

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

FAREDE (*Mus musculus*) OMETHOATE TOKSİSİTESİNE KARŞI B
VİTAMİNİNİN İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK
ARAŞTIRILMASI

Onur SEYHAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN

HAZİRAN-2014
KARS

**Bu tez çalışması Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun
(Kaü-Hadyek) 2011/37 Sayılı Kararı ile yürütülmüştür.**

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FAREDE (*Mus musculus*) OMETHOATE TOKSİSİTESİNE KARŞI B
VİTAMİNİNİN İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

**Onur SEYHAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN**

**HAZİRAN-2014
KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Onur SEYHAN'ın Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN'nın danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Farede (*Mus Musculus*) Omethoate Toksisitesine Karşı B Vitamininin İyileştirici Etkilerinin Histopatolojik Olarak Araştırılması" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

06/06/2014

	Adı Soyadı
Başkan	: Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN
Üye	: Doç. Dr. Muhitdin YILMAZ
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Hamit USLU

İmza



Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun .../.../2014 gün ve .../..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü
Doç. Dr. Muzaffer ALKAN

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim dalında yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmada; “Farede (*mus musculus*) omethoate toksisitesine karşı b vitamininin iyileştirici etkilerinin histopatolojik olarak araştırılması” incelenmiştir.

Tez konumun seçiminde, tezimin hazırlanmasında ve sonuçlandırılmasında yol gösterici olan, yoğun çalışmalarından bana zaman ayırarak engin tecrübe ve birikimlerinden yararlanma fırsatı veren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum değerli bilim insanı ve laboratuvar çalışmalarımın yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında yakın ilgisini, destek ve katkılarını esirgemeyen yönetici danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN’a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aile fertlerime ve yüksek lisans çalışmamın her anında beni destekleyen değerli Anneanneme ve Dedeme şükranlarımı sunarım.

Kars 2014

Onur SEYHAN

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Pestisitler	2
2.2. Pestisitlerin tanımı	6
2.2.1 Herbisitler	6
2.2.2. İnsektisit.....	7
2.2.3. Fungusitler	7
2.3. Pestisitlerin Sınıflandırılması	8
2.4. Pestisitlerin Kullanımı	9
2.4.1. Dünyada Pestisit Kullanımı	9
2.4.2. Ülkemizde Pestisit Kullanımı	10
2.5. Pestisitlerin İnsan ve Çevre Üzerine Etkileri.....	10
2.5.1. İnsanlar Üzerine Etkileri.....	11
2.5.2. Çevre Üzerine Etkileri	12
2.6. Omethoat (Omethoate)	13
2.6.1. Omethoat Molekülünün Yapısı.....	13
2.6.2. Omethoat Molekülünün Özellikleri	13
2.6.3.Omethoat'ın Kullanım Alanı	13
2.6.4. Omethoat'ın Etki Şekli	13
2.7. B Vitamini Kompleksi.....	14
2.7.1. B ₁ Vitamini	14
2.7.2. B ₂ Vitamini (Riboflavin)	15
2.7.3. B ₃ Vitamini (Nikotinik Asit)	15
2.7.4. B ₅ Vitamini (Pantotenik Asit).....	15
2.7.5. B ₆ vitamini (Pridoksin):	16

2.7.6. B ₁₁ Vitamini (Folik asit):	16
2.7.7. B ₁₂ Vitamini (Kobalamin):	16
2.8. Karaciğer	17
2.8.1. Karaciğer Anatomisi	18
2.8.2. Karaciğer Fizyolojisi.....	19
2.8.3. Karaciğer Patolojisi.....	20
2.8.4. Karaciğer Histolojisi	22
2.8.5. Karaciğer Embriyolojisi.....	24
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Hayvan Materyali	26
3.2. Deney Düzenegi	26
3.3. Histopatolojik İncelemeler	26
3.3.1. Rutin İşlemler	26
3.3.2. Hematoksilen	26
3.3.3. Eozin	27
3.3.4. Kapama işlemleri	27
4. BULGULAR	28
4.1. Makroskopik Bulgular.....	28
4.2. Mikroskopik Bulgular	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32
6. KAYNAKLAR	35
7. ÖZGEÇMİŞ.....	40

ÖZET

Bu çalışma da farelerin (*Mus musculus*) karaciğer dokularında Omethoate toksikasyonuna karşı B vitamininin koruyucu etkisinin histopatolojik yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız da 30-35 g ağırlığında ve 55-60 günlük 36 adet fare alınarak her grupta 9 adet fare olacak şekilde 4 grup oluşturuldu. 1. gruptaki fareler kontrol grubu, 2. gruptaki farelere 0.1 mg Omethoate, 3. gruptaki farelere 0.1 mg Omethoate + 0.4 mg B vitamini kompleksi, 4. gruptaki farelere de sadece 0.4 mg B vitamini kompleksi 3'er gün süre ile intraperitoneal olarak enjekte edildi. Son enjeksiyondan 24 saat sonra hayvanların yaşamına son verildi. Deney sonunda hayvanlardan alınan karaciğer dokuları %10'luk formaldehit solüsyonunda 48 saat tespit edildikten sonra rutin histolojik metotlarla parafin bloklar hazırlandı. Daha sonra bu bloklardan 5 µ kalınlığında kesitler alınarak H-E ve giemsa boyama yöntemleriyle boyanıp histopatolojik değişiklikler ışık mikroskopunda incelendi(Olympus BX51, JAPAN).

İncelemeler sonucunda yalnız Omethoate uygulanan grupta karaciğer dokusunda hücre sınırlarının kaybolduğu, çekirdek ve sitoplazmasının bozulduğu tespit edildi.

Omethoate ve B vitamini kompleksi uygulanan grupta ise, karaciğer dokusunda hepatositler ve sinozoidal yapılarıdaki morfolojik değişiklikler Omethoate uygulanan gruba göre daha az olduğu tespit edildi. Bu bulgular, B vitamini kompleksinin Omethoate toksisitesine karşı koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelime: Fare, Omethoate, Vitamin B, Histopatoloji

ABSTRACT

In this study, mice (*Mus musculus*) against the toxicity of fenamiphos in liver tissue protective effects of B vitamins was to investigate the histological methods. Our study 30-35 g in weight and 55 to 60 in each group by day 36 mice to be nine rats were divided into 4 groups. 1 group of mice in the control group, the mice of group 2 to 0.1 mg fenamiphos, the mice of group 3 + 0.4 mg to 0.1 mg of vitamin B complex fenamiphos, Mice in group 4 only 0.4 mg of the vitamin B complex is 3 days and were injected intraperitoneally. 24 hours after the last injection, the animals were terminated. At the end of the experiment the liver tissues from animals in 10% formaldehyde solution for 48 hours after being identified by routine histological methods were prepared in paraffin blocks. Then from these blocks based H 5 μ thick sections and stained with Giemsa staining method histopathological changes were examined by light microscopy(Olympus BX51, JAPAN).

As a result of views in the group treated only fenamiphos limits liver tissue is lost, core and cytoplasm was found to deteriorate. Fenamiphos applied and, in the group of vitamin B complex in the liver hepatocytes and sinusoidal fenamiphos applied to morphological changes in the structures according to the group has been found to be less. Fenamiphos of the vitamin B complex of toxicity is thought to be protective against.

Keywords: Mice, Omethoate, Vitamin B, Histopathology

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1. Singeler

Kg	: Kilogram
L	: Litre
C	: Santigrat
Mg	: Milligram
Om	: Omethoate
g	: Gram
Mg	: Miligram
ml	: Mililitre
μ	: Mikron
°C	: Santigrat Derece

2. Kısaltmalar

WHO	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
EPA	: Environmental Protection Agency (Çevre Koruma Örgütü)
AB	: Avrupa Birliği
FAO	: Food and Agriculture organisation (Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü)
IPM	: Integrated Pest Management (Bütünleşik Hareşe Yönetimi)
O	: Omethoate

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. A. Kontrol gruplarında karaciğer görünümü H-E 4x.	29
Resim 1. B. Kontrol gruplarında karaciğer görünümü H-E 40x.	29
Resim 2. A. Omethoate uygulanan gruplarda karaciğerin görünümü H-E 4x.	30
Resim 2. B. Omethoate uygulanan gruplarda karaciğerin görünümü H-E 10x.	30
Resim 2. C. Omethoate uygulanan gruplarda karaciğerin görünümü H-E 40x.	30
Resim 2. D. Omethoate uygulanan gruplarda karaciğerin görünümü H-E 100x.	30
Resim 3. A. Vitamin B uygulanan gruplarda karaciğerin görünümü H-E 4x.	31
Resim 3. B. Vitamin B uygulanan gruplarda karaciğerin görünümü H-E 20x.	31
Resim 4. A. Omethoate ve Vit. B gruplarında karaciğerin görünümü H-E 4x	32
Resim 4. B. Omethoate ve Vit. B gruplarında karaciğerin görünümü H-E 10x.	32
Resim 4. C. Omethoate ve Vit. B gruplarında karaciğerin görünümü H -E 40x.	32
Resim 4. D. Omethoate ve Vit. B gruplarında karaciğerin görünümü H-E 100x.	32

ŐEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Omethoate molekülünün yapısı

Şekil 2. Omethoate'ın etki şekilleri ve dozları

Şekil 3. Karaciğerin basit görünümü

Şekil 4. Karaciğer hücresinin basit görüntüsü

Şekil 5. Karaciğer damarlar, Kupffer hücreleri ve sinuzoid görüntüsü

Şekil 6. Karaciğer lobcuğunun yapısı

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Türkiye’de yıllara göre pestisit tüketimi	5
Tablo 2. Bileşimindeki etkili madde grubuna göre pestisitlerin sınıflandırılması	12
Tablo 3. Bazı AB ülkelerinde birim alanda tüketilen ortalama pestisit miktarları	14

1. GİRİŞ

İnsanlar, hayvanlar ve doğal hayata zarar veren canlıları öldüren kimyasal maddelere pestisit denilmektedir. Geçmişten günümüze nüfus artışı sebebiyle tarımsal alanlarda kentleşme faaliyetlerinin artması, doğal kaynakların giderek azalması ve doğal afetler sonucunda tarım alanları giderek azaldığı bilinmektedir. Bu koşullar doğrultusunda tarımla uğraşan bireylerin birim alandan alınan ürün miktarını artırmaya, daha kaliteli ürün elde etme isteği, kültür bitkilerinin gelişimine ve ürün miktarını azaltan hastalık, zararlı ve yabancı otlara karşı mücadele yöntemleri geliştirmiş bu yöntemlerden ise uygulanmasının kolaylığı ve kısa süre sonunda etkili olmasıyla kimyasal mücadele yöntemleri ön plana çıktığı bilinir.

Bilinçsizce yapılan ve tekniğine uygun olmayan pestisit uygulamaları sonucunda insan, hayvan ve çevre sağlığı tehdit edilmekte hava, su ve toprak olumsuz etkilenmekte, gıda maddelerinde ilaç kalıntıları söz konusu olmaktadır. Hedef alınan zararlılar da direnç oluşmakta, önemli olmayan bazı zararlılar ana zararlı konumuna geçmekte, yararlıların ve doğal hayatın öldürülmesiyle doğal denge bozulmakta ve bitkilerde fitotoksisite görülmektedir[1,2].

Pestisitlerin tarımsal ürünlere uygulanmasından sonra, yeterli bekleme süresini tamamlamadan bu ürünlerin tüketilmeleri insan sağlığını etkilemektedir. Bu maddelerin kanserojenik etkisi büyük insan kitlesini risk altında almaktadır. Bitki ve hayvanlara da genetik ve mutajenik yönden zarar verirler. Toprakta kalıntı halinde bulunan bu bileşiklerin yağmur ve sulama sularıyla yeraltı sularını kirlettiği veya yüzeysel akış ile göl veya nehirlere ulaşabildiği de gözlenmektedir. Ancak çevre için zararlı olan durum, bu maddelerin içme ve kullanma suyuna karışması ve gıda zinciri ile insana kadar ulaşmaktadır.

Pestisitlerin hedef olmayan organizmaları tehdit etmesi ve su kaynaklarını kirletmesi nedeniyle pestisit davranışlarını kontrol eden mekanizmaların anlaşılması ve teşhis edilmesi yönünde artan bir ihtiyaç vardır[3,4].

Günümüzde zararlılarla mücadele de pestisit kullanılmasından vazgeçmek mümkün değildir. Bu nedenle, tarımda kullanılacak olan pestisitlerin seçilmesinde toprak mikroorganizmaları tarafından kullanılabilen dolayısıyla hızlı ayrışabilenlerin tercih edilmesine, çevre ve gıda maddelerinde kalıntı bırakmamasına, uygun konsantrasyon da

ve belirli aralıklarla kullanılmasına, çevre-ekosistem ve halk sağlığı yönünden zorunlu olduğu sonucuna varılmıştır[5]. Ancak, pestisitlerin bilinçsiz ve kontrolsüz kullanımı sonucu, zararlı organizmalarda dayanıklılık oluşturabilme riskleri ve kalıntılar yoluyla insan sağlığına ve çevreye olumsuz etkileri kesinlikle göz ardı edilmemelidir[6,7].

Çocuklar ve erişkinler, yiyecekler üzerindeki kalıntıların alınımıyla veya evlerdeki ve bahçelerdeki kontamine olmuş yüzeylerden temas ile organofosfat bileşiklerine maruz kalabilirler[8].

Organofosfat zehirlenmelerinde birkaç gün sonra meydana gelen ölüm nedenlerinden birinin de pankreatit olduğu görülmüştür. Organofosfatlar solunum yollarından ve gastrointestinal mukozadan geçerek hızla absorbe edilir ve ayrıca organofosfatlar lipofilik oldukları için hızlı bir şekilde deriden absorbe edilir[42,44].

Omethoate'ın oluşturduğu hasarı tespit etmek ve oluşan hasarı tedavi etme de B vitamini kompleksinin etkisini görmek için fare karaciğer dokuları histopatolojik olarak incelenmiştir. Böylelikle Omethoate'a maruz kalan canlılarda gelişecek hasarı önleme de B vitamini kompleksinin etkili olup olmayacağı amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pestisitler

Pestisit terimi insan yaşamı için zararlı olan canlıları öldürmek amacı ile kullanılan bileşikleri ya da maddeleri ifade eden genel bir terimdir[9].

Günümüzde insanlığın en önemli sorunlarından birisi nüfusun her yıl büyük bir hızla artışı ve bu artan nüfusun nasıl doyurulacağıdır. Bu sorunun çözümlerinden bir tanesi de birim alandan alınan ürün miktarını artırmaktır. Tarım alanlarında verimin artırılması amacıyla bitkilerin zararlı organizmalardan korunması için pestisit adı verilen kimyasal maddeler kullanılmaya başlanmıştır[10, 11].

Tarımsal savaş, medeniyetin doğmasından çok önceleri başlamış ve günümüze kadar aralıksız olarak devam etmiştir. Bundan 4000 yıl önce bitki hastalık ve zararlılarına ait şekillerin çizilmiş olması, bu hastalık ve zararlılarından dolayı meydana gelen ürün kaybının çok yüksek olduğunu ve o zaman insanları üzerinde bile büyük bir rol oynadığını açıkça göstermektedir. 1940 yılında DDT'nin (Dikloro difenol trikloroetan) kimyasal savaşta kullanılmaya başlanması ve böcek öldürücü olarak büyük başarı sağlaması, ilaç sanayinde önemli gelişmelerin başlamasına neden olmuştur[18].

1940'ların başına kadar zararlılar tarafından üründe meydana gelen kaybın dünya ortalaması %7 iken, 1980'lerin sonuna doğru ürün kaybı %13'e yükselmiştir[19].

Pestisitler etki ettikleri zararlılara göre şu şekilde sınıflandırılırlar[20].

- İnsektisit.....Böcek öldürücü
- Fungusit.....Mantar öldürücü
- Herbisit.....Yabancı ot öldürücü
- Mollusit.....Yumuşakça öldürücü
- Bakterisit.....Bakteri öldürücü
- Nematisit.....Nematod öldürücü
- Rodentisit.....Kemirgen öldürücü

Pestisitler kimyasal formüllerine göre şu şekilde sınıflandırılırlar:

- Klorlanmış hidrokarbonlar
- Organofosfatlar
- Klorlanmış fenoksi asitler
- Karbamatlar

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), pestisitleri insan sağlığına tehlikeli olmalarına göre sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırmada; en çok kullanılan 700 civarındaki pestisitten 332'si insan sağlığına çok zararlı olan grupta, 48'i oldukça tehlikeli grupta, 118'i orta dereceli tehlikeli grupta ve 239'u da az tehlikeli grupta yer almaktadır. 149 pestisit türü normal kullanımda zararlı etkisi olmayan grupta yer almaktadır. 164 pestisit ise henüz sınıflandırmaya girmemiştir[21].

Başlangıçta olumlu görülen tarımsal ilaç kullanımı, zamanla çevre ve insanlar aleyhine birçok problemin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kullanılan pestisitler uygulamadan sonra belirli bir zaman içinde güneş ışığı ile bozulmaya uğramamış ya da bakteri faaliyetleri ile kimyasal yapıları bozulmamışsa, zamanla toprakta birikim gösterebilirler. Toprakta biriken pestisitler, toprak mikroorganizmaları ve bazı hayvansal zararlıların yok olmalarına ya da geçici süre inaktive olmalarına neden olmaktadır. Bundan başka alüminyum, bakır, kalay gibi ağır metaller içeren pestisitlerin yarılanma ömürleri uzun olduğu için bitkiler tarafından alınabilme ve sonrasında insanlarda sağlık sorunlarına neden olabilme potansiyelleri vardır. Sızan sularla toprağın alt katmanlarına, oradan da yeraltı sularına ulaşan pestisit kalıntıları, içme suları yoluyla insan sağlığını tehdit eder duruma gelirler[22].

Pestisitler atmosferden yağmurla tekrar toprağa ve sulara, su canlıları ve balıklara, balıklardan da gıda zinciri ile insanlara ulaşan bir etkileşim döngüsü ortaya çıkarmaktadır[21,22,23].

Ayrıca her yıl pek çok kuş ve hayvan türü ile bunların yaşam alanları, tarım ilaçları nedeniyle yok olmaktadır[25]. Amerikan Çevre Koruma Örgütü; bazı insektisitlerin kuşlara, vahşi hayata ve sudaki organizmalara zararlı olduğuyla ilgili bir uyarıyı, bu maddeleri içeren ürünlerin etiketlerine koymaktadır[24].

Başka bir çalışmada da Mancozeb ve Maneb fungusitleri hamile dişilere verilerek karaciğer, böbrek ve kalplerindeki Zn konsantrasyonlarında çok büyük artışa neden olduğu görülmüştür[25].

22 yıllık sürede, ekonomik duruma, hastalık ve zararlıların epidemi yapmasına göre, tüketimi bazı inişler ve çıkışlar göstermekle birlikte, tüketimde %45,29'luk bir artış olmuştur. Bu da, ortalama %2,05'lik yıllık artışı göstermektedir. Durum parasal olarak düşünüldüğünde tüketimde değer olarak insektisitlerin %31, herbisitlerin %26 ve fungusitlerin de %20'lik payı ortaya çıkmaktadır. 1979'dan 2002'ye kadar, etki ettikleri canlı gruplarına göre pestisitlerin tüketimleri Çizelge 1'de özetlenmiştir[25].

Çizelge 1. Türkiye'de yıllara göre pestisit tüketimi (kg veya L)

Pestisit Grupları	1979	1987	1994	1996	2002
İnsektisitler	2.287.6	3.303.4	2.064.9	3.027.3	2.250.8
Akarisitler	203.107	240.360	192.279	223.857	296.809
Yağlar	1.594.5	2.147.1	2.147.1	2.871.1	2.428.2
Fumigant ve Nematisitler	315.665	322.227	530.738	1.076.6	1.559.4
Rodentisit ve Mollusisitler	5.600	2.124	2.509	3.268	1.794
Fungisitler	1.537.3	2.611.9	2.201.4	2.951.1	1.964.2
Herbisitler	2.451.9	3.495	3.902.5	3.643.9	3.697.3
TOPLAM	8.395.8	12.112.2	10.871.7	13.797.4	12.198.9

Günümüzde aşırı nüfus artışına karşın üretim artışının sınırlı kalması, doğal kaynakların giderek azalması ve dünya üzerindeki tarım alanlarının sınırlı oluşu özellikle geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde açlık sorununu da beraberinde getirmektedir. Tarıma elverişli alanlarda erozyon olması, yeni yerleşim yerlerinin kurulması ve yeni yollar

açılması gibi nedenlerle önemli oranda daraldığı bilinen bir gerçektir. Dolayısıyla, birim alandan daha fazla ürün almak mevcut tarım alanlarının verimli olarak kullanılmasına bağlıdır. Tarımsal üretimde birim alandan alınan ürün miktarını artırmak ve ürün kalitesini yükseltmek için makine, gübre, enerji ve su gibi temel üretim girdilerinin kullanımı yanında kültür bitkilerinin gelişimlerini sınırlandıran hastalık, zararlı ve yabancı ot gibi etmenlerle mücadele çok önemli bir yer tutmaktadır.

Tarımsal ürünlerde verim ve kalitenin iyileştirilmesi amacıyla yapılan tarımsal mücadele uygulamalarında birçok yöntem mevcut olmakla birlikte, gerek uygulama kolaylığı gerekse etkisinin kısa zamanda görülmesi nedeniyle kimyasal mücadele yöntemi tercih edilmektedir. Kimyasal mücadele de genel olarak pestisit (insektisit, fungusit, herbisit vb.) adı verilen tarım ilaçları kullanılmaktadır. Hastalık, zararlı ve yabancı otların neden olduğu ürün kayıplarının önlenmesinde kimyasal tarım ilaçları (pestisitler) çok önemli bir yere sahiptir. Ancak, bilinçsiz yapılan ve tekniğine uygun olmayan pestisit uygulamaları sonucunda insan, hayvan ve çevre sağlığı tehdit edilmekte hava, su, toprak ve yabani hayat olumsuz etkilenmekte gıda maddelerin de ilaç kalıntıları söz konusu olmakta, hedef alınan zararlılarda direnç oluşmakta, önemli olmayan bazı zararlılar ana zararlı konumuna geçmekte, yararlıların ve doğal hayatın öldürülmesiyle doğal denge bozulmakta ve bitkilerde fitotoksitite görülmektedir[26].

Pestisitler insan, hayvan ve bitki çevresinde bulunan veya yaşayan, ayrıca besin maddelerinin üretimi, hazırlanması, depolanması ve tüketimi sırasında onların besin değerini azaltan, hasara uğratan zararlıları öldürmek için kullanılan maddelerdir.

Pestisitler; fungusitler, herbisitler, insektisitler olarak tarımsal savaşta kullanılan organik ve inorganik bileşikler sınıfına ait çok sayıda kimyasalı kapsarlar ve kullanılan pestisitlerin dozları çok önemlidir[27].

Birim alandan alınan ürün miktarını artırmak için verimi yüksek tohum kullanma, uygun toprak işleme, iyi sulama ve gübreleme yanında kültür bitkilerini zararlı organizmalardan korumak için bilinçli bir tarımsal mücadeleye gerek vardır. Hastalık, zararlı ve yabancı otlar, kültür bitkilerinde %25-30'a varan bir ürün kaybına neden olmaktadır. Bu kaybı önlemek veya en aza indirmek amacı ile kültürel önlemler, fiziksel, kimyasal ve biyolojik adı verilen değişik savaş teknikleri uygulanmaktadır. Ancak, bunlar içerisinde sonucun hemen alınabilmesi ve uygulanmasının kolay olması nedeniyle kimyasal mücadele diğerlerine göre daha yoğun olarak kullanılmaktadır[28].

Pestisitlerin tarımsal mücadelede başarı sağlamaları oldukça sevindirici olmuştur. Ancak, bu kimyasalların bilimsel denetimden yoksun, gelişigüzel ve aşırı dozda kullanılmaları sonunda, zararlılar dışındaki yararlı canlılar ve çevrenin diğer unsurları üzerine olan olumsuz etkileri bulunmaktadır. Pestisit kalıntılarının zararlı etkilerinden korunabilmek veya en az düzeye indirebilmek için, kimyasal mücadelenin dışındaki önlemlere daha fazla yer verilmesi, kimyasal savaşın son çare olarak uygulanması gerekmektedir.

Birçok pestisidin yararlı mikroorganizmalar üzerinde olumsuz etkileri tespit edilmiş, bunlara ek olarak amonifikasyon ve denitrifikasyonu engellediği belirtilmiştir[29].

Günümüzde pestisitler bitki sağlığının korunmasının yanında insan ve hayvan sağlığının korunması amacıyla da yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak, pestisitler zararsız bileşikler değildir. Ciddi toksik etkileri olan bileşiklerdir. Yanlış kullanıldıklarında yararlı etkilerine ilaveten zararlı etkilere de neden olurlar. Özellikle insan ve hayvanlarda akut ve kronik tipte zehirlenmeler oluşturabilirler. Mutajenik, kanserojenik ve teratojenik etkilere sebep olurlar[30].

2.2. Pestisitlerin tanımı

Biyositler, canlı organizmaları öldüren maddeler olarak adlandırılmaktadır. Biyositler; bakteri, mantar, alg, nematod, böcek, rat gibi canlılara karşı kullanılmaktadırlar. Biyositler geniş bir kavram olup, pestisitleri de kapsamaktadırlar. Biyositler, tarım alanlarında kullanılmayan maddelerin adlandırılmasında kullanılan bir kavramdır. Bu nedenle tarımda kullanılmayan pestisitler olarak da tanımlanmaktadırlar.

Ancak, bir madde hem biyosit hem de pestisit olarak kullanılabilir. Pest terimi, tarım ürünlerinde fiziksel ve kimyasal bozulmaya neden olan canlılar için kullanılan bir kavramdır. Pestlerle mücadelede tarım alanlarında kullanılan biyositlere pestisitler denilmektedir[31].

2.2.1 Herbisitler

Yabancı otlar; verimi düşüren, kaliteyi bozan, zararlı mikroorganizma ve böceklere konakçılık yapan, toprak işleme sayısını artırarak toprağın yapısını bozan ve zehir etkisi olan bitkilerdir. Yabancı otlarla mücadelede kullanılan kimyasal maddelere ise herbisit denilmektedir. Herbisitler tarımsal alanların dışında yol kenarları ve demiryollarında ortaya çıkan zararlı otların temizlenmesinde kullanılırlar[32].

2.2.2. İnektisit

Bitkilere ve diğer canlılara zarar veren hayvansal organizmaları öldürmek için kullanılan kimyasal maddelere inektisit adı verilir. Ülkemizde tarım ilaçlarının tehlikesi konusunda halk tam olarak bilgi sahibi olmadığından bit, pire, sinek, hamam böceği gibi ev haşerelerine karşı ellerine geçen tarım ilaçlarını yatak, yorgan ve evin çeşitli yerlerine serpmektedir. Yanlışlıkla un, şeker ve tuz sanılarak yenmeleri ya da çamaşırların inektisitli su ile yıkanması sonucu meydana gelen ölümlere sıklıkla rastlanılmaktadır. Özellikle, kırsal yerlerde bu tip akut zehirlenmeler daha sık olmaktadır. İnektisit üretiminde ve kullanımında çalışanların vücutlarında organoklorlu inektisitler birikip zehirlenmelere yol açabilir.

Zararlı böcek türlerine karşı kullanılan inektisitler, böceklerde metabolizma ve üreme bozukluklarına, enzim aktiviteleri, davranış şekilleri ve beslenme alışkanlıkları üzerinde değişiklikler oluştururlar. Bu durum inektlerin üreme ve yaşam siklusunu bozar. İnektler ölürler. İlaçlamalar sonrası gıdalardaki inektlere bağlı bozulmalar ve parazitlenmeler önlenmiş olur[33].

2.2.3. Fungusitler

Fungusitler genellikle endüstri, tarım, ev ve bahçelerde çok çeşitli amaçlar için sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle tohumların çimlenmesi, depolanması ve taşınması sırasında, doğal ürünlerin, etli meyvelerin tohumları, çiçek ve çimlerin depolanma ve taşınması sırasında, yüzeylere bulaşan küflerin engellenmesi ve evlerde kullanılan halı ve kumaşların korunması sırasında fungusitler yaygın olarak bu alanda kullanılmaktadır. Ayrıca, kültür bitkilerine zarar veren pas ve küf gibi hastalıklara karşı da fungusitler kullanılmaktadır. Bu hastalıkların etkisi mikroskobik mantar misellerinin çeşitli bitki dokularını örtmesi ile gerçekleşmektedir. Bu hastalıklara karşı mücadele, fungusitlerin yapraklara uygulanması ve böylece sporların gelişiminin önlenmesiyle olmaktadır. Fungusitlerin de diğer pestisitler gibi çevre ve canlılar üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Ancak bu kimyasal bileşikler inektisit ve herbisitlere oranla daha az miktardadır. Bu grup içerisinde insan sağlığı yönünden en zararlı olan kimyasal grup civalı fungusitler grubundan olan organik civalı bileşiklerdir[34].

2.3 Pestisitlerin Sınıflandırılması

Pestisitler, fiziksel yapılarına ve formülasyon şekillerine, biyolojik dönemine, içerdikleri aktif maddeye, zehirlilik derecesine ve kullanım tekniğine göre çok değişik şekillerde sınıflandırılabilir. En yaygın kullanılan sınıflandırma şekli, formülasyon şekillerine ve kullanıldıkları zararlı gruba göre olanıdır.

Pestisitlerin formülasyon şekillerine göre sınıflandırılması:

1. Toz ilaçları,
2. Islanabilir toz ilaçlar,
3. Emülsiyon konsantre ilaçlar,
4. Solüsyon konsantre ilaçlar,
5. Suda çözülebilir toz ilaçlar,
6. Yazlık ve kışlık yağlar,
7. Granüller,
8. Peletler,
9. Tabletler,
10. Toz tohum ilaçları,
11. Sıvı tohum ilaçları,
12. Aerosoller,
13. Zehirli yemler,
14. Kapsül şekli verilmiş formülasyonlar,
15. Akıcı konsantreler,
16. Kuru akışkanlar,

Pestisitlerin kullanıldıkları zararlı grubuna göre sınıflandırılması:

1. Böcekleri öldürenler (İnsektisitler),
2. Fungusları öldürenler (Fungusitler),
3. Fungusların faaliyetini durduranlar (Fungustatik),
4. Yabancı otları öldürenler (Herbisitler),
5. Örümcekleri öldürenler (Akarisitler),
6. Bakterileri öldürenler (Bakterisitler),
7. Yaprak bitlerini öldürenler (Afisitler),
8. Kemirgenleri öldürenler (Rodentisitler),
9. Nematodları öldürenler (Nematositler),

10. Salyangozları öldürenler (Molluskisitler),
11. Algleri öldürenler (Algisitler),
12. Kuşları öldüren ve kaçırınlar (Avensitler),
13. Kaçırıcılar,
14. Çekiciler,

Pestisitler kalıcılıklarına göre de aşağıdaki gibi sıralandırılmaktadır:

1. Kalıcı olmayanlar: Birkaç günden 12 haftaya kadar etkisini sürdürenler,
2. Orta derecede kalıcı olanlar: 1-18 ay arasında dayanabilenler,
3. Kalıcı olanlar (persistent): Birçok klorlu hidrokarbon bu gruba girmektedir. DDT, aldrin, dieldrin gibi maddeler 20 yıl kadar dayanabilenler,
4. Sürekli kalıcılar (permanent): Civa, Kurşun, Arsenik vb.'dir.

Tablo 2. Bileşimindeki etkili madde grubuna göre pestisitlerin sınıflandırması

Anorganik Pestisitler	Sentetik Organik Pestisitler	Doğal Organik Pestisitler
Arsenikli Pestisitler	Organoklorürler	Rotenonlar
Civali Pestisitler	Organofosfatlar	Pyrethrum
Florürlü Pestisitler	Organosülfürler	Nikotin
Bakırlı Pestisitler	Karbamatlar	Allethrin
Elementer Kükürt		

2.4. Pestisitlerin Kullanımı

2.4.1. Dünyada Pestisit Kullanımı

Dünyada tarım ilacı üretimi 3 milyon ton civarında, yıllık satış tutarı ise 25-30 milyar dolar arasında değişmektedir. Dünya pestisit pazarı 1998'den 1993'e göre % 2.5'lik yıllık büyüme ile 31 milyar dolara ulaşmıştır. Türkiye de ise 1999 sonu itibariyle 2000'e yakın ruhsatlı ilaç olup bunlar içerisinde yer alan teknik madde sayısı 300 civarındadır. Yıllık pestisit satışının 250 M \$ civarında olduğu ülkemizde birim alana kullanılan ilaç miktarı gelişmiş ülkelere göre çok düşük düzeyde kalmaktadır.

Herbisit tarım ilaçları içinde %47'lik bir payla birinci sırayı almaktadır. Bunu %29 ile insektisitler izlemekte, fungusitlerin ise %19'luk bir payı bulunmaktadır. Herbisitler ve insektisitler kullanımının %70'den fazla bir bölümünü kapsamaktadır. Diğer pestisit grupları ise %5'lik bir paya sahiptir. Parasal olarak değerlendirildiğinde tüketimin %31'ini insektisitler, %26'sını herbisitler, %20'sini fungusitler oluşturmaktadır[35].

2.4.2. Ülkemizde Pestisit Kullanımı

Ülkemizde pestisit tüketimi 33.000 tondur. Oransal olarak bu tüketimin % 47'si insektisitlere, %24'ü herbisitlere, %16'sı fungusitlere, %13'ü de diğer gruplara aittir.

Türkiye'de Ocak 2011 yılı itibariyle 5600 civarında ruhsatlı bitki koruma ürünü bulunmaktadır. Ruhsatlı etkili madde sayısı da 392 adettir. Ancak AB mevzuatı uyum çalışmaları kapsamında bu konu dinamiktir ve etkili maddelerin sayısı devamlı güncellenmektedir. Ürünlerin güvenilirliğinin değerlendirilmesinde, pestisitlerin hangi koşullarda ve nasıl uygulandığı, hatta uygulamadan sonraki süreci daha önemlidir. Ülkemizde ve AB ülkelerinde pestisit tüketimleri incelendiğinde ülkemizdeki tüketimin çok düşük olduğu görülmektedir. Verilere göre Türkiye'nin AB ülkelerinin çoğuna göre oldukça az pestisit tükettiğini göstermektedir[36].

Tablo 3. Bazı AB ülkelerinde birim alanda tüketilen ortalama pestisit miktarları

Ülkeler	Pestisit tüketimi
Hollanda	18.0
Yunanistan	13.5
İtalya	9.3
İrlanda	8.0
İngiltere	6.4
Fransa	5.6
Almanya	2.6
İspanya	2.3
Belçika	1.2
Finlandiya	1.2
Türkiye	1.2*

2008 yılı verisi[37].

2.5. Pestisitlerin İnsan ve Çevre Üzerine Etkileri

Pestisit deyimi, insektisit (böcek öldürücü), herbisit (yabani ot öldürücü), fungusit (küf öldürücü), rodentisit (kemirgen öldürücü) vb. şeklinde sınıflandırılan kimyasal maddelerin tümünü kapsamaktadır. Pestisitler, etkili maddelerinin kökenlerine göre de gruplara ayrılabilir:

1. İnorganik maddeler,
2. Doğal organik maddeler,
 - a) Bitkisel maddeler,
 - b) Petrol yağları vb.
3. Sentetik organik maddeler,
 - a) Klorlu hidrokarbonlar,
 - b) Organik fosforular,
 - c) Diğer sentetik organik maddeler (azotlu bileşikler, piretroidler),

Pestisitlerin kullanımı çok eski tarihlere dayanmaktadır. M.Ö. 1500'lere ait bir papirüs üzerinde bit, pire ve eşek arılarına karşı insektisitlerin hazırlanışına dair kayıtlar bulunmuştur. 19. yy. da zararlılara karşı inorganik pestisitler kullanılmış, 1940'lardan sonra pestisit üretiminde organik kimyadan faydalanılmış, DDT ve diğer iyi bilinen insektisit ve herbisitler keşfedilmiştir. Bugüne kadar 6000 kadar sentetik bileşik patent almasına karşın, bunlardan 600 kadarı ticari kullanım olanağı bulmuştur. Formülasyon olarak 30.000 ton civarında olan pestisit kullanımında en yoğun kullanılan gruplar sırasıyla herbisitler, insektisitler, fungusitler ve yağlardır.

Bununla beraber, yoğun ve bilinçsiz pestisit kullanımının sonucunda gıdalarda, toprak, su ve havada kullanılan pestisit kendisi ya da dönüşüm ürünleri kalabilmektedir. Hedef olmayan diğer organizmalar ve insanlar üzerinde olumsuz etkileri görülmektedir. Pestisit kalıntılarının önemi ilk kez 1948 ve 1951 yıllarında insan vücudunda organik klorlu pestisitlerin kalıntılarının bulunmasıyla anlaşılmıştır.

Pestisitlerin bazıları toksikolojik açıdan bir zarar oluşturmazken bazıları; kanserojen, sinir sistemini etkileyici ve hatta mutasyon oluşturuvcu etkiler saptanmıştır.

Pestisit kalıntılarının en önemli kaynağı gıdalardır. Bu nedenle 1960 yılında FAO ve WHO "Pestisit Kalıntıları Kodeks Komitesi"ni kurmuşlar ve bu komitenin çalışmaları sonucu konu ile ilgili tanımlamalar yapılmış, bilimsel araştırma verilerine dayanılarak gıdalarda bulunmasına izin verilen maksimum kalıntı değerleri saptanmıştır. Ülkemizde de tarımsal ürünlerde kullanılan pestisitlerin gıdalarda bulunması müsaade edilebilir maksimum miktarları ürün ve ilaç bazında belirlenmiştir.

2.5.1. İnsanlar Üzerine Etkileri

Pestisitlerin insanlarda belirli miktarlarda toksik olmaları nedeniyle savaşımnda çalışan herkesin bunların kullanımı sırasında meydana gelebilecek potansiyel zarardan

sakınmaları gerekir. İnsanların pestisitlere maruz kalması mesleki zehirlenmeler veya kaza ile meydana gelebilmektedir.

Her iki tür zehirlenmenin ana nedenleri:

1. Halkın bu konuda yetersiz eğitime sahip olması ve pestisitlerin toksisite potansiyellerinin bilinmemesi,
2. Uygun olmayan koşullarda depolama,
3. Kaza ile saçılma sonucu gıdaların kontamine olması,
4. Dikkatsiz yükleme ve taşıma,
5. Yıkanmamış pestisit kaplarının kullanımı,
6. Genel bakım ve atık değerlendirme işlemleri

2.5.2. Çevre Üzerine Etkileri

Tarımsal alanlara, orman veya bahçelere uygulanan pestisitler hava, su ve toprağa, oradan da bu ortamlarda yaşayan diğer canlılara geçmekte ve dönüşüme uğramaktadır. Bir pestisitinin çevredeki hareketlerini onun kimyasal yapısı, fiziksel özellikleri, formülasyon tipi, uygulama şekli, iklim ve tarımsal koşullar gibi faktörler etkilemektedir. Havaya karışan pestisit rüzgârlarla taşınabilir; yağmur, sis veya kar yağışıyla tekrar yeryüzüne dönebilir. Bu yolla hedef olmayan diğer organizma ve bitkilere ulaşan pestisit, bunlarda kalıntı ve toksisiteye neden olabilir.

Toprak ve bitki uygulamalarından sonra toprak yüzeyinde kalan pestisitler, yağmur suları ile yüzey akışı şeklinde veya toprak içerisinde aşağıya doğru yıkanmak suretiyle taban suyu ve diğer su kaynaklarına ulaşabilirler. Eğim, bitki örtüsü, formülasyon, toprak tipi ve yağış miktarına bağlı olarak taşınan pestisitler, bu sularda balık ve diğer omurgasız su organizmalarının ölmesine bu organizmalardaki pestisit kalıntısının da insanların gıda zincirine girmesine ve kontamine olmuş suların içilmesiyle kronik toksisitenin oluşmasına neden olurlar.

Toprağa geçen pestisitler güneş ışınlarının etkisiyle fotokimyasal bozulmaya, bitki, toprak mikroorganizmaları ve diğer organizmaların etkisiyle biyolojik bozulmaya uğramakta; toprak katı maddeleri (kil ve organik madde) tarafından adsorblanıp kimyasal bozulmaya uğramaktadırlar. Toprak içine geçmiş pestisitler kapiller su vasıtasıyla toprak yüzeyine taşınmakta ve buradan havaya karışabilmektedir. Toprağın yapısı, kil tipi ve miktarı, organik madde içeriği, demir ve alüminyum oksit içeriği,

pH'sı ve toprakta var olan baskın mikroorganizma türleri tüm bu olayları etkileyen faktörlerdir.

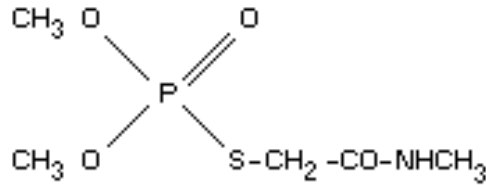
Pestisitinin kendisinin ya da toksik dönüşüm ürünlerinin hedef olmayan yerleri veya organizmaları kontamine etmesi istenmediğinden tüm bu olayların bilinmesi ve incelenmesi önem taşımaktadır[38].

2.6. Omethoate (Omethoat)

2.6.1. Omethoate Molekülünün Yapısı

Molekül yapısı şekil 1'de görülen Omethoate molekülünün IUPAC adı: Dimetil S-metilkarbamoilmetil phosphorothiolate olup diğer ismi ise O, O-dimetil S-(N-metilkarbamoilmetil) fosforotioat, O.

Ampirik formülü: $C_5 H_{12}NO$ olarak tanımlanmıştır.



Şekil 1: Omethoate molekülünün yapısı[39].

2.6.2. Omethoate Molekülünün Özellikleri

- Renksiz ve hafif sarımsı bir yağ olup, 135 ° C sıcaklıkta ayrışmaktadır.
- Su içinde kolayca çözünür, alkol ve aseton, etil eter içinde az çözünür.
- İstikrar hidroliz: Yarılanma süresi 611 gündür.
- pH 7 ve 24°C de saat aktif maddenin bileşen ayrışma hızı, daha yüksek sıcaklıklarda ve pH esasen daha büyüktür ve 8-10 değerlerine yükselir[40].

2.6.3. Omethoate'ın Kullanım Alanı

Meyvede; Yaprak bitleri ve Armut kaplanı Elmada; Elma iç kurdu, Elma ağ kurdu, Elma pamuklu biti, kırmızı örümcek Fındıkta; Fındık Gal sineği, Fındık kahverengi koşnili Susamda; Yaprak biti Tütünde; Yaprak biti ve Thripsler Zeytinde; Zeytin kara koşnili, Zeytin güvesi, Zeytin kabuklu biti ve Zeytin pamuklu biti[41].

2.6.4. Omethoat'ın Etki Şekli

Genel Adı : Omethoate

Kimyasal Adı (IUPAC) : O,O-dimethyl S methylcarbamoilmethyl

phosphorothioate

Teknik Maddenin Fiziksel Hal: Merkaptan kokulu renksiz sıvı.

Formülasyon Tipleri	: AE,EC,SL,ULV
Etki Şekli	: Kontak ve mide etkili sistemik insektisit ve akarisit
Üreticileri	: Bayer
Akut Oral LD 50	: 25 mg/kg
ADI	: 0.0003 mg/kg
Zehirlilik Sınıfı	: Ib (WHO) Arılara/Balıklara Zehirliliği : Arılara ve balıklara zehirlidir.

Türk Gıda Kodeksinde Yer Alan Maksimum Rezidü Limitleri (MRL):

Erik, Kiraz,Şeftali.....	1.0 ppm
Armut, Elma, Üzüm.....	0.2 ppm
Ayçiçeği, Şeker pancarı.....	0.05 ppm

Şekil 2: Omethoate'ın etki şekilleri ve dozları[40].

10 mg / kg 'da bir ineğe Dimetoate, oral uygulamaya kırmızı izlenerek altı gün boyunca, kan hücresi kolinesteraz iki aşamada depresif inhibisyon %20'den az olarak sabit olan ve daha sonra yavaş yavaş azaldı. Tavşanlarda (20 mg/kg) ağızdan uygulamadan sonra çeşitli karaciğer işlevi için enzimatik testler etkilenmemiştir.

Bunlar, aşağıdakileri içerir:

- Serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT),
- Serum glutamik piruvik transaminaz (SGPT),
- Serum sorbitol dehidrojenaz (SDH),
- Bromophthalein testi,

2.7. B Vitamini Kompleksi

B vitamini kompleksinin dokularda oluşan oksidatif hasarlara karşı etkinliği daha öncede birçok çalışmada kanıtlanmış güçlü antioksidanlardandır.

2.7.1. B₁ Vitamini

En önemli görevi enerji metabolizmasındadır. Değişik besinlerle vücuda alınan besin öğelerinin vücutta enerjiye çevrilmesi, yine en önemli enerji kaynaklarından olan karbonhidratlardan enerji yapımında B₁ vitamininin önemli bir işlevi vardır.

Yorgunluk ve isteksizlik, iştah azalması, kusma ve sindirim sisteminde bozukluklar, kalp yetmezliği, huzursuzluk sıklıkla görülen yetersizlik belirtileridir. Beriberi denilen ve sinir sistemi bozukluğu şeklinde tanımlanan, eklemelerde şişlik ve ağrı, denge bozukluklarına neden olan hastalıklar en önemli yetersizlik belirtisidir. Fazlalık belirtileri hakkında bir bilgi yoktur.

En çok bulunduğu yerler karaciğer ve diğer organ etleri, et, süt, kuru baklagiller, tahıllar, ceviz, fındık, yumurtadır[41].

2.7.2. B₂ Vitamini (Riboflavin)

Işığa duyarlı olması nedeniyle riboflavin bulunan yiyecekler ışıkta bekletilmemeli, suda eriyen bir vitamin olduğu içinde sebzelerin pişirilme suyu ve yoğurdun suyu dökülmemelidir. Vücut çalışmasındaki görevleri karbonhidrat, protein ve yağların metabolizmasında görev alan riboflavin bir düzenleyicidir. Yetersizliğinde deri de yaralar (dermatit), dudaklarda (keylozis, angular lezyon) ve göz çevresinde kesik şeklinde yaralar oluşur. Sinir sisteminde bozukluk, anemi (kansızlık) görülebilir. Gözde yanma ve kızarıklık, ishal oluşabilir. İhtiyacın üzerinde alındığı zamanda idrarla atımı fazladır.

Riboflavinin en çok bulunduğu besinler karaciğer, et, süt ve ürünleri, yumurta, peynir, balık, yeşil yapraklı sebzeler ve tahıllarda bulunmaktadır[41].

2.7.3. B₃ Vitamini (Nikotinik Asit)

Enerjinin gıdalardan serbest bırakılmasına yardımcı olur. Niasin, sinir sisteminin çalışmasının devamına yardımcı olur. Deri ve mukus zarının sağlığına yardımcı olur. Vücutta triptofandan aminoasit yapıldığından ve ısıya dayanıklı olduğundan yetersizliği nadir görülür. Temel besini mısır olan yörelerde yetersizliği görülebilir.

Kaynakları: Bira mayası, kepek, fındık, yer fıstığı, karaciğer, sakatat, kırmızı et, balık, tahıllar, tam tahıllı ürünler, maya, baklagiller, un, yumurta, süt, limon, kabak, incir, portakal ve hurma en önemli kaynaklarıdır[42].

2.7.4. B₅ Vitamini (Pantotenik Asit)

Vücutun yağı gerektiği gibi kullanması için gereklidir.

Kaynakları: Karaciğer, kırmızı et, tavuk, yumurta, ekmek ve sebzeler en önemli kaynaklarıdır.

2.7.5. B₆ vitamini (Pridoksin):

Vitamin B₆ suda kolayca çözünür, ışığa ve alkali ortama duyarlıdır. Protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında yardımcıdır. B₆ vitamini aynı zamanda bağışıklık sistemi için gereklidir. B₆ vitamini yetersizliğinde en önemli bulgu sinir sisteminde, kan hücrelerinde görülür. Deride yaralar oluşur. Sinir sistemi bozukluğuna bağlı olarak bayılma nöbetleri (konvulsiyon) görülür. Dudak kenarları ve dilde yaralar, huzursuzluk ve hipokromik anemi denilen kansızlık, çocukluk çağında sık görülen B₆ vitamini eksikliklerinden biridir. Büyüme geriliği, sindirim sistemi bozukluğu ve böbrekte taş oluşumu da B₆ eksikliğinde görülen hastalıklardan bazılarıdır. Fazlalık belirtileri bilinmemektedir. Çocukluk çağında anne sütü ile beslenmeyip hazır mamalarla beslenen çocuklarda ihtiyaç fazladır. Aynı şekilde iyi kalite proteinli besinlerle beslenenlerde ihtiyaç azalabilir. Günlük ihtiyaç 1,5-2 mg'dır.

Kaynakları: Karaciğer, böbrek, kırmızı et, balık, muz, tahıllar, kuru baklagiller, fındık, ceviz, yumurta, ekme ve sebzeler en önemli kaynaklarıdır.

2.7.6. B₁₁ Vitamini (Folik asit):

B₁₁ vitamininin canlılar üzerindeki etkileri:

- Anne karnındaki bebeğin sağlıklı gelişmesine,
- Sağlıklı hücre bölünmesine,
- Sağlıklı kan hücrelerinin oluşumuna,
- Normal kan homosistein seviyesinin korunmasına,
- Atardamar/kan damarlarının sağlıklı kalmasına yardımcı olur.

Kaynaklar: Karaciğer, böbrek, kırmızı et, ıspanak, bürüksel lahanası, bamy, baklagiller, bezelye, fındık, tahıllar, mantar, marul, yumurta, portakal da bulunmaktadır.

2.7.7. B₁₂ Vitamini (Kobalamin)

Suda ve alkolde çözünen bir vitamindir. Yüksek ısıda ısıtıldığında kayba uğrar. Karaciğer, kalp ve böbrek dokularında B₁₂ önemli oranda bulunmaktadır. Bu vitamin sadece hayvansal kaynaklı besinlerde bulunmaktadır.

B₁₂ vitamini bitkisel besinlerde bulunmaz. B₁₂ vitaminin canlılar üzerindeki etkileri aşağıda belirtilmiştir;

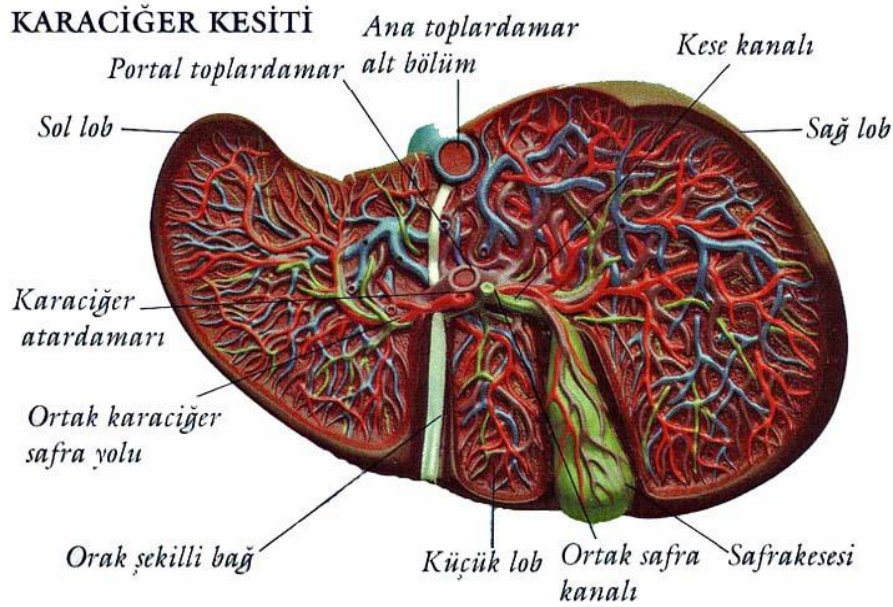
- Sağlıklı kan hücrelerinin oluşumuna,
- Normal kan homosistein seviyelerinin korunmasına,

- Sinir sisteminin sağlığını korumaya,
- Normal zihinsel fonksiyonların gelişmesine,
- Enerji metabolizmasını desteklemeye yardımcı olur.

Kaynaklar: Karaciğer, yürek, böbrek, kırmızı et, tavuk, balık, süt, yoğurt, peynir ve yumurta en önemli kaynaklarıdır[42].

2.8. Karaciğer

Karaciğer, vücudun hemen bütün sistemleriyle ilişkisi bulunan, karmaşık ve önemli fonksiyonları olan bir organdır. Karaciğer; karbonhidratların depolanması, metabolizmalarının kontrolü, safra yapımı, keton bileşiklerinin yapımı, plazma proteinlerinin sentezi, üre yapımı, bazı hormonların inaktivasyonu, yağ metabolizması gibi fonksiyonlara sahiptir[43].



şekil 3. Karaciğerin basit görünümü[43].

Karaciğerin temel yapısal elemanı karaciğer hücre si adı verilen hepatositlerdir. Bu epitelyal hücreler birbirleriyle bağlantılı plaklar halinde gruplaşmışlardır. Karaciğerin hücre plakları arasında sinzoitler bulunur. Sinzoitler lobls içi kan dolaşım ağını oluştururlar.

Sinzoit duvarında endotel ve Kupffer hücreleri yer almaktadır. Endotel hücreleri çok yassılaşmış olup, duvarda aralıklar bırakır. Kupffer hücreleri ise sabit makrofajlar grubundan sayılırlar.

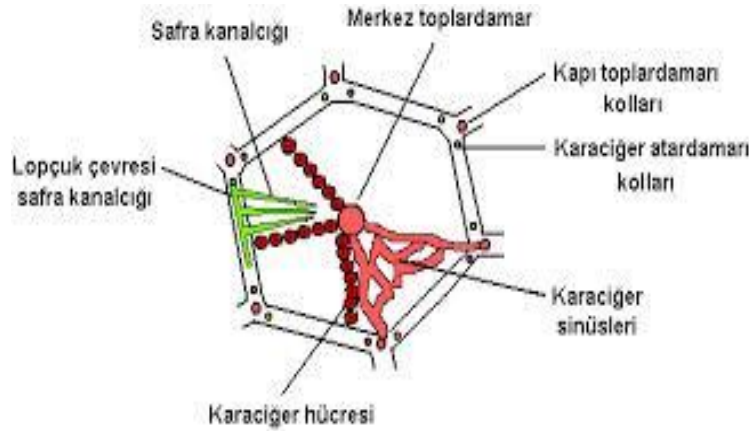
Bu hücreler endotel hücrelerinden daha büyüktür, daha büyük nükleuslar ve sinuzoidal aralığa uzanabilen çıkıntıları ile daha geniş bir sitoplâzmaya sahiptirler[44].

Kupffer hücrelerinin başlıca fonksiyonları yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek ve immünolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamaktır[45].

2.8.1. Karaciğer Anatomisi

Diyaframın altında, sağ alt kaburga hizasında yer alan karaciğer yaklaşık 1500 g ağırlığındadır. İnsan vücudundaki en büyük bezdir. Karaciğer, kollajen ve elastik lif içeren Glisson kapsülü çevrelenmiş olup, periton ile kaplıdır.

Karaciğerin rengi, koyu kırmızı-kahverengi görünümündedir. Bütün yüzeyi açık renkli, ince ve poligonal şekilli çizgilerle küçük sahalara ayrılmıştır. Bu sahaların her biri bir küçük karaciğer lobüllerinin bulunduğu yere tekabül eder. Darbe ve travmaların etkisiyle yırtılabilir. Eğer taze bir karaciğer, yerinden çıkarılarak bir masanın üzerine konursa genişler ve yayılır, kendi ağırlığını taşıyamaz ve bundan dolayı şekli değişir. Ancak normal şeklinin ve komşu organların izlerinin görülebilmesi için formaldehit gibi maddelerde tespit etmek gerekir[47].



Şekil 4: Karaciğer hücresinin basit görünümü[47].

Karaciğerin üst yüzü diyafram ile alt yüzü karın organları ile komşudur. Bu yüzden “H” şeklinde bir yarıklık görülür, bu yarıklar karaciğeri dört loba ayırır. Bu loblar, sağ lob (lobus hepatis dekster), sol lob (lobus hepatis sinister), dörtgen lob (lobus quadratus) ve kuyruklu lob (lobus caudatus)’dur. Sol lobu lobus hepatis sinister, derin bir yarıklık ile kendi arasında iki parçaya ayrılır. Bu parçalar lobus hepatis sinister lateralis ve lobus hepatis sinister medialistir. Sağ lobu lobus hepatis dekster, ruminantlarda tek parçalıdır. Oysa karnivorlarda ve domuzda derin bir yarıklık ile iki parçaya lobus hepatis dekster lateralis ve lobus hepatis dekster medialise ayrılır[48].

2.8.2. Karaciğer Fizyolojisi

Karaciğer, vücudun bütün sistemleriyle ilişkisi bulunan ve son derece karmaşık ve önemli fonksiyonları olan bir organdır. Karaciğerin, karbonhidratların depolanması ve metabolizmalarının kontrolü, safra yapımı, keton bileşiklerinin yapımı, plazma proteinlerinin sentezi, üre yapımı, bazı hormonların inaktivasyonu, yağ metabolizması gibi fonksiyonları vardır. Karaciğerin bu önemli fonksiyonları başlıca üç grupta toplanabilir. Bunlar;

- Kanın depolanması ve filtrasyonu ile ilgili olan vasküler fonksiyonlar
- Sindirim sistemi ile ilgili olarak safra yapımı ve sekresyonu fonksiyonu
- Tüm vücut dokularıyla ilgili olarak safra yapımı ve sekresyonu fonksiyonları

Karaciğerin fonksiyonel birimi lobüldür. Her lobülde bir central vena bulunur. Vena centralis, vena hepatica'ya, bunlarda vena cava'ya eklenirler. Central vena'ya çok sayıda venöz (hepatik) sinuzoid'ler açılır. Bu sinuzoidler portal venüllerden kan alırlar. İki venöz sinuzoid arasında hepatik hücreler yer alır. Bu hücreler genellikle iki tabaka halinde dizilmiştir ve iki komşu hücre arasında ince bir safra kanalı uzanır. Karaciğer hücreleri tarafından sürekli olarak sentezlenen safra bu kanala verilir. Safra bu ince kanallar boyunca akarak terminal safra kanallarında toplanır. Bir yüzeyleri ince safra kanalına bakan karaciğer hücrelerinin diğer yüzeyleri venöz sinuzoidlere bakar. Hücrelerin bu yüzeyleri ile sinuzoid arasında çok ince bir boşluk uzanır ki, buna Disse boşluğu adı verilir.

Venöz sinuzoidlerin çeperi iki tip hücreden oluşmuştur. Bunlar tipik endotel hücreleri ve kupffer hücreleri (fagositoz yeteneği büyük olan retikuloendotelial hücrelerdir.) endotel hücreleri geniş porlar taşırlar. Lobüller arasındaki boşluklarda yer almış olan hepatik arterioller, sinuzoidlerle bağlantı kurarlar ve arter kanı, sinuzoid endotel hücrelerinin geniş porları sayesinde kolaylıkla Disse boşluğuna geçebilir.

Gerektiğinde safra kesesinden çıkan safra, sistik kanal yolu ile hepatik kanalla birleşir ve bu ikisi birleşerek ortak safra kanalını (ductus choledochus) oluştururlar. Bu kanalda duodeuma açılır. Ortak safra kanalının duodeumla birleştiği yerde bir sfinkter bulunur. Karaciğer hücreleri sürekli safra sentezler. Günlük safra yapımı insanda ortalama 600 ml kadardır. Safra içindeki maddelerden en çoğunu safra tuzları teşkil eder. Safra da bulunan diğer bileşikler ise, bilirubin, kolesterol, yağ asitleri ve plazmanın

elektrolitleridirler. Kolesterol safrada litrede 1 g kadar bulunur ve suda erimez. Eğer safra tuzlarında bir azalma olursa kolesterol okerek safra taşlarını oluşturur[49].

2.8.3. Karaciğer patolojisi

Karaciğerin işlevleri şoye sıralanabilir:

- Besinlerdeki karbonhidratların, lipidlerin, proteinlerin ve vitaminlerin işlenmeleri,
- Portal dolaşımdaki parçacıkların fagositozu,
- Serum proteinlerinin etimi,
- Kandaki metabolitlerin biyolojik dönüşümlerinin sağlanması,
- Endojen atıkların ve bazı ekzojen zararlıların detoksifikasyonu,
- Safra etimi,

Karaciğer hastalıklarının bu organı morfolojik olarak nasıl etkilediğinin anlaşılması için, mikroanatomik yapının anımsanması gerekir.

Hepatik asinüs modeli; Kanın arteriyel ve portal venöz damarlar ile karaciğer parankimine ulaşıp, kordonlar biçiminde dizilen hepatositlerce işlendikten sonra terminal hepatic venüllere dökülmesi temel alınarak oluşturulmuştur. Bu model; hepatositleri, bol oksijenli kandan yararlanma derecelerine göre üç alanda gruplar: En iyi kanlanan periportal kısım "alan 1", en az kanlanan perivenüler kısım "alan 3" olarak adlandırılır. İskemik olaylardan en çok 3. alandaki hepatositlerin etkilenmeleri bu modelle kolayca açıklanabilmektedir. Safra akım; kan akımının tersi yolu izleyerek (alan 3'den alan 1'e doğru) karaciğer parankimini portal alanlardan terk eder.

Sık Görülen Karaciğer Hastalıkları

Viral enfeksiyonlar: Hepatotropizm gösteren bazı virüsler akut veya kronik hepatite yol açabilirler. Kronik hepatit, siroza dönüşebilen bir karaciğer hastalığıdır.

İlaçlar ve toksinler: İlaçların metabolizmasında ve genel olarak detoksifikasyon da önemli rolü olan karaciğer, toksik zedelenmeler için özellikle risk altındadır. Hepatotoksik olduğu bilinen etkenler dışında, çoğu insanda zedelenme nedeni olmayan maddeler de bazı zamanlarda idiyosinkrazik zedelenmelere yol açabilmektedir[50].

Safra yolu lezyonları: Safra yolunun daralmaları ve tıkanmaları, karaciğerin bakteriyel enfeksiyonlara neden olabileceği gibi, safra akımının uzun süre engellendiği durumlarda siroz da meydana gelebilir. İskemik, otoimmün veya enfeksiyöz süreçler safra yollarının yıkımına neden olabilir.

Metabolizma Bozuklukları: Ağır beslenme bozuklukları ve doğumsal enzim eksiklikleri gibi nedenlerle karaciğer hücrelerinin normal işleyişi bozulabilir. Bu durumlarda, hepatositlerde anormal birikimler ortaya çıkabilir. Bunların doğumsal olanları depo hastalıkları başlığı altında incelenir.

Hipoksi: Birden fazla kaynaktan kan almasına rağmen, oksijen gereksiniminin yüksek olması nedeniyle karaciğer şok ve sistemik venöz konjesyon durumlarında zedelenebilir.

Tümörler: Karaciğerin primer tümörleri B ve C tipi hepatit virüsü enfeksiyonlarının yaygın olduğu ülkelerde sık görülür. Ülkemizde de bu durum söz konusudur.

Karaciğer Hastalıklarının Klinik Görünümü

Hepatosellüler yetersizlik: Karaciğer dokusunun kendini yenileme yeteneği çok güçlüdür. Bu nedenle, geniş rezeksiyonlardan sonra bile, karaciğer işlevleri tümüyle normale dönebilir. Ancak, karaciğeri diffüz olarak etkileyen hastalıklarda, morfolojik olarak normal hepatositler sayıca çok fazla bile olsalar bir karaciğer yetmezliği tablosu görülebilir. Karaciğer yetmezliğinin mortalitesi çok yüksektir.

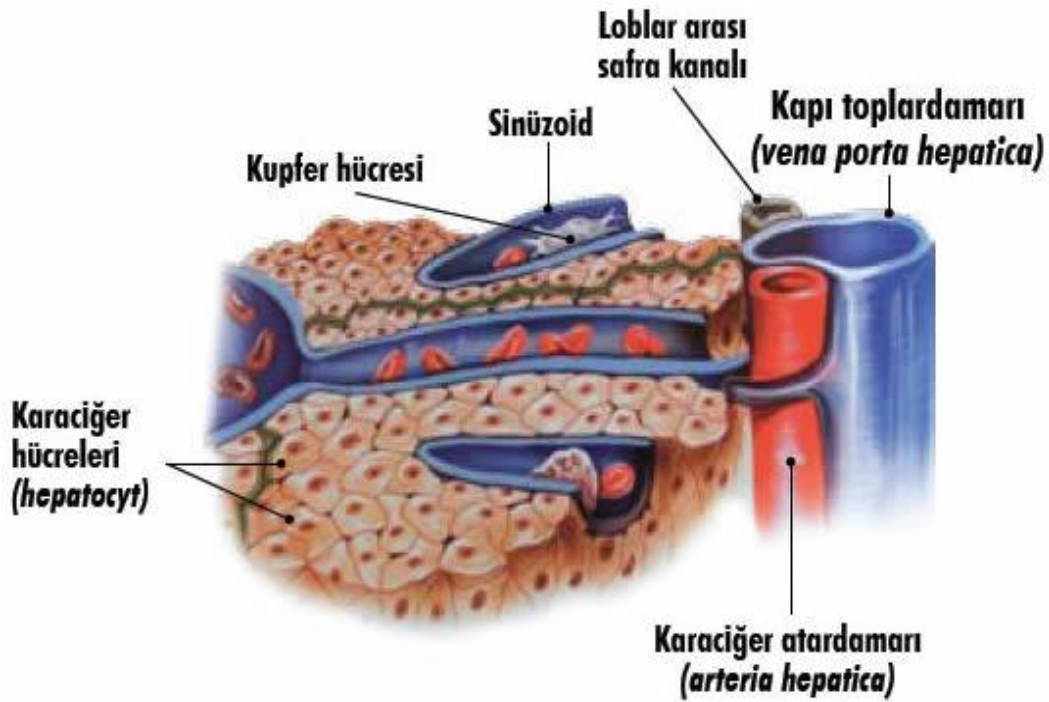
Başlıca bulgular şunlardır:

- Sarılık: Karaciğerin bilirubini kandan alma, konjuge etme ve safra yolları aracılığıyla bağırsağa atma işlevlerinin aksaması ile ilişkilidir.
- Hormonal bozukluklar: Karaciğerde metabolize edilmesi gereken hormonların, bu işlemin aksaması nedeniyle dolaşımda daha yüksek miktarlarda bulunmaları, özellikle kronik yetmezliği olan hastalarda karşılaşılan bir durumdur.
- Azot metabolizmasında aksaklık: Bağırsak bakterilerince üretilen ve normalde karaciğerde metabolize edildikleri için dolaşıma çıkmayan toksik azotlu bileşikler yetersizlik durumunda kana geçer.
- Hepatorenal sendrom: Fonksiyonel böbrek yetmezliği olarak da adlandırılan bu durum, karaciğer yetmezliğine eşlik eden ilerleyici oligüridir.
- Portal hipertansiyon: Karaciğerde, dinlenme sırasında dakikada yaklaşık 1 litre kan taşıyan portal akımın vena cava inferior'a normal dönüşü engellendiğinde oluşur.
- Ascites (assit): Sirozlu hastalarda periton boşluğunda sıvı toplanmasından (ascites:su torbası, hidroperitoneum), ağırlıklı olarak portal hipertansiyon sorumludur[51].

2.8.4. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer histolojik olarak hepatosit kordonlarının meydana getirdiği lobullerden oluşur. Lobulun orta kısmında vena centralis bulunur. Karaciğerin büyük bir kısmında lobuller birbirine çok yakın olarak yer alırlar, bazı sahalarda fibröz doku ve damarlarla birbirlerinden ayrılırlar. Lobuller arasındaki bu sahalara portal aralık denilir.

İnsan karaciğerinde her lobülün çevresinde 5 veya 6 portal aralık bulunur. Portal aralıklarda portal ven adlı olan bir venül, hepatik arterin dalı olan bir arteriol, safra kanalı ve lenfatikler yer alır. Küçük portal aralıklarda safra kanalları intralobüler ductuslar, büyük portal aralıklardaki septal duktuslar adını alırlar[52].



Şekil 5: Karaciğer damarlar, kupffer hücreleri ve sinüzoid görüntüsü[53].

Hepatositler 6 veya daha fazla yüzeyle polihedral, 20-30 μ çapta hücrelerdir. Genellikle bir bazen de iki çekirdekli, soluk pembe sitoplazmalıdır. Sitoplazmaların da lobulun orta kısmında daha belirgin olmak üzere ince kahverengi granüller halinde lipofüsin pigmenti ve yağ vakuelleri bulunabilir. Hepatositler; lobül içinde periferden merkeze doğru kordonlardan oluştururlar. Bu kordonlar birbirleriyle serbest anastozomlar yaparak labirent şeklinde yapılar oluştururlar[53].

Karaciğer hücre plakları arasında Sinüzoid'ler bulunur. Sinüzoid'ler, lobulus içi kan dolaşımı ağını oluştururlar. Venulae perilobularis'lerden, V. centralis yönünde akan kan, sinüzoid duvarı aracılığı ile karaciğer metabolizmasına katılır. Sinüzoid duvarında

iki tip hücreden biri, endotel hücresi diğeri de retikulo endotel sisteme (RES) ait olan “Kupffer” yıldız hücreleridir. İleri derecede fagositoz kabiliyetleri olup, sabit makrofajlar grubundan sayılırlar. Kupffer hücreleri sitoplâzmalarında fagositoz vakuolleri, kalıntı cisimcikler ve lizozomlar bulunur[54].

Hepatik arter ya da karaciğer atardamarı denilen damar, vücudun ana damarı olan aorttan aldığı oksijenden zengin kanı karaciğere taşır. İkinci damar, tıp dilinde portal ven olarak adlandırılan, kapı toplardamarıdır. Bu damar sindirim sisteminden ve özellikle ince bağırsaklardan gelen sindirilmiş gıdaları karaciğere taşır. Bu kan damarları karaciğer içinde çok sayıda dallara ayrılır ve kapiller adı verilen kılcal damarlar halinde sonlanırlar[54].

Stroma: Karaciğer, hilum da kalınlaşan ince bir bağ dokusu kapsülü (glisson kapsülü) ile örtülüdür. Hilum da, organa portal ven ve hepatic arter girer, sağ ve sol hepatic kanallar ve lenfatikler çıkar. Bu damarlar ve kanallar, klasik karaciğer lobulleri arasında sonlandıkları portal alanlara dek bağ dokusu ile çevrilmiştir. Bu noktadan itibaren karaciğer lobullerindeki hepatositlere ve sinuzoidal endotel hücrelerine destek sağlayan ince bir retiküler lif ağı oluşur.

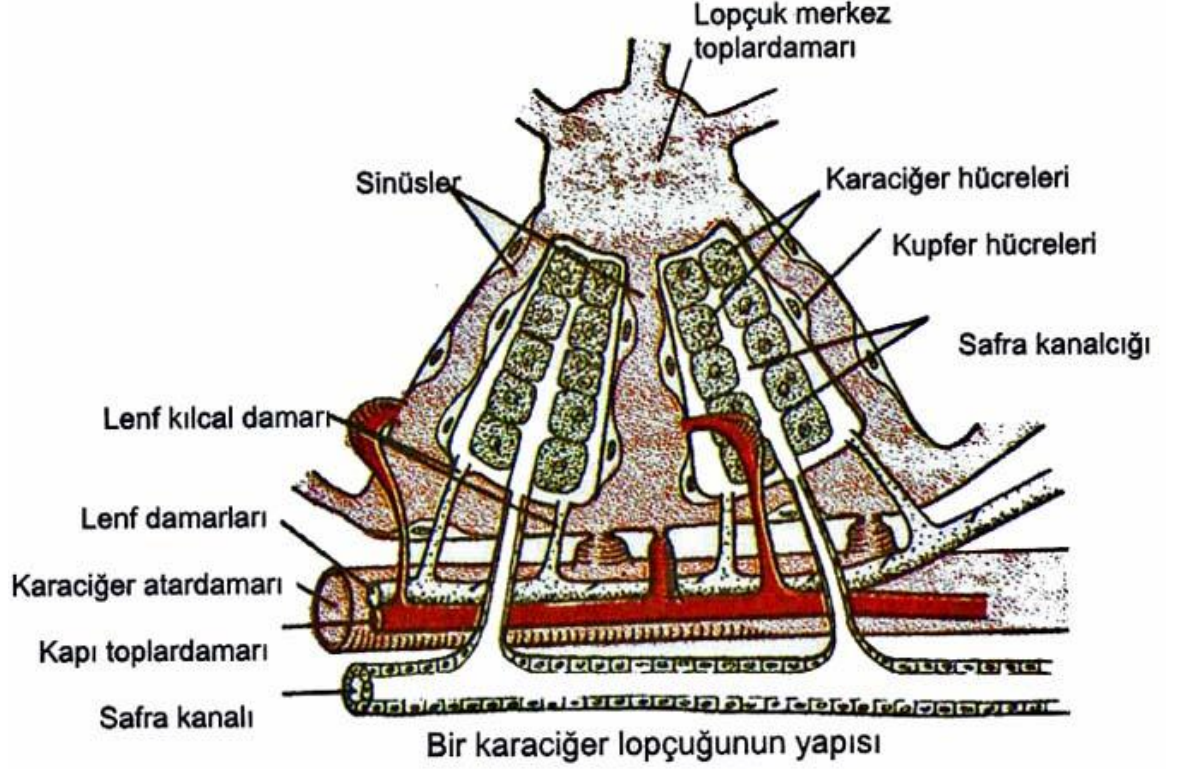
Karaciğer Lobulu: Karaciğer lobuluslarının şekillenmesinde, karaciğer dolaşımının rolü büyüktür. Damarlara, safra boşaltım yolları da eşlik eder ve böylece karaciğer mimarisi oluşur. Karaciğerin lobuler yapısının oluşumunda stromanın da rolü büyüktür.

Portal Lobulus: İnterlobular aralık veya Vena porta'nın dallarını taşıyan “periportal alan” merkez olmak üzere, komşu lobulusların Vena centralis'lerini birleştiren köşeli prizmalardan oluşur.

Karaciğer Acinus: İki Vena centralis arasında ve iki komşu lobulus sınırındaki Venulae perilobularis az dirençli bir bölgedir. Birbirine komşu olan lobuluslar arasında dar ya da geniş bağ doku (intersitium) bulunur. Bu bağ doku kitlesi Klernan aralığı ya da Glisson üçgeni veya portal bölge olarak adlandırılır; bu bölgede ya da bu alanda karaciğer üçlüsü (trias hepatis) denilen oluşumları (damarlar, kanallar) bir arada görme olanağı vardır. Bu oluşumlar A. Hepatica, V. İnterlobularis ve V. Biliferus'lardır. V. İnterlobularis olarak adlandırılan damarların büyük çoğunluğu Vena porta'nın kollarıdır. Sublobular venalar ile Vena hepatica'lara lopçukların hemen bitişiğinde değil, biraz daha uzağında rastlanır.

Karaciğer Parankiması;

Hepatosit: Hepatosit'ler poligonal olup, tek veya çift nukleuslu hücrelerdir. Karaciğer parenkimasını, lobuluslar içindeki karaciğer hücreleri (Hepatosit) plakları oluşturur. Karaciğer hücre plakları arasında Sinuzoid'ler bulunur. İki karaciğer hücresi arasındaki aralık ise, içinde safranın aktığı safra kanalcıklarını oluşturur.



Şekil 6: Karaciğer lobcuğunun görüntüsü[55].

Sinuzoid'ler: Lobulus içi kan dolaşımı ağını oluştururlar. Venulae perilobularis'lerden, Vena centralis yönünde akan kan, sinuzoid duvarı aracılığı ile karaciğer metabolizmasına katılır. Sinuzoid duvarında iki tip hücre bulunur. Bunlardan biri, endotel hücresi diğeri de retikulo endotel sisteme (RES) ait olan "Kupffer" yıldız hücreleridir. Endotel hücreleri çok yassılaştırmış olup, duvarda aralıklar bırakır. Ayrıca, pinositoz vesiküllerinden zengindir[56].

2.8.5. Karaciğer Embriyolojisi

Karaciğer ve pankreas taslakları intrauterin hayatın 3. haftasına doğru belirir. İlk taslak primitif barsak epitelinde görülen halka şeklindeki bir belirtidir. Buna "hepatopankreatik halka" denir. Hepatopankreatik halkada biri ventral, biri dorsal, ikisi de ventrolateral olmak üzere dört taslak belirir. Bunlardan epitelium kalınlaşması

şeklinde beliren ventral taslak karaciğere aittir. Bu bilateral ve simetrik kalınlaşmış barsak parçasına lamina hepatica denir. Bu lamelin ventral duvarının derinleşmesiyle “Diverticulum Hepaticum” oluşur. Burası da erkenden iki kısma ayrılır:

1) Pars hepatica(kranyal kısımdan)

2) Pars sistika (kaudal kısımdan)

Pars hepatica'dan bir süre sonra, ince epitelyal hücre kordonları mezenkim dokusu içine uzanırlar. Buradaki mezenkim dokusu “ductus omphalo-mesentericea” ile diyaframa arasında mezenkim dokudur ki, ileride bu mezenkim dokudan karaciğerin ventral askısı gelişir. Gelişmekte olan epitelyal yapının aralıklarında mezenkim dokusundan karaciğer sinüzoidlerinin ilk taslağı oluşur. Karaciğer hücre kordonları başlangıçta birbirleriyle anastomozlar yapan hücre toplulukları şeklindedir. Sonraları içinde buldukları mezenkim tarafından lobulus denilen ufak topluluklar şeklinde sınırlandırılırlar. Bu lobulusların etrafında portal dolaşıma ait ufak venler, ortasında ise toplayıcı venler aracılığıyla V. hepatica'ya dökülen V. centralis oluşmaktadır.

Kordonların çoğalması başlangıçta simetriktir. Gelişim ilerledikçe sağ lobulusun büyümesi hızlanır. İntrauterin veya fetal gelişimin onuncu haftasında karaciğer ağırlığı ortalama fetal ağırlığın %10'u kadardır. Bu içerdiği çok sayıda sinüzoidler ile fetal hayattaki hemopoetik fonksiyondan ileri gelmektedir. İntrauterin hayatın beşinci ayına doğru karaciğerdeki kan yapımı en yüksek düzeye ulaşır, bundan sonra doğuma kadar gittikçe azalarak devam eder. Doğumda karaciğerde ancak birkaç kan adacığına rastlanır ve karaciğerin ağırlığı yeni doğanın vücut ağırlığının %5'ine kadar düşer[57].

3.MATERYAL VE METOT

3.1. Hayvan Materyali

Araştırmada Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilen 55-60 günlük 30-35 g ağırlığında sahip 36 adet erişkin dişi fare (*Mus musculus*) kullanıldı. Bütün hayvanlar deney süresince normal oda ısısında ($22\pm^{\circ}\text{C}$) ve $^{12}/_{12}$ saat gece/gündüz periyodunda tutuldu ve standart fare yemi ve normal su ile *ad libitum* olarak beslendi.

3.2. Deney Düzenegi

Her bir grupta 9'ar adet fare bulunan 4 grup oluşturuldu. 1. gruptaki fareler kontrol grubu olarak belirlenerek intraperitoneal olarak serum fizyolojik, 2. gruptaki farelere 0.1 mol/lit'lik Omethoate, 3. gruptaki farelere 0.1 mol/lit'lik Omethoate + 0.4 mol/lit'lik B vitamini kompleksi, 4. gruptaki farelere de sadece 0.4 mol/lit'lik B vitamini kompleksi 3'er gün süre ile intraperitoneal olarak enjekte edildi. Deney süresi sonunda kontrol ve deney grubundaki hayvanlar eter anestezi altında serebral dislokasyon yöntemiyle dekapite edilerek karaciğer numuneleri alınarak rutin histolojik metotlarla parafin bloklar hazırlandı ve bloklardan 5 µ kalınlığında kesitler alındı. Kesitlerin tamamı hematoksilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi.

3.3. Histopatolojik İncelemeler

3.3.1. Rutin İşlemler

Deney sonunda hayvanlardan alınan karaciğer örnekleri %10'luk Formaldehit solüsyonunda 48 saat tespit edilerek doku örneklerinden fazla suyu uzaklaştırmak (dehidrasyon) için birer saat aralıklarla alkol serisinden (%70, %80, %90, %96, %100) geçirildi. Rutin histolojik tekniklerle parafin bloklar elde edildi. Daha sonra bütün bloklar 5 µ kalınlığında kesildi(Leica SM2000R). Hematoksilen-eozin boylarıyla boyanarak elde edilen preparatlar ışık mikroskobunda değerlendirildi(Olympus Bx51, JAPAN).

3.3.2. Hematoksilin

Histolojik preparasyonlar için en çok kullanılan boylardan birisi hematoksilin ve eozin boyasıdır. Hematoksilin bazik bir boya olarak kabul edilse de kendisi bizzat boya değildir. Boya olarak etki edebilmesi için zincirlerinden birinde bulunan guioid'in hemateine okside olması lazımdır[58]. Hematoksilinin, hematein'e yükseltgenmesi sulu

bir solüsyon içinde bir aydan fazla bir zamana ihtiyaç gösterir. Oksidasyon, sodyum iyota veta mecburi klorid ilave etmek lazımdır. Fakat hemateinin ileri bir oksidasyonunda solüsyon boyama yeteneğini kaybeder. Hematein zayıf, anyon yüklü, kırmızımsı bir boyadır. Fakat mordant ile kullanılırsa koyu ve devamlı bir boya olur. İzoelektrik noktası 6.5'dir[58, 59].

3.3.3. Eozin

Eozin, fluoresceinin tetra bromo türevidir. Zayıf asidik anyonik bir boyadır. Günümüzde eozin Y şekli (Eosine Yellowish) kullanılmaktadır. Eosin S (C. I. 4386) ve Eosin B (C. I. 454300) kullanımı sınırlıdır. Eosin Y (bromoeosine, D&C Red No: 22, Tetrabromofluorescein) görünümü yeşil turuncu toz şeklinde, C. I. Adı "Acid Red 87" C. I. 45380, molekül ağırlığı 691.914 g/mol ve çözünürlük: 40 g/100 ml su, 2 g/100 ml etil alkoldür. Eozinle boyamada, nukleusa yaptığı kontrastla beraber parlaklık da önemlidir. Normalde sarı-yeşil çözeltisi olan eozine %1 oranında asetik asit ilave edilirse, çözelti kırmızı renge dönüşür. Bu işlem hematoksilenle mavi renge boyanan nukleusa kontrast veren parlak bir zemin oluşturur. Sitoplazmanın yanı sıra bağ dokusu elemanları da eozinle boyanır. Eozin boyama süresi için internal kontrol kullanılır. Doku kesitlerinde eritrositlerin kiremit kırmızı renkte olması sağlanır[58, 60].

3.3.4. Kapama işlemi

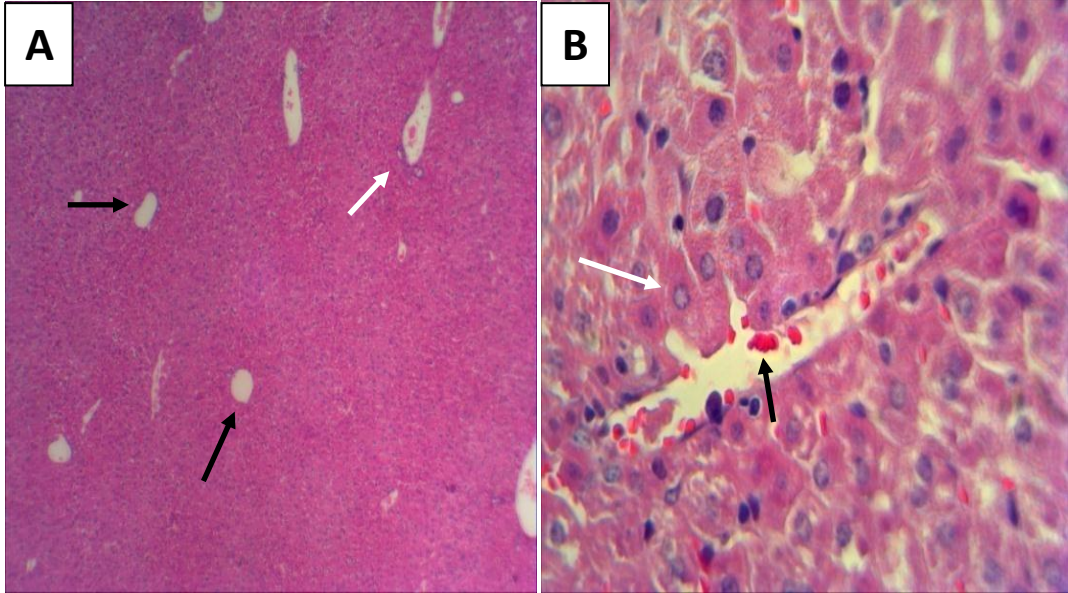
Preparasyondaki son aşama lam üzerindeki doku üzerine lamel kapatarak yapılan kapama işlemidir. Bu işlem lamın kalıcı olarak kapatılmasına ve mikroskopik olarak incelenmesine izin verir. Lameli sabitlemek için üç tip kapama maddesi kullanılabilir. Doğal reçine, sentetik reçine ve su içerikli media'dır. Doğal reçineler arasında uzun kuruma süresi yüzünden rutin kullanımda pratik olan Kanada balzamu standart olmuştur. Kanada balzamu ile kapatılan kesitlerde eozin birkaç yılda solar ve basit anilin boyalarının korunmasında yetersizdir. Ayrıca Prusya mavisi reaksiyonların erken solmasına sebep olur. Bu sebeplerden dolayı günümüzde laboratuarlarda hematoksilen-eozin boyama ve diğer özel boyamalardan sonra sentetik reçineler kullanılır(Entellan veya Balzam)[58, 61].

4. BULGULAR

4.1. Makroskobik Bulgular

Yapılan bu araştırmada kontrol grubu olarak ele alınan hayvanlarda deney süresince herhangi bir anormallik gözlenmezken, normal yaşamsal faaliyetlerine devam ettiler. Bu araştırmada vitamin B uygulanan grupta enjeksiyondan hemen sonra hayvanlarda fazla hareket ve besin tüketimde artış gözlenirken Omethoate uygulanan gruplarda belirli bir süre hareketsizlik gözlenmiştir. Deneylerin son dönemine yakın periyotlarda Omethoate uygulanan gruptaki hayvanlarda yem ve su tüketiminin azlığına bağlı olarak zayıflama, ishal ve uyuşukluk gibi makroskobik veriler dikkat çekmiştir.

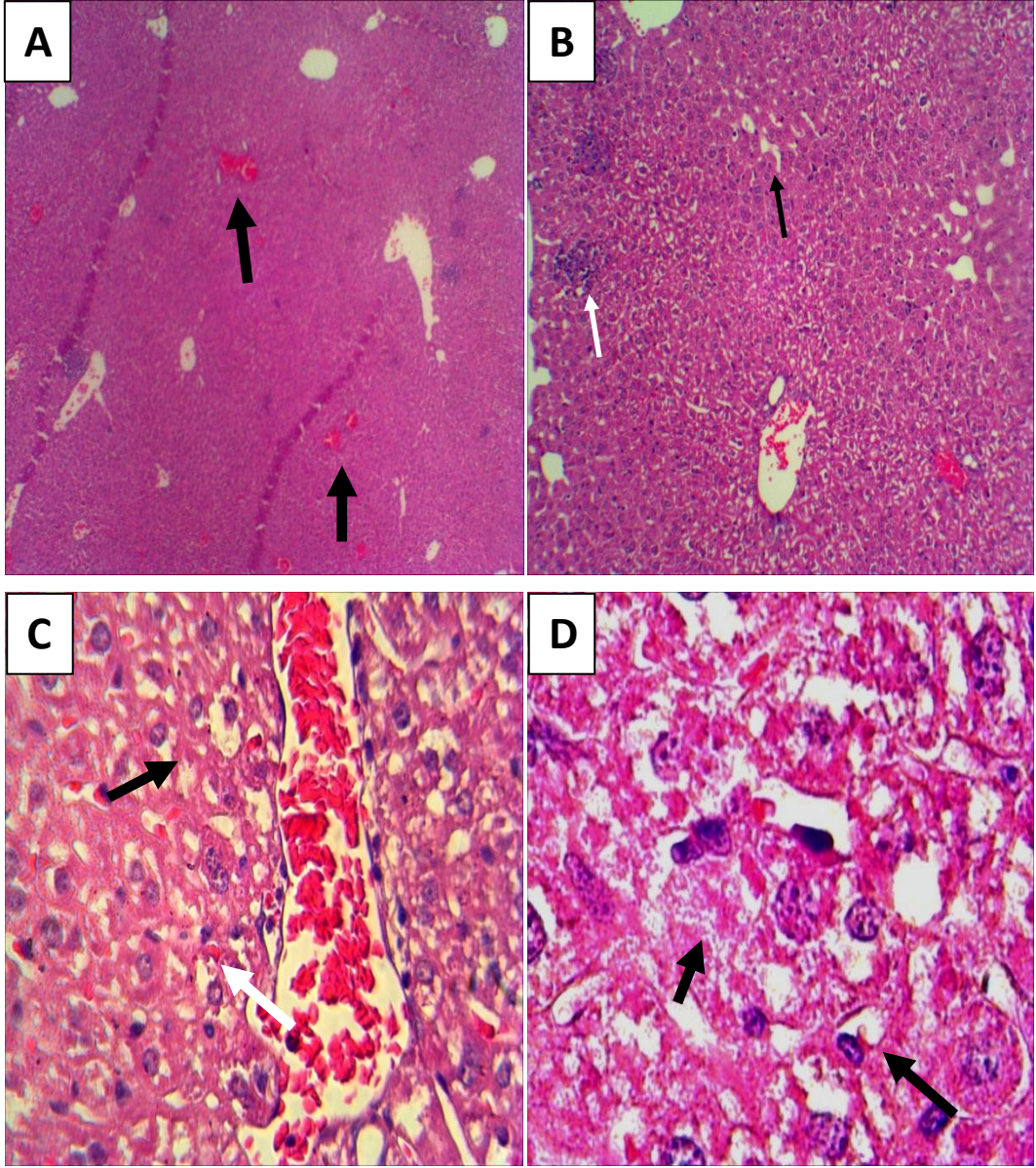
4.2. Mikroskobik Bulgular



Resim 1.

A. Kontrol karaciğer. V.centralis (siyah oklar) çevresindeki hepatosit ve portal alan (beyaz ok) net bir şekilde izlenmektedir H-E 4x.

B. Hepatositler (Beyaz ok) ve V. centralisin lümenindeki eritrositler (siyah ok) net olarak gözlenmektedir H-E 40x.



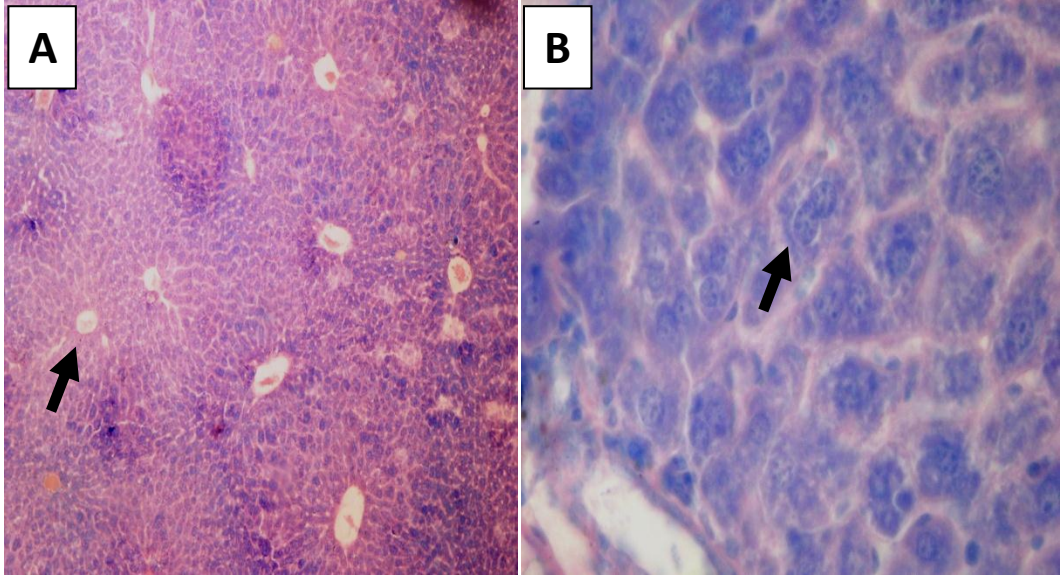
Resim 2.

A. Omethoate uygulanan gruplarda V. Centralis lümeninde belirli bir şekilde izlenen hiperemi dikkat çekmektedir H-E 4x.

B. Omethoate uygulanan grubun başka bir preparasyonun da hücrelerde bozulmalar (siyah ok) ve infiltrasyonlar (beyaz ok) gözlenmektedir H-E 10x.

C. Omethoate uygulanan grubun başka bir preparasyonun da hücrelerde vakuoler (siyah ok) ve piknotik (beyaz ok) dejenerasyonlar izlenmektedir H-E 40x.

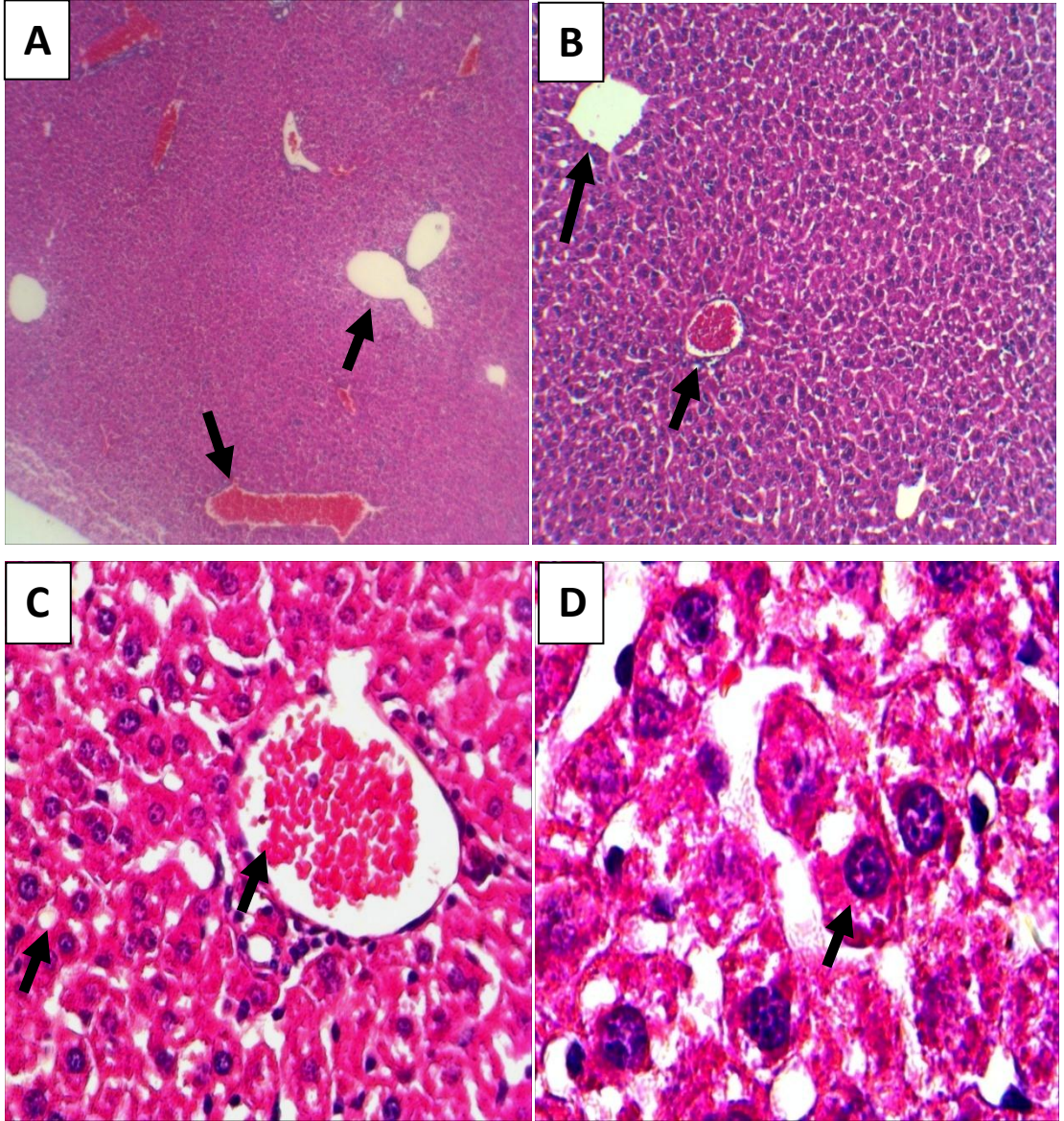
D. Omethoate uygulanan grubun başka bir preparasyonun da hücrelerde vakuoler (kısa siyah ok) ve piknotik (uzun siyah ok) dejenerasyonlar daha net izlenmektedir H-E 100x.



Resim 3.

A. Vit. B uygulanan grupta V. Centralisler belirgin bir şekilde izlenirken hepatik hücrelerin ışınal tertiplenişide gayet iyi bir şekilde dikkat çekmektedir H-E 4x.

B. Ayrıca Vit. B uygulanan grubun diğeri bir preparasyonunda ise hepatik hücreler çekirdekleri ile birlikte ve bazı yerlerde mitozlarda gözlenmektedir H-E 100x.



Resim 4.

A. Omethoate ve Vit. B uygulanan grupta küçük büyütme (4x) gösteren V. centralislerde hiperemi gözlenirken bazılarında izlenemediği H-E 4x.

B. Omethoate ve Vit. B uygulanan grupta küçük büyütme (10x) gösteren V. centralislerde hiperemi gözlenirken bazılarında izlenemediği gibi hepatik hücrelerin çekirdekleri ayırt edilebiliyordu H-E 10x.

C. Omethoate ve Vit. B uygulanan grubun diğer bir preparasyonunda V. centralisinde hiperemi ve hepatik hücrelerin irili ufaklı çekirdekleri izlenmektedir H-E 40x.

D. Omethoate ve Vit. B uygulanan grubun diğer bir preparasyonunda hepatik hücreler net bir şekilde izlenmektedir H-E 100x.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bu çalışma da Omethoate'ın oluşturduğu hasarı tespit etmek ve oluşan hasarı tedavi etme de B vitamini kompleksinin etkisini görmek için fare karaciğer dokuları histopatolojik olarak incelenmiştir. Böylelikle, Omethoate'a maruz kalan canlılarda gelişecek hasarı önleme de B vitamini kompleksinin etkili olup olmayacağı amaçlanmıştır.

Yapılan literatür taramalarında pestisitlerin toksik etkilerinin birçok araştırmacı tarafından çalışılmış ve histopatolojik değişimler gözlenmiştir. Güven, K., vd. (1999), yaptıkları çalışmada pestisitlerin bir grubu olan fungusitlerden Mancozeb ve Maneb rat hamile dişilere verilmiş karaciğer, böbrek ve kalplerindeki Zn konsantrasyonlarında çok büyük artışa neden olduğu belirtilmiştir[25]. İnsektisitler, oksidatif miktarda reaktif oksijen grubunun açığa çıkmasıyla reaktif oksijen türleri, hücre zarı, DNA ve RNA gibi yapılarda hasara neden olur. Bu durum, insektisitlerin karaciğer, böbrek, sinir, kas ve benzeri doku ve organlardaki hasarların başlıca nedenleridir[22]. Ulusoy, M., (2004) organofosfat bileşik ile yapmış olduğu bir çalışmada rat karaciğer dokusunda mitokondri ve hepatositlerde şişme, hepatositlerde piknotik çekirdek, sitoplazmada vakuolizasyon meydana geldiğini ortaya çıkarmıştır[62]. Bizim araştırmamız da hepatositlerde şişme, piknotik çekirdek, sitoplazmada vakuolizasyon meydana gelişi yukarıdaki literatür bilgileriyle uygunluk göstermiştir.

Uluköy, G., balıklara (*Sudak Stizostedion lucioperca* L. 1758) bazı pestisit formlarının uygulanmasıyla ilgili verileri sunmuştur. Bu histopatolojik çalışma da dokularda saptanan belli başlı bozukluklar karaciğer hücrelerinde vakuoler dejenerasyon, hemorajik odaklar ve nekroz, böbrek tübüllerinde parçalanma, hemapoetik dokuda azalma, dalak dokusundaki lenfositlerde sayıca azalma, hemoraji ve lenfoid hücrelerde lysis görülmüştür. Pestisite maruz bırakılan balıkların solungaç ve beyin dokularında görülen histopatolojik tabloda ise solungaç filamentlerinde hyperplasia, hemoraji ve lamellalarda birbirine yapışma, beyin dokularında ise hiperemi ile sinir ipliklerinde lysis saptanmıştır[63]. Ataman A.'nın yapmış olduğu bir çalışmada ise balıkların solungaç lamellar yapısında bozulmalar, yaprakçıkların erimesi, epitel dokuda kaynaşmalar görülürken, karaciğer ve böbrekte sulanma, iltihaplanma, hücresel ölümler, hücreler arası sıvıda bozulmalar gözlemlenmiştir[64]. Gültekin F. ve ark. Chlorpyrifos ile yaptıkları bir başka çalışmada deri altı yoluyla CE uygulamasında akut dönemde

sıçanlarda kısa süreli hafızayı etkilediği, kavrama ve motor fonksiyonlarda bozukluklar meydana getirdiği görülmüştür[18]. Kılınç İ. ve ark. Chlorpyrifos ile yaptıkları çalışmada CE'nin ratlarda oksidatif strese neden olduğu, bu oksidatif stresin CE toksisitesinde rol oynayabileceği ve melatonin ile vitamin E + vitamin C kombinasyonunun CE nin toksik etkilerini anlamlı olarak azaltabileceği kanaatine varmışlardır[65]. Demiroğlu, E.G. (2012) de yapmış olduğu tezde Chlorpyrifos(CE) toksisitesine karşı B vitamini kompleksinin etkisini araştırmış, incelemeler sonucunda yalnız CE uygulanan grupta karaciğer dokusunda hücre sınırlarının kaybolduğu, çekirdek ve sitoplazmanın bozulduğu tespit edilmiştir. Böbrek dokusunda ise bowman kapsülünde yer alan proksimal tubuluslarda hücre kaybı, distal tubuluslarda ise bozulmalar olduğu ve yer yer kanama odaklarının varlığı gözlenmiştir. CE+B vitamini kompleksi uygulanan grupta ise, karaciğer dokusunda hepatositler ve sinuzoidal yapılarıdaki morfolojik değişiklikler sadece CE uygulanan gruba göre daha az olduğu tespit edilmiş olup böbrek dokusunda ise, bowman kapsülü ve tubulus yapılarının daha iyi durumda olduğu ve kanama odaklarının azaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgulara göre de B vitamini kompleksinin Chlorpyrifos toksisitesine karşı koruyucu etkisinin olabileceğini düşünmüştür[66]. Kayhan, F. vd. (1999) organofosfat insektisit ile yaptıkları bir araştırma da karaciğerde, özellikle central ven periferinde lokalize hepatositlerde daha belirgin olmak üzere parankim de hidropik ve vakuoler dejenerasyonlar, sinuzoidlerde dilaterasyon ve Kupffer hücre proliferasyonu gözlemleniler. Böbrek dokusunda karaciğere oranla daha fazla yapısal değişiklikler saptandı. Perivasküler ve peritubuler mononükleer hücre infiltrasyonları, glomerüller ve tubuler dejenerasyonlar tespit etmişlerdir[67]. Uzun A. (2010) yapmış olduğu çalışma da ise organofosfat insektisit rat ince bağırsaklarında nekroz, ödem ve hiperemi gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlerken vitamin C + vitamin E + Malathion uygulanan grupta nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu ortaya çıkmıştır[68].

Yapmış olduğumuz çalışmada, yukarıdaki literatürlerle uygunluk göstererek 0.1 mol/lit'lik Omethoate uygulanan farelerde lenfositik infiltrasyon dikkat çekmiştir. Bazı alanlarda hepatositlerin çekirdeklerinin görünümü normal seyrederken bazılarında hücresel yapılarda bozulmalar görülmüş, çekirdekler kaybolmuş ve nekrotik alanların yanı sıra dejenere (vakuoler ve hidropik) alanlar gözlenmiştir. Yürütülen çalışmada 0.1 mol/lit'lik Omethoate + 0.4 mol/lit'lik B vitamini kompleksi uygulanan grupta sadece 0.1

mol/lit'lik Omethoate uygulanan gruba göre karaciğer dokusunda hepatositlerin ve sinuzoidal yapıdaki bozulmaların daha az olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgulara göre, Omethoate'a maruz bırakılan farelerin karaciğer dokusunda toksikasyona yol açtığı ve bu toksikasyona karşı farklı vitamin uygulamalarında olduğu gibi B vitamini kompleksinin de antioksidan etki gösterdiği tespit edildi. Ancak konuyla ilgili daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalar yapıldığında daha kesin sonuçlar alınabilir.

6. KAYNAKLAR

- [1] Yıldırım, E., "Tarımsal Zararlılarla Mücadele Yöntemleri ve Kullanılan İlaçlar", Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bitki koruma Bölümü, s270, Erzurum 2000.
- [2] Kara E.E., Pırlak, U., Arlı, M., Doğan E., "Niğde İli'nde Bazı Tarımsal Bitkilerde Kullanılan Pestisitlerin Araştırılması", Çev-Kor., 11(42):s21-s26, 2002.
- [3] Atasoy, D. A., Rastgeldi C., "Şanlıurfa Pestisit Kullanımı", GAP V. Mühendislik Kongresi Bildiriler Kitabı, s1462-s1467, Şanlıurfa, 2006.
- [4] Masutti, C. S. M., " Fate Of Fipronil In Soils Under Sugar Cane Cultivation From The Northeast Of Brazil: Sorption And Degradation", Phd Thesis, Department Of Soil Science, University of Saskatchewan, p20, 2003.
- [5] Dığrak, M., ve Özçelik, S., "Bazı Pestisitlerin *Saccharomyces Cerevisiae* WET 136 Tarafından Parçalanması", Sayı:28, Temmuz-Ağustos-Eylül, 1998.
- [6] Delen, N., vd. "Türkiye'de Pestisit Kullanımı, Kalıntı ve Organizmalarda Duyarlılık Azalışı Sorunları", Türkiye Ziraat Mühendisliği 6. Teknik Kongre, Ankara, 2005.
- [7] Yorulmaz, S., vd., "Akar ve Böceklerde Pestisitlerin Detoksifikasyonunda Rol Oynayan Enzimler", U. Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi (Journal of Agricultural Faculty of Uludag University), 24:2, s137-s148, 2010.
- [8] Schuh RA, Lein PJ, Beckles RA, Jett DA. Noncholinesterase mechanism of chlorpyrifos neurotoxicology: altered phosphorylation of Ca²⁺ / cAMP response element binding protein in cultured neurons. Toxicology and Applied Pharmacology. 182: 176-185, 2002.
- [9] Çömelekoğlu, U. Vd., "Pestisitlerin Kronik etkisine Maruz Kalan Tarım İşçilerinde Eritrosit Süperoksit Dismutaz ve Katalaz Aktiviteleri", Türk J. Biol., 24: s483-s488, 2000.
- [10] Karakaya, M., ve Boyraz N., "Gıda Kirlenmesinde Pestisitler ve Korunma Yolları", Çevre Dergisi, 4: s11-s15, 1992.
- [11] Demircan V., Yılmaz H., "Isparta İli Elma Üretiminde Tarımsal İlaç Kullanımının Çevresel Duyarlılık ve Ekonomik Açından Analizi" Süleyman Demirel Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarım Ekonomisi Bölümü, 14 (57): s15-s25, 2005.
- [12] Yağcıoğlu, A., " Bitki Koruma Makinaları", Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Yayın No: 508, s338, İzmir, 1993.

- [13] Aksoy H., Bayat A., “Micromax Tıp Döner Diskli Memeye Ait İşletim Karakteristikleri ve İlaç Uygulama Etkinliğinin Saptanması”, 6. Uluslararası Tarımsal Mekanizasyon ve Enerji Kongresi Bildiri Kitabı, s400-s407, Ankara, 2-6 Eylül, 1996.
- [14] Güler Ç. ve Çobanoğlu Z., “Pestisitler”, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi, No:52, İlköz Matbaası, Ankara, 1997.
- [15] <http://e-dergi.atauni.edu.tr/index.php/zfd/article/view/5575/5373> (Erişim tarihi: Aralık 2013).
- [16] Evans, E., “True systemic fungicides. Plant disease and their chemical control”, Edited by Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburg, s256-s257, 1968.
- [17] Chumakov, A.E. and Shopina V.V., “The problem of protection of cereal crops against rust”, Mikology Fitopatologiya, 11 (6): s464-s466, 1977.
- [18] Gültekin, F. *vd.* “Chlorpyrifos-ethylin rat testis dokusunda in vivo lipoperoksidatif etkisi”, Genel Tıp Dergisi, 10(4): s147-s152, 2000.
- [19] Öztemiz, S., “Organik Tarımda Biyolojik Mücadele”, GOÜ.Ziraat Fakültesi Dergisi, 25(2), s19-s27, 2008.
- [20] Karakoyun, İ., “Clorpyrifos Uygulamasının Akut Döneminde Hipokampusta NMDA 2A ve 2B Reseptörleri Düzeyine Etkisinin İncelenmesi”, Tıpta Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 2005.
- [21] Karaer, F., Gürlük, S., Doğu Üniversitesi Dergisi, 4(2): s197-s206, 2003.
- [22] Mercan, U., “Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi”, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Vet. Fak. Derg., 15(1-2): s91-s96, 2004.
- [23] Jensen S., Mazhitova Z. and Zetterström R., “Environmental pollution and child health in the Aral Sea region in Kazakhstan. Science of The Total Environment”. 206(2-3): s187-s193, 1997.
- [24] US Environmental Protection Agency, “Ambient water quality criteria for chlorpyrifos”, Office of Water Regulations and Standards, Criteria and Standards Division, Washington, 1986.
- [25] Güven, K. *vd.*, “The Accumulation and Histological Effects of The Organometallic Fungicide Propineb on The Organs of Fetuses and Female Rats During Pregnancy”, Tr. J. Of Biology, 23: s413-s422,1999.

- [26] Günel H., Öztürk İ., “Bant İlaçlaması ve Direkt İlaçlama Yapan Üniteler ve Kullanım Alanları”, Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Dergisi, 38 (1): s91-s95, 2007.
- [27] Kaya, S., Pirinççi, İ., Bilgili, A., “Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji”, 2. Baskı, Medisan Yayın, s385-s402, 2002.
- [28] Oraler, G., Gözükırmızı, N., Olgun, A., “Bazı Pestisitlerin Farklı Organizmalardaki Mutajenik Etkileri”, Doğa Bilim Dergisi 8(1): s106-s114, 1984.
- [29] Dığrak, M., “Elazığ Yöresinde Yaygın Olarak Kullanılan Pestisitlerin *Bacillus* sp., *Pseudomonas* sp., Karışık Kültür ve Toprak Mikroorganizmaları ile Parçalanma Durumlarının İncelenmesi”, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 1994.
- [30] Odeyeni, O., Alexander, M., “Resistance of Rhizobium Strain to Phygon, Spergon and Thiram Applied and Environmental Microbiology”, American Society for Microbiology, 12: s784-s790, 1977.
- [31] Sato, K., “Entachlorophenol (PCP) Tolerance of Bacteria Isolated From Soil Percolated with PCP”, J. Pesticide Sci., s582-s598, 1987.
- [32] Dığrak M., Kaçar N., Sönmez A., “Pomarsol, Mitikol, Rubigan ve Platoon’un Toprak Mikroflorası Üzerine Etkileri”, Tr. J. Of Agriculture and Forestry 23(5): s1071-s1077, 1999.
- [33] <http://www.zmo.org.tr/etkinlikler/6tk05/031pdf> 04.05.2006 (Erişim tarihi: Aralık 2013)
- [34] Tiryaki O., Canhilal R., Horuz S., “Tarım İlaçları Kullanımı ve Riskleri” Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 26(2): s154-s169, 2010.
- [35] Dağ, S., *et.al.*, “Türkiye’de Tarım İlaçları Endüstrisi ve Geleceği”, V. Türkiye Ziraat Mühendisliği, Teknik Kongresi Bildirileri 2. Cilt. TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, Ankara, s933-s958, 17-21 Ocak, 2000.
- [36] <http://www.ordutarim.gov.tr/gidadergisi/sayi15.pdf> (Erişim tarihi: Aralık 2013).
- [37] http://www.zmo.org.tr/resimler/ekler/afd8346a677af9d_ek.doc?tipi=40 (Erişim tarihi: Aralık 2013).
- [38] <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v071pr07.htm> (Erişim tarihi: Ocak 2014).

- [39] <http://www.bayposta.com/her-konudan/455876-folimat-sl-50-omethoate.html> (Erişim tarihi: Ocak 2014).
- [40] <http://www.gencziraat.com/Zararlilar-ve-Mucadele-Yontemleri/insektisitler-Bocek-ilaclari-2-.B-13.html> (Erişim tarihi: Ocak 2014).
- [41] <http://temelsaglik2.saglik.gov.tr/dosya/Yayinlar/VitaminlerMineraller.pdf> (Erişim tarihi: Ocak 2014).
- [42] <http://www.ulker.com.tr/tr/saglikli-nesiller/detay/vitaminler-1> (Erişim tarihi: Ocak 2014).
- [43] Noyan, A., “Fizyoloji Ders Kitabı” ISBN: 975-7746-10-X, Meteksan Anonim Őirketi, Ankara, s882-s883, 1996.
- [44] Jungueria, C. L., Carneiro, J., Kelley, R.O., Basic Histology, Çeviri : Aytekin, Y., Solakoglu, S., Ahıskalı, B., Barış Kitabevi, İstanbul, s307-s322, 1998.
- [45] Solomon, E.P., “İnsan Anatomisi ve Fizyolojisine Giriş”, Çeviri: Süzen, L. B., Birol Basın Yayın Dağıtım Ve Ticaret Ltd. Őti. 2. Baskı, İstanbul. s218-s222, 1999.
- [46] Arthur C. Guyton, John E. Hall, “Textbook of Medical Physiology, Eleventh edition International Edition”, ISBN 0-8089-2317-X Unit. 5, 12, 2006.
- [47] Petorak, İ., “Medikal Embriyoloji”, Aykaç Matbaası, İstanbul, s200-s202, 1984.
- [48] Sadler, T.W., “Langman’s Medikal Embriyoloji”, Çeviri: Başaklar, A. Can. Palme Yayın Dağıtım Ltd. Őti., 7. Baskı, Ankara. s242-s244, 1996.
- [49] Kızıroğlu Đ., “Genel Biyoloji Canlılar Bilimi”, Birlik Matbaası, Ankara, s182, 2004.
- [50] Demir R., “Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş”, ISBN:9944-341-02-9, Palme Yayınları, Ankara, s459, 2006.
- [51] Kuyucu, Y., “Sindirim Sistemi Anatomisi”. Erzurum, s1-s45, 1980.
- [52] Dursun, N., “Veteriner Anatomi II.” S. Ü. Veteriner Fakültesi. Medisan Yayın Serisi No: 12, 1. Baskı, Ankara, s63-s69, 1994.
- [53] Noyan, A., “Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji”, ISBN 975-7746-10, Meteksan, Ankara, 1999.
- [54] http://www.patoloji.gen.tr/karaciğer_hast_2004.htm (Erişim tarihi: Aralık 2013).
- [55] http://www.turkjpath.org/pdf/pdf_PB_249.pdf (Erişim tarihi: Aralık 2013).
- [56] <http://www.saglicaklakal.com> (Erişim tarihi: Ocak 2014).

- [57] http://istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/radyoloji/nilufer_anadol.pdf (Erişim tarihi: Aralık 2013).
- [58] http://tr.wikipedia.org/wiki/Hematoksilen_-_Eozin_boyama(Erişim tarihi: Mayıs 2014).
- [59] Ekicioğlu, G. Özkan, N.,Şalvazar, E., “Hematoksilen-eozin(hematoxylin-eosin) (H&E)”, Aegean Pathology Journal, s258-61, 2005.
- [60] http://www.turkpath.org.tr/files/8_boyama_kapama_ZK.pdf (Erişim tarihi: Mayıs 2014).
- [61] Koç, E., Ersan Y., Yılmaz M., Necefoğlu. H., Bozukluhan. Ö.F., Doğan. O., Karaman. M., Özen. H., Effect of cobalt (II) chloride hexahydrate on liver histopatalogy and proteins of serum and liver in adult Mouse., Cell and Tissue Biology research., 1:1, 2008.
- [62] Ulusoy, Y., vd. “Electron Microscopic Investigation of Effect of Diazinon on Rat’s Hepatocytes”, Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi, 15(1-2): s29, 2004.
- [63] Uluköy, G., “Sudak (stizostedion lucioperca L. 1758) balıklarında farklı konsantrasyondaki bazı pestisitlerin oluşturabileceği hematolojik ve histopatolojik değişimlerin incelenmesi üzerine bir araştırma”. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 1992.
- [64] Atamanalp. M., “Pestisitlerin balıkların üreme biyolojisi üzerine etkileri”, 4. Ulusal Zootečni Bilim Kongresi, Isparta, Bildiri Kitabı, s199-s122, 2004.
- [65] Kılınç, İ., vd. “Chlorpyrifos-ethyl'in rat plazmasında in vivo lipoperoksidatifetkisi ile melatonin ve vitamin C +vitamin E'nin koruyucu etkilerinin araştırılması”, Süleyman Demirel Üniversitesi,Tıp Fakültesi Dergisi, 2003.
- [66] Demiroğlu, E. G., “Fare (*mus musculus*)’un Karaciğer ve Böbrek Dokularında Chlorpyrifos Toksisitesine Karşı B Vitamini Kompleksinin (B₁, B₆, B₁₂) Koruyucu Etkisinin Histopatolojik yöntemlerle Araştırılması”, Y. Lisans Tezi. Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2012.
- [67] Kayhan, F. vd., “Sıçan Böbrek Dokusunda Endosulfan ve Malathion’un Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler”, Journal of Arts and Sciences, v 12, s43-s51, 2009.
- [68] Uzun, F.G., “Effects of malathion in small intestine tissue of rats and protective role of vitamin C and vitamin E”, Journal of Etlik Veterinary Microbiology, v. 21(1), s11-s16, 2010.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Onur SEYHAN

Doğum Yeri: Şişli/ İstanbul

Doğum Tarihi: 12/08/1990

Medeni Hali: Bekar

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurumu ve Yılı)

İlköğretim: Barbaros İlköğretim Okulu (1997-2004)

Lise: Bulancak Lisesi (2004-2008)

Lisans: Kars Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü(2009-2012)

Yüksek Lisans: Kars Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Zooloji Anabilim Dalı(2012-2014)