapıdaki hücre kümelenmeleri fibrosis'i düşündüren mikroskopik bulgular olarak değerlendirilebilirler.

Kimi araştırmacılar, özellikle yaz yağmurundan sonra bu bitkilerin saplarında yaşayan *Phomopsis leptostromiformis* ve *Phomopsis rossii* gibi mantarların da lupinosis'e neden olabileceklerini bildirmişlerdir (4, 7, 8, 12, 13). Buna ilaveten lupinosis'in şekillenmesinde karaciğer ve kanda bakır düzeyleri ile birlikte toprak ve lupinlerdeki bakır miktarının yüksek oluşunun etkili olabileceği de bildirilmiştir (9, 10).

Evcil hayvanların yemlerine % 20-30 oranında lupin tohumunun ilave edilmesinin uygun olacağını bazı araştırmacılar bildirmişlerdir (15). Bu durum ise kronik toksikasyondan kaçınmak, çevremizdeki uygulamalara açıklık getirmek, yüksek oranda protein içeren bu bitkinin hayvanlara ne kadar süre ile verilmesinin uygun olacağı konusunu açıklığa kavuşturmak amacıyla *L. albus*'un hayvanlara tohum veya saman şeklinde verilmesi, tohumların verilmeden önce suya konulması gibi faktörleri de içeren çalışmaların yapılmasını zorunlu kılar.

#### Literatür

1. Abbott, L.C., Finnel, R.H., Chernoff, G.F., Parish, S.M., Goy, C.C., Crooked Calf disease: A Histological and Histochemical examination of eight affected Calves *Vet. Pathol.* 23 734-740, 1986.
2. Allen, J.G., Groker, K.P., Hancock, G.R., Southoy, I.N., Control of ovine lupinosis: treatment of lupin stubble with alkali *Australian Vet. Journal* 63 (10) 350-352, 1986.
3. Baytop, T., *Türkiye'de bitkiler ile tedavi*. İ.Ü. Eczacılık Fak. Yayınları., 398, 1984.
4. Blood, D.C., Henderson, J.A., Radostits, O.M., *Veterinary Medicine*, Bailliere Tindall London, 1007, 1979.
5. Cheville, N.F., *Cell Pathology*. The Iowa state university Press. 415-444, 1983.
6. Clark, M.L., Harvey, D.G., Humphreys, D.J., *Veterinary Toxicology*. Bailliere Tindall London. 229-230, 1981.

7. Gardiner, M.R., Parr, W.H.: *Pathogenesis of acut lupinosis of sheep*. J. Comph. Pathol. 77, 51—62, 1967.
8. Gardiner, M.R., *Cattle lupinosis*. J. Comp. Pathol., 77, 63—69, 1967.
9. Gardiner, M.R., *The role of Copper in the pathogenesis of subacute and chronic lupinosis of sheep*. Vet. Bulletin Vol. 38, 698, 1968.
10. Gardiner, M.R., *Mineral metabolism in sheep lupinosis*. J. Iron and Cobalt. J. Comp. Pathol. 75, 397—408, 1965.
11. Güley, M., Vural, N., *Toksikoloji*. A.Ü. Eczacılık Fak. Yay. 251, 1984.
12. Jones, T.C., Hunt, R.D., *Veterinary Pathology*, Lea febiger, Philadelphia, 941—942, 1983.
13. Jubb, K.V.F., Kennedy., P.C., Palmer, N., *Pathology of Domestic Animals*, Vol. 2, Academic Press, 294, 1985.
14. Luna, L.G., *Manual of Histologic staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*, Mc. Graw-Hill Book Company, New York., 1968.
15. Pamukçu, M., *Veteriner Patoloji*. A.Ü. Vet. Fak. Yayınları Ders kitabı, Cilt. 1, 345—346, 1968.
16. Shupe, T.L., James, L.F., Binns, W., Keeler, W.F., *Lupine, a cause of crooked calf disease*. J. Am. Vet. Med. Assoc. 151 (2), 198, 203, 1967.
17. Shupe, T.L., James, L.F., Binns, W., *Observation on crooked calf disease*, J. Am. Vet. Mev. Assoc. 151, 191—197, 1967.