

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

**DEMİR (II) SÜLFATIN FARE (*Mus musculus*) KARACİĞERİ ÜZERİNE**  
**ETKİLERİ**

**Elif KUÇLU**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Danışman**  
**Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN**

**EYLÜL - 2009**

**KARS**

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

Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı öğrencisi Elif KUÇLU'nun Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı “**Demir (II) sülfatın fare (*Mus musculus*) karaciğeri üzerine etkileri**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy.....ile kabul edilmiştir.

...../...../ 2009

Adı-Soyadı

İmza

Başkan : Prof. Dr. Hacali NECEFOĞLU

Üye : Yrd. Doç. Dr. Muhittin YILMAZ

Üye : Yrd. Doç. Dr. Yusuf ERSAN

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun ...../...../.....tarih ve ...../..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Abdullah DOĞAN

Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır.

Çalışmada Demir (II) Sülfat'ın fare(*Mus musculus*) karaciğeri üzerine etkileri incelenmiştir. Tezde incelenen ağır bir metal olan Demir elementinin, vücuttaki tüm hücrelerin bütünlüğü ve fonksiyonları için gerekliliğinin yanı sıra, farklı dozlarda vücutta bulunduğu, vücudun en önemli metabolik organı olan karaciğerdeki etkileri incelenmiştir. Daha önceki benzer çalışmalarda olduğu gibi kolay çalışılabilir bir memeli grubu olan albino farelerle çalışılmıştır. Tezde incelenen etken madde Demir (II) Sülfat, farelere intraperitoneal yolla 5 gün boyunca enjekte edilmiştir. Deney sonunda farelerden karaciğer örnekleri alınarak, karaciğer doku değişimleri gözlenmiştir.

Tez çalışmamda en büyük emeği geçen, yoğun çalışmalarından bana zaman ayırarak derin bilgilerinden faydalanma fırsatı veren, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum, değerli bilim adamı, Sayın Yrd. Doç Dr. Yusuf ERSAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Kars-2009

Elif KUÇLU

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>IV</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>VI</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b>	<b>VII</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	<b>VIII</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1. Karaciğer	2
2.1.1. Karaciğerin Anatomik Yapısı	2
2.1.2. Karaciğerin Embriyolojisi	3
2.1.3. Karaciğerin Histolojisi	4
2.1.4. Karaciğerde Kan Dolaşımı	5
2.1.5. Karaciğerin Fonksiyonları	6
2.1.6. Safra Yolları ve Safra Kesesi	8
2.1.7. Karaciğerin Rejenerasyonu	9
2.2. Demir	9
2.2. 1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	10
2.2. 2. Demir Emilimi	10
2.2. 3. Demir Dağılımı	10
2.2. 4. Demir Metabolizması	11
2.2. 5. Demir Atılımı	11

2.2. 6. Demir Toksisitesi	12
<b>3. MATERYAL VE METOT</b>	<b>16</b>
3.1. Materyal	16
3.2. Metot	16
3.2.1. Araştırma Grupları	16
<b>4. BULGULAR</b>	<b>17</b>
<b>5. TARTIşMA VE SONUÇ</b>	<b>20</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>23</b>
<b>7. ÖZGEÇMİş</b>	<b>30</b>

## ÖZET

Bu çalışmada Demir (II) Sülfat'ın karaciğer hücrelerine etkileri araştırıldı. Çalışmada toplam 30 adet ergin fare(*Mus musculus*) kullanıldı. Denekler 3 gruba ayrıldı ve intraperitoneal yolla I. gruba 75 mg/kg, II. gruba 150 mg/kg Demir (II) Sülfat çözeltisi ve III. gruba da serum fizyolojik enjekte edildi. 5 günlük deney süresi sonunda farelerin karaciğer dokuları alındı ve ışık mikroskobunda incelenmek üzere %10'luk formaldehitte tespit edildi (24-48 saat süreyle). Parafin bloklar hazırlanıp 5 µ kalınlığında kesitler elde edildi. Alınan kesitler Hematoksilen-Eozin boyama metoduna göre boyandı ve elde edilen preparatlar ışık mikroskobunda (Olympus BX51) incelendi. Işık mikroskobik incelemeler sonucunda I. gruptaki hayvanlarda fokal nekroz alanları, bazı hepatositlerde büyüme, hepatositlerde piknotik görünüm ve Vena centralis etrafındaki epitel hücrelerinin kaybolmaya başladığı tespit edildi. II. gruptaki hayvanlarda da aynı histopatolojik dejenerasyonlar gözlenmekle birlikte bu dejenerasyonların şiddetinin I. gruba göre artış gösterdiği saptandı.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, Demir (II) Sülfat, fare, histopatoloji.

## ABSTRACT

In this study, effects on mice liver cells of Iron (II) sulfate were investigated. Total of thirty mice (*Mus musculus*) were used in the experiment. Mice were divided into 3 groups and was injected 75 mg/kg Iron (II) sulfate solvent to I. group, 150 mg/kg Iron (II) sulfate solvent to II. group and serum physiological to III. group by intraperitoneal way. At the end of experiment for 5 days, liver of mice were taked and fixed in formaldehyd solution (for 24–48 hours). Parafine blocks were prepared and they were sectioned in 5  $\mu$  thick. Sections were stained by hematoxlyen-eosin and examined under light microscope (Olympus BX51). At the end of examining under light microscope, was established focal necrosis fields, growing at some hepatocytes, picnotic appearance at hepatocytes and disappearing at epithelium cells that present around Vena centralis. In II. group, was seemed same histopathologic degenerations but these were more severity according to I. group.

**Key words:** Liver, Iron (II) sulfate, mouse, histopathology.

## **TEŞEKKÜR**

Bu alıőma konusunu öneren, yürüten, her türlü yardımlarını ve büyük desteğini gördüğüm Sayın Hocam Yrd. Doç Dr. Yusuf ERSAN'a en içten teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca tez çalıőmam sırasında yardımını esirgemeyen değerli hocam Muhittin YILMAZ'a ve sevgili arkadaşım Evren KOÇ'a, maddi ve manevi yönden her zaman yanımda olan aileme ve yardımlarını gördüğüm tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.



## ŒEKİLLER DİZİNİ

Œekil. Karaciğer lobülünün enine kesiti

6

## RESİMLER DİZİNİ

- Resim 4.1.** Kontrol grubundaki bir fare karaciğerinin görünümü 17
- Resim 4.2.** I. grupta yer alan bir fare karaciğerinde hidropik dejenerasyon, birkaç hepatositik nekroz ve remark kordonlarında dissosiasyon 18
- Resim 4.3.** II. grupta yer alan bir fare karaciğerinde hidropik dejenerasyon, nekroz, Kupffer hücrelerinde artış ve ödem 19

## SİMGELER VE KISALTMALAR

$\mu\text{m}$  : Mikrometre

g : Gram

ml : Mililitre

mg : Miligram

$\text{Fe}^{++}$  : Demir

$^{\circ}\text{C}$  : Santigrat derece

$\text{m}^3$  : Metreküp

l :Litre

$\text{FeSO}_4$  : Demir (II) Sülfat

RES : Retikülo Endotelyal Sistem

SER : Düz Endoplazmik Retikulum

kg : Kilogram

$\mu\text{g}$  : Mikrogram

NTBI : Non Transferin Bound Iron

$\text{H}_2\text{O}_2$  : Hidrojen peroksit

$\beta$  : Beta

MDS : Miyelodisplastik sendrom

## 1. GİRİŞ

Karaciğer, vücudun hemen bütün sistemleriyle ilişkisi bulunan, karmaşık ve önemli fonksiyonları olan bir organdır. Karaciğer; karbonhidratların depolanması ve metabolizmalarının kontrolü, safra yapımı, keton bileşiklerinin yapımı, plazma proteinlerinin sentezi, çeşitli ilaç ve zehirlerin detoksifikasyonu, üre yapımı, bazı hormonların inaktivasyonu, yağ metabolizması gibi fonksiyonlara sahiptir [1].

Karaciğerin temel yapısal elemanı karaciğer hücresi adı verilen hepatositler [2]. Bu epitelial hücreler birbirleriyle bağlantılı plaklar halinde gruplaşmışlardır [3,4]. Karaciğerin hücre plakları arasında sinüzoidler bulunur. Sinüzoidler lobülüs içi kan dolaşım ağını oluştururlar [2]. Sinüzoid duvarında endotel ve kupffer hücreleri yer almaktadır. Endotel hücreleri çok yassılaştırmış olup, duvarda aralıklar bırakır. Kupffer hücreleri ise sabit makrofajlar grubundan sayılırlar [3,5]. Bu hücreler endotel hücrelerinden daha büyüktür, daha büyük nükleuslar [6] ve sinüzoidal aralığa uzanabilen çıkıntıları ile daha geniş bir sitoplazmaya sahiptirler [7]. Kupffer hücrelerinin başlıca fonksiyonları yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek ve immünolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamaktır [3]. Karaciğerde biri fonksiyonel diğeri arteriyel olarak nitelendirilen ikili dolaşım söz konusudur [5].

Demir, vücuttaki tüm hücrelerin bütünlüğü ve fonksiyonları için gerekli olan önemli bir elementtir. Organizmanın yapıtaşı olan DNA'nın sentezinden hemoglobinin dokulara gerekli oksijeni taşımasına kadar bir dizi yaşamsal fonksiyonda anahtar görevi görür [8]. Besinlerle alınan demir bağırsaklarda glutasyon, askorbik asit, sülfidril bileşikleri gibi indirgeyici etkenler tarafından  $Fe^{++}$ (ferros) forma indirgenir.  $Fe^{++}$  duodenumda apoferritin adlı proteinle bağlandıktan sonra emilir. Tannatlar ve fosfatlar demir emilimini inhibe ederken askorbik asit artırır. Apoferritin ağırlığının %23'ü kadar demir bağlayabilir. Demir bağlanmış apoferritin ferritin adı verilir. Bağırsak mukozasından başka kemik iliği, karaciğer ve dalakta da bulunan ferritin suda çözünen bir proteindir, gerektiğinde iyonize olarak plazmaya demir veren bu bileşiğe organizmanın demir deposu gözüyle bakılır. Dokular arasında en yüksek oranda depolandığı yer karaciğer ve dalaktır [9]. Demirin büyük bir kısmı dışkıyla, az bir kısmı idrarla dışarı atılır [10].

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Karaciğer**

Karaciğer, vücudun hemen hemen bütün sistemleriyle ilişkili, son derece karmaşık [2] ve önemli fonksiyonları olan en büyük organdır [3].

#### **2.1.1. Karaciğerin Anatomik Yapısı**

Diyaframın altında, sağ alt kaburga hizasında yer alan karaciğer yaklaşık 1500 g ağırlığındadır [11]. İnsan vücudundaki en büyük bezdir. Karaciğer, kollajen ve elastik lif içeren bir kapsül ile (Glisson kapsülü) çevrelenmiş olup, periton ile kaplıdır [12].

Karaciğerin rengi, koyu kırmızı-kahverengi görünümündedir. Yüzeyine daha yakından veya merceklerle bakılacak olursa bu rengin homojen olmadığı görülür. Bütün yüzeyi açık renkli, ince ve poligonal şekilli çizgilerle küçük küçük sahalara ayrılmıştır. Bu sahaların her biri bir küçük karaciğer ünitesinin (lobülüs) bulunduğu yere tekabül eder. Karaciğer elastikiyeti az olan bir organdır. Darbe ve travmaların etkisiyle yırtılabilir. Elastikiyetinin az olmasına rağmen karaciğer, bir miktar plastibilite yeteneği yani yoğrulabilme kabiliyeti gösterir. 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 sertleştirmek ve tespit etmek gerekir. Böylece karaciğer normal şeklini ve üzerinde bulunan organ izlerini muhafaza eder [13].

Karaciğerin üst yüzü diyafram ile, alt yüzü karın organları ile komşudur. Bu yüzden “H” şeklinde bir yarık görülür, bu yarıklar karaciğeri dört loba ayırır. Bu loblar, sağ lob (lobus hepatis dexter), sol lob (lobus hepatis sinister), dörtgen lob (lobus quadratus) ve kuyruklu lob (lobus caudatus)’dur [3]. Sol lobu lobus hepatis sinister, derin bir yarık ile kendi arasında iki parçaya ayrılır (ruminantlar hariç). Bu parçalar lobus hepatis sinister lateralis ve lobus hepatis sinister medialisdir. Sağ lobu lobus hepatis dexter, ruminantlarda tek parçalıdır. Oysa karnivorlarda ve domuzda derin bir

yarık ile iki parçaya lobus hepatis dexter lateralis ve lobus hepatis dexter medialis ayrılır [14].

### **2.1.2. Karaciğerin Embriyolojisi**

Karaciğer embriyonik gelişim döneminde hızla büyür ve 5. haftadan 10. haftaya kadar, karın boşluğunun büyük bir kısmını doldurur. Başlangıçta, sağ ve sol loblar, aynı büyüklükte dirler, ancak, sağ lob, kısa zamanda daha büyük olur. Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalı sistemi, erken 4. haftada, ön bağırsağın kaudal kısmından ventral dışa doğru bir çıkıntı olarak gelişir [15].

İlk karaciğer tomurcuğu ön midenin distal ucundaki endodermal epitelin bir çıkıntısı olarak görülür. Bu tomurcuktaki hücreler hızla çoğalır. Hücreler duodenum ve hepatik çıkıntı arasında daralarak safra kanalını şekillendirir. Bu kanal dışa doğru hafifçe büyüyerek safra kesesini şekillendirir [16].

Hemopoiesis, karaciğere parlak kırmızı bir renk vererek 6. haftada başlar. Hemopoietik işlev, gebeliğin son iki ayına kadar giderek azalır ve geride ancak birkaç hemopoietik hücre adası kalır. Doğumda, karaciğer ağırlığı, toplam vücut ağırlığının % 5'i kadardır. Karaciğer hücreleri tarafından safra oluşması, 12. haftada başlar [15].

Gösterdiği hızlı ve sürekli büyüme nedeniyle, karaciğer bir süre sonra septum transversumun sınırları içine sığamayacak boyuta erişir ve karın boşluğuna doğru taşmaya başlar. Karın ön duvarı ve karaciğer arasında yer alan septum mezodermi gerilir, incelik ve falsiform ligament olarak bilinen membranı oluşturur. Başlangıçta septum transversum mezodermi içinde yer alan umbilikal ven artık, falsiform ligamentin kaudal kenarı boyunca uzanır. Benzer şekilde, karaciğer ve ön bağırsak arasındaki septum mezodermi de membranöz bir yapı haline gelir ve küçük omentum adını alır. Kısaca özetlersek, karaciğerin karın boşluğuna kaudal yönde taşmasıyla, karaciğer ve ön bağırsak ile karaciğerle karın ön duvarı arasındaki septum mezodermi gerilerek membranöz bir yapı alır ve sırası ile, küçük omentum ve falsiform ligament haline gelir. Karaciğer yüzeyindeki mezoderm farklılaşarak, üst

yüzdeki küçük bir alan dışında periton haline gelir. Bu alanda karaciğer orjinal septum transversum ile ilişkisini devam ettirir [17].

### **2.1.3. Karaciğerin Histolojisi**

Karaciğerde fonksiyonel ve yapısal birim karaciğer lobülüdür. Karaciğer lobülü birbiriyle birleşen sinüzoid boşlukları ile çevrili hepatosit plaklarından oluşmaktadır. Hepatosit bir hepatik lobülün fonksiyonel olan ekzokrin ve endokrin hücresidir. Karaciğerin fonksiyonel birimi olan lobülde bir sentral vena bulunur. Vena centralis, vena hepatica'ya, bunlar da vena cava'ya eklenirler. Sentral venaya çok sayıda venöz (hepatik) sinüzoidler açılır. Bu sinüzoidler portal venüllerden kan alırlar. İki venöz sinüzoid arasında hepatik hücreler yer alır. Bu hücreler genellikle iki tabaka halinde dizilmişlerdir 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 sinüzoidlere bakar. Hücrelerin bu yüzeyleri ile sinüzoid arasında çok ince bir boşluk uzanır. Bu boşluğa Disse boşluğu denir. Venöz sinüzoidlerin çeperi iki tip hücreden oluşmuştur. Bunlar tipik endotel hücreleri ve Kupffer hücreleridir. Kupffer hücreleri fagositoz yeteneği büyük olan retikuloendotelial hücrelerdir. Endotel hücreleri geniş porlar taşırlar. Lobüller arasındaki boşluklarda yer alan hepatik arteriyoller, sinüzoidlerle bağlantı kurarlar ve arter kanı sinüzoid endotel hücrelerinin geniş porları sayesinde kolaylıkla Disse boşluğuna geçebilir [1].

Karaciğer hücresi, bir ya da iki tipik nükleolus içeren bir ya da iki yuvarlak nükleusa ve bol miktarda endoplazma retikulumu (hem kaba hem de düz) sahiptir. Hepatositte kaba endoplazma retikulumu sitoplazma içine saçılmış kümeler oluşturur, bunlar bazofilik cisimler olarak isimlendirilir. Bu yapılarıdaki poliribozomlarda birkaç tip protein (örn. kan albümini, fibrinojen) sentezi yapılır. Sitoplazma içinde diffüz olarak yayılmış düz endoplazma retikulumunda değişik bir takım önemli olaylar meydana gelir. Bu organel, çeşitli maddelerin vücuttan atılmasından önce inaktivasyonu ya da detoksifikasyon için gerekli olan oksidasyon, metilasyon ve konjugasyon olaylarından sorumludur. Hepatositin düz endoplazma retikulumu, çevredeki

değişimlere hemen reaksiyon veren labil bir sistemdir. Karaciğer hücresi sıklıkla glikojen içerir. Bu polisakkarit elektron mikroskobunda, düz endoplazma retikulumu kümeler içinde toplanmış, kaba ve elektron-yoğun granürler halinde görülür. Karaciğer glikojeni glikoz için depolar ve kandaki glikoz düzeyi normalin altına düşerse mobilize olur. Bu şekilde hepatositler, vücut tarafından kullanılan enerjinin ana kaynaklarından biri olan kan glikozu düzeyini sabit tutar. Karaciğer hücresi yaklaşık 2000 mitokondri içerir. Hepatosit lizozomları hücre içi organellerin yıkımı ve dönüşümü için önemlidir. Hepatositlerde peroksizomlar ve Golgi kompleksleri (her hücrede yaklaşık 50 tane) çok sayıdadır. Bu organelin fonksiyonları arasında lizozomların oluşturulması ve plazma proteinlerinin (örn. albümin), glikoproteinlerin (örn. transferin) ve lipoproteinlerin (örn. çok düşük dansiteli lipoproteinler –VLDL) salgılanması bulunur [2, 18].

Sinüzoidleri döşeyen endotel hücrelerinin arasında ya da lümeneye bakan yüzüne tutunmuş olarak bulunan Kupffer hücreleri organizmada yaygın bir dağılım gösteren mononükleer fagositik sistemin üyesidirler [7]. Bu hücreler endotel hücrelerinden daha büyüktür, daha büyük nükleusları [4] ve sinüzoidal aralığa uzanabilen çıkıntıları ile daha geniş bir sitoplazmaya sahiptir [6]. Kupffer hücreleri sitoplazmalarında fagositoz vakuelleri, kalıntı cisimcikler ve lizozomlar bulunur, ayrıca, alyuvar ve hemoglobinden kaynaklanan demir de inklüzyonlarla birlikte özel demir boyası ile tespit edilebilir. Sinüzoid ile karaciğer hücre plakları arasındaki Disse aralığı, hepatosit ile kan arasında bir bariyer niteliğini taşır [5]. Kupffer hücrelerinin başlıca fonksiyonları yaşlı eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek ve immünolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamaktır [2].

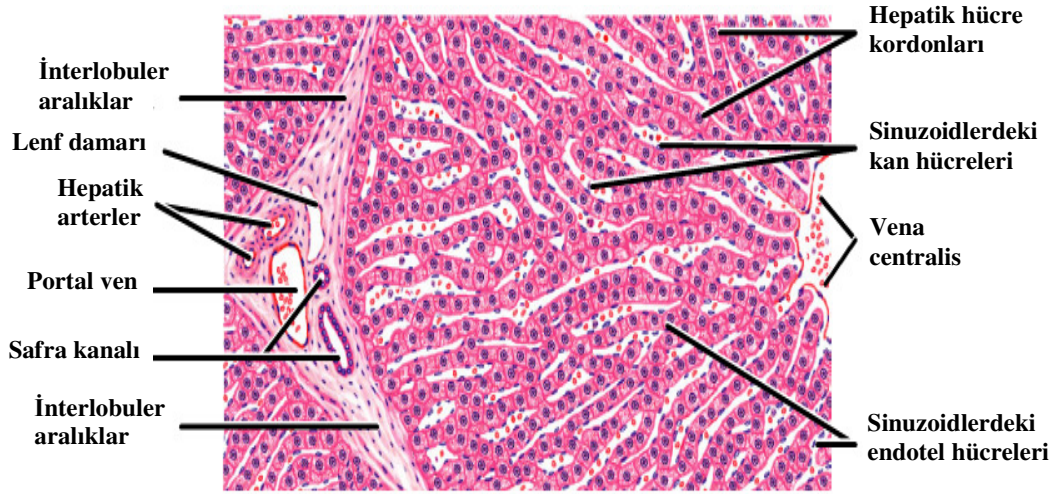
#### **2.1.4. Karaciğerin Kan Dolaşımı**

Bağırsaktan gelen kanın hepsi ilk olarak karaciğerden geçer. Burada besin maddeleri emilir ve daha sonra esas dolaşım sistemine katılır. Karaciğer içerisinde kılcal damarlara benzeyen alanlara (hepatik sinüzoidler) gelen kan, hepatik hücrelerle doğrudan ilişkiye geçerek besin maddelerini onlara verir. Bu hücreler tarafından besin maddeleri depo edilir, bir süre saklanır ya da diğer moleküllere çevrilir [2]. Karaciğer hücreleri belirli zehirli maddelerin toksik etkilerini parçalamak veya



molekül yapısını değiştirmek suretiyle etkisiz hale getirir ve bunun sonucu olarak ortaya çıkacak yan ürünler safra ile dışarıya salgılanır. Karaciğer kanı iki kaynaktan alır, kanın % 80'i abdominal organlardan gelen oksijen yönünden fakir, besin yönünden zengin kanı taşıyan portal venden, % 20'si ise oksijen yönünden zengin kanı sağlayan hepatik arterden gelir [3,4].

Portal ven ve hepatik arterin dallarından gelen kan, karaciğer lopçuklarının sinüzoidlerinde birbirine karışmaktadır. Sinüzoid içindeki kan karaciğer lopçuğunun merkezi venözünde toplanır. Merkezi venüller birleşerek sublobüler venleri oluştururken kan, toplayıcı venlerin ve hepatik venlerin yolunu izleyerek alt ana toplardamara geri döner [12].



**Şekil:** Karaciğer lobülünün enine kesiti (H-E) (Difiore's Atlas of Histology: 10<sup>th</sup> Edition'dan alınmıştır) [19].

### 2.1.5. Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğer, karbonhidratların depolanması ve metabolizmalarının kontrolü, safra yapımı, keton bileşiklerinin yapımı, plazma proteinlerinin sentezi, çeşitli ilaç ve zehirlerin detoksifikasyonu, üre yapımı, bazı hormonların inaktivasyonu, yağ metabolizması gibi birçok fonksiyona sahiptir [1].

Karaciğer hücresi, kendisi için gerekli proteinlere ek olarak, salgılamak üzere çeşitli plazma proteinlerini de (albumin, protrombin, fibrinojen ve lipoproteinler) sentezler [2,4]. Karaciğer tarafından dışarıya verilen proteinin yaklaşık % 5'i makrofaj sisteminin hücreleri (kupffer hücreleri) tarafından üretilir, geri kalan bölüm hepatositlerde sentezlenir [2]. Karaciğer tarafından günde 600–1000 ml dolaylarında safra yapılıp bağırsağa salgılanır [7,20]. Safra üretilmesi, hepatositlerin kan komponentlerini alıp, dönüştürerek safra kanalikülöleri içine salgılamaları nedeniyle bir anlamda ekzokrin bir fonksiyondur. Safra, su ve elektrolitlere ek olarak birkaç ana komponente daha sahiptir; bunlar safra asitleri, fosfolipidler, kolesterol ve bilirubindir [2,4]. Safra asitleri sindirim sisteminde lipitlerin emülsiyon haline getirilmesinde önemli bir fonksiyon görerek bunların lipaz ile sindirilmesini ve ardından emilmesini sağlar [2]. Safra, sindirim enzimlerini içermediği halde, sindirimde büyük rol oynar. Onun bazikliği, pankreas salguları ile birlikte bağırsak içerisine gelen asidik besinlerin nötralize edilmesinde ve meydana gelecek yeni pH ortamında pankreatik ve bağırsak enzimlerinin optimal çalışmasını sağlar. Safra tuzları, yağları parçalayarak yüzeylerinin büyümesini ve yağ parçalayan enzimlerinin aktifliğinin artmasını sağlar. Bu tuzlar, yağların ve yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) emilmesinde esastır. Tuzların büyük bir kısmı dışkıyla dışarıya atılmaz; bağırsakta, yağla birlikte tekrar emilerek, kanla (vena porta yoluyla), karaciğere taşınır ve tekrar kullanılır [20]. Safra asitleri oranının anormal olması safra taşlarının oluşmasına (kolelityazis) neden olabilir. Safra taşları safra akımını bloke edebilir ve safra kanalikülöleri çevresindeki sıkı bağlantıların parçalanmasıyla sarılığa (kanda safra pigmentleri bulunması) yol açabilir [2].

Lipidler ve karbonhidratlar, karaciğerde trigliseridler ve glikojen şeklinde depolanır. Karaciğerde lipid, komponenti iyi gelişmiş düz endoplazmik retikulum (SER)'de sentezlenir. Yağ asitlerinin beta oksidasyonu, lipoprotein sentezi, fosfolipid sentezi yapılır. Kolesterolün yapım ve olasılıkla diğer steroidlere ve ester şekillerine dönüşümü de karaciğerde olur [4,6]. Glikoz, fruktoz ve galaktozu glikojene çevirerek depo eder. Gıda alınmadığı hallerde (ya da kan şekeri düştüğünde), glikojeni parçalayarak enerji gereksinimini karşılamak üzere kan glikozunun normal kalmasını sağlar [3]. Karaciğer, vitaminler için de en büyük depolanma yeridir. A vitamini

başta olmak üzere D ve B12 vitaminlerini, vitamin eksikliğini en az bir yıl önleyecek kadar depo eder. Ayrıca vitaminler (A ve B) ile birlikte mast hücrelerinde üretilen heparin için önemli depo alanı olarak görev yapar [6,21]. Karaciğerde çeşitli ilaçlar ve maddeler oksidasyon, metilasyon ve konjugasyonla inaktive edilebilir. Bu olaylara katılan enzimler başlıca kaba endoplazma retikulumunda bulunur. Glukuronik asidi bilirubine konjuge eden bir enzim olan glukuronil transferaz, steroidler, barbitüratlar, antihistaminikler ve antikonvülzanlar gibi başka bileşiklerin de konjugasyonunu sağlar. Bu işlemleri yapan enzimler düz endoplazmik retikulum (SER)'da mevcuttur ve Düz endoplazmik retikulum (SER) ilaç toleransının gelişimi ve metabolizmasında önemli bir fonksiyona sahiptir [6,15].

#### **2.1.6. Safra Yolları ve Safra Kesesi**

Karaciğer hücreleri tarafından üretilen safra, safra kanalikülülleri, safra kanalcıkları ve safra kanalları yoluyla akar [2]. Safranın akışı, kan akımının tersine merkezden periferik doğrudur [3,4,5]. Bu yapılar giderek birleşmek suretiyle bir ağ oluşturur ve bir araya gelerek hepatik kanalı meydana getirir. Hepatik kanal safra kesesinden çıkan sistik kanalla birleştikten sonra ana safra kanalı (koledok kanalı) olarak duodenuma devam eder [2,4].

Karaciğer hücreleri sürekli safra salgılar. Hepatik kanallardan geçen bu safra maddesi ana safra kanalına gelir ve daha sonra safra kesesine ulaşır. Safra direkt bağırsağa akmaz. Besin maddeleri bağırsağa girene kadar safra kanalının bağırsağa doğru sol ucundaki kapak kapalı kalır. Safra kesesi duvarlarının kasılması ile safra dışarı atılır. Fakat karaciğerden gelen safra, bu yolla hemen bağırsağa dökülmez. Suyunun büyük bir kısmı ve tuzlarının (NaCl ve diğer elektrolitler) bir kısmı emilmek suretiyle yoğun hale getirildikten sonra (10–12 defa yoğunlaştırılır) bağırsağa gönderilir [10].

Safra kesesinin başlıca fonksiyonu safra depolamak, suyun emilimi ile safrayı yoğunlaştırmak ve gerekli olduğunda sindirim kanalı içine akıtmaktır. Bu olay safra kesesi epitelindeki aktif bir sodyum transport mekanizması ile olur. Su emilimi sodyum pompasının ozmotik bir sonucu olarak gerçekleşir. Safra kesesinin düz

kaslarının kontraksiyonu kolesistokinin ile uyarılır. Bu hormon ince bağırsak epitelinde bulunan enteroendokrin hücreleri tarafından üretilir. Kolesistokinin salgılanması ise ince bağırsakta besinsel yağların bulunması ile uyarılır [2]. Eğer safra tuzlarında azalma olursa, kolesterol çökerek safra taşlarını oluşturur. Eğer safra taşı ya da safra yollarındaki herhangi bir tıkanma salgının bağırsağa dökülmesini engellerse, salgı, safra kesesi ve karaciğer tarafından tekrar geri emilir. Bu durumlarda dışkı açık renklidir; pigmentler deri içerisinde birikeceğinden deriye sarı renk verir ve Sarılık Hastalığı denilen hastalık oluşur [20].

### **2.1.7. Karaciğerin Rejenerasyonu**

Hücrelerin yavaş yenilenmesine karşın, karaciğerin olağanüstü bir rejenerasyon kapasitesi vardır. Karaciğer dokusunun cerrahi yolla çıkarılması ya da toksik maddelerin etkisiyle kaybı, karaciğer hücrelerinin bölünmesini başlatan ve dokunun orijinal kitlesi oluşuncaya kadar devam eden bir mekanizmayı tetikler. Sıçanlarda karaciğer, ağırlığındaki %75'lik bir kaybı bir ayda yenileyebilir. Ancak insanda bu kapasite oldukça sınırlıdır. Rejenerasyon olayının dolaşımdaki Şalon adı verilen maddelerle kontrol edildiği sanılmaktadır. Şalonlar bazı hücre tiplerinin mitotik bölünmesini inhibe eder. Bir doku zarar gördüğünde ya da kısmen çıkarıldığında, bu dokunun ürettiği şalon miktarı azalır, bunu takiben dokudaki mitotik aktivitede büyük bir artış görülür [2]. Rejenerasyon ilerledikçe üretilen şalon miktarı artar ve mitotik aktivite azalır. Bu kendiliğinden düzenlenen bir olaydır. Yenilenen karaciğer dokusu, genellikle kaybedilen dokuya benzer. Eğer organa gelen hasar sürekli olur ya da tekrarlanırsa karaciğer hücre yenilenmesi ile aşırı bağ dokusu artışı aynı zamanda gelişir. Bu aşırı bağ dokusu artışı sonucu karaciğer yapısında bir organizasyon bozukluğu oluşur ve bu durum siroz olarak isimlendirilir [4,15].

### **2.2. Demir**

Demir, vücuttaki tüm hücrelerin bütünlüğü ve fonksiyonları için gerekli olan önemli bir elementtir [8].

### **2.2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri**

Demir, Alüminyum'dan sonra en bol bulunan, yer kabuğunda ise dördüncü en bol bulunan metaldir. Beyaz, parlak bir geçiş metalidir [22]. Sembolü Fe'dir. Yoğunluğu  $7,873 \text{ g/m}^3$ , kaynama noktası  $1538 \text{ }^\circ\text{C}$ 'dir. Atom numarası 26, atom ağırlığı 55,847'dir. Yer kabuğunda Nikel ile birlikte birincil bileşim oluşturur. Yer kabuğunda % 5,63 oranında, deniz suyunda 0,002 mg/l oranında bulunur. Demirin esas cevherleri hematit, pirit, ilmenit, magnetit, siderit ve limonittir. Her memeli hücresinde canlılık için demir vardır. Kan ve dokularda bulunan çeşitli proteinlere bağlanır. Hemoglobin, myoglobin ve sitokromlar, peroksidazlar gibi enzimlerde de bulunur. Yetişkin bir insanda 4 veya 6 g demir bulunur [23].

### **2.2.2. Demir Emilimi**

Mukoza hücreleri demiri demir tuzu, transferrin'e bağlı demir ve hem demiri olarak 3 ayrı şekilde emer. Demir tuzları en çok duodenumda ve jejunumun üst segmentlerinde, özellikle villusların uç kısmındaki hücreler tarafından emilir. Hem olmayan demirin bir kısmı doğrudan mukoza hücresine geçebilirken, diğer bir kısmı intralüminal transferrine bağlanarak endositoz yoluyla hücreye taşınır [8]. Hem olmayan demir, hücrede lizozom ve endozomlarda tutulur [24]. Hem demiri ise özel bir reseptör yoluyla mukoza hücresine girer. Çok az miktarda demir doğrudan lenfatikler yoluyla emilebilir. Hücreye giren demirin bir kısmı dakikalar içinde plazmaya geçerken, diğer bir kısmı geçici olarak ferritin tarafından depolanır [8].

### **2.2.3. Demir Dağılımı**

Demir yeryüzünde çok bulunan bir elementtir. Kimyasal olarak stabil değildir ve kolaylıkla çözücü olmayan ferrik forma okside olur. Kaya ve toprakta ferrik formda bulunan demir çoğu biyolojik sistemler için kullanışlı değildir [9].

Laktobasillus bakterileri hariç tüm canlılar demire ihtiyaç duyarlar çünkü biyolojik proseslerde önemlidir. Serbest (iyonik) demir moleküler oksijen ve hidrojen iyonlarından kaynaklanan serbest radikal reaksiyonlarını katalizleyebilir. İntrasellüler

demir ise serbest radikallerin toksisitesini azaltmak için çeşitli proteinlerle bağlanır [9].

#### **2.2.4. Demir Metabolizması**

Demir, yaşam için şart olan ancak fazla bulunması halinde de organizmaya zarar verebilen bir elementtir. Bu nedenle organizma demiri karmaşık ve ilginç mekanizmalarla dış ortamdan sağlamakta, toksik olmayan şekilde saklamakta ve gerekli olduğu yerlerde kullanmaktadır [8].

Demir; hemoglobin, depo demir, myoglobin, labil demir, doku demiri ve transport demiri olarak organizmada bulunur. Organizmada bulunan demirin % 69'u hemoglobin olarak eritrositlerde, % 9'u myoglobinde, geri kalan kısmı ise ferritin ve hemosiderinde, sitokromlarda ve transferrindedir. Her bir hemoglobin molekülü 4 demir atomu içerir ve ağırlığının % 0,334'ü demirdir. Eritrositlerin ml'sinde 1,1 mg demir vardır. Demir çeşitli dokularda ya diffüz, çözünebilir, hareketli parça olan ferritin halinde veya çözülmeyen formda hemosiderin şeklinde depolanır. Ferritin ve hemosiderinin her ikisi vücut için kullanışlıdır [9].

Hemosiderin ferritine benzer yapıdadır, ancak demir oranı daha yüksektir. Lizozomal etki ile çözünebilir sitozolik ferritinden oluşturulabilir, suda çözünmez, oksijeni depolar, anaerobik şartlarda geçici olarak oksijen temin edebilir [9].

Demir plazma transferrini ile taşınır. Hayvanlarda kanda normal demir konsantrasyonu 100–150 µg /100 ml'dir. Demir eksikliğinde anemi hastalığı görülür [9].

#### **2.2.5. Demir Atılımı**

Dokular arasında en yüksek oranda depolandığı yer karaciğer ve dalaktır [9]. Demirin büyük bir kısmı dışkıyla, az bir kısmı idrarla dışarı atılır [10].

### 2.2.6. Demir Toksisitesi

Demir yüklenmesi; herediter hemokromatozis,  $\beta$ -talasemi, sideroblastik anemi gibi kalıtsal ve miyelodisplastik sendrom (MDS) gibi edinsel hastalıklarda, Afrika tipi diyet alanlarda, intravenöz demir tedavisi sırasında görülmektedir [25].  $H_2O_2$ , demirin katalizör olarak rol aldığı fenton tepkimesi ile hücre için son derece toksik olan hidroksillerine parçalanır ve bunun sonucunda hücrede hasar meydana gelir [26]. Demir birikiminin primer etkilendiği organ karaciğerdir [27]. Ek olarak kalp, tiroid, gonadlar, hipofiz, deri ve pankreasta demir birikimi sonucunda siroz [28], hepatoselüler kanser ve diyabet mellitus gibi hastalıklar gelişebilmektedir [29].

Vücutta demir yüklenmesi diyetle alınan demirin emiliminin artması, aşırı C vitamini alımı, parenteral demir tedavisi sırasında, hemoglobinoopatiler, hemolitik anemiler ve hemokromatozis gibi patolojik durumlarda meydana gelmektedir [28,30].

Vücutta demir yüklenmesi bulguları karaciğer parankima hücreleri başta olmak üzere pankreas, kalp, deri, endokrin organlar ve eklemlerde ortaya çıkar [28,30].

Demir birikimi karaciğerde  $60 \mu\text{mol/g}$  kuru ağırlığa ulaştığında hepatik stellat hücrelerde erken evre selüler aktivasyon görülür yani düz kas aktin üretimi olur. Bu durum hepatik fibroz başlangıcında anahtar olaydır. Demir birikimi karaciğerde yaklaşık  $250 \mu\text{mol/g}$  kuru ağırlığa ulaştığında siroz gelişir [31].

Demir dekstran, ferik nitrilotriasetat, ferik sakrat ve ferik etilendiamindiasetat gibi çeşitli demir bileşiklerinin kas içi veya karın içi enjeksiyonlarının tekrarlanması, enjeksiyonun etrafında tümörler ve böbrek hücre kanserleşmesine neden olduğunu göstermiştir [32]. Ayrıca demirin karın içi etkisi olduğu zaman, oksidatif strese bağlı olarak Kupffer hücrelerinin harekete geçtiği gözlenmiştir [33].

Whittaker ve ark.'na (2002) göre; demirin minimal toksik etkisi ve ölümcül dozu net olarak belirlenemediyse de akut demir zehirlenmesinin şiddeti dolaşım sisteminde emilmiş demirin miktarına bağlıdır.  $25 \text{ mg/kg}$  dozunda demir yutulması zehirlenme belirtilerine neden olabilir,  $60 \text{ mg/kg}$  demir yutulması klinik olarak demir zehirlenmesi diye adlandırılabilir,  $250 \text{ mg/kg}$  ve daha fazlası küçük bir çocuk için

ölümcüldür [34]. Başka bir araştırmacıya göre de farelerde demirin öldürücü dozu 245 mg/kg olarak belirtilmiştir [35]. Demirin yutulmasından 30 dakika sonra akut zehirlenme belirtisi görülür ve ilk olarak kanamaya bağlı mide-bağırsak iltihaplanması, şok, koma, nöbet, karaciğer ve böbrekte bozulma, kardiyovasküler çökme ve ölümle sonuçlanabilir [34].

Seymen ve ark.'nın (1999), akut ya da kronik demir yüklenmesinin zararlı etkilerini inceleyen pek çok çalışmaları bulunmaktadır. Yüksek doz demir, genellikle parankimal dokularda, retikuloendotelial sistem (RES) makrofajlarında ve en belirgin olarak da karaciğerde toplanır. Yüksek doz demire retikülositler ve eritrosit öncül hücrelerde rastlanabilir [36] ve bu durum RES'in bir parçası olan dalakta anlamlı bir artış gösterir. İntraperitoneal ve oral yoldan demir uygulamasının beyin dokusuna geçişinin kan-beyin bariyeri tarafından engellenebileceğini ve çeşitli doku ve organlarda birikime uğradığını bildirmişlerdir. Bu birikimin doku ve organların fizyolojik fonksiyonlarını değiştirebileceği sonucuna varmışlardır. [37]. Gupta ve ark.'nın (1997) yaptığı çalışmada, böbrekteki doku hasarının işlemler esnasında serbest radikallerin doğrudan sonucu olduğu ve demirin doku bozulmasında etkili olan serbest oksijen radikallerini artırdığı belirtilmiştir [38].

Vücudumuzda biriken demirin atılması için düzenleyici bir mekanizma yoktur. Transfüzyona bağımlı anemilerde demir birikimi splenektomisiz olgularda 0,5 mg/kg-gün ve splenektomili olgularda 0,4 mg/kg/gün kadardır. Transfüzyonla kazanılan demir ilk olarak kemik iliği ve RES (karaciğer ve dalak) makrofajları tarafından depolanır. RES'in 10–15 gr civarında depolama kapasitesi aşılmıca demir makrofajlardan plazma transferrine verilir ve oradan da parankimal hücrelere girerek doku hasarına neden olur [39].

Aşırı demir yüklü olgularda transferrin demir taşıma kapasitesi dolmakta ve transferrine bağımlı olmayan demir (serbest demir, non-transferin bound iron, NTBI) oluşmaktadır. Parankimal hücrelerdeki demir (labil demir havuzu) artınca, bir korunma mekanizması olarak, transferrin demirinin hücre içine girişi engellenir. Ancak transferrine bağımlı olmayan serbest demirin (NTBI) hücrelere girişi, üstelik transferrin demirinden çok daha hızlı olarak devam eder. Böylece labil demir



havuzunun kontrol edilemez genişlemesi oksiradikal oluşumunu başlatarak demir toksisitesine neden olur [39].

Kalp kasında hücre membranları ve sarkoplazmik membranlar ekstrasellüler sıvı ile doğrudan temas halinde bulunurlar. Membranların demir toksisitesinden aşırı etkilenmesi özellikle kolaylaşmaktadır. Ağır kronik demir yüklenmiş hastaların plazmalarında düşük moleküler ağırlıklı demir kompleksleri bulunmuştur. Bu nedenle fare miyokard hücrelerinde sarkolemma membranlarında kırılmaların, demire ve çevresel oksijen konsantrasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir [40]. Akut demir zehirlenmesinde toksik konsantrasyonlardaki demir, mitokondri ve sitoplâzma membranını doğrudan etkiler. Hipotansiyon ve metabolik asidoz gibi birçok klinik görünüm bu organellerin hasarı ile bağlantılıdır. Aşırı demirin hücrelerde lizozomal depolanması ve hızlanmış ferritin sentezi saatler içinde hücre savunma mekanizmaları olarak aktif olaylarla gerçekleşir [41]. Kronik demir yüklenmesinde hücreler için koruyucu bu mekanizma, çok uzun sürdüğünde yeterli olmayabilir. Lizozomlarda demir büyük miktarlarda hemosiderin olarak depo edilir ve oksidatif hasar kısmen başlar [37].

Aterosklerozis, arter duvarında düz kas hücrelerinin proliferasyonu, lipidlerin depolanması ve endotel hücre hasarı ile damarda kalınlaşmaya yol açan dejeneratif bir süreçtir. Aterogenezisde patofizyolojik görünüm, serbest radikaller ve oksitlenmiş lipidlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir [36,42]. Yüksek kolesterolü besinlerle beslenen sıçanlarda demir yüklemesi aterosklerotik lezyonların gelişimini artırmıştır. Avusturyalı araştırmacılar, 840 kişilik (40 ile 70 yaşları arasında) bir çalışmada serum ferritin konsantrasyonları ile ateroskleroz arasında bir ilişkinin olduğunu bildirmişlerdir. Aynı grup, ferritin artışı ile serum kolesterolü artışı arasında benzer ilişkiyi göstermiştir [43].

Hepatik demir artışı doğrudan veya dolaylı olarak kansere neden olabilir. Bu konuda Asare ve ark.'nın (2006) yaptığı çalışmada reaktif oksijen türleri tanımlanmış ve hepatik kansere dolaylı da olsa serbest hepatik demirin oksidatif hasara neden olması sonucunda neden olduğu tespit edilmiştir. Reaktif oksijen türlerinin nesilleri ve mutajenik ve kanserojen oksidatif hasarın neden olduğu serbest demirin doğrudan

hepatik kansere sebep olabileceği düşünülmüştür [44]. Morel ve ark.'nın (1997) yapmış olduğu çalışma da normal hepatositlerin demir etkili oksidatif hasara duyarlı oldukları için aşırı dozda demirin normal hücre dejenerasyonunda potansiyel toksik faktör olduğunu ve kanser evriminde hepatik demir yüklü hastalıkların eğilimli olabileceğini destekler niteliktedir [45].

Lou ve ark.'nın (2009) yapmış olduğu çalışmada, yüksek dozda vücuda alınan demirin, çeşitli hastalıkların patojenisine ve doğrudan doku hasarına neden olduğu belirtilmiştir [46]. Deugner'nin (2003) demir ve karaciğer kanseri üzerine yaptığı çalışmada, demir artışı ile insanda kanser gelişiminin arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Demirin kanserojen rolünün oksidatif stres üretimi, tümör hücre büyümesini kolaylaştırmak ve bağışıklık sistemini değiştirmek şeklinde başlatıp ilerletmek olduğunu tespit etmişlerdir [47]. Karaciğer patolojisi ile ilgili son gelişmelerin incelendiği çalışmada yağlı karaciğer ve hepatik demir yüklemesinin kompleks patojenitede etkili olduğu belirtilmiştir [48].

Demir homeostazisinde önemli rolü olan, sistin yönünden zengin bir protein olan Hepsidin ile ilgili yapılan bir çalışmada, demir yüklemesinin artırıldığı zaman karaciğerde Hepsidin üretiminin artırıldığı gözlenmiştir [49]. Ayrıca biyoaktif bir lignan olan Sakinon'un da demir toksisitesi varlığında karaciğerde arttığını gösteren çalışma yapılmıştır [50]. Bir başka çalışmada, E vitamini eksikliğinde oksidatif stresin arttığını gösteren bulgular elde edilmiştir [51].

Kronik demir toksisitesini moleküler düzeyde inceleyen çalışmalar da yapılmıştır [52,53,54]. Demirin akciğerde etkisini inceleyen çalışma da mevcut olup, oksidatif stresin solunumu da olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir [55]. Demir metabolizması bozuklukları ile ilgili yapılan çalışmada demir homeostazisini düzenleyen moleküler mekanizmalar incelenmiştir [56].

### **3. MATERYAL VE METOT**

#### **3.1. Materyal**

Sunulan çalışma Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesinde yapıldı. Araştırmada hayvan materyali olarak ağırlıkları 25–30 g ve yaşları 10 haftalık 30 adet *Mus musculus* cinsi fare kullanıldı. Fareler deneme başlangıcından iki gün önce kafeslere alınarak deneme süresince standart su ve fare yemi ile beslendi.

#### **3.2. Metot**

##### **3.2.1. Araştırma Grupları**

Araştırma, 10'ar fareden oluşan 3 grupta yapıldı. Deney başlangıcında her gruptaki fareler tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Çalışma grubundaki farelere 5 gün süreyle intraperitoneal yolla gruplara göre farklı miktarda Demir (II) Sülfat (FeSO<sub>4</sub>) (Fluka, 38047) ve serum fizyolojik verildi. Çalışma grupları aşağıda açıklandığı şekilde oluşturuldu.

I. Grup: Bu gruptaki farelere 5 gün süreyle intraperitoneal 75 mg/kg FeSO<sub>4</sub> enjekte edildi.

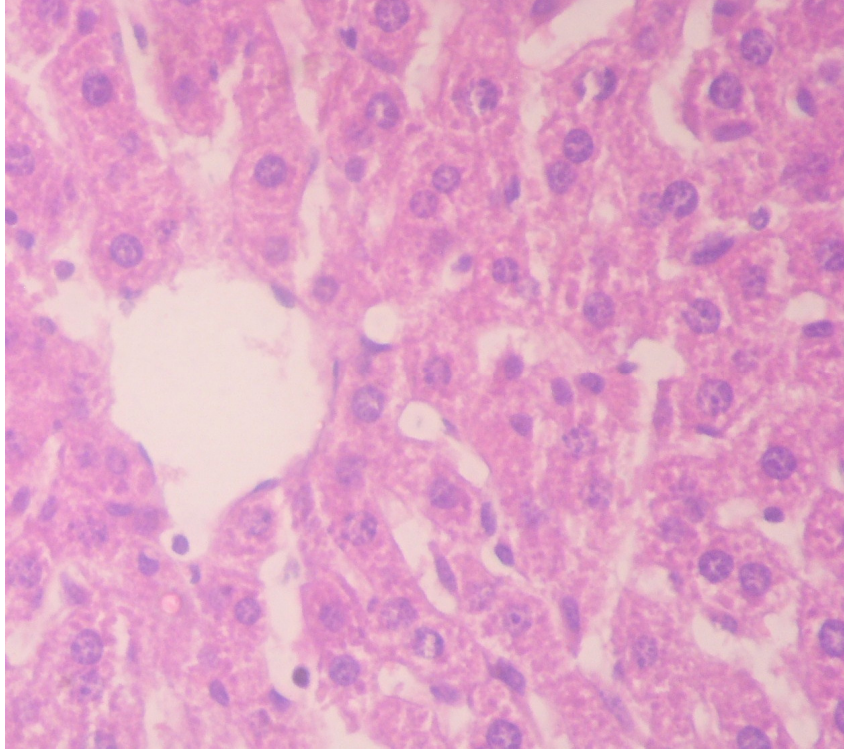
II. Grup: Bu gruptaki farelere 5 gün süreyle intraperitoneal yolla 150 mg/kg FeSO<sub>4</sub> enjekte edildi.

III. Grup: Bu gruptaki fareler ise kontrol grubu olup, çalışma süresi boyunca intraperitoneal yolla 0,5 ml serum fizyolojik enjekte edildi.

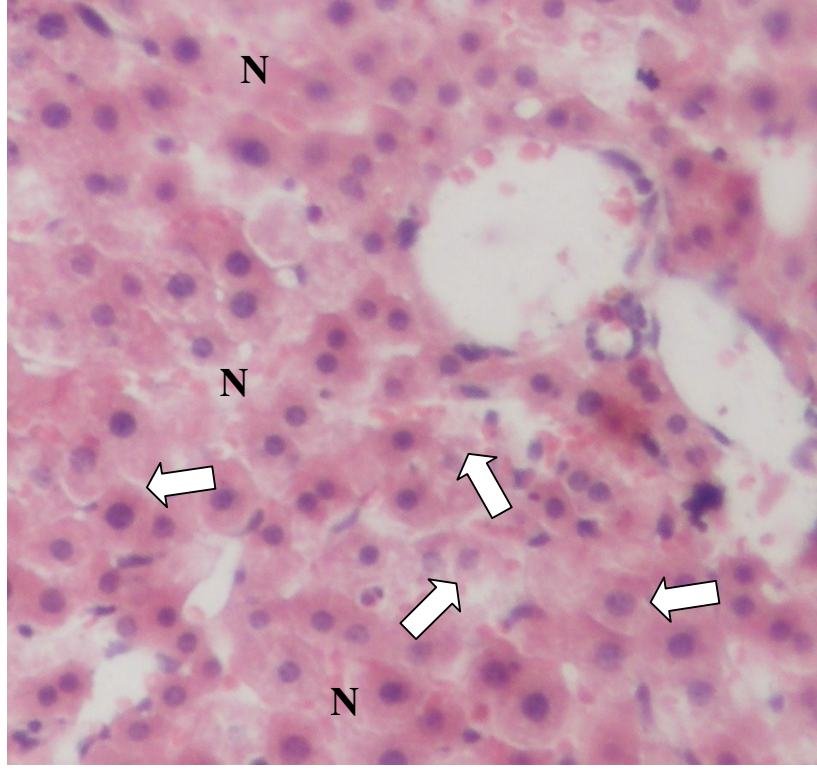
5 günlük deney süresi sonunda farelerden karaciğer doku örnekleri alınarak histopatolojik incelemeler için %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edildi. Burada 24 saat bekletilen doku örnekleri akarsuda yıkama işlemine takiben alkol ve ardından ksilolde şeffaflaştırıldıktan sonra, uygun metotlarla parafine gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınıp hematoksilin-eozin ile boyandı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmanın I. grubunda yer alan deneklerin karaciğerlerinin histopatolojik incelemesinde genel olarak dejenerasyonatif değişiklikler belirgindi. Bu grupta deneklerin çoğunda (7 adet farede) hepatositlerde özellikle Vena centralis çevresinden başlayan ve midzonal bölgeye kadar ilerleyen hidropik dejenerasyon vardı. Hepatositlerin bu dejenerasyondan dolayı su alıp şişmesine bağlı olarak remark kordonlarının yapısı bozulmuş, sinüsoidal aralık daralmıştı. Ayrıca bazı hepatositlerde dejenerasyonun şiddetine bağlı olarak eozinofilik bir sitoplazma ile çekirdekte piknoz oluşmaya başlamıştı. Az sayıda denekte (3 adet farede) birkaç hepatositte fokal hücre ölümleri görüldü. Yukarıdaki değişikliklerle birlikte Kupffer hücrelerinde belirgin bir artış ile birlikte portal alanda ve sinözoidal boşlukta ödem gözlemlendi.



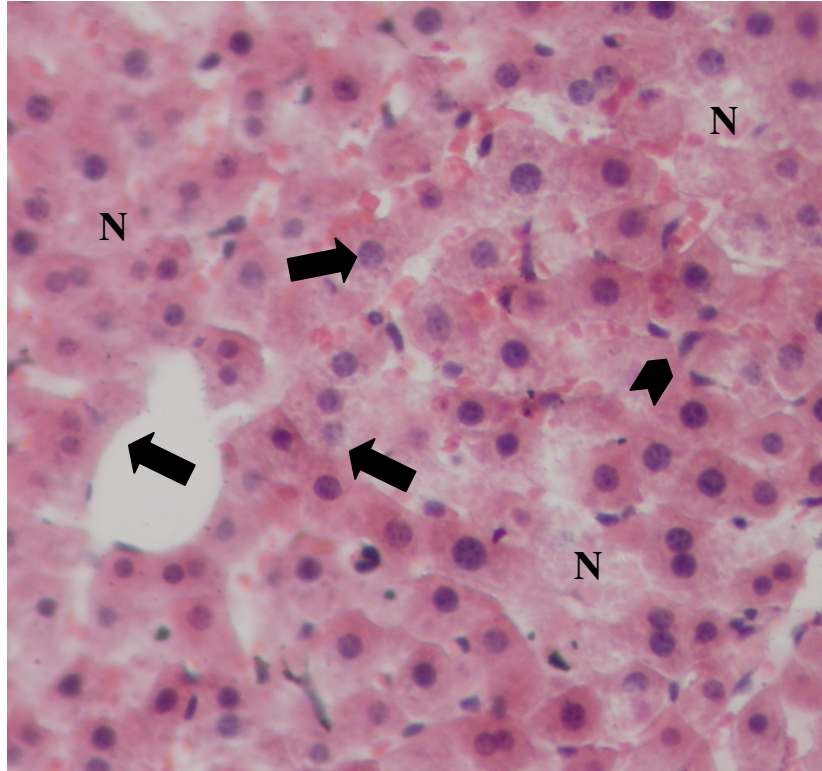
**Resim 4.1.** Kontrol grubundaki bir fare karaciğerinin görünümü. (H-Ex370)



**Resim 4.2.** I. grupta yer alan bir fare karaciğerinde hidropik dejenerasyon (beyaz oklar), birkaç hepatositik nekroz (N) ve remark kordonlarında dissosiasyon. (H-Ex370).

Çalışmanın II. grubunda yer alan deneklerden alınan karaciğerlerin histopatolojik incelemesinde I. gruba kıyasla dejenerasyon ve nekrozun şiddetinde ve yaygınlığında belirgin bir artış dikkat çekti. Periportal bölgeden başlayan hidropik dejenerasyonun şiddeti midzonal bölgeye yaklaştıkça artmıştı.

Bu bölgede bazı alanda fokal karaciğer nekrozlarına rastlandı (Resim 4.3). Nekrozlar genelde sadece birkaç hepatositten oluşurken bazı alanlarda daha yaygın şekillenmişti. Nekrozların şekillendiği bölgelerde daha fazla sayıda olmak üzere kupffer hücrelerinde belirgin artış gözlemlendi. Söz konusu bu değişikliklerin yanı sıra bu grupta yaygın ödem ve az miktarda sinüzoidal hiperemiye rastlandı.



**Resim 4.3.** II. grupta yer alan bir fare karaciğerinde hidropik dejenerasyon(ok), nekroz(N), Kupffer hücrelerinde artış(ok başı) ve ödem. (HxEx370)

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer dokusu ile ilgili toksisite çalışmaları birçok araştırmacı tarafından açık şekilde ortaya konmuştur ve belirli dozlardan sonra karaciğer dokusunda hasarlar meydana geldiği belirtilmiştir. Selmanoğlu ve ark.'nın (2001), Karbendazim ile ilgili yaptığı çalışmalarda kullanılan ratlardan alınan karaciğer örneklerinde gözlenen histopatolojik incelemeler neticesinde karaciğerde kan toplanması, sinozoidlerde genişleme, Kupffer hücrelerinin sayısında artış ve karaciğerin hidropik dejenerasyonunun gözleendiğini [57], Selmanoğlu ve Akay T'nin (2000), pestisitlerin karaciğere etkilerini gözlemek amacıyla yapmış olduğu çalışmada mononükleer hücre filtrasyonu, hepatoselüler hasar, hidropik dejenerasyon, [58], Ersan ve ark.'nın (2008) yaptığı çalışmada kadmiyum bileşiklerine bağlı olarak fare karaciğer dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu ve kupffer hücrelerinde artış olduğunu [59], yine Ersan ve ark. (2008) kobalt uygulamasının farelerin karaciğer dokusunda Vena centralislerde yoğun hiperemi, hepatositlerde şişme, kupffer hücrelerinin sayılarında artış ve hepatic kordonlarda bozulmalara neden olduğunun tespit edildiğini bildirmişlerdir [60].

Farina ve ark. (2005) çalışmalarındaki histolojik bulgularda fibroz ve nekrozun demir birikiminde göze çarpan iki önemli sonuç olduğunu bildirmişlerdir [61]. Yüksek doz demirin de, genellikle parankimal dokularda, retikulo-endotelyal sistemin makrofajlarında ve en belirgin olarak da karaciğerde toplandığı bildirilmektedir. [40].

Junge ve ark.'nın (2001) Lindan maddesi ve demir ile ilgili yaptığı çalışmada, Lindan verilmiş farelerde periportal alanlar ve bazı hepatic hücrelerde asidofilik hepatositler ve nükleer piknosis gözleendi, oysa demir yüklemesinin orta derece hiperplasia ile Kupffer hücrelerinin hipertrofisi ve hücre geçirgenliğinde orta derecede tahribi ile sonuçlandı [62].

Elseweidy ve Abd El-Baky'nin (2008), rat beyinde yüklenen demire bağlı olarak nörodejeneratif bozuklukları inceledikleri çalışmada, demir artışının hücre hasarı yanında süperoksit anyonları hidrojen peroksit hidroksil anyonları ve reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olduğu belirtilmiştir. Demir seviyesinin artışı, dopamin

oksidasyonu ile sonraki kinon formasyonunun hızlanmasına neden olduğu gözlenmiştir [63]. Ke ve Qian'nin (2003) yaptığı çalışmada ise, beyinde yüksek demir konsantrasyonu ve demir metabolizması ile ilgili genlerin mutasyonu sonucu, demirin yanlış regüle edilmesine ve bu durumun Alzhemier, Parkinson ve Huntington ile Hallervorden-Spatz sendromu gibi nörodejeneratif hastalıklara yol açtığı gözlenmiştir [64].

Mevcut araştırmada da histolojik olarak baktığımız preparasyonlarda karaciğerde, fokal nekroz alanları, bazı hepatositlerde büyüme, hepatositlerde piknotik görünüm ve Vena centralis etrafındaki epitel hücrelerinin kaybolmaya başladığı, bu dejenerasyonların şiddetinin doz artışıyla orantılı olarak arttığı tespit edilmiş olup elde edilen bu veriler, karaciğer dokusuyla ilgili olarak yapılan diğer toksisite çalışmalarıyla uygunluk göstermektedir.

Silva ve ark.'nın (2008) yaptığı çalışmada, hepatic dokunun histolojik yapısında yüksek yağ oranlı beslenmeyle aşırı miktarda yüklenmiş demirin etkisi, lipid ve glisemik serum durumu ile oksidatif hasar ve strese sebep olan faktörler incelenmiştir. Demir artışının lipid metabolizması ve glikoz dengesini değiştirdiği, kolesterolü etkilemediğini ama serum trisilgliserol seviyesini artırdığı tespit edilmiştir [65]. Kudo ve ark.'nın (2008) yaptığı çalışmada ise, yüklenen demirin vücut büyümesini azalttığı, karaciğer ve dalağın ağırlığını ise artırdığı belirtilmiştir [66].

Membran lipidleri ve proteinleri demire bağlı peroksidatif hasara aşırı duyarlılık gösterir. Yüksek doz demir verilen sıçan hepatositlerinde demirin mitokondrielerde intrakristal depolandığı, matriks boşluğunda amorf yoğunluklu yapıların biriktiği ve mitokondriyumlarda şişme olduğu bildirilmiştir [40]. Lipid peroksidasyonu mitokondriyumlardaki hasar aynı zamanda kreps döngüsü enzimleri üzerinde de gerçekleşir. Kronik demir yüklenmesinde dokularda büyük miktarda hemosiderin depolanır. Çoğu hücrelerin hemosiderini lizozomlarda bulunur. Lizozomal membranların haraplanması hidrolitik enzimlerin hücre içine salınmasına neden olur ve sonuç olarak hücre ölür. Lizozomal hemosiderin, demir toksisitesinden doğrudan sorumlu değildir. Yüksek doz demirin zararlı etkileri, öncelikle oksijen radikallerinin



retiminde başlıca kaynak ürün olmasıyla ilgili olabileceği belirtilmektedir [40]. Lipid peroksidasyonunun artması hem akut hem de kronik demir toksisitesinin önemli bir özelliğidir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit konsantrasyonlarının yükselmesi olayın önemli bir göstergesidir [67]. Demir yüklemesi kısa süreli bir uygulama da olsa, aşırı konsantrasyonlarda lipid peroksidasyonunun arttığı kanıtlanmıştır [40]. Mevcut araştırmada da karaciğer dokusunda uygulanan demir dozuna bağlı olarak nekroz ve dejenerasyonlar saptanmıştır. Karaciğer dokusunda oluşan bu hasarın demire bağlı olarak oluşan serbest oksijen radikallerinden kaynaklandığı düşünülmektedir [40]. Bhasin ve ark. (2003) yapmış oldukları çalışmada demirin oksidatif stresi artırıcı rol oynadığını ve vücuttaki demir artışının kanser gelişim riskini artırdığına belirtmektedir [68].

Huang'nin (2003) yüklenen demirin insanda kanser riskini incelediği çalışmasında, demirin kolorektal ve karaciğer kanseri başta olarak birçok kanserin oluşumunda etkili olduğu tespit edilmiştir. Demirin kanserojen etkisinde, oksidatif strese neden olması ve pH'a etkisi, sitokinlerin bozulması ve demir yüklü hipoksiya işaretlerinin önemli olduğu gözlenmiştir [69].

Sonuç olarak; Fe esansiyel bir madde olmasına rağmen 75 mg/kg ve 150 mg/kg miktarında vcudaya alınmasına bağlı olarak karaciğerde dejenerasyon, nekroz, kupffer hücrelerinde artış, dem ve hiperemi gibi olumsuz etkiler yaptığı gözlendi.

## 6. KAYNAKLAR

1. Noyan, A., “Fizyoloji Ders Kitabı” ISBN:975-7746-10-X, Meteksan Anonim Şirketi, Ankara, s882-s883 (1996).
2. Jungueria, C. L., Carneiro, J., Kelley, R.O., “Basic Histology”, Çeviri : Aytekin, Y., Solakoğlu, S., Ahıskalı, B., Barış Kitabevi, İstanbul, s317-s322 (1998).
3. Solomon, E.P., “İnsan Anatomisi Ve Fizyolojisine Giriş”, Çeviri: Süzen, L. B., Birol Basın Yayın Dağıtım Ve Ticaret Ltd. Şti. 2. Baskı, İstanbul. s218–s222 (1999).
4. Karagöz, E., “Özel Histoloji”, Süleyman Demirel Üniversitesi Yayınları, Isparta, s95- s102 (2001).
5. Erbenği, T., “Histoloji 2”, Beta Basım Yayın A.Ş., 1. Baskı, İstanbul, s98- s101 (1985).
6. Petorak, İ., “Medikal Embriyoloji”, Osman Aykaç Matbaası, İstanbul, s200- s202 (1984).
7. Sadler, T.W., “Langman’s Medikal Embriyoloji”, Çeviri: Başaklar, A. Can. Palme Yayın Dağıtım Ltd. Şti., 7. Baskı, Ankara. s242- s244 (1996).
8. Özbek, N. Y., “Demir Eksikliği Anemisinde Demir Sülfat Ve Demir Hidroksi Polimaltoz Tedavilerinin Karşılaştırılması”, Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, s1, s12- s13 (1991).
9. Kalaycıoğlu, L., Serpek, B., Nizamlıoğlu, M., Başpınar, N., Tiftik, M. A., “Biyokimya”, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, s50-s51 (2000).

10. Demirsoy, A., “Yaşamın Temel Kuralları Genel Biyoloji/Genel Zooloji”, ISBN:975-7746-02-9, Meteksan A.Ş., Ankara, s64 (1998).
11. Kiziroğlu, İ., “Genel Biyoloji Canlılar Bilimi”, Birlik Matbaası, Ankara, s182 (2004).
12. Demir R., “Histoloji Ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş”, ISBN:9944-341-02-9, Palme Yayınları, Ankara, s459 (2006).
13. Kuyucu, Y., “Sindirim Sistemi Anatomisi”, Erzurum, s41-s45 (1980).
14. Dursun, N., “Veteriner Anatomi II”, S. Ü. Veteriner Fakültesi, Medisan Yayın Serisi No: 12, 1. Baskı, Ankara, s63- s69 (1994).
15. Şeftalioğlu A., “Genel&Özel İnsan Embriyolojisi”, Ankara, s309 (2003).
16. Ünal G., “Hayvan Embriyolojisi”, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, s119-s120 (2007).
17. Başaklar, C., “Medikal Embriyoloji”, 6. Baskı, Ankara, s230– s231 (1993).
18. Fawcett, D. W., Ronald, J. P., “Concise Histology”, Second Edition, Newyork, s679- s680 (2002).
19. “Difiore’s Atlas Of Histology”: 10<sup>th</sup> Edition.
20. Demirsoy, A., “Yaşamın Temel Kuralları Genel Biyoloji”, 7. Baskı, Ankara, s91-s93 (1996).
21. Hatiboğlu, T. M., “Anatomi Ve Fiziyooloji”, Hatiboğlu Yayınları. 7. Baskı, Ankara, s173–s175 (1989).
22. Cotton, F. A. et al, “Advanced Inorganic Chemistry”, Wiley- Interscience Publication John Wiley&Sons, İnc.,s775.
23. Patnaik, P., “Handbook Of Inorganic Chemicals”, Mcgraw-Hill, s410-s411.

24. Uchiyama, A., et al, "Translocation Of Iron From Lysosomes Into Mitochondria Is A Key Event During Oxidative Stress-Induced Hepatocellular Injury", *Hepatology* 48(5):1644-1654 (2008).
25. Beutler, E., "Iron Storage Disease: Facts, Fiction And Progress", *Blood Cells Mol Dis*, 39: 140-147 (2007).
26. Karihtala, P., Soini, Y., "Reactive Oxygen Species And Antioxidant Mechanisms In Human Tissues And Their Relation To Malignancies", *Apmis*, 115: 81-87 (2007).
27. Fairbanks, V., Fahey, J., Beutler, E., "Clinical Disorders Of Iron Metabolism", 2nd Ed. Grune And Stratton, New York, Pp.: 213-219 (1971).
28. Brittenham, G., "Disorders Of Iron Metabolism: Iron Deficiency And Overload. Inhematology", Basic Principles And Practice 3 Nd Ed. In: Hoffman, Benz. E., Shattil, S., Furie, B., Cohen, H., Silberstein, L., Mcglave, P., (Eds). New York Churchill Livingstone, Pp.: 397-401 (2000).
29. Cüre, E., "Ratlarda Demir Yüklenmesi İle Oluşturulan Oksidatif Stresin Önlenmesinde Kafeik Asit Fenetil Ester'in Etkinliğinin Araştırılması", İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007).
30. Nairz, M., Weiss, G., "Molecular And Clinical Aspects Of Iron Homeostasis: From Anemia To Hemochromatosis", *Wien Klin Wochenschr*, 118: 442-462(2006).
31. Philippe, M., et al, "Role Of Iron In Hepatic Fibrosis: Onepiece In The Puzzle", *World J Gastroenterol*, 13: 4746-4754 (2007).
32. Okada, S., "Iron-induced tissue damage and cancer: the role of reactive oxygen species-free radicals", *Pathol Int* 46, 311-332 (1996).
33. Gilberto, L.P.A., et al, "Protective effects of *Mangifera indica* L extract (Vimang), and its major component mangiferin, on iron-induced oxidative damage to rat serum and liver", *Pharmacological Research* 57 79-86 (2008).

34. Whittaker, P., et al, "Acute Toxicity Of Carbonyl Iron And Sodium Iron EDTA Compared With Ferrous Sulfate In Young Rats", *Regulatory Toxicology And Pharmacology* 36, 280-286 (2002).
35. [http://www.Coogee.Com.Au/MSDS/MSDS\\_Fersulphhept.Pdf](http://www.Coogee.Com.Au/MSDS/MSDS_Fersulphhept.Pdf) (Erişim tarihi: 10.11.2008)
36. Salonen, J.T., "Body Iron Stores, Lipid Peroxidation And Coronary Heart Disease. Iron Nutrition In Health And Disease", Chapter 29, John Libbey & Company Ltd., s297- s301 (1996).
37. Seymen, H.O., vd, "Effect Of Iron Overloading On The Tissue Levels Of Iron", *Cerrahpaşa J Med*, 30:207-213, (1999).
38. Gupta, R., et al, "Role Of Iron And Iron Chelation Therapy In Oxygen Free Radical Mediated Tissue Injury In An Ascending Mouse Model Of Chronic Pylonephritis", *Comp. Hnmun. Microbiol. Infect. Dis.* Vol. 20, No. 4, Pp. 299-307 (1997).
39. <http://Www.Talasemi.Org/Pdf/Tani/Cansintedavi-17.Pdf> (Erişim tarihi: 06.06.2009)
40. Hershko, C., "Mechanism of iron toxicity and its possible role in red cell membrane damage", *Sem Hematol* 26: 277-285 (1989).
41. Moore, M, et al, "No Association Between Serum Ferritin And Asymptomatic Carotid Atherosclerosis", *Am J Epidemiol*, 141: 719-723 (1995).
42. Witztum, J.L., "The Oxidation Hypothesis Of Atherosclerosis", *Lancet*, 344:793-795 (1994).
43. Steinberg, D., et al, "Antioxidants In The Prevention Of Human Atherosclerosis", *Circulation* 85: 2338-2343 (1992).

44. Asare, G.A., et al, "Hepatocellular Carcinoma Caused By Iron Overload: A Possible Mechanism Of Direct Hepatocarcinogenicity", *Toxicology*, 15;219(1-3):41-52 (2006).
45. Morel, I., et al, "Comparison Of Oxidative Damage Of DNA And Lipids In Normal And Tumor Rat Hepatocyte Cultures Treated With Ferric Nitrilotriacetate", *Cancer Letters* 28;119(1):31-36 (1997).
46. Lou LX, Geng B, Chen Y , Yu F, Zhao J, Tang CS, Endoplasmic Reticulum Stress Involved In Heart And Liver Injury In Iron-Loaded Rats. *Clinical And Experimental Pharmacology&Physiology*, 2009 Jul;36(7):612 (2009).
47. Deugnier, Y., "Iron and liver cancer", *Alcohol* 30 145-150 (2003).
48. Lefkowitz, J.H., "Recent developments in liver pathology", Department of Pathology, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York, (2009).
49. Rodrigues, P.N.S., et al, "Dual function of fish hepcidin: Response to experimental iron overload and bacterial infection in sea bass (*Dicentrarchus labrax*)", *Developmental and Comparative Immunology* 30 1156-1167 (2006).
50. Young, W.K., et al, "Efficacy of sauchinone as a novel AMPK-activating lignan for preventing iron-induced oxidative stress and liver injury", *Free Radical Biology & Medicine* 47 1082-1092 (2009).
51. Beck, M. A., et al, "Benign coxsackievirus damages heart muscle in iron-loaded vitamin E-deficient mice", *Free Radical Biology & Medicine* 38 112-116 (2005).
52. Parkers, J.G., Templeton D.M., "Modulation Of Stellate Cell Proliferation And Gene Expression By Rat Hepatocytes: Effect Of Toxic Iron Overload", *Toxicology Letters*, 30;144(2):225-233 (2003).

53. Dzikate, V., et al, "Regulatory Effects Of Tumor Necrosis Factor-Alpha And Interleukin-6 On HAMP Expression In Iron Loaded Rat Hepatocytes", *Journal Of Hepatology*, 44(3):544-551 (2006).
54. Iancu, C. T., et al, "Ultrastructural sequences during fiver iron overload in genetic hemochromatosis", *Journal of Hepatology* 27 628-638 (1997).
55. Zhou, Y. M., et al, "Oxidative stress and NFkB activation in the lungs of rats: a synergistic interaction between soot and iron particles", *Toxicology and Applied Pharmacology* 190 157-169 (2003).
56. Hübscher, S.G., "Role of liver biopsy in disorders of iron metabolism", *Diagnostic Histopathology* 14:12 577-585 (2008).
57. Selmanoğlu, G., vd, "Carbendazim-İnduced Haematological, Biochemical And Histopathological Changes To The Liver And Kidney Of Male Rats", *Human&Experimental Toxicology*, 20:625-630 (2001).
58. Selmanoğlu, G. ve Akay, T., "Histopathological Effects Of The Pesticide Combinations On Liver, Kidney And Testis Of Male Albino Rats", *Pesticidi\*Pesticidies* 15 253-262 (2000).
59. Ersan, Y., vd, "Effects Of Cadmium Compounds (Cadmium Para Hydroxybenzoate And Cadmium Chloride) On The Liver Of Mature Mice", *Turk J Zool* 32 115-119 (2008).
60. Ersan, Y., vd, "Kobalt(II) P-Hidroksibenzoat'ın Dietilnikotinamid Kompleksinin Ergin Fare *Mus Musculus* Var. *Albinos* Karaciğeri Üzerine Histopatolojik Etkileri", *Kafkas Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 1(1): 1-4 (2008).
61. Farina, L.L., et al, "Iron Storage Disease In Captive Egyptian Fruit Bats (*Rousettus Aegyptiacus*): Relationship Of Blood Iron Parameters To Hepatic Iron Concentrations And Hepatic Histopathology", *Journal Of Zoo And Wildlife Medicine*, 36(2):212-221 (2005).

62. Junge, B., et al, "Effects Of Iron Overload And Lindane Intoxication In Relation To Oxidative Stress, Kupffer Cell Function, And Liver Injury In The Rat", *Toxicology And Applied Pharmacology* 1;170(1):23-28 (2001).
63. Elseweidy, M.M., Abd El-Baky, A.E., "Effect Of Dietary Iron Overload In Rat Brain: Oxidative Stress, Neurotransmitter Level And Serum Metal Ion In Relation To Neurodegenerative Disorders", *Indian Journal Of Experimental Biology*, 46(12):855-858 (2008).
64. Ke, Y., Qian, Z.M., "Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders", *Lancet Neurology* 2: 246-253 (2003).
65. Silva, M., et al, "Iron Overload Alters Glucose Homeostasis, Causes Liver Steatosis, And Increases Serum Triacylglycerols In Rats", *Nutrition Research (New York, N.Y.)* 28(6):391-398 (2008).
66. Kudo, H., et al, "Effects Of Colloidal Iron Overload On Renal And Hepatic Siderosis And The Femur In Male Rats", *Toxicology*, 18;246(2-3):143-147 (2008).
67. Seymen, O., vd, "Lipid Peroxidation In Experimental Hyperthyroidism: Effects Of Iron Supplementation", *Med Sci Res* 23: 695-696 (1995).
68. Bhasin, G., et al, "Progressive Iron Overload Enhances Chemically Mediated Tumor Promotion In Murine Skin", *Archives Of Biochemistry And Biophysics* 409 262-273 (2003).
69. Huang, X., "Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal", *Mutation Research* 533 153-171 (2003).



## 7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Elif KUÇLU

Doğum Yeri: Divriği-SIVAS

Doğum Tarihi: 11.03.1981

Medeni Hali: Bekâr

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise: Kars Cumhuriyet Süper Lisesi–1999

Lisans: Balıkesir Üniversitesi Necatibey Eğitim Fakültesi–2005

Yüksek Lisans: Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Halen devam etmektedir.)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Yayımları (SCI ve diğer)

Diğer konular