

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

***VIPERA XANTHINA* ZEHİRİNİN TOKSİK
ETKİLERİNİN SIÇANLAR ÜZERİNDE
İNCELENMESİ**

Hüseyin TOPYILDIZ

Danışman:

Yrd. Doç. Dr. Sibel HAYRETDAG

Temmuz, 2008

ÇANAKKALE

**VIPERA XANTHINA ZEHRİNİN TOKSİK
ETKİLERİNİN SIÇANLAR ÜZERİNDE
İNCELENMESİ**

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi Biyoloji Anabilim Dalı

Hüseyin TOPYILDIZ

Danışman:

Yrd. Doç. Dr. Sibel HAYRETDAG

Temmuz, 2008

ÇANAKKALE

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

Hüseyin TOPYILDIZ tarafından Yrd. Doç. Dr. Sibel HAYRETDAG yönetiminde hazırlanan “VIPERA XANTHINA ZEHRİNİN TOKSİK ETKİLERİNİN SIÇANLAR ÜZERİNDE İNCELENMESİ” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Sibel HAYRETDAG

Yönetici

Prof. Dr. C. Varol TOK

Yrd. Doç. Dr. Zehra Safi ÖZ

Jüri Üyesi

Jüri Üyesi

Sıra No:.....

Tez Savunma Tarihi:24/7/2008

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım sırasında her türlü yardım ve desteğini gördüğüm danışman hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Sibel HAYRETDAG'a teşekkür ederim.

Çalıőmamda yardımlarını ve bilimsel katkılarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. C. Varol TOK'a ve de bilimsel önerilerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Murat TOSUNOğLU'na teşekkür ederim.

Arazi çalıőmalarım sırasında emeğini ve bilgilerini benimle paylaőan arkadaşım Yüksek Biyolog Durmuş CİHAN'a, laboratuvar çalıőmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Arő. Gör. Mert GÜRKAN ve Yüksek Lisans Öğrencisi Semih ÜSTEL'e teşekkür ederim.

Her koşulda hep yanımda olan gerek manevi gerek maddi desteğini hiç esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

SİMGELER ve KISALTMALAR

ÇOMÜ: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

ZDEU: Ege Üniversitesi Biyoloji Bölümü Zooloji Müzesi

diğ. : diğerleri

leg. : Legit - toplayan

μ: micron

μm: micrometre

mm: milimetre

m: metre

km: kilometre

μl: microlitre

ml: mililitre

mg: miligram

g: gram

kg: kilogram

rpm: revolutions per minute – saniyedeki dönüş birimi

i.m.: intramuscular – kas içi

°C: santigrat derece

G: yer çekim ivmesi

H&E: Hematoksilen&Eosin

VIPERA XANTHINA ZEHRİNİN TOKSİK ETKİLERİNİN SIÇANLAR ÜZERİNDE İNCELENMESİ

ÖZET

Ülkemizde 12 zehirli yılan türü bulunmaktadır. Bu 12 zehirli yılandan, içlerinde *Vipera* (=Montivipera) *xanthina* (Şeritli Engerek)' nında bulunduğu 9 tür Viperidae ailesine aittir. Ülkemize endemik olan bu takson, zehrinin etkinliği açısından yurdumuzdaki en tehlikeli yılan türlerinden bir tanesidir.

Bu çalışmada *Vipera xanthina* zehrinin 1, 3, ve 6 saatlik uygulama grupları oluşturulan albino sıçanların (*Rattus rattus*) gastrocnemius kası içine (i.m.) verilmesi sonucu deri, karaciğer ve kas dokularından elde edilen 5µ'luk kesitler H&E ile boyanmış ve ışık mikroskopunda histopatolojik olarak araştırılmıştır.

Histopatolojik incelemeler sonucunda derinin dermis kısmında ödem, hemoraji, yerel kanlanmalar, seyrek iltihabi hücreler, mix karakterli şiddetli hücre infiltrasyonu, damar etrafı yangı ve yağ nekrozu tespit edilmiş, epidermiste ise bir hasara rastlanılmamıştır. Karaciğer dokusu incelendiğinde sinüzoidal kanlanma ve hepatoselüler dejenerasyon bulunmuştur. Kas dokusundaki miyonekroz, mix karakterli hücre infiltrasyonu, hemoraji, miyofibrillerde inklüzyon oluşumu gözlenen hasarlardır.

Anahtar Sözcükler; *Vipera xanthina*, histopatoloji, zehir, deri, karaciğer, kas.

Hazırlanan bu Yüksek Lisans tezi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi BAP tarafından 2007/15 no'lu proje ile desteklenmiştir.

THE INVESTIGATION OF TOXIC EFFECTS OF *VIPERA XANTHINA* VENOM ON RATS

ABSTRACT

Our country has 12 venomous snake species. 9 species from Viperidae family which also includes *Vipera* (=Montivipera) *xanthina* (Ottoman Snake) belong to 12 venomous snake. This species that endemic to our country, in terms of its venom effectiveness which is one of the most dangerous snakes taxon in our country.

In this study, 1,3 and 6 hr application groups albino rat (*Rattus rattus*) venom of *Vipera xanthina* by injecting gastrocnemius muscle (i.m.). Skin, liver and muscle tissues cutted 5 μ , point with H&E and histological research to be made a with light microscope.

Result of histopathological observing, the part dermis of skin edema, hemorrhage, focus bleeding, rare inflammation cells, mix bigger inflammatory infiltrate, environment vascular inflammation and adipose necrosis to fix, but epidermis normal histological appearance. Investigate of liver tissue, sinusoid hemorrhage and hepatocellular degeneration. Tissue muscle to observe, myonekrosis, mix inflammatory infiltrate, hemorrhage, myofibril inclusion.

Keywords: *Vipera xanthina*, histopathological, venom, skin, liver, muscle.

The present M.Sc. thesis was supported by Çanakkale Onsekiz Mart University BAP under the project no of 2007/15.

İÇERİK

Sayfa

| | |
|---|-----------|
| TEZ SINAVI SONUÇ BELGESİ..... | ii |
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| SİMGELER ve KISALTMALAR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| | |
| BÖLÜM 1 - GİRİŞ | 1 |
| | |
| BÖLÜM 2 – GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| | |
| 2. Genel Bilgiler | 4 |
| 2.1. Zehirli Yılanlar ve Zehirleri Hakkında Genel Bilgiler | 4 |
| 2.1.1. Yılan zehrinin özellikleri | 5 |
| 2.1.2. Yılan zehirlerinin etkileri | 6 |
| 2.1.2.1. Koagulasyon | 7 |
| 2.1.2.2. Sitotoksik Etkiler | 7 |
| 2.1.2.3. Hemoliz | 8 |
| 2.1.2.4. Hemorajik aktivite | 8 |
| 2.1.2.5. Hipotansiyon etkisi | 9 |
| 2.1.2.6. Dokular üzerine etkisi | 9 |
| 2.1.2.7. Nörotoksik etkiler | 10 |
| 2.2. Araştırma Bölgeleri Hakkında Genel Bilgiler | 11 |
| 2.2.1. Afyon (Dereçine) bölgesi tanımı..... | 11 |
| 2.2.1.1. Afyon (Dereçine) bölgesi bitki örtüsü..... | 13 |
| 2.2.2. Çanakkale (Ağı dağı) bölgesi tanımı | 13 |
| 2.2.2.1. Çanakkale (Ağı Dağı) bölgesi bitki örtüsü..... | 16 |
| | |
| BÖLÜM 3 - MATERYAL VE METOT | 17 |
| 3. Materyal ve Metot | 17 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1. Materyal | 17 |
| 3.1.1. Örneklerin toplanması ve saklanması | 17 |
| 3.1.2. Deney hayvanları..... | 18 |
| 3.2. Metot | 18 |
| 3.2.1. Yılan türlerine ait ölçüm ve sayım karakterleri | 18 |
| 3.2.2. Zehir elde edilmesi ve saklanması | 20 |
| 3.2.3. Deney hayvanlarının gruplandırılması ve zehir uygulaması | 21 |
| 3.2.4. Histopatolojik incelemeler | 21 |
| BÖLÜM 4 – SONUÇ VE TARTIŞMA | 23 |
| 4. Sonuç ve Tartışma..... | 23 |
| 4.1. Sonuçlar | 23 |
| 4.1.1. <i>Vipera xanthina</i> (GRAY, 1849) - Şeritli Engerek türünün | |
| incelenmesi | 23 |
| 4.1.1.1. Örneklerle ait ölçümler ve sayımlar | 23 |
| 4.1.1. Histolojik inceleme sonuçları | 26 |
| 4.1.2.1. Deri ile ilgili sonuçlar | 26 |
| 4.1.2.2. Karaciğer ile ilgili sonuçlar | 33 |
| 4.1.2.3. Kas 1 ve Kas 2 ile ilgili sonuçlar | 40 |
| 4.1. Tartışma | 48 |
| KAYNAKLAR | 53 |
| Tablolar Dizini..... | I |
| Şekiller Dizini | II |
| Yaşam Öyküsü..... | IV |

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Yılanlar; omurgalı hayvanların Sürüngenler (Reptilia) sınıfına ait Squamata (Pullular) takımının, Ophidia (Yılanlar) alttakımına dahil canlılardır. Vücutlarının silindir şeklinde, uzunca yapılı olması, ön ve arka ekstremitelerinin olmayışı, üzerlerinin pul ve plaklarla örtülü olmasıyla tanımlanırlar (Başoğlu ve Baran, 1977).

Günümüzde 14 familya altında sınıflandırılmış 2000-2500 yılan türünün yaşadığı tahmin edilmektedir: Acrochordidae, Aniliidae, Anomalepidae, Boidae, Bolyeridae, Leptotyphlopidae, Typhlopidae, Uropeltidae, Xenopeltidae, Colubridae, Crotalidae, Elapidae, Hydrophidae ve Viperidae familyalarına dahil yılanların yaklaşık %15 kadarı zehirli olmakla birlikte çok tehlikeli sayılabilecek türler, bunların %8'ini kapsamaktadır. Bu türler Colubridae, Crotalidae, Elapidae, Hydrophidae, Viperidae adı altında beş familya ile temsil edilirler (Bjarnason ve Fox, 1989; Lu ve diğ., 2005).

Tüm zehirli yılanlar, memelilerin parotid bezi ile homolog sayılan zehir bezlerine sahiptir. Bu bezlerin parotid bezlerden tek farkı salgı ürünlerinde toksik madde içeriyor olmalarıdır. Yılan, zehrini savunma, avını yakalama ve öldürme için kullanır. Yılanların salgıladığı zehirler içeriği dolayısıyla sindirimin gerçekleşmesinde de rol oynar. Sarımsı beyazımsı renkte olan bu salgı ürünü, içerdiği organik ve inorganik maddelerin yanı sıra ölü hücreler gibi bazı küçük katı maddeleri de bulundurabilir (Başoğlu ve Baran, 1977).

Yılan zehirlerinin kimyasal bileşenleri tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan biyokimyasal analizler sonucunda karmaşık yapıda organik ve inorganik bileşiklerden oluştuğu bilinmektedir. Zehri oluşturan bileşenler bütün yılanlarda aynı içeriğe sahip değildir. İçerdikleri toksinlerin oranlarına göre türden türe farklılık gösterir (Bjarnason ve Fox, 1989).

Yılan zehrindeki toksinler fizyolojik etkileri bakımından iki grup altında toplanır. Birinci grup sinir sisteminde ve iskelet kaslarına giden sinir uçlarında bozukluklar meydana getiren nörotoksinleri kapsar. İkinci grup ise hemolitik toksinlerdir. Bunlar dolaşım sisteminde bozukluklar meydana getirir ve çeşitleri daha fazladır (Bjarnason ve Fox, 1989). Yılan ısırmasıyla birlikte zehir, vücut içerisine ya kan dolaşım sistemi aracılığı ile ya da daha sık rastlanan şekliyle, lenf dolaşım sistemi aracılığı ile yayılarak etkisini gösterir (Başoğlu ve Baran, 1977).

Yılan zehrinin toksik etkisi zehrin şiddetine, miktarına, ısırılan canlının ya da insanın duyarlılığına, yılanın yaşı v.b gibi şartlara bağlıdır. Bunlardan en önemlisi olan zehrin şiddeti, yani toksisitesi, yılan türüne göre değişiklik gösterir. Bunun yanı sıra yılanın bir ısırışta enjekte ettiği zehir miktarının da önemi büyüktür. Genel olarak bu durum yılanın boyuna göre değişiklik gösterir ve genellikle büyük boydaki zehirli yılanlar daha fazla zehir akıtırlar (Başoğlu ve Baran, 1977).

Son yapılan araştırmalara göre ülkemizde 42 yılan türünün yaşadığı bilinmektedir. Bu yılan türlerinden 12 tanesi zehirli yılanları temsil etmektedir. Bunlardan 1'i Elapidae, 2'si Colubridae familyasına dahil iken, 9'u Viperidae familyasına aittir (Başoğlu ve Baran, 1977; Baran 2005). Bu familyaya ait *Vipera xanthina* vücut büyüklüğü, zehir keselerinin büyüklüğü ve zehrin etki derecesi bakımından Türkiye'de yaşayan en tehlikeli türlerden biridir. Ülkemizde endemik olan bu takson Orta, Güney ve Batı Anadolu'da yayılış göstermektedir. Bu takson aynı zamanda 1984 yılında ülkemizde de imzalanan Bern sözleşmesinin göre koruma altına alınmıştır. Gerek koruma altında olması gerekse endemik olması dolayısıyla bu tür üzerindeki çalışmalar sınırlı sayıdadır (Baran ve Atatür, 1998).

Ülkemizde zehirli yılanlar ile ilgili olarak genellikle sistematik çalışmalar yapılmakla birlikte son yıllarda zehirlerin yapısı ile ilgili çalışmalar da artış göstermektedir (Arıkan ve diğ., 2003, 2005, 2006). Türkiye'de zehirli yılan ısırma olgularının sayısı tam olarak bilinmemekle birlikte yıllık ölüm oranının birkaç kişi olduğu tahmin edilmektedir (Okur ve diğ., 2001). Özellikle kırsal bölgelerde zehirli yılan ısırılmalarına çok rastlanmaktadır. Bu nedenle yılan zehirlerinin yapısının ve

organizmadaki etkilerinin bilinmesi, uygun tedavinin uygulanabilmesi bakımından son derece önemlidir. Ancak yurtdışında yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında, yılan ısırma vakalarının oldukça yüksek olduğu ülkemizde yılan zehirleri ve bunların organizmada meydana getirdiği hasarlar konusunda bilinenler son derece sınırlıdır.

Ülkemizde aralarında *Vipera xanthina* türünün de bulunduğu bazı zehirli yılanların zehirlerinin protein yapıları elektroforetik olarak ortaya konulmuştur (Arıkan ve diğ., 2003). Ancak *V. xanthina* türünün ısırması sonrasında dokularda meydana getirdiği hasarların histolojik olarak incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle planlanan bu çalışmada *V. xanthina* zehrinin kas içi enjeksiyonu sonrasında sıçanların deri, iskelet kası ve karaciğer gibi dokularında meydana getireceği olası etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Afyon (Dereçine) ve Çanakkale (Ağı Dağı) civarlarından toplanan *Vipera xanthina* örneklerinden alınan zehirler model organizma olarak seçilen sıçanların kas dokusu içerisine verilmiştir. Zehirlenmiş olan bu hayvanların 1, 3, 6 saat sonundaki iskelet kası, deri ve karaciğer organları alınmış, rutin histolojik işlemlerden geçirilmiştir. Histopatolojik incelemeler sonunda derinin dermis kısmında ödem, hemoraji, yerel kanlanmalar, seyrek iltihabi hücreler, mix karakterli şiddetli hücre infiltrasyonu, damar etrafı yangı ve yağ nekrozu tespit edilmiş, epidermiste ise bir hasara rastlanılmamıştır. Karaciğer dokusu incelendiğinde sinüzoidal kanlanma ve hepatoselüler dejenerasyon bulunmuştur. Kas dokusundaki miyonekroz, mix karakterli hücre infiltrasyonu, hemoraji, miyofibrillerde inklüzyon oluşumu gözlenen hasarlardır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2. Genel Bilgiler

2.1. Zehirli Yılanlar ve Zehirleri Hakkında Genel Bilgiler

Günümüzde Dünya üzerinde yaklaşık olarak 2000 ile 2500 kadar yılan türünün yaşadığı tahmin edilmektedir. Bu yılanlar 14 familya altında sınıflandırılmıştır, bunlar; Acrochordidae, Aniliidae, Anomalepidae, Boidae, Bolyeridae, Leptotyphlopidae, Typhlopidae, Uropeltidae, Xenopeltidae, Colubridae, Crotalidae, Elapidae, Hydrophidae ve Viperidae familyalarıdır. Bu familyaların kapsadığı yılanlardan yaklaşık %15 kadarı zehirlidir ve Colubridae, Crotalidae, Elapidae, Hydrophidae, Viperidae adı altında beş familyayı kapsamaktadır (Bjarnason ve Fox, 1989; Lu ve diğ., 2005).

Ülkemizde ise yaklaşık 42 yılan türünün yaşadığı tespit edilmiştir ve bu yılan türlerinden 12 tanesi zehirlidir. Bu zehirli yılanların 9 türü Viperidae familyasına; *Macrovipera lebetina* (Koca Engerek), *Vipera ammodytes* (Boynuzlu Engerek), *Vipera ursinii* (Çayır Engereği), *Vipera barani* (Baran Engereği), *Vipera eriwanensis* (Küçük Engerek), *Vipera kaznakovi* (Kafkas Engereği), *Vipera wagneri* (Vagner Engereği), *Vipera albizona* (Anadolu Engereği), *Vipera raddei* (Ağrı Engereği), *Vipera xanthina* (Şeritli Engerek), 1 türü de Elapidae familyasına; *Walterinnesia aegyptia* (Mısır Kobrası) aittir. Ayrıca Colubridae familyasına; *Malpolon monspessulanus* (Çukurbaşı Yılan), *Telescopus fallax* (Kedigözlü Yılan) ait iki tür yarı zehirli sınıfa girmektedir (Baran ve Atatür, 1998; Baran, 2005).

Yılanlarda zehirler (venom) zehir bezlerinde (Duvernoy's bezleri) üretilir, depolanır ve salgılanır. Bu bezler tükürük bezlerinin değişik bir formu olup memelilerin parotid bezleri ile homolog sayılırlar ve genellikle gözün hemen arkasında yer almaktadırlar. Tükürük bezlerinden farklı olarak bu bezlerin

salgıladıkları sıvıda toksik bileşenler de bulunur. Yılan, zehrini savunma, avını yakalama ve öldürme için kullanır. Yılanların salgıladığı zehirler içeriği dolayısıyla sindirimin gerçekleşmesinde de rol oynar (Başoğlu ve Baran, 1977). Yılanlar salgıladıkları bu zehirleri zehir bezinden, önce zehir kanalına oradan da zehir dişine aktarır. Bu üç yapıdan birinin bulunmaması yılanı zehirsiz yılanlar kategorisine sokar (Başoğlu ve Baran, 1977; Weinstein ve Kardong, 1994).

2.1.1. Yılan zehrinin özellikleri

İçerik ve özellikleri türe göre değişiklik gösteren yılan zehirleri sarımsı ya da beyazımsı renktedir (Bilgili ve Eraslan, 1999).

Zehrin yapısını oluşturan bileşikler inorganik ve organik bileşikler olmak üzere ikiye ayrılır. İnorganik öğeler; Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P, Co, ve Zn'dur. Bu inorganik bileşikler her zehirde bulunmamakla birlikte, farklı türlerde farklı miktarlarda bulunabilmektedirler (Bjarnason ve Fox, 1989).

Zehrin organik bileşenlerini ise protein yapıda olan ve olmayan bileşikler oluşturur. Protein bileşikler ham zehrin esas etkin kısmıdır. Bu bileşikler kısaca; karbohidratlar (glikoprotein olarak), lipitler (birincil fosfolipitler), biojenik aminler (Viperidae ve Crotalidae zehirlerinde), nükleotidler, aminoasitler ve peptitler halinde zehrin yapısında bulunmaktadır (Bjarnason ve Fox, 1989).

Yılan zehirlerinin etkisi pek çok faktöre bağlıdır. Yılanın büyüklüğü, enjekte edilen zehrin miktarı, avın biyolojik durumu, yaş, sağlık gibi etmenler yılan zehrinin şiddetini etkileyen faktörlerdir (Bjarnason ve Fox, 1989).

Yılan zehrinin toksik etkisi; zehrin şiddetine, miktarına, ısırılan hayvanın ya da insanın duyarlılığına, yılanın yaşına v.b gibi şartlara bağlıdır. Bunlardan en önemlisi zehrin şiddeti yani toksisitesidir. Bu faktör yılan türüne göre değişir. Örneğin çok zehirli bir engerek olan ve Hindistan'da yaşayan *Echis carinata* türünün bir insan için öldürücü dozu 5 mg kuru zehirdir. Zehrin etkisi yalnız toksisiteye bağlı değildir.

Yılanın bir ısırışta enjekte ettiği zehir miktarının da önemli rolü vardır. Genel olarak bu faktör zehirli yılanın boyuna göre değişir ve genellikle büyük boyda zehirli yılanlar daha fazla zehir akıtırlar. Yılan ısırıklarında zehrin şiddet ve miktarı ayrı birer faktör olmakla beraber bazen bunların her ikisi birden göz önünde tutularak “yaklaşık maksima” tabiri kullanılır. Yaklaşık maksima; zehrin bir ısırışta akıttığı azami zehir miktarı ile 70 kg ağırlığında kaç insanı öldürebileceğidir. Buna göre bazı zehirli yılanlar için verilen yaklaşık maksima değeri Mercan yılanları için 2, çıngıraklı yılanlar için 2-10, kobra için 15 şeklindedir (Başoğlu ve Baran, 1977).

Yılan ısırınca zehir dişlerinden akan sıvı vücut içine iki yoldan yayılır. Bunlardan biri kan dolaşım sistemidir. Fakat zehir dişinin doğrudan bir damar içine batması nadir olarak gerçekleşir. Bu durumda zehir çok çabuk yayılır ve etkisini hemen gösterir. Ancak zehrin vücutta yayılması daha çok lenf dolaşımı aracılığıyla olur. Lenf yolu ile yayılma yavaş olmakla birlikte zehrin temas ettiği doku ve damarları tahrip ederek kan ve lenfin doku arasına sızmasına sebep olur. Zehrin lenf yolu ile yayılması önlenmezse zehir kana karışır ve tehlikeli durumlar ortaya çıkabilir. Her ne kadar kanın karaciğerden geçmesi ile zehir bir miktar detoksifikasyona uğrarsa da hasta zehrin etkilerinden kurtulamayabilir (Başoğlu ve Baran, 1977).

2.1.2. Yılan zehirlerinin etkileri

Yılan zehirleri içerdikleri bileşiğe göre canlılarda farklı hasarlara yol açmaktadır. Zehirler etkinliklerine göre genel olarak iki grup altında toplanır. Bunlardan birincisi nörotoksinleri oluşturur. Nörotoksik zehir sinir sisteminde ve iskelet kaslarına giden sinir uçlarında bozukluklar meydana getirir. Bu bozukluklar özellikle beyindeki solunum merkezi ile soluk alıp vermede rol alan kaslarda bariz olarak görülür. İkinci grup ise hemolitik (kanı parçalayıcı) toksinlerdir. Bunlar dolaşım sisteminde bozukluklar meydana getirir ve çeşitleri daha fazladır (Bjarnason ve Fox, 1989).

Nörotoksik etki, koagulasyon, sitotoksik etki, hemoliz, hemorajik aktivite, hipotansiyon ve nekroz yılan zehirlerinin ortaya çıkardığı belli başlı biyolojik etkilerdir (Bjarnason ve Fox, 1989).

2.1.2.1. Koagulasyon

Birçok yılan zehrinin kan pıhtılaşma sistemi üzerine etkisi vardır. Zehirler çoğu zaman anti-koagulant ve de pro-koagulant şeklinde iki sınıfa ayrılır. Zehrin kana etki eden kısmı genellikle protein içerikli bileşiklerdir (Başoğlu ve Baran, 1977).

Elapidae zehirlerinde anti-koagulant kanın pıhtılaşmasında birincil rolü oynar. Viperidae zehirlerinde hem anti-koagulant hem de pro-koagulant aktivitesi gözlemlenmiştir. Colubridae familyası üyelerinin bazılarında da koagulasyon etkisine rastlanmıştır (Bjarnason ve Fox, 1989).

Leonardi ve diğ. (2001) yapmış oldukları bir araştırmada, *Vipera ammodytes* türü zehirli yılanın zehrindeki bir proteinin (*Vipera ammodytes* hemorragin 1) kan içerisinde pıhtılaşmaya sebep olduğunu tespit etmişlerdir.

Yapılan başka bir araştırmada da *Vipera lebetina* zehrinin metabolizmada koagulasyona sebep olduğu ortaya konulmuştur (Samel ve diğ., 2002).

2.1.2.2. Sitotoksik Etkiler

Zehirlerin çoğu farklı hücre tiplerini lizize uğratmaktadır. Zehir içerisindeki nörotoksik olmayan proteinler sitotoksik etkinin temel nedenidir. Bununla birlikte Elapidae familyası üyelerinin zehirlerinin sitotoksik etkisi oldukça fazladır. Ayrıca Viperidae ve Colubridae familyalarına ait yılanların zehirlerinde de sitotoksik proteinler bulunmuştur (Bjarnason ve Fox, 1989).

Vipera raddei türü zehirli yılanın zehri, tavşanlardaki LD₅₀ değeri 0.35 mg/kg'dır. Bu doz karaciğer hücrelerinin dejenere olmasına sebep olmuştur. Bunun

haricinde adanel bez epitelindeki hücrelerde de deformasyon göstermiştir. Böbrek, akciğer, kalp, karaciğer ve dalakta bulunan eritrosit ve lenfosit hücrelerinde parçalanmalara neden olmuştur (Aznaurian ve Amiryanyan, 2005).

2.1.2.3. Hemoliz

Hemoliz, eritrosit hücrelerinin zarlarının zedelenip hemoglobinin dışarı çıkması şeklinde tanımlanır. Yılan zehirleri kan hücrelerine doğrudan ya da dolaylı yoldan etki edebilir. Dolaylı etkide fosfolipaz A₂'nin fosfotidilkolin aktivitesi ile lisolektin açığa çıkar ve bu hücre zarına zarar vererek patlamasına yol açar. Doğrudan etkide zehir, kan hücrelerini doğrudan lizise uğratabilir (Bjarnason ve Fox, 1989).

Rosenberg ve diğ. (1992) yapmış oldukları bir araştırmada; *Malpolon monspessulanus* türünün Duvernoy bezlerinden salgılanan, CM-b olarak tanımlanan toksik bir proteini izole etmişlerdir ve bu proteinin farelerin akciğerlerinde bir lezyon oluşturup burun deliklerinden kan getirerek ölümlerine sebep olduğunu tespit etmişlerdir.

2.1.2.4. Hemorajik aktivite

Viperidae familyasına ait yılanların zehirlerinin hemorajik aktivitesi güçlüdür, bununla birlikte bazı Elapidae türleri de az miktarda hemorajik aktivite göstermektedir (Bjarnason ve Fox, 1989). Zehirli birçok Colubrid ailesi üyesi de hemorajik aktivite bakımından güçlüdür (Mackessy, 2002).

Viperidae familyasına dahil olan *Vipera ammodytes* (boynuzlu engerek) türü zehirli yılanın zehrinde iki hemorajik protein, VaH1 - VaH2 (*Vipera ammodytes* hemorrhagin 1 - *Vipera ammodytes* hemorrhagin 2) tespit edilmiştir ve bu proteinlerin zehir içerisindeki protein yapısının % 0,1-0,3'nü içerdiği saptanmıştır (Leonardi, ve diğ., 2001).

Baliya ve diğ. (2005) *Vipera ammodytes* türü zehirli yılanla yapmış oldukları bir araştırmada, bu türün zehrinin hem fareler üzerinde hem de albino sıçanlar üzerinde hemorajik aktivite gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Yaptıkları bu araştırmada altı grup fareye (10-20 g) verdikleri zehrin 10 mm çapında bir lezyona, yine albino sıçanlara (250 g) verdikleri zehrin 5 mm'lik bir lezyona sebep olduğunu tespit etmişlerdir.

Vipera xanthina ve *Vipera lebetina* türü zehirli yılanlar üzerinde yapılan bir başka araştırmada da bu yılanların hemorajik aktivite gösterdiği saptanmıştır (Tan ve Ponnudurai, 1990).

2.1.2.5. Hipotansiyon etkisi

Viperidae ve Elapidae familyalarında hipotansiyon farklı şiddete ve farklı sürede ortaya çıkabilir. Hipotansiyon etkisi zehir içindeki birçok faktör tarafından belirlenir. Bazı durumlarda zehrin yapısındaki proteolitik enzimleri bu duruma etki eder (Bjarnason ve Fox, 1989).

Fatehi ve Fatehi (2004) *Vipera lebetina* zehrinin farmakolojik etkilerine erkek Sprague Dawley fareleri üzerinde incelemişlerdir. Damar içerisine verdikleri *Vipera lebetina* zehrinin dozu arttıkça farelerde kan basıncını arttırdığını, azaldıkça da basıncın düştüğünü gözlemlemişlerdir.

2.1.2.6. Dokular üzerine etkisi

Lokal doku kangreninde, yılanın ısırıldığı bölgede birincil etki olarak dokuda metabolizma yavaşlaması ikincil etki olarak özelleşmiş zehir proteinlerinin de etkisi ile dokuda parçalanma ve kanama oluşturması görülmektedir (Bjarnason ve Fox, 1989).

Viperidae ve Elapidae familyalarındaki zehirli yılanların zehirleri doku kangrenine sebep olabilmektedir (Bjarnason ve Fox, 1989).

Vipera ammodytes türü zehirli yılanın zehri hem albino sıçanlarda hem de kobay farelerin kas dokusunda kangrene sebep olmuştur (Baliya ve diğ., 2005).

Ali ve diğ. (2000) *Hydrophis cyanocinctus* türü deniz yılanın zehrinin miyotoksik etkisini incelemişler, ayrıca bu yılanın zehrinin karaciğer hücrelerinde dejenerasyona, akciğer de infiltrasyona ve böbrek tübüllerinde kangrenin nedeni olduğunu ortaya koymuşlardır.

Aznaurian ve Amiryan (2006) tarafından yakın zamanda yapılan bir araştırmada, *Vipera raddei* türü zehirli yılanın zehrinin tavşanların değişik dokularında (karaciğer, kalp, böbrek, akciğer, dalak, adrenal bez) oluşturduğu hasarları incelemişlerdir. Söz konusu dokulardan böbreklerde nefrotoksik etki sonucunda, glomeruluslarda kan toplanması, bunun sonucunda böbreklerin işlemez hale gelmesi, ayrıca karaciğer dokusunda hücrelerin parçalanması sonucu bir kangrenleşme gibi önemli hasarlar tespit etmişlerdir.

2.1.2.7. Nörotoksik etkiler

Tipik olarak nörotoksinler, aksonik ve sinaptik transferlerde etkilerini gösterirler. Sinaptik transferlerin inhibisyonunda hem presimpatik hem de postsimpatik faktörler bulunmaktadır. Aksonik transferlerde, yılan zehirlerinin etkisi gözlenmiştir (Bjarnason ve Fox, 1989).

Birçok Elapidae zehri presimpatik toksinleri kapsar. Yapılan bir araştırmada da *Vipera ammodytes* türünde presimpatik faktörlere rastlanmıştır (Bjarnason ve Fox, 1989).

Diğer bir araştırma sonucunda *Walterinnesia aegyptia* türü zehirli yılanın iki nörotoksik proteini (W III – W IV) saptanmıştır (Samejima ve diğ., 1997).

2.2. Araştırma Bölgeleri Hakkında Genel Bilgiler

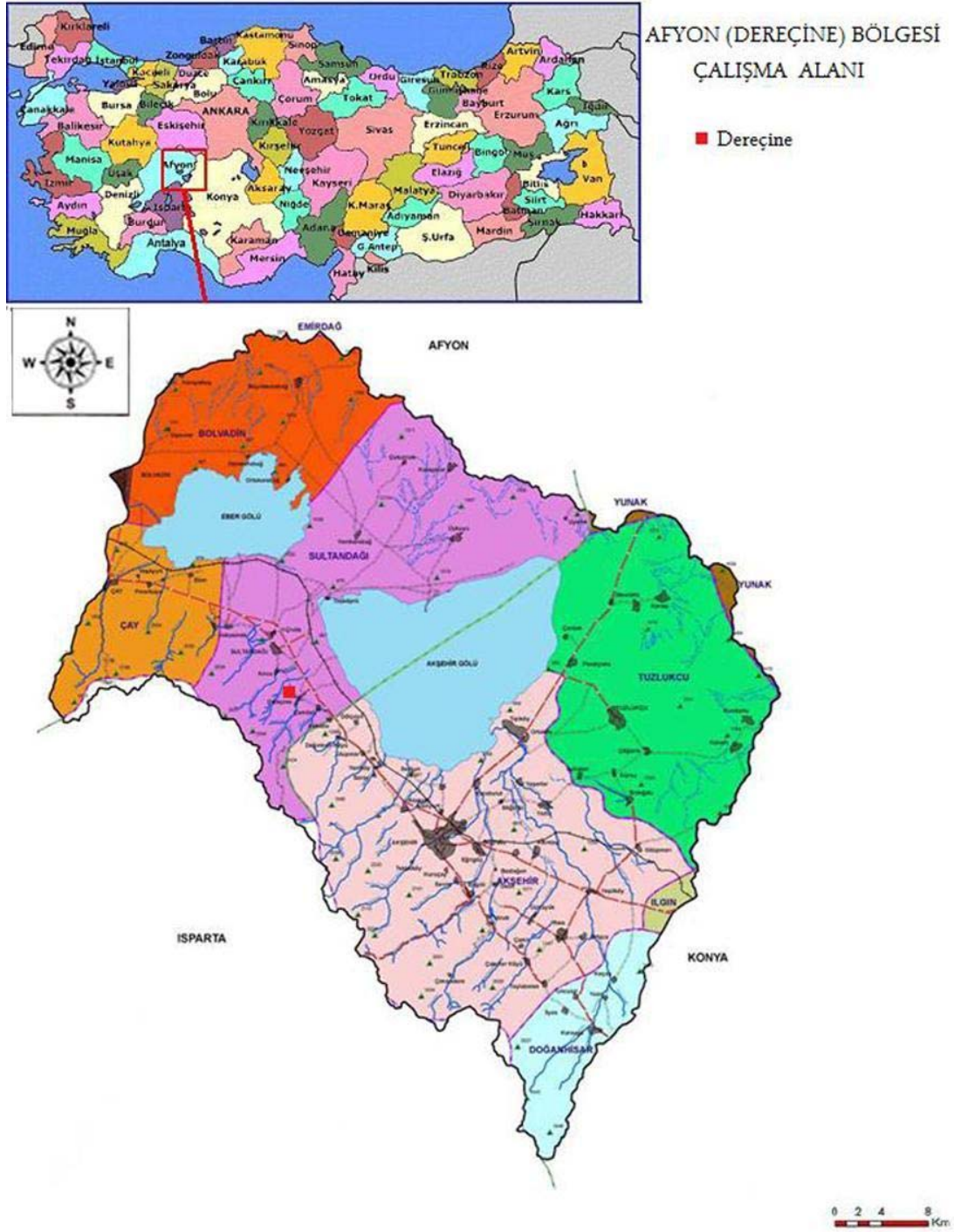
Bu alışma kapsamında etkisi araştırılan yılan zehirlerinin elde edildiği yılanlar iki farklı lokaliteden toplanmıştır. Bu lokalitelerden biri Afyon (Dereçine), diğerisi ise Ağı Dağı (Çanakkale)'dir.

2.2.1. Afyon (Dereçine) bölgesi tanımı

Afyon; İç Anadolu bölgesini, Ege bölgesinden ayıran kısımda Orta Anadolu bölgesi sınırları içinde yer almaktadır. Doğusunda Türkiye'nin çok önemli sulak alanlarından biri olan Akşehir-Eber Kapalı Havzası bulunmaktadır. Akşehir-Eber Kapalı Havzasının güneybatısında Sultandağları uzanır. Sultandağı ilçesi bu sıradağların orta kısmında yer alır ve Dereçine kasabasını içerisinde bulundurmaktadır (Anonim, 2006).

Sultandağları topografik olarak ani yükseliş göstermektedir. Bu bölgedeki yükseltiler 1153 m'den 2611 m'ye kadar ulaşmaktadır (Atalay, 1977). Çalışma alanı bölgesi yükseltisi 1160 m ile 1300 m arasında değişmektedir.

Afyon bölgesi çalışma alanı lokalitesi şekil 2.1.'de verilmiştir.



Şekil 2.1. Afyon (Dereçine) bölgesinden örneklerin yakalandığı lokalite (Harita değiştirilerek Anonim, 2006).

2.2.1.1. Afyon (Dereçine) bölgesi bitki örtüsü

Akşehir-Eber Kapalı Havzası florası step ve kurakçıl alan bitkileri; *Centaurea iberica*, *Centaurea solstitialis* ssp. *solstitialis*, *Centaurea urvillei* ssp. *stepposa*, *Centaurea virgata* (Peygamber diken), *Xanthium strumarium* (Pıtrak), *Xeranthemum annuum*, *Alyssum desertorum* var. *desertorum*, *Alyssum sibiricum*, *Dianthus zonatus* var. *zonatus* (Yabani karanfil), *Cistus laurifolius* (Laden), *Helianthemum canum*, *Sedum album* (Dam kuruğu), *Scabiosa rotata*, *Astragalus angustifolius* ssp. *angustifolius* (Geven), *Astragalus lydius* (Geven), *Quercus cerris* var. *cerris* (Saçlı meşe), *Quercus coccifera* (kermes meşesi), *Globularia orientalis*, *Salvia virgata*, *Stachys lavandulifolia*, *Althaea officinalis* (Hatmi), *Consolida regalis* ssp. *regalis*, *Amygdalus orientalis* (badem), *Rosa canina* (kuşburnu), *Verbascum cherianthifolium* var. *cherianthifolium* (Sığırkuyruğu), *Peganum harmala* (Üzerlik), *Zygophyllum fabago*, *Allium scoradoprasmum* ssp. *rotundum*, *Bromus japonicus*, *Juniperus excelsa* (Boylu ardıç), *Juniperus oxycedrus* ssp. *oxycedrus* (Adi ardıç), *Pinus nigra* ssp. *nigra* var. *caramanica* (Karaçam), *Acanthus hirsutus*, *Acer campestre* ssp. *campestre* (Akçaağaç), *Pistacia terebinthus* ssp. *palaestina* (Menengiç), *Rhus coriaria* (Sumak), *Daucus carota* (Yabani havuç), *Echinophora tournefortii*, *Eryngium bithynicum*, *Eryngium campestre*, *Achillea millefolium* ssp. *millefolium*, *Achillea phrygia*, *Achillea setacea*, *Achillea teretifolia*, *Anthemis cretica* ssp. *anatolica*, *Anthemis tinctoria* var. *pallida* (Boyacı papatyası), *Anthemis tinctoria* var. *tinctoria* (Boyacı papatyası), *Anthemis wiedemanniana*, *Carduus nutans* ssp. *Nutans* (Cihan, 2007).

2.2.2. Çanakkale (Ağı dağı) bölgesi tanımı

Çanakkale ülkemizin kuzeybatısında yer alıp Marmara bölgesini Ege bölgesinden ayıran bir konumda bulunmaktadır. Ayrıca Gelibolu Yarım Adası ilin Trakya kısmını oluştururken, Biga Yarım Adası Anadolu kısmını oluşturur.

Çanakkale, bulunduğu konum nedeniyle “Marmara Geçiş Bölgesi” ve “Akdeniz İklim Bölgesi” özelliklerini göstermektedir. Biga Yarım Adası ve

Gelibolu Yarım Adası Akdeniz iklimi özelliklerini gösterirken, Biga Yarım Adası Marmara Geçiş Bölgesi özelliklerini göstermektedir (Atalay, 2002).

Biga Yarım Adası'nın güney kısmında, Kuzeydoğu-Güneybatı yönünde uzanan ve dalgalı bir görünüme sahip olan dağlık bir alan bulunmaktadır. Bu alanda bulunan Kaz dağları (1767 m) en önemli yükseltisidir. Ayrıca Ağı Dağı (934 m), Şap Dağı (763 m), Dede Dağı (719 m), Sarp Dağı (636 m) bölgenin diğer önemli yükseltilerini oluşturur (Kaya, 2005).

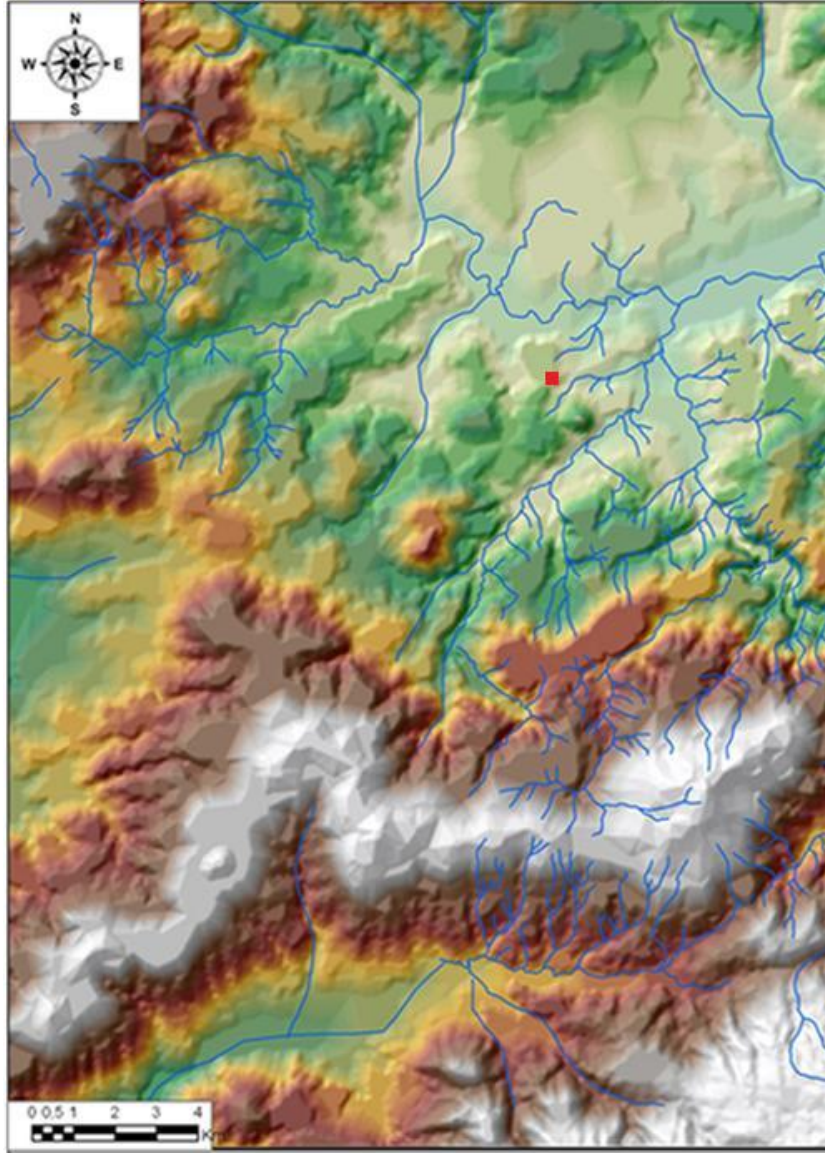
Ağı Dağı ve civarı araştırmaları halen devam eden altın madenciliği nedeniyle bölgede önemli bir konuma gelmiştir.

Ağı Dağı bölgesi çalışma alanı lokalitesi Şekil 2.2'de verilmiştir.



ÇANAKKALE (AĞI DAĞI) BÖLGESİ
ÇALIŞMA ALANI

■ Göle Köy (Ekşi Su)



Şekil 2.2. Çanakkale (Ağı Dağı) bölgesinden örneğinin yakalandığı lokalite (Harita değiştirilerek Anonim, 2007).

2.2.2.1. Çanakkale (Ağı Dağı) bölgesi bitki örtüsü

Pinus brutia (Kızıl çam), *Pinus nigra* subsp. *pallasiana* (Karaçam), *Abies nordmanniana* subsp. *equi-trojani* (Kazdağ göknarı), *Quercus cerris* var. *cerris* (Tüylü meşe), *Quercus frainetto* (Macar meşesi), *Quercus petraea* subsp. *İberica*, *Pinus nigra* subsp. *pallasiana* (Karaçam), *Acer campestre* (Akçaağaç), *Carpinus betulus* (Gürgen), *Corylus avellana* (Fındık), *Cornus mas* (Kızılcık), *Salix alba* (Söğüt), *Fagus orientalis* (Kayın), *Platanus orientalis* (Çınar), *Sorbus umbellulata*, *Tilia argentea* (Ihlamur), *Paliurus spina-christi*, *Juniperus oxycedrus* (Ardıç), *Cistus creticus*, *Osyris alba*, *Ruscus aculeatus*, *Pistacia terebinthus*, *Prunus divaricata*, *Prunus spinosa*, *Asparagus acutifolius*, *Quercus infectoria*, *Jasminum fruticans*, *Vitis vinifera* (Asma, üzüm), *Zea mays* (Mısır), *Triticum aestivum* (Buğday), *Solanum tuberosum* (Patates), *Solanum melongena* (Patlıcan), *Juglans regia* (Ceviz), *Capsicum annuum* (Biber), *Daucus carota* (Havuç), *Arachis hypogea* (Yer fıstığı), *Lycopersicon esculentum* (Domates), *Helianthus annuus* (Ay çiçeği), *Secale cereale* (Çavdar), *Pisum sativum* (Bezelye), *Malus sylvestris* (Elma), *Hordeum sativum* (Arpa), *Phaseolus vulgaris* (Fasulye), *Cicer arietinum* (Nohut), *Brassica oleracea* (Lahana), *Allium cepa* (Mutfak soğanı), *Allium sativum* (Sarımsak), *Aegilops spp.*, *Agrostemma githago*, *Anagallis arvensis*, *Anthemis austriaca*, *Anthemis cotula*, *A. Rigida*, *Avena barbata*, *Bromus spp.*, *Calepina irregularis*, *Cardaria draba*, *Chenopodium album*, *Convolvulus arvensis*, *Cynodondactylon*, *Echium italicum*, *Erodium ciconium*, *Erodium cicutarium*, *Erophila verna*, *Euphorbia helioscopia*, *Fumaria densiflora*, *Geranium molle*, *Hypecoum imberbe*, *Lamium amplexicaule*, *Lamium purpureum*, *Lavatera punctata*, *Leugosia pentagonia*, *Malva moschata*, *Malva sylvestris*, *Medicago spp.*, *Muscari neglectum*, *Nigella arvensis*, *Ornithogalum spp.*, *Papaver dubium*, *Papaver rhoeas*, *Ranunculus spp.*, *Rumex acetosella*, *Stellaria media*, *Tribulus terrestris*, *Trifolium spp.*, *Veronica spp.* (Anonim, 2007).

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3. Materyal ve Metot

3. 1.Materyal

3.1.1. Örneklerin toplanması ve saklanması

Afyon (Dereçine)'dan 3 adet ve Çanakkale (Ağı Dağı)'dan 1 adet *Vipera xanthina* taksonu 2007 yılı arazi çalışmaları esnasında toplanmış olup Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Zooloji Anabilim Dalı koleksiyonunda muhafaza edilmektedir.

Çalışma alanı örnekleme noktalarına ait GPS (Global Positioning System) değerleri ve yükselteleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Örnekleme yapılan bölgelerden alınan GPS ve yükselti değerleri

| Örnekleme yapılan lokaliteler | GPS Değerleri | Yükseklik |
|--------------------------------|--------------------------|-----------|
| 1. Dereçine/Sultandağı/AFYON | 36S 0346794, UTM 4258659 | 1293 m. |
| 2. Dereçine/Sultandağı/AFYON | 36S 0346632, UTM 4258388 | 1260 m. |
| 3. Göle Köy/Ağı Dağı/ÇANAKKALE | 35S 0492113, UTM 4424220 | 156 m. |

Zehirli yılanların yakalanması bazı özel alet ve davranışları gerektirmektedir. Çalışmamız sırasında yakalanan örnekler, L şeklinde bir sopa yardımıyla canlının boyun baş kısmı arasında kalan bölgeye bastırılarak yere sabitlendirilmiş ve kafasından tutularak bez torba içerisine konulmuştur.

Arazi çalışmaları sonunda yakalanan örnekler bez torbalar içerisinde laboratuara getirilmiştir. Örnekler bu torbalardan alınarak terrarium ismi verilen ve sürüngenler için özel olarak yapılmış kabinlere yerleştirilmiştir.

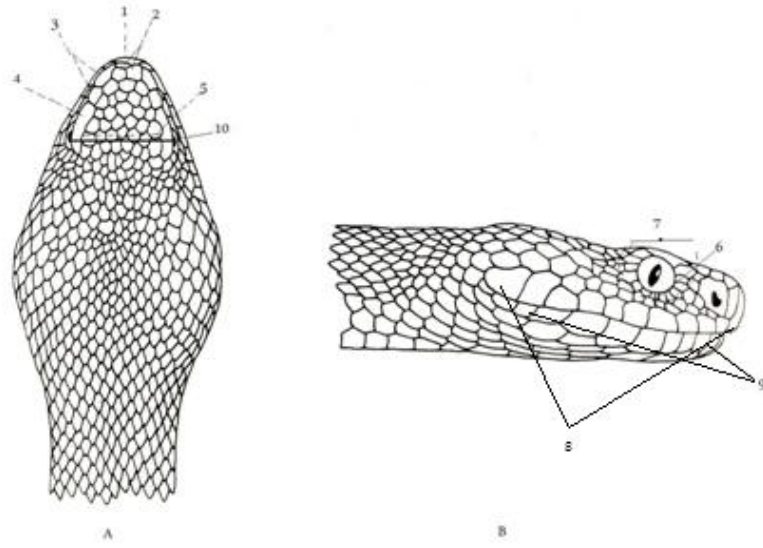
3.1.2. Deney hayvanları

Çalışmamızda kullanılan 25 adet sıçan (Albino Wistar-Star Rat; *Rattus rattus*) İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilmiştir. Sıçanların bakımı ve uygulama, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Zooloji Anabilim Dalı Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Hayvanların 1 hafta süreyle laboratuvar koşullarına adapte olması sağlanmıştır. Çalışma süresince sıçanlar çeşme suyu ve standart sıçan yemi ile beslenmiştir

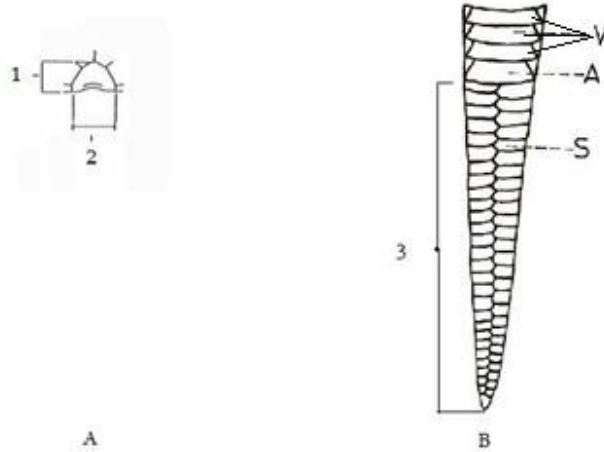
3.2. Metot

3.2.1. Yılan türlerine ait ölçüm ve sayım karakterleri

Yılan türlerinin tanımlanabilmesi için bazı ölçüm ve pul, plak sayımlarının yapılması gerekmektedir. *Vipera xanthina* taksonu zehirli yılanı ait sayım ve ölçümler Baran (1976)'a göre alınmış olup, Şekil 3.1., Şekil 3.2.'de bazı referans noktaları belirtilmiştir.



Şekil 3.1. *Vipera xanthina*'da başa ait ölçüm yerleri, pul ve plaklar: A-Dorsalden, B-Lateralden; 1. Rostrum, 2. Apical plaklar, 3.Canthal plaklar, 4. Supraocular plak 5. Supraocular plaklar arası pullar, 6. Göz ile Supralabialler arası pul sayısı (Supraocular plak hariç), 7. Göz etrafındaki pullar (Supraocular plak hariç), 8. Supralabial plaklar, 9. Sublabial plaklar, 10. Baş genişliği (Baran, 1976'dan değiştirilerek).



Şekil 3.2. *Vipera xanthina*'da rostrum ve kuyruk; A- 1. Rostrum yüksekliği, 2. Rostrum genişliği, B- 3. Kuyruk uzunluğu, V. Ventral plaklar, A. Anal plak, S. Subcaudal plaklar (Baran, 1976'dan değiştirilerek).

3.2.2. Zehir elde edilmesi ve saklanması

Terrarium içerisinde saklanan *Vipera xanthina* örnekleri L şeklindeki yılan sopası ile baş – boyun arasında kalan bölgeye bastırılarak yere sabitlendikten sonra çıplak el ile kafasından tutulmuştur. Önceden hazırlanmış olan üzeri parafilm ile kaplanmış 50 ml’lik beherlere yılanın zehir dişleri sokturularak zehrini akıtması sağlanmıştır (Şekil 3.3.). Bu işlem esnasında yılanın zehir bezlerine herhangi bir basınç uygulanmamıştır.

Beher içerisindeki bu zehirler mikropipet ile çekilip 100 µl’lik steril ependorf tüp içerisine konulmuştur. Tüp içerisindeki bu zehir vakit kaybetmeden soğutmalı santrifüj ile 600 G (2850 rpm)’de 5 dakika boyunca santrifüj edilmiştir (Arıkan, 2003).

Santrifüj edilerek içerisindeki doku ve diğer partüküller dibe çökmüştür, bu kısmın üzerinde kalan (supernatant) materyal mikropipet ile çekilerek steril bir ependorf tüp içerisine aktarılmıştır.

Elde edilen bu temiz zehirler Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Laboratuvarında bulunan liyofilizatör ile liyofilize edildikten sonra elde edilen kuru zehir -20 °C’de bir dondurucu içerisinde karanlık bir ortamda saklanmıştır (Acosta, 2003). *Vipera xanthina* zehrin için yapılan bu çalışma her yılanı uygulanmıştır ve yalnız bir örnekten zehir elde edilememiştir. Alınan zehir miktarları ve zamanları Tablo 3.2.’de verilmiştir.

Tablo 3.2. Zehir alınımı zamanları ve alınan zehir miktarları

| Demirbaş No | Zehir Alım Tarihi | Alınan Zehir Miktarı (µl) |
|-------------|-------------------|---------------------------|
| 2007/10-♀ | 25/04/2007 | 130 µl |
| 2007/55-♀ | Alınamadı | - |
| 2007/56-♀ | 30/05/2007 | 50 µl |
| 2007/57-♀ | 12/06/2007 | 50 µl |

3.2.3. Deneysel hayvanların gruplandırılması ve zehir uygulaması

Çalışmamızda kullanılan 25 erkek sıçan, her grupta 5 hayvan olacak şekilde 2 kontrol grubu ve 3 uygulama grubu olmak üzere toplam 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol gruplarından ilkinde bulunan hayvanlara herhangi bir işlem uygulanmamıştır (Kontrol 1). Yılan zehri sıçanlara verilirken fizyolojik su içerisinde çözüldüğünden, ikinci kontrol grubu hayvanlara ise gastrocnemus kası içerisine 10 µl fizyolojik su enjekte edilmiştir (Kontrol 2). İlk deney grubunda bulunan sıçanlar, kas içine (i.m.) (Şekil 3.4.) zehir verildikten 1 saat sonra ikinci deney grubundakiler 3 saat sonra, üçüncü deney grubundaki sıçanlar ise uygulamadan 6 saat sonra disekte edilerek deri, karaciğer ve iskelet kası dokularından örnekler alınmıştır.

Sıçanlara verilecek doz hesaplanırken, 70 kg ağırlığındaki bir insan için LD₅₀ değeri 200 mg olan yılan zehri dozu esas alınmıştır (Baran, 1988). Buna göre ağırlıkları 200-400 g arasında değişen sıçanlar için birey başına dozlar hesaplanmıştır.

Her birey için hesaplanan zehir dozları 10 µl fizyolojik suda çözdürülüp enjektör ile sıçanların sağ gastrocnemus kasına (i.m.) verilmiştir. Fizyolojik su enjekte edilen ikinci kontrol grubuna ait sıçanların ve deney grubundaki sıçanların her iki bacak kasından da örnekler alınmıştır (Kas 1; uygulama yapılan bacdaktan alınan doku örneği, Kas2; uygulama yapılmayan bacdaktan alınan doku örneği).

3.2.4. Histopatolojik incelemeler

Diseksiyon sonrası sıçanlardan alınan deri, karaciğer ve kas dokuları bouin solusyonunda tespit edilip, %70'lik alkol içerisine alınmış ve sırasıyla %80, %96'lık alkol, absol (saf) alkol serilerinden geçirildikten sonra, ksilen ve parafin serilerinden geçirilerek parafin bloklara gömülmüşlerdir. Elde edilen bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler hazırlanmış ve bu kesitler histopatolojik incelemeler için Hematoksilen&Eosin (H&E) ile boyanmıştır (McManus ve Mowry, 1964). Boyanan preparatlar Olympus CX21 marka ışık mikroskopunda incelenmiş ve Olympus BX51

marka ışık mikroskopunda Olympus Analysis LS programı kullanılarak fotoğrafları çekilmiştir.



Şekil 3.3. *Vipera xanthina*'dan zehir alınımı (Özgün).



Şekil 3.4. *Vipera xanthina* zehrinin sıçan gastrocnemius kasına enjeksiyonu (Özgün).

BÖLÜM 4

SONUÇ VE TARTIŞMA

4. Sonuç ve Tartışma

4.1. Sonuçlar

4.1.1. *Vipera xanthina* (GRAY, 1849) - Şeritli Engerek türünün incelenmesi

Materyal: 3 (3 ♀♀): ZDEU ÇOMÜ 10/2007, 1 ♀ Göle Köy/Ağı Dağı/ÇANAKKALE leg. Serhat KAYA 21.04.2007; ZDEU ÇOMÜ 55/2007, 1 ♀ Dereçine/Sultandağı/AFYON, 20.05.2007; ZDEU ÇOMÜ 56/2007, 1 ♀ Dereçine/Sultandağı/AFYON, 20.05.2007; ZDEU ÇOMÜ 57/2007, 1 ♀ Dereçine/Sultandağı/AFYON, 19.05.2007 (Şekil 4.1.).

4.1.1.1. Örneklerle ait ölçümler ve sayımlar

Genel Görünüş ve Pholidosis: Baş öne doğru sivrilmiştir. Rostral plak yukarıdan az görülür. Başın üstü supraocular plaklar hariç küçük karinalı pullar ile örtülüdür. Örneklerin hepsinde 2 çift canthal plak bulunur ve dışa doğru biraz çıkıntılıdır. Apikal plaklar tüm örneklerde 2-2; supraocular plaklar arasında kalan pul sayısı üç örnekte 2, bir örnekte 3 tanedir. Göz ile supralabial plaklar arası pul sayısı tüm örneklerde 2; göz etrafındaki (Supraocular plak hariç) pul sayısı 11 ile 13 arasında değişmektedir. Supraocular plaklar tüm örneklerde gözün üst tarafına temas eder. Supralabial plaklar iki tarafta 10, Ventral plaklar 152 ile 157 arasında değişmektedir. 70. ve 85. (75'den alınmıştır) ventral plaklar arasındaki sırt pulu sayısı tüm örneklerde 23'tür. Anal plak tek; subcaudal plak 31 ve 33 arasında değişmektedir. Pholidosis özelliklerine ait değerler Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Vücut Ölçüm ve Oranları: Vücut ölçüm (mm) ve oranlarına ait değerler Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Renk ve Desen Özellikleri: Baş üstü kahverengimsi gri ve üzerinde seyrek küçük siyah lekeler mevcuttur. Bu lekeler supraocular plakların üzerinde de bulunmaktadır. Gözlerin arkasından başlayarak yanlara doğru uzayan bir çift şerit bulunur ve şeritler başın ortasında bulunan bir çift leke ile temas halinde değildir. Sırt tarafının zemin rengi gri kahverengidir ve üzerinde iri siyahımsı lekeler mevcuttur. Sırt lekeleri eşkenar dörtgen veya yuvarlağımsı şekildedir ve bazen bir kaç birleşerek zikzak bir bant meydana getirir. Zig-zag bant örneklerde mevcut fakat kesikli olabilmektedir. Kuyruk sonundaki lekeler ise uca doğru birleşerek düz bir bant şeklini almıştır. Sırt pulları üzerinde koyu renkli nokta şeklindeki siyah lekeler mevcuttur. Yer yer ventral plaklar gövde yanlarında sırt lekeleri ile bağlantı oluşturabilmişlerdir. Ventral taraf sarımsı beyaz zemin rengi ile üzerinde küçük siyah noktaların birleşmesi ile tanımlanır. Kuyruk altının son kısmı sarımsı renktedir.

Tablo 4.1. *Vipera xanthina* örneklerine ait bazı pholidosis özellikleri ile vücut ölçümleri: 1. Canthal plak sayısı, 2. Apical plak sayısı, 3. Supraocular plaklar arasındaki pul sayısı, 4. Göz ile Supralabial plaklar arasındaki pul sayısı, 5. Göz etrafındaki (Supraocular plak hariç) pul sayısı, 6. Supralabial plak sayısı, 7. Sublabial plak sayısı, 8. Ventral plak sayısı, 9. Sırt pul sayısı 10. Subcaudal plak sayısı, 11. Rostral plak yüksekliği, 12. Rostral plak genişliği, 13. Baş genişliği, 14. Baş+gövde uzunluğu, 15. Kuyruk uzunluğu, 16. Vücut uzunluğu (cm), 17. Rosturm yüksekliği/genişliği, 18. Baş+gövde uzunluğu/Kuyruk uzunluğu.

| Demirbaş No | 10/2007-♀ | 55/2007-♀ | 56/2007-♀ | 57/2007-♀ |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1 | 2-2 | 2-2 | 2-2 | 2-2 |
| 2 | 2 | 2 | 3 | 2 |
| 3 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| 4 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| 5 | 13-12 | 12-12 | 12-11 | 12-12 |
| 6 | 10-10 | 10-10 | 10-10 | 10-10 |
| 7 | 13-13 | 14-14 | 12-12 | 13-13 |

Tablo 4.1. Devamı

| | | | | |
|----|-------|-------|-------|-------|
| 8 | 154 | 157 | 156 | 152 |
| 9 | 23 | 23 | 23 | 23 |
| 10 | 32 | 33 | 30 | 31 |
| 11 | 5,59 | 5,70 | 4,75 | 5,02 |
| 12 | 5,47 | 5,33 | 4,58 | 4,88 |
| 13 | 13,43 | 13,25 | 12,71 | 12,56 |
| 14 | 735 | 735 | 677 | 685 |
| 15 | 75 | 70 | 60 | 65 |
| 16 | 810 | 805 | 737 | 750 |
| 17 | 1,02 | 1,06 | 1,03 | 1,02 |
| 18 | 9,80 | 10,50 | 11,28 | 10,53 |

Biyolojik ve Ekolojik Özellikler: Afyon örnekleri Sultandağı ilçesindeki Dereçine kasabası civarında 19.05.2007 - 20.05.2007 tarihinde, gün boyu yapılan arazi çalışması esnasında 25-27°C arası sıcaklıkta güneşli açık bir havada, yaklaşık 1300m yükseklikte, yerli halkın Düzenardıç mevki dedikleri bölgede, köylülerin tarım yaptıkları küçük bahçe içi ile bu bölgeye yakın konumlu dere kenarı yakınından yakalanmışlardır. Ayrıca aynı lokaliteden değişik tarihlerde *Bufo bufo*, *Hyla arborea*, *Rana macrocnemis*, *Testudo graeca*, *Emys orbicularis*, *Lacerta danfordi*, *Lacerta trilineata*, *Ablepharus kitaibellii*, *Mabuya aurata*, *Platyceps najadum*, *Haemorrhois nummifer*, *Elaphe hohenerkeri*, *Eirenis modestus* ve *Telescopus fallax* örneklerine de rastlanmıştır (Cihan, 2007).

Çanakkale örneği ise 21.04.2007 tarihinde Ağı Dağı'nda bulunan Göle Köy civarında bulunan, yerel halk tarafından Bıçkı Alanı olarak adlandırılan bölgede 21 °C sıcaklıkta açık güneşli bir havada yaklaşık 160m yükseklikte çalılık bir alanda, yapılan arazi çalışmaları esnasında yakalanmıştır. Aynı lokaliteden değişik tarihlerde *Triturus vulgaris*, *Bufo bufo*, *Rana ridibunda*, *Testudo graeca*, *Lacerta trilineata*, *Lacerta viridis*, *Ophisops elegans*, *Podarsis muralis*, *Hierophis caspius* örneklerine de rastlanmıştır (Anonim, 2007).



Şekil 4.1. *Vipera xanthina* örneği (Dereçine-Afyon) (Özgün).

4.1.2. Histolojik inceleme sonuçları

Yapılan çalışmada rutin histolojik yöntemlerle hazırlanan ve Hematoksilen&Eosin ile boyanan doku preparatları (Deri, Karaciğer ve Kas 1,2) histopatolojik açıdan incelenmiştir. Histolojik incelemelerde Kontrol 1 ve Kontrol 2 grupları kullanılmıştır.

4.1.2.1. Deri ile ilgili sonuçlar

Kontrol gruplarında (Kontrol 1, Kontrol 2) ve yılan zehri verilen uygulamaya gruplarına ait sıçanların deri dokusunda gözlenen histopatolojik değişiklikler Tablo 4.2.' de verilmiştir.

Kontrol gruplarından alınan deri örnekleri normal görünümündedir (Şekil 4.2., 3.). 1, 3 ve 6 saatlik uygulama gruplarının % 100'ünde derinin epidermis kısmında da herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır (Şekil 4.4.-6.) Dermis kısmında ise tüm

uygulama guruplarında yüzeysel dermis ödemi ve kollejen dejenerasyon gözlenmiştir (Şekil 4.4.-7.). Bu durum bir 1 saatlik uygulama grubunda % 100, 1 ve 3 saatlik uygulama grubunda % 80 oranında tespit edilmiştir. Demisin bir çok bölgesinde seyrek iltihabi hücreler bütün örneklerde rastlanmıştır. Derinin hipodermis kısmında bütün uygulama guruplarında büyük çaplı hemorajiye rastlanmış, 1 ve 3 saatlik uygulama guruplarına ait preparatlarda bu bulgu % 100, 6 saatlik uygulama grubunda ise % 80 oranında gözlemlenmiştir. Aynı bölgelerde mix karakterde yoğun iltihabi hücre infiltrasyonuna ve damar çevresinde yoğunlaşan inflamasyona (yangı) rastlanmıştır (Şekil 4.8., 9.). Hipodermis kısmında bulunan yağ dokuda nekroz oluşumu bütün örneklerde görülmüştür.

Ayrıca dermis içerisinde çok küçük çaplı yerel kanlanmalar bütün örneklerde tespit edilmiştir (Şekil 4.4.-7.).



Şekil 4.2. Kontrol 1 grubu deri kesiti (Epidermis; E, Dermis; D). H&E.

Tablo 4.2. Deri dokusunda gözlenen histopatolojik değişimler

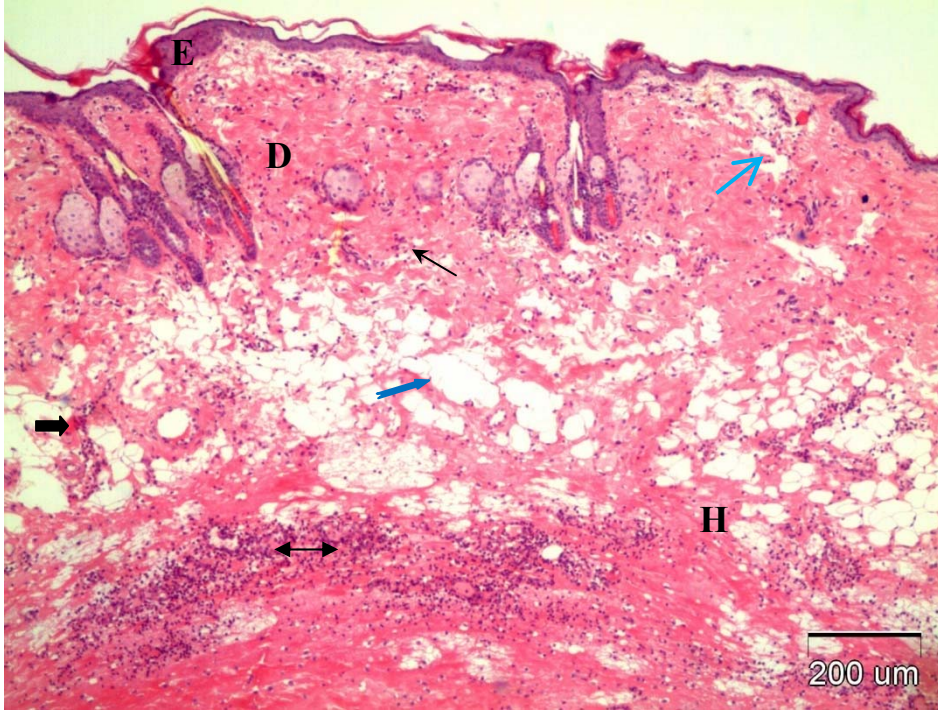
| DERİ | | Epidermis | Dermisde Ödem ve Kollejen Dejenerasyon | Geniş Kanama | Yerel Kanama | Hipodermisde Şiddetli Hücre İnfiltrasyon | Dermiste Seyrek İltihabi Hücreler | Damar Etrafı yangı | Yağ Nekrozu |
|-----------|---|-----------|--|-----------------|-----------------|--|---|--------------------------|----------------|
| Kontrol 1 | 1 | Hasarsız | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 2 | Hasarsız | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 3 | Hasarsız | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 4 | Hasarsız | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 5 | Hasarsız | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |
| Kontrol 2 | 1 | Hasarsız | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 2 | Hasarsız | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 3 | Hasarsız | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 4 | Hasarsız | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 5 | Hasarsız | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok | Yok |

Tablo 4.2. Devamı

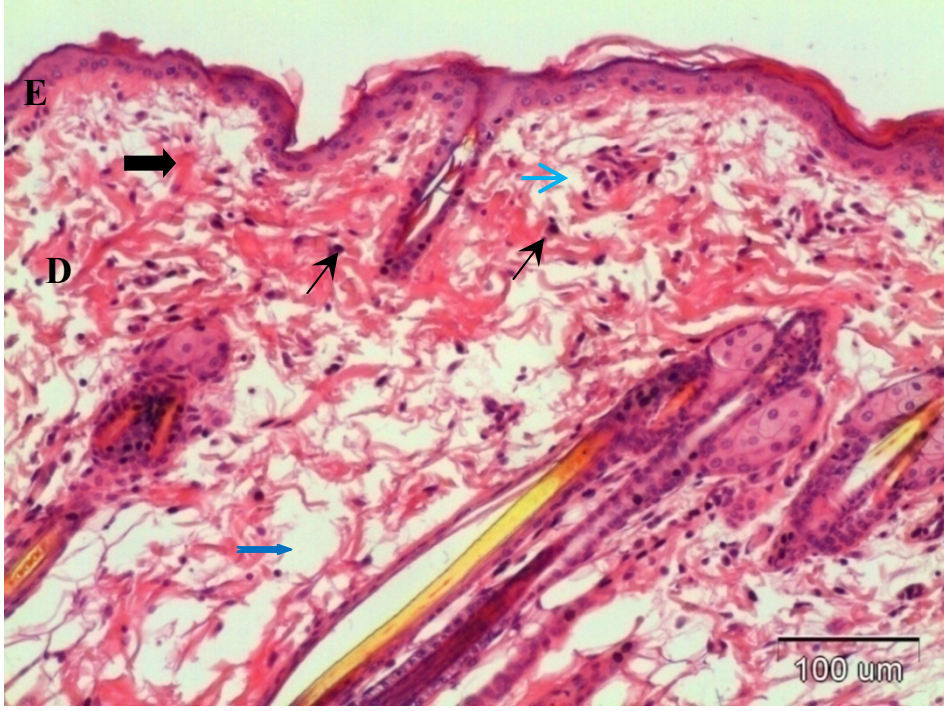
| DERİ | | Epidermis | Dermisde Ödem ve Kollajen Dejenerasyon | Geniş Kanama | Yerel Kanama | Hipodermisde Şiddetli Hücre İnfiltrasyon | Dermiste Seyrek İltihabi Hücreler | Damar Etrafı yangı | Yağ Nekrozu |
|-----------------------------------|---|-----------|--|-----------------|-----------------|--|---|--------------------------|----------------|
| 1 Saatlik Uygulama Grubu | 1 | Hasarsız | Gevşek | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 2 | Hasarsız | Gevşek | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 3 | Hasarsız | Gevşek | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 4 | Hasarsız | Gevşek | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 5 | Hasarsız | Gevşek | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| 3 Saatlik Uygulama Grubu | 1 | Hasarsız | Gevşek | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 2 | Hasarsız | Hasarsız | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 3 | Hasarsız | Gevşek | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 4 | Hasarsız | Yerel | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 5 | Hasarsız | Yerel | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| 6 Saatlik Uygulama Grubu | 1 | Hasarsız | Hasarsız | Yok | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 2 | Hasarsız | Gevşek | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 3 | Hasarsız | Yerel | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 4 | Hasarsız | Yerel | Var | Var | Var | Var | Var | Var |
| | 5 | Hasarsız | Yerel | Var | Var | Var | Var | Var | Var |



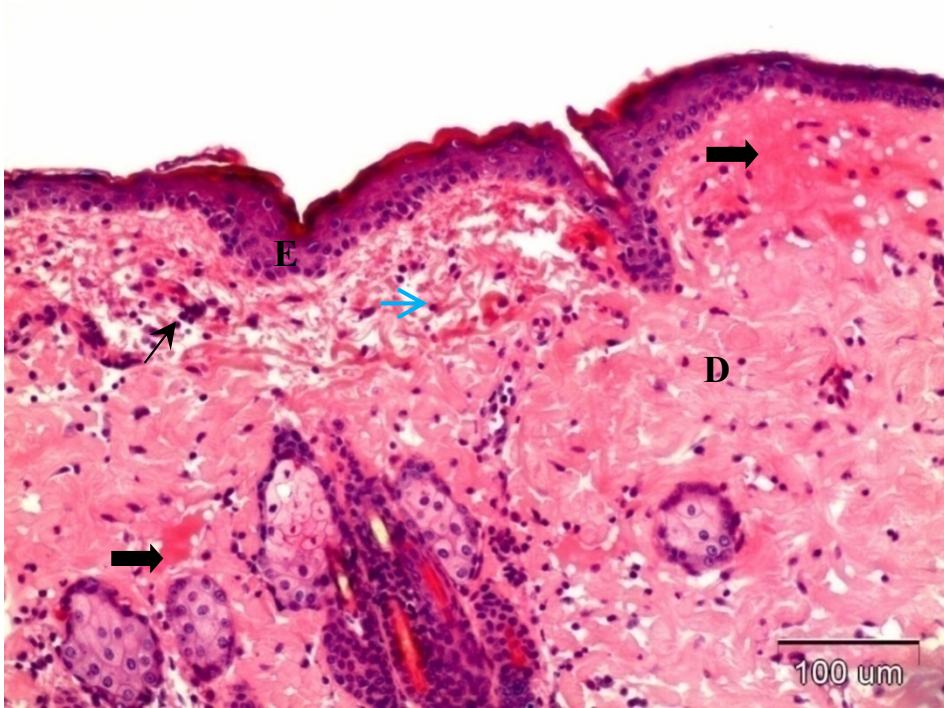
Şekil 4.3. Kontrol 2 grubu deri kesiti (Epidermis; E, Dermis; D). H&E.



Şekil 4.4. 1 saatlik uygulama grubu deri kesitinde seyrek iltihabi hücreler (→), yüzeysel dermiste ödem ve kollogen dejenerasyon (→), yağ nekrozu(→) ve yerel kanamalar(→), yoğun hücre infiltrasyonu (↔). (Epidermis; E, Dermis; D, Hipodermis; H). H&E.



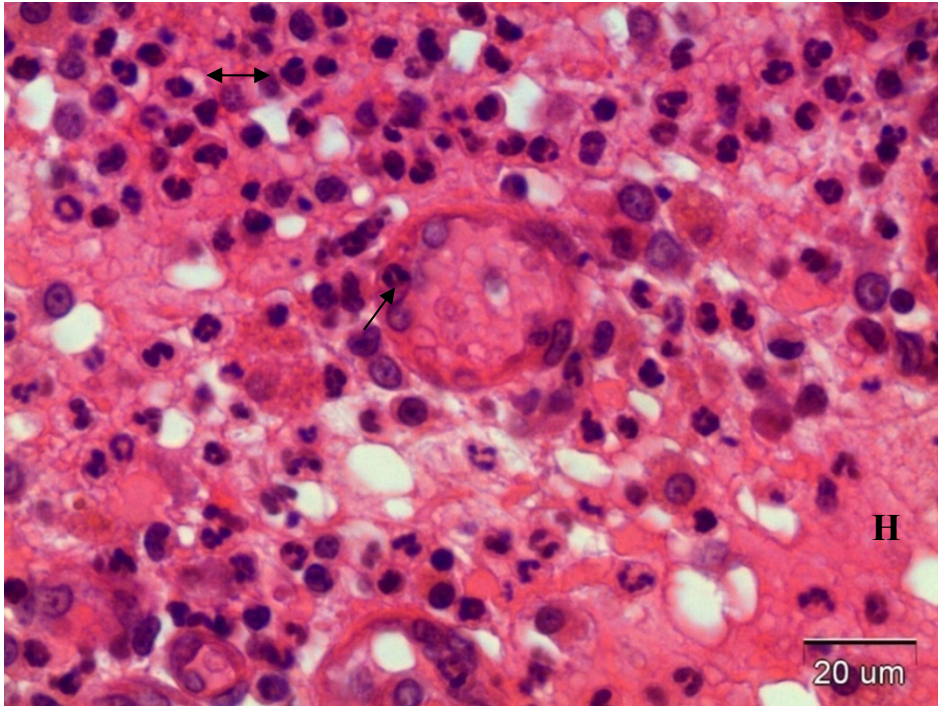
Şekil 4.5. 1 saatlik uygulama grubu deri kesitinde seyrek iltihabi hücreler (→), yüzeysel dermiste ödem ve kollogen dejenerasyon (→), yağ nekrozu(→) ve yerel kanamalar(→). (Epidermis; E, Dermis; D). H&E.



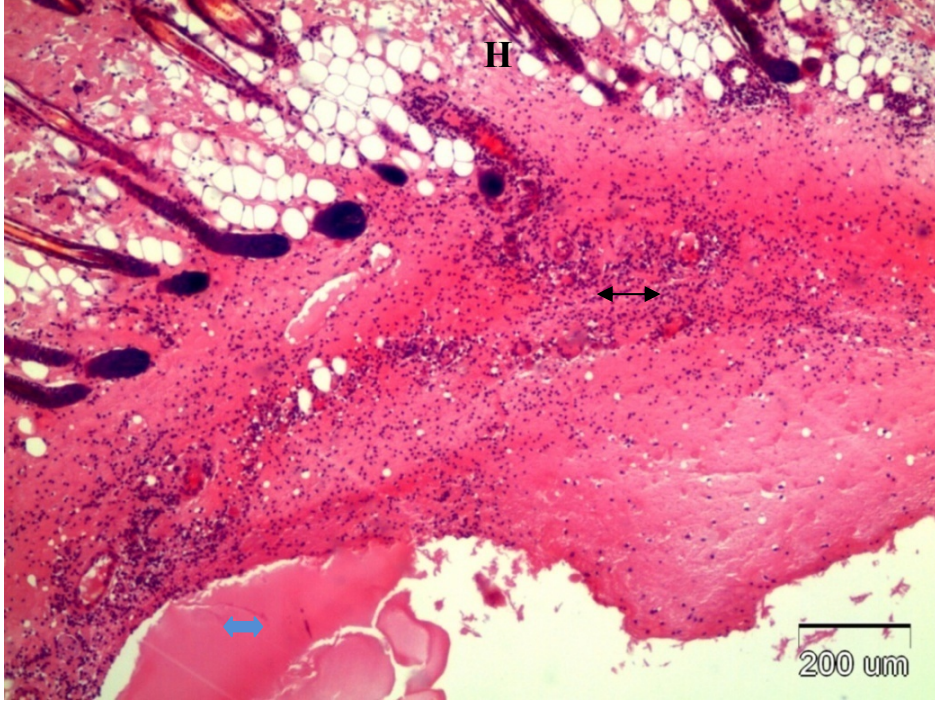
Şekil 4.6. 3 saatlik uygulama grubu deri kesitinde seyrek iltihabi hücreler (→), yüzeysel dermiste ödem&kollogen dejenerasyon (→) ve yerel kanamalar (→) (Epidermis; E,Dermis; D). H&E.



Şekil 4.7. 6 saatlik uygulama grubu deri kesitinde seyrek iltihabi hücreler (→), yüzeysel dermiste ödem&kollogen dejenerasyon (→), yağ nekrozu(→) ve yerel kanamalar (→) (Epidermis; E,Dermis; D). H&E.



Şekil 4.8. 6 saatlik uygulama gruplarının derinin hipodermis (H) kısmında görülen yoğun hücre infiltrasyonu(↔) ve damar etrafı yangı oluşumu(→). H&E.



Şekil 4.9. 3 saatlik uygulama gruplarında derinin hipodermis (H) kısmında gözlenen geniş çaplı kanama (↔), yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu (↔) H&E.

4.1.2.2. Karaciğer ile ilgili sonuçlar

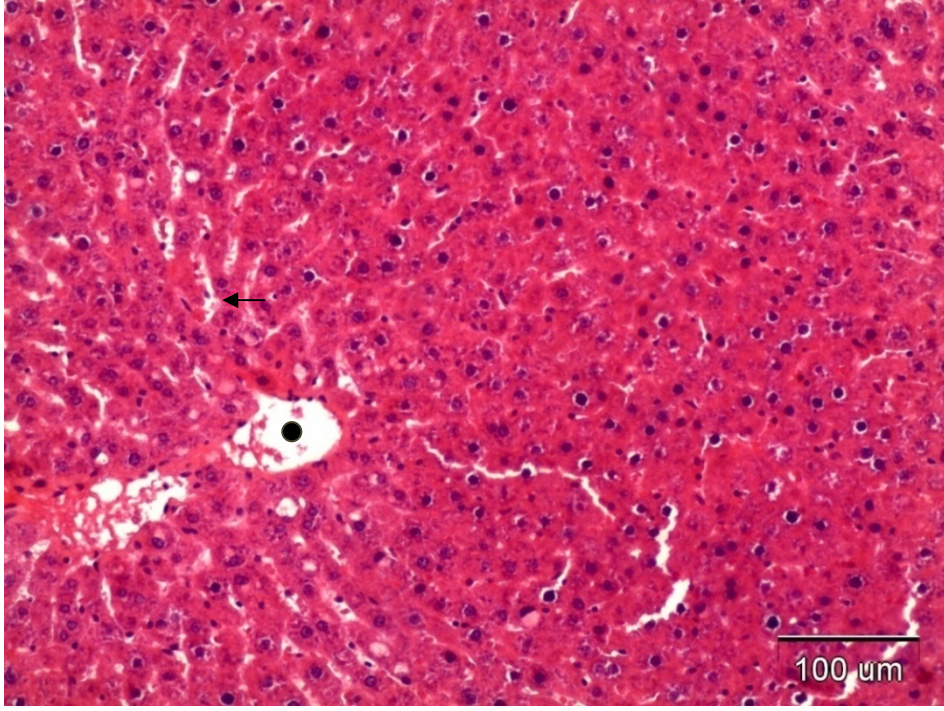
Kontrol ve uygulama gruplarına ait sıçanların karaciğer dokularındaki histopatolojik bulgular Tablo 4.3.'de verilmiştir.

Kontrol gruplarına ait sıçanların karaciğer dokularından alınan kesitlerde görünüm normaldir (Şekil 4.10., 11., 12., 13.).

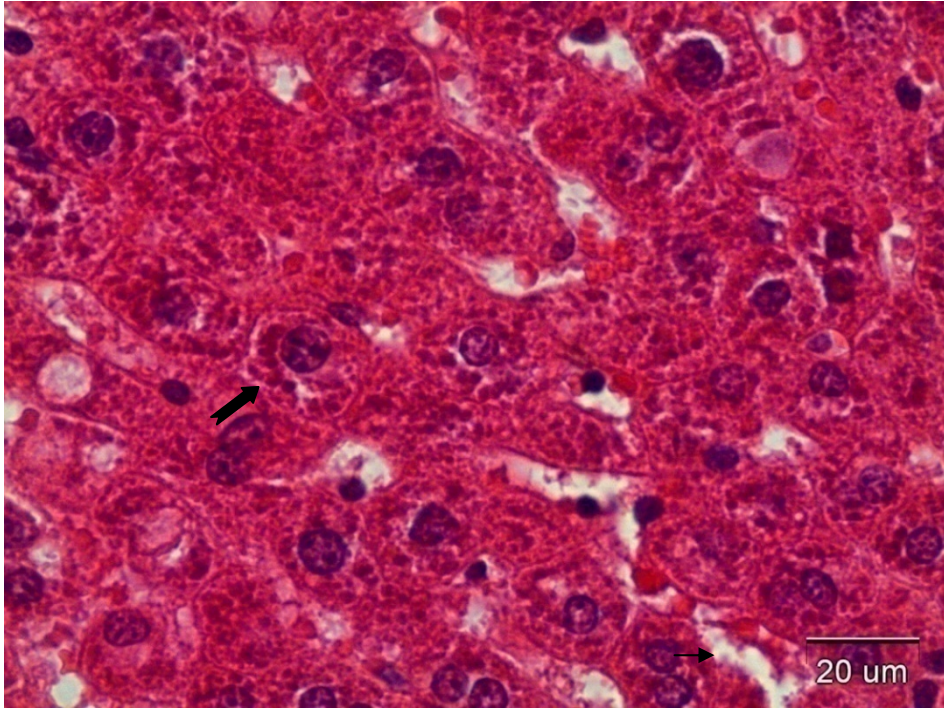
Yapılan uygulamalar sonrası rutin histolojik işlemlerden geçen karaciğer dokusu örnekleri histopatolojik açıdan incelendiğinde, karaciğer sinüzoidleri içerisinde kanlanma ve hepatoselüler dejenerasyon tespit edilmiştir (Şekil 4.14., 15., 16., 17., 18., 19.) Tüm uygulama gruplarında bu bulgu % 100 oranındadır.

Tablo 4.3. Karaciğer dokusunda gözlenen histopatolojik değişiklikler.

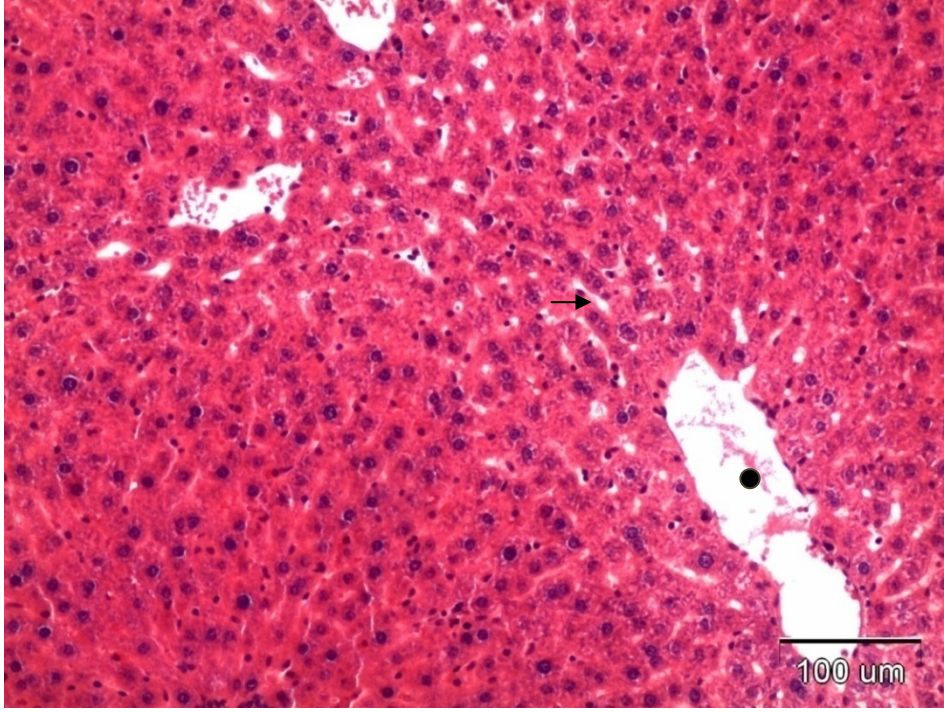
| KARACİĞER | | Hepatoselüler dejenerasyon | Sinüzoidal Kanlanma |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|------------------------|
| Kontrol 1 | 1 | Yok | Yok |
| | 2 | Yok | Yok |
| | 3 | Yok | Yok |
| | 4 | Yok | Yok |
| | 5 | Yok | Yok |
| Kontrol 2 | 1 | Yok | Yok |
| | 2 | Yok | Yok |
| | 3 | Yok | Yok |
| | 4 | Yok | Yok |
| | 5 | Yok | Yok |
| 1 Saatlik Uygulama Grubu | 1 | Var | Var |
| | 2 | Var | Var |
| | 3 | Var | Var |
| | 4 | Var | Var |
| | 5 | Var | Var |
| 3 Saatlik Uygulama Grubu | 1 | Var | Var |
| | 2 | Var | Var |
| | 3 | Var | Var |
| | 4 | Var | Var |
| | 5 | Var | Var |
| 6 Saatlik Uygulama Grubu | 1 | Var | Var |
| | 2 | Var | Var |
| | 3 | Var | Var |
| | 4 | Var | Var |
| | 5 | Var | Var |



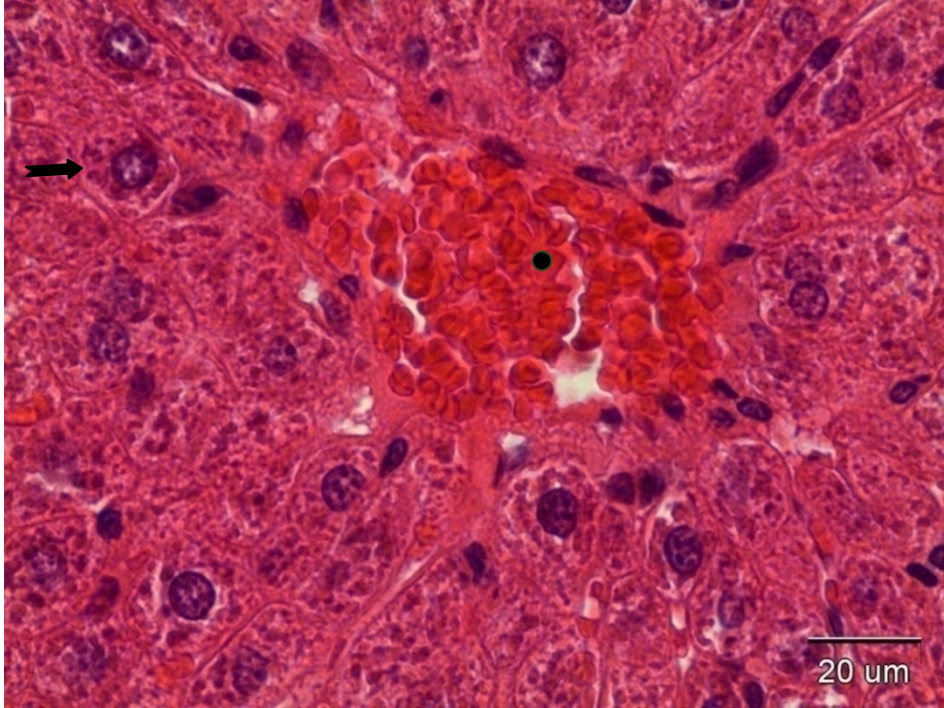
Şekil 4.10. Kontrol 1 grubu karaciğer dokusu. Sinüzoid(→), merkezi ven (●)H&E.



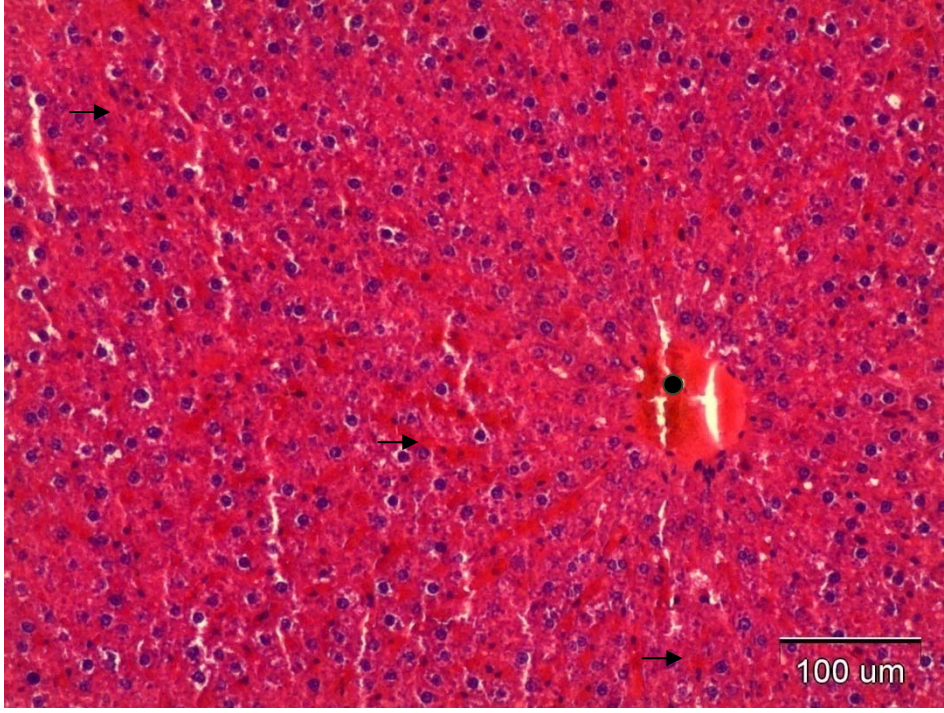
Şekil 4.11 Kontrol 1 grubu karaciğer dokusu. Sinüzoid (→), Hepatoselüler alan (➔) H&E.



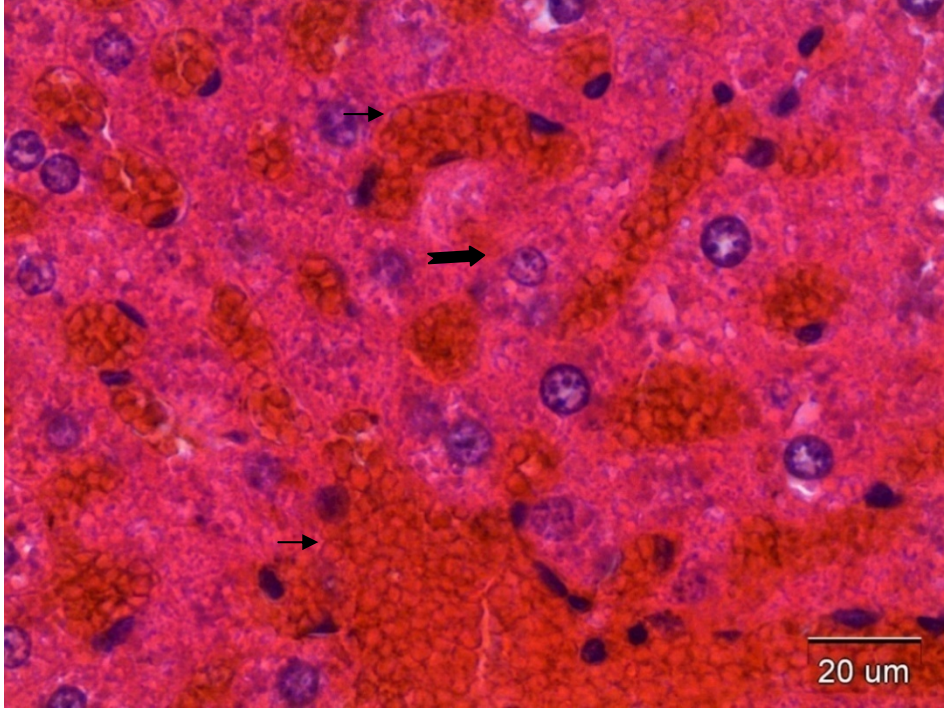
Şekil 4.12. Kontrol 2 grubu karaciğer dokusu. Sinüzoid (→), merkezi ven (●)
H&E.



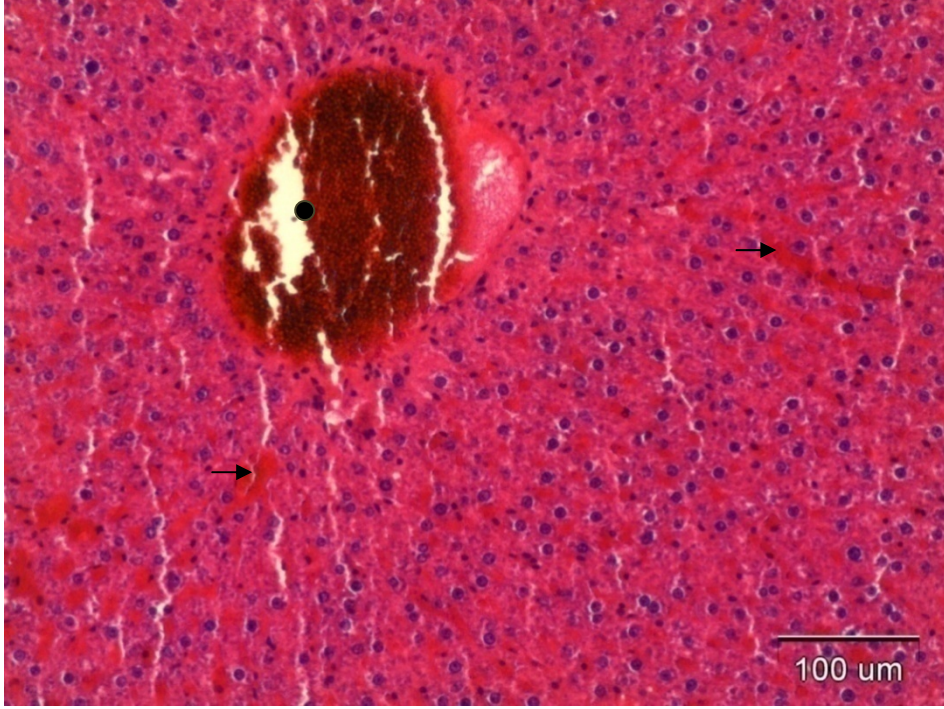
Şekil 4.13. Kontrol 2 grubu karaciğer dokusu. Hepatoselüler alan (➡), merkezi ven
(●) H&E.



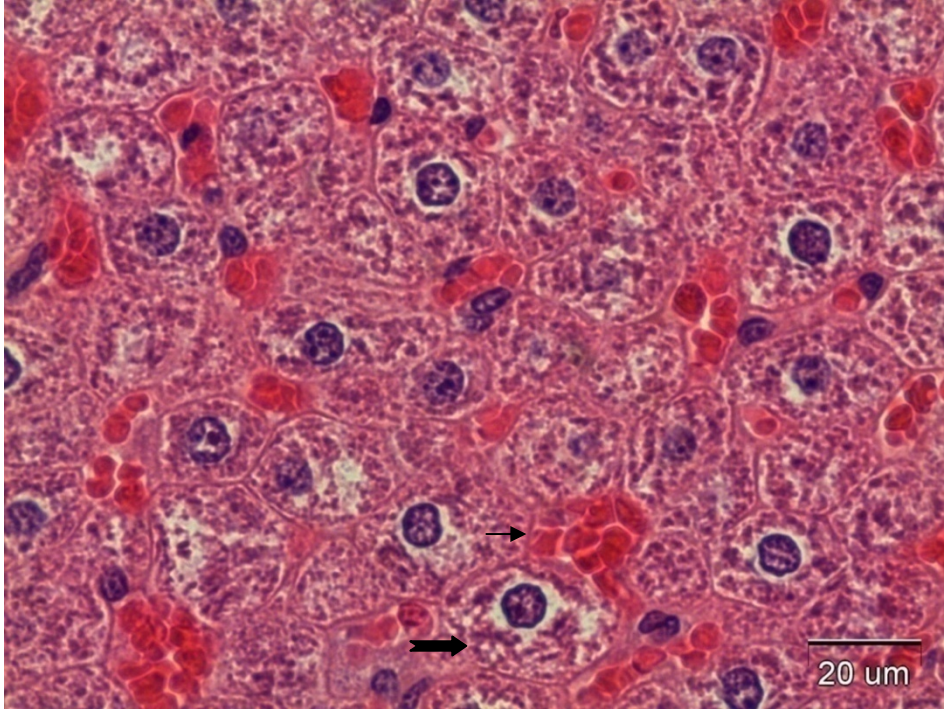
Şekil 4.14. 1 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusunda sinüzoidal kanlanma (→). Merkezi ven (●). H&E.



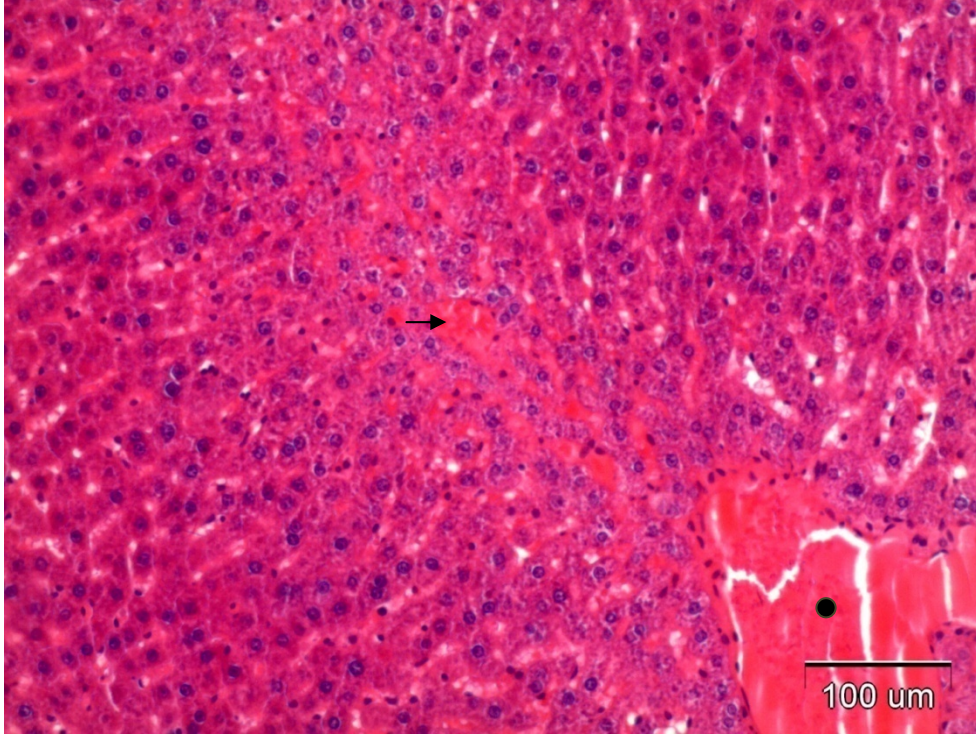
Şekil 4.15. 1 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusunda sinüzoidal kanlanma (→) ve hepatoselüler dejenerasyon (↔). H&E.



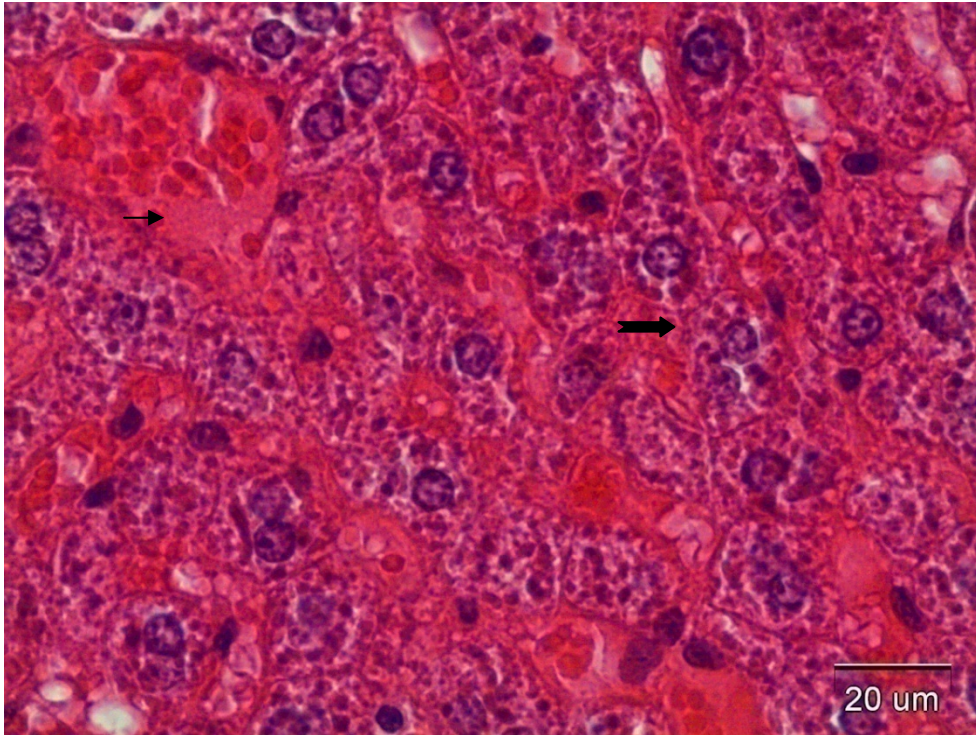
Şekil 4.16. 3 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusunda sinüzoidal kanlanma (→). Merkezi ven (●). H&E.



Şekil 4.17. 3 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusunda sinüzoidal kanlanma (→) ve hepatoselüler dejenerasyon (➔). H&E.



Şekil 4.18. 6 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusunda sinüzoidal kanlanma (→). Merkezi ven (●). H&E.



Şekil 4.19. 6 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusunda sinüzoidal kanlanma (→) ve hepatoselüler dejenerasyon (➔). H&E.

4.1.2.3. Kas 1 ve Kas 2 ile ilgili sonuçlar

Kontrol ve uygulama gruplarına ait sıçanların kas (Kas 1, Kas 2) dokularındaki histopatolojik bulgular Tablo 4.4.'de verilmiştir.

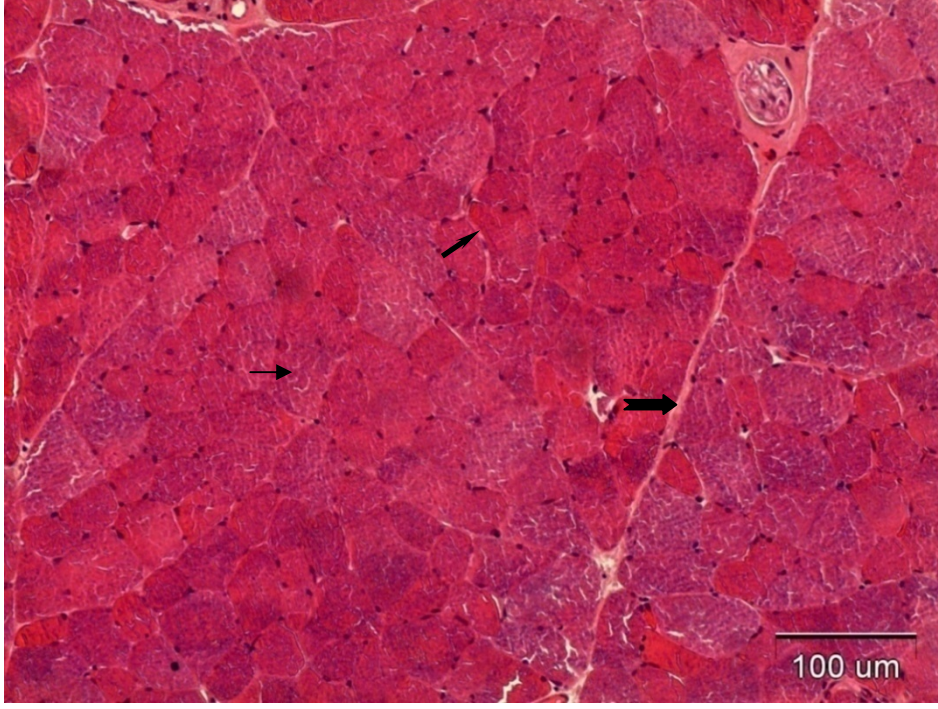
Kontrol gruplarına (Kontrol 1 ve Kontrol 2) ait kas dokuların normal görünümündedir (Şekil 4.20., 21., 25., 26.).

Rutin histolojik yöntemle hazırlanan, sırasıyla 1, 3 ve 6 saat sonra alınan Kas 1, Kas2 dokuları enine ve boyuna kesitleri kontrol grupları ile karşılaştırılıp histopatolojik olarak incelendiğinde, 1 saatlik Kas 1 dokusunda genel olarak hemoraji, miyonekroz ile perimisyum ve endomisyum içerisinde mix karakterli hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. (Şekil 4.22., 27.). 3 saatlik uygulama grubunda Kas 1 dokusunda hemoraji ile miyonekroz oluşumunun arttığı, perimisyum ve endomisyum içerisindeki mix karakterli hücre infiltrasyonun yoğunlaştığı, ayrıca miyofibril içinde inklüzyonlar olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.23., 28., 30.). 6 saatlik uygulama grubunda geniş çaplı hemoraji ile miyonekroz oluşumu, perimisyum ve endomisyum içerisinde mix karakterli şiddetli hücre infiltrasyonu ve miyofibril içerisinde inklüzyonların bulunduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.24., 29., 31.).

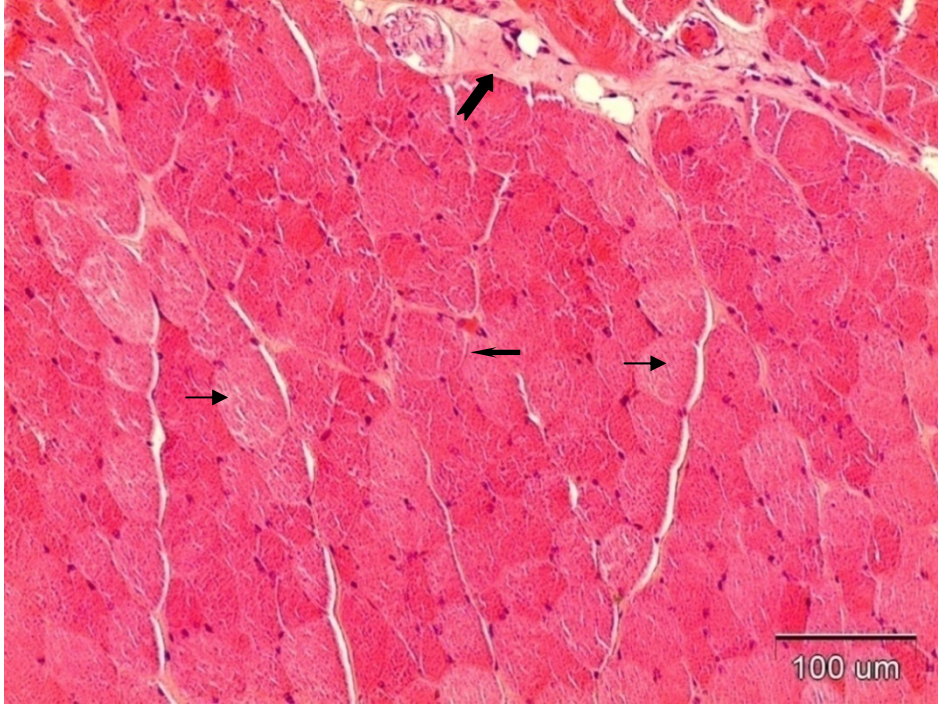
Uygulama gruplarına ait sıçanların Kas 2 dokuları kontrol grupları ile karşılaştırıldığında herhangi bir patolojik bulguya rastlanılmamıştır.

Tablo 4.4. Kas dokusunda gözlenen histopatolojik değişiklikler

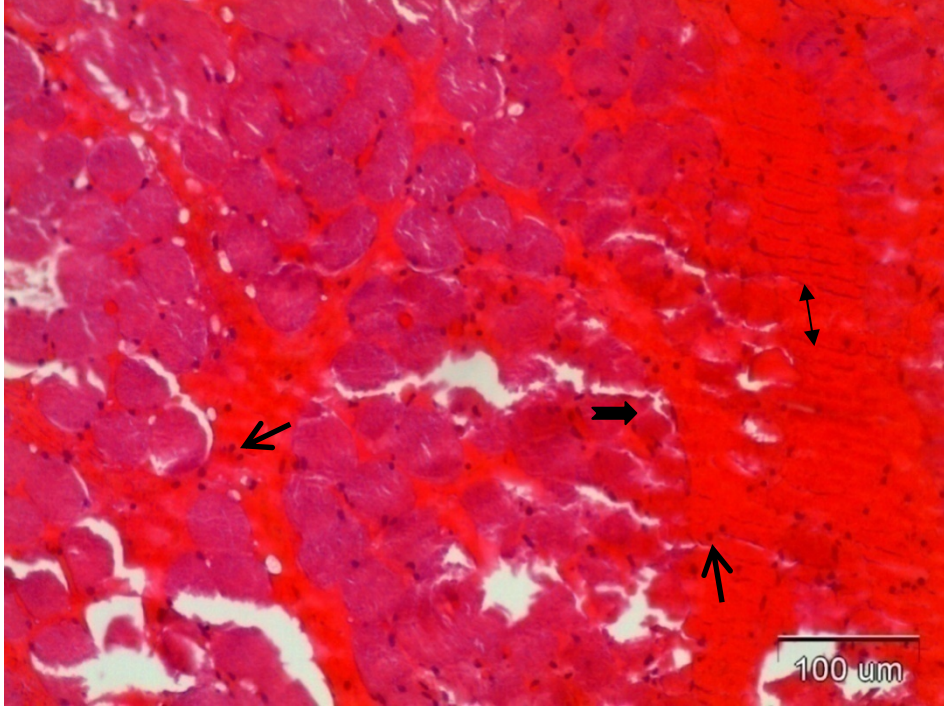
| KAS 1 | | Mix karakterli hücre infiltrasyonu | Geniş Çaplı Hemoraji | Miyofibrillerde inklüzyon oluşumu | Miyonekroz |
|--------------------------|---|------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|------------|
| Kontrol 1 | 1 | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 2 | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 3 | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 4 | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 5 | Yok | Yok | Yok | Yok |
| Kontrol 2 | 1 | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 2 | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 3 | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 4 | Yok | Yok | Yok | Yok |
| | 5 | Yok | Yok | Yok | Yok |
| 1 Saatlik Uygulama Grubu | 1 | Var | Var | Yok | Var |
| | 2 | Var | Var | Yok | Var |
| | 3 | Var | Var | Yok | Var |
| | 4 | Var | Var | Yok | Var |
| | 5 | Var | Var | Yok | Var |
| 3 Saatlik Uygulama Grubu | 1 | Yoğun | Var | Var | Yoğun |
| | 2 | Yoğun | Var | Var | Yoğun |
| | 3 | Yoğun | Var | Var | Yoğun |
| | 4 | Yoğun | Var | Var | Yoğun |
| | 5 | Yoğun | Var | Var | Yoğun |
| 6 Saatlik Uygulama Grubu | 1 | Şiddetli | Var | Var | Şiddetli |
| | 2 | Şiddetli | Var | Var | Şiddetli |
| | 3 | Şiddetli | Var | Var | Şiddetli |
| | 4 | Şiddetli | Var | Var | Şiddetli |
| | 5 | Şiddetli | Var | Var | Şiddetli |



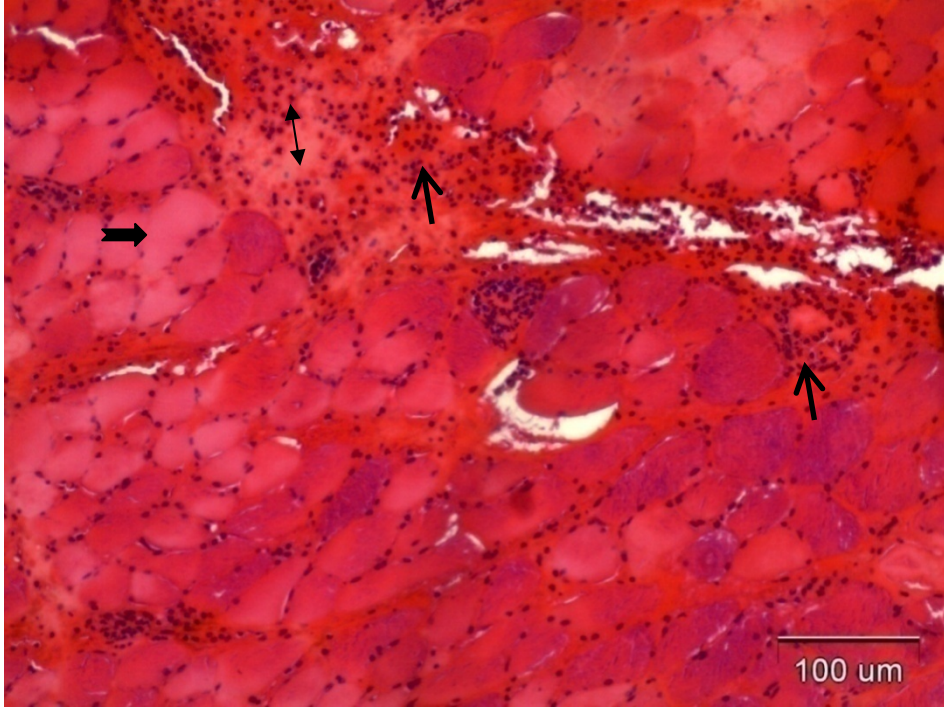
Şekil 4.20. Kontrol 1 Kas 1 dokusu enine kesiti. Perimisyum (➡➡), Endomisyum (→) ve miyofiriller (→). H&E.



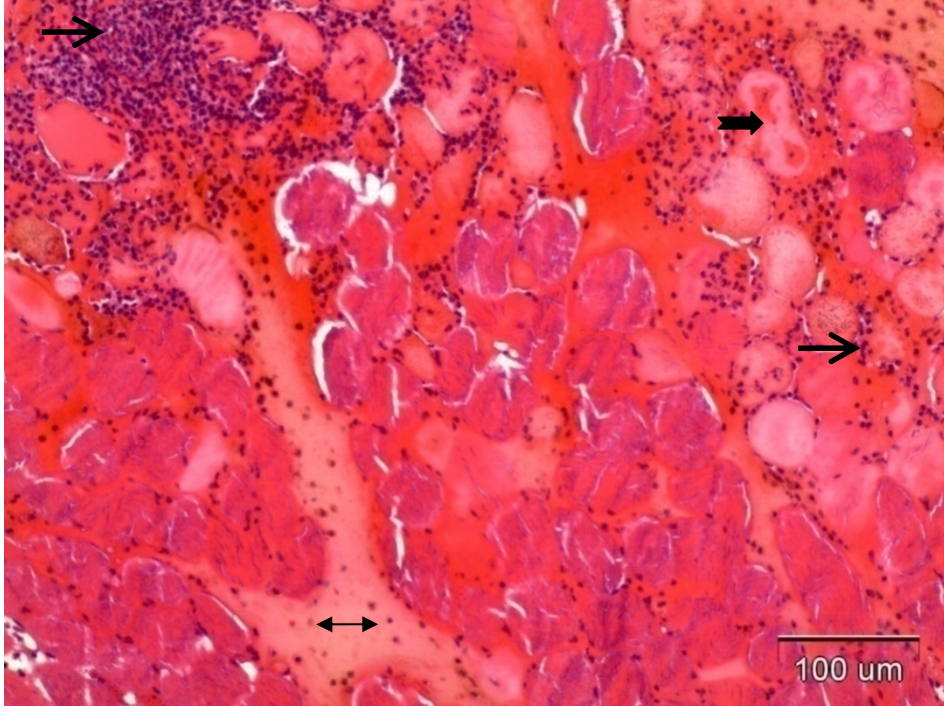
Şekil 4.21. Kontrol 2 grubu Kas 1 dokusu enine kesiti. Perimisyum (➡➡), Endomisyum (→) ve miyofiriller (→). H&E.



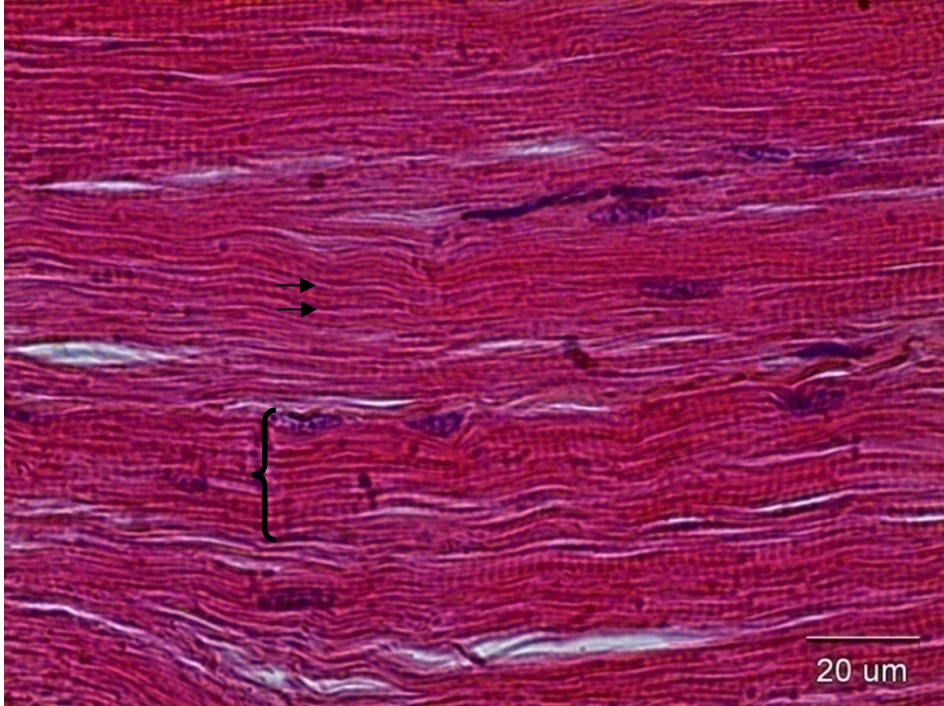
Şekil 4.22. 1 saat uygulama grubu Kas 1 enine kesiti. Hemoraji (↔), mix karakterli hücre infiltrasyonu (→), miyonekroz (➔). H&E.



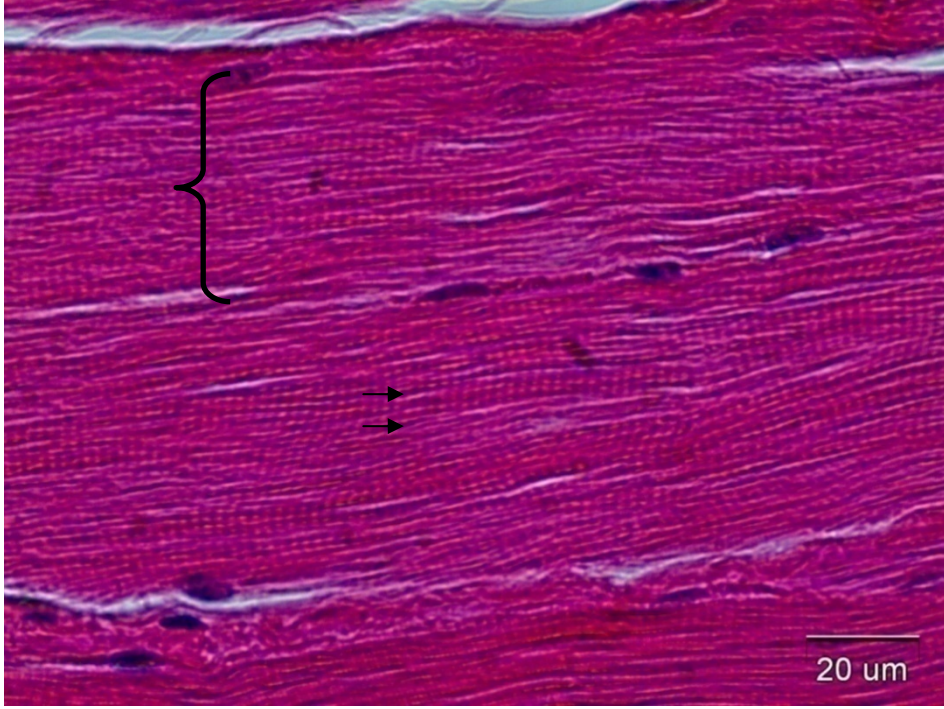
Şekil 4.23. 3 saat uygulama grubu Kas 1 enine kesiti. Hemoraji (↔), mix karakterli hücre infiltrasyonu (→), miyonekroz (➔). H&E.



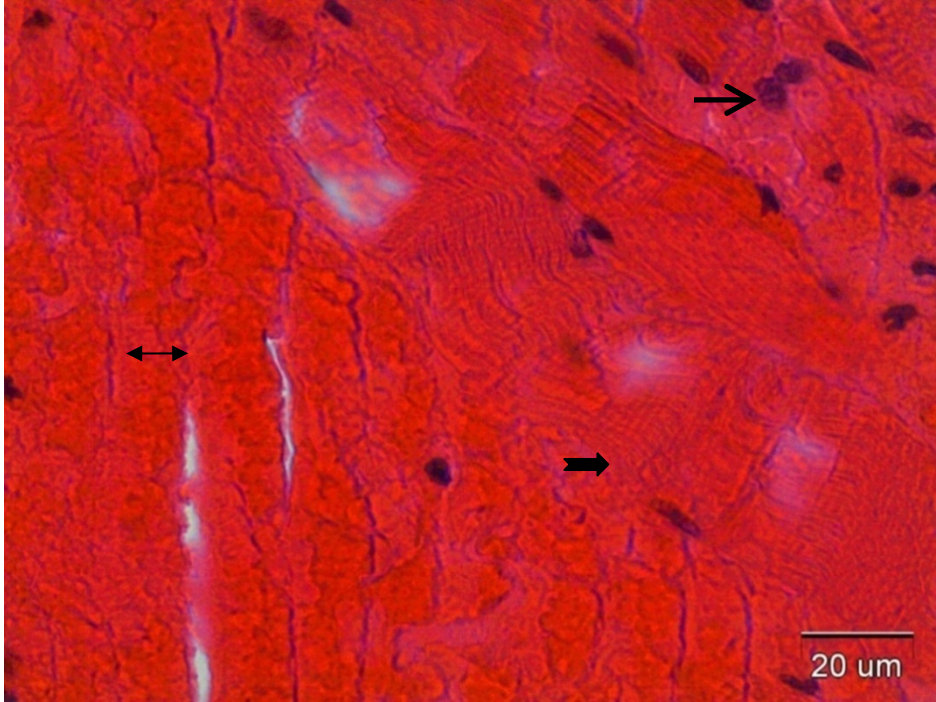
Şekil 4.24. 6 saat uygulama grubu Kas 1 enine kesiti. Hemoraji (↔), mix karakterli hücre infiltrasyonu (⇨), miyonekroz (➔). H&E.



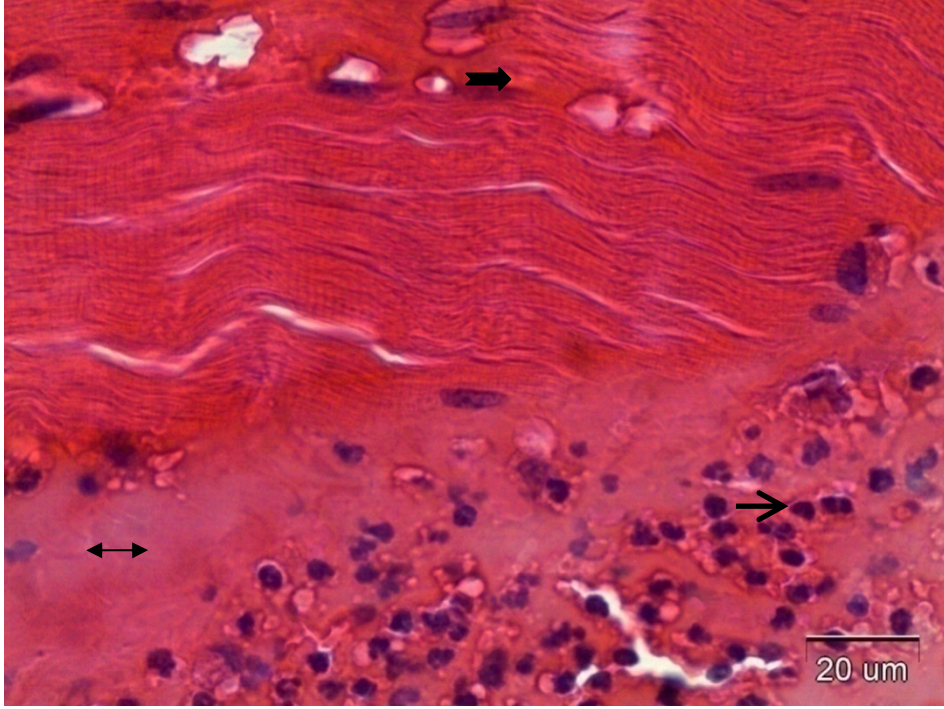
Şekil 4.25. Kontrol 1 grubunda Kas 1 boyuna kesiti. Miyosin (}), miyofibriller (→) H&E.



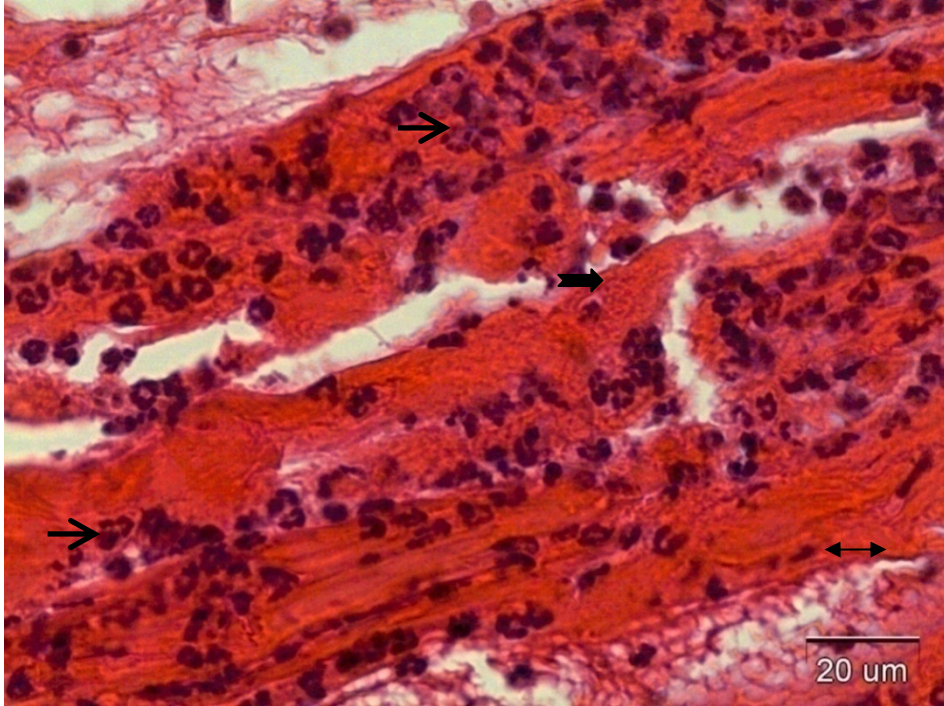
Şekil 4.26. Kontrol 1 grubunda Kas 1 boyuna kesit. Miyosit ({), miyofibriller (→)
H&E.



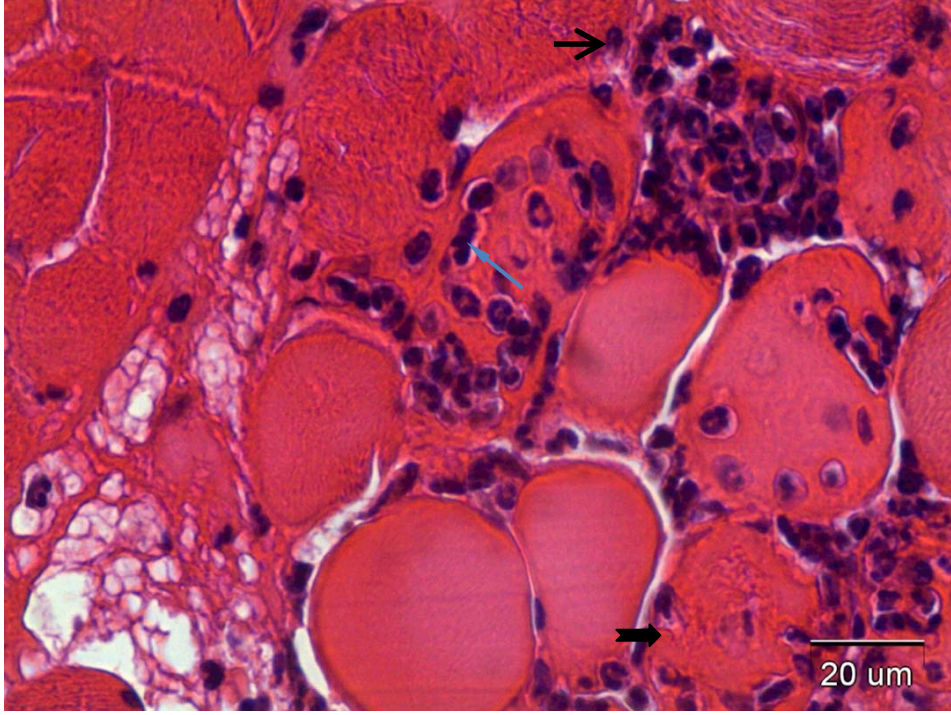
Şekil 4.27. 1 saatlik uygulama grubu Kas 1 enine kesiti. Hemoraji (↔), mix
karakterli hücre infiltrasyonu (→), miyonekroz (➔). H&E.



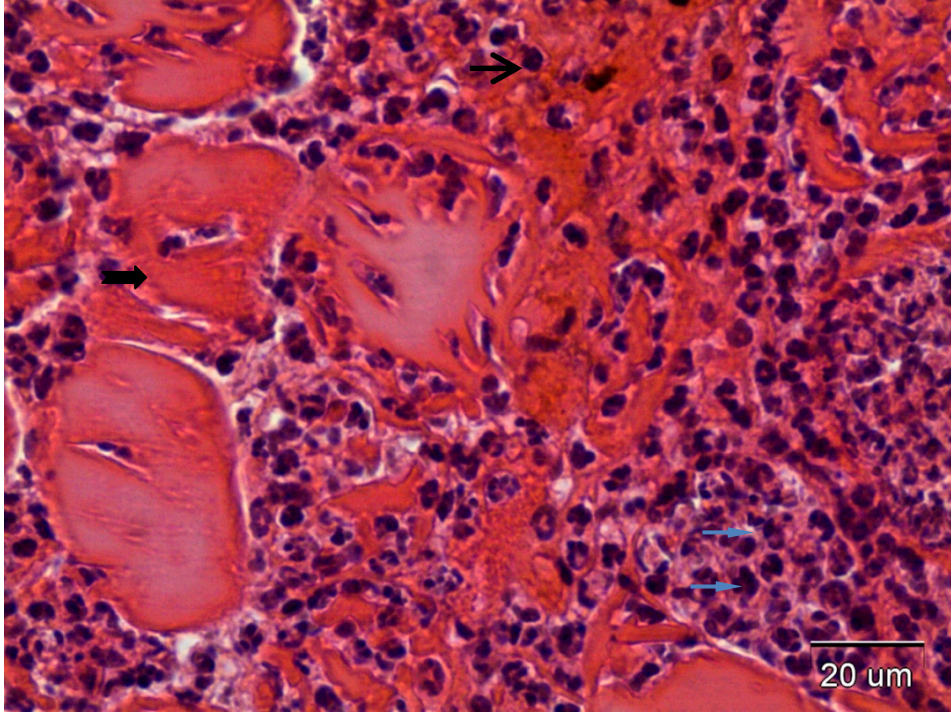
Şekil 4.28. 3 saatlik uygulama grubu Kas 1 enine kesiti. Hemoraji (↔), mix karakterli hücre infiltrasyonu (→), miyonekroz (→). H&E.



Şekil 4.29. 6 saatlik uygulama grubu Kas 1 enine kesiti. Hemoraji (↔), mix karakterli hücre infiltrasyonu (→), miyonekroz (→). H&E.



Şekil 4.30. 3 saatlik uygulama grubunda mix karakterli yoğun hücre infiltrasyonu (→), miyofibril içersindeki inklüzyonlar (→) ve miyonekroz (→). H&E.



Şekil 4.31. 6 saatlik uygulama grubunda mix karakterli yoğun hücre infiltrasyonu (→), miyofibril içersindeki inklüzyonlar (→) ve miyonekroz (→). H&E.

4.2. Tartışma

Son zamanlara da ülkemizde zehirli yılan türleri ile yapılan sistematik çalışmaların yanı sıra yılan zehirlerinin yapısı ile ilgili çalışmalarda artış göstermektedir (Arıkan ve diğ., 2003, 2005, 2006). Yılan ısırma vakalarının oldukça yüksek olduğu ülkemizde, gerek tür gerekse alt türe bağlı olarak değiştiği düşünülen yılan zehirlerinin, yapılarının incelenmesi ve meydana getirdikleri toksik etkilerin araştırılması oldukça önemlidir. Bu amaçla planlanan çalışmamızda kullanılacak olan zehir materyali *Vipera xanthina* taksonu zehirli yilandan elde edilmiş olup sistematik olarak değerlendirildiğinde; *Vipera xanthina* 1849'da Gray tarafından ilk kez Muğla yakınlarında Xanthos harabelerinden tavsif edilmiş ve *Daboia xanthina* olarak isimlendirilmiştir. Werner (1898) tarafından ise Güney Toroslarda *V. bornmülleri* olarak tanımlanan bir örnek Werner (1914) tarafından *V. xanthina*'nın bir alttürü olarak alınmış ve Baran (1976) tarafından bu örneğin *V. xanthina*'nın nominat alttürüne ait olduğu bildirilmiştir. Bodenheimer (1944) tarafından Alanya'dan *V. aspis balcanica* olarak tanımlanan alttürün Mertens (1952) tarafından nominat alttürü olarak alınması gerektiği vurgulanmıştır. Baran (1976) tarafından Akşehir'den değerlendirilen örnekler nominat alttüre dahil etmiştir. Nilson ve Andren (1985) ve de Nilson ve diğ. (1990) tarafından yapılan çalışmada *Vipera xanthina* grubu içinde Anadolu'da iki yeni tür tanımlanmıştır. Bunlar Orta Anadolu'da bulunan Kulmaç Dağından *V. albizona* türü ve Bolkar Dağlarında *V. bulgardaghica* türüdür. Fakat Schätti ve diğ. (1991) tarafından bu iki türün *V. xanthina*'dan ayrılacak morfolojik karakterlerin farklılık oluşturacak kadar büyük olmadığı vurgulanmıştır (Cihan, 2007, s. 115). Ayrıca Baran (1976), Baran ve Atatür (1998)'deki çalışmalarda *V. xanthina* türünün ülkemizde iki alttürünün yaşadığı, *V. x. xanthina* alttürünün Güney, Batı ve Orta Anadolu'nun batısında; *V. x. raddei* alttürünün ise Kuzeydoğu Anadolu'da yayılış gösterdiği bilinmektedir. Bu alttürlerden *V. x. raddei* daha sonra tür seviyesine çıkartılmıştır (Nilson ve Andren, 1984). Cihan (2007) çalışmasında elde ettiği bulguları Baran (1976) ve Baran (1977 b) Schätti ve diğ. (1991) ve Afsar (2006) tarafından yapılan çalışmalar ile karşılaştırmış ve Sultandağları örneklerinin nominat alttürü olarak alınmasını uygun bulmuştur. Kaya (2005) yaptığı çalışmadaki bulgularını Baran (1976), Baran ve Atatür (1998)'deki çalışmalar ile karşılaştırmış ve Çanakkale örneklerinin *V. x. xanthina* alttürü olarak alınabileceğini belirtmiştir. Bu

çalışmada elde edilen bulgular Baran (1976) ve Baran (1977 b) Schätti ve diğ. (1991), Kaya (2005), Afsar (2006) ve Cihan (2007) tarafından yapılan çalışmadaki bulgular ile uyum içinde olduğundan, toplanan örneklerin nominat alttür olarak alınması uygun bulunmuştur.

Vipera xanthina taksonu zehirli yılan için daha önceden saptanmış olan LD₅₀ dozu, 1, 3 ve 6 saatlik uygulama gruplarına dahil albino sıçanların gastrocnemus kasına verilmesi sonucu, bu sıçanlardan hazırlanan edilen deri, kas ve karaciğer dokularında önemli hasarlar tespit edilmiştir.

Farklı zehirli yılan türleri ile yapılan daha önceki çalışmalarda deriye ait birçok patolojik bulguya rastlanmıştır. Jimenez ve diğ., (2008) *Bothrops asper* türü zehirli yılanın zehrinin farelerin kulak bölgesinden deri içine enjeksiyonu neticesinde, 1 ve 6 saat sonunda bu bölgedeki deri örneklerinde şişkinlik, hemoraji ile blister (su toplama) oluşumu gözlemişler, 24 saatlik uygulama grubunda epidermiste kayıp, hücre infiltrasyonu, protein sıvısı ile deride kabuk oluşumu tespit etmişler, 72 saatlik uygulama grubunda dokuda granül oluşumu, epitel hücrelerinde artış gözlemlemişlerdir. 7 ve 14 günlük uygulama gruplarında ise derinin normal bir hal aldığını tespit etmişlerdir. *Bothrops asper* türü zehirli yılanla yapılan bir başka çalışmada kas içi yapılan zehir enjeksiyonundan 3 saat sonra epidermis ve dermisin birbirinden ayrıldığı, hafif hemoraji ile hücre infiltrasyonunun gerçekleştiğini bulunmuştur (Rucovado ve diğ., 1998). *Naja nigricollis* zehirli yılan türü ile yapılan bir başka çalışmada deri içerisine enjekte edilen zehrin bu bölgede nekroza neden olduğunu, damar etrafında yangı oluştuğunu ve mix karakterli hücre infiltrasyonuna sebebiyet verdiği tespit etmişlerdir (Iddon ve diğ., 1987). Bizim çalışmamızda *Vipera xanthina* zehrinin kas içerisine enjeksiyonu sonrasında hazırlanan deri preparatları incelendiğinde, Jimenez ve diğ., (2008)'nin bulduğu sonuçların aksine epidermiste herhangi bir hasara rastlanılmamıştır. Bunun yanı sıra yapılan önceki çalışmalara benzer olarak dermiste ödem oluşumu ile birlikte kollajen dejenerasyonuna rastlanılmıştır. Bu dejenerasyonun 1 saatlik uygulama grubunda dokunun tamamına yayılmış olduğu, 3 saatlik ve 6 saatlik uygulama gruplarında ise kollajen dejenerasyonun genellikle lokal olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamıza ait tüm uygulama gruplarında hipodermiste geniş çaplı hemoraji, yağ nekrozu, şiddetli

hücre infiltrasyonu, dermiste odaksal kanamalar, seyrek iltihabi hücreler ve damar etrafı hücre yangısı gözlenmiştir. Histopatolojik incelemeler sonucunda, sıçanlara verilen zehrin 1 saat içerisinde dermis bağ dokusunda önemli bir tahribat yaptığı, 3 ve 6 saatlik uygulama gruplarındaki sıçanların bu tahribatı kısmen onarabildikleri tespit edilmiştir. *V. xanthina* zehrinin yapısındaki bileşenlerinin hemolitik aktiviteye sahip olması nedeniyle damar çeperlerini parçalayarak kanamaya sebep olduğu söylenebilir. Deride gözlenen ödem oluşumu, hücre infiltrasyonu ve yangı tepkimeleri, zehrin doku üzerindeki hasar verici etkisini azaltmak üzere meydana getirdiği bir cevap olabilir. Lokal nekrotik bölgeler ise zehir bileşenlerinin bir ya da daha fazlasının litik aktiviteye sahip olması nedeniyle meydana gelmiş olabilir.

Yapılan önceki çalışmalarda yılan zehirlerinin karaciğer üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ali ve diğ. (2000) *Hydrophis cyanocinctus* türü deniz yılanı zehrinin karaciğer dokusu üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, bu dokuda hepatosit dejenerasyonu, inflamasyon, nekroz, fibrosis, rejenerasyon ve hücre infiltrasyonu tespit etmişlerdir. Teibler ve diğ., (1999) *Bothrops alternatus* türü zehirli yılanın zehrinin karaciğerde herhangi bir hasara neden olmadığını gözlemişlerdir. *Agkistrodon halys palas* türü zehirli yılanın zehri ile yapılan bir başka çalışmada sıçan karaciğerindeki fibrotik aktivite incelenmiş, bunun yanı sıra dokuda hepatoselüler hasarların meydana geldiği tespit edilmiştir (Chang ve diğ., 2005). Viperidae ailesine ait olan *Cerastes cerastes* türü zehirli yılanın zehrinin sıçan dokuları üzerine patolojik bulguları içeren bir diğer çalışmada, karaciğer dokusunda merkezi ven etrafında hiperemi, odaksal mononükleer lökosit inflamasyonu, portal alan etrafındaki sinüoitlerde kanlanma ve hepatosit nekrozu tespit edilmiştir (Hanafy ve diğ., 1999). Aznaurian ve Amiryan, (2006), tavşanlara verilen LD₅₀ değeri 0.35 mg/kg olan *Vipera raddei* zehrinin karaciğerde hepatosit dejenerasyonuna, nekroz oluşumuna, inflamasyona, fibrosise ve kan dolaşımındaki bozulmaya, neden olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada her üç uygulama grubuna ait sıçanların karaciğer dokularında sinüoitlerde kanlanma ve hepatoselüler dejenerasyona rastlanmış olmakla birlikte, yapılan önceki çalışmalardan farklı olarak hücre infiltrasyonu, yangı ve nekroz gözlenmemiştir.

Yılan ısırma vakalarında zehrin genellikle hayvan tarafından kas içine verilmesi nedeniyle, yılan zehirlerinin toksik etkilerinin araştırılmasında özellikle kas dokudaki histopatolojik değerlendirmelere önem verilmektedir. Ali ve diğ. (2000) *Hydrophis cyanocinctus* türü deniz yılanı ile yaptıkları çalışmada, zehrin miyotoksik etkisini incelemişler ve miyonekroz oluşumu ile hücre infiltrasyonu tespit etmişlerdir. *Philodryas patagoniensis* türü yarı zehirli yılanın, zehrinin etkisi albino fareler üzerinde incelenmiştir. 1 saatlik uygulama grubuna ait gastrocnemus kasında hemoraji ve miyonekroza rastlanmış, 3 saatlik uygulama grubunda bu bulgulara ilave olarak yoğun infiltrasyon görülmüş ve 24 saatlik uygulama grubunda ise tüm bu bulguların arttığı belirtilmiştir (Acosta ve diğ., 2003). Aynı şekilde Tu ve diğ. (1969) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada *Vipera russelli siamensis* türü zehirli yılanın zehrinin kas dokuda hemorajiye neden olmamasına karşılık miyonekroz oluşturduğu, *Vipera apis* türü zehirli yılanın zehrinin ise kas dokuda hem hemoraji hem de miyonekroza neden olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışma içerisinde *Bitis gabonica* ve *Bitis nasicornis* türü zehirli yılanların zehirlerinin kas dokuda hemorojiye neden olduğu ancak miyonekroz oluşumuna rastlanmadığı, *Bitis arietans* türü zehirli yılanın zehrinin ise kas dokuda hem hemoraji hem de miyonekroz oluşumuna neden olduğunu bulmuşlardır. Teibler ve diğ., (1999) *Bothrops alternatus* türü zehirli yılanın zehrinin miyofibrillerde nekroza, infiltrasyona ve hemorajiye yol açtığını göstermişlerdir. Bu çalışmalara benzer olarak, yapılan bu çalışmaya ait kas dokularında zehir enjekte edilen bölge ve etrafında hemorji tespit edilmiş ve dokuda mix karakterli hücre infiltrasyonu oluşmuştur. Her üç uygulama grubunda da miyonekroz oluşumu tespit edilmiştir. Uygulama gruplarını birbirleri ile karşılaştırdığımızda bu bulgular 1 saatlik uygulama grubunda çok yoğun değil iken, 3 saatlik uygulama grubunda etkilerin arttığı, 6 saatlik uygulama grubunda bu olayların daha şiddetli bir hal aldığı gözlenmiştir. Ayrıca 1 saatlik uygulama grubunda görülmeyen 3 saatlik grupta başlayan ve 6 saatlik uygulama grubunda şiddetli bir hal alan miyofibril içi inküzyonları bulunmuştur. Bazı araştırmacılar yılan zehri içerisinde yer alan proteolitik enzimlerin kas dokusunda hemoraji ve nekroza neden olduğunu belirtmişlerdir (Flowers, 1963; Goucher ve Flowers, 1964).

Ülkemizde yılan ısırma vakalarına sıklıkla rastlanıyor olmasına rağmen, yapılan çalışmalar çoğunlukla yılanların sistematığıne ve biyolojisine dayanmaktadır.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar yılan zehirlerinin yapılarını ortaya koymaya yöneliktir. Ancak yılan zehirlerinin organizmada meydana getirdiği patolojik etkilerin ortaya konulduğu herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu anlamda çalışmamızın bu tip araştırmalara öncülük etmesi bakımından önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Yılan zehirlerinin yapılarının bilinmesi, etki mekanizmalarının ortaya konulması ve bunlara karşı panzehirin üretilmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmada da görüldüğü gibi **V. xanthina** zehri değişik dokularda önemli pek çok patolojik etkiye yol açmaktadır. Bu etkilerin zehrin enjeksiyonundan kısa bir süre sonra ortaya çıkması dolayısıyla, yılan ısırma vakalarında kişiye en kısa sürede tedavinin uygulanması bu etkilerden korunmak için son derece önemlidir. Bu çalışmanın yılan zehirlerinin etki şekilleri ve bunlara karşı geliştirilecek tedavi yöntemlerine ışık tutacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Acosta O., Levia L.C., Peichoto M.E., Marunak S. Teibler P. ve Rey L., 2003. Hemorrhagic Activity of the Duvernoy's Gland Secretion of the Xenodontine Colubrid *Philodryas patagoniesis* From the North-East Region of Argentiona. *Toxicon*, 41: 1007-1012.
- Afsar, M. 2006. Sulatandağları'nın Herpetofaunası. Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Dokora Tezi). Manisa, TR.
- Ali S.A, Alam J.M., Abbasi A., Zaidia Z.H, Stoeva S. Ve Voelter W., 2000. Sea Sanke *Hydrophis cyanocincus* Venom. II. Histopathological Changes, Induded by a Myotoxic phospholipase A₂ (PLA₂-H1). *Toxicon*, 38. 687-705.
- Anonim, 2006. Akşehir-Eber Gölleri Sulak Alan Yönetim Planı Alt Projesi 1. Gelişme Raporu. . Çınar Mühendislik ve Proje Hizmetleri Ltd. Şti.
- Anonim, 2007. Ağı Dağı ve Civarı Flora Envanteri 1. Gelişme Raporu. SRK Danışmanlık ve Ltd. Şti.
- Arıkan H., Kumlutaş Y., Türkozan. Ve Baran İ., 2003. Electrophoretic Patternes of Some Viper Venoms From Turkey. *Turk. J. Zool.*, 27: 239-242.
- Arıkan H., Göçmen B., Mermer A. ve Bahar H., 2005. An Electrophoretic Comparison of the Venoms of a Colubrid and Various Viperid Snakes from Turkey and Cyprus, with Some Taxonomic and Phylogenetic Implications. *Zootaxa*, 1038: 1-10.
- Arıkan H., Keskin N.A., Çevik İ.E. ve Ilgaz Ç., 2006. Age-dependet Variations in the Venom Proteins of *Vipera xanthina* (Gray, 1849) (Ophidia: Viperidae). *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 30 (2): 163-165.
- Atalay İ., 1977, Sultandağları ile Akşehir ve Eber Havzalarının Strüktürel, Jeomorfolojik ve Toprak Erozyonu etüdü. Ankara Üniversitesi yayınları Araştırma serisi no. 75, Erzurum, TR.
- Atalay İ. 2002, Türkiye'nin Ekolojik Bölgeleri. Orman Bakanlığı Yayınları No: 163, Meta Basımevi, Bornova, İzmir. 1-266.

- Aznaurian V.A. ve Amiryran S. V., 2006. Histopatological Changes Induced by the Venom of the Snake *Vipera raddei* (Armenian adder). *Toxicon*, 47: 141-143.
- Balija M. L., Vrdoljak, A., Habjanec, L., Dojnovic, B., Halassy, B., Vranesic, B. ve Tomasic, J., 2005. The Variability of *Vipera ammodytes ammodytes* Venom from Croatia-Biochemical Properties and Biological activity. *Comparative Biochemistry and Physiology*. 140: 257-263.
- Baran İ., 1976. *Türkiye Yılanlarının Taksonomik Revizyonu ve Coğrafi Dağılımları*. Tübitak Yayınları, Ankara. No:309, TBAG Seri No: 9. 177 s.
- Baran İ. 1977 (b). Türkiye'den Toplanmış Bazı Yılan Türlerinin Taksonomisi I. II. *Doğa Bilim Dergisi*, Ser. A, 1. 100105, 169-173.
- Baran İ. ve Atatür M. K., 1998. *Türkiye Herpetofaunası*. T. C. Çevre Bakanlığı, Ankara. 1-213 s.
- Baran İ., 2005. *Türkiye Amfibi ve Sürüngenleri*. TÜBİTAK Popüler Bilim Kitapları, 1-165.
- Başoğlu M. ve Baran İ., 1977. *Türkiye Sürüngenleri Kısım II. Yılanlar* (1th ed.). Ege Üniv. Fen Fak. Kitaplar Serisi, 81. İzmir. 1-218s.
- Bilgili A. ve Eraslan G., 1999. Yılan Zehirleri: II. Zehirsiz Bileşikler. *F. Ü. Sağlık Bil. Der.*, 13 (3): 421-430.
- Bjarnason J. B. ve Fox J. E. 1988-1989. Hemorrhagic Toxins from Snake Venoms. *J. Toxicol. –Toxin Reviews*. 7 (2) : 121-209.
- Bodenheimer F. S., 1944. Introduction into the Knowledge of the Amphibia and Reptilia of Turkey. *İstanbul Üniv. Fen Fak. Mecm.*, Ser. B, 9. 1-78.
- Chang P., Hung D.Y., A. Siebert G. A., Bridle K. ve Roberts M. S., 2005. Therapeutic Effects and Possible Mechanisms of a Snake Venom Preparation in the Fibrotic Rat Liver. *Digestive Diseases and Sciences*, 50 (4): 745-752.

- Cihan D., 2007. Akşehir-Eber Kapalı Havzası'nın Herpetofaunası. Çanakkale Onseki Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi). Çanakkale, TR.
- Flowers H.H., 1963. The Effects of X-Irradiation on the Biological Activity of Cottonmount Macassin (*Ancistrodon piscivorus*) Venom. *Toxicon*, 1: 131.
- Fatehi-Hassanabad Z. ve Fathei M., 2004. Characterisation of Some Pharmacological effects of the Venom from *Vipera lebetina*. *Toxicon*, 43: 385-391.
- Goucher C.R. ve Flowers H.H., 1964. The Chemical Modification of Necrogenic and Proteolytic Activities of Venom and the Use of EDTA to Produce *Ancistrodon piscivorus*, a Venom Toxoid. *Toxicon* 2: 139.
- Hanafy M.S., Rahmy N.A. ve Abd El Khalek M.M., 1999. The Dielectric Properties of Neutron Irradiated Snake Venom and Its Pathological Impact. *Phys. Med. Biol.* 44: 2343-2366.
- Iddon D., Theakston R.D.G. ve Ownby L., 1987. A Study of the Pathogenesis of Local Skin Necrosis Incuded by *Naja nigricollis* (Spitting Cobra) venom Using Simple Histological Staining Technioques. *Toxicon*, 25 (6): 665-672.
- Jimenez N., Escalente T., Gutierrez J.M. ve Rucavado A., 2008. Skin Pathology Induced by Snake Venom Metalloproteinase: Acute Damage Revascularization, and Re-epithelization in a Mouse Ear Model. *Journal of Investigative Dermatology*, 118: 1-8.
- Kaya S., 2005. Çanakkale İli ve Civarının Herpetofaunası. Çanakkale Onseki Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi). Çanakkale, TR.
- Leonardi A., Gubensek F. ve Krizaj I., 2001. Purification and Characterisation of Two Hemorrhagic Metalloproteinases from the Venom of the Long-Nosed Viper, *Vipera ammodytes ammodytes*. *Toxicon*, 40: 55-62.
- Lu, Q., Clemetson, J. M. ve Clemetson, K. J. 2005. Snake Venoms and Hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 3: 1791-1799.
- Mackessy S.P., 2002. Biochemistry and Pharmacology of Colubrid Snake Venoms. *J. Toxicol.-Toxin Reviews*, 21(1&2): 43-83.

- McManus J.F.A. ve Mowry R.W., 1964. *Staining Methods Histologic and Histochemical* (1th ed.). A Hoeber International Reprint. London & Tokyo 423p.
- Mertens V. R. 1952. Amphibien und Reptilien aus der Türkei. *İstanbul Üniv. Fen Fak. Mecm.*, Ser. B, 17: 41-75.
- Nilson G. ve Andren C. 1984. Systematics of the *Vipera xanthina* complex (Reptilia, Viperidae) II. An Overlooked Viper within the *xanthina* Species-Group in Iran. *Bonn. Zool. Beitr.* 35 (1/3): 175-184.
- Nilson G. ve Andren C. 1985. Systematics of the *Vipera xanthina* complex (Reptilia, Viperidae) III. Taxonomic status of the Bulgar Daglı viper in south Turkey. *J. Herpetol.* 19: 276-283.
- Nilson G., Andren C. ve Flördh B. 1990. *Vipera albizona*, a new mountain viper from central Turkey, with comments on isolating effects of the Anatolian “Diagonal”. *Amphibia-Reptilia, E. J. Brill*, 11: 285-294.
- Okur M.İ., Yıldırım A.M. ve Köse R., 2001. Türkiye’deki Zehirli Yılan Isırmaları ve Tedavisi. *T. Klim. Tıp Blimleri*, 21: 528-532
- Rosenberg H.I., Kinamon S., Kochva. ve Bdolah A., 1992. The Secretion of Duvernoy’s Gland of *Malpolon monspessulanus* Induces Haemorrhage in the Lungs of Mice. *Toxicon*, 30 (8): 920-924.
- Rucavado A., Nunez J. ve Gutierrez J.M., 1998. Blister Formation and Skin Damage Induced by BaP1, a Haemorrhagic Metalloproteinase from the Venom of the Snake *Bohtorpus asper*. *Int. J. Exp. Path.* 79: 245-254.
- Samejima Y., Aoki-Tomomatsu Y., Yanagisawa M. ve Mebs D., 1997. Amino Acid Sequence of Two Neurotoxins from the Venom of the Egyptian Black Snake (*Walterinnesia aegyptia*). *Toxicon*, 35 (2): 151-157.
- Samel M., Subbi J., Siigur J. ve Siigur E., 2002. Biochemical Characterization of Fibrinolytic Serine Proteinases from *Vipera lebetina* Snake Venom. *Toxicon*, 40: 51-54.

- Schätti, B., Baran, İ. ve Sigg, H. 1991. Rediscovery of the Bolkar viper. morphological variation and systematic implications on the *Vipera xanthina* complex. *Amphibia-Reptilia*, 12: 305-327.
- Tan N-H. ve Ponnudurai G., 1990. A Comparative Study of the Biological Properties of Venoms from Snakes of the Genus *Vipera* (True Adders). *Comp. Biochem. Physiol.* 96B (4): 683-688.
- Teibler P., Acosta P.O., Silvana M., Raquel .R., Patricia K., Negrette S.M. ve Mussart C.N., 1999. Lesiones Localesy Sistemicas Inducidas por Veneno de *Bothrops alternatus* (vibora de la cruz) de Argentina. *Acta. Toxicol.Argent.*, 7 (1): 7-10
- Tu A.T., Homma M. ve Hong B-S., 1969. Hemorrhagic, Myonecrotic, Thrombotic and Proteolytic Activities of viper Venoms. *Toxicon*, 6: 175-178.
- Weinstein S.A. ve Kardong K.V., 1994. Properties of Duvernoy's Secretions from Opisthoglyphous and Aglyphous Colubrid Snakes. *Toxicon*, 32 (10): 1161-1185.
- Werner F., 1898. Über einige neuen Reptilian und einen neuen Frousch aus dem cilicischen Taurus. *Zool. Anz.* 21: 217-223.
- Werner F., 1914. Zur Herpetologie der Türkei. *Zool. Anz.* 43: 497-499.

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

| | |
|--|----|
| Tablo 3.1. Örnekleme yapılan bölgelerden alınan GPS ve yükselti değerleri | 17 |
| Tablo 3.2. Zehir alınımı zamanları ve alınan zehir miktarları | 20 |
| Tablo 4.1. <i>Vipera xanthina</i> örneklerine ait bazı pholidosis özellikleri ile vücut ölçümleri | 24 |
| Tablo 4.2. Deri dokusunda gözlenen histopatolojik değişimler | 28 |
| Tablo 4.3. Karaciğer dokusunda gözlenen histopatolojik değişiklikler | 34 |
| Tablo 4.4. Kas dokusunda gözlenen histopatolojik değişiklikler | 41 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

| | |
|--|----|
| Şekil 2.1. Afyon (Dereçine) bölgesinden örneklerin yakalandığı lokalite | 12 |
| Şekil 2.2. Çanakkale (Ağı Dağı) bölgesinden örnekğinin yakalandığı lokalite..... | 15 |
| Şekil 3.1. <i>Vipera xanthina</i> 'da başa ait ölçüm yerleri, pul ve plaklar | 19 |
| Şekil 3.2. <i>Vipera xanthina</i> 'da rostrum ve kuyruk | 19 |
| Şekil 3.3. <i>Vipera xanthina</i> 'dan zehir alınımı | 22 |
| Şekil 3.4. <i>Vipera xanthina</i> zehrinin sıçan gastrocnemus kasına enjeksiyonu | 22 |
| Şekil 4.1. <i>Vipera xanthina</i> örneği | 26 |
| Şekil 4.2. Kontrol 1 grubu deri kesiti | 27 |
| Şekil 4.3. Kontrol 2 grubu deri kesiti | 30 |
| Şekil 4.4. 1 saatlik uygulama grubu deri kesiti | 30 |
| Şekil 4.5. 1 saatlik uygulama grubu deri kesiti | 31 |
| Şekil 4.6. 3 saatlik uygulama grubu deri kesiti | 31 |
| Şekil 4.7. 6 saatlik uygulama grubu deri kesiti | 32 |
| Şekil 4.8. 1,3 ve 6 saatlik uygulama gruplarının derinin hipodermisi | 32 |
| Şekil 4.9. 1, 3 ve 6 saatlik uygulama gruplarında derinin hipodermisi | 33 |
| Şekil 4.10. Kontrol 1 grubu karaciğer dokusu | 35 |
| Şekil 4.11 Kontrol1 grubu karaciğer dokusu | 35 |
| Şekil 4.12. Kontrol 2 grubu karaciğer dokusu | 36 |
| Şekil 4.13. Kontrol 2 grubu karaciğer dokusu | 36 |
| Şekil 4.14. 1 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusu | 37 |
| Şekil 4.15. 1 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusu | 37 |
| Şekil 4.16. 3 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusu | 38 |
| Şekil 4.17. 3 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusu | 38 |

| | |
|--|----|
| Şekil 4.18. 6 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusu | 39 |
| Şekil 4.19. 6 saatlik uygulama grubu karaciğer dokusu | 39 |
| Şekil 4.20. Kontrol 1 Kas 1 dokusu enine kesiti | 42 |
| Şekil 4.21. Kontrol 2 grubu Kas 1 dokusu enine kesiti | 42 |
| Şekil 4.22. 1 saat uygulama grubu Kas 1 enine kesiti | 43 |
| Şekil 4.23. 3 saat uygulama grubu Kas 1 enine kesiti | 43 |
| Şekil 4.24. 6 saat uygulama grubu Kas 1 enine kesiti | 44 |
| Şekil 4.25. Kontrol 1 grubunda Kas 1 boyuna kesit | 44 |
| Şekil 4.26. Kontrol 1 grubunda Kas 1 boyuna kesit | 45 |
| Şekil 4.27. 1 saatlik uygulama grubu Kas 1 enine kesiti | 45 |
| Şekil 4.28. 3 saatlik uygulama grubu Kas 1 enine kesiti | 46 |
| Şekil 4.29. 6 saatlik uygulama grubu Kas 1 enine kesiti | 46 |
| Şekil 4.30. 3 saatlik uygulama grubu | 47 |
| Şekil 4.31. 6 saatlik uygulama grubu | 47 |

YAŞAM ÖYKÜŐÜ

Adı Soyadı: Hüseyin TOPYILDIZ

Doğum Yeri: Fatih – İSTANBUL

Doğum Tarihi: 21.11.1983

Medeni Hali: Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise: 1997-2000 Üsküdar Burhan Felek Lisesi

Lisans: 2001-2005 Ç.O.M.Ü. Fen-Edebiyat Fak. Biyoloji Bölümü

Yabancı Dil: İngilizce