

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**DUKTUS KOLEDOKUSLARI KISMİ LİGATÜRE EDİLMİŞ
KÖPEKLERLE NORMAL KÖPEKLERDE
DENEYSEL HEKZAKLOROFEN ZEHİRLENMESİNDE
PATOLOJİK BULGULAR**

118805

DOKTORA TEZİ

118805

Hazırlayan
Ertan ORUÇ

Danışman
Prof. Dr. M. Kemal ÇİFTÇİ

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

KONYA-2002

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PATOLOJİ (VET) ANABİLİM DALI

**DUKTUS KOLEDEKUSLARI KISMİ LİGATÜRE EDİLMİŞ
KÖPEKLERLE NORMAL KÖPEKLERDE
DENEYSEL HEKZAKLOROFEN ZEHİRLENMESİNDE
PATOLOJİK BULGULAR**

DOKTORA TEZİ

Hazırlayan
Ertan ORUÇ

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 19.02.2002 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında *oy birliği* ile kabul edilmiştir (SBE Yönetim Kurulu Karar tarih ve No :)

Tez Jürisi

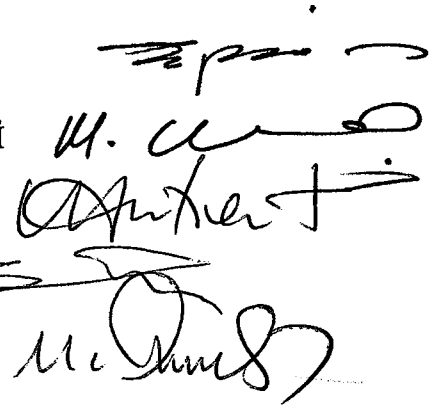
Jüri Başkanı Prof.Dr. Şenay BERKİN

Danışman: Prof.Dr. M. Kemal ÇİFTÇİ

Üye: Prof. Dr. Hüda verdi ERER

Üye: Prof. Dr. Metin M. KIRAN

Üye: Prof. Dr. Mahmut OK



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR BİLGİ	2-12
2.1. Hekzaklorofenin Kimyasal Yapısı	2-3
2.2. Hekzaklorofenin Kullanım Alanları	3-4
2.3. Hekzaklorofenle Zehirlenme Şekilleri	4-7
2.4. Hekzaklorofenin Etki Mekanizması	7-9
2.5. Klinik ve Makroskobik Bulgular	9-10
2.6. Mikroskobik Bulgular	11-12
3. MATERYAL METOT	13-15
4. BULGULAR	16-45
4.1. Klinik Bulgular	16-18
4.2. Nekropsi Bulguları	19-22
4.3. Mikroskobik Bulgular	23-32
4.4. Resimler	33-45
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	46-56
6. ÖZET	57-58
7. SUMMARY	59-60
8. KAYNAKLAR	61-65
9. ÖZGEÇMİŞ	66
10. TEŞEKKÜR	67

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Bazı hayvan türlerinde heksaklorofenin akut oral LD₅₀ değerleri.

Tablo 3.1: Gruplara göre hayvanların canlı ağırlıkları, içirilen ilaç miktarı ve ölen hayvanların denemeden kaç saat sonra öldükleri.

Tablo 4.1: Heksaklorofen içirilen köpeklerde gruplara göre klinik bulgular.

Tablo.4.2: Gruplara göre karaciğerde tesbit edilen makroskopik bulgular.

Tablo 4.3: Gruplara göre MSS'de tesbit edilen makroskopik bulgular.

Tablo 4.4: Karaciğerde tesbit edilen mikroskopik bulguların gruplara göre dağılımı.

Tablo 4.5: MSS'de tesbit edilen mikroskopik bulguların gruplara göre dağılımı.



1. GİRİŞ

Hekzaklorofen preparatları günümüzde hala, hem veteriner hem de beşeri hekimlik sahasında kullanılmaktadır. Veteriner hekimliği sahasında antiparaziter olarak ruminantların fasiyolazisine ve kanatlı sestodlarına karşı kullanılan ilaç, beşeri hekimlikte antibakteriyel ve antifungal özelliğinden dolayı çeşitli bakteri ve mantar enfeksiyonlarının tedavisinde, cerrahide ise antiseptik etkisinden dolayı dezenfeksiyon işlemlerinde tercih edilmektedir.

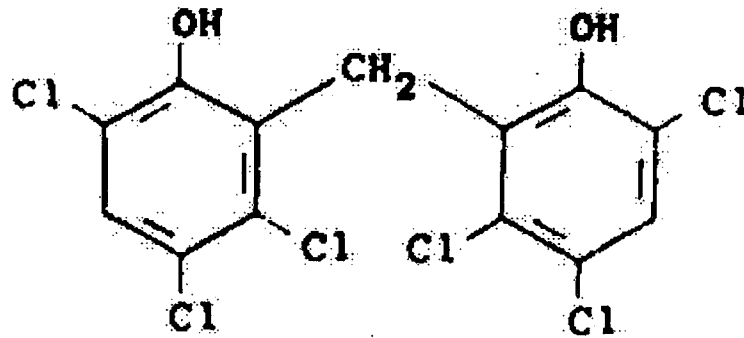
Birçok alanda kullanılmasına karşın hekzaklorofenin terapötik indeksi oldukça dardır. Bu özellikleri dolayısı ile zaman zaman toksikasyonlara sebep olmaktadır. Saha uygulamalarında, hekzaklorofenin normal dozlarda uygulandığında bile bazen sebebi açıklanamayan toksikasyonlara hatta ölümlere yol açtığı kaydedilmektedir (Ceylan 1980). Tedavi dozundaki hekzaklorofen uygulamalarında karşılaşılan toksikasyonların ve ani ölümlerin en önemli nedeninin, safra kanalı tıkanıklıkları olabileceği ileri sürülmektedir (Kimbrough 1971b). Bu çalışma, köpeklerde duktus koledokusun kısmi ligatüre edilmesiyle oluşturulan safra kanalı tıkanıklıklarının hekzaklorofenin toksisitesi üzerine etkisinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

2. LİTERATÜR BİLGİ

Toksik bir maddenin etkisi ile vücudun tamamı veya bir kısmında fizyolojik faaliyetlerin bozulması *zehirlenme* olarak tanımlanır. Zehirlenme olaylarında oluşan bozukluklar, zehirin vücuttan atılması sonucu normale dönebildiği gibi, irreverzibl lezyonlar ya da ölümle sonuçlanan olaylar her zaman görülebilir. Zehirli maddeler kaynaklarına, fiziksel-kimyasal özelliklerine, analizlerinde kullanılan ayırma yöntemlerindeki davranışlarına ve vücuttaki etkilerine göre sınıflandırılabilirler. Zehirlenme olaylarında, alınan maddenin miktarına, vücuda giriş şekli ve zehirlenme belirtilerinin ortaya çıkma süresine göre değişen klinik ve patolojik değişiklikler şekillenir (Kaya ve ark. 1998). Bazı zehirli maddeler, yerel ya da sistemik etkilerin yanısıra karsinojenik ve mutajenik etkili de olabilir(Thorpe 1967, Gaines ve ark. 1971).

2.1 Hekzaklorofenin Kimyasal Yapısı

Yapısında 6 klor atomu bulunan ve iki fenollü bir madde olan hekzaklorofenin kimyasal yapısı *2, 2' methylenebis (3,4,6-trichlorophenol)* şeklinde olup, 2 adet 2,4,5-trichlorophenol molekülünün sülfürik asit ya da başka bir güçlü katalizör varlığında formaldehitte yoğunlaşması ile elde edilir (Gluck 1973, Budavari ve ark. 1989). Hekzaklorofenin kimyasal formülü ise şu şekilde gösterilmektedir (Budavari ve ark. 1989).



Şekil 2. 1. Hekzaklorofenin kimyasal formülü (Budavari ve ark. 1989).

Beyaz bir toz şeklinde olan ve suda çözünmeyen heksaklorofen, alkol, aseton, eter, kloroform, gliserin ve mineral yağlar ile propilen glikol ve polietilen glikol gibi alifatik organik solventlerde çok kolay çözünen bir maddedir. Kokusuz ya da hafif kokulu olup benzende kristalize olur (Gluck 1973, Weiss ve ark.1973, Booth ve Mc Donalds 1988, Kaya ve ark. 1998). Heksaklorofen 1939 yılında New Jersey'de Gump tarafından geliştirilmiş ve 1941 yılında patenti alınmıştır (Kimbrough 1971b, Bouyer ve ark. 1982). Bu tarihten sonra veteriner ve beşeri hekimlikte fazlaca kullanılmaya başlanmıştır.

2.2 Heksaklorofenin Kullanım Alanları

Bakterisit etkisinden dolayı cerrahide antiseptik amaçlı olarak kullanılan heksaklorofen beşeri hekimlikte deri enfeksiyonlarının kontrolünde, bakteri, mantar ve helmint mücadelesinde kullanılmıştır. Uzun yıllar yenidoğan bebeklerin banyosunda kullanılan heksaklorofen (Koppelman 1973)'in Gram pozitif bakterilere karşı etkisi güçlü iken, Gram negatiflere karşı zayıftır (Gibson, 1969). Gibson (1969), % 3'lük heksaklorofen solüsyonunun 8-16 dakika içerisinde *Staphylococcus* ssp.'leri tahrip ettiğini ve deri dezenfeksiyonu için % 3 heksaklorofen içeren deterjanların kullanılabileceğini bildirmiştir. Heksaklorofen katı/sıvı sabun veya deterjanla karıştırıldığında etkinliğini koruması hatta daha etkili olması sebebiyle, vücut temizliği ve antisepsisinde kullanılan bir çok maddenin yapısına girer. Koruyucu amaçlı olarak sabun, bebek pudraları, diş macunu, traş losyonu ve deodorant gibi farmasötik preparatlara katılmaktadır (Bosman ve ark.1961, Gibson 1969, Şanlı ve Kaya 1994, Summers ve ark. 1995). 1971 yılında dünyada 2500 ton heksaklorofen üretilmiş ve yaklaşık 1500 ürüne katılmıştır (Bouyer 1982). Sabunun alkaliliği, suda sulu çözelti halindeki heksaklorofeni korumaya yeterli olduğundan operasyon öncesi el ve aletlerin asepsisi için katı ve sıvı sabunlara, deterjan kremlere ya da diğer taşıyıcı maddelere % 1-3 oranlarında katılmaktadır. Heksaklorofen, *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica* gibi trematodlar ile

kanatlıların *Railletina cesticillus* ve diğer hayvanlardaki *moniezia* türlerine karşı etkili bir antiparaziter ilaçtır. Bu nedenle veteriner hekimlikte hegzaklorofen preparatları, ruminantlardaki *Fasciola* enfeksiyonlarına ve bazı kanatlı sestotlarına karşı tercih edilmektedir (Bosman ve ark.1961, Kaya ve ark.1998, Şanlı 1998). İlacın Çin'de, insanlarda bir karaciğer paraziti olan *Clonorchis sinensis* tedavisinde kullanıldığı rapor edilmiştir (Bouyer 1982). Hekzaklorofenin ruminantlar için tedavi dozunun oral yolla 10-15 mg/kg, kanatlılarda ise 32-44 mg/kg olduğu ve karaciğer hasarı bulunan hayvanlarda dozun yarıya indirilerek tekrarlayan dozlarda kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Şanlı ve Kaya, 1994). Diğer kelebek ilaçlarında olduğu gibi hegzaklorofen de karaciğerin parankim dokusunda bulunan 8 haftalıktan küçük, olgunlaşmamış kelebeklere karşı etkili değildir. Anılan kelebekler bu dönemde kanla gömülüdürler. İlacın etkinliği kandan çok safranın varlığına bağlıdır. Bu durum ilacın kanda kısmen proteinlere bağlanması ve böylece parazitlerin daha düşük yoğunluktaki ilaca maruz kalmaları ile açıklanmaktadır(Kaya ve ark. 1998).

Hekzaklorofen uygulandıktan sonra deri üzerinde ince bir tabaka halinde kalmasından dolayı, deri antiseptiği olarak da kullanılmaktadır (Koppelman 1973, Booth ve Mc Donalds 1988). Beşeri ve veteriner hekimliği sahasında kullanılan hegzaklorofen preparatları arasında, *Bilevon*, *Dermadex*, *Exofene*, *Gamophene*, *Hexosan*, *pHisohex*, *Surgi-Cen*, *Surophene*, *Hekzamizol*, *Hexovon-N*, *İlterizan* ve *Oxan* gibi preparatlar yer almaktadır (Shuman ve ark. 1974, Budavari ve ark. 1989, Şanlı 1998). Hekzaklorofen ayrıca zirai mücadelede toprak ve bitkilerde fungusid, bakterisid ve akarısit olarak da kullanılmaktadır (Kimbrough 1971b, Booth ve Mc Donalds 1988).

2.3. Hekzaklorofenle Zehirlenme Şekilleri

İnsan ve hayvanlar çeşitli yollarla hegzaklorofenle ilgili zehirlenmelere maruz kalırlar. Kedi ve köpekler, hegzaklorofen içeren sabun ve şampuanla yıkama sırasında ya da

bu ürünlerle bulaşık gıdaların yenmesi ile zehirlenebilirler. Dermatitisler, paraziter enfeksiyonlar gibi bazı hastalıkların tedavileri sırasında hegzaklorofen uygulamalarına bağlı olarak zehirlenme vakaları tesbit edilmiştir. Finnie ve Abbot (1978) akut dermatitisli, 3 haftalık bir yavru köpeğe, tedavi amacıyla günde 1 kez, 7 gün boyunca, % 3'lük hegzaklorofen uyguladıklarını ancak 7. günün sonunda köpekte baş, kuyruk ve gövdede kas tremorları tesbit ettiklerini, tremorların ayakta iken arttığını, yatma anında ise azaldığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu durumu hegzaklorofenin toksik etkisine bağlamış ve tedavi denemeleri sonuç vermeyince hayvanın ötenazisine karar verdiklerini bildirmişlerdir.

Popenga ve ark.(1990) pustuler dermatitisli, 5 haftalık bir köpeğin hegzaklorofen emülsiyonu ile tedavisi sırasında, hayvanda kas tremorları ve nörolojik bulgular gözlemişlerdir. Klinik ve histopatolojik bulguların hegzaklorofen zehirlenmesi ile ilgili olduğunu kaydetmişlerdir.

Thompson ve ark.(1987) 4 haftalık bir kedide, topikal hegzaklorofen uygulamasının 2. gününde sallanma, letarji ve kardiyovasküler kollaps görüp, hayvanın ötenazisine karar verildiğini, histopatolojik incelemelerde ise, beyin dokusunda status spongiosis ve karaciğerde yağlanma ile ilgili bulgulara rastlandığını bildirmişlerdir.

Hem bebeklerde hem de yetişkin insanlarda hegzaklorofen zehirlenmelerine ilişkin raporlara sıkça rastlanmaktadır. Virgillo (1966) hegzaklorofenli sabunla yıkanan bir bebekte kol, bacak ve yüz kaslarında titremeler, hafif konvulziyon, nistagmus, yeşil-siyah renkli ishal gözlendiğini, bir hafta sonra ise parmak, el ve omuzda titremelerin devam ettiğini, belirtilerin giderek azaldığını ve 6. ayda bebeğin normal sağlığına kavuştuğunu bildirmiştir. Shuman ve ark. (1974) % 3'lük hegzaklorofen içeren sabunlarla banyo edilen çocukların, beyin kökündeki retiküler formasyon bölgesinde vakuoler ensefalopati şekillendiğini ve vakuoler ensefalopatinin görülme sıklığını hegzaklorofen konsantrasyonuna, vücut ağırlığına ve

yenidoğanlarda karaciğerin detoksifikasyon mekanizmasının henüz tam olarak gelişmemesine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Jack (1972) 1969-1971 yılları arasında çeşitli dönemlerde, polietilen kaplardan süt içirilen buzağılarda muskuler tremorlar, tetanik spazmlar ve ölümler olduğunu gözlemiş, yapılan incelemede bu kapların aynı zamanda, koyunlar için meme yıkama amacıyla % 9.6'lık hegzaklorofen solusyonu hazırlanmasında da kullanıldığını rapor etmiştir.

Selçuk Üniversitesi (S.Ü) Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşiv kayıtlarına göre, 1996 ve 2000 yıllarında iki ayrı vakada tedavi dozunda hegzaklorofen toksikasyonu ile karşılaşmıştır. Bu olayların ilki 1996 senesinde ortaya çıkmıştır. Bu tarihte paraziter enfestasyon tedavisi amacıyla bir dana sürüsüne hegzaklorofen içeren bir preparat normal dozunda içirildiği, ancak 5-6 gün sonra danalarda sallantılı yürüyüş ve kas tremorları sonrasında ölüm görülünce olayın adliyeye intikal ettiği kaydedilmiştir. SÜ Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılan histopatolojik incelemelerde, beyinde intramiyelik ödem, nöronlarda dejenerasyon ve nekroz görülerek olayın hegzaklorofen toksikasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. 2000 yılının mayıs ayında Konya ili, Cihanbeyli ilçesinin Ağabeyli Kasabasında, bir koyun sürüsünde MSS ile ilgili belirtiler ve ölümlerin görülmesi üzerine *listeriosis* şüphesi ile gelen hayvanların nekropsileri S.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapılmış, histopatolojik incelemelerde beyinde status spongiosis ve nöron nekrozlarının görülmesi üzerine durum hayvan sahibine bildirilmiş ve 10 gün önce sürüye hegzaklorofen içeren bir antiparaziter ilaç verildiği anlaşılmıştır. Bu tip olaylara çeşitli dönemlerde serbest veteriner hekimlik uygulamalarında rastlanmış ancak sebebi konusunda bir fikir belirtilmemiştir (Ceylan 1980). Ceylan (1980) bir veteriner hekimle yaptığı kişisel görüşmede, *Fasciola hepatica* ile infekte merinos koyunların tedavisinde kullanılan hegzaklorofenin 20 mg/kg dozda verilmesinden sonra, 12 hayvandan dördünde titreme, sallantılı yürüyüş, ark.a kısımda felç ve körlük görüldüğünü belirtmiştir.

Yine Ceylan (1980) 1972 senesinde Tokat ilinin amlıbel ilçesinde, 5 danaya hegzaklorofen etken maddeli *Distom* tabletten 2'ser adet iirtilmesinden sonra hayvanların toksikasyona maruz kalarak öldüklerini, 1978 senesinde ise Kayseri'nin Yahyalı ilçesinde, 91 tokluya yine hegzaklorofen etken maddeli *ovifen* tablet iirilmesinden sonra 20 tokluda ölüm, 19'unda da ağır zehirlenme vakalarının geliştiğini kaydetmiştir.

2.4 Hekzaklorofenin Etki Mekanizması

Ağızdan alınan hegzaklorofen sindirim kanalından iyi emilir ve büyük oranda safra ile, çok düşük bir miktarı ise üriner yolla atılır. İlaç ilk olarak portal vena aracılığıyla karaciğere gelir (Thorpe 1969, Kayaalp 1998). Hekzaklorofenin organizmaya alındıktan sonra karaciğer, beyin, böbrek ve daha az olarak da kalp hücrelerinde sitokrom oksidaz, laktat dehidrogenaz, suksinooksidaz ve adenzin trifosfataz gibi çeşitli enzimlerin inhibisyonuna yol açtığı belirtilmiştir (Mavier ve ark. 1976, Matsumura ve ark. 1997, Kinoshita ve ark. 2000). İlaç aynı zamanda enzim inhibisyonuna ilgili olarak, parankim hücrelerde oksidatif fosforilasyon mekanizmasını da kesintiye uğratar (Caldwell ve ark. 1972). Organizmada büyük moleküllerin katabolize edilmesi sırasında şekillenen redükte moleküllerin, elektron transport zincirinde oksidasyonu ile oluşan potansiyel enerji *oksidatif fosforilasyon*'la adenzintrifosfat (ATP)'a çevrilir (Jiro, 1992). Caldwell ve ark. (1972) subletal dozlarda hegzaklorofen içirdikleri ratlarda, ilaç içirildikten 12-15. saat sonra, oksidatif fosforilasyon üzerine maksimum etki yaptığını ve akut hegzaklorofen zehirlenmelerinde, oksidatif fosforilasyonun kesintiye uğramasının, primer biyokimyasal lezyon olduğunu bildirmişlerdir. Yine Caldwell ve ark. (1972) ile Gondolfi ve ark. (1974) klorofenollerle toksikasyon sonucu şekillenen ölümleri, oksidatif fosforilasyon mekanizmasının kesintiye uğraması sonucu oluşan hiperpireksinin kritik biyolojik sistemlerde yaptığı hasara bağlamışlardır. Mavier ve ark. (1976) da hücre membranına bağlı adenzin trifosfataz ve adenilatsiklaz enzimlerinin hegzaklorofenle inhibe edilmesiyle membran permeabilitesinde değişiklik oluştuğunu

kaydetmişlerdir. Thorpe (1969) hegzaklorofen etkisine bağlı olarak, karaciğerde periportal hepatositlerde adenozin trifosfataz ve suksinik dehidrogenaz aktivitelerinde azalma olduğunu bildirmiştir.

Hekzaklorofen merkezi sinir sisteminde (MSS), Na⁺ ve Cl⁻ iyon konsantrasyonunun, intraselüler artışına bağlı olarak intramiyelitik ödeme sebep olmaktadır (Adornato ve Lampert 1971, Matthieu ve ark. 1974, Lock 1976, Lokanatha ve ark. 1999). MSS'de beyin ödemi, sitotoksik etkinin yanısıra damarsal değişiklikler sonucu da şekillenir. Damarsal değişikliklerde (vazojenik ödem), kan-beyin bariyerindeki hasara bağlı olarak sıvı damarlardan beyin dokusuna geçer. Sitotoksik tipte ise kan-beyin bariyerinde hasar olmadan hücre içi Na⁺ ve Cl⁻ iyon konsantrasyonu artışına bağlı olarak hücre şişkinliği gelişir. Hekzaklorofen, sıvı birikimi sonucu, myelin kılıflarını intraperiyodik bölgelerinden ayırarak insan ve hayvanlarda sitotoksik beyin ödemine sebep olur (Adornato ve Lampert 1971, Kinoshita ve ark. 2000). Lock (1976) ratlarda intraperitoneal hegzaklorofen injeksiyonundan sonra beyin ve medulla spinaliste su, Na⁺ ve Cl⁻ miktarlarında artış tesbit ederken, K miktarında değişiklik olmadığını kaydetmiştir.

Scott ve ark. (1973) hegzaklorofen'in büyük çoğunluğunun karaciğerde glukuronitle konjuge edildikten sonra ilk 72 saatte ve arta kalan çok az bir kısmının da 5. güne kadar safra yolu ile herhangi bir değişikliğe uğramadan vücuttan atıldığını bildirmişlerdir.

Hekzaklorofenin dermal toksikasyonu daha zayıftır. Deriden çok az emilen ilaç daha çok deri üzerinde bir tabaka oluşturarak etki gösterir. Bu etki ilacın deriden fazla emilmeden, deriyi kaplaması ile ilgilidir (Kopelman 1973, Booth ve McDonalds 1988). Söz konusu özelliğinden dolayı da operasyon öncesi deri antiseptiği ve el dezenfeksiyonu için kullanılmaktadır. Hekzaklorofenin, derideki portantrelerden kolayca subkutan dokulara geçtiği ve bu gibi durumlarda deri yoluyla da toksik etki gösterdiği bildirilmektedir. (Lockhart 1972). Kopelman (1973) ratlarda ilacın dermal toksisitesinin ikinci derece yanıklarda 2,5 kat

daha fazla olduğunu kaydetmiştir. Kennedy ve ark. (1977) hegzaklorofenin plasenta aracılığı ile fötüsü da etkilediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, oral yolla 10 mg/kg dozda hegzaklorofen içirdikleri ratların plasenta, amnion sıvısı ve fötusta 0.5 saatten sonra hegzaklorofen tesbit ettiklerini kaydetmişlerdir.

Bazı hayvan türlerinde hegzaklorofenin oral LD₅₀'si Tablo 2. 1.de gösterilmiştir (Kimbrough 1976).

Tablo 2.1. Bazı hayvan türlerinde hegzaklorofenin akut oral LD₅₀ değerleri.

Hayvan türü	Doz, mg/kg
Erişkin erkek rat	66
Erişkin dişi rat	56
Fare	168
Genç köpek	15-30
Koyun	30-60
Sığır	40-60

2.5. Klinik ve Makroskobik Bulgular

Hegzaklorofen zehirlenmelerinde klinik olarak salivasyon, kusma, anoreksi, abdominal kramp, taşikardi, halsizlik, zayıflama, inkoordinasyon, titreme, tetanik spazm gibi klinik bulgular ve çoğunlukla ölüm gözlenir (Kimbrough 1971a, Lockhart 1973, Hall ve Reid 1974, Bouyer 1892). Makroskobik olarak ise; mukozal yüzeylerde hiperemi, karaciğer, safra kesesi, böbrek gibi organlarda ve meninkslerde kanama odakları ile karaciğerde yağlanma ve şiddetli toksikasyonlarda beyin ödemi görülebilir (Scott ve ark. 1973, Edds ve Simpson 1974, Unsüren ve ark. 1986, Summers ve ark. 1995).

Ünsüren ve ark.(1986) 19 adet köpeğe, 500'er mg hegzaklorofen içirdikten yaklaşık 16 saat sonra zehirlenme belirtilerinin gözlendiğini ve zehirlenen köpeklerde belli başlı klinik

bulguların halsizlik, konjuktiva ve mukozalarda hiperemi, gastroenterit, tetanik spazmlar, ataksi, tremor, nabız ve solunum sayısında artış, şiddetli salivasyon ve kusma olduğunu bildirmişlerdir. Edds ve Simpson (1974), genç köpeklerde hegzaklorofen zehirlenmesinde sallanma, titreme, alt çenenin düşmesi, çiğneme bozuklukları, bacaklarda konvulziyonlar, opistotonus ve ölüm şekillendiğini kaydetmişlerdir. Yirmibir koyuna farklı dozlarda hegzaklorofen içiren Hall ve Reid (1974), MSS'de, beyin ödemi ile birlikte karaciğerde yağlanma şekillendiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar beyin şişkinliğinin medulla oblongatada yaptığı hasara bağlı olarak solunum yetmezliği sonucu ölüm şekillendiğini kaydetmişlerdir. Popenga ve ark. (1990) da oral yolla hegzaklorofen verilen köpeklerde klinik olarak salivasyon, kusma, ishal ve kalp atışlarında yavaşlama ile MSS'de meninkslerde kanama ve serebral ödem şekillendiğini rapor etmişlerdir. Ağız yoluyla hegzaklorofen verilen domuzlarda da MSS'deki etkilenmelere bağlı olarak, titreme, tremorlar ve ölüm tesbit edilmiştir (Robinson ve ark. 1975).

Hegzaklorofen zehirlenmelerinde karaciğer ve böbrekte kanama odakları ile yine karaciğerde çeşitli derecede yağlanma görüldüğü kaydedilmektedir (Ward 1975, Bath 1978). Thorpe (1969) 50 mg/kg dozda hegzaklorofen içirdiği koyunlarda 4. günden sonra şiddetli periportal yağlanma tesbit etmiştir.

Kimmel ve ark. (1974) hegzaklorofenin nadiren de olsa teratojenik etki gösterebildiğini kaydetmişlerdir. Araştırmacılar, gebe ratlara, gebeliğin 7 ile 10. günleri arasında intravaginal yolla % 45, % 12 ve % 3 'lük hegzaklorofen süspansiyonu vermişler ve % 45'lik hegzaklorofen süspansiyonu içirilen ratlarda 20. günde abortla birlikte hidrosefalus, anoftalmi, gibi anomaliler şekillendiğini bildirmişlerdir.

2.6. Mikroskobik Bulgular

Hegzaklorofen zehirlenmesi ile ilgili histopatolojik lezyonlar öncelikle serebrum, serebellum, medulla spinalis, karaciğer ve böbrekte görülür (Shuman ve ark.1975,

Kimbrough 1976, Anderson ve ark. 1981, Jones ve Hunt 1983, Jubb ve ark.1985). Beyin, beyincik ve medulla spinalisin substansiya albasında intramiyelitik ödem ve status spongiosis gelişir (Powell ve ark. 1973, Trout 1973, Edds ve Simpson 1974, Hall ve Raid 1974). MSS'de görülen status spongiosis; rat (Gaines 1971, Kimmel 1974), kedi (Thompson 1987), köpek (Finnie ve Abbot 1978, Popenga ve ark.1990) koyun (Hall ve Raid 1974) domuz (Robinson ve ark. 1975) ve farelerde (Tripier ve ark. 1981) bildirilmiştir.

Gaines ve ark. (1971) ratlarda yaptıkları çalışmada, belirgin histopatolojik bulgu olarak MSS'de, özellikle de serebellumun substansiya albasında ödem ve vakuollerle karakterize status spongiosis şekillendiğini bildirmişlerdir. Edds ve Simpson (1974) ise, 15 mg/kg dozda heksaklorofen içirdikleri köpeklerde mikroskopik olarak; beyin, beyincik ve medulla spinalisin substansiya alba'sında ödem ve süngerimsi dejenerasyon şekillendiğini rapor etmiştir. Shuman ve ark. (1974), 1966-1972 yılları arasında nöropatoloji laboratuvarına gelen beyin materyallerinden 17'sinin heksaklorofenli dezenfektanlarla banyo yaptırılmış bebeklere ait olduğunu ve heksaklorofen zehirlenmesi ile ilgili olarak vakuoler ensefalopati şekillendiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, vakuollerin daha çok superior ve inferior cerebellar pedunculus ile beyin kökü gibi miyelinden zengin bölgelerde ortaya çıktığını, fakat miyelinden fakir ya da hiç miyelin bulunmayan pyramid kısmında vakuolasyona rastlamadıklarını kaydetmişlerdir. Anderson ve ark. (1981) normal doğum ağırlığından düşük ağırlıkta doğan bebeklerin, deri dezenfektanı olarak kullanılan %3'lük heksaklorofen solusyonuyla banyo yaptırılmalarından sonra spongiform miyelinopati sonucunda ölümlerin ortaya çıktığını ifade etmişlerdir. Gaines ve ark. (1971) deneysel amaçlı olarak heksaklorofen içirdikleri ratların beyinlerinin elektron mikroskopik incelemesinde substansiya albada miyelinli sinir aksonlarının sıvı akümüleşyonu ile basınç altında kalarak tahrip olduğunu, daha sonra da miyelin kılıfın genişlemesiyle sadece ince bir miyelin ve en dışta da sağlam beyin dokusuyla çevrili kistik boşluklar şeklindeki vakuoller şekillendiğini bildirmişlerdir.

Lockhart (1972) hegzaklorofen toksikasyonu sonucu oluşan vakuollerin 28. günden sonra azaldığını ancak 84. günden sonra az da olsa kalıcı olduklarını rapor etmiştir. Hall ve Reid (1974), koyunlara hegzaklorofen içirerek yaptıkları çalışmada histopatolojik olarak karaciğerde yağlanma ile MSS'de substansiya albada vakuolasyonların oluştuğunu ve bu vakuollerin myelin ödemine bağlı olarak şekillendiğini kaydetmişlerdir. Yine Reid ve Hall (1975), elektron mikroskopik incelemelerde koyunlarda hegzaklorofen zehirlenmesi sonucu, periportal ve midzonal bölgelerdeki hepatositlerde yağ birikiminin daha çok endoplazmik retikulum ve golgi aparatındaki bozukluklara bağlı olarak şekillendiğini bildirmişlerdir. Thorpe (1969) 4 gün üst üste hegzaklorofen içirdiği koyunlarda periportal ve midzonal bölgelerdeki hepatositlerde yağlanma tesbit ettiğini rapor etmiştir. Hegzaklorofen zehirlenmesine ilgili olarak karaciğer ve MSS'den başka böbreklerde de bazen kanama odakları, proksimal tubulus epitelinde dejenerasyon ve hyalini birikimlerin görülebileceği bildirilmektedir (Edds ve Simpson 1974, Carltoww ve Mc Gavin 1988).

Hegzaklorofen çok yüksek dozlarda testislerde de değişikliğe sebep olmaktadır. Buradaki lezyonlar daha çok tubulus seminiferus kontortus epitelinde dejenerasyon şeklindedir (James ve ark. 1980, Rodastits 1994). James ve ark. (1980), 9 hafta boyunca her gün ratlara 5, köpeklere ise 3 mg/kg gibi oldukça düşük dozda hegzaklorofen verdiklerini ve çalışma sonunda her iki türde de spermatogenezis'te belirgin bir değişiklik olmadığını kaydetmişlerdir. Thorpe (1967) ise, ratlara tek doz halinde 125 mg/kg hegzaklorofen uygulamış, 2 gün sonra spermatozoon sayısında azalmayla birlikte epitel dejenerasyonu ve spermatit orjinli dev hücrelerinin görüldüğünü bildirmiştir. Araştırmacı, 4 gün üst üste 40 mg/kg hegzaklorofen içirdiği koçlarda da ratlardaki gibi epitel dejenerasyonu ve spermatit orjinli dev hücrelerinin şekillendiğini bildirmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

Materyal

Çalışmada deney hayvanı olarak, 45-60 günlük 36 adet, karma ırklı genç köpek kullanıldı. Köpeklerin 16 tanesi dişi, 20 tanesi de erkekti. Denemede *heksaklorofen* toz (SIGMA Chemical Company, ürün kodu: H 4625) kullanıldı. Çalışmada oluşturulan gruplar, gruplara göre hayvanların canlı ağırlıkları, içirilen heksaklorofen miktarı ve ölen hayvanların denemeden kaç saat sonra öldükleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Gruplara göre hayvanların canlı ağırlıkları, içirilen ilaç miktarı ve ölen hayvanların denemeden kaç saat sonra öldükleri.

Hekzaklorofen dozu (mg/kg)	Alt gruplar	No	Canlı ağırlık (kg)	Toplam içirilen miktar (mg)	Ölüme kadar geçen süre (saat)
7,5	A1	1	4,5	33,75	*
		2	4	30	*
		3	4	30	*
	B1	1	4	30	*
		2	3,5	26,25	*
		3	4	30	*
15	A2	1	3	45	*
		2	4	60	*
		3	4	60	*
	B2	1	3	45	*
		2	4,5	67,5	*
		3	3	45	*
22,5	A3	1	3,5	78,75	122
		2	3	67,50	125
		3	4	90	126
	B3	1	3	67,50	*
		2	3,5	78,75	*
		3	3	67,50	*
26	A4	1	3	82,5	30
		2	4	110	28
		3	3,5	96,25	32
	B4	1	3,5	96,25	40
		2	4	110	40
		3	4	110	43
30	A5	1	4	120	16
		2	3	90	18
		3	3	90	19
	B5	1	3	90	27
		2	4	120	30
		3	3	90	29

* :Çalışma sonunda canlı kaldı ve karaciğer biyopsisi alındı.

A1, A2, A3, A4 ve A5 gruplarındaki köpeklerin duktus koledokusları kısmi ligatüre edildi.

Metot

Uygulama öncesinde hayvanlar tartılarak canlı ağırlıkları belirlendi. Deney hayvanları 3 gün gözlem altında tutulduktan sonra A ve B grubu olarak her biri 18 köpekten oluşan 2 ana gruba ayrıldı. Her grubun canlı ağırlık ortalamalarının birbirine yakın olmasına özen gösterildi (Tablo 3.1). A grubundaki köpeklerin Duktus koledokusları kısmi ligatüre edildi. B grubuna herhangi bir operatif müdahale yapılmadı. Her iki ana gruptan 3'er köpek kontrol grubu olarak ayrıldı. Kalan 15'er köpek, her biri 3 köpekten oluşan A1, B1, A2, B2, A3, B3, A4, B4, A5 ve B5 olmak üzere 5'er alt gruba ayrıldı. A ve B gruplarına ait her bir alt gruba önceki araştırmacıların (Kimbrough 1976, Booth ve McDonalds 1988, Edds ve Simpson 1974 ve Popov 1965) genç köpeklerde bildirdikleri toksik doz miktarları dikkate alınarak, sırasıyla 7.5, 15, 22.5, 26 ve 30 mg/kg dozlardaki heksaklorofen tek doz olarak köpeklere sonda ile verildi (Tablo 3.1). İlaç içirildikten sonra köpekler 10 gün gözlem altında tutulduktan sonra deneme sona erdi.

Safra kanalının ligatüre edilmesi

A grubundaki köpeklerin safra kanalları heksaklorofen içirilmeden önce cerrahi yolla ligatüre edildi. Bu amaçla deney hayvanlarına S.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında laparotomi yapıldı. Laparotomi için hayvanlar 1 gün aç ve susuz bırakıldıktan sonra premedikasyon amacı ile 0,1 mg/kg *Xylazine hydrochloride* (Rompun, 23,32 mg/ml, Bayer) enjeksiyonu ile 10 dakika sonra da *Ketamin hydrochlorure* (Ketalar, 50 mg/ml, Eczacıbaşı) 10 mg/kg dozunda kas içi uygulandı. Ketalar anestezisinden sonra karın boşluğu median hattan usulüne uygun açılarak, Duktus koledokus bulundu. Bu bölgeye yakın kısımdan duodenuma girilerek safranın duodenuma döküldüğü Duktus papilliferi tesbit edildi . Kediler için kullanılan idrar sondası stilesi buradan ilerletildi ve dışarıdan stileyi sıkıştırarak kadar, 14 gün dayanabilme özelliği olan 5.0 numara katgütü ile ligatüre edildi (Resim 4.4. 1). Ligasyon sonrası stile geri çekilerek, duodenum ve karın boşluğu usulüne uygun kapatıldı.

Çalışma boyu tüm köpeklere günde iki kez yemek verildi ve yeterince su içmeleri sağlandı.

Hekzaklorofenin içirilmesi

Deneme hayvanlarının canlı ağırlığına göre doz tesbitinden sonra hekzaklorofen likit parafin içerisinde eritildi. Hazırlanan hekzaklorofen eriyiği, tek doz olarak 50 ml'lik enjektörün ucuna takılan lastik sonda aracılığıyla doğrudan köpeklerin midelerine verildi. Postoperatif döneme bağlı bir yan etki görülmemesi için, operasyon yapılan köpeklere hekzaklorofen operasyondan 48 saat sonra içirildi.

Patolojik İncelemeler

Deneme grupları ilaç içirildikten sonra, 10 gün boyunca gözlem altında tutuldu. Bu süre içerisinde len A3, A4, B4, A5 ve B5 gruplarındaki hayvanların nekropsileri hemen yapılarak makroskopik bulgular tesbit edildi ve gerekli görülenlerden makroskopik fotoğraflar çekildi. On gün sonunda yaşayan hayvanlardan (A1, B1, A2, B2 ve B3 grupları) ise Dennis (1987)'in bildirdiği tekniğe göre karaciğer biyopsisi alındı. Bu amaçla sırtüstü yatırılan köpeğin karın boşluğuna, lokal anestezi eşliğinde ksifoid kıkırdağın nnden başlayan 3 cm kadar bir ensizyonla girildi. Buradan karaciğer ve safra kesesi kolaylıkla görülebiliyordu. Karaciğerin kenar bölgelerinden yaklaşık 0,5X0,5X0,5 mm ebatlarında 2-3 adet biyopsi rneği alındı. Biyopsileri alınan hayvanlar iki gün daha gözlem altında tutulduktan sonra serbest bırakıldılar. Biyopsi rnekleri Hematoksilen-Eozin boyama için tamponlu formalin solusyonunda tesbit edilirken, yağ boyası için formol-kalsiyum solusyonunda +4  C'de ve karanlıkta tesbit edildi. Kryostatta 10  'luk kesitler alındıktan sonra nötral yağların demonstrasyonu için Sudan Black (Luna, 1968) boyası ile boyandı. Nekropsileri yapılan hayvanların kalp, akciğer, karaciğer, dalak, mide, böbrekler, beyin, beyincik ve medulla spinalisin servikal kısmından alınan parçalar % 10'luk tamponlu formalin solusyonunda tesbit edildi. Dokular S.. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Patoloji laboratuvarında rutin işlemlerden geçirilerek, parafin bloklar hazırlandı. Hazırlanan parafin bloklardan 5  'luk kesitler alındı ve ilk olarak tüm kesitler *Hematoksilen-Eozin* (H.E)(Luna 1968) ile boyandı. Nekropsileri yapılan hayvanların karaciğerlerinden alınan örnekler ayrıca formol-kalsiyum solusyonunda tesbit edilerek 15-20  'luk kryostat kesitleri alındı ve *Sudan Black* boyası ile boyandı (Luna 1968). Tüm preparatlar işık mikroskobunda incelenerek, gerekli görülenlerden mikroskopik resimler çekildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışma sırasında kontrol grupları ile A1, B1 ve B2 gruplarındaki köpeklerin hiçbirinde klinik bulgu gözlenmedi. Bu gruplardaki hayvanlar, 10 gün süreyle gözlem altında tutuldular. Sadece karaciğer biyopsileri alınan bu hayvanlar deneme sonunda serbest bırakıldılar. Ligatür yapıldıktan sonra 15 mg/kg dozda heksaklorofen içirilen köpeklerde (A2 grubu) heksaklorofen içirildikten 2 gün sonra iştahsızlık ve durgunluk görüldü. Bu hayvanlar 3. ve 4. günde kusmaya başladı. Herhangi bir sinirsel belirti görülmeyen bu hayvanlar 5.günde tekrar sağlıklı bir şekilde önlerine konan gıdayı tükettiler. Ligatür yapıldıktan sonra 22,5 mg/kg dozda ilaç içirilen köpeklerde (A3 grubu) de A2 grubunda olduğu gibi 3 ve 4.günlerde kusma ve durgunlukla birlikte 5.günden itibaren salivasyon ve terleme gözlemlendi. Ayakta duramayan hayvanlarda, solunum aralığı kısalmış ancak oldukça hızlı bir abdominal solunum başlamıştı. Hayvanlarda 6.günde bacaklarda istemsiz kas hareketleri ve boyunda gerginlikle birlikte çok şiddetli salivasyon vardı. Her üç hayvan da 120. saatten sonra ayağa kalkamadı ve sırasıyla 122., 125. ve 126. saatlerde öldüler. Ligatür yapılmadan 22,5 mg/kg dozda ilaç içirilen hayvanların (B3 grubu) ise 2'sinde ilaç içirildikten sonraki 3. günde kusma, iştahsızlık ve durgunluk gözlemlendi, ancak hayvanlar 4 ve 5. günde normale dönerek gıdalarını tüketmeye başladılar.

IV ve V. gruplardaki köpeklerde ise klinik bulgular hem daha şiddetli, hem de daha erken ortaya çıktı. Ligatür yapıldıktan sonra 26 mg/kg dozda heksaklorofen içirilen köpekler (A4 grubu) gıdaya karşı ilgisiz olup, 5. saattten sonra fark.edilebilir bir durgunluk şekillendi. Onuncu saat sonunda halsizlik, 15. saatten sonra ise şiddetli bir salivasyon ve kusma başladı. Solunum belirgin şekilde hızlanmış ve hayvanlarda yine çok şiddetli bir titreme şekillenmişti. Solunum daha çok abdominal tipteydi. Yirminci saatten sonra yattıkları yerden kalkamayan hayvanlar dokunmalara karşı aşırı hassasiyet göstermişler ve şiddetli kas tremorları başlamıştı. Bu gruptaki hayvanlar 28., 30. ve 32. saatlerde öldüler. Ligatür yapılmadan 26 mg/kg dozda heksaklorofen içirilen köpeklerde (B4 grubu) ise bu bulgular 10.saatten sonra ortaya çıktı. Bu köpekler 30. saatten sonra yerden kalkamadılar ve sırasıyla 40., 40. ve 43. saatlerde öldüler. Ligatür yapıldıktan sonra 30 mg/kg dozda heksaklorofen içirilen (A5 grubu) köpeklerde ise, ilaç içirildikten hemen sonra gıdaya karşı ilgisizlik başladı. Bu köpeklerde 1 saat sonra fark.edilebilir bir durgunluk şekillendi. Üçüncü saat sonunda söz konusu durgunluk yerini halsizliğe bırakırken, hayvanlar yatmaya başlamışlardı. Beşinci

saatten sonra şiddetli bir salivasyonla birlikte abdominal solunum da belirgin şekilde hızlanmıştı. Hayvanlarda 10. saatten sonra titreme, ağızda açılıp kapanma gibi düzensiz çiğneme hareketleri, klonik kramplar, ataksi ve opistotonus gelişti. Onbeşinci saatten sonra, A5 grubundaki tüm hayvanların durumları, daha da kötüye gitmiş ve ayağa kalkmaları imkansız hale gelmişti. Bu saatten sonra gözler tamamen sabit ve bir noktaya bakıyor gibiydi. Gözdeki değişikliğin tersine, hayvan dokunmalara karşı aşırı hassasiyet kazanmış ve şiddetli kas tremorları şekillenmişti. Ölüme yakın ağız bol köpüklü bir salya ile dolmuştu ve 2 dakikada bir hayvan ağızını açtığında, köpüklü salya dışarı akıyordu. Bu gruptaki köpekler sırasıyla 16, 18 ve 19. saatlerde öldüler. Ligatür yapılmadan 30 mg/kg dozda heksaklorofen içirilen (B5 grubu) köpeklerde de benzer bulgular daha geç ortaya çıktı. İlk 3-5 saat canlılıklarını koruyan bu köpeklerde 10. saatten sonra belirgin bir durgunluk başladı. Hayvanlar 20. saatten sonra yattıkları yerden kalkamadılar. Yine şiddetli kas tremorları ve salivasyon gözlenen bu hayvanlarda sırasıyla 27., 29. ve 30. saatlerde öldüler. Gruplara göre klinik bulguların karşılıklı değerlendirilmesi Tablo 4. 1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hekzaklorofen içirilen köpeklerde gruplara göre klinik bulgular.

		Klinik Bulgular							
Grup	No	Klinik bulguların başlama saati	İştahsızlık	Kusma	Salivasyon	Titreme	Yerden kalkamama	Hızlı solunum	Kas tremoru
A1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-
B1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-
A2	1	50	++(*)	++(*)	++(*)	++(*)	++(*)	-	-
	2	50	++(*)	++(*)	++(*)	++(*)	++(*)	-	-
	3	53	++(*)	++(*)	++(*)	++(*)	++(*)	-	-
B2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-
A3	1	46	+++(*)	+++(*)	+++(*)	+++(*)	+++(*)	++(*)	+++(*)
	2	50	+++(*)	+++(*)	+++(*)	+++(*)	+++(*)	++(*)	+++(*)
	3	52	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
B3	1	55	+	+	-	-	-	-	-
	2	58	+	+	-	-	-	-	-
	3	60	+	+	-	-	-	-	-
A4	1	5	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
	2	5	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
	3	7	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
B4	1	10	+++	+++	++++	+++	+++	++++	+++
	2	10	+++	+++	++++	+++	+++	++++	+++
	3	12	+++	+++	++++	+++	+++	++++	+++
A5	1	0	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
	2	1	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
	3	1	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
B5	1	3	+++	+++	++++	+++	+++	++++	+++
	2	3	+++	+++	++++	+++	+++	++++	+++
	3	5	+++	+++	++++	+++	+++	++++	+++
Kontrol A	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Kontrol B	3	-	-	-	-	-	-	-	-

- : tesbit edilmedi.
+++ : şiddetli

+ : hafif şiddette
++++ : çok şiddetli

++ : orta şiddette ve belirgin
(*) : bulgular 4. günden sonra ortaya çıktı.

4.2. MAKROSKOBİK BULGULAR

Deneme sonunda kontrol grupları ile, A1-B1, A2-B2 ve B3 gruplarındaki hayvanlar canlı kaldıkları için nekropsileri yapılmamıştır. Bu gruplardaki hayvanların karaciğerlerinden biyopsi materyalleri alınarak mikroskopik incelemeler yapılmıştır.

A3 Grubu

Karaciğer sarımtırak renkte olup, kenarları da belirgin biçimde kütleşmişti (Resim 4.4 2). Normal esnekliğini kaybeden karaciğer, oldukça gevrek kıvamdaydı. Organın kesit yüzünden kırmızımtırak bir sıvı sızıyordu. Kesit yüzü yıkandığında ise alacalı bir görünümde olduğu dikkati çekti. Karaciğerden alınan kuş gözü büyüklüğündeki parçalar hem suda, hem de %10'luk formalin solusyonunda yüzüyorlardı. Konulan ligatüre bağlı olarak duktus koledokus ve kolları belirginleşmişti (Resim 4.4. 3) Safra kesesi açıldığında, mukozada ödem ve hiperemi ile geniş kanama odakları tesbit edildi.

Beyin ve beyinciği örten meninksler de hiperemik görünümdeydi. Foramen oksipitale magnumdan bir miktar beyin-omirilik sıvısı (BOS) aktı. Beyine kesitler yapıldığında beyin kökünde ve medulla oblongatada hiperemik alanlar ve peteşiyel kanamalar tesbit edildi.

Böbrekler soluk ve şişkin yapıda olup, kesit yüzünde korteksten medullaya doğru uzanan soluk kahverengi çizgilenmeler ve küçük çaplı kanama odakları dikkati çekti. Kalp, akciğer, mide, dalak ve bağırsaklarda herhangi bir makroskopik bulgu tesbit edilemedi.

A4 Grubu

Bu gruptaki hayvanların karaciğerleri hafif soluk renkli olup, kenarları kütleşmişti. (Resim 4.4. 4). Kesit yüzünden koyu kırmızımsı bir sıvı sızan organın bu bölgeleri yıkandığında, soluk ve alacalı görünüm dikkati çekti. Karaciğerden alınan kuş gözü büyüklüğündeki parçalar, formolde ve suda batıyordu. Duktus koledokus ve safra kesesi koyu bir içerikle dolu olup, duktus koledokus ve kolları belirginleşmişti. Safra kesesi ve kanalı açıldığında koyu yeşil bir içerik boşaldı. Hem safra kesesi hem de duktus koledokusun mukozasında ödemle birlikte yer yer kanamalar dikkati çekti.

Beyin ve beyinciği örten meninksler oldukça hiperemik olup, bazı bölgelerde submeningeal kanamalar vardı. Foramen oksipitale magnumdan bir miktar BOS aktı. Hem

beyin, hem de beyincik oldukça şişkin görünüyordular. Hemisferler dikkatli incelendiğinde giruslarda da şişkinlik ve genişleme göze çarptı. Şişmeye bağlı olarak foramen okspitale magna doğru itilen beyincığın üçgen biçiminde sıkışık bir görüntüsü vardı. Beyin henüz tesbit edilmemesine rağmen çok kolay kesiliyordu. Yine hemisferlere kesit yapıldığına lateral ventrikulalarda ıslaklık dikkati çekerken, ventrikulusta gözle görülür bir genişleme tesbit edilmedi. Beyine kesitler yapıldığında hemisferlerin substansiya griseasında, medulla oblongata ve medulla spinaliste yine yer yer peteşiyel kanama odakları tesbit edildi. Böbreklerin şişkin ve soluk renkte olduğu dikkati çekerken, diğer organlarda makroskopik bir bulguya rastlanmadı.

B4 Grubu

Karaciğerdeki renk değişikliği hafif olup (Resim 4.4. 5), kesit yüzünün koyu-konjestif bir yapıda olduğu gözlemlendi. Bu bölgeler yıkandığında soluk ve koyu kırmızı alanların içi içe olduğu dikkati çekti. Karaciğerden alınan kuş gözü büyüklüğündeki parçalar suda batarken, %10'luk formalin solusyonunda yüzüyordu. Safra kesesi ve duktus koledokus normal görünümdeydi.

Beyin ve beyincikleri örten meninklerde hiperemi vardı. Hem beyin hem de beyincik şişkin olup, giruslar belirginleşmişti. Beyincik hafif derecede foramen okspitaleye doğru itilmişti. Beyin köküne enine kesitler yapıldığında medulla oblongata ve pons civarında peteşiyel kanama odakları gözlemlendi.

Böbrekler şişkin olup, kesit yüzüne bakıldığında medullanın hiperemik olduğu dikkati çekti. Otopside diğer organlarda belirgin bir makroskopik bulguya rastlanmadı.

A5 Grubu

Karın boşluğunda mezenteriyumda şiddetli ve yaygın kanama odakları şekillenmişti. Karaciğerin üzerinde yer yer hafif soluk renkli alanlar görüldü. Organdan alınan kuş gözü büyüklüğündeki parçalar hem suda hem de %10'luk formol solusyonunda batıyordu. Safra kesesinde dolgunluk ve serozada yaygın kanamalar dikkati çekerken (Resim 4.4. 6A), duktus koledokus ve kolları konulan ligatüre bağlı olarak safra ile dolmuş ve oldukça belirgin bir hal

almıştı. Safra kesesi açıldığında, duvarının ödemli olduğu ve yer yer ekimotik kanamaların şekillendiği görüldü (Resim 4.4. 6B).

Beyin ve beyinciği örten meninksler hiperemik olup, bazı bölgelerde submeningeal kanama odakları tesbit edildi. Beyin ve beyincik oldukça şişkin görünümdeydi. Giruslar şişmeye bağlı olarak düzleşmiş ve belirgin bir yapı kazanmışlardı. Beyincik şiddetli biçimde foramen okspitale magna doğru itilmişti (Resim 4.4. 7). Normal kaudo-dorsal doğrultusundan sapan beyincik, eğilerek basık bir üçgen halini almıştı. Hemisferlere enlemesine kesitler yapıldığında, beyinin oldukça gergin ve şişkin bir yapıda olduğu ve tesbit solusyonu ile henüz tesbit edilmemesine rağmen, kolayca dilimlendiği dikkati çekti. Hemisferlere, beyin köküne ve serebelluma kesitler yapıldığında medulla oblongata ve medulla spinaliste peteşiyel kanama alanları gözlendi.

Diğer organlarda belirgin bir makroskobik bulguya rastlanmadı.

B5 Grubu

Karın boşluğu açıldığında mezenteriyumda yer yer kanama odakları gözlendi. Karaciğerler hafif soluk renkte olup, kenarları kütleleşmişti. Kesit yüzünden kırmızımtırak sıvı sızan karaciğerden alınan parçalar hem suda, hem de formol solusyonunda batıyordu.

Beyin ve beyinciği örten meninksler de hiperemi ile yer yer submeningeal kanama odakları gözlendi. Bu grupta da şişmeye bağlı olarak giruslar yassılaştı, beyin kaudale doğru itilmişti. Yine beyincik oldukça şişkin olup, foramen oksipitale magna doğru itilmişti. Hemisferlere enlemesine kesitler yapıldığında beyinin oldukça kolay dilimlendiği fark edildi. Beyin kökünde ve medulla spinaliste nokta biçiminde kanama odakları şekillenmişti. Nekropside ayrıca böbreklerin şişkin ve soluk renkte olduğu gözlenirken, diğer organlarda makroskobik bulguya rastlanmadı.

Gruplara göre karaciğerde tesbit edilen makroskobik bulgular Tablo 4.2'de, MSS'de tesbit edilen makroskobik bulgular ise Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Tablo 4. 2. Gruplara göre karaciğerde tesbit edilen makroskopik bulgular.

Grup	No	Karaciğerde Tesbit Edilen Makroskopik Bulgular				
		Soluk renk	Kenarlarda kütleleşme	Gevrek kıvam	Safra kesesinde dolgunluk	Safra kesesinde kanama
A3	1	+++	+++	+++	+++	++
	2	+++	+++	+++	+++	++
	3	+++	+++	+++	+++	++
A4	1	++	++	++	+++	+++
	2	++	++	++	+++	+++
	3	++	++	++	+++	+++
B4	1	++	++	++	+	+
	2	++	++	++	+	+
	3	++	++	++	+	+
A5	1	++	+	-	+++	+++
	2	++	+	-	+++	+++
	3	++	+	-	+++	+++
B5	1	++	+	-	++	++
	2	++	+	-	++	++
	3	++	+	-	++	++

- : yok + : hafif şiddette +++ : orta şiddetli +++ : çok şiddetli

Tablo 4.3. Gruplara göre MSS'de tesbit edilen makroskopik bulgular.

Grup	No	MSS'de Tesbit Edilen Makroskopik Bulgular			
		Meninkslerde hiperemi ve kanama	Şişkinlik ve ödem	Beyin kökünde kanama	Serebellumun foramen oksipitaleye itilmesi
A3	1	+	+	+	-
	2	+	+	+	-
	3	+	+	+	-
A4	1	++	+++	++	++
	2	++	+++	++	++
	3	++	+++	++	++
B4	1	++	+++	++	+
	2	++	++	++	+
	3	++	++	++	+
A5	1	+++	+++	+++	+++
	2	+++	+++	+++	+++
	3	+++	+++	+++	+++
B5	1	+++	+++	++	+++
	2	+++	+++	++	+++
	3	+++	+++	++	+++

- : yok + : hafif şiddette ++ : orta şiddetli +++ : şiddetli

4.3. MİKROSKOBİK BULGULAR

Kontrol A ve Kontrol B gruplarındaki köpeklerin karaciğer biyopsilerinde mikroskopik bir bulguya rastlanılmadı.

A1 ve B1 gruplarındaki köpeklerin karaciğerlerinde sadece hiperemi tesbit edilirken, A2 grubundaki köpeklerin karaciğerlerinde hafif hiperemi ile birlikte periportal ve midzonal bölgelerdeki hepatositlerin şişkinleştiği ve bu bölgelerdeki hepatosit sitoplazmalarınının küçük ve orta çaplı vakuollerle dolu olduğu görüldü (Resim 4.4. 8). Sudan Black boyamada vakuollerden bir kısmının yağ globülü olduğu tesbit edildi. B2 grubundaki köpeklerin karaciğerlerinde de hafif hiperemi (Resim 4.4. 9) ile birlikte periportal bölgelerde çok küçük vakuoller görülmesine rağmen, Sudan Black boyamada yağlanma tesbit edilmedi.

A3 grubu

Karaciğer

Bu gruptaki köpeklerin karaciğerlerinde hepatositler oldukça şişkin olup sitoplazmaları iri ve orta çaplı vakuollerle doluydu (Resim 4.4. 10A ve B). Bu vakuoller keskin sınırlı olup, bazıları neredeyse bir hepatosit kadar büyüktü. Büyük olan yağ vakuolleri hepatosit çekirdeklerini tamamen bir kenara itmişti. Buralardaki hepatosit çekirdekleri küçülmüş ve piknotik bir hal almıştı. Sudan Black boyamada bu vakuollerin tamamen yağ globulleri ile dolu olduğu gözlemlendi (Resim 4.4. 11) Sinüzoidler daralmış, remark. kordonlarında ise dissosiasyon şekillenmişti. Sinüzoidlerde ve bazı hepatositlerde yer yer sarı-yeşilimsi renkte safra pigmentleri vardı. Yağlanmanın şiddetli olduğu bölgelerde tek tük nekrotik hepatositlere rastlandı. Portal aralıklarda ise hafif bağ doku artışı ile birlikte mononükleer hücre infiltrasyonları tesbit edildi.

Safra kesesi

Safra kesesi epitelinde yer yer deskuamasyonla birlikte propria mukozada ödem ve kanama alanları tesbit edildi. Propria mukozada hafif bağ doku artışı ile tek tük mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi.

Beyin ve beyincik

Meninks damarlarında genel olarak hiperemi vardı. Bu bölgelerde bazen submeningeal kanamalar dikkati çekti. Beyin ve beyinciğin substansiya albasında sınırlı alanlarda yer yer vakuoler boşluklar şekillenmesiyle oluşan intramiyelik ödem beyinciğin substansiya albasında, özellikle de stratum granulosuma komşu bölgelerle, giruslara doğru uzanan kesimlerde belirgindi (Resim 4.4. 12). Bu bölgelerde substansiya alba ağsı bir yapı kazanmıştı. Substansiya grizeadaki bazı nöronlar şişkin olup, Nissl materyalinin kaybı ile kromatolizise uğramışlardı. Bazı nöronlar ise iskemik değişikliğe bağlı olarak küçülmüş ve koyu kırmızımsı görüyorlardı. Bu nöronları çevreleyen perinöral boşluklar da belirginleşmişti.

Medulla spinalis

Medulla spinalisin substansiya albasında da hafif dereceli intramiyelik ödem şekillenmiş, buralardaki aksonlar genişçe bir boşlukla çevrilmişlerdi. Substansiya grizeada birkaç alanda nokta tarzında kanamalara rastlandı. Ventral kornudaki bazı motorik nöronların şişkinleştiği ve kromatolizise uğradığı, bazı nöronların ise küçülerek sitoplazmasının koyu eozinofilik bir hal aldığı görüldü. Bu nöronların çekirdeklerikleri piknotik iken, nöronların yer yer çekirdeklerini de kaybederek nekroza uğradıkları görüldü. Büzüşen nöronları çevreleyen perinöral boşluklar da genişlemişti.

Böbrek

Glomeruler kapillarlarda ve böbreğin diğer bölgelerinde hiperemi ile birlikte medullada fokal odaklar halinde kanamalar vardı. Proksimal tubulus epitellerinde ise yer yer hidropik dejenerasyonla birlikte koagulasyon nekrozu ve intratubuler hiyalin damlacıkları tesbit edildi

(Resim 4.4. 13). Her üç köpeğin de akciğer, mide, bağırsak ve pankreas gibi diğer organlarında hiperemiden başka belirgin bir patolojik değişikliğe rastlanmadı.

B3 Grubu

Karaciğer

Bu grup hayvanların karaciğerlerinden alınan biyopsi örneklerinde vena sentralis ve sinüzoidlerin hiperemik olduğu görüldü. Periportal bölgelerdeki hepatositler yer yer şişkinleşmiş olup, sitoplazmalarını küçük ve orta çaplı vakuoller doldurmuştu (Resim 4.4. 14A ve B). Sudan Black boyamada ise yine periportal ve midzonal bölgelerde yağ damlacıkları tesbit edildi.

A4 Grubu

Karaciğer

Karaciğerin tüm bölgelerindeki hepatositler genelde şişkin olup, bir çoğunda hidropik dejenerasyon şekillenmişti. (Resim 4.4. 15). Sinüzoidler daralmış, remark. kordonlarında dissosiasyon şekillenmişti. Periportal ve midzonal bölgelerdeki hepatosit sitoplazmalarında çeşitli büyüklükte ve keskin sınırlı vakuoller görülürken, Sudan Black boyamada bunların bir kısmının yağ damlacığı olduğu anlaşıldı. Vakuollerden büyük olanları hepatosit çekirdeklerini kenara itmişti. Yine bu bölgelerde bazı hepatositlerin çekirdekleri gözden silinmiş ve hücrede nekroz şekillenmişti.

Safra kesesi

Safra kesesi epitelinde deskuamasyonla birlikte propria mukozada ödem ve tek tük mononükleer hücre infiltrasyonu tesbit edildi. Submukozada ise yaygın kanamalar vardı.

Beyin ve beyincik

Meninklerde hiperemi ile birlikte bazı bölgelerde submeningeal kanamalar dikkati çekti. Beyin ve beyinciğin substansiya albasında ortaya çıkan intramiyelitik ödem vakuoller boşluklar şeklinde görülüyordu. Ödem beyinciğin substansiya albasında çok daha şiddetliydi. Buralarda şiddetli ödeme bağlı olarak ağsı bir yapı halini alan substansiya albada, yuvarlak,

oval yada elips şeklinde çok sayıda vakuoler boşluklar oluşmuştu (Resim 4.4. 16). Vakuoller genelde ince bir lamel şeklinde sağlam miyelinle çevrilmişlerdi. Substansiya grizeadaki nöronlar oldukça şişkindi ve Nissl cisimciklerinin kaybolmasıyla bu nöronlarda kromatolizis şekillenmişti. Bazı nöronlar iskemik değişiklik sonucu küçülerek koyu kırmızı boyanmışlardı. Bu nöronların çekirdeklerinde de piknoz şekillenmişti. İskemik değişikliğe uğrayan nöronları çevreleyen perinöral boşluklar da belirgin şekilde fark ediliyordu.

Medulla spinalis

Substansiya albada yuvarlak vakuoler boşluklar şeklinde intramiyelik ödem vardı. Buralarda vakuoller ince bir lamel biçiminde sağlam miyelinle kuşatılmışlardı. Substansiya grizeada birkaç alanda ufak çaplı kanamalara rastlandı. Nöronların sitoplazması kromatolizise bağlı olarak bulanık ve şişkin görünümdeydi. Yine bazı nöronlar iskemik dejenerasyon sonucu büzüşmüş ve oldukça koyu boyanmıştı. Bu nöronları çevreleyen perinöral boşluklarda genişlemeler gözlemlendi.

B4 Grubu

Karaciğer

Bu gruptaki köpeklerin karaciğerlerinde hepatositler şişkin olup, bazılarının sitoplazmalarında küçük çaplı vakuoller gözlemlendi. Vakuoller daha ziyade periportal bölgelerde yaygınken (Resim 4.4. 17), periasiner hepatositlerin sitoplazmalarında bulanık ve granüler bir şişkinlik vardı. Sudan Black boyamada periportal bölgelerde tek tük yağ globulleri tesbit edildi. Sinüzoidler daralmış, remark. kordonlarında dissosiasyon şekillenmişti. Yağlanmanın şiddetli olduğu bölgelerde hepatosit çekirdekleri küçülmüş ve piknotik bir hal almıştı. Yine buralarda bazı hepatositler daha eozinofilik boyanmış ve koagülasyon nekrozuna uğramışlardı.

Safra kesesi

Safra kesesi epitelinde deskuamasyonla birlikte propria mukozada ödem ve tek tük mononükleer hücre infiltrasyonu tesbit edildi. Submukozada ise yaygın kanamalar vardı.

Beyin ve beyincik

Beyin ve beyinciği örten meninkslerde hiperemi ile bazen submeningeal kanamalar dikkati çekti. İntramiyelik ödem beyin ve beyinciğin substansiya albasında vakuoler boşluklar şeklinde ortaya çıkmıştı. Ödem beyinciğin substansiya albasında giruslara uzanan kısımlarda çok daha şiddetliydi. Buralarda yuvarlak ya da oval şekilli, ince bir miyelin lameliyle çevrilmiş çok sayıda vakuoler boşluk oluşmuştu (Resim 4.4. 18). Substansiya grizeadaki nöronlar ise şişkindi. Nissl cisimciklerinin kaybolmasıyla nöronlarda kromatolizis şekillenmiş, iskemik değişikliğe bağlı olarak da bazı nöronlar küçülerek koyu kırmızı boyanmışlardı (Resim 4.4 26B). Bu nöronların çekirdeklerinde de piknoz şekillenmişti. İskemik değişikliğe uğrayan nöronları çevreleyen perinöral boşlukların genişlediği dikkati çekti.

Medulla spinalis

Substansiya albada yuvarlak vakuoller şeklinde intramiyelik ödem vardı. Buralarda da vakuollerin ince bir lamel biçiminde sağlam miyelinle kuşatılmış oldukları dikkati çekti. Substansiya grizeada bazı alanlarda ufak çaplı kanamalara rastlandı. Nissl cisimciklerini kaybederek kromatolizise uğrayan nöronların sitoplazması bulanık ve şişkin görünümdeydi. Yine bazı nöronlar iskemik dejenerasyon sonucu büzüşmüş ve oldukça koyu boyanmıştı. Bu nöronları çevreleyen perinöral boşluklarda genişlemeler gözlemlendi.

Böbrek

Glomeruler kapillarlarda ve intertubuler bölgelerde hiperemi vardı. Proksimal tubulus epitelinde yer yer koagülasyon nekrozu ile bu tubulusların lumeninde hiyalin damlacıkları tesbit edildi. Her üç köpeğin de akciğer, mide, bağırsak ve pankreas gibi diğer organlarında hiperemiden başka belirgin bir patolojik bulguya rastlanmadı.

A5 Grubu

Karaciğer

Bu gruptaki köpeklerin karaciğerlerinde hem periportal hem de midzonal bölgelerdeki tüm hepatositler şişkin olup, periasiner bölgedeki hepatositler daha hafif etkilenmişti (Resim 4.4. 19). Hepatositlerin sitoplazmaları normal görünümünü kaybederek şişkinleşmiş ve neredeyse hiç eozin almamıştı. Sudan Black boyamada yağ globulüne rastlanmadı.

Safra kesesi

Propria mukoza ve submukozada şekillenen ödemin yanında çok geniş kanamalar göze çarptı. Yine propria mukozada tek tük mononükleer hücre infiltrasyonu ile hafif bağ doku proliferasyonu tesbit edildi (Resim 4.4. 20).

Beyin ve beyincik

Beyin ve beyinciği örten meninks damarlarında genel olarak hiperemi vardı. Bu bölgelerde bazen submeningeal kanamalar dikkati çekti. Beyin ve beyinciğin substansiya albasında çeşitli büyüklükte ve şekillerde vakuoler boşluklar şekillenmişti. Vakuoller beyinciğin substansiya albasında çok daha büyük çaplı olup, substansiya alba yerini vakuoler boşluklara bırakmıştı. (Resim 4.4. 21). Substansiya alba sadece ağsı bir yapı halinde görülüyordu. Substansiya grizeadaki bazı nöronlar şişkinleşerek, Nissl cisimciklerini kaybetmişler ve bu nöronlarda kromatolizis şekillenmişti. Yine aynı bölgelerde bazı nöronlar iskemik değişikliklere bağlı olarak küçülmüş ve oldukça koyu kırmızı boyanmışlardı. Küçülen nöronları çevreleyen perinöral boşlukların da belirginleştiği dikkati çekti. Substansiya grizeada yer yer kanama odakları vardı. Serebellumda, substansiya gangliosumdaki purkinje hücrelerinde de kromatolizis ve nekrozlar şekillenmişti (Resim 4.4. 22)

Medulla spinalis

Submeningeal kanamalarla birlikte hemen bu bölgelerin altından başlayan substansiya albanın neredeyse tamamında yuvarlak vakuoller şeklinde intramiyelik ödem şekillenmişti. Buralarda ince bir lamel biçiminde sağlam miyelinle kuşatılmış vakuollerin ortasında ince bir

aksonal parça dikkati çekiyordu.. Ventral kornudaki motorik nöronlarda yer yer kromatolizise bağlı olarak şişkinleşmişti. Yine bazı nöronlar da iskemik dejenerasyona uğrayarak büzüşmüş ve oldukça koyu boyanmışlardı (Resim 4.4 23). Bu nöronları çevreleyen perinöral boşluklarda genişlemeler gözlemlendi. Substansiya grizeada ise bazı bölgelerde kanama odakları vardı (Resim 4.4. 24)

Böbrek

Böbreğin tamamında hiperemi ile birlikte medulla bölgesinde yer yer intertubuler kanama odakları vardı.

Her üç köpeğin de akciğer, mide, bağırsak ve pankreas gibi diğer organlarında hiperemiden başka belirgin bir patolojik değişikliğe rastlanmadı.

B5 Grubu

Karaciğer

Bu gruptaki köpeklerin karaciğerlerinde de A5 grubunda olduğu gibi, şiddetli hidropik dejenerasyon hakimdi. Periasiner bölgeler hariç, periportal ve midzonal bölgelerdeki tüm hepatositler şişkinleşmiş ve sitoplazmaları bulanık görülmüyordu (Resim 4.4. 25). Periportal alanlardaki hepatositlerde sınırlı sayıda küçük çaplı vakuollere rastlandı. Sudan Black boyamada ise bu bölgelerde tek tük damlacık şeklinde yağ globulleri tesbit edildi.

Safra kesesi

Propria mukoza ve submukozada ödem ve kanama odakları vardı. Yine bu bölgede tek tük mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi.

Beyin ve beyinciği

Beyin ve beyinciği örten meninks damarlarında genel olarak hiperemi ile bazen submeningeal kanamalar dikkati çekti. Beyin ve beyinciğin substansiya albasında yaygın vakuoler boşluklar şekillenmişti (Resim 4.4. 26). Vakuol oluşumları bu grupta da en çok beyinciğin substansiya albasındaydı. Beyin ve beyinciğin substansiya grizeasında bazı bölgelerde kanama odakları dikkati çekti. Bu bölgede ayrıca Kromatolizise uğramış nöronlar şişkin görünümdeydiler. Aynı bölgelerde piknotik çekirdekli ve büzüşerek koyu kırmızı

boyanmış iskemik nöronlar da tesbit edildi. Bu nöronları çevreleyen perinöral boşluklar belirgin bir hal almıştı.

Medulla spinalis

Bu grupta da yer yer submeningeal kanamalarla birlikte substansiya albanın neredeyse tamamında yuvarlak vakuoller şeklinde intramiyelik ödem şekillenmişti. Vakuoller ince bir lamel biçiminde sağlam miyelinle kuşatılmışlardı. Substansiya grizeada ise yine kanama odakları vardı. Ventral kornudaki motorik nöronların bazıları kromatolizise bağlı olarak şişkindi. Bazı nöronlar ise iskemik dejenerasyon sonucu büzüşerek küçülmüş ve oldukça koyu boyanmışlardı. Aynı nöronları çevreleyen perinöral boşluklar da ise genişlemeler fark edildi.

Böbrek

Böbreğin tamamında hiperemi ile birlikte proksimal tubulus epitellerinde şişkinlik ve yer yer koagülasyon nekrozu tesbit edildi. Bu tubulusların lumenlerinde hiyalin damlacıkları şekillenmişti.

Karaciğerde tesbit edilen mikroskobik bulgular Tablo 4. 4'te, MSS'de tesbit edilen mikroskobik bulgular ise Tablo 4.5'te, karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.4. Karaciğerde tesbit edilen mikroskobik bulguların gruplara göre dağılımı.

Doz	Grup	No	Karaciğerde Tesbit Edilen Mikroskobik Bulgular				
			Hiperemi	Hidropik Dejenerasyon	Yağlanma	Hepotositlerde Nekroz	Dissosiasyon
7,5 mg/kg	A1*	1	++	+	-	-	-
		2	++	-	-	-	-
		3	++	-	-	-	-
	B1*	1	++	-	-	-	-
		2	++	-	-	-	-
		3	++	-	-	-	-
15 mg/kg	A2*	1	++	+	+	-	-
		2	++	+	+	-	-
		3	++	+	+	-	-
	B2*	1	+++	-	+	-	-
		2	+++	-	+	-	-
		3	+++	-	+	-	-
22,5 mg/kg	A3	1	++	+	+++	++	+++
		2	++	+	+++	++	+++
		3	++	+	+++	++	+++
	B3*	1	+++	+	+	-	+
		2	++	+	+	-	+
		3	+++	+	+	-	+
26 mg/kg	A4	1	++	++	+	++	++
		2	++	++	+	++	++
		3	++	++	+	++	++
	B4	1	++	++	++	+	+
		2	++	++	++	+	+
		3	++	++	++	+	+
30 mg/kg	A5	1	+	+++	-	+	+
		2	+	+++	-	+	+
		3	+	+++	-	++	+
	B5	1	+	+++	-	+	+
		2	+	+++	-	+	+
		3	+	+++	+	+	+

- : yok + : hafif ++ : orta şiddette +++ : şiddetli
 *: Biyopsi materyali incelendi

Tablo 4.5. MSS'de tesbit edilen mikroskobik bulguların gruplara göre dağılımı.

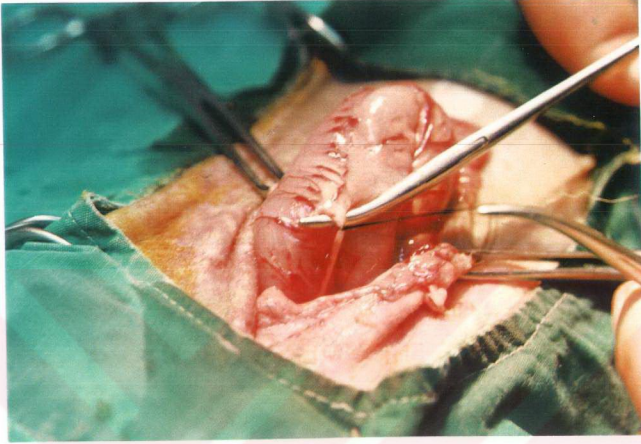
Grup	No	MSS'de Tesbit Edilen Mikroskobik Bulgular				
		Meninklerde hiperemi ve kanama	Substansiya griseada kanama	Nöronlarda kromatolizis ve iskemik değişiklik	Beyincikte status spongiosis	Med.spinaliste ödem, kanama ve nöron nekrozu
A3	1	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+
A4	1	++	++	++	+++	++
	2	++	++	++	+++	++
	3	++	++	++	+++	++
B4	1	++	++	++	++	++
	2	++	++	++	++	++
	3	++	++	++	++	++
A5	1	+++	+++	+++	+++	+++
	2	+++	+++	+++	+++	+++
	3	+++	+++	+++	+++	+++
B5	1	+++	+++	+++	+++	+++
	2	+++	+++	+++	+++	+++
	3	+++	+++	+++	+++	+++

+ : hafif şiddette

++ : orta şiddette

+++ : şiddetli

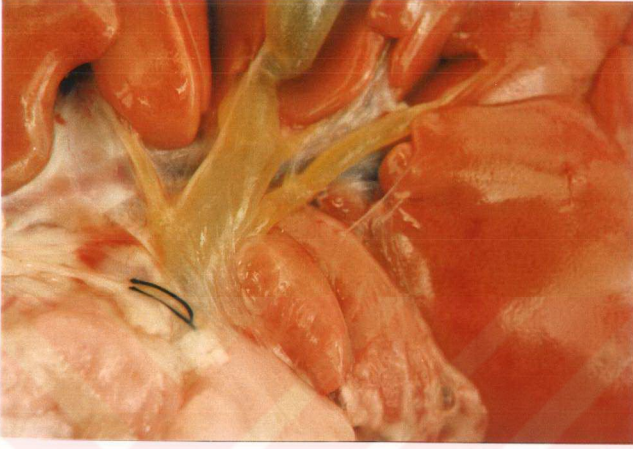
4.4. RESİMLER



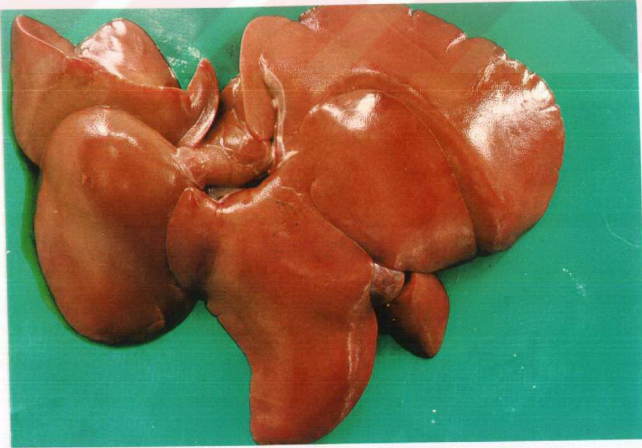
Resim 4.4. 1: A grubu. Duktus koledekusun kısmi ligatüre edilmesi.



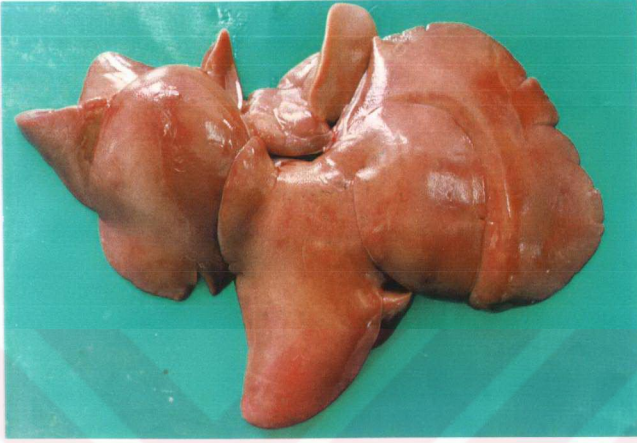
Resim 4.4. 2: A3 grubu. Karaciğer. Şiddetli yağlanmaya ilgili renginin açık soluk bir hal alması ve şişkinlik.



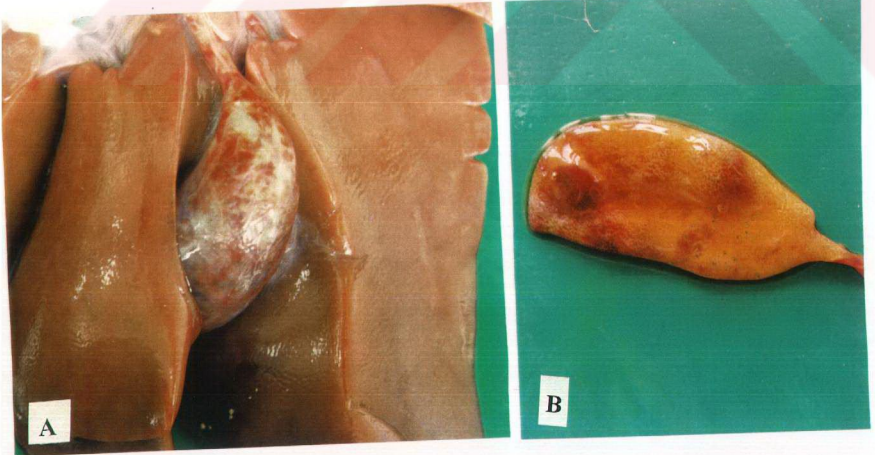
Resim 4.4. 3: A3 grubu. Kısmi ligasyona ilgili olarak, duktus koledokus ve kollarında dolgunluk.



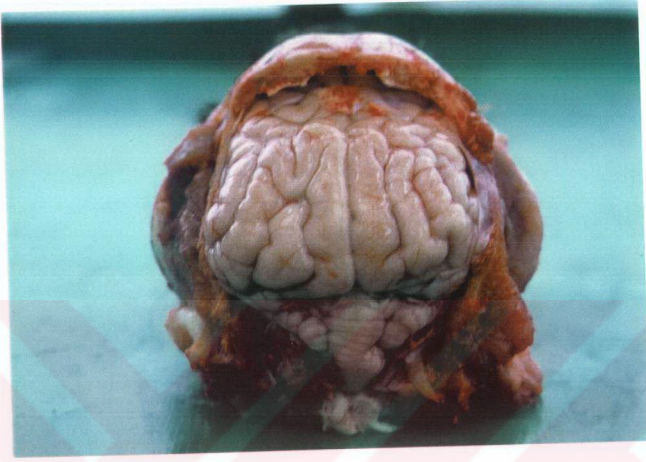
Resim 4.4. 4: A4 grubu. Karaciğer. Loblarda hafif dereceli solukluk ve kenarlarda kütleleşme.



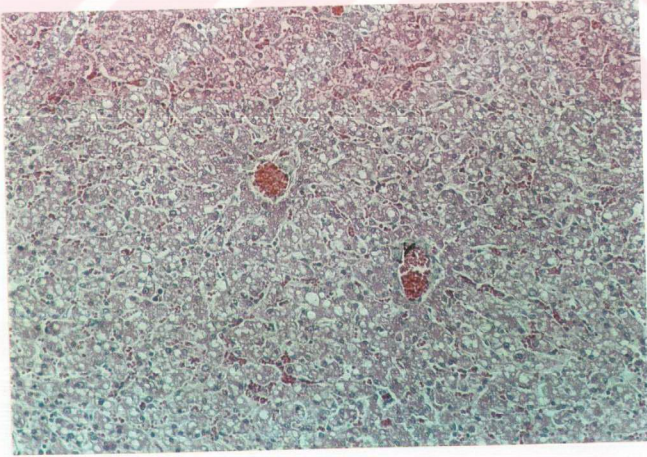
Resim 4.4. 5: B4 grubu. Karaciğer. Hafif dereceli solukluk.



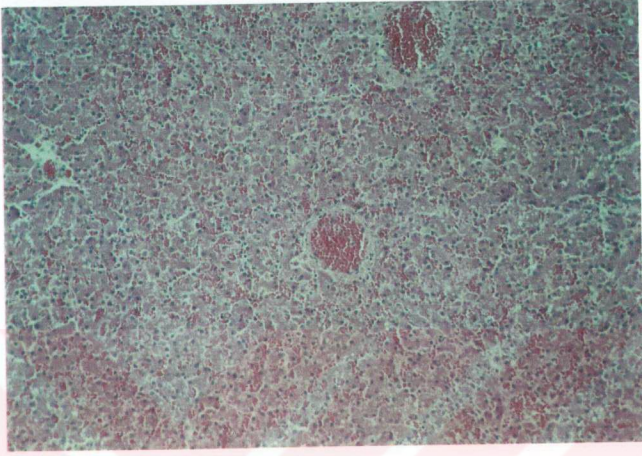
Resim 4.4. 6: A) A5 grubu. Safra kesesi ve duktus koledokusun serozasında kanamalar, karaciğerde solukluk ve kenarlarda kütleleşme. B) A5 grubu. Safra kesesi. Mukozada ödem ve yaygın kanamalar.



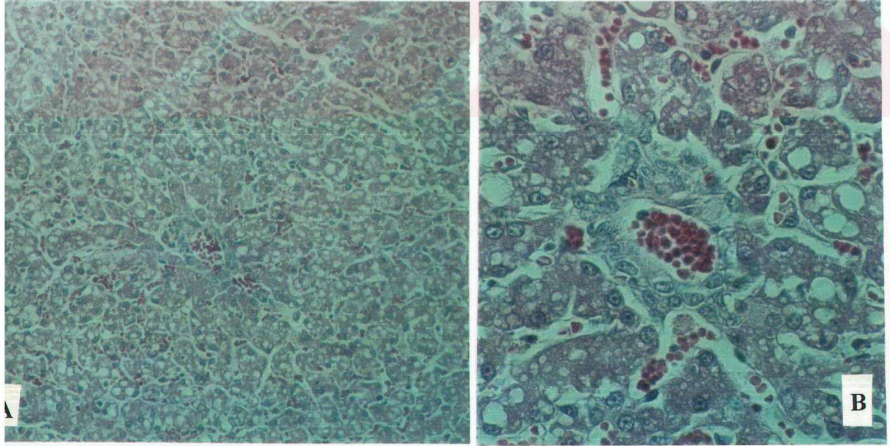
Resim 4.4. 7: A5 grubu. Beyin. Ödem ve şişkinliğe ilgili olarak gyiruslarda belirginleşme ve serebellumun foramen okspitale magna doğru itilişi.



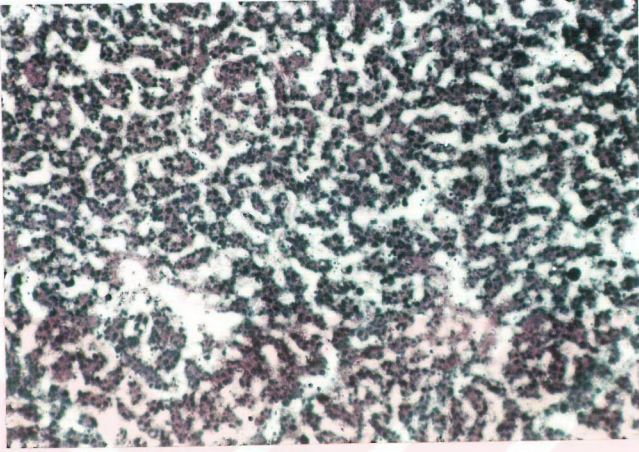
Resim 4.4. 8: A2 grubu. Karaciğer. Hafif hiperemi, periportal ve midzonal bölgelerdeki hepatositlerde küçük ve orta çaplı vakuoller, Hematoksilen-Eosin(H.E.), X147.



Resim 4.4. 9: B2 grubu. Karaciğer. Vena sentralis ve sinüzoidlerde hiperemi, H.E., X147.



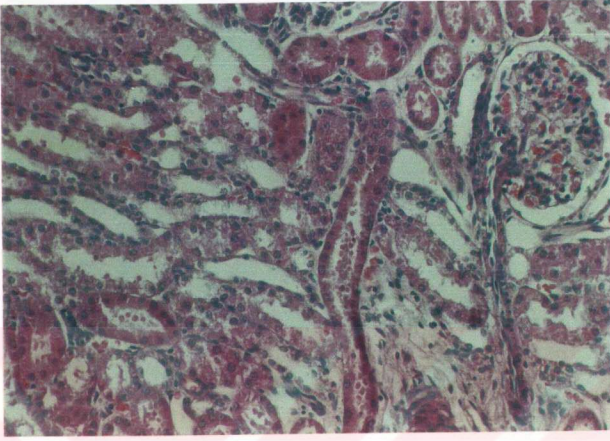
Resim 4.4. 10: A3 grubu. Karaciğer. Hepatositlerde yaygın vakuol oluşumları, H.E., X147, B) Aynı vakuollerin daha yakın görünümü, H.E., X372



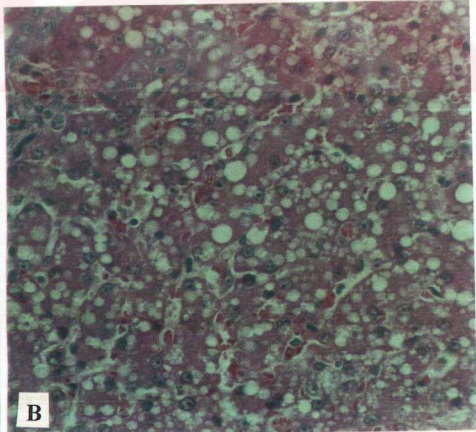
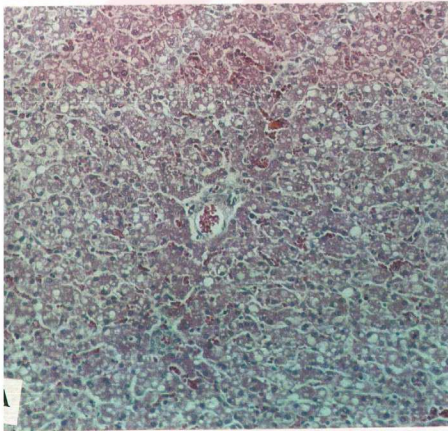
Resim 4.4. 11: A3 grubu. Karaciğer. Diffuz yağlanma ve hepatositlerde yağ damlacıkları, Sudan Black, X147.



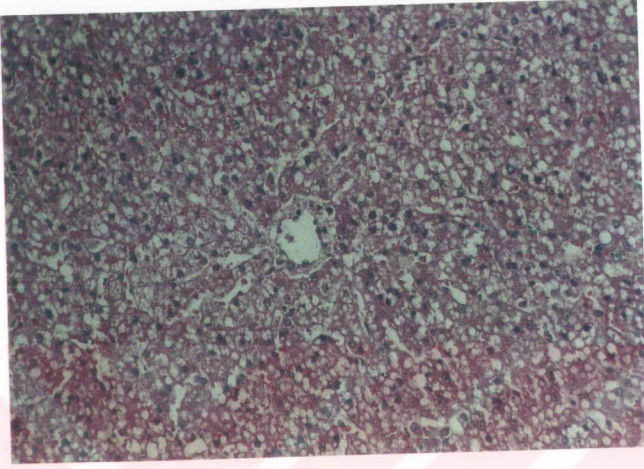
Resim 4.4. 12: A3 grubu. Serebellum. Substansiya albada intramiyelik ödem ve buna ilgili status spongiosus, H.E., X38.



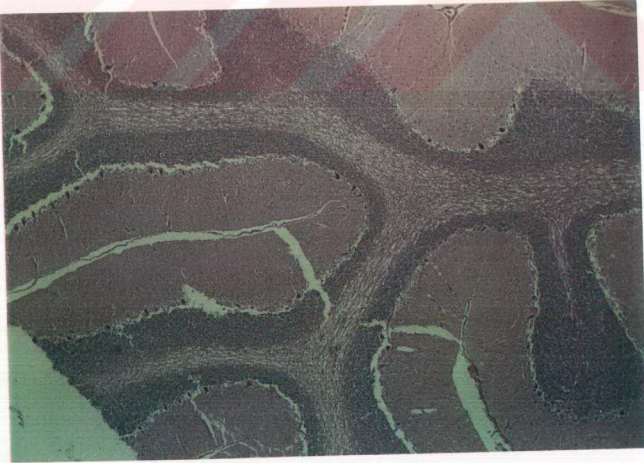
Resim 4.4. 13: A3 grubu. Böbrek. Proksimal tubulus epitellerinde dejenerasyon ve koagulasyon nekrozu ile tubulus lumenlerinde hiyalin damlacıkları, H.E., X230.



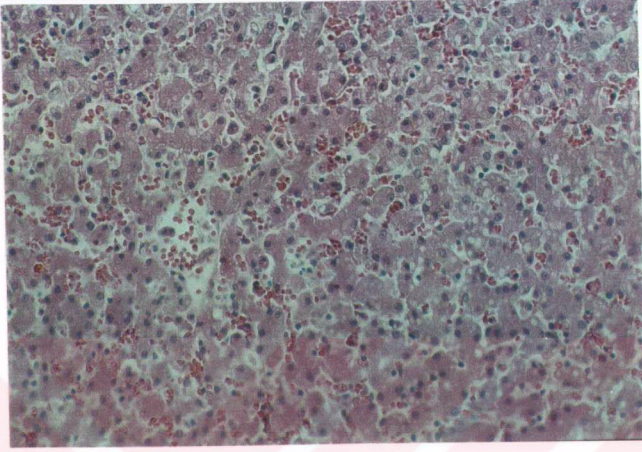
Resim 4.4. 14: B3 grubu. Karaciğer. **A)** Hafif hiperemi ile hepatositlerde vakuol oluşumları, H.E., X148. **B)** aynı karaciğerde keskin sınırlı ve çeşitli büyüklükte vakuoller, H.E., X235



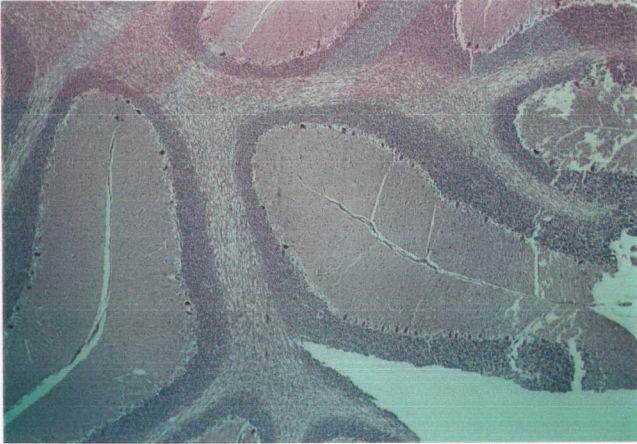
Resim 4.4. 15: A4 grubu. Karaciğer. Hepatositlerde şişkinlik ile hepatositlerin sitoplazmalarına çeşitli büyüklükte vakuoller, H.E., X202.



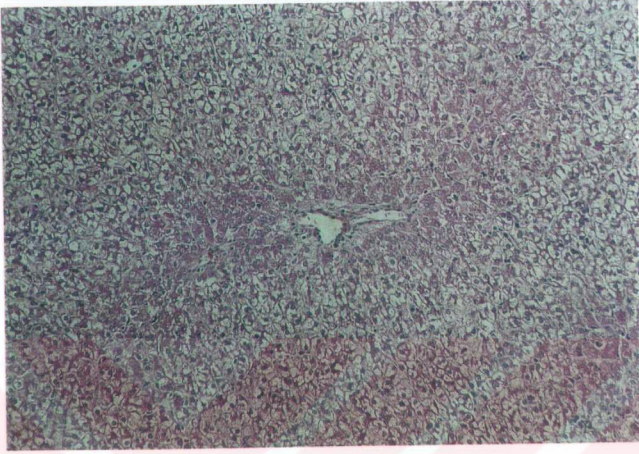
Resim 4.4. 16: A4 grubu. Serebellum. Substansiya albada şiddetli intramiyelik ödem ve buna ilgili status spongiosis, H.E., X38.



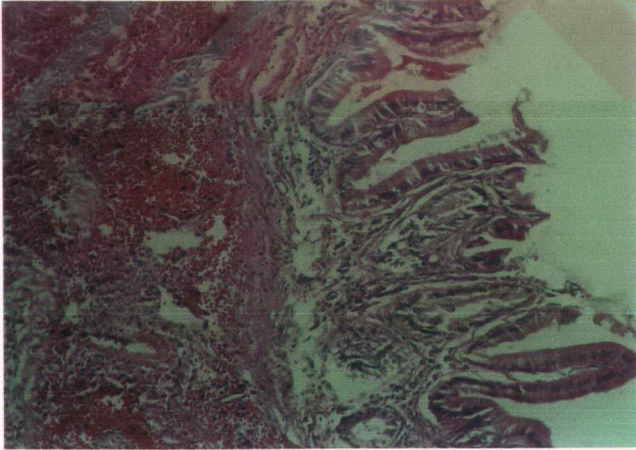
Resim 4.4. 17: B4 grubu. Karaciğer. Sinüzoidlerde hiperemi ile bazı hepatositlerde sınırlı sayıda ve küçük vakuoller, H.E., X201.



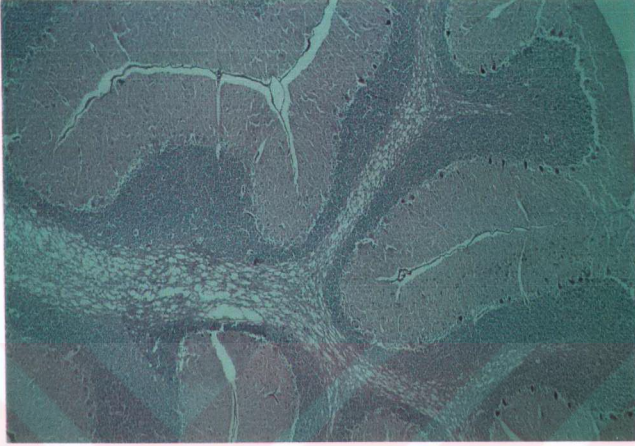
Resim 4.4. 18: B4 grubu. Serebellum. Substansiya albada şiddetli intramiyelitik ödem ve buna ilgili status spongiosis, H.E., X38.



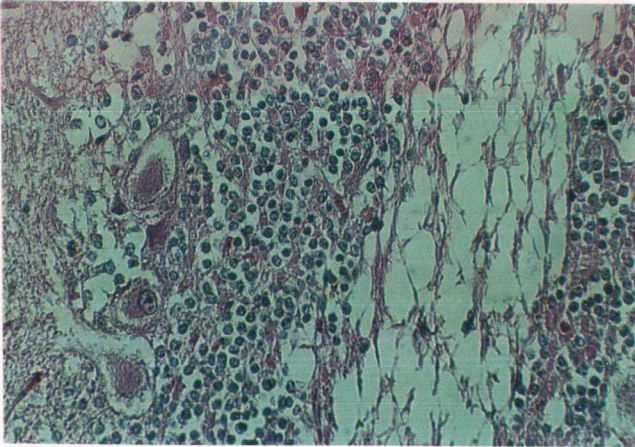
Resim 4.4. 19: A5 grubu. Karaciğer. Hepatositlerde yaygın ve şiddetli hidropik dejenerasyon, H.E., X147.



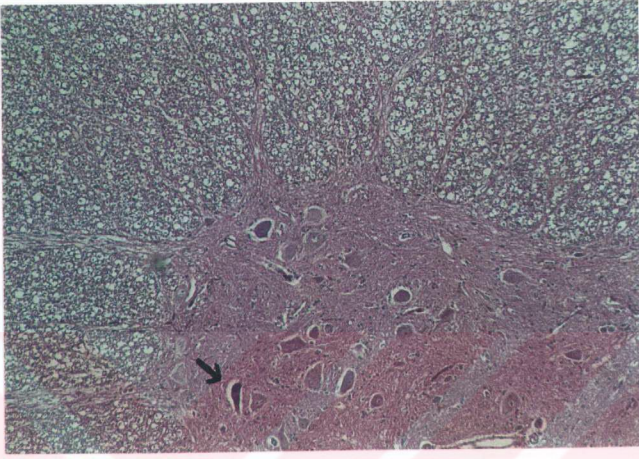
Resim 4.4. 20: A5 grubu. Safra kesesi. Propria mukoza ve submukozada kanamalar, H.E., X201.



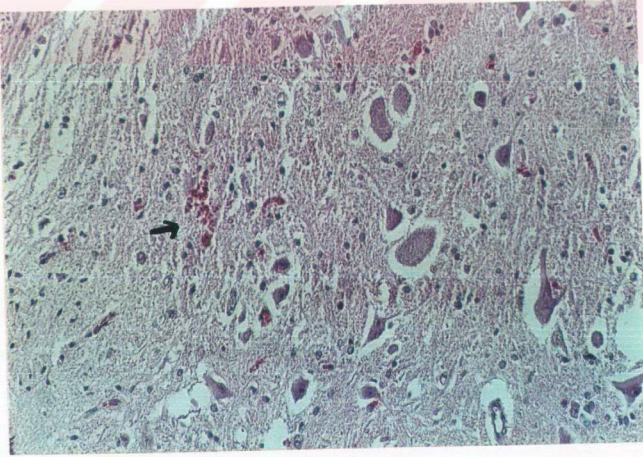
Resim 4.4. 21: A5 grubu. Serebellum. Substansiya albada oldukça şiddetli intramiyelik ödem ve buna ilgili status spongiosis, H.E., X38.



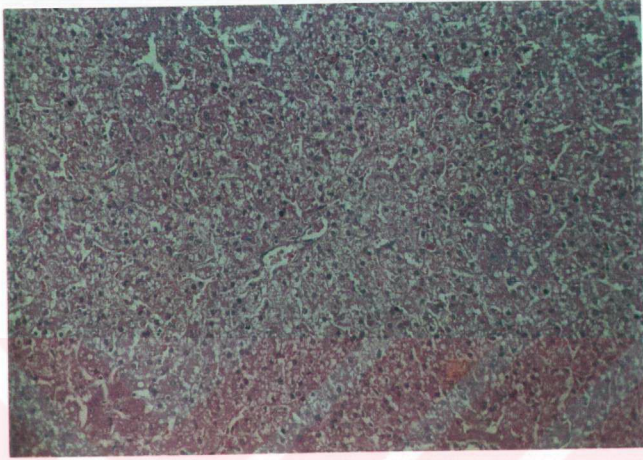
Resim 4.4. 22: A5 grubu. Serebellum. Substansiya albada status spongiosis ve purkinje hücrelerinde dejenerasyon, H.E., X368.



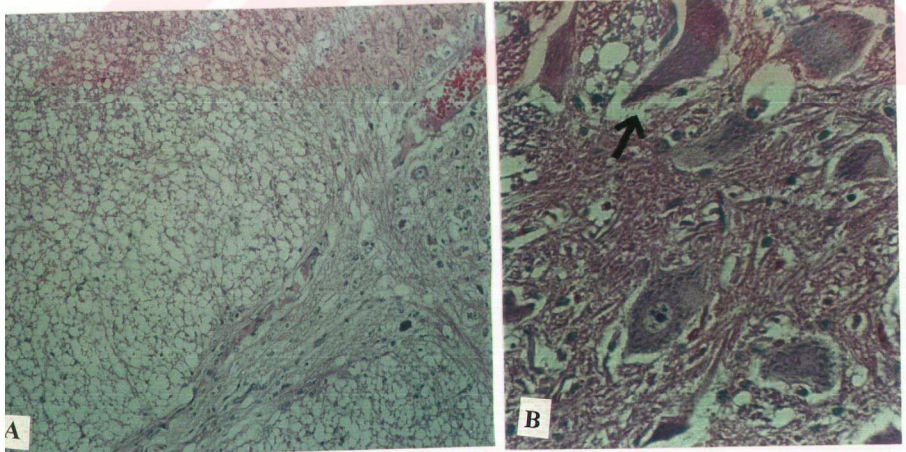
Resim 4.4. 23: A5 grubu. Medulla spinalis. Substansiya albada intramiyelitik ödem, substansiya griseadaki nöronlarda kromatolizis ve iskemik nöronal değişimler (ok), H.E., X73.



Resim 4.4. 24: A5 grubu. Medulla spinalis. Substansiya griseada küçük bir kanama odağı (ok) ve nöronlarda kromatolizis, H.E., X147.



Resim 4.4. 25: B5 grubu. Karaciğer. Hepatositlerde şişkinlik ve diffuz hidropik dejenerasyon, H.E., X147



Resim 4.4. 26: B5 grubu. **A)** Serebrum. Medulla oblongata'da intramiyelik ödem, H.E., X232. **B)** Substansiya griseadaki nöronlarda kromatolizis ve iskemik nöronal değişiklik (ok), H.E., X368.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hekzaklorofen preparatları halen veteriner hekimliği sahasında sığır, koyun ve keçilerde kelebek (*F. hepatica* ve *F. gigantica*), tenya ve moniezia ssp. gibi paraziter enfeksiyonların tedavisinde ve beşeri hekimlikte de antibakteriyel ve antiseptik amaçlı olarak kullanılmaktadır. Scott ve ark. (1973) oral yolla alınan hekzaklorofenin büyük çoğunluğunun vücuttan ilk 72 saatte atıldığını ve ekskresyonunun 5. günde tamamlandığını rapor etmişlerdir. Yine ilacın glukuronitle konjuge edildikten sonra (Trout 1973) herhangi bir değişikliğe uğramadan safra aracılığı ile atıldığı bildirilmektedir (Kimbrough 1972, Jubb ve ark. 1985). Kimbrough (1976) hekzaklorofenin bu şekilde vücuttan atılıyor olmasının safra kanalı tıkanıklıklarında ilacın karaciğerde daha fazla tutularak, daha toksik bir etki yapabileceğinden hareketle, safra kanalı tıkanıklıklarında hekzaklorofen toksisitesinin daha şiddetli olabileceğini kaydetmiştir. Yine Şanlı ve Kaya (1994) karaciğer hasarı bulunan hayvanlarda hekzaklorofen dozunun yarıya düşürülerek kullanılması gerektiğini bildirmiştir. Hekzaklorofenin toksik özelliklerinin belirlenmesine ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalar temel olarak, deney hayvanlarına ilacın oral yolla içirilmesi (Thorpe 1969, Gandolfi ve ark. 1974, Hall ve Raid 1974, Kimbrough 1976, Popenga 1990) ya da dermal uygulamalar (Gaines ve ark. 1971, Edds ve Simpson 1974, Goldstein 1982) sonucu elde edilen bulgular şeklindedir. Ayrıca ülkemizde tedavi amaçlı hekzaklorofen kullanımlarını takiben zehirlenme olayları da ortaya çıkmasına rağmen, bu konuda bir araştırma da yapılmadığından tedavi dozunda zehirlenme ve ölüm olaylarının nedeni ortaya konamamıştır (Ceylan 1980, S.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Kayıtları, 1996-2000). Bu bilgiler ışığında çalışma, safra kanallarındaki kısmi tıkanıklıkların hekzaklorofenin toksik özellikleri üzerinde ne denli etkili olabileceğinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Ayrıca köpeklerin safra kanalında operasyonla kısmi tıkanıklık oluşturulduktan sonra hekzaklorofen içirilmesi ile yapılan bu çalışma sahasında yapılan ilk çalışmadır.

Çalışmada hem ikterusla ilgili patolojik lezyonların ortaya çıkmaması için, hem de doğal olaylarda karaciğer parazitlerinin safra kanallarında kısmi tıkanıklıklara neden oldukları dikkate alınarak köpeklerin duktus koledokusları kısmi ligatüre edilmiştir. Şeker ve ark. (1996) duktus koledokuslarını tamamen ligatüre ettikleri köpeklerde, klinik olarak 24. saatte hafif, 3.günde ise şiddetli ikterus şekillendiğini bildirmişlerdir. Fahie ve ark.(1995) obstruktif safra kanalı tıkanıklığı bulunan 41 köpekte en önemli klinik bulgunun ikterus olduğunu kaydetmişlerdir. Çalışmada ise denemenin bittiği 10. günde sadece A3 grubunda mikroskopik düzeyde intrahepatik kolestaz tesbit edilirken, hem klinik olarak hem de nekropside herhangi bir ikterus belirtisi gözlenmemiştir. Safra kanalının kısmi ligatüre edilmesiyle hem safra akışının yavaş da olsa devam etmesi ve böylece ikterusun oluşmaması, hem de içirilen hegzaklorofenin karaciğerde daha uzun süre tutulması sağlanmıştır.

Kimbrough (1976), Booth ve McDonalds (1988), 14-21 günlük köpek yavruları için hegzaklorofenin toksik dozunun 15-30 mg/kg olduğunu bildirmiştir. Edds ve Simpson (1974) yetişkin köpeklerin 20 mg/kg doza kadar etkilenmediklerini, ancak yavru köpeklerin daha duyarlı olduklarını ve 15-30 mg/kg arası dozlarda toksik etkiyle karşılaştıklarını söylemiştir. Popov (1965) yavru köpeklerde, hegzaklorofenin minimal toksik dozunun 13 mg/kg olduğunu tesbit ederken, Scott ve ark. (1973) , 3 yaşındaki bir köpekte toksik dozun, 36 mg/kg olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmada bilindiği üzere 45-60 günlük, ortalama 3-4 kg ağırlığında genç köpekler kullanılmış ve 7.5, 15, 22.5, 26 ve 30 mg/kg dozlarda hegzaklorofen, hem normal sağlıklı köpeklere, hem de duktus koledokusları kısmi ligatüre edilmiş köpeklere içirilmiştir. Bunlardan duktus koledokusu ligatüre edilmeden 7.5 (B1 grubu) ve 15 (B2 grubu) mg/kg dozda ilaç içirilen köpeklerde herhangi bir zehirlenme belirtisi görülmemiştir. Duktus koledokusları ligatüre edilmeden 22,5 mg/kg dozda ilaç içirilen köpeklerde (B3 grubu) ise klinik bulgu olarak iştahsızlık, durgunluk ve kusma görülürken, ölüm şekillenmemiştir. Bu grupta ciddi anlamda zehirlenme belirtileri ve ölüm 26

mg/kg dozda ilaç içirilen köpeklerde (B4 grubu) görülebilmektedir. Çalışma sonunda duktus koledokusu ligatüre edilen köpeklerde ortaya çıkan bulgulara dikkat edildiğinde, normal köpeklerin 22,5 mg/kg dozda heksaklorofeni tolare edebildikleri halde, arada çok az bir fark olmasına rağmen 26 mg/kg dozda toksikasyon ve ölüme maruz kaldıkları görülmüştür. Bu da heksaklorofenin terapötik indeksinin ne kadar dar olduğu görüşünü güçlendirmektedir. 22,5 mg/kg dozda ilaç içirilen normal köpeklerde klinik belirtilerin görülmesi ve 26 mg/kg dozda ise ölümün ortaya çıkması heksaklorofenin genç köpeklerdeki toksik dozunun 20-30 mg/kg olduğunu kaydeden araştırmacıları (Popov 1965, Edds ve Simpson 1974, Kimbrough 1976) desteklemektedir. Scott ve ark. (1973)'nin tesbit ettiği toksik dozun 36 mg/kg gibi daha yüksek olması ise köpeklerin hem çok daha yaşlı, hem de oldukça iri cüsseli olmalarına bağlanabilir. Bath (1978) genç köpeklerdeki toksik dozun erişkinlere oranla düşük olmasını, genç hayvanların karaciğerindeki detoksifikasyon mekanizmasının daha yavaş oluşuna bağlamıştır.

Çalışmada deneme hayvanlarında toksikasyona bağlı şekillenen klinik bulgular ve ölüm saatlerinin ortaya çıkmasında, içirilen heksaklorofenin dozu kadar safra kanalı ligasyonunun da da büyük oranda etkili olduğu görülmüştür. 15 mg/kg dozda heksaklorofen içirilen köpeklerden duktus koledokusu ligatüre edilmeyen köpeklerde (B2 grubu) herhangi bir klinik belirti görülmezken, duktus koledokusu ligatüre edilen köpeklerde (A2 grubu) kusma, iştahsızlık ve durgunluk gibi klinik belirtiler gözlenmiştir. Yine 22,5 mg/kg dozda heksaklorofen içirilen köpeklerden duktus koledokusu ligatüre edilmeyenlerde (B3 grubu) sadece kusma, iştahsızlık ve durgunluk gibi klinik belirtilerin görülmesinden 1-2 gün sonra iyileşme olduğu halde, duktus koledokusu ligatüre edilen köpeklerde (A3 grubu) sinirsel belirtiler ve 6.günde ölüm meydana gelmiştir. Duktus koledokusu ligatüre edilmeden 26 mg/kg dozda heksaklorofen içirilen köpeklerde (B4 grubu) ölüm 40-43. saatlerde şekillenirken, duktus koledokusu ligatüre edilen köpeklerde (A4 grubu) 28-32. saatler

arasında ortaya çıkmıştır. Safra kanalının kısmi ligasyonu bu grupta ölümün yaklaşık 10 saat daha erken şekillenmesine neden olmuştur. V. gruptaki hayvanların tümüne 30 mg/kg dozda hezklorofen içirildiği halde duktus koledokusu ligatüre edilmeyen köpeklerde 27-30. saatlerde ortaya çıkan ölüm, duktus koledokusu ligatüre edilen köpeklerde 16-19. saatler arasında görülmüştür. Bu grupta da safra kanalının kısmi ligasyonu ölümü yaklaşık 10-15 saat önce şekillenmesine sebep olmuştur. Elde edilen bulgular, duktus koledokusun kısmi ligatüre edilmesinin, hezklorofenin toksik etkisini artırıcı bir role sahip olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca duktus koledokusu ligatüre edilmeden 30 mg/kg gibi yüksek dozda ilaç içirilen köpeklerin ilk 30 saatte ölmesi, 80 mg/kg'a kadar yüksek dozlarda hezklorofen içirdiği koyunlarda ölüm olaylarının 12-30. saatlerde meydana geldiğini tesbit eden Lockhart (1972)'in bulgularını da desteklemektedir.

Araştırmada hezklorofen zehirlenmesine ilgili olarak ortaya çıkan iştahsızlık, durgunluk, salivasyon, kusma, abdominal solunum, titreme ve kas tremorları gibi klinik bulgular önceki araştırmacıların (Kimbrough 1971a, Edds ve Simpson 1974, Towfighi ve ark. 1974, Hall ve Reid 1974, Bouyer 1982) kaydettikleri klinik belirtilerle benzer bulgulardır. Ayrıca Edds ve Simpson (1974)'in bildirdiği, hezklorofen zehirlenmesine ilgili olarak alt çenenin düşmesi bu çalışmada da belirlenmiştir. İlgili araştırmacıların (Edds ve Simpson, 1974) kayıtlarında sözkonusu bulgunun ortaya çıkış saatiyle ilgili bir bilgiye ulaşılmamakla birlikte çalışmada alt çenenin düşmesi, ligatüre yapılan hayvanlardan 30 mg/kg dozda hezklorofen içirilenlerde (A5 grubu) 10. saatten sonra görülürken, 26 mg/kg dozda hezklorofen içirilenlerde (A4 grubu) 20. saatten sonra ortaya çıkmıştır. Araştırmada bahsedilen klinik bulgular duktus koledokusları kısmi ligatüre edilen köpeklerde daha erken ortaya çıkmıştır. Duktus koledokusları ligatüre edilmeden 15 ve 22,5 mg/kg dozda hezklorofen içirilen köpeklerde ciddi anlamda klinik bulgu görülmezken, duktus koledokusları ligatüre edildikten sonra 15 ve 22,5 mg/kg dozda hezklorofen içirilen köpeklerde 90. saatten sonra belirgin

linik bulgular gözlemlendi. Klinik belirtiler duktus koledokusları ligatüre edilmeden 26 mg/kg dozda hegzaklorofen içirilen hayvanlarda 30-32. saatlerde ortaya çıkarken, duktus koledokusları ligatüre edildikten sonra aynı dozda ilaç içirilen hayvanlarda ortalama 23-24. saatlerde başladı. Yine duktus koledokusları ligatüre edilmeden 30 mg/kg dozda hegzaklorofen içirilen köpeklerde ortalama 20. saatte başlayan klinik belirtiler, duktus koledokusları ligatüre edildikten sonra 30 mg/kg dozda hegzaklorofen içirilen köpeklerde yaklaşık 12. saatte ortaya çıktı. Safra kanalı ligatüre edilen gruplarda, safra kanalı ligatüre edilmeyen gruplara göre zehirlenmeyle ilgili klinik belirtilerin daha düşük dozlarda ortaya çıkması ve aynı dozda ilaç içirilenlerde daha erken ve daha şiddetli olması safra kanalı tıkanıklıklarının hegzaklorofenin toksik etkisini arttırdığı yönündeki düşünceleri desteklemektedir.

Deneme sonunda A1, B1, A2, B2 ve B3 gruplarındaki hayvanlar canlı kaldılar. Etik açısından bu hayvanların nekropsileri yapılmadan sadece karaciğer biyopsileri alınarak serbest bırakıldı. Makroskobik incelemeler, zehirlenmeye ilgili ölen A3, A4, B4, A5 ve B5 gruplarındaki köpeklerde yapılabildi. Çalışmada tesbit edilen; karaciğerin renginde soluklaşma, karaciğerin esnekliğini kaybetmesi ve kenarlarının kütleşmesi, safra kesesinde dolgunlukla birlikte serozal ya da mukozal kanamaların şekillenmesi gibi makroskobik bulgular, diğer araştırmacıların (Thorpe 1969, Scott ve ark. 1973, Edds ve Simpson 1974, Unsüren ve ark.1986, Summers ve ark.1995) hegzaklorofen zehirlenmesine ilgili karaciğerde kaydettikleri bulgulara benzemektedir. Araştırmada duktus koledokusları ligatüre edildikten sonra 30 mg/kg dozda hegzaklorofen içirilen köpeklerin (A5 grubu) karaciğerindeki makroskobik değişiklikler, duktus koledokusları ligatüre edildikten sonra 22,5 mg/kg dozda hegzaklorofen içirilen köpeklerin (A3 grubu) karaciğerindekinden daha hafif derecede idi. Ayrıca duktus koledokusları ligatüre edildikten sonra 30 mg/kg dozda hegzaklorofen içirilen köpeklerin karaciğerinden (A5 grubu) alınan parçalar suda batarken, duktus koledokusları

ligatüre edildikten sonra 22,5 mg/kg dozda hegzaklorofen içirilen köpeklerin (A3 grubu) karaciğerinden alınan parçalar suda yüzüyordu. Sayılan bütün bulgular, hegzaklorofen içirildikten sonra daha uzun süre yaşayan bu hayvanlarda karaciğer etkilenmesinin daha şiddetli olup, 30 mg/kg dozda hegzaklorofen içirilen grupta karaciğer değişikliklerinin pek belirgin olmaması ise, hayvanlarda ortaya çıkan erken ölüm olaylarının karaciğerde değişikliklerin ortaya çıkmasına fırsat vermeden şekillendiğini ifade etmektedir.

Çalışmada hegzaklorofen zehirlenmesine ilgili olarak gerek duktus koledokusu ligatüre edilen ve gerekse ligatüre edilmeyen gruplarda ortaya çıkan mikroskobik lezyonlar, Thorpe (1967), Gaines ve ark.(1973), Edds ve Simpson (1974), Robinson ve ark.(1975), Hall ve Reid (1975) gibi araştırmacıların tesbit ettikleri mikroskobik bulgulara benzerdir. Karaciğerin makroskobik bulgularına paralel olarak mikroskobik bulguların şiddeti açısından da duktus koledokusu kısmi ligatüre edilen A grubu ile ligatüre edilmeyen B grubu arasında da belirgin farklılıklar ortaya çıkmıştır. Çalışmada duktus koledokusları ligatüre edilmeden 22,5 mg/kg dozda hegzaklorofen içirilen köpeklerin (B3 grubu) karaciğerlerinde hiperemi ile periportal ve midzonal bölgelerde yağlanma varken, duktus koledokusları ligatüre edildikten sonra 22,5 mg/kg dozda hegzaklorofen içirilen köpeklerin (A3 grubu) karaciğerlerinde diffuz yağlanma tesbit edildi. Bu durum safra kanal tıkanıklığının hegzaklorofenin toksisitesi üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir. Duktus koledokusları ligatüre edildikten sonra 26 ve 30 mg/kg gibi yüksek dozda hegzaklorofen içirilen köpeklerde (A4 ve A5 grupları) ise karaciğerde mikroskobik olarak hepatositlerde hidropik dejenerasyon gözlenirken tek tük yağ damlacıkları tesbit edildi. Bu bulgular da ölüm olaylarının karaciğerde henüz şiddetli değişikliklerin oluşmasına zaman bırakmadan erken şekillenmesi ile ilgilidir. Benzer şekilde Thorpe (1969)'da 50 mg/kg dozda hegzaklorofen içirdiği koyunlarda 1. günde karaciğerde yağlanma şekillenmediğini ve 3.günde periportal, 4.günden sonra ise diffuz yağlanma tesbit ettiğini rapor etmiştir.

Çalışmada 30 mg/kg dozda hegzaklorofen içirilen hayvanların (A5 ve B5 grupları) karaciğerlerinde şiddetli bozukluklar meydana gelmeden ölmeleri, hegzaklorofen zehirlenmesine bağlı ölüm olaylarında, ölümün karaciğerdeki lezyonlardan ziyade MSS lezyonlarıyla ilgili olduğuna işaret etmektedir.

Hekzaklorofenin parankim hücrelerinde, metabolik faaliyetler sırasındaki oksidatif fosforilasyon bağlarını kesintiye uğratarak yağlanmaya sebep olduğu kaydedilmiştir (Caldwell ve ark. 1972). Thorpe (1969) hegzaklorofen zehirlenmelerinde hegzaklorofenin karaciğere portal dolaşımına ulaştığını ve bu sebeple öncelikle periportal bölgelerdeki hepatositlerde adenozin trifosfat ve suksinat dehidrogenaz aktivitelerinin inhibe olduğunu, sürenin uzamasıyla midzonal ve periasiner alanlarda da enzim inhibisyonuna bağlı yağlanma şekillendiğini bildirmiştir. Çalışmada da hegzaklorofen zehirlenmesine bağlı olarak karaciğer yağlanmasının ilk önce periportal ve midzonal bölgelerdeki hepatositlerde, daha sonra da periasiner hepatositlerde biriktiği görülmüştür.

Edds ve Simpson (1974), Hall ve Raid (1974), Finnie ve Abbott (1978) ile Thompson (1987), hegzaklorofen zehirlenmelerinde en önemli değişikliklerin karaciğerin yanında MSS'de şekillendiğini kaydetmektedirler. Serebral hücrelerde Na^+ ve Cl^- iyonlarının konsantrasyon artışına bağlı olarak serebral ödemin ortaya çıktığı bildirilmektedir (Booth ve McDonalds 1988, Lokanatha ve ark. 1999, Kinoshita ve ark. 2000). Lock (1976) ratlarda intraperitoneal hegzaklorofen enjeksiyonundan sonra beyin ve medulla spinaliste su, sodyum ve klorit miktarlarında artış tesbit ederken, bu bölgelerde Na^+ ile birlikte suyun da tutulmasıyla beyinin substansiya albasında intramiyelik ödem ve daha ileriki dönemlerde demiyelinasyon oluştuğunu bildirmiştir. Yine Andreas (1993) hegzaklorofenin primer hedefinin hücre membranı olduğunu, buradan sekonder etki ile hücrenin Na^+ ve su miktarını arttırıp, K^+ seviyesini düşürerek, substansiya albada vakuolasyon oluşumuna sebep olduğunu kaydetmiştir. Torack (1965) yaptığı elektron mikroskopik çalışmalara göre, hegzaklorofen

toksikasyonlarında substansiya albada Na^+ ve Cl^- iyonlarının artışına bağlı olarak proteinden fakir bir sıvının, daha çok miyelin kılıfları içinde ve çok az da glia hücrelerinde biriktiğini rapor etmiştir.

Araştırmada MSS'de tesbit edilen menigeal hiperemi ve kanamalar, BOS artışı ve beyin şişkinliği gibi makroskobik bulgular önceki araştırmacıların (Scott ve ark. 1973, Edds ve Simpson 1974, Finnie ve Abott 1978 ile Popena ve ark. 1990) kaydettikleri bulgulara uymaktadır.

Hantzchel ve Andreas (1998), Purves ve ark.(1991), Gaines ve ark. (1971) ratlarda, Scott ve ark. (1973), Edds ve Simpson (1974), Finnie ve Abott(1978) ile Popena ve ark. (1990) köpeklerde, Thompson ve ark.(1987) kedide, Reid ve Hall (1975) koyunlarda, heksaklorofenle zehirlenmeye bağlı olarak beyin ödemi ve substansiya albada spongiozis şekillendiğini bildirmişlerdir. Çalışmada heksaklorofen zehirlenmesine bağlı olarak en önemli lezyonlara karaciğerin yanısıra başta serebellum olmak üzere MSS'de rastlanmıştır. Özellikle A5 grubunda olmak üzere A4 ve B5 gruplarındaki köpeklerin MSS'lerinin makroskobik olarak incelenmesi sırasında beyin ve beyinciğin şişkin görünümde oldukları ve girusların belirginleştiği fark edilmiştir. Çok önemli bir bulgu olarak da beyinciğin foramen okspitaleye doğru itilerek basık bir üçgen şeklini aldığı tesbit edilmiştir. Bu beyinlerin oldukça sıkı bir yapıda olup, henüz tesbit solusyonunda tesbit edilmedikleri halde kolayca dilimlenmeleri muhtemelen beyin şişkinliği olaylarında sıvı birikiminin intraselüler olması nedeniyle beyin dokusunun daha sıkı bir yapı kazanmasıyla ilgilidir. Çalışmada heksaklorofen toksikasyonuna bağlı olarak, MSS'de şekillenen bu şişkinliğin medulla oblongata ve pons gibi bölgeleri de etkilemesi sonucu, solunum ve dolaşım merkezlerinde etkilenmesine ilgili olarak solunum ve dolaşım yetersizliklerine neden olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada MSS'de de önceki araştırmacıların (Reid ve Hall 1975, Finnie ve Abott(1978) mikroskobik bulgularına benzer olarak, substansiya albada intramiyelik ödeme

ilgili status spongiosiz ile substansiya grisea'da hiperemi, kanama, nöronlarda kromatolizis ve iskemik nöronal değişiklikler tesbit edilmiştir. Status spongiosiz araştırıcıların da (Reid ve Hall 1975, Finnie ve Abott(1978) bildirdiği gibi en belirgin olarak serebellumun substansiya albasında ortaya çıkmıştır. Çalışmada duktus koledokusları ligatüre edildikten sonra 30 mg/kg dozda heksaklorofen içirilen köpeklerin (A5 grubu) serebellumunda intramiyelitik ödeme bağlı şekillenen vakuollerin, duktus koledokusları ligatüre edilmeden 30 mg/kg dozda heksaklorofen içirilen köpeklerdekine (A5 grubu) göre daha büyük olduğu ve bu grupta substansiya albanın neredeyse gözden silindiği görülmüştür.

Medulla spinalisin servikal kısmında da, substansiya albada ortadaki aksonun düzgün dairesel şekilli bir boşlukla ve en dışta da sağlam kalan ince bir lamel şeklindeki miyelinle çevrili olarak görülen intramiyelitik ödemin tesbit edilmesi, heksaklorofenin medulla spinalisi de etkilediğine işaret etmektedir. Çalışmada duktus koledokusları ligatüre edilen köpeklerin medulla spinalisinde, diğerlerine oranla daha şiddetli bir intramiyelitik ödem tesbit edilmiştir. Yine medulla spinalisin substansiya griseasında ventral kornudaki motorik nöronlarda tesbit edilen kromatolizis ve iskemik nöronal değişiklikler de Finnie ve Abbot (1978), Popenga ve ark. (1990) gibi araştırıcıların bulgularını desteklemektedir.

Çalışmada safra kesesinin mikroskobik incelemesinde heksaklorofen zehirlenmesine ilgili olarak, duvarında ödem ve özellikle ligatür yapılan köpeklerde propriya mukoza ve submukozada kanama ile yine propria mukozada hücre infiltrasyonları gibi lezyonlar Thorpe (1967) ile Thompson (1987)'un ilgili organda bildirdikleri mikroskobik bulgulara benzerdir. Çalışmada safra kanalı ligatüre edilen köpeklerde safra keselerindeki kanama çok şiddetli olarak ortaya çıkmıştır. Bu durum muhtemelen safra kesesinde biriken safra sıvısında heksaklorofenin birikmiş olması ile ilgilidir.

Araştırmada heksaklorofen zehirlenmesine bağlı olarak böbreklerde tesbit edilen glomeruler kapillarlarda hiperemi, proksimal tubulus epitellerinde dejenerasyonlar, medulla bölgesinde intersitisyel kanamalar ile birlikte yer yer intratubuler hyalin damlacıkları birikimi

gibi mikroskobik bulgular da Thorpe (1967), Kimbrough (1976), Ünsüren ve ark.(1986), Summers ve ark.(1995)'nin elde ettikleri sonuçlara uymaktadır. Duktus koledokusları ligatüre edildikten sonra 22,5 mg/kg dozda heztraklorofen içirilen köpeklerin böbreklerinde bu bulguların daha belirgin olması da yine bu köpeklerin 26 mg/kg ve 30 mg/kg dozda heztraklorofen içirilenlere oranla daha uzun süre yaşamış olmalarıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada kalp, akciğer, dalak, mide ve bağırsakta da patolojik incelemeler yapılmasına rağmen, söz konusu organlarda belirgin patolojik bulguların tesbit edilmemesi, heztraklorofenin toksik etkisinin öncelikle MSS ve karaciğer, daha az olarak ta böbrekler üzerine olduğunu göstermektedir. Araştırmada kullanılan köpekler henüz cinsel olgunluğa ulaşmadıkları için testislerdeki değişiklikler izlenememiştir.

Sonuç:

Çalışmada heztraklorofenin toksik etkisi ile ilgili olarak safra kanalı kısmi ligatüre edilen köpekler ile ligatüre edilmeyen köpekler arasındaki gerek letal doz seviyeleri ve gerekse klinik belirtiler, makroskobik ve mikroskobik bulgular dikkate alındığında safra kanalı tıkanıklıklarının heztraklorofenin toksik etkisini artırıcı yönde rol oynadığı kanısına varılmıştır. Ayrıca yüksek dozda heztraklorofen içirildikten sonra kısa sürede ölen köpeklerde, karaciğerde ölüme yol açacak kadar şiddetli lezyonların henüz şekillenmemiş olması, buna karşın MSS'deki tipik lezyonlar olan intramiyelik ödemin ve diğer lezyonların daha şiddetli olması heztraklorofenin toksik etkisinin öncelikle MSS üzerinde olduğuna işaret etmektedir. Yine bu durum ölüm nedeninin özellikle MSS lezyonları ile ilgili olduğunun da bir ifadesidir. Bu nedenle heztraklorofen zehirlenmelerinde tedavi girişiminin öncelikle MSS lezyonlarına yönelik olması tavsiye edilir.

Elde edilen sonuçların ışığı altında, saha uygulamalarında paraziter enfeksiyonların heztraklorofenle tedavisi sırasında ortaya çıkan ölüm olaylarının muhtemelen karaciğerde trematodlara bağlı bir safra kanalı tıkanıklığı ve/veya yine bu parazitlerin karaciğerde yaptıkları hasara bağlı olarak heztraklorofenin daha toksik bir etki göstermesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu sebebeyle saha uygulamaları sırasında özellikle hem safra

kanalı tıkanıklıklarına sebep olabilen, hem de karaciğerde göç ederek yıkımlanmalara neden olan parazitlere karşı heksaklorofen kullanılacağında, heksaklorofene duyarlılığın artacağı da göz önünde bulundurularak, doz ayarlamasının daha dikkatli yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.



6. ÖZET

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Patoloji (Vet) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA, 2002

Ertan ORUÇ

Danışman

Prof.Dr. M. Kemal ÇİFTÇİ

Duktus Koledokusları Kısmi Ligatüre edilmiş Köpeklerle Normal Köpeklerde Deneysel Hezazlorofen Zehirlenmesinde Patolojik Bulgular

Veteriner ve beşeri hekimliği sahalarında çok geniş bir alanda kullanılan hezazlorofen preparatlarının terapötik indeksleri oldukça dardır. Bu nedenle tedavi amacıyla kullanımları sırasında zaman zaman toksikasyonlara hatta ölümlere yol açmaktadır. Çalışma, safra kanalı tıkanıklığının, hezazlorofenin toksisitesi üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

Çalışmada 36 adet genç köpek kullanıldı. Bunlar A ve B olmak üzere iki ana gruba ayrıldıktan sonra A grubundaki köpeklerin duktus koledokusları kısmi ligatüre edildi. Daha sonra hem A hem de B gruplarındaki köpekler kontrol grubu dışında 5 alt gruba ayrıldı. Alt gruplar A1, B1, A2, B2, A3, B3, A4, B4, A5 ve B5 olarak isimlendirildi ve her iki gruptaki köpeklere sırasıyla 7.5, 15, 22.5, 26 ve 30 mg/kg dozda hezazlorofen içirildi.

Deneme sonunda kontrol grupları ile A1, B1, B2 ve B3 grubu köpeklerde herhangi bir klinik bulgu ve ölüm görülmedi. Toksikasyon görülen köpeklerde ise durgunluk, salivasyon, kusma, terleme ve iskelet kaslarında tremorlar gibi klinik belirtiler gözlemlendi. Bu bulgular duktus koledokusları ligatüre edilen köpeklerde hem daha şiddetliydi, hem de daha erken ortaya çıktı. Toksikasyona ilgili ölüm olayları A3, A4, A5, B4 ve B5 gruplarında görüldü.

Nekropside hezazlorofen zehirlenmesine ilgili olarak karaciğerin renginde soluklaşma, gevrek kıvamlılık ve kenarlarında kütleleşme vardı. merkezi Sinir Sistemi (MSS)'de, beyin ve beyinciğin şişkinleştiği ve beyinciğin foramen okspitaleye doğru itildiği görüldü. Safra kesesinde ekimotik kanamalar varken, böbreklerin genelde hiperemik olduğu dikkati çekti.

Histopatolojik incelemeler sonucu, içirilen hezaklorofenin miktarı, duktus koledokusun ligatüre edilmesi ve toksikasyondan ölüme kadar geçen süreye bağlı olarak karaciğerde hiperemi, hidropik dejenerasyon ve yağlanma gözlendi. 1.günde ölen A5 grubundaki köpeklerin karaciğerinde hidropik dejenerasyon varken, 6.günde ölen A3 grubundaki köpeklerin karaciğerinde diffuz yağlanma gözlendi. MSS'de ise özellikle serebellum olmak üzere substansiya albada intramiyelik ödemle birlikte substansiya griseada hemoraji, nöronlarda kromatolizis ve iskemik nöronal değişiklikler vardı. Bu bulgulara ilave olarak safra kesesi ve kanalında ödem ve kanama ile böbreklerde hiperemi, proksimal tubulus epitellerinde dejenerasyon, nekroz ve tubuluslarda yer yer hiyalin damlacıkları tesbit edildi.

Tesbit edilen bu makroskobik ve mikroskobik bulguların aynı dozda ilaç içirildiği halde duktus koledokusu ligatür edilen köpeklerde çok daha şiddetli olduğu gözlendi.

Çalışma sonunda hezaklorofenin oldukça dar bir terapötik indekse sahip olduğu ve safra kanalının kısmi tıkanıklıklığının, ilacın toksik etkisini belirgin derecede arttırdığı kanısına varılmıştır.

7. SUMMARY

The Pathological Findings on Normal Dogs and Bile Ducts Partially Ligated Dogs in Experimentally Hexachlorophene Toxicosis

The therapeutical index of hexachlorophene which has been widely used in veterinary and medical treatments are rather narrow. Thus, sometimes it causes toxication and death. This study was carried out to resarch the effect of partial bile duct obstruction on hexachlorophene toxicity.

In the study, 36 young animals were used. Firstly, two main groups, A and B were formed and Ductus choledecus of group A were partially ligated. Then, A and B groups were divided into 5 subgroups, A1-B1, A2-B2, A3-B3, A4-B4 and A5-B5. they were administered 7.5, 15, 22.5, 26 and 30 mg/kg doses of hexachlorophene, respectively.

The dogs which showed toxication presented the symptoms such as stillness, vomiting, salivation, sweating and tremors. The death were seen in A3, A4, A5, B4 and B5 groups. This clinical findings were more prominent and earliest in bile ducts ligated dogs.

At necropsy, typical histopathological lesions were detected on livers, Central Nervous System (CNS), gall bladder and kidneys. There were paleness, crispness and blunting on the edges of the livers. Ecimotical haemorrhagia was detected on gall bladder. In CNS, swelling of both cerebrum and cerebellum as well as the finding that repressing in cerebellum into foramen occipitale magnum were observed. In addition, hyperaemia was detected on kidneys.

In histopathological examination, hyperaemia, hidropic degeneration and lipidosis appeared in livers depending on the dose of hexachlorophene, ligation of ductus choledecus and death time. Although, hidropic degeneration was detected in A5 group dogs died in first day, diffuse lipidosis was seen in A3 group dogs died in 6th day. In CNS, there were intramiyelinic oedema on substantia alba of cerebrum, medulla oblongata and especially cerebellum. Haemorrhagia, chromatolysis and ischemic changes on neurons were detected on substantia grisea. In addition, there were oedema and haemorrhagia in propria mucosa of gall

bladder and, hyperaemia, epithelial degeneration and necrosis of proximal tubulus and hyalin droplets were detected in kidney. Microscopical lesions were more severe and prominent in bile ducts ligated dogs than normal dogs.

In conclusion, it was seen that hexachlorophene have ratherly narrow therapeutical index and can cause more severe toxication depending on the bile duct obstructions.



7. KAYNAKLAR

Adornato B and Lampert P (1971) *Status Spongiosus of Nervous Tissue*, Acta Neuropath.(Berl.) 19, 271-289

Anderson JM, Cockburn F, Forfar JO, Harkness RA, Kelly RW and Kilshaw B (1981) *Neonatal Spongiform Myelinopathy after Restricted Application of Hexachlorophene skin Disinfectant*, J. Clin. Pathol., 34, 25-29

Andreas K (1993) *Efficacy of cerebroprotective Substances in the Management of Functional Disorders Induced by the Cytotoxic Brain Oedema-Producing Substance Hexachlorophene*, Arch. Pharmacol. Jan, 347(1), 79-83

Bath ML (1978) *Hexachlorophene Toxicity in Dogs*, J. Small Anim. Pract. Apr; 19 (4), 241-244

Booth NH and McDonalds LE (1988) *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Section 17, p. 1060-1061, The IowaState University Press/ AMES, USA

Bosman CJ, Thorold PW, Purchase HS (1961) *Investigation Into and the development of Hexachlorophene as an Anthelmintic*, J S Afr. Vet. Med. Ass. XXXII (2) 227-233.

Bouyer GM, Lebreton R, Toga M, Stolley PD and Lockhart J (1982) *Outbreak of Accidental Hexachlorophene Poisoning in France* The Lancet, January 9, 91-95.

Budavari S, O'neil MJ, Smith A, Heckelman PE (1989) *The Merck Index*, 11th edition, Merck and Co, Inc, Rahway, NJ, USA

Caldwell RS, Nakaue HS and Buhler DR (1972) *Biochemical Lesion in Rat Liver Mitochondria Induced by Hexachlorophene*, Biochemical Pharmacology, Vol. 21, 2425-2441.

Carlton and Mc Gavin MD (1998) *Thompson's Special Veterinary Pathology S. 364*, 2th edit. Mosby Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, 63146

Ceylan S (1980) *Türkiyede Üretilen Hezoklorofen Etken Madde Denetimi ve Hezoklorofenin Ruminantlardaki Kullanılışı ve Toksisitesinin İrdelenmesi*, AÜ Vet Fak Derg 27, No.1-2, 1-10

Dennis GL (1987) *A simple Rapid Technique for Liver Biopsy*, Veterinary Medicine, June, 614-616

Edds GT, Simpson CF (1974) *Hexachlorophene-pHisohex Toxicity in Dogs*, Am J Vet Res Vol. 35 No.7, 1005-1007

Fahie MA (1995) *Extrahepatic Biliary Tract Obstruction, A retrospective study of 45 Cases*, J American Anim. Hosp. Assoc. Vol.31, 478-482

Finnie JW, Abbot DP (1978) *Hexachlorophene Poisoning in a Dog*, Australian Vet. Journal, 54, 365

Gaines TB, Kimbrough RD, Ralphe EL (1971) *The oral and Dermal Toxicity of Hexachlorophene in Rats*, Toxicology and Applied Pharmacology, 25, 332-343

Gibson JW (1969) *comperative Antibacterial Activity of Hexachlorophene in Different Formulations Used for Skin Disinfection*, J. Clinical Pathology, 22, 90-98

Gluck L (1973) *A perspective on Hexachlorophene Pediatrics*, Vol.51, No.2, 400-406

Goldstein GS (1982) *Hexachlorophene Poisoning*, The Lancet, Feb 27, P. 500

Gondolfi AJ, Nakaue HS and Buhler DR (1974) *Effect of hexachlorophene on Hepatic Drug-Metabolising Enzymes in the Rat*, Biochemical Pharmacology, Vol.23, 1997-2003.

Hall GA, and Reid M (1974) *The Effects of Hexachlorophane on the Nervous System of Sheep*, J. Path. Vol. 114, 241-246

Hantzchel A and Andreas K (1998) *Efficacy of Glutamate Receptor Antagonist in the Management of Functional Disorders in Cytotoxic Brain Oedema Induced Hexachlorophene*, Pharmacol. Toxicol. 82 (2), 80-88

Jack EJ (1972) *Possible Hexachlorophane Poisoning in Calves*, Veterinary Record, february, 90, 198-199

James RW, Heywood R and Crook D (1980) *Quantitative Aspects of Spermatogenesis in Rats and Dogs After Repeated Hexachlorophene Treatment*,

Jiro JK (1992) *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 4th edit. Academic Press, Inc, California 92101, USA

Jones TC and Hunt RD (1983) *Veterinary Pathology*, 5th Ed., Lea and Febiger, Philedelphia, USA.

Jubb KVF, Kennedy PC and Palmer N (1985) *Pathology of Domestic Animals*, 1.cilt, S. 268 ve 385, 3th edition, Academic Press, San Diego

Kaya S, Pirinçi İ ve Bilgili A (1998) *Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji*, Medisan Yayın Serisi, 35, 1. Baskı, Ankara

Kayaalp SO (1998) *Rasyonel tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 8. Baskı, S. 370, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti, Ankara

Kennedy GL, Dressler ML Keplinger ML and Calandra JC (1977) *Placental and Milk Transfer of Hexachlorophene in the Rat*, Toxicology and Applied Pharmacology, 40, 571-576

Kimbrough RD (1971a) *Hexachlorophene effects of Rat Brain* Arc. Environ. Health, Vol. 23, 114-118

Kimbrough RD (1971b) *Review of Toxicity of Hexachlorophene*, Arc. Environ. Health, Vol. 23, 119-122

Kimbrough RD (1972) *Review of Evidence of Toxic Effect of Hexachlorophene* Pediatrics, Vol.51, No.2, 391-394

Kimbrough RD (1976) *Pharmacodynamics and Neurotoxicity of Hexachlorophene Including Ultrastructure of the Brain Lesion*, Clinical Toxicology, 9 (6) 966-979

Kimmel CA, Hysell DK, Stara JF (1974) *Teratogenicity of Hexachlorophene in Rats*, Arch. Environ. Health. Vol. 28, 43-48

Kinoshita Y, Matsumura H, Igisu H and Yokota A (2000) *Hexachlorophene-Induced Brain Edema in Rat observed by Proton Magnetic Resonance*, Brain Resarch 873, 127-130

Kopelman AE (1973) *Cutaneous Absorbition of Hexachlorophene in Low Birth Weight in Infants*, Journal of Pediatrics, Vol.82, No.6, 972-975

Lock EA (1976) *Increase in Cerebral Fluids in Rats After Treatment With Hexachlorophene or Triethyltin*, Biochemical Pharmacology, Vol.25, 1455-1458

Lockhart JD (1972) *How Toxic is Hexachlorophene* Pediatrics, Vol.50, No.2, 229-235

Lockhart JD (1973) *Hexachlorophene and the Food and Drug Administration*, The Journal of Clinical Pharmacology, Nov-Dec, 445-450

Lokanatha V, Sailaja P, Rajendra W (1999) *Invitro Kinetics of the Rat Brain Succinate Dehydrogenase Inhibition by Hexachlorophene*, J Biochem. Mol. Toxicol. 13 (6), 303-306

Luna LG (1968) *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*, 3rd Ed., Mc Graw-Hill Book Company, New York, USA.

Matsumura H, Masato M, Igisu H, Ikeda M (1997) *Cooperative Inhibition of Acetylcholinesterase Activities by Hexachlorophene in Human Erythrocytes*, Arc. Toxicol. 71; (3), 151-156.

Matthieu JM, Zimmerman AW, Webster H, Ulsamer AG, Brady RO and Quarles H (1974) *Hexachlorophene Intoxication, Characterization of Myelin and Myelin Related Fractions in the Rat During Early Postnatal Development*, Experimental Neurology, 45, 558-575

Mavier P, Stengel D and Hanoune J (1976) *Inhibition of Adenylatcyclase and ATPase Activities From Rat Liver Plasma Membrane by Hexachlorophene*, Biochemical Pharmacology, Vol.25, 305-309.

Popenga RH, Trap AL, Braselton WE, Louden CG, Gumbs JM (1990) *Hexachlorophene Toxicosis in a Litter of Doberman Pinschers*, J. Vet. Diagn. Invest. , Apr; 2 (2), 129-131.

Popov AT (1965) *Resultats de l'administration au Chien de Diverses Doses d'hexachlorophene*, Bull. Off. Internat. Epizoot., 64, 837-840

Powell H, Swarner O, Gluck L and Lampert P (1973) *Hexachlorophene Myelinopathy in Premature Infants*, The Journal of Pediatrics, Vol.82, No. 6, 976-981

Purves DC, Garrod IJ, Dayan AD (1991) *A Comparison of Spongiosis Induced in the Brain by Hexachlorophene, Cuprizone, and Triethyl tin in Sprague-Dawley Rat*, Human. Exp. Toxicol. Nov; 10 (6), 439-444

Reid JM and Hall GA (1975) *An Ultrastructural and Biochemical Study of Hexachlorophene-Induced Fatty Liver in Sheep*, J Pathol. Vol. 115, 33-43

Robinson GR, Wagstaff DJ, Colaianne JJ, Ulsamer AG (1975) *Experimental Hexachlorophene Intoxication in Young Swine*, Am J Vet Res, Vol 36, No. 11, 1615-1618.

Rodastits OM, Blood DC and Gay CC (1994) *Veterinary Medicine*, 8th edition, S.1509, Bailliere Tindall, London NW1 7dx, England.

Scott DW, Bolton GR, Lorenz MD (1973) *Hexachlorophene Toxicosis in Dogs*, JAVMA Vol. 162, No.11 947-949

Shuman RM, Leech RW and Alvord EC (1974) *Neurotoxicity of Hexachlorophene in the Human, I. A Clinicopathologic Study of 248 Children*, Pediatrics, Vol.54, No.6, 689-695

Shuman RM, Leech RW and Alvord EC (1975) *Neurotoxicity of Hexachlorophene in Humans. II. A Clinicopathological Study of 46 Premature Infants*, Arch Neurol, 32(5), 320-325

Summers BA, Cumming JF, Lahunta A (1995) *Veterinary Neuropathology*, 258, Mosby-Year book, Inc, 11830 Westline Ind. Drive, Missouri 63146

Şanlı Y (1998) *Veteriner İlaçları ve Bilinçli İlaç Kullanımı El Kitabı*, 279,281,289 Ankara

Şanlı Y ve Kaya S (1994) *Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri*, Medisan Yayın Serisi ,15, 2. Baskı, Ankara

Şeker Y, Kurtdede A, Alkan Z, Börkür K, Bumin A, Kalınbacak A, Yarım A (1996) *Deneyisel Ekstrahepatik Safra kanalı Obstrüksiyonu Oluşturulan Köpeklerde Klinikopatolojik ve Ultrasonografik Bulgular*, A Ü Vet Fak Derg 43, 65-71.

Thompson JP, Senior DF, Pinson DM, Noriello KA (1987) *Neurotoxicosis Associated With the use of Hexachlorophene in a Cat*, JAVMA Vol. 190, No. 10, 1311-1312

Thorpe E (1967) *Some Pathological Effects of Hexachlorophene in the Rat*, J. Comp. Pathol. Vol.77, 137-144.

Thorpe E (1969) *Some Toxic Effects of Hexachlorophene in sheep*, J. Comp. Pathol. Vol.79, 167-171.

Torack RM (1965) *The Relationship between Adenosinetriphosphatase Activity and Triethyltin Toxicity in the Production of Cerebral Edema of The Rat*, Vol.46, No.2, 245-261.

Towfighi J, Nicholas K and McCree L (1974) *Hexachlorophene Induced Changes in central and Peripheral Myelinated Axons of Developing and Adult Rats*, Laboratory Investigation, Vol.31, No.6, 712-721

Tripier MF, Berard M, Toga M, Martin-Buyer G, Le Breton R, Garant J (1981) *Hexachlorophene and the Central Nervous System. Toxic Effects in Mice and Baboons*, Acta Neuropathol (Berl) 53 (1), 65-74

Trout ME (1973) *Hexachlorophene in Perspective*, The Journal of Clinical Pharmacology, Nov-Dec, 451-457

Ünsüren H, Şeker Y, Kurtdede A (1986) *Köpeklerde Hexachlorophene Zehirlenmesi*, A Ü Vet Fak Derg 33 (1) 165-170.

Weiss LR, Williams JT, Krop S (1973) *Behaivoral Toxicity of Hexachlorophen in Rats*, Toxicology and Applied Pharmacology, 25 (3) 439-440

Weiss LR, Williams JT, Krop S (1978) *Effect of hexachlorophene Intoxication on Learning in Rats*, Toxicology 9, 331-340

Virgillo RP (1966) *Hexachlorophene Toxicity in an Infant*, Amer. J. Dis. Child. Vol. 111, 333-336

Ward BC (1975) *Hexachlorophene Toxicity in Dogs*, Veterinary Pathology, 12 (1) 70

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DENEYLERİN YÜRÜTÜLMESİ

9. ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Konya ilinde doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini aynı ilde tamamladıktan sonra 1990 yılında S.Ü. Veteriner Fakültesinde öğrenimine devam etti. 1994 yılında TÜBİTAK tarafından düzenlenen Üniversite Öğrencileri Arası Teorik Araştırma Projeleri Yarışmasında “Buzağı Kolibasilozu’nun Probiyotiklerle önlenmesi” adlı proje ile ikincilik ödülü aldı. 1995 yılında fakülteden mezun olduktan sonra 1996 senesinde S.Ü Sağlık bilimleri Enstitüsü, Patoloji (Vet) Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı. Mayıs 1997 tarihinde Araştırma görevliliğine atandıktan sonra Mart 2000 tarihine kadar bu görevini sürdürdü. Bu tarihte Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Konya Veteriner Kontrol Araştırma Enstitüsü Müdürlüğüne atanmış olup, halen bu enstitüde Patoloji laboratuvarında çalışmaktadır.



10. TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam sırasında değerli katkılarını esirgemeyen danışman hocam Prof.Dr. M.Kemal ÇİFTÇİ'ye, Tez izleme komitesi üyeleri Prof.Dr. Hüdaverdi ERER ve Prof.Dr. Mahmut OK'a, doktora eğitimim boyunca her aşamada yardımcı olan Prof.Dr. Metin M. KIRAN, Yrd.Doç.Dr.Fatih HATİPOĞLU ve Yrd.Doç.Dr Mustafa ORTATATLI'ya, Tez çalışması sırasında gece-gündüz yanımda bulunan Araştırma Görevlisi Musa KARAMAN ve Yrd.Doç. Dr.Mehmet TUZCU'ya, deney hayvanlarının operasyonu için değerli zamanlarını ayıran Doç.Dr. Yılmaz KOÇ ve Yrd.Doç.Dr Fahrettin ALKAN'a, yine ellerinden gelen desteği hiçbir zaman esirgemeyen Konya Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürü Dr. Adnan ÖZTÜRK ve Müdür Yardımcısı Dr. Hasan GÖZÜN'e, çalışmam boyunca bana sürekli manevi destekte bulunan eşim Gülsüm ORUÇ'a teşekkür ederim.

