

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

**FARE (*Mus musculus*)'NİN KARACİĞER VE BÖBREK DOKULARINDA
CHLORPYRİFOS TOKSİSİTESİNE KARŞI B VİTAMİNİ KOMPLEKSİNİN
(B₁, B₆, B₁₂) KORUYUCU ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK YÖNTEMLERLE
ARAŞTIRILMASI**

Esen Gül DEMİROĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN

HAZİRAN-2011
KARS

Bu tez çalışması 2011 – FEF – 05 numaralı proje ile Kafkas Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

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

**FARE (*Mus musculus*)'NİN KARACİĞER VE BÖBREK DOKULARINDA
CHLORPYRİFOS TOKSİSİTESİNE KARŞI B VİTAMİNİ KOMPLEKSİNİN
(B₁, B₆, B₁₂) KORUYUCU ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK YÖNTEMLERLE
ARAŞTIRILMASI**

Esen Gül DEMİROĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN

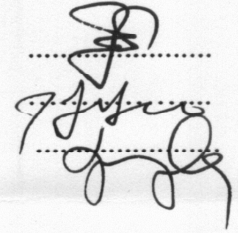
HAZİRAN-2011
KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Esen Gül DEMİROĞLU'nun Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN'nın danışmanlığında yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Fare (*Mus musculus*)'nin Karaciğer ve Böbrek Dokularında Chlorpyrifos Toksisitesine Karşı B Vitamini Kompleksinin (B₁, B₆, B₁₂) Koruyucu Etkisinin Histopatolojik Yöntemlerle Araştırılması" adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ...birliği..... ile kabul edilmiştir.

...../...../.....

	Adı Soyadı
Başkan	: Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN.....
Üye	: Yrd. Doç. Dr. İlhami GÖK.....
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali KIRPIK.....

İmza



Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun / / 2009. gün ve / sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Muzaffer ALKAN
Fen Bilimleri Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

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

Çalışmada; Fare (*Mus musculus*)'nin karaciğer ve böbrek dokularında Chlorpyrifos toksisitesine karşı B Vitamini kompleksinin (B₁, B₆, B₁₂) koruyucu etkisinin histopatolojik yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

Tez konusunun seçiminde, tezin hazırlanmasında ve sonuçlandırılmasında destek ve katkılarını esirgemeyen yönetici danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN'a ve bu süre boyunca desteğiyle hep yanımda olan hayat arkadaşım Metin DEMİROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Kars – 2011

Esen Gül DEMİROĞLU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Pestisitler	3
2.2 Clorprifos-etil	7
2.2.1 Ticari ismi ve Diğer İsimleri	7
2.2.2 Düzenleyici Statüsü	7
2.2.3 Kimyasal Sınıf	7
2.2.4 Fiziksel Özellikleri	7
2.2.5 Tanıtım	8
2.2.6 Formülasyon	10
2.2.7 Besinlerde Kalmasına İzin Verilen Maksimum Kalıntı Düzeyi	10
2.2.8 Metabolizma	11

2.2.9 Akut Toksik Etkileri	12
2.2.10 Kronik Toksik Etkileri	12
2.2.11 Oksidatif Hasar	13
2.2.12 Histopatolojik Etkileri	13
2.2.13 Mutajenik ve Teratojenik Etkileri	13
2.2.14 Reprodüktif Etkileri	13
2.2.15 Karsinojenik Etkileri	14
2.3 B Vitamini Kompleksi(B ₁ , B ₆ , B ₁₂)	14
2.3.1 B ₁ Vitamini	14
2.3.2 B ₆ Vitamini	14
2.3.3 B ₁₂ Vitamini	15
2.4 Böbrekler	15
2.4.1 Böbrek Anatomisi	16
2.4.2 Böbrek Histolojisi	16
2.4.3 Glomerulus	17
2.4.4 Böbreğin İşlevleri	18
2.4.5 Böbrek Hastalıkları	18
2.5 Karaciğer	19
2.5.1 Karaciğer Anatomisi	21
2.5.2 Karaciğer Histolojisi	21
2.5.3 Karaciğer Fonksiyonları	22

3. MATERYAL VE METOT	23
3.1 Deney Düzenegi	23
3.2 Histopatolojik İncelemeler	23
4. BULGULAR	24
4.1 Makroskobik Bulgular	24
4.2 Mikroskobik Bulgular	24
5. TARTIŞMA SONUÇ	30
6.KAYNAKLAR	33
7.ÖZGEÇMİŞ	40

ÖZET

Bu çalışmada, *Mus musculus* bireyleri üzerinde Chlorpyrifos toksisitesine karşı B vitamini kompleksinin koruyucu etkisi histopatolojik yöntemlerle araştırıldı.

Çalışmamızda rastgele seçilen 20 fare alınarak her grupta 5 fare olacak şekilde 4 grup oluşturuldu. Birinci gruptaki fareler kontrol grubu olarak ayrıldı. İntraperitoneal yolla 3 gün boyunca ikinci gruptaki farelere 0,1 mg/l Chlorpyrifos, üçüncü gruba 0,1 mg/l Chlorpyrifos + 0,1 mg/l B Vitamini kompleksi (B₁, B₆, B₁₂), dördüncü gruba ise 3 gün önceden başlayacak şekilde 0,1 mg/l B Vitamini kompleksi (B₁, B₆, B₁₂) enjekte edildi. Son enjeksiyondan 24 saat sonra hayvanların yaşamına son verilerek karaciğer ve böbrek dokuları alınıp %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Rutin histolojik metotlarla parafin bloklar hazırlanarak 3-5µ kalınlığında kesitler alınıp hematoksilin-eozin ve giemsa boyama metoduna göre boyandı. Bu kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX519) ile histopatolojik olarak incelendi.

İncelemeler sonucunda yalnız CE uygulanan grupta karaciğer dokusunda hücre sınırlarının kaybolduğu, çekirdek ve sitoplazmanın bozulduğu tespit edildi. Böbrek dokusunda ise bowman kapsülünde yer alan proksimal tubuluslarda hücre kaybı, distal tubuluslarda ise bozulmalar olduğu ve yer yer kanama odaklarının varlığı gözlemlendi. CE+B Vitamini kompleksi uygulanan grupta ise, karaciğer dokusunda hepatositler ve sinozoidal yapılardaki morfolojik değişiklikler sadece CE uygulanan gruba göre daha az olduğu tespit edildi. Böbrek dokusunda ise, bowman kapsülü ve tubulus yapılarının daha iyi durumda olduğu ve kanama odaklarının azaldığı gözlemlendi.

Bu bulgular, B Vitamini kompleksinin Chlorpyrifos toksisitesine karşı koruyucu etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Pestisit, Chlorpyrifos, B vitamini, histopatoloji, karaciğer, böbrek

ABSTRACT

In this study, the toxicity of chlorpyrifos on individuals against *Mus musculus* histopathological methods investigated the protective effect of vitamin B complex.

In our study, 20 mice randomly selected to be 4 groups of 5 mouse in each group was created by taking. In the first group of mice were divided into control group. Intraperitoneal route for 3 days, mice in the second group 0.1 mg/l chlorpyrifos, the third group 0.1 mg/l chlorpyrifos + 0.1 mg/l of vitamin B complex (B₁, B₆, B₁₂), while the fourth group will begin 3 days prior to 0.1 mg/l of vitamin B complex (B₁, B₆, B₁₂) were injected.

Ended his life by giving animals 24 hours after the last injection, the liver and kidney tissues are taken and a %10 solution of formaldehyde was detected. Routine histological methods for preparing 3-5 μ thick sections of paraffin blocks taken were stained with hematoxylin – eosin and giemsa staining according to the method. These cross-sections under a light microscope (Olympus BX519) and examined histopathologically.

As a result of investigations in liver cells that were treated with only the limits of the CE is lost, the core was disrupted and cytoplasm. Bowman's capsule, proximal tubules in the kidney tissue, cell loss in the distal tubules, and in places where the disturbances were observed in the presence of foci of hemorrhage. CE + Vitamin B complex in the treatment group, only the morphological changes in liver hepatocytes and sinusoidal structures were found to be less than those applied to the CE. In kidney tissue, bowman capsule and tubular structures were observed more in good condition and decreased bleeding sources.

These findings, vitamin B complex, is thought to be the protective effect against the toxicity of chlorpyrifos.

Key words: pesticide, chlorpyrifos, B vitamins, histopathology, liver, kidney

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

kg	kilogram
l	litre
C	santigrat
mg	milligram
CE	Chlorpyrifos
AChE	Asetilkolin Esteraz
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksid Dismutaz
GSH-PX	Glutasyon Peroksidaz
CAT	Katalaz
DDT	Dikloro difenol trikloroetan
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
EPA	Çevre Koruma Örgütü
FAO	Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
NTE	Nöropati Hedef Esteraz
RES	Retikula Endotel Sistemi
LC	Lambda-Cyhalothrin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Organofosfat bileşiklerinin metabolizması

Şekil 2.4.1: Böbrek Anatomisi

Şekil 2.4.2: Böbrek Histoloji

Şekil 2.4.3: Glomerulus

Şekil 2.5.1: Karaciğerin anatomik görüntüsü

Şekil 2.5.2.1: Karaciğer histolojisi

Şekil 2.5.2.2: Karaciğer damarları, kupfer hücreleri ve sinüzoid görüntüsü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Plazma ve eritrosit kolinesteraz aktiviteleri için risk düzeyleri.

RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Resim 1: Kontrol grubu karaciğer dokusu.	26
Resim 2: Vitamin B uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen karaciğer dokusu.	26
Resim 3: CE uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen karaciğer dokusu.	27
Resim. 4: CE + Vitamin B uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen karaciğer dokusu.	27
Resim 5: Kontrol grubu böbrek dokusu.	28
Resim 6: Vitamin B uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen böbrek dokusu.	28
Resim 7: CE uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen böbrek dokusu.	29
Resim 8: CE + Vitamin B uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen böbrek dokusu.	29

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Çizelge 1. Türkiye’de yıllara göre pestisit tüketimi (kg veya l)	6
Çizelge 2. 1999-2002’de Türkiye’de en yoğun tüketilmiş insektisitler, Akut Oral LD ₅₀ değerleri ve insektisit tüketimindeki payları	9

1. GİRİŞ

Chlorpyrifos (0,0'-diethyl 0-[3, 5, 6-trichloro-2-pyridyl] phosphorothionate) (CE), tarım alanlarında böcek ve eklembacaklılarla mücadele amacıyla kullanılan geniş spektrumlu bir insektisittir[1-10]. CE in metabolitleri, chlorpyrifos-okson ve 3, 5, 6-trikloro-2-pridinol CE'den daha toksiktir[11]. Toksik özelliklerinin yanı sıra doğada kalıcılık da gösterebilen bir organofosfat olan klorprifos'un yaygın olarak kullanımı, özellikle hamile bayanlar ve çocuklar üzerinde potansiyel bir sağlık riski oluşturması açısından merak uyandırmıştır[12,13]. Çocuklar ve erişkinler, yiyecekler üzerindeki kalıntıların alınımıyla veya evlerdeki ve bahçelerdeki kontamine olmuş yüzeylerden temas ile organofosfat bileşiklerine maruz kalabilirler[14].

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[15,16].

CE, insektisitlerin organofosfatlar olarak adlandırılan sınıfına dâhildir. CE toksisitesinde esas mekanizma, CE-okson tarafından sinir kavşaklarındaki asetilkolin esteraz'ın (AChE) inhibisyonudur[2-10,14,17-19]. Kolinerjik nörotransmisyonadaki değişikliklere özellikle dikkat etmek gerekir, çünkü kolinerjik yollar kognitif fonksiyonlarda kritik bir öneme sahiptir[4,13,20].

Günümüzde modern tarımda kimyasal mücadeleden tamamen vazgeçmek mümkün değildir. Pestisitleri zamanında ve bilinçli olarak uygulamak suretiyle olumsuz etkilerini minimuma indirmek mümkün olabilmektedir[21]. Ancak, pestisitlerin bilinçsiz ve kontrolsüz kullanımı, zararlı organizmalarda dayanıklılık oluşturabilme riskleri ve kalıntılar yoluyla doğal dengenin bozulması gibi olumsuz etkiler göz ardı edilmemelidir[18,19]

İn vivo ve in vitro şartlarda gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, akut ve kronik organofosfat uygulamaları sonucu ortaya çıkan toksik etkilerin (hepatotoksisite, nörotoksisite, genetik toksisite, embriyotoksisite, immünotoksisite gibi) patogenezinde, oksidatif doku hasarının rol oynadığı ortaya konmuştur[11, 22].

Pestisitlerin farklı sınıfları reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini arttırmakta ve oksidatif doku hasarı oluşturmaktadır[3,8,9,11,20]. ROS, pek çok toksik madde ve patolojik şartlarda yanıt olarak oluşan programlı hücre ölümünde genel bir aracı olarak görev yapabilirler. ROS düzeylerini ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar, 'antioksidan savunma sistemleri ya da kısaca 'antioksidanlar olarak bilinirler. Antioksidanlar, bir yaklaşıma göre enzim ve enzim olmayanlar şeklinde sınıflandırılabilirler[9,11]. Kısacası pestisitler, oksidatif strese, serbest radikal üretimine, antioksidanlarda değişime yol açabilirler[9,23].

Malatya nüfusunun % 60'ının geçim kaynağını oluşturan kayısının % 95'i ihraç edilmekte olup, bu ülkelerin başında ABD ile Avrupa başta gelmektedir. Dünyada üretilen kuru kayısının % 65-80'ini Malatya kayısı teşkil eder[24]. Bu nedenle Malatya'da çok geniş tarım alanları kaplayan ve birçok insanın geçim kaynağını oluşturan kayısı ağaçlarından daha yüksek verim almak ve daha kaliteli ürünler elde etmek için bazı pestisitler kullanılmaktadır. Kullanılan pestisitlerden biride kayısı ağaçlarını zararlı böcek ve eklembacaklılardan koruma amaçlı olarak sıkça kullanılan CE'dir.

Bu araştırmada, tarımda yaygın olarak kullanılan ve canlıların sıkça maruz kalarak birçok toksisiteye neden olabilen CE'nin oluşturduğu hasarı tespit etmek ve oluşan hasarı tedavi etmede B vitamini kompleksinin etkisini görmek için fare karaciğer ve böbrek dokuları histopatolojik olarak incelendi. Böylelikle CE'e maruz kalan canlılarda gelişecek hasarı önlemede B vitamini kompleksinin etkili olup olmayacağı amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pestisitler

Pestisid terimi insan yaşamı için zararlı olan canlıları öldürmek amacı ile kullanılan bileşikler ya da maddeleri ifade eden genel bir terimdir[25].

Günümüzde insanlığın en önemli sorunlarından birisi nüfusun her yıl büyük bir hızla artışı ve bu artan nüfusun nasıl doyurulacağıdır. Bu sorunun çözümlerinden bir tanesi birim alandan alınan ürün miktarını arttırmaktır. Tarım alanlarında verimin artırılması amacıyla bitkilerin zararlı organizmalardan korunması için pestisit adı verilen kimyasal maddeler kullanılmaya başlanmıştır[18,25,26,27].

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. Pestisitlerin gelişimi 1940'lı yıllara kadar yavaş olmuştur. 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[9]. 1940'ların başına kadar zararlılar tarafından üründe meydana gelen kaybın dünya ortalaması %7 iken, 1980'lerin sonuna doğru ürün kaybı %13'e yükselmiştir[28].

1940'lı yıllardan günümüze geldiğimizde elimizde 900 kadar sentetik organik pestisit bulunmaktadır. Bunlardan yola çıkılarak çeşitli ad ve formülasyonlarda, yaklaşık 60.000 ticari pestisit preparatı hazırlanmıştır.

Pestisitler etki ettikleri zararlılara göre şu şekilde sınıflandırılırlar[29]:

- 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'i insan sağlığına çok zararlı olan grupta (Sınıf 1a), 48'i oldukça tehlikeli grupta (Sınıf 1b), 118'i orta dereceli tehlikeli grupta (Sınıf 2) ve 239'u da az tehlikeli grupta (Sınıf 3) yer almaktadır. 149 pestisit türü normal kullanımda zararlı etkisi olmayan grupta (Sınıf 4) yer almaktadır. 164 pestisit ise henüz sınıflandırmaya girmemiştir. Avrupa Birliğinin bir araştırmasında, 149 pestisit türünün çevreye zararlı olduğu belirtilmiştir[30].

Başlangıçta olumlu görülen tarımsal ilaç kullanımı, zamanla çevre ve insanlar aleyhine pek çok problemin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kullanılan pestisitler uygulamadan sonra belirli bir zaman içinde güneş ışığı ile dekompozisyona uğramamışsa 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 yer altı sularına ulaşan pestisit kalıntıları, içme suları yoluyla insan sağlığını tehdit eder duruma gelirler[31,32].

Pestisitler tavsiye edilen dozların üzerinde kullanıldıklarında, gereğinden fazla sayıda ilaçlama yapıldığında, gerekmediği halde birden fazla ilaç karıştırılarak kullanıldığında veya son ilaçlama ile hasat dönemi arasında bırakılması gereken süreye riayet edilmediği durumlarda gıda maddelerinde fazla miktarda kalıntı bırakabilirler. Yüksek dozda pestisit kalıntısı içeren gıdalarla beslenen insanlarda ve çevredeki diğer canlılarda akut veya kronik zehirlenmelere neden olabildikleri gibi, özellikle bazı ürünlerde aroma ve kalite değişimleri meydana getirebilirler[26].

Pestisitler buharlaşarak atmosfere karışabilirler. Atmosfer kirliliğine neden olan DDT, Aldrin ve Metil bromid gibi maddeler geniş alanlarda etkili olmaktadır. Örnek verecek olursak; kutup ayılarında bile DDT kalıntısına rastlanmıştır; Ayrıca ozon deliğinin büyümesinde Metil bromid'in önemli rolü olduğu bilinmektedir. Pestisitler atmosferden yağmurla tekrar toprağa ve sulara, su canlıları ve balıklara, gıda zinciri ile insanlara ulaşan bir etkileşim döngüsü ortaya çıkarmaktadır[31,33,34]. Ayrıca her yıl pek çok kuş ve hayvan türü ile bunların yaşam alanları, tarım ilaçları nedeniyle yok olmaktadır[31]. Amerikan Çevre Koruma Örgütü; bazı insektisitlerin kuşlara, vahşi hayata ve sudaki organizmalara zararlı olduğuyla ilgili bir uyarıyı, bu maddeleri içeren ürünlerin etiketlerine koymaktadır[35].

Toksik kimyasallardan üzerinde en fazla çalışılan grup pestisitler olup sucul ortamda balıklara direk olan etkilerinin yanında, besin zincirini de etkileyerek indirek şekilde neden olmaktadır. Pestisitler içerisinde önemli yer tutan herbisitlerden birisi olan 548 oxyfluorfenin tilapia (*Oreochromis niloticus*)' da üç farklı konsantrasyonunun (3-1,5 ve 0,75 mg/L) araştırıldığı bir çalışmada böbrek ve karaciğerden yapılan örneklemelerde HSP-70 ekspresyonunun artış göstermesi bu stres geninin herbisitlerin etkisinin tanımlanmasında iyi bir indikatör olduğu belirlenmiştir[36].

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 görülmüştür[37].

1979'da 8.395.84 kg veya L olan tüketim, 2002'de 12.198.917 kg veya L'ye ulaşmıştır. 22 yıllık sürede, ekonomik duruma, hastalık ve zararlıların epidemi yapmasına göre, tüketim 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[18].

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

Pestisit Grupları	1979	1987	1994	1996	2002
İnsektisitler	2.287.658	3.303.446	2.064.991	3.027.380	2.250.898
Akarisitler	203.107	240.360	192.279	223.857	296.809
Yağlar	1.594.526	2.147.106	2.147.106	2.871.160	2.428.238
Fumigant ve Nematisitler	315.665	322.227	530.738	1.076.661	1.559.489
Rodentisit ve Mollusisitler	5.600	2.124	2.509	3.268	1.794
Fungisitler	1.537.315	2.611.960	2.201.406	2.951.191	1.964.292
Herbisitler	2.451.977	3.495.044	3.902.588	3.643.971	3.697.397
TOPLAM	8.395.848	12.112.267	10.871.792	13.797.488	12.198.917

2.2. Klorprifos-etil

2.2.1. Ticari İsmi ve Diğer İsimleri

Bu insektisit için ticari ve diğer isimler olarak Brodan, Detmol UA, Dowco 179, Dursban, Eradeks, Lorsban, Piridan, Stipend, ENT 27311 ve OMS 971 kullanılmaktadır.

2.2.2. Düzenleyici Statüsü

CE, Çevre Koruma Örgütü (EPA) tarafından tarafından orta derecede toksisite - sınıf II şeklinde sınıflandırılmıştır. Klorprifos içeren ürünlerin etiketlerinde “WARNING” veya “CAUTION” işaret kelimeleri bulunur.

2.2.3. Kimyasal Sınıf

Organofosfat

2.2.4. Fiziksel Özellikleri

Görünüm: Teknik olarak beyaz kristal-solid bir yapıdadır ve 42-43.5 oC’de orta düzeyde sülfür kokusuna sahiptir.

Kimyasal İsmi: O,O-diethyl O-3,5,6-trichloro-2-pyridylphosphorothioate.

Molekül Ağırlığı: 350.62

CAS Numarası : 2921-88-2

Suda Çözünürlüğü: 2 mg/L, 25 oC

Diğer Solventlerde Çözünürlüğü: % 45’lik metil alkol, % 79’luk izo-oktan, benzen, aseton, kloroform, karbon sülfid, dietil eter, ksilen, metilen klorid gibi birçok organik solventte çözünürdür.

Erime Noktası: 41,5-44 0C

Buhar Basıncı : 2.5 mPa , 25 0C

Parçalanma Katsayısı : 4.6990

Absorbsiyon Katsayısı : 6070

Stabilite: Normal depolama şartlarında stabildir. pH: 6.0'da akışkan-metanollü solüsyonlarının yarı-ömrü 1930 gün iken, aynı solüsyonlarda pH: 9.96'da yarı-ömrü (Radyoaktif bir maddedeki atom çekirdeklerinin yarısının bozunması için gereken zaman) 7.2 gündür. Suda olan hidroliz de pH'ya benzer şekilde bağlıdır, pH: 8.0'in üzerinde parçalanma hızlıdır.

2.2.5.Tanıtım

CE, böcek ve eklembacaklıları öldürmek amacıyla ilk kez 1965 yılında kullanılan geniş spektrumlu bir organofosfat insektisittir[1,5]. İnsektisitlerin hepsi nörotoksik özellikte olup, etkilerini böceklerin sinir sistemlerini tahrip ederek gösterirler. Veterinerlikte, çiftlik, ev hayvanları dış parazitleri ve ev içi böceklere ayrıca tarım alanlarında ürün zararlılarına karşı yaygın olarak kullanılmaktadır[38].

Organofosfatlar vücudumuza deri teması, solunum ve gastrointestinal yollardan girmekte ve intoksikasyona neden olmaktadır. Vücut salgı bezlerini aktive etmekte, solunum sıkıntısına neden olmakta, gözde miyozis oluşturmaktadır. Ayrıca organofosfatların bileteral veya unilaterale periferik nöropatiye yol açtığı klinik çalışmalar ve bilimsel yayınlarla ispatlanmıştır[39].

Birkaç organofosfat insektisitinin, kemirici karaciğer ve beyin dokularında hücresel komplementlerinde, fetal insan beyin ve karaciğer dokularında, insan eritrosit ve plazmasında ve çeşitli amfipod ve balık türlerinde doku homojenatlarında oksidatif doku hasarlarına bağlı çalışmalar yapılmış ve bu çalışmaların tümünde reaktif oksijen türlerinin hücresel membranlarda etkileşimden kaynaklanan membran lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan malondialdehit'in arttığı görülmüştür[10].

Alak, G. vd. (2007) bir organofosfat insektisit olan CE ile yaptıkları bir çalışmada besin zinciri yoluyla medeka balığı (*Aphanius iberus*)'nda HSP-70 seviyesini ciddi düzeyde artırdığını görmüşlerdir[36].

Mazmancı, B. vd. (2008), pyrethroid insektisit olan Lambda-Cyhalothrin(LC) ile yaptıkları çalışmada karaciğerde ALT ve AST düzeylerinde hepatositlere bağlı olarak arttığını, LDH enzim aktivitesinin de ALT ve AST ile beraber karaciğerde hasara neden olduğunu; yine aynı çalışmada LC'nin ALB, BİL, ÜRE ve KREA konsantrasyonlarını artırarak böbrek hasarlarına neden olduğu bildirmişlerdir[38].

Organofosfatlar, karaciğer hasarına ve lipid peroksidasyonuna sebep olmakta ve kolinesterazları, α -kimotripsin, tripsin ve elastaz aktivitelerini inhibe etmektedirler. Gökalp, O. vd. (2003) çalışmasında bir organofosfat olan Fenthion'un, ratlarda karaciğer hasarına neden olduğunu ve Vitamin E ve C kombinasyonunun bu hasarı azaltığı tespit etmişlerdir[15].

1999-2002 yıllarında Türkiye'de en çok tüketilen yedi insektisit ve bu insektisitlerin oral (ağızdan) LD₅₀ (populasyonun yarısında ölüm meydana getiren doz) değerleri Çizelge 2'de görülmektedir[29].

Çizelge 2. 1999-2002'de Türkiye'de en yoğun tüketilmiş insektisitler, Akut Oral LD₅₀ değerleri ve insektisit tüketimindeki payları

İnsektisit	LD ₅₀ değerleri (mg/kg)	Yıllara göre insektisit tüketimindeki payları (%)			
		1999	2000	2001	2002
Methamidophos	13	19,35	17,24	12,99	14,52
Chlorpyrifos-ethyl	135	13,72	14,09	31,94	12,76
Parathion-methyl	9	10,95	12,97	9,81	10,96
Dichlorvos (DDVP)	25	7,72	10,22	8,91	8,08
Endosülfan	18	7,20	-	6,14	-
Carbaryl	307	-	5,80	-	-
Azinphos-methyl	5	-	-	-	7,08
TOPLAM		58,94	60,32	69,79	53,40

Çizelge 2’de özetlendiği gibi, 1999-2002 yıllarında 7 etkili madde yıllara göre en çok tüketilen 5 insektisit arasına girmiştir. Bu insektisitlerden methamidophos, parathion-methyl, dichlorvos, endosülfan ve azinphos-methyl çok zehirli, chlorpyrifos-ethyl ve carbaryl ise zehirli pestisitler grubuna girmektedirler[29].

2.2.6. Formülasyon

Granül (özellikle % 1-10’luk), suda eriyebilen tozlar (özellikle % 25’lik) ve konsantre emülsiyonlar (özellikle % 25 ve 50’lik) şeklinde bulunur.

2.2.7. Besinlerde Kalmasına İzin Verilen Maksimum Kalıntı Düzeyleri

Besinlerde kalmasına izin verilen limitler, 1972 yılında Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve WHO tarafından yayımlanmıştır.

Sığır eti yağında : 2.0 ppm

Elma, çin lahanası, üzüm ve karalahanada : 1.0 ppm

Domates, havuç, armutta : 0.5 ppm

Fasulye, patlıcan, biber, ahududunda : 0.2 ppm

Koyun etinin yağında ve kümes hayvanlarında : 0.2 ppm

Lahana, şeker kamışı, pirinçte : 0.1 ppm

Kereviz, çiğit, çiğit yağı, mantar ve soğanda : 0.05 ppm

Karnabahar, kırmızı lahana ve patatesde : 0.01 ppm

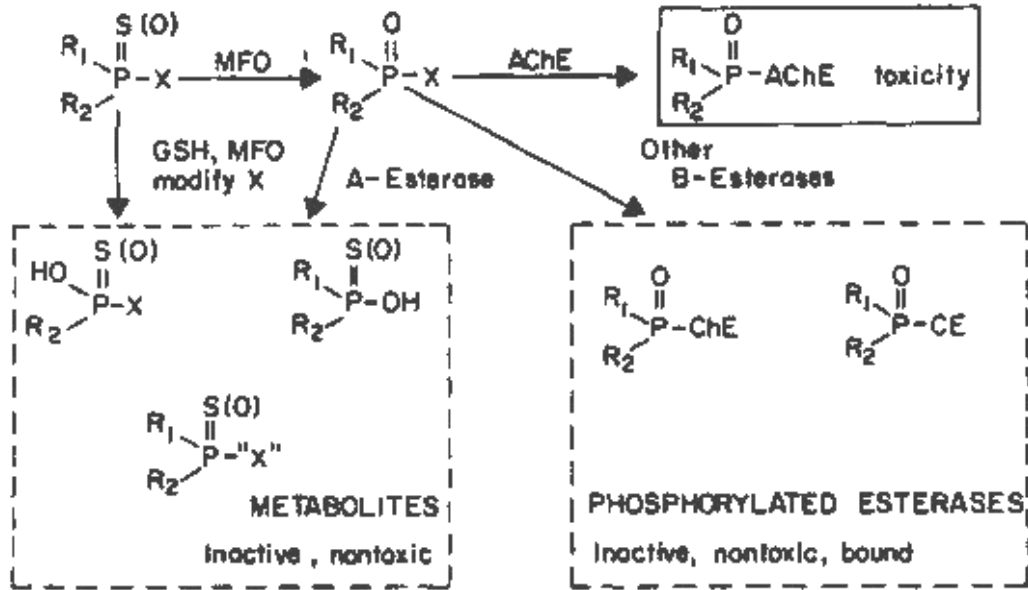
Sütte : 0.01 ppm

2.2.8. Metabolizma

CE’nin de dahil olduğu fosforotionat esterleri (P=S bağı içerirler), karışık fonksiyonlu oksidazlar tarafından P=O bağına sahip hale getirilirler. Bu oksidazların etkisiyle oluşan bileşik klorprifos-okson adını alır. Meydana gelen bu reaksiyonla, zayıf antikolinesteraz aktivitesine sahip bileşikten daha güçlü antikolinesteraz

aktivitesine sahip bir bileşik oluşmuş olur. Bu olay hepatik geçiş esnasında meydana gelmektedir[17].

Antikolinesteraz aktivite gösteren organofosfatlar tersiyer esterlerdir ve tersiyer esterler hidrolitik parçalanmaya hassastırlar. Klorprifos-okson'un parçalanması sonucunda detoksifikasyon ürünleri oluşmaktadır. Enzimatik hidrolize dayalı bu reaksiyonlar değişik esterazlarla kontrol edilmektedirler. Bu esterazlardan biri olan A-esterazları, P=O bağına sahip klorprifos-okson'u hidrolize edip parçalayabilirler. Klorprifos-okson'un yıkılımında rol alan diğer esterazlar B-esterazları'dır. Klorprifos-okson; pseudokolinesteraz, karboksilesteraz, aliesteraz gibi B-esterazlarını inhibe edebilir. Bu enzimlere bağlanan ilaç artık asetilkolinesterazı inhibe edemeyeceği, dolayısıyla antikolinesteraz bileşikleri için bir detoksifikasyon yolu sağlanmış olabileceği bildirilmiştir[17].



Şekil 2.2.1: Organofosfat bileşiklerinin metabolizması

CE'nin metabolizması sonucu ortaya çıkan ürünlerin vücuttan temel atılım yolu idrar ile olurken, daha az olarak feçes yoluyla atılım gerçekleşmektedir. Metabolizma sonucu vücuttan atılan bileşikler 3 grup halindedir: 3.5.6-trikloro-2- piridil fosfat; 3,5,6-trikloro-2-piridinol ve değişikliğe uğramamış CE.

2.2.9. Akut Toksik Etkiler

CE toksisitesinde esas mekanizma, klorprifos-okson tarafından sinir kavşaklarındaki AChE'nin inhibisyonudur[3,9,14,40,].

Tablo 1: Plazma ve eritrosit kolinesteraz aktiviteleri için risk düzeyleri.

Test	Normal Düzey	Tehlikeli Düzey	Semptomatik Düzey
Plazma Kolinesteraz Aktivitesi	% 100	% 50	Değişken
Eritrosit Kolinesteraz Aktivitesi	% 100	% 70	Genellikle < % 40

AChE'nin organofosfat esterleri tarafından inhibisyonu kimyasal bir reaksiyonu içermektedir, enzimin aktif bölgesinde bulunan serin hidroksimetil birimi fosforillenir. Asetilenmiş enzim hızlı bir şekilde asetik asit ve koline parçalanırken, fosforillenmiş enzim ise yüksek derecede stabildir. Serin hidroksil grubu fosforil birimi ile bloke edildiğinde artık enzim asetilkolin'i (ACh) hidrolize edemez[15].

2.2.10. Kronik Toksik Etkiler

CE'e maruz kalmadan yaklaşık 10-14 gün sonra "gecikmiş periferik nöropati" ile karşılaşılabilir. Duysal, motor ve otonomik nöronların distal aksonları etkilenmektedir. Alt ekstremitelerde parestezi ve ağrı ile başlayıp, felç oluşumu ile sonuçlanabilir. Burada hedef olan protein Nöropati Hedef Esteraz'dır (NTE). Bu protein spesifik olarak nöronlara lokalize olmuştur. NTE'nin biyolojik fonksiyonu

bilinmemektedir; Fakat NTE mutasyonlarının beyin gelişimini etkilediği gösterilmiştir[5,6].

2.2.11. Oksidatif Hasar

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda, bazı organofosfat insektisitlerinin AChE inhibisyonu yanı sıra ROS üretimini de arttırdıkları ve böylece oksidatif doku hasarına neden oldukları gösterilmiştir[41].

Gültekin, F. vd. (2001), CE'nin beyin dokusunda SOD ve GSH-Px enzim aktivitelerini düşürdüğünü göstermişlerdir. CAT enzim aktivitesinde ise anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır[3].

2.2.12. Histopatolojik Etkiler

WJ. Breslin *et al*, (1996), sıçanlarda klorprifos uygulanmasını takiben erkeklerde adrenal zona fasikülatada çok az vakuolizasyon; dişilerde ise çok az vakuolizasyon ve/veya renk özelliklerinde değişiklik oluştuğunu bildirmişlerdir[7].

2.2.13. Mutajenik ve Teratojenik Etkiler

JE. Gibson *et al* (1998), CE'nin güvenlik sınırlarının oldukça geniş olduğunu, mutajenik veya teratojenik olmadığını ileri sürmüşlerdir[42].

2.2.14. Reprodüktif Etkiler

WJ. Breslin *et al* (1996), sıçanların yemlerine 0.1, 1.0, 5.0 mg/kg/gün dozlarında CE katmışlar ve reprodüktif organların fonksiyon veya yapılarında herhangi bir patoloji saptamamışlardır[7].

2.2.15. Karsinojenik Etkiler

Çevre Koruma Örgütü CE'nin karsinojenik olmadığını bildirmiştir. Karakoyun, İ. (2005), çalışmasında 104 hafta boyunca 10 mg/kg/gün dozunda CE'e maruz kalan sıçanlar ile 105 hafta boyunca 2.25 mg/kg/gün dozunda CE'e maruz kalan farelerin hiçbirisinde tümör insidensinde bir artış saptanmadığını bildirmiştir[29].

2.3 B Vitamini Kompleksi (B₁, B₆, B₁₂)

2.3.1. 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 (buğday, mısır, pirinç), ceviz, fındık, yumurtadır[43].

2.3.2. B₆ Vitamini

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. En çok bulunduğu yerler et, karaciğer, böbrek, tahıllar ve kuru baklagillerdir[43].

2.3.3. B₁₂ Vitamini

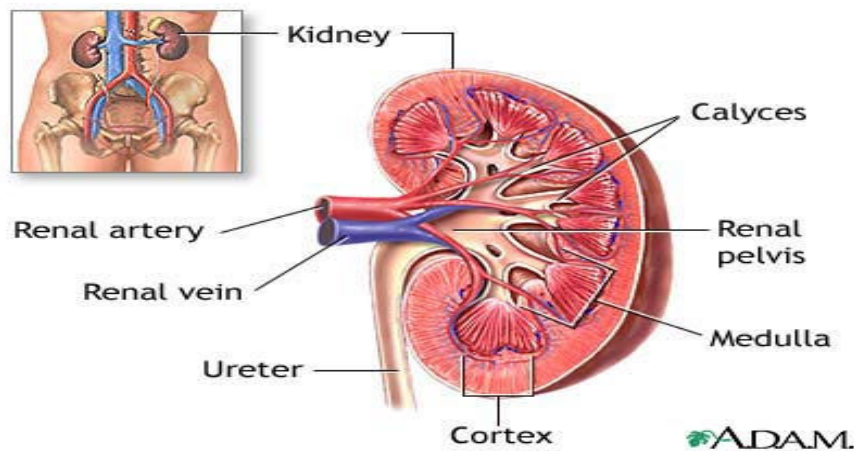
Vitamin B₁₂; Suda ve alkolde çözünen bir vitamindir. Yüksek ısıda ısıtıldığında kayba uğrar. Karaciğer, kalp ve böbrek dokularında B₁₂ önemli oranda bulunmaktadır. Bağışıklık sisteminde, protein metabolizmasında, sinir sisteminde ve

kemik iliğinde kan hücrelerinin yapımında görevlidir. Yetersizliğinde sinir sisteminde bozukluklarla pernisiyöz anemi (habis kansızlık) oluşur. Kol ve bacaklarda uyuşma, duyu azalması, ruhsal bunalım ve kasılmalar en belirgin eksiklik belirtisidir. Özellikle sadece bitkisel kaynaklı besin tüketenlerde, besinlerin saklanması ve pişirilmesindeki aksaklıklarda vitamin kaybı çok olmaktadır. Bu vitamin sadece hayvansal kaynaklı besinlerde bulunmaktadır. En çok bulunduğu yerler et, süt, peynir, yumurta ve balıktır. B₁₂ vitamini bitkisel besinlerde bulunmaz[43].

2.4.Böbrekler

2.4.1.Böbrek Anatomisi

İnsanlarda, böbrekler karın bölgesinin arka bölümünde, bir başka deyişle karınzarı arkası (retroperitoneal) bölgesinde yer alırlar[44]. İki tane bulunan (çoğu insanda tek böbrek bulunabilmektedir ve bu insanlar bunun ayırımına varmadan sağlıklı bir yaşam sürdürebilirler) böbreklerden sağda olanı diyaframın hemen altında ve karaciğerin arkasında (posterior), solda olanı ise diyaframın altında ve dalağın arkasında yer almaktadır. Böbreklerin ikisinin de üstünde böbreküstü bezleri yer almaktadır. Böbreklerin konumları bakımından bakışimsız(asimetrik) olmalarının nedeni karın boşluğunda büyük bir yer kaplayan karaciğerin, sağda bulunan böbreğin soldakine göre 1-2 santimetre daha aşağı bir konumda (inferior) bulunmasına neden olmasıdır[45].

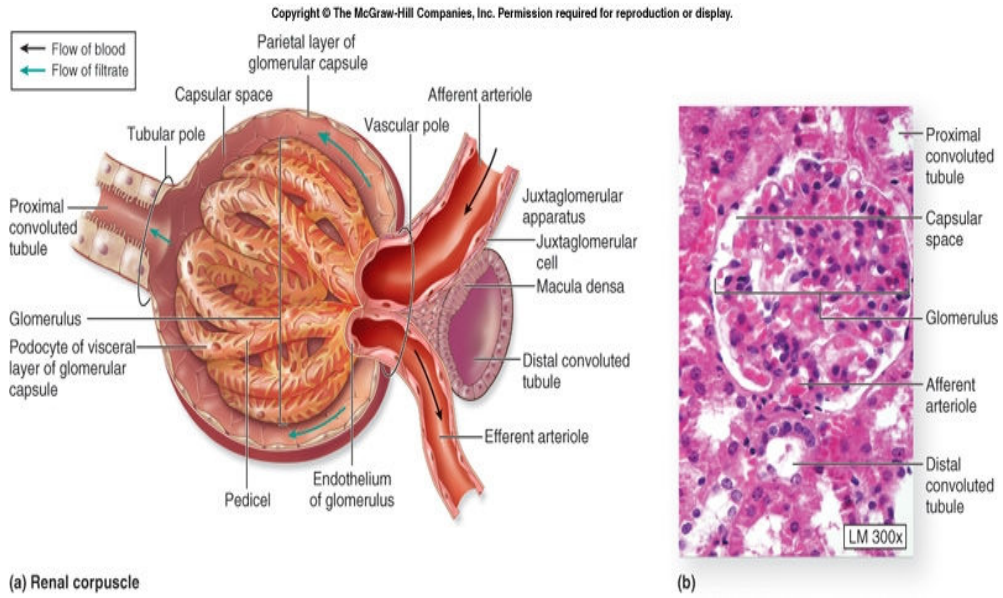


Şekil 2.4.1:BöbrekAnatomisi[46]

2.4.2.Böbrek Histolojisi

Böbrekten ayrılan idrar borusu (üreter) takip edilerek böbreğin içine ilerledikçe huni biçiminde bir boşluk olarak genişler; buna havuzcuk (pelvis) denilmektedir. Havuzcuktan da küçülerek ayrılan bölgelere büyük çanak (majör kaliks), bunlardan ayrılan daha da küçük bölgelere küçük çanak (minör kaliks) denmektedir. İnsan böbreğinde yaklaşık 12 adet küçük çanak bulunmaktadır[33]. Böbrek, kesildiğinde, kabuk (korteks) ve öz (medulla) bölgelerinden oluştuğu görülür. Öz bölgede uçları papilla olarak bilinen piramitler bulunmakta ve bunların herbiri bir çanağa bağlıdır. Kabuk bölgesi dokusu her iki ardışık piramitler arasına sokulur, ve bunlara Bertin sütunları denilmektedir[47].

2.4.3.Glomerulus



Şekil 2.4.2:Glomerulus[48]

Her böbrek cisimciğinin çapı yaklaşık 200 μm 'dir ve kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabalı epitelden bir kapsülle sarılmıştır. Her böbrek cisimciğinde, getirici (aferent) arteriyelerin girdiği ve götürücü (eferent) arteriyelerin çıktığı bir damar kutbu bulunur.

Bowman kapsülünün pariyetal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden oluşur.

Embriyonik gelişim sırasında pariyetal tabakanın epiteli nispeten değişmeksizin kalırken içteki viseral tabaka büyük ölçüde değişir. Bu iç tabakadaki hücrelerin gövdelerinden birkaç birincil uzantı şekillenir ve bu hücreler ayaklı hücreler (podositler) adını alır. Her bir primer uzantı ayakçık (pedisel) denen glomerülün kapillerlerini saran ikinci uzantı oluşturur[49].

2.4.4.Böbreğin İşlevleri

Böbreklerin işlevleri beş çatı altında toplanabilir:

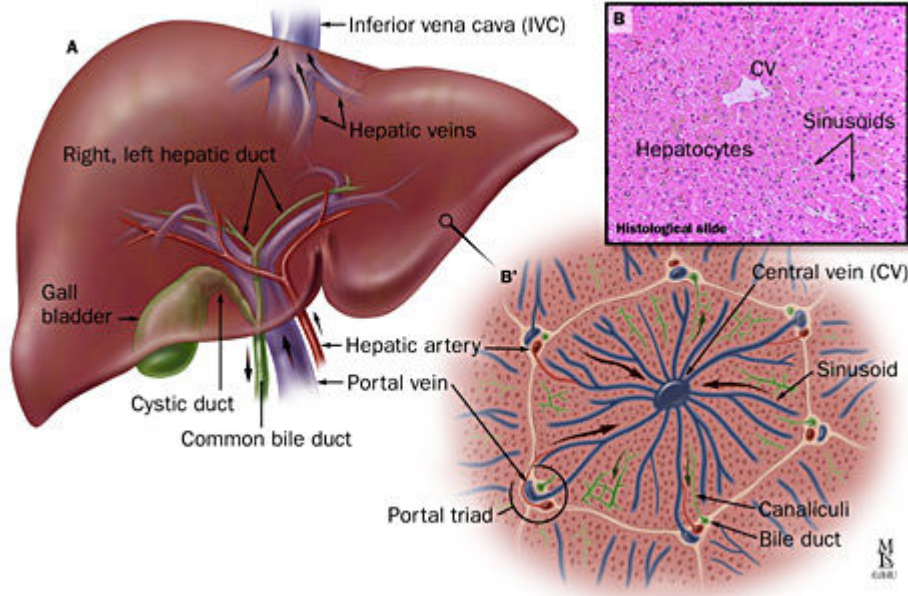
- Metabolizma atık ürünleri olan üre, kreatinin, ürik asit, ilaç ve toksinlerin vücuttan atılmasını sağlamak
- Vücut sıvı elektrolit dengesini düzenlemek
- Vücudun asit baz dengesini düzenlemek
- Kan basıncını ayarlamak
- Alyuvar yapımını uyarmak[50]

2.4.5.Böbrek Hastalıkları

- Akut veya kronik böbrek iltihabı olarak bilinen Nefritler
- Taş hastalıkları
- İdrar yolları iltihapları, idrar yollarının daralması veya tıkanması
- Kalıtsal ve damarsal bazı böbrek hastalıkları
- Romatizmal hastalıklar sonucu oluşan böbrek hastalıkları
- Hipertansiyon ve Diabet (Şeker) Hastalığı gibi sistemik hastalıklar[51]

2.5.Karaciğer

2.5.1.Karaciğer Anatomisi

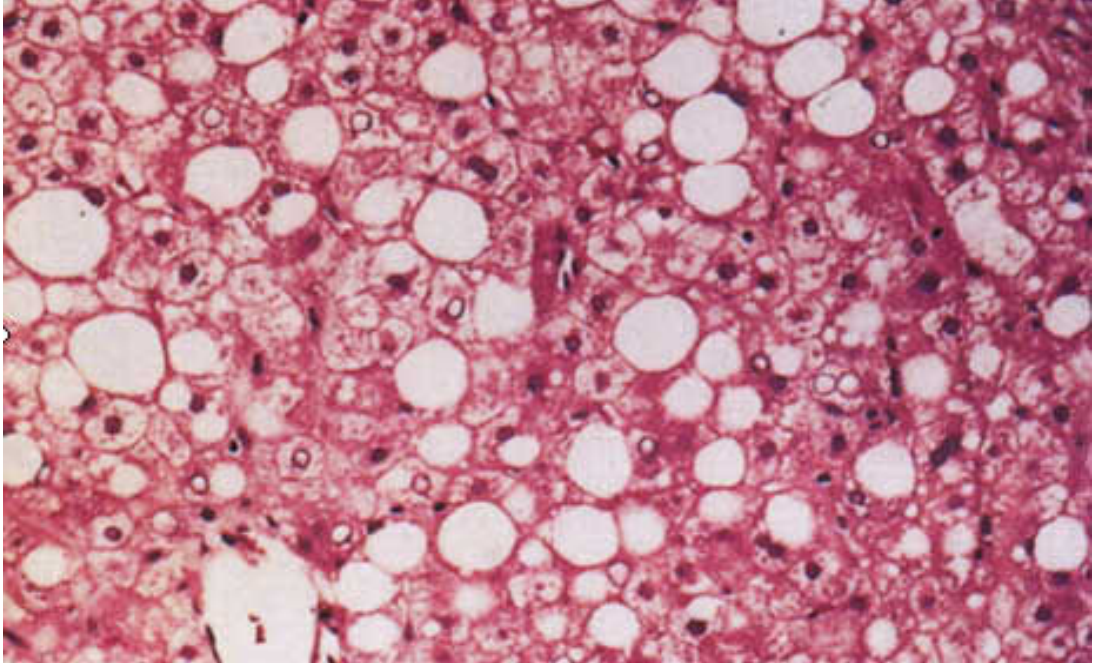


Şekil 2.5.1:Karaciğer anatomisi[52]

Karaciğer insan vücudundaki en büyük salgı bezidir. Karın boşluğu içinde yerleşmiştir. Karaciğerin normal bir erişkindeki ağırlığı 1200-1800 gr kadardır. Karaciğerin üç yüzü vardır. Bunlar 1) Üst yüz-diyafagma yüzü, 2] Arka yüz-omurga yüzü ve 3) Alt yüz-viseral yüz. Üst yüzü, diyafragma kasıyla komşuluk yapmaktadır ve periton zanyla örtülüdür. Arka yüzünün büyük bölümü periton-suzdur. Omurga ve vena kava inferior ile komşuluk göstermektedir. Alt yüzünde karaciğere ait iki önemli yapı bulunmaktadır. Bunlardan biri safra kesesi, diğeri ise “Porta hepatis” denilen oluşumdur. Porta hepatis, karaciğere giren ya da ondan çıkan damar, sinir ve safra yollarının bir araya toplandıkları bir kat gibidir. Porta hepatisden karaciğere giren yapılar şunlardır: “Vena porta”, “Arteria hepatica propria” ve karaciğere gelen bazı sinir dalları. Karaciğerden porta hepatis yoluyla çıkan yapılar ise şunlardır: “Safra kanalları”, “Vena hepatica” ve “Lenf damarları”[53].

2.5.2.Karaciğer Histolojisi

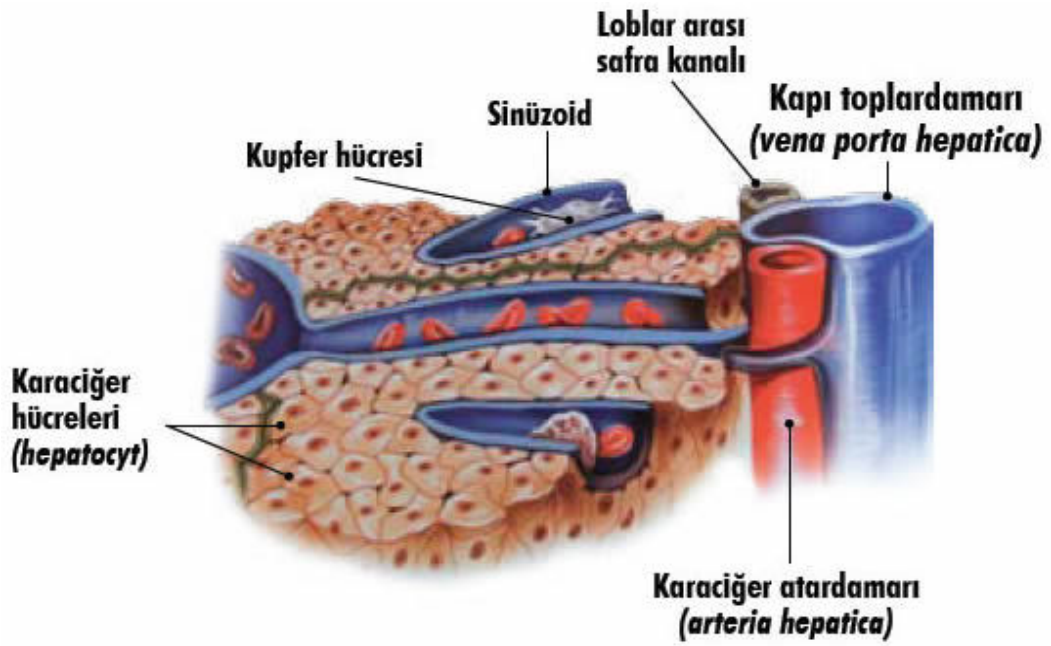
Karaciğer histolojik olarak hepatosit kordonlarının meydana getirdiği lobüllerden oluşur. Lobülün orta kısmında vena centralis bulunur. Karaciğerin büyük bir kısmında lobüller birbirine çok yakın olarak yer alırlar, bazı sahalarda fibröz doku ve damarlarla birbirlerinden ayrılırlar. Lobüller arasındaki 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 arteriöl, safra kanalı ve lenfatikler yer alır. Küçük portal aralıklarda safra kanalları intralobüler duktuslar, büyük portal aralıklardaki septal duktuslar adını alırlar[54].



2.5.2.1: Karaciğer hepatosit görüntüleri[55]

Hepatositler 6 veya daha fazla yüzeyle polihedral, 20_30 mikron çapta hücrelerdir. Genellikle bir; bazen de iki çekirdekli, soluk pembe sitoplazmalıdır. Sitoplazmasında lobülün 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[54].

Karaciğer hücre plakları arasında Sinüzoid'ler bulunur. Sinüzoid'ler, lobulus_ içi kan dolaşımı ağını oluştururlar. Venulae perilobularis'lerden, Vena 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. Kupffer hücreleri ise, kupffer'in tanımlamasına göre, “yıldız şekilli” hücreler diye anılmaktadırlar. İleri derecede fagositoz kabiliyetleri olup, sabit makrofajlar grubundan sayılırlar. Kupffer hücreleri sitoplâzmalarında fagositoz vakuolleri, kalıntı cisimcikler ve lizozomlar bulunur[56].



Şekil 2.5.2.2: Karaciğer damarlar, kupfer hücreleri ve sinüzoid görüntüsü[57]

Hepatik arter ya da karaciğer atar damarı 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 kapiler adı verilen kılcal damarlar halinde sonlanırlar[58].

2.5.3.Karaciğer Fonksiyonları

Kimyasal tepkileri ayarlamakta karaciğer büyük rolü olan en önemli organdır. Bundan dolayı fonksiyonları saymakla bitirilemez. Aşağıda bazı önemli fonksiyonları verilmektedir:

- Proteinlerin üretilmesi ve depolanması, protein metabolizmalarının birçok yan üretimlerinin tanzim ve kontrol edilmesi.
- Şekerin depolanması ve kanda bulunması gereken şeker miktarının ayarlanması
- Vücuttaki toksik ve zararlı maddelerin nötralize edilmesi
- Depo edilmiş yağların kullanılması.
- Kanın pıhtılaşması için gerekli maddelerin üretilmesi.
- Safra ve safra tuzlarının üretilmesi (Bunlar kanallardan bağırsaklara ifraz edilmekte ve sindirime yardımcı olmaktadır)
- Kırmızı kan hücreleri ve başka kan elemanlarının üretimi için gerekli ve önemli olan maddelerin üretimi ve depolanması[59].

3.MATERYAL VE METOT

3.1.Deney Düzenegi

Araştırmada 10-12 haftalık 30-35 gr ağırlığında 20 adet erişkin fare 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. Her bir grupta 5'er adet fare bulunan 4 grup oluşturuldu. 1. gruptaki fareler kontrol grubu, 2. gruptaki farelere 0,1 mg/l Chlorpyrifos, 3. gruptaki farelere 0,1 mg/l Chlorpyrifos + 0,1mg/l B vitamini kompleksi (B₁, B₆, B₁₂), 4. gruptaki farelere de sadece 0,1 mg/l B vitamini kompleksi (B₁, B₆, B₁₂), 3'er gün süre ile intraperitoneal olarak enjekte edildi.

3.2.Histopatolojik İncelemeler

Deney sonunda hayvanlardan alınan karaciğer ve böbrek dokuları %10'luk formaldehit solüsyonunda 48 saat tespit edildi. Dokudan fazla suyu uzaklaştırmak (Dehidrasyon) için 1'er saat aralıklarla alkol serisinden(%70, %80, %90, %96, %100) geçirildi. Daha sonra parafin bloklar hazırlanarak 3-5 μ kalınlığında kesitler alınarak H-E (hematoksilen-eozin) ve giemsa boyama yöntemleriyle boyanıp histopatolojik değişikler ışık mikroskobunda incelendi. (Olympus BX51, JAPAN).

4.BULGULAR

4.1.Makroskobik Bulgular

Yapılan bu araştırmada Vitamin B uygulanan grupta enjeksiyondan hemen sonra hayvanlarda daha fazla hareket gözlenirken, CE uygulanan grupta ise enjeksiyondan sonra belirli bir süre hareketsizlik gözlendi. Deneyin son dönemine yakın periyotlarda hayvanlarda yem ve su tüketiminin azlığına bağlı olarak zayıflama, ishal ve uyuşukluk gibi makroskobik veriler elde edildi.

4.2.Mikroskobik Bulgular

Kontrol grubundan aldığımız kesitler, ışık mikroskobunda incelendiğinde karaciğer dokusunu oluşturan hepatik hücrelerin görünümü ve lobulusu oluşturan v.centralisler normal izlenmektedir. Deneklerden elde edilen karaciğer ve böbrek preparatlarında oluşan ışık mikroskobik histopatolojik değişiklikler karaciğer dokusunda az oranda, böbrek dokusunda ise daha fazla oranda rastlandı (Resim 1).

Vitamin B uygulanan grupta karaciğer dokusu normal görünümünde olduğu izlendi. Vitamin B uygulanan gruptaki hayvanların karaciğer dokusunda hepatik asinus zonları (I, II, III) koyu ve açık olmak üzere farklı boyanma özellikleri ile dikkat çekmekte iken Vena centralisler küçük büyütmelerde bile kolaylıkla gözlendi (Resim 2).

Çalışmamızın esas amacını oluşturan CE uygulaması sonucunda deneklerin karaciğer dokusunda kontrol grubuna kıyasla değişiklikler görülmüştür. Ayrıca hücre sınırlarının kaybolduğu, çekirdek ve sitoplazmanın bozulduğu dikkat çekici şekilde tespit edilmiştir (Resim 3).

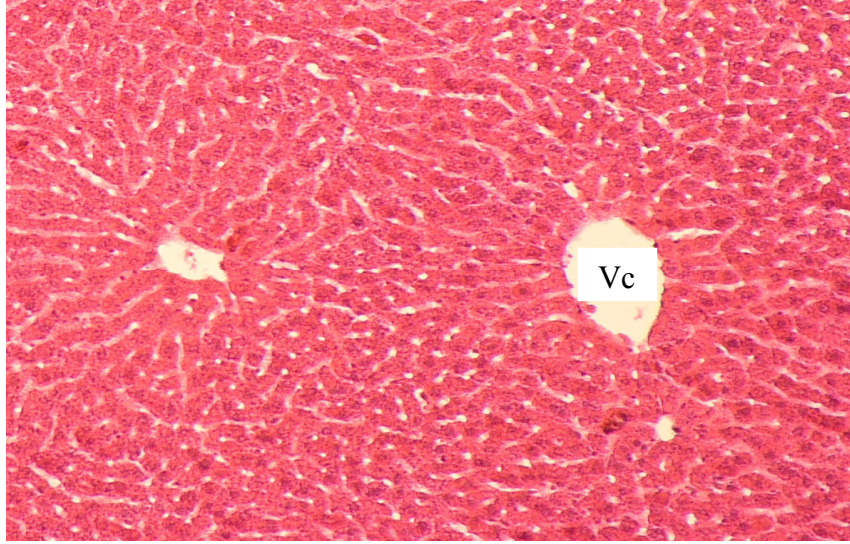
CE + Vitamin B uygulanan gruptaki hayvanların karaciğer dokusunda hepatik asinus zonları (I, II, III) koyu ve açık olmak üzere farklı boyanma özellikleri ile dikkat çekmektedir. Hepatositler ve sinozoidal yapılarıdaki morfolojik değişiklikler CE uygulanan grupta daha yoğun izlenirken, Vitamin B+CE grubunda gözlenen yapısal değişikliklerin daha az olduğu saptanmıştır (Resim 4).

Kontrol grubundan aldığımız böbrek kesitlerinde, bowman kapsülü ve tubulus yapıları normal olduğu tespit edildi (Resim 5).

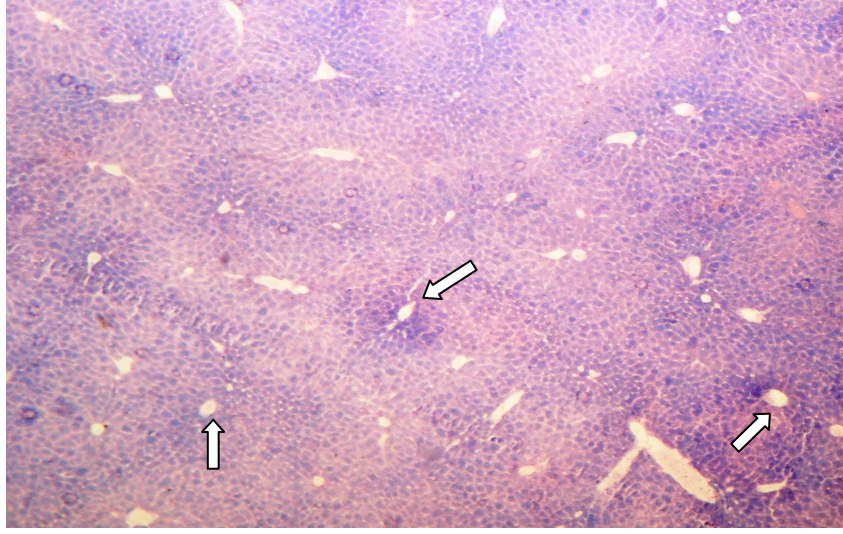
Vitamin B uygulaması neticesinde böbrek dokusunda dikkat çekici bir ayrıntıya rastlandı. Medulla bölgesi normal izlenirken; bowman kapsülü, proksimal ve distal tubuluslar belirgin bir şekilde izleniyordu. Kapiller damarlar ise normal olduğu tespit edildi (Resim 6).

Uygulanan CE'nin böbrek dokusu üzerinde daha fazla dejenerasyona sebep olduğu tespit edildi. Bowman kapsülünde yer alan proksimal tubuluslardaki hücrelerin kaybolduğu; distal tubuluslarda ise kısmen bozulmalar gözlenmiştir. Ayrıca Bowman kapsülü ve korteksin birçok bölgesinde kanama odaklarının artışı ve tubulusu oluşturan hücrelerin bozulduğu tespit edildi (Resim 7).

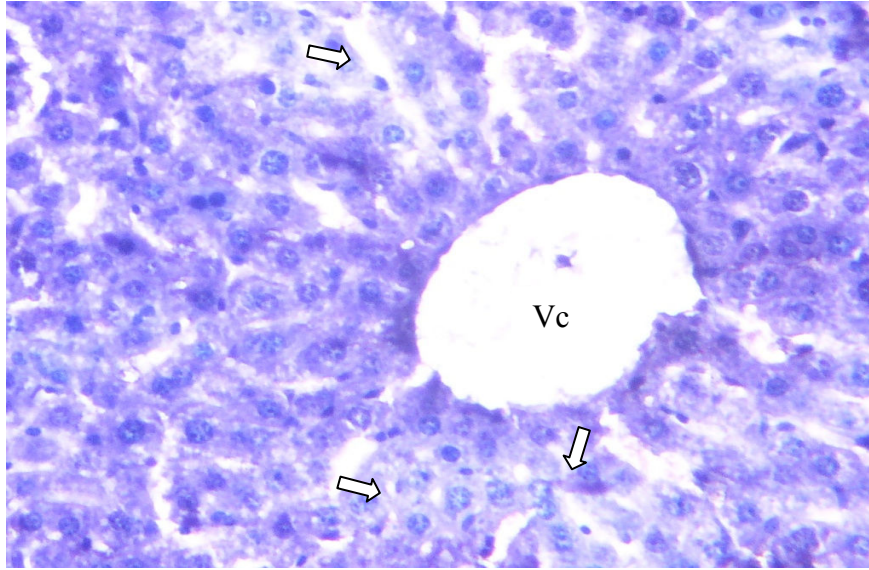
CE + Vitamin B uygulanan grupta sadece CE uygulanan gruba göre bowman kapsülünün daha düzenli, tubulus yapısı ise daha iyi görünümdeydi. Bowman kapsülünün ve korteksin birçok bölgesinde kanama odaklarının azaldığı tespit edildi (Resim 8).



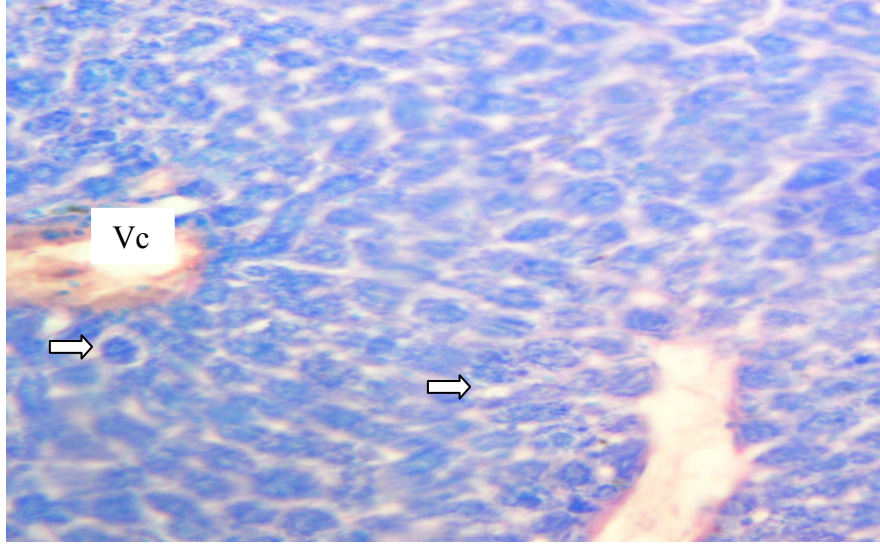
Resim 1: Kontrol grubu karaciğer dokusu. Hepatositler ve sinozoidal yapı normal görünümde (Vc: Vena centralis). H-E. 20X.



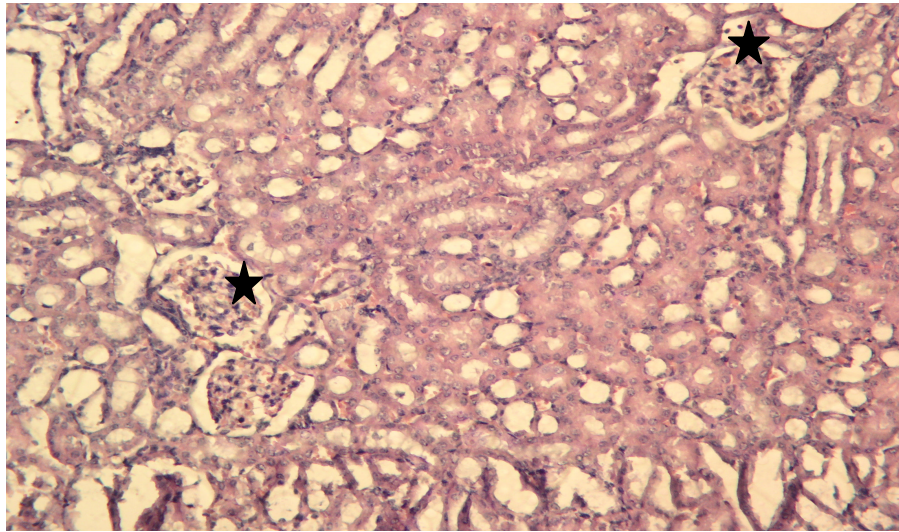
Resim 2: Vitamin B uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen karaciğer dokusu. Hepatik asinus zonları (I, II, III) koyu ve açık olmak üzere farklı boyanma özellikleri ile dikkat çekmekte(oklar). (Vc: Vena centralis). Giemsa, 4X.



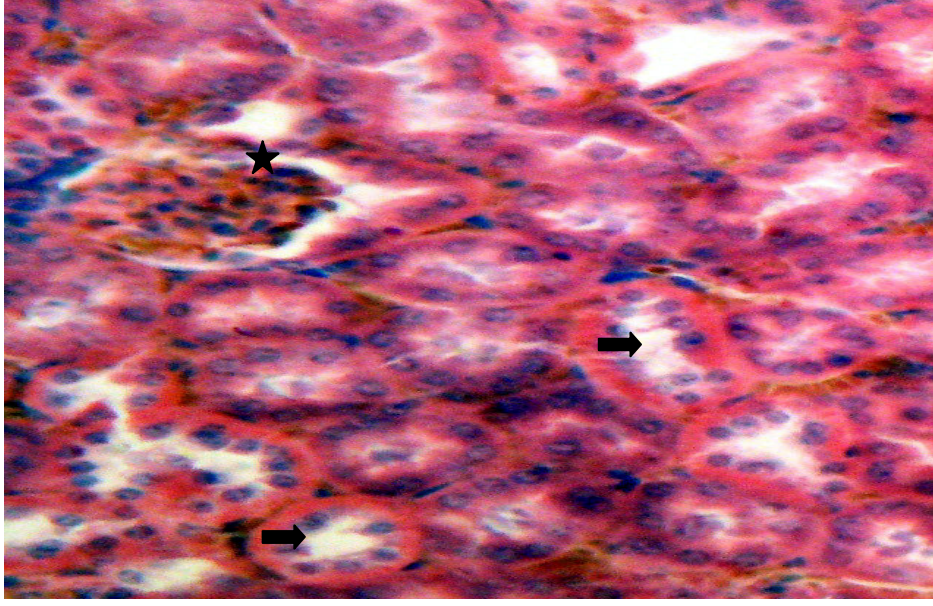
Resim 3: CE uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen karaciğer dokusu. Hepatik hücrelerin çekirdek ve sitoplazma yapısında lipit peroksidasyonuna bağlı bozulmalar izlenmekte(Oklar). (Vc: Vena centralis). Giemsa, 20X.



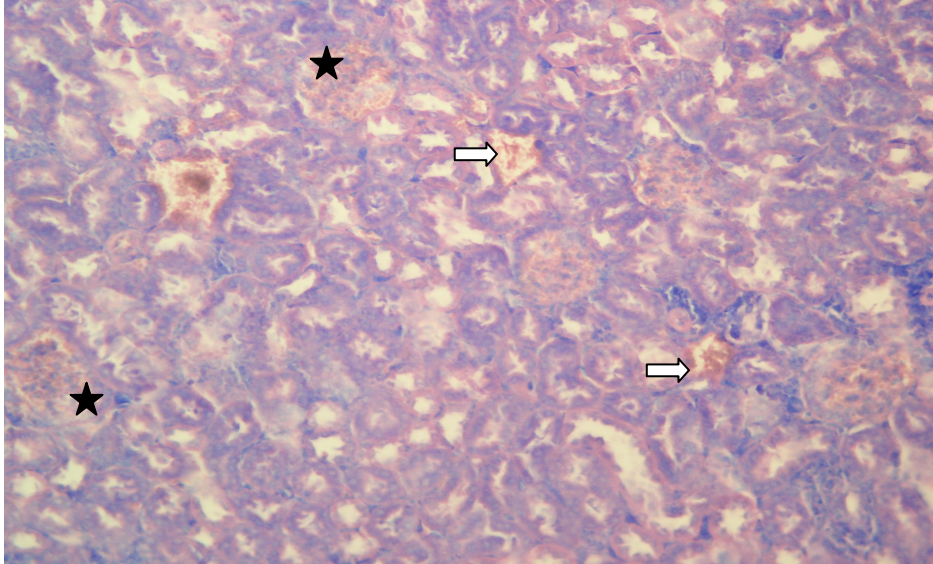
Resim. 4: CE + Vitamin B uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen karaciğer dokusu. Farklı boyanan hepatik asinus zonları (I, II, III) koyu ve açık görünümde(Oklar). Hepatositler ve sinozoidal yapıdaki bozulmalar CE uygulanan gruba göre daha az gözlenmekte. (Vc.:Vena centralis). Giemsa, 20X.



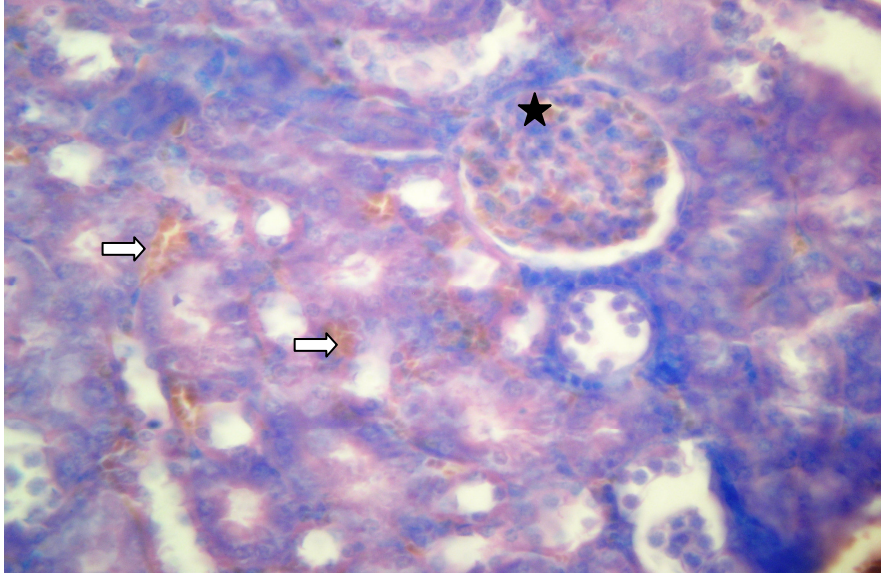
Resim 5: Kontrol grubu böbrek dokusu. Kontrol grubundan alınan kesitlerde bowman kapsülü ve tubulus yapılar normal görünümde(yıldız). H-E. 20X.



Resim 6: Vitamin B uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen böbrek dokusu. Bowman kapsülü (yıldız), tubulus proksimal ve distalisler belirgin görünümde (oklar). Giemsa, 20X.



Resim 7: CE uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen böbrek dokusu. Bowman kapsülünde proksimal tubuluslarda hücrelerin kaybolduğu ve distal tubuluslerde bozulan alanlar (yıldız). Kortex ve bowman kapsülünde yer yer kanama odakları(oklar). Giemsa, 20X.



Resim 8: CE+ Vitamin B uygulanan gruptaki hayvanlardan elde edilen böbrek dokusu. Bowman kapsülü ve distal ve proksimal tubuluslar daha düzenli gözlenmekte (yıldız). Kanama odakları (oklar) CE uygulanan gruba göre daha az rastlanmakta. Giemsa, 20X.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

CE bitkilerdeki kalıntılarla ve içme suları yoluyla istenmeden veya intihar maksadıyla bilinçli bir şekilde alınan geniş spektrumlu bir organofosfat insektisittir. CE birçok araştırmacı tarafından çalışılmış farklı doku ve organlarda akut, subakut ve kronik toksikolojik etkileri tanımlanmıştır. CE veya metabolitlerinin insanlarda ve çeşitli hayvan türlerinde genotoksik, sitotoksik, hepatotoksik, embriyotoksik, tirotoksik, nörotoksik ve adrenotoksik olduğu; ayrıca hematolojik ve immünolojik sistemler üzerinde de toksik etkileri olduğu gösterilmiştir[31]. İnsektisitler, oksidatif strese, serbest radikal üretimine, antioksidanlarda değişime yol açabilirler. Fazla miktarda reaktif oksijen grubunun açığa çıkmasıyla reaktif oksijen türleri hücre zarları, DNA, RNA gibi yapılarda hasara neden olur. Bu durum, insektisitlerin karaciğer, böbrek, sinirler, kaslar ve benzeri yerlerde yol açtıkları hasarın başlıca nedenleri arasındadır[32].

Yapılan literatür taramalarında CE'nin toksik etkilerinin birçok araştırmacı tarafından çalışılmış ve histopatolojik değişimler gözlenmiştir. Ulusoy, F. vd. (2004), organofosfat bir bileşik ile yapmış olduğu çalışmasında rat karaciğer dokusunda mitokondri ve hepatositlerde şişme, hepatositlerde piknotik çekirdek, sitoplazmada vakuolizasyon meydana geldiğini göstermiştir[60]. S.Tripathi *et al*, (2010), ise sıçanlarda CE'nin yol açtığı böbrek dokusundaki değişiklikler, tübüler dilatasyon, glomerüller hipersellulere, tübüler epitel hipertrofisi, glomerül ve renal tübül dejenerasyonu, glomerül küçülmeler olduğunu göstermişlerdir. Ancak, bu değişikliklerin doz şiddetine ve tedavi süreleri bağlı olarak değiştiğini belirtmişlerdir[61]. Yine Kayhan, F. vd. (2009), oranofosfatlı bileşiklerin sıçanlar üzerinde farklı dozlar ile yaptıkları çalışmada böbrek dokusunda belirgin bazı yapısal değişikliklere rastlamışlardır. Bu değişiklikler tübüler dilatasyon, tübüler epitelde dejenerasyonlar ve böbrek korteksinin kortikal ve medulla kısımlarında kanamalar şeklinde gözlemlemişlerdir[62]. Atamanalp, M. (2004) pestisitlerin balıklar üzerine yaptığı bir çalışmada solungaçlarda lamellar yapıda bozulmalar, yaprakçıkların erimesi, epitel dokuda kaynaşmalar görülürken, karaciğer ve böbrekte sulanma, iltihaplanma, hücresel ölümler, hücreler arası sıvıda bozulmalar olarak ortaya çıktığını belirtmiştir[63]. Karaöz, E. vd. (1999) organofosfat insektisit ile yaptıkları

bir araştırmada karaciğerde, özellikle santral ven periferinde lokalize hepatositlerde daha belirgin olmak üzere parankimde hidropik ve vakuoler dejenerasyonlar, sinüzoidlerde dilatasyon ve Kupffer hücre proliferasyonu gözlemlenildi. Böbrek dokusunda karaciğere oranla daha fazla yapısal değişiklikler saptandı. Perivasküler ve peritubuler mononükleer hücre infiltrasyonları, glomeruler ve tubuler dejenerasyonlar tespit ettikleri bulgular arasındaydı[64]. Bizim çalışmamızda da yukarıdaki literatürlerle uygunluk göstererek 0,1 mg/l CE uygulanan grupta karaciğer dokusunda hücre sınırlarının kaybolduğu, çekirdek ve sitoplazmanın bozulduğu tespit edildi. Böbrek dokusunda ise Bowman kapsülünde yer alan proksimal tubuluslardaki hücrelerin kaybolduğu, distal tubuluslarda kısmen bozulmalar ve kanama odaklarının arttığı tespit edildi.

Organofosfat bileşikler üzerine vitaminlerin etkileriyle ilgilide birçok çalışma yapılmıştır. Ural, M. vd. (2006), yaptıkları bir çalışmada da organofosfat pestisitlerin akut tek dozunda testis dokularında toksik etkileri saptamış; fakat yüksek dozda uygulanan organofosfat etkisi ile oluşan morfolojik değişiklerin E ve C vitamin kombinasyonu ile önlenemediği tespit edilmiştir[20]. Uzun, F.G. (2010), yapmış olduğu çalışmada 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 gözlemlenmiştir[65]. Gökalp, O. vd. (2005), organofosfat bileşiklerden Methidathion, Fenthion, Klorpirofos etil, Fosalon ve Diazinon'un karaciğer, böbrek, pankreas ve eritrositlerde lipid peroksidasyonunu artırarak toksik etkilere neden olduğunu; melatonin, vitamin E ve C kombinasyonunun bu lipid peroksidasyonunu azaltarak toksisitenin iyileşmesinde rol oynadığını tespit etmişlerdir[16]. Kılınç, İ. vd. (2003), Chlorpyrifos ile yaptıkları başka bir 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[8]. Gökalp, O. vd. (2003), çalışmasında bir organofosfat olan Fenthion'un, ratlarda karaciğer hasarına neden olduğunu ve Vitamin E ve C kombinasyonunun bu hasarı azalttığı tespit etmişlerdir[15]. Yapmış olduğumuz araştırmamızda 0,1 mg/l CE + 0,1 mg/l B vitamini kompleksi uygulanan grupta sadece CE uygulanan gruba göre karaciğer dokusunda hepatositlerin ve

sinozoidal yapıdaki bozulmaların daha az olduğu, böbrek dokusunda ise bowman kapsülünün daha düzenli, tubulusların daha iyi görünümde olduğu ve kanama odaklarının azaldığı tespit edildi.

Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgulara göre, farelerde CE maruziyetinin karaciğer ve böbrek dokusunda toksikasyona sebep olduğu ve bu toksikasyona karşı farklı vitamin uygulamalarında olduğu gibi B vitamini kompleksinde koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir.

6. KAYNAKLAR

- [1] K. Steenland *et al*, “ Neurologic function among termiticide applicators exposed to chlorpyrifos”. *Environmental Health Perspectives*. 108(4): 293-300 (2000).
- [2] Q. Zheng *et al*, “Comparative cholinergic neurotoxicity of oral chlorpyrifos exposures in preweanling and adult rats”. *Toxicological Sciences*. 55(1): 124-132 (2000).
- [3] Gültekin, F. vd. “ Delibaş N, Kutluhan S, Akdoğan M, Kılınç İ, Sütçü R. Rat beyin dokularında chlorpyrifos-ethyl'in neden olduğu antioksidan sistemdeki değişiklikler ile melatonin ve vitamin C + vitamin E'nin koruyucu etkileri”. *S.Ü. Tıp Fak. Derg.* 17: 79-86 (2001).
- [4] K. Dam *et al*, “ Neonatal chlorpyrifos exposure alters synaptic development and neuronal activity in cholinergic and catecholaminergic pathways”. *Dev. Brain Res.* 116: 9-20 (1999).
- [5] RJ. Richardson *et al*, “ Moore TB, Kayyali US and Randall JC. Chlorpyrifos: assessment of potential for delayed neurotoxicity by repeated dosing in adult hens with monitoring of brain acetylcholinesterase, brain and lymphocyte neurotoxic esterase, and plasma butyrylcholinesterase activities”. *Fundamental and Applied Toxicology*. 21: 89-96, (1993).
- [6]] RJ. Richardson *et al*, “ Moore TB, Kayyali U, Fowke JH and Randall JC. Inhibition of hen brain acetylcholinesterase and neurotoxic esterase by chlorpyrifos in vivo and kinetics of inhibition by chlorpyrifos oxon in vitro: Application to assessment of neuropathic risk”. *Fundamental and Applied Toxicology*. 20. 273-279, (1993).
- [7] WJ. Breslin *et al*, “ Liberacki AB, Dittenber DA, Quast JF. Evaluation of the developmental and reproductive toxicity of chlorpyrifos in the rat”. *Fundam Appl Toxicol* . 29(1): 119-130, (1996).
- [8] 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;10-(2)/24-28

[9] Gültekin, F. vd. “Chlorpyrifos-ethylin rat testis dokusunda in vivo lipoperoksidatif etkisi”. Genel Tıp Derg 2000; 10(4):147-52

[10] Çetin, N. vd. “Tavşanlarda içme suyu ile kronik klorprifos alımının elektrokardiyogram üzerine etkisi”. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 14(3) 177-183, 2005

[11] Patat, S. vd. “Klorprifos-etil’in HEPG2 Hücre Dizilerinde Hücre Canlılığını Etkisi ve Melatonin Koruyucu Etkisi”. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003,10-(3)/39-43

[12] PJ. Landrigan *et al*, “ Pesticides and inercity children: exposures, risks and prevention”. Environ. Hlth. Perpect. 107(3): 431-437 (1999).

[13] TA. Slotkin “Developmental cholinotoxicants: nicotin and chlorpyrifos”. Environ. Hlth. Perspect. 107(1): 71-80 (1999).

[14] RA. Schuh *et al*, “Noncholinesterase mechanism of chlorpyrifos neurotoxicology: altered phosphorylation of Ca²⁺ / cAMP response element binding protein in cultered neurons”. Toxicology and Applied Pharmacology. 182: 176-185 (2002).

[15] Gökalp, O. vd. “Organofosfat insektisit Fenthion'un rat amilaz velipaz enzimleri üzerine etkisi: Vitamin E ve C'nin rolü”. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003,10-(2) / 2 1 - 2 3

[16] Gökalp, O. vd. “Chlorpyrifos ethyl’in rat pankreası üzerine etkisi”. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2005.12(4)/ 19-22

[17] TR. Fukuto “ Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides”. Enviromental Health Perspectives. 87: 245-254, (1990).

- [18] Delen, N. vd. “Türkiye’de Pestisit Kullanımı, Kalıntı ve Organizmalarda Duyarlılık Azalışı Sorunları”. Türkiye Ziraat Mühendisliği 6. Teknik Kongre
- [19] Yorulmaz, S. vd. “Akar ve Böceklerde Pestisitlerin Detoksifikasyonunda Rol Oynayan Enzimler”. U. Ü. ZİRAAT FAKÜLTESİ DERGİSİ, 2010, Cilt 24, Sayı 2, 137-148 (Journal of Agricultural Faculty of Uludag University)
- [20] Ural, M. vd. “Akut diazonun toksisitesinin testis dokusunda oluşturduğu histolojik değişiklikler ve bu değişikliklere C vitamini ve E vitaminin etkisi”. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2006: 13(2)/ 22-25
- [21] Dığrak, M. ve Özçelik, S., “Bazı Pestisitlerin *Saccharomyces Cerevisiae* WET 136 Tarafından Parçalanması”. Temmuz-Ağustos-Eylül 1998 Sayı:28
- [22] MB. Abou-Donia *et al*, “Increased neurotoxicity following concurrent exposure to pridostigmine bromide, DEET, and chlorpyrifos”. Fundam Appl Toxicol. 34(2): 201-222, (1996).
- [23] Mercan, U. “Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi”. YYU Vet. Fak. Derg. 2004, 15(1-2):91-96
- [24] <http://www.manadolu.com/arama-malatya-kayisisi.html> (Haziran:2011)
- [25] Çömelekoğlu, Ü. vd. “Pestisidlerin Kronik Etkisine Maruz Kalan Tarımİşçilerinde Eritrosit Süperoksit Dismutaz ve Katalaz Aktiviteleri”. Turk J Biol24 (2000) 483–488
- [26] Karakaya, M. ve Boyraz, N., “Gıda Kirlenmesinde Pestisitler ve Korunma Yolları”. Çevre Dergisi
- [27] Demircan, V. ve Yılmaz, H., “Isparta İli Elma Üretiminde Tarımsal İlaç Kullanımının Çevresel Duyarlılık ve Ekonomik Açıdan Analizi”. S.D.Ü. Ziraat Fak. Tarım Ekonomisi Bölümü 32260, Çev. Kor. Derg. No:57, 2005
- [28] Öztemiz, S. “Organik Tarımda Biyolojik Mücadele”. G.O. Ü.Ziraat Fakültesi Dergisi, 2008, 25(2), 19-27

- [29] 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
- [30] Karaer, F. ve Gürlük, S. Doğu Üniversitesi Dergisi. 4(2): 197-206, (2003).
- [31] Güneş, S. Organik Tarımda Hastalık Yönetimi. Antalya-Narenciye ve Seracılık Araştırma Enstitüsü Websitesi
- [32] Mercan, U. “Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi”. YYU Vet. Fak. Derg. 2004, 15(1-2):91-96
- [33] S. Jensen *et al*, “ Environmental pollution and child health in the Aral Sea region in Kazakhstan”. Science of The Total Environment. 206(2-3): 187-193, (1997).
- [34] M. Margni *et al*, “ Rossier D, Crettaz P and Jolliet O. Life cycle impact assessment of pesticides on human health and ecosystems. Agriculture, Ecosystems & Environment. 93(1-3): 379-392, (2002).
- [35] US Environmental Protection Agency. Ambient water quality criteria for chlorpyrifos-1986. Office of Water Regulations and Standarts. Criteria and Standarts Division. Washington, (1986).
- [36] Alak, G. vd. “Akutik Toksikolojide Stres Proteinleri”, Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi, Su Ürünleri Bölümü
- [37] 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 (1999) 413–422
- [38] Mazmancı, B. vd. “Sıçanlarda Lambda- Cyhalothrin’in Akut Toksik Etkisinin Araştırılması”. Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg, 1(1);2008

- [39] Karasu, M. vd. “Organofosfat Zehirlenmesi (Clorpyrifos-dietil) Sonrasında Gelişen Subakut Periferik Sinir Nöropatisi: Olgu Sunumu”. Akademik Acil Tıp Dergisi Mart 2007 Cilt:5 Sayı:1[37-38]
- [40] G. A.Buznikov *et al*, “An Invertebrate Model of the Developmental Neurotoxicity of Insecticides: Effects of Chlorpyrifos and Dieldrin in Sea Urchin Embryos and Larvae”. Environmental Health Perspectives volume:109, number:7 July (2001).
- [41] JA. Steevens *et al*, “Toxicological interactions of chlorpyrifos and methyl mercury in the amphipod, *Hyalella azteca*”. Toxicol. Sci. 52(2): 168-177, (1999).
- [42] JE. Gibson JE. *et al*, “Human exposure and risk from indoor use of chlorpyrifos”. Environ. Health. Perspect. 106(6): 303-306, (1998).
- [43] <http://temelsaglik2.saglik.gov.tr/dosya/Yayinlar/VitaminlerMineraller> (Mayıs 2011).
- [44] <http://www.surgicaloncology.de> (Mayıs:2011).
- [45] <http://www.cankur.org> (Mayıs:2011)
- [46] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/1101.htm> (Mayıs:2011).
- [47] <http://www.wapedia.mobi/tr/Böbrek> (Mayıs:2011)
- [48]http://academic.kellogg.edu/herbrandsonc/bio201_mckinley/Urinary%20System.htm (Mayıs:2011)
- [49] L.C. Junqueira *et al*, “Temel Histoloji”. ISBN: 987-975-420-699-9, Nobel Yayınevi, 2009
- [50] http://www.bobrek_tasi.com/bobrek.html (Mayıs:2011)
- [51] <http://www.tedavisinde.com>
- [52] <http://www.hopkins-gi.org> (Haziran:2011)

- [53] <http://www.uyurgezer.net> (Mayıs:2011)
- [54] Aksoy, F. “Karaciğer Histolojisi”, 1977, Cilt 4, Sayı 3, Sayfa 153-155
- [55] <http://www.limonss.com> (Mayıs:2011)
- [56] <http://forumveterinerhekimiz.com> (Mayıs:2011)
- [57] <http://www.aksoysifalibitkiler.com.tr> (Mayıs:2011)
- [58] <http://www.saglicaklakal.com> (Haziran:2011)
- [59] <http://www.mailce.com> (Haziran:2011)
- [60] Ulusoy, Y. vd. “Electron Microscopic Investigation of Effects of Diazinon on Rat’s Hepatocytes”, Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi • Yıl:2004 Cilt:15 • Sayı:1-2- 29
- [61] S. Tripathi *et al*, “Nephrotoxicity induced by long-term oral administration of different doses of chlorpyrifos” Toxicol Ind Health August vol. 26 no. 7 439-447, 2010
- [62] Kayhan, F. vd. “Sıçan Böbrek Dokusunda Endosulfan ve Malathion’ un Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler”. Journal of Arts and Sciences Sayı: 12 / Aralık 2009
- [63] Atamanalp, M. “Pestisitlerin Balıkların Üreme Biyolojisi Üzerine Etkileri”. Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Su Ürünleri Bölümü, 25240, Erzurum 4UZBKP_025.pdf 02-sep-2004.12:20 181K
- [64] Karaöz, E. vd. “Sıçan Karaciğer Ve Böbrek Dokularında Endosulfan Toksisitesinde Oksidatif Hasarın Rolü; Histolojik Ve Biyokimyasal Bir Çalışma”. SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1999
- [65] Uzun, F.G. “Effects of malathion in small intestine tissue of rats and protective role of vitamin C and E”. Journal of Etlik Veterinary Microbiology (2010)

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: **ESEN GÜL DEMİROĞLU**

Doğum Yeri: **MALATYA**

Doğum Tarihi: **05.04.1982**

Medeni Hali: **EVLİ**

Yabancı Dili: **İNGİLİZCE**

Eğitim Durumu(Kurum ve Yıl)

Lise : **MALATYA ATATÜRK KIZ LİSESİ**

Lisans : **KAFKAS ÜNİVERSİTESİ FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ
BİYOLOJİ BÖLÜMÜ**

Yüksek Lisans: **KAFKAS ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ZOOLOJİ ANABİLİMDALI**