



**KARACİĞER VE BÖBREK DOKUSU ÜZERİNDE
PENDİMETALİNİN ETKİLERİNİN FARELERDE
HİSTOLOJİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

Nurdan Tuğba DAŞDEMİR

**2020
YÜKSEK LİSANS
ANATOMİ**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Yusuf ERSAN**

**KARACIĞER VE BÖBREK DOKUSU ÜZERİNDE PENDİMETALİNİN
ETKİLERİNİN FARELERDE HİSTOLOJİK YÖNTEMLERLE
İNCELENMESİ**

Nurdan Tuğba DAĞDEMİR

**T.C.
Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anatomi Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Yusuf ERSAN**

**KARABÜK
EYLÜL 2020**

Nurdan Tuğba DAŞDEMİR tarafından hazırlanan “KARACİĞER VE BÖBREK DOKUSU ÜZERİNDE PENDİMETALİNİN ETKİLERİNİN FARELERDE HİSTOLOJİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf ERSAN
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği ile Anatomi Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 24/09/2020

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)	İmzası
Başkan : Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL (AİBÜ)
Üye : Dr. Öğr. Üyesi Yusuf ERSAN (KBÜ)
Üye : Doç. Dr. Zülal ÖNER (KBÜ)

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, yüksek lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Hasan SOLMAZ
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
BEYAN	viii
TEŞEKKÜR.....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Pestisitler	4
2.2. Pendimethalin	9
2.2.1. Ticari İsimleri	9
2.2.2. Kimyasal Formülü	9
2.2.3. Fiziksel Özellikleri	9
2.2.4. Kullanım Alanları.....	10
2.2.5. Pendimetalin Tanıtım.....	11
2.2.6. Epidemiyolojik Veriler	11
2.2.7. Akut Toksik Etkiler	12
2.2.8. Kronik Toksik Etkiler	12
2.2.9. Genotoksik Etkiler	12
2.2.10. Reprodüktif Etkiler	12
2.3. Vitaminler	13

	<u>Sayfa</u>
2.3.1. A Vitamini	13
2.3.2. C Vitamini	13
2.4.1. Karaciğer Anatomisi	14
2.4.2. Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi.....	16
2.4.3. Karaciğer Fizyolojisi	16
2.4.4. Karaciğer Histolojisi.....	18
2.5. Böbrekler.....	20
2.5.1. Böbrek Anatomisi	20
2.5.2. Böbrek Histolojisi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Araştırmanın Tipi ve Etik Yönü	27
3.2. Deney Hayvanları.....	27
3.3. Çalışma Planı ve Grupları.....	27
3.4. Doku Alımı ve Histolojik İnceleme	28
3.4.1. Doku Takibi.....	28
3.4.2. Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi.....	29
4. BULGULAR.....	31
4.1. Makroskobik Bulgular	31
4.2. Mikroskobik Bulgular.....	32
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER.....	57
Ek 1. ETİK KURUL ONAY YAZISI.....	57

8. ÖZGEÇMİŞ 58

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Pendimetalinin kimyasal yapısı	9
Şekil 2. Karaciğerin visseral yüz görünümü	15
Şekil 3. Normal karaciğerin üç boyutlu görünümü.....	19
Şekil 4. Böbrek cisimciği.....	23

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. 2006-2008 Türkiye'de en çok tüketilen herbisit.....	11
Tablo 2. Histolojik doku takibi.....	29
Tablo 3. HE boyama prosedürü.....	30

BEYAN

Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına göre hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içerisinde yer alan tüm bilgi ve belgeleri akademik kurallara uygun şekilde elde ettiğimi,
- Elde ettiğim tüm bilgi ve sonuçları etik kurallara uygun şekilde sunduğumu,
- Yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun şekilde atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum tüm eserleri kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan bilgi ve verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya farklı bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

Tarih

Nurdan Tuğba
DAŞDEMİR

İmza

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin ve tez çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen ve tecrübeleri ile beni aydınlatan, yol gösteren çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Yusuf ERSAN'a.

Değerli bilgilerinden faydalandığım Anatomi Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Zülal ÖNER'e, laboratuar çalışmalarımındaki desteğinden dolayı Araştırma Görevlisi Yusuf SEÇGİN'e.

Her daim varlıklarını ve desteklerini yanımda hissettiğim annem ve babama, çalışmalarım boyunca yaşlarına rağmen göstermiş oldukları büyük bir anlayış ve olgunlukla motivasyonumu artıran ve hayatımı anlamlandıran en değerli varlıklarım çocuklarım Ayşe, Alanur ve İsmail'e.

Tez çalışmamı 2069 no'lu proje kodu ile destekleyen Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

KISALTMALAR

AB	: Avrupa BİRLİĞİ
DDT	: Dikloro Difenol Trikloroethan
EPA	: Environmental Protection Agency (Çevre Koruma Örgütü)
CAT	: Katalaz
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon S Transferaz
H&E	: Hemotoksilen & Eosin
lig.	: Ligamentum
µm	: Mikrometre
nm	: Nanometre
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
PND	: Pendimethalin
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
WHO	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

Karaciğer ve Böbrek Dokusu Üzerinde Pendimetalinin Etkilerinin Farelerde Histolojik Yöntemlerle İncelenmesi

Günümüz modern tarımının vazgeçilmezi olan pestisitler üretimi ve verimi artırmak için yaygın olarak kullanılırlar. Üretim ve verim açısından birçok fayda sağlayan pestisitler aynı zamanda insan sağlığına zarar verebilen toksik maddeler de olabilmektedir. Bu yapılan çalışmada da bir pestisit çeşidi olan pendimetalinin (PND) farenin karaciğer ve böbrek dokusu üzerindeki etkileri histopatolojik yöntemlerle incelendi. Çalışmamızda toplam 30 adet fare kullanıldı. Kontrol grubunda 6 adet fare, diğer gruplarda 6 adet fare olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Gruplardan biri kontrol grubu olarak ayrıldı. Kontrol grubuna hiçbir uygulama yapılmadı. I. gruba 0.1 mg/l PND, II. gruba 0.2 mg/l PND çalışmamızın 1. ve 3. günlerinde intraperitoneal yolla verildi. III. gruba 0.1 mg/l PND intraperitoneal yolla 0.1 mg/l A ve C vitamini oral yolla, IV. gruba 0.2 mg/l PND intraperitoneal yolla 0.1 mg/l A ve C vitamini oral yolla çalışmamızın 1. ve 3. günlerinde verildi. Çalışmamızın 4. gününde deney hayvanları genel anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Farenin karaciğer ve böbrek dokusu histopatolojik olarak ışık mikroskopunda değerlendirilmek üzere alındı. Çalışmamızda I. deney grubunun karaciğer dokusunda sinuzoidal genişleme ve vasküler konjesyon, böbrek dokusunda ise tübüler dilatasyon ve intertübüler vasküler konjesyon izlendi. Ayrıca her iki dokuda da nekrotik alanlar gözlemlendi. II. deney grubunda ise doz artışına bağlı olarak histopatolojik bulgular I. deney grubuna göre daha belirgindi. Ek olarak karaciğer dokusunda piknotik çekirdek ve kuppfer hücre sayısında artış, böbrek dokusunda ise tübüllerde hücrelerin kaybolduğu ve bozulan alanlar görüldü. I. deney grubuyla eşit dozda PND ve ekstra olarak A ve C vitamini verilen III. deney grubunda ise histopatolojik bulgular I. gruba benzerdi. Aynı şekilde IV. deney grubuna da II. grup ile eşit dozda PND ve ekstra A ve C vitamini verildi. Histopatolojik bulgular yine II. gruba benzerdi. III. ve IV. deney grubunda A

ve C vitaminin antioksidan ve iyileştirici etkisi bakımından küçük değişiklikler görölse de olumlu yönde büyük farklılıklar oluşturmadı. Bu durum da A ve C vitaminin sadece iki kez düşük dozlarda verilmiş olmasına bağlandı. Sonuç olarak elde ettiğimiz bulgular PND'nin fare karaciğer ve böbrek histolojisini olumsuz yönde etkilediğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Fare, karaciğer, böbrek, pendimetalin, histopaloji, A vitamini, C vitamini.

SUMMARY

Histological Examination of the Effects of Pendimethalin On Liver and Kidney Tissue in Mice.

Pesticides, which are indispensable in today's modern agriculture, are widely used to increase production and yield. Pesticides, which provide many benefits in terms of production and efficiency, can also be toxic substances that can harm human health. In this study, the effects of pendimethalin (PND), a pesticide type, on the liver and kidney tissues of mice were examined by histopathological methods. A total of 30 mice were used in our study. 6 mice in the control group and 6 mice in the other groups were divided into 5 groups. One of the groups was separated as a control group. No application was made to the control group. 0.1 mg / l PND to the I. group and 0.2 mg / l PND to the II. group was given intraperitoneally on the 1st and 3rd days of our study. Group III received 0.1 mg / l PND intraperitoneally, 0.1 mg / l vitamin A and vitamin C orally, and group IV received 0.2 mg / l PND intraperitoneally, 0.1 mg / l A and vitamin C orally on the 1st and 3rd days of our study. On the 4th day of our study, experimental animals were sacrificed under general anesthesia by cervical dislocation method. The liver and kidney tissue of the mouse was taken histopathologically for evaluation under a light microscope. In our study, sinusoidal enlargement and vascular congestion were observed in the liver tissue of the first experimental group, and tubular dilatation and intertubular vascular congestion in the kidney tissue. In addition, necrotic areas were observed in both tissues. II. In the experimental group, histopathological findings were more pronounced compared to the I. experimental group, depending on the dose increase. In addition, there was an increase in the number of pycnotic nuclei and kuppfer cells in the liver tissue, and areas in which cells disappeared and deteriorated in the tubules in the kidney tissue. Equal dose of PND with I. experimental group and extra vitamin A and C given III. In the experimental group, histopathological findings were similar to group I. Likewise IV. In the experimental group, II. equal doses of

PND and extra vitamins A and C were given to the group. Histopathological findings again II. was similar with the group. III. and IV. Although small changes were observed in the experimental group in terms of antioxidant and curative effects of vitamins A and C, they did not create large positive differences. This was attributed to the fact that vitamin A and C were only given twice in low doses. Our results showed that PND negatively affected mouse liver and kidney histology.

Keywords: Mouse, liver, kidney, pendimetalin, histopathology, vitamin A, vitamin C.

1. GİRİŞ

Pestisit doğada bulunan zararlı organizmaları kontrol altına almak ya da yok etmek amacıyla kullanılan kimyasal karışımların genel adıdır. Genel olarak tarımsal faaliyetlerden elde edilecek verimi artırmak için kullanılan pestisitler kısa sürede etkisini gösteren ve uygulaması kolay olan bir kimyasal mücadele yöntemidir. Dolayısıyla da yaygın kullanımı mevcuttur. Dünya nüfusunun hızlı bir artış göstermesi sonucu tarım alanlarında kentleşme faaliyetlerinin artması ürünlerden alınacak verimin maksimum düzeyde olmasını gerektirmektedir. Buda pestisitlerin kullanımını neredeyse zorunlu hale getirmiştir. Dolayısıyla tarım ilaçları tüm dünyada kullanımları elzem olan maddeler olarak kabul edilmektedirler [1].

Sebze ve meyvelerin üretiminde yüksek verim alabilmek ve daha kaliteli ürün elde etmek için kullanılan pestisitler bilinçsizce ve yanlış yöntemlerle uygulandığında insan, hayvan ve çevre sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Pestisitlere uzun vadeli ya da düşük dozajlarda belirli bir süre maruz kaldığı durumlarda kronik toksisite oluşmaktadır. Karsinojenite, mutajenite, teratojenite, onkojenite, karaciğer hasarı, üreme bozuklukları, sinirsel hasar ve alerjik semptomlar kronik etkilerin sonucu oluşan defektler olarak sıralanabilir [2].

Kullanım alanına göre sınıflara ayrılan pestisit türlerinden herbisit sınıfına dahil olan pendimetalin (PND) bir dinitroanilin grubu üyesidir. Sıklıkla soğan sarımsak patates havuç gibi ürünler yetiştirilirken ortaya çıkan geniş yapraklı, yabancı ve istenmeyen ot türlerini kontrol etmek için kullanılır. Yapılan çalışmalarda PND su kaynaklarını kirleten bir madde olarak tespit edilmiştir [3-6]. Ayrıca su kaynaklarının yanı sıra hava ve toprağı da olumsuz yönde etkilemektedir [7]. Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Örgütü (EPA) PND'yi muhtemel insan karsinogeni olarak sınıflandırmıştır [8]. Bir diğer çalışmada PND maruziyetinin tümör gelişimini indükleyebileceğı sonucuna varılmıştır [9]. Bazı tarım sağlığı çalışma heyetlerince

yapılan araştırmalar neticesinde artmış kanser insidansı PND maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur [10-12].

PND bileşiğinin endokrin sisteminin işleyişinde sorunlar oluşturabilme potansiyeli mevcuttur [13]. Ancak tek başına kullanılan kimyasalların seviyeleri endokrin sistem üzerinde olumsuz etki oluşturmayacak kadar dūřukken vücutta bulunan farklı kimyasallar birleşerek endokrin sistem üzerinde kritik seviyeye ulaşabilirler. En cok maruz kalınan 8 çeşit pestisit kombinasyonunun kriptorşidizmin oluşması arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir [14].

Günümüz modern tarımında tamamen vazgeçmenin mümkün olmadığı pestisitler doğru tekniklerle bilinçli olarak uygulandıkları takdirde zararlı etkilerini en az seviyeye indirmek mümkün olabilmektedir [15]. Pestisitlerin hedef olmayan organizmaları üzerinde oluşturabileceği toksik etkiler ve doğal kaynaklar üzerinde bırakacağı olumsuz etkiler nedeniyle daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmeleri yönünde bir ihtiyaç söz konusu olmaktadır [16, 17].

Pestisit toksisitesinin belirlenmesi canlıların belirli toksik maddelere karşı hassasiyetini bilmek, organlara vereceği zararı tespit etmek, fizyolojik ve biyokimyasal bozuklukların ortaya çıkabilme ihtimalini değerlendirebilmek açasından önemlidir [18]. Pestisitler oksidatif stres oluşumuna neden olan reaktif oksijen türlerini (ROS) oluşturabilir ve antioksidanlarda değişime yol açaabilirler [19, 20]. Ayrıca toksik madde olan herbisitlerin hücre membranına verdiği zarara bağlı olarak hücre zedelenmesi ve ölümü gerçekleşebilir [21].

İnsanlar pestisitlere dolaylı yollardan maruz kalmaktadır. Tarım alanında kullanılan pestisitler insanları tükettikleri tarımsal ürünlerle etkilemektedir. PND etken maddeli tarımsal ilacın patates soğan sarımsak ve havuç gibi ürünlerin üretiminde kullanılması ve bu ürünlerinde A ve C vitaminlerinden zengin olması bu pestisitlerin oluşturabileceği etkileri ne yönde ve nasıl etkileyeceği sorusunu akıllara getirmektedir.

Tatlı su balıklarının karaciğer ve böbrekleri üzerinde PND maruziyeti ile ilgili araştırmalar yapılmış ve histopatolojik değişiklikler saptanmıştır [18]. Gerekli literatür incelemesi yapıldığında PND toksisitesine karşı A ve C vitaminin farelerin karaciğer ve böbrek dokusu üzerindeki koruyucu etkisinin araştırılmadığı ve bu alanda yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu görölmektedir. Bu araştırmada ihtiyaça yönelik incelemeler yapmak ve literatüre özgün bir eser kazandırmak hedeflenmiştir. PND'nin oluşturduğu hasarı tespit etmek ve oluşan hasar tedavi etmede A ve C vitaminin etkisini görebilmek için fare karaciğer ve böbrek dokuları histopatolojik olarak incelenmiştir. Böylelikle PND maruziyetinin canlılarda geliştirebileceği hasarı önlemede A ve C vitaminin etkisinin olup olmayacağını tespit edebilmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pestisitler

Dünya nüfusunun hızlı bir artış göstermesi bazı sorunları da beraberinde getirmektedir. Kentleşme ve sanayileşme gibi faaliyetlerin artması doğrultusunda tarım alanlarının bu yönde kullanılması sonucu üretim miktarının azalması canlıların en temel ihtiyacı olan besin maddelerine ulaşımı zorlaştırmaktadır. Dolayısıyla da elde edilen ürün miktarını ve kalitesini artırmak için tarım zararlılarıyla mücadele çok önemli bir faktör olmuştur [22]. Tarım alanlarında verimi ve kaliteyi artırabilmek adına pestisit adı verilen kimyasallar kullanılmaya başlanmıştır [23].

Bilinen ilk pestisit Sümerlerin 4500 yıl önce kullandığı sülfür tozudur. Aynı zamanda bu yıllarda bitki zararlılarına ilişkin şekillerin çizilmesi, bu zararlıların insanların yaşamları üzerinde son derece etkili olduğunu göstermektedir. Paul Muler 1930 yılında dikloro difenol trikloroetan (DDT) geniş alanda kullanılabilceğini keşfetmiştir [24]. DDT'nin böcek öldürücü olarak kullanılması ilaç sanayindeki büyük gelişmelerin öncüsü olmuştur [25]. 1940'lı yıllara kadar zararlıların meydana getirdiği ürün kaybının dünya ortalaması %7 iken 1980'li yıllarda ürün kaybı %13'e kadar yükselmiştir [26].

Kimyasal mücadele yöntemi hızlı sonuç vermesi, ekonomik olması ve bitkileri toksin salgılayan organizmalardan koruması gibi nedenlerle en çok tercih edilen yöntemdir [27]. Hastalık, zararlı ve yabancı otlara karşı verilen zirai mücedelenin %95'lik payını pestisitler oluşturmaktadır. Pestisitlerin kullanılmadığı durumlarda ise ürünlerde %60 gibi ciddi oranlara varan verim ve kalite kayıpları söz konusu olmaktadır [28].

Dünya nüfusunun 1950'den buyana iki katından fazla olmasına karşılık kullanılan tarım alanlarının aynı kalması modern tarım tekniklerinin kullanılmasını

gerekli hale getirmiştir [29]. http://tr.wikipedia.org/wiki/Dünya_nüfusu_(Erişim tarihi: 04.07.2019) Sağlıklı kaliteli taze sebze ve meyveye ulaşmanın yolu da pestisit kullanımından geçmektedir. Yaşamı tehdit eden fungal hastalıklar ve toksinlerin neden olduğu kanserlerin önlenmesi için fungusit kullanılmaktadır [30]. Ayrıca pestisitlerin sosyal yaşama katkıları da gözardı etmemek gerekir. Sivrisinek ve karasinek mücadelesinde kullanılan insektisitlerin yanısıra demiryolları çevre düzenlemesi peyzaj gibi alanlarda da herbisitlerin kullanımı mevcuttur.

Günümüzde pestisit kullanımı gerekli hale gelmişse de yaygın, kontrolsüz ve bilinçsiz kullanımı çevre ve insan açısında olumsuz durumların ortaya çıkmasına neden olmuştur [31]. Bu sorunlar aşağıda sıralanmıştır;

- Pestisitler kanser doğum anomalileri sinir sistemi bozuklukları gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilirler.
- Pestisitler ve parçalanma ürünleri insanlara ve doğaya zarar verecek toksin maddeleri içerirler.
- Parçalanma ürünleri daha toksik bundan daha da kötüsü kalıcı olabilir.
- Bilinçsiz ve fazla tüketim çevre üzerinde olumsuz etkiler bırakır.
- Havaya karışabilenler soluduğumuz havayı kirletirler.
- Aşırı kullanım bitkiler üzerinde direnç oluşturmakta bu da sonraki uygulamaların başarısını etkilemektedir.
- Hedef alınmayan canlılar ve doğal düşmanlarda etkilenmekte bu nedenle yeni salgınlar ortaya çıkmaktadır.

EPA pestisitleri etki ettikleri zararlılara göre şu şekilde sınıflandırmıştır [32];

- **Algisit:** Göl, kanal, yüzme havuzu, su tankları gibi yerlerde alglerin yok edilmesi için kullanılır.
- **Çürüme önleyici (antifouling) maddeler:** Bot, tekne gibi suyla temas eden yüzeylerde çürümeye neden olan organizmaların kontrolünde kullanılır.
- **Antimikrobiyal ajanlar:** Bakteri ve virüs gibi mikroorganizmaları öldürmek için kullanılırlar.

- **Çekici (attractant) yemler:** Böcek veya kemirgenleri düşürmek için kullanılan özel yemlerdir.
- **Biyopestisitler:** Hayvan, bitki, bakteri ve bazı mineraller gibi doğal malzemelerden sağlanan pestisitlerdir.
- **Biyosidler:** Mikroorganizmaları öldürürler.
- **Yaprak dökücüler:** Genellikle hasat işlemini kolaylaştırmak için bir bitkinin yaprak veya yapraklarının düşmesine neden olurlar.
- **Kurutucular:** İstenmeyen bitki kısımları gibi canlı dokuların kurumasını sağlarlar.
- **Dezenfektanlar:** Cansız nesnelere üzerinde hastalık üreten mikroorganizmaları öldürür veya etkisiz hale getirirler.
- **Fungisitler:** Mantarları öldürmek için kullanılırlar.
- **Fumigantlar:** Binalar ve toraktak pestileri yok etmek için kullanılırlar.
- **Herbisitler:** İstenmeyen yabancı otları ve bitkileri etkisiz hale getirmek için kullanılırlar.
- **İnsektisitler:** Böcekleri ve diğer eklembacaklıları öldürmek için kullanılır.
- **Akarasitler:** Bitki ve hayvanlardan beslenen akarları öldürür.
- **Mikrobiyal pestisitler:** Böcekler veya diğer mikroorganizma zararlıları dahil olmak üzere zararlıları öldüren mikroorganizmalardır.
- **Yumuşakça öldürücüler:** Salyangoz ve sümüklü böcek öldürür.
- **Nematidler:** Nematodları yok ederler.
- **Ovisitler:** Böcek ve akarların yumurtalarını öldürmek için kullanılır.
- **Feromonlar :** Böceklerin çiftleşme dürtüsünü bozarlar.
- **Kovucular:** Böcekler, sivrisinekler ve kuşlar dahil zararlıları uzaklaştırırlar.
- **Rodentisitler:** Fareler ve diğer kemiricileri kontrol etmek amaçlı kullanılırlar.

En çok bilinen pestisit türleri insektisit fungisit ve herbisitlerdir [32].

İnsektisit

Böcekleri yok etmek veya kontrol etmek için kullanılan pestisit türüdür. Kimyasal insektisitlerin birçoğu hedef canlıda sinir sistemi işleyişini bozarak etkili

olurlar. Memeliler ve böceklerin çevresel sinir sisteminin birbirine benzer olması nedeniyle memeliler insektisitlerin toksik etkilerine karşı son derece duyarlıdır. Dolayısıyla hedef olamayan canlılarda akut zehirlenmelere en çok neden olan pestisit çeşidi insektisitlerdir [33]. İnsektisitler organik fosforlu (OF), kar-bamat, piretroid, organik klorlu (OK), eski ve yeni geliştirilmiş diğer insektisitler olarak sınıflandırılırlar [34].

Fungisitler

Dünya çapında bitkisel kayıpları meydana getiren birçok hastalığa neden olan mantarları etkisiz hale getirmek için kullanılan maddelere fungusit denilmektedir [33]. Tekstil, plastik, boya, zambak, ahşap, deri, oymacılık, matbaa, kozmetik, ilaç ve beton sanayisinde koruyucu amaçla kullanılmaktadırlar [35]. Fungisitlerde diğer pestisitler gibi bilinçsiz ve kontrolsüz uygulandığında çevre kirliliğine neden olmaktadır. Cıvalı fungusitler grubundan olan organik cıvalı fungusitler bu grup içerisinde insan sağlığını en olumsuz yönde etkileyen çeşididir [36].

Herbisitler

Yabani bitki örtüsünü ve istenmeyen bitki türlerini kontrol etmek amacıyla kullanılan pestisit türüne herbisit denilmektedir. Eski zamanlarda tarımda mücadele için kullanılan ilk herbisitler tuz kül maden eritme atıkları vb. gibi maddelerdir. Fakat bu maddelerin seçici etkisinin olmamasından dolayı 1896 yılında bordo bulamacı kullanılmaya başlanmıştır [33]. İlk sentezlenen fenoksi asetik asit türevi olan 2,4-diklorofenoksi asetik asit (2,4-D) 1941 yılında keşfedilmiştir [37].

Herbisitler Endüstriyel alanlarda, yol kenarı, su kanalları, çit, demiryolu ve enerji hat bölgelerinde yabani ot mücadelesinde kullanılmaktadırlar. Normal koşullarda ve gerekli normal dozlarda uygulanan herbisitlerin sadece hedef organizmayı değil diğer bitkileri de etkileyen türlerine seçici olmayan herbisitler denir [33].

Herbisit bileşikleri etki mekanizmalarına göre 26 grupta sınıflandırılmaktadır [38]. Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan 10 herbisit bileşiği etki mekanizmalarına göre aminoasit inhibitörleri, fotosentez inhibitörleri, sentetik oksin, büyüme düzenleyiciler, hücre bölünmesi inhibitörleri olarak sınıflandırılırlar [39].

“Dünya Sağlık Örgütü (WHO), pestisidleri insan sağlığına tehlikeli olma durumlarına göre sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırmada; en çok kullanılan 700 civarındaki pestisitten 33'ü 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 daha az tehlikeli grupta (Sınıf 3) yer almaktadır. 149 pestisid türü ise normal kullanımda zararlı etkisi olmayan grupta (Sınıf 4) yer almaktadır. 164 pestisid ise henüz sınıflandırmaya girmemiştir. Avrupa Birliği'nin (AB) bir araştırmasında ise 149 pestisidin çevreye zararlı olduğu belirtilmiştir” [40].

Pestisitler sağlık ve çevre üzerindeki etkilerine rağmen yaygın kullanımları nedeniyle hem toplumun hem de bilim dünyasının ilgi odağıdır [41]. Atmosferde parçacık ve gaz fazı arasında dağılan pestisitler genellikle yarı uçucu olan organik bileşiklerdir [42]. Atmosferde farklı konsantrasyon seviyelerinde bulunurlar [43-45]. Pestisitler atmosferden yağmurla tekrar toprağa ve sulara ulaşarak bu şekilde doğrudan ya da gıda yoluyla insanları ve diğer canlıları etkileyen bir kısır döngü oluştururlar [20,40,46].

Pek çok çalışmada pretroid grubu insektisitlerin oksidatif strese yol açtığı gösterilmiştir [47-50]. Piretroid uygulanmış farelerde serbest radikal üretiminde artış olmakta ve Superoksit dismutaz (SOD) ile katalazın aktivitelerinde de artış olmaktadır [50].

Pestisit grubu olan fungusitlerle yapılan bir çalışmada hamile ratların karaciğer böbrek ve kalplerindeki çinko konsantrasyonlarında önemli derecede artış tespit edilmiştir. Fetusların organlarındaki yüksek metal seviyelerinin, plasenta bariyerini kolayca geçen fungusitlerden kaynaklanabileceğini göstermektedir [51].

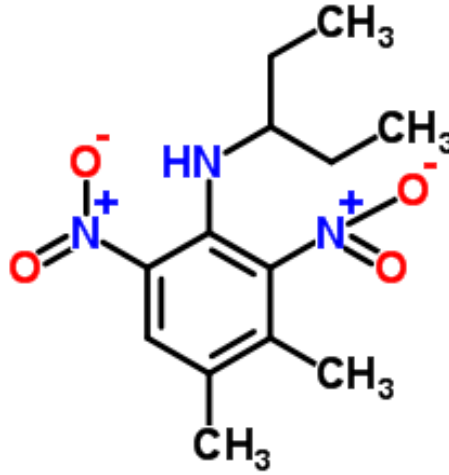
2.2. Pendimethalin

2.2.1. Ticari İsimleri

Satellite, Halts, Prowl, PRE-M, Stomp, Stealth and Pendulum, Hilpendi Impetus, Fretox 500E Herbimat 330 EC, Sorhocom, Efdal Penalin 330 EC ve Fıst 330 EC gibi isimler PND'nin ticari isimleridir.

2.2.2. Kimyasal Formülü

PND'nin kimyasal formülü (N-(1-etilpropil)-3,4-dimetil-2,6-dinitrobenzenamin) (C₁₃H₁₉N₃O₄) şeklindedir. Kimyasal yapısı şekil 1 de gösterilmiştir.



Şekil 1. Pendimetalinin kimyasal yapısı.

2.2.3. Fiziksel Özellikleri

Fiziksel Görünüm: Kristal görünümündedir.

+Kimyasal İsmi: N-(1-etilpropil)-3,4-dimetil-2,6-dinitrobenzenamin.

Molekül Ağırlığı: 281,31 gr / mol.

CAS Numarası: 40487 – 42 – 1.

Çözünürlüğü: Sadece organik solventler içinde çözünür.

Erime Noktası: 48 – 58 °C

Kaynama Noktası: 330°C

Renk: Beyaz veya gri.

Oral letal doz (LD) : 5000 mg/kg

Dermal LD50: 2000 mg/kg

Koku: Karakteristik bir kokusu vardır.

Formülasyon: Çoğunlukla emülsiyon konsantre kullanılır.

Saklama Koşulları: Serin ve kuru yerde muhafaza edilmelidir.

2.2.4. Kullanım Alanları

PND, yıllık bitkilerin ve ticari mahsullerdeki bazı geniş yapraklı yabancı otların kontrolü için yaygın olarak kullanılan bir herbisittir [52]. Tahıl, soğan, sarımsak, mısır, sorgum, pirinç, soya fasulyesi, fıstık, havuç, kereviz, bezelye, patates, pamuk, yumuşak ve sert çekirdekli meyveler, limon, marul, tütün ve domates gibi birçok ürünün kontrolünde, istenmeyen otlardaki mitoz bölünmeyi engelleyerek gelişimlerini durdurur [53]. Ayrıca sadece tarım için kullanılan alanlarda değil özel konutlarda dekoratif amaçlı yetiştirilen bitkileri korumak için de kullanılır [54].

2.2.5. Pendimetalin Tanıtım

PND istenmeyen bitki türlerini seçerek onları yok eden veya kontrol altında tutan herbisit türevi bileşiktir [55]. Bitkilerin kromozom ayrılması ve hücre duvarı oluşması için gerekli hücre bölünmesinden sorumlu adımlarını engelleyerek işlevini yerine getirir [54]. PND az toksik bir bileşiktir ve toksisite sınıflandırması Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı'na (US EPA) sınıf III olarak belirlenmiştir [55]. Genel uygulama oranına sahip PND'nin doğrudan aşırı püskürtülmesi, 0.15 m derinlikte algler, kabuklular ve balıklar için ciddi toksik konsantrasyonlara neden olabilir [56].

2006-2008 yılları arasında Türkiye'de en fazla miktarda tüketilen yedi herbisit tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. 2006-2008 Türkiye'de en çok tüketilen herbisit [57].

Herbisit	Herbisit tüketimindeki payları (%)		
	2006	2007	2008
2,4-D	32,45	29,57	24,76
Glyphosate isopropylamine	29,47	34,14	40,03
Trifluralin	16,86	12,23	12,02
Acetochlor	4,33	5,37	5,32
Molinate	2,47	-	-
Dichlofop-methyl	-	2,22	-
Pendimethalin	-	-	3,63
TOPLAM	85,58	83,53	85,49

2.2.6. Epidemiyolojik Veriler

PND'ye maruz kalmak ve akciğer kanseri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. [9] Bununla birlikte Hou ve arkadaşları (1999) artmış kanser insidansı ve PND arasında kuvvetli bir ilişki tespit edememişlerdir [11]. Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise PND'nin pankreas kanseri riskini artırdığı sonucuna varılmıştır [10].

2.2.7. Akut Toksik Etkiler

Yapılan bir çalışmada PND'e maruz kalan 17 kişi takip edilmiştir. Bu çalışma sonucunda ölüm gözlenmezken ilk 24 saat içerisinde 4 kişi metabolik asidoz, hipotansiyon ve solunum yetmezliği şikayeti ile yoğun bakıma alınmıştır. En çok görülen komplikasyon solunum yetmezliği ve bunu takiben meydana gelen hipotansiyondur. Ayrıca komplikasyon olan hastalarda mental olarakta değişiklik gösterme eğilimi görülmüştür [58].

2.2.8. Kronik Toksik Etkiler

PND'nin en hassas hedefi tiroid bulunmuştur. Yapılan çalışmada azalan tiroid hormon seviyeleri, artan tiroid uyarıcı hormon seviyeleri, tiroid hiperplazisi ve artan tiroid tümör insidansı bildirilmiştir [59]. 24 ay boyunca sıçanlarla yapılan çalışmalar sonucunda dişilerde tiroid foliküler hücre adenomunda artış görülmüş erkeklerde ise tiroid foliküler hücre adenomundaki artışın yanı sıra karsinomlarda bildirilmiştir [60]. EPA PND'yi grup C karsinojen olarak sınıflandırmıştır [8].

2.2.9. Genotoksik Etkiler

Çin hamster over hücrelerinde PND'nin etkisi yapılan comet çalışmasında değerlendirilmiş, kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti üzerinde önemli artışlara neden olduğu, dolayısıyla sitotoksikite ve Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) hasarı oluşturduğu için dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmiştir [61].

2.2.10. Reprodüktif Etkiler

Olgunlaşmamış dişi sıçanlara 3 gün boyunca oral yolla 150, 225, 300 and 600 mg/kg/gün dozlarında PND verilmiş 300 ve 600 mg/kg/gün dozlarında uterus ağırlığında küçük ama anlamlı değişimler olurken, östrojen reseptörü (ER) -alfa mRNA seviyeleri etkilenmezken ER-beta mRNA seviyelerinde artış gözlenmiştir [54].

2.3. Vitaminler

2.3.1. A Vitamini

Yağda eriyen vitaminler arasında yer alan A vitamini ısıya dayanıklıdır ve emilimi için safra asitlerine ihtiyacı vardır. Vücudu koruyucu etkisinden ve antioksidan olmasından dolayı bağışıklık sisteminin güçlenmesini sağlar. Kemik dokusunun gelişimine yardımcı olur. Dolayısıyla büyüme ve gelişmeyi destekler. A vitamini göz sağlığı için de çok önemli ve gereklidir. Özellikle de karanlıkta normal olarak görebilmeyi sağlar. Epitel doku yapımında da çok önemli rolleri vardır. Solunum sistemi, üreme sistemi ve sindirim sisteminde dokuların devamlılığını sağlayarak, vücudun işlevlerini yerine getirmesine yardımcı olur. Bitkisel kaynaklı A vitaminleri karotenoidler, hayvansal kaynaklı olanlara ise retinoller denir. Karoten formları antioksidan olarak çalışır ve vücudu yabancı maddelere karşı korurlar. Aynı zamanda yaşlanmayı da geciktirirler. A vitamini vücutta depolanabildiğinden yetersizlik belirtileri çok uzun süre alınmazsa görülür. Yetersizliğinde ise epitel doku bozulması hastalıklara karşı direncin azalması kemik dokunun gelişmemesi kaynaklı büyüme ve gelişmede gerilik gibi problemler ortaya çıkmaktadır. Bitkisel kaynaklı A vitaminin en çok bulunduğu besinler kırmızı, sarı turuncu renkli meyveler ve koyu yeşil yapraklı sebzelerdir. Bu meyve ve sebzelere örnek olarak havuç, balkabağı, portakal, kayısı, şeftali ve patates verilebilir [62].

2.3.2. C Vitamini

C vitamini suda eriyen ısıya dayanaksız ekşi tatta bir vitamindir. Işıkla rengi koyulaşan C vitaminin kolay okside olabilmesi özelliğinden dolağı hızlı tüketimi önemlidir. Bağ dokularını bir arada tutar. Vücut sağlığını tehdit edebilecek unsurlara karşı vücudu korur ve bağışıklık sistemini güçlendirir. Demir ve folik asit yapımına katkıda bulunması dolayısıyla kansızlığı önler. Antioksidan bir vitamindir. Kanserin vücutta yayılmasını ve gelişmesini önlemekte yardımcı bir vitamindir. Yetersizliğinde diş etlerinde kanama halsizlik isteksizlik ve yorgunluk görülebilir. Bağışıklık sisteminin zayıflamasından dolayı hastalıklara vücudun direnci düşebilir. Aşırı yetersizliğinde ise skorbüt hastalığı meydana gelir. Fazlası depolanamadığından

dolayı vücuttan idrarla atılır. Bu nedenle besinlerle birlikte her gün düzenli alınmalıdır. Limon, portakal, mandalina gibi turunçgiller, patates, karnabahar, yeşil biber, marul, maydanoz, asma yaprağı gibi sebzeler C vitaminin başlıca kaynaklarıdır [62].

2.4. Karaciğer

Karın boşluğunda yer alan organların ve vücuttaki bezlerin en büyüğü olan karaciğer yaklaşık 1500 gr ağırlığındadır. Karaciğeri plevra, akciğer perikard ve kalpten altında bulunduğu diaphragma ayırır [63]. Kızıl kahve renkte gevrek ve jöle kıvamında olan karaciğeri kuvvetli fibröz kapsül olan glisson kapsülü sarar. Aynı zamanda damarlar çevresine uzantılar göndererek karaciğeri lob ve lobüllere ayırır [64].

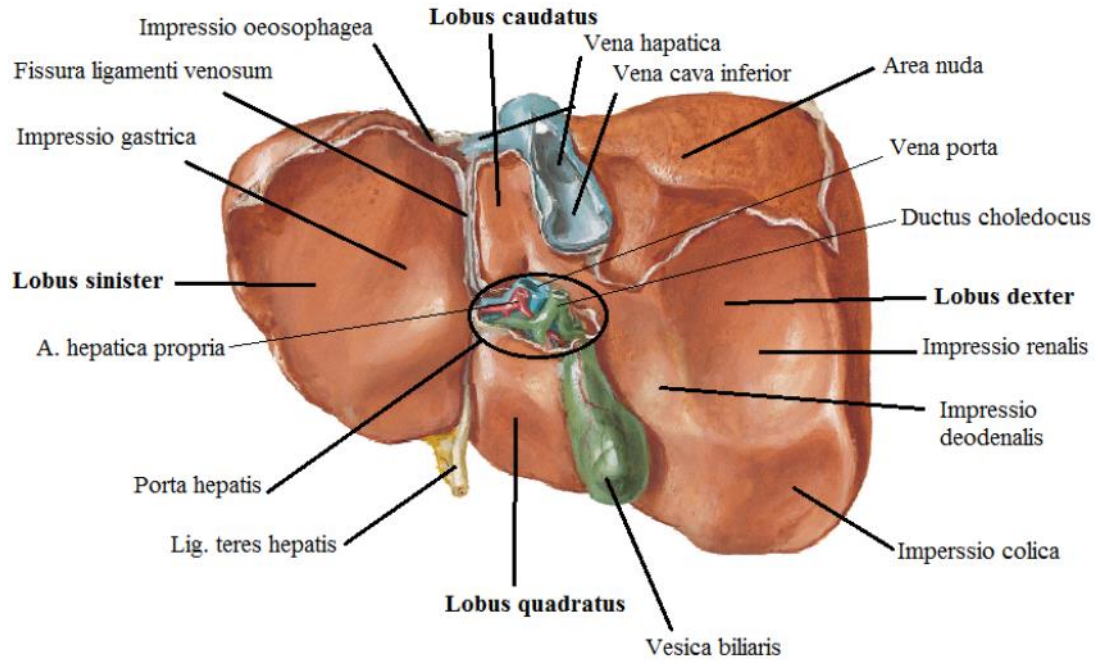
Birçok metabolik aktiviteden sorumlu olan karaciğer glikojen depolar ve safra salgılar. Safra kesesinde depolanan safranin su ve tuz miktarı yine safra kesesinde absorbe edilerek daha konsantre hale getirilir. Yiyecek duodenuma ulaştığında safra kesesi safra kanalları aracılığı ile safrayı duodenuma ulaştırır [63].

2.4.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer sağ hipokondrium, epigastriumun büyük kısmı ve sol hipokondriumun üst-medial bölümünü kaplar. Karaciğer sağda yedi ile onbirinci kostalar arasında bulunur ve orta hattı sol meme başına doğru yönelmiş durumdadır. Keskin alt kenarı arcus costalis dexter'e paraleldir. Diaphragma'nın alt yüzüne gevşek bağ dokusu ile tutunan karaciğerin diaphragma ile komşu olan konveks üst yüzüne facies diaphragmatica, iç organlar ile komşu olan alt yüzüne ise facies visceralis adı verilir. Facies diaphragmatica posterior kısımda bulunan area nuda adı verilen alan hariç tamamen periton ile kaplıdır. Area nuda da karaciğerin diaphragma ile direk teması söz konusudur. Bu çıplak alanın sınırlarını diaphragma'dan karaciğere uzanan ligamentum (lig) coronarium oluşturur. Facies visceralis ise porta hepatis ve fossa vesica biliaris dışında peritonla örtülüdür. Porta hepatis karaciğere giren ve çıkan damar ve duktusların bulunduğu yerdir. Karaciğer kapısı olarak da adlandırılan bu

bölgeden mideye uzanan periton yaprakları omentum minus'u oluşturur. Organlarla komşu olan bu yüzde flexura coli dextra, sağ glandula suprarenalis, sağ böbrek, duodenum, oesophagus ve midenin bıraktığı izler mevcuttur [63,64].

Karaciğerin lobus hepatis dexter ve sinister olmak üzere iki büyük lobu ve visseral yüzde yer alan lobus quadratus ve caudatus olmak üzere iki küçük lobu vardır. Lobus hepatis dexter ve sinister facies diaphragmatica da lig falciforme hepatis, visseral yüzde ise fissura ligamenti teretis ve fissura ligamenti venosi ile birbirinden ayrılır [64].



Şekil 2. Karaciğerin visseral yüz görünümü [65].

Porta hepatis visseral yüzde bulunan lobus caudatus ile lobus quadratus arasında bulunan bir yarıktır. Bu oluşumdan arteria hepatica propria ile arteriel ve vena porta hepatis ile de besin maddelerinden zengin venöz kan gelir. Ayrıca karaciğerin siniri olan plexus hepaticus safra kanalı olan ductus hepaticus ve lenf damarlarının da geçtiği yer burasıdır. Karaciğeri drene eden vena hepatica ise karaciğerin posterior kısmında vena cava inferior'a açılır [63, 64].

Karaciğerde üretilen safra vesica biliaris'de (safra kesesi) depolanır. Safra kesesi 7-10 cm uzunlukta olup fossa vesica biliaris'te bulunur. Fundus, corpus ve collum olmak üzere üç kısımdan oluşur. Collum kısmından başlayan ductus cysticus porta hepatis'ten geçen ductus hepatis communis ile birleşerek ductus choledochus'u oluşturur [63].

2.4.2. Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi

Karaciğerin işlevsel birimi 0.8- 2 mm çapında ve silindirik yapıda olan karaciğer lobulüdür. Karaciğer lobülü santral ven ve etrafında çekirdeğin çubuklarına benzer şekilde dizili santral hepatosit hücre plaklarından oluşur. Her bir plak iki hücre kalınlığındadır ve bu hücreler arasında uzanan küçük safra kanalcıkları mevcuttur. Hepatik plaklar arasında uzanan portal ven ve hepatik arterin döküldüğü sinüsoidler vardır. Daha sonra kan buradan santral vene ulaşır [66].

Hepatik hücrelere ek olarak sinüsoidler endotel hücreleri ve kuppfer hücreleri olmak üzere iki tip hücre ile döşelidir. Makrofaj tipinde olan bu hücreler hepatik sinüs kanındaki bakteri ve yabancı maddeleri fagosite ederler. Karaciğer hücreleri ve bu hücreler arasında bulunan disse aralığı adı verilen çok küçük bir aralık vardır. Lenfatik damarlara bağlanan disse aralığı sayesinde interlobuler alanlardaki fazla sıvı uzaklaştırılmış olur [66].

2.4.3. Karaciğer Fizyolojisi

Karaciğer birbiriyle bağlantısı olan pek çok farklı işlevi gerçekleştirebilme yeteneğine sahip bir organdır. Karaciğere yaklaşık olarak 1050 ml kan portal ven yoluyla 300 ml kan hepatik arter yoluyla ulaşır. Bu da kalp debisinin yüzde 27'sini oluşturur. Karaciğer genişleyebilen bir organ olma özelliğinden dolayı büyük miktarda kan depolayabilir. Böylece karaciğer kan hacmi azaldığında ek kan sağlama yeteneği olan ve kan hacmi aşırı bir artış gösterdiğinde ise depo olarak görev yapabilen bir venöz organdır. Ayrıca vücutta oluşan lenfin yarısı karaciğerden kaynaklanmaktadır [66].

Karaciğer hücreleri çok yüksek metabolizma hızına sahiptirler. Birçok madde sentezlenir işlenir ve metabolik olaylar gerçekleştirilir. Karbonhidrat metabolizması yağ metabolizması ve protein metabolizması işlevleri karaciğerde gerçekleştirilir [66].

Karbonhidrat metabolizması

Kanda normal glikoz seviyesinin korunabilmesinde karaciğerin glikojen depolayabilmesi önemli rol oynamaktadır. Kandaki glikoz seviyesi yükseldiğinde karaciğer fazla glikozu depolar, düştüğünde ise karaciğer glikozu tekrar kana verir. Galaktoz ve früktozu glikoza çevirme karaciğerin görevidir. Glikoz seviyesi düşmeye başladığında aminoasitin glikoza çevrilme işlemi olan glikoneojenez de karaciğerde gerçekleşir [66].

Yağ metobolizması

Diğer vücut işlevlerini gerçekleştirmek üzere gerekli enerjiyi sağlamak için karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonu yapılır. Hücre zarları hücre içi yapıların oluşumu ve hücre işlevleri için önemli olan kolesterol ve fosfolipit sentezlenmesi karaciğerin görevleri arasındadır. Vücutta karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi büyük ölçüde karaciğerde olur [66].

Protein metobolizması

Aminoasitlerin deaminasyonu karaciğerde yapılır. Deaminasyon ürünü olan amonyak karaciğerdeki üre oluşumu ile vücut sıvılarından uzaklaştırılır. Plazma proteinlerinin yapımını karaciğer hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca aminoasitlerin sentezini yapması ve aminoasitlerden önemli kimyasal bileşikleri oluşturması karaciğerin en önemli işlevleri arasındadır [66].

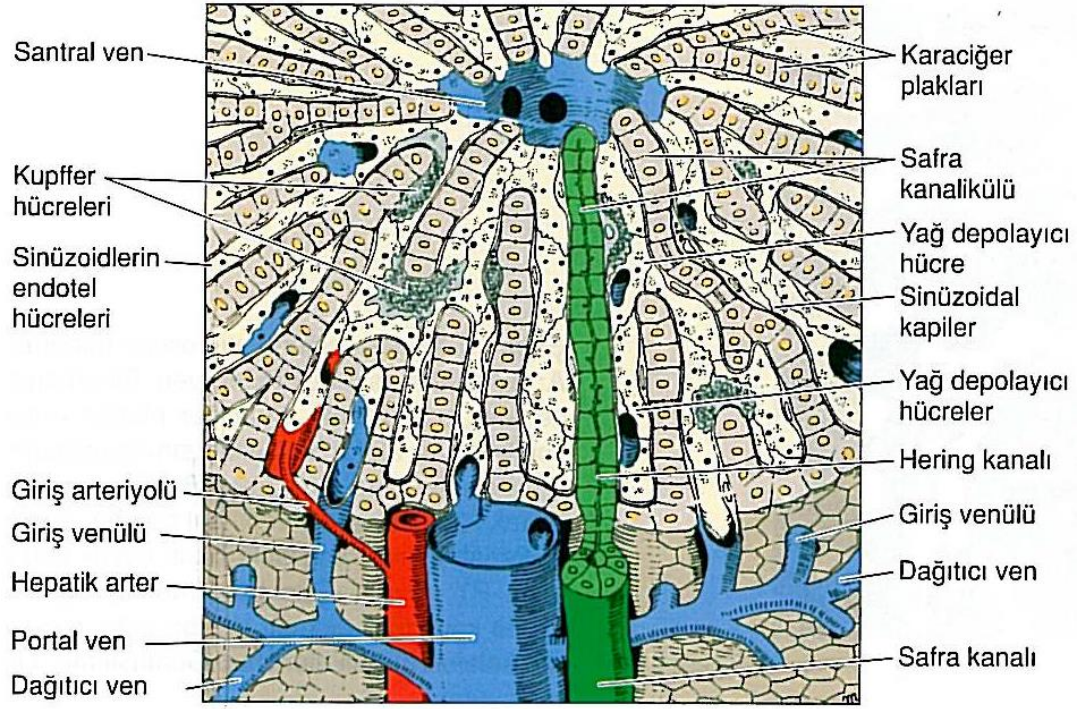
Karaciğerin diğer metabolik işlevleri de şu şekilde sıralanabilir;

- Vitaminlerin depo edilmesi
- Demirin ferritin şeklinde depolanması
- Kan pıhtılaşması için gerekli maddelerin yapılması
- İlaçların hormonların ve diğer maddelerin vücuttan uzaklaştırılması [66].

2.4.4. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer Glisson Kapsülü adı verilen hilumda kalınlaşan ince bir bağ dokusu ile örtüdür. Bu bağ dokusu hiluma giren ve çıkan damarları portal alanlara kadar çevreler. Bu noktadan sonra hepatositlere ve sinuzoidal endotel hücrelere destek sağlayan ince retiküler lif ağı mevcuttur [67].

Karaciğerin temel yapı elemanı karaciğer hücresi olan hepatositlerdir. Bu hücreler birbirleriyle plaklar halinde gruplaşmışlardır. Işık mikroskopunda karaciğerin yapısal birimi olan lobüller görülebilir. Karaciğer lobülü 0.7x2 mm boyutlarında poligonal bir doku kitlesidir. Lobüllerin köşelerinde bulunan portal alan adı verilen bölgelerde kan damarları, safra kanalları, lenfatikler ve sinirler bulunmaktadır. Karaciğer lobülü içerisinde hepatositler ışınal şekilde dizilmiş plakları oluştururlar. Periferden merkeze doğru yönelim gösteren plaklar serbestçe anastomozlaşır. Bu plaklar arasındaki boşlukta karaciğer sinüzodalleri adı verilen endotel hücrelerinin oluşturduğu kapillerler bulunur. Bu kapillerler 100 nm çapında kesintili ve kümeler halinde gruplaşmış pencerelerden oluşurlar. Sinuzodal kapillerler endotel hücreleri yanında makrofaj hücreleri olan kuppfer hücrelerini de içerir. Endotel hücreleri ile altında bulunan hepatositler arasında bulunan disse boşluğu adı verilen dar aralıkta yağ depolayıcı ito hücreleri bulunmaktadır [67].



Şekil 3. Normal karaciğerin üç boyutlu görünümü [67].

Karaciğer hücreleri polihedral 6 yada daha fazla yüzeyle 20-30 μm çapındadır. İki hepatositin arasında safra kanalikülü olarak adlandırılan tübüler bir aralık mevcuttur. Safra kanal sisteminin başlangıcı olan bu kanaliküller 1-2 μm çapında boşluklardır. Safra kübik hücrelerden oluşmuş safra kanalcıklarına girer ve portal alanlardaki safra kanallarına doğru ilerler [67].

Hepatositler bir yada iki çekirdekli içeren bir yada iki yuvarlak çekirdeğe sahiptir. Hepatosit hem kaba hem düz bol miktarda endoplazmik retikulum içerir. Sitoplazma içine dağılmış bol miktarda kümeler oluşturan kaba endoplazmik retikulum birkaç tip protein ve kan albümini sentezlenir. Düz endoplazmik retikulum ise bazı maddelerin etkisizleştirilmesi ya da zehirlenmeyi önlemek için gerekli oksidasyon konjugasyon ve metilasyon işlerini gerçekleştirir. Hepatositte yaklaşık 2000 mitokondri bulunur. Lipit damlacıkları da sık görülen hücresel yapılardandır. Lizozom ve peroksizom gibi organelerde hücre içi organelerin dönüşümü ve yıkımı için önemlidir. Karaciğerde golgi kompleksleri de çok sayıdadır ve lizozomların oluşturulması, plazma proteinlerinin oluşturulması gibi görevleri vardır [67].

Karaciğer alışılmışın dışında portal ven ve hepatic arter olmak üzere iki kaynaktan beslenir. Portal ven besinden zengin oksijenden fakir kan taşır. Portal ven defalarca dallanarak portal venülleri oluşturur. Onlarda dağıtıcı venlere ayrılır. Dağıtıcı venlerden de sinuzoidal kapilerlere açılan giriş venülleri çıkar. Sinuzoidaller de lobulün merkezinde birleşerek santral veni oluşturur. Kan akımı periferden merkeze doğrudur. Lobçuk altı venle karaciğeri terkeden venöz kan hepatic vene sonrasında ise vena cava inferior'a açılır. Hepatic arter defalarca dallanarak lobüller arası arterleri oluşturur. Bu arterler sinuzoidlerde sonlanan giriş arteriollerini oluşturarak venöz ve arteriel kanın karışmasını sağlarlar [67].

2.5. Böbrekler

Böbrekler karın arka duvarında yerleşmiş retroperitoneal organlardır. Böbrekler kanın getirdiği besin maddelerini ve kimyasalları tekrar kana verir, fazla suyu, tuzları ve protein atıklarını süzerek idrarın oluşmasını sağlarlar [63]. Bu şekilde vücudun elektrolit ve su dengesini sağlarlar. Kan basıncının düzenlenmesinde de dolaylı yoldan etkileri vardır [64]. Ayrıca eritrosit yapımını uyarmak ve böbrek klirensi gibi işlevlerde rol alırlar [69].

2.5.1. Böbrek Anatomisi

Böbrekler karın arka duvarında columna vertebralis'in her iki yanında 12. torakal vertebra ile 3. Lumbal vertebra arasına yerleşmiştir. Sağ böbrek karaciğer komşuluğu nedeni ile biraz daha aşağı seviyededir. Ortalama ağırlığı erkeklerde 150 gr kadınlarda 135 gr kadardır [64]. Böbrekler üstte diaphragma ile komşudur. Posteriorunda quadratus lumborum ile ilişkilidir. Nervus subcostalis, arteria vena subcostalis nervus iliohypogastricus nervus İlioinguinalis böbreğin posterior yüzünü çaprazlayarak ilerler. Karaciğer, duodenum, colon ascendens sağ böbreğin, mide, pankreas dalak, jejunum ve colon descendens sol böbreğin komşularıdır [63].

Şekil bakımından fasulyeye benzeyen böbrekler facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüze, margo medialis ve margo lateralis olmak üzere iki kenara sahiptir. Glandula suprarenalis'in oturduğu üst uca extramitas superior daha

küçük ve ince alt uca extramitas inferior adı verilir. Böbreği içten dışa doğru saran tabakalar capsula fibrosa, capsula adiposa ve fascia renalis'tir. Capsula fibrosa kollajen liflerden yapılmıştır ve kolaylıkla böbrek dokusundan sıyrılabilir. Böbrek ve capsula fibrosa'yı dıştan saran yağ tabakası capsula adiposa'dır. Böbrekleri yerinde tutan en önemli oluşumlardan olan fascia renalis karın duvarındaki subperitoneal fasyanın devamıdır. Capsula adiposa ve glandula suprarenalis'i müşterek olarak sarar [64].

Böbrek cortex renalis ve medulla renalis olmak üzere birbirinden farklı fonksiyonları olan iki kısma ayrılır. İdrar yapan oluşumlar cortex renaliste toplayıcı kanallar ise medulla renaliste bulunur. Cortex renalis medulla renalis'e ait uzantıların (pars radiata) etrafını saran kısım olan pars convulata ve sinus renalis'e kadar sütun şeklinde uzanan columna renalis adı verilen iki kısımdan oluşur. Cortex renalis'te corpusculum renale'ler (malpighi cisimcikleri) ve idrar kanalcıklarının bir kısmı bulunur. Medulla renalis pyramides renalis adı verilen koyu kırmızı huni şeklindeki yapılardan oluşur. Tepesinde papilla renalis adı verilen kabarık kısımlar vardır. Pyramis renalis ve onu etrafını sarn böbrek parçası bir böbrek lobunu oluşturur [64].

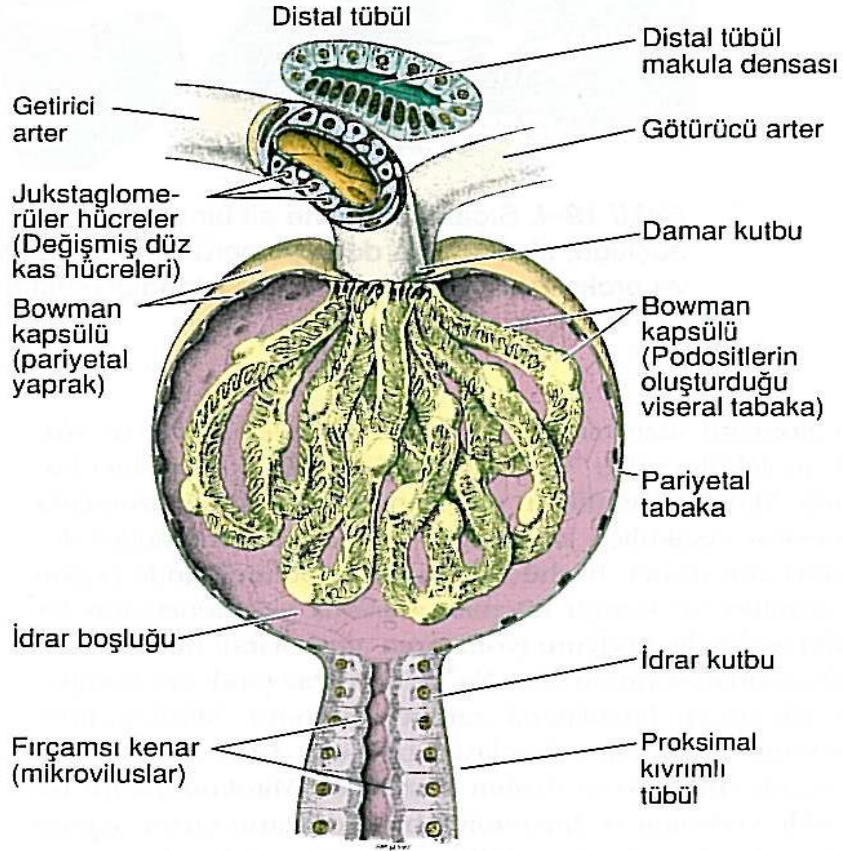
Her böbreğin konkav olan kenarında hilum renale adında bir yarık mevcuttur. Hilum renale 'ye arteria renalis girerken, vena renalis ve pelvis renalis çıkar. Hilum renalis böbrekte bulunan sinus renalis adı verilen boşluğu girişidir. Pelvis renalis, kaliksler damarlar, sinirler ve bir miktar yağ dokusu bu boşlukta bulunur. Pelvis renalis üreterlerin üst kısmını oluşturur. Pelvis renalis'te iki veya üç calyx major vardır. Herbir calyx major iki veya üç calyx minor'e bölünür. Calyx minor'e ise papilla renalis'ler açılır [63].

2.5.2. Böbrek Histolojisi

Her böbrek 1 ile 4 milyon nefron içerir. Her nefron genişlemi bir bölüm olan renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, henle kulbu'nun ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübülden ve toplayıcı tübül ve kanallardan oluşmaktadır. Nefron böbreğin işlevsel birimidir [67].

Nefronlar, kortekste Malpighi cisimciklerinin yerleştığı yere göre; kortikal nefronlar ve jukstameduller nefronlar olarak ayrılırlar [68]. Kortikal nefronlar; Malpighi cisimcikleri korteksin dış kısmına yerleşmiş olan nefronlardır. Piramitlerin dış bölgelerine doğru uzayan kısa bir Henle kulbuna sahiptirler. Jukstameduller nefronlarda; Malpighi cisimcikleri meduller piramitlere yakındır. Bunlar piramitlerin iç bölgelerine doğru uzayan uzun Henle kulbuna sahiptir. İdrar konsantrasyon mekanizmasında özellikle rol oynarlar [68,69].

Her renal cisimciğin çapı 200 µm ve kapiller bir yumak olan glomerülden oluşmuştur. Bu yumak bowman kapsülü adı verilen iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmıştır. Kapsülün iç tabakası (visseral tabaka) glomerülün kapillerlerini içine alır. Dış tabaka renal cisimciğinin sınırlarını oluşturur ve bowman kapsülünün pariyetal tabakası adını alır. Bowman kapsülünün iki tabakası arasında kapiller duvarından ve viseral tabakadan süzelen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır. Her böbrek cisimciğinde getirici afferent arteriyollerin girdiği ve götürücü efferent arteriyollerin çıktığı bir damar kutbu ve proksimal kıvrımlı tübüllerin başladığı bir idrar kutbu bulunur [67].



Şekil 4. Böbrek cisimciği [67].

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 çok sayıda ikincil uzantı oluşturur. İkincil uzantılar, 25 nm'lik sabit bir mesafede, bazal lamina ile doğrudan temas halindedirler. Ancak podositlerin hücre gövdeleri ve birincil uzantıları bazal laminaya değmez [67]. Podositlerin sekonder uzantıları birbirleriyle aralarında 25 nm'lik boşluklar oluşturacak şekilde kenetlenirler; bu aralıklar süzülme ya da filtrasyon yarıkları adı verilen yapıları oluşturur. Podositlerin sitoplazmasında bunların kasılabilmesini sağlayan aktin mikrofilament demetleri vardır [67].

Endotel hücreleri ve podosit ayaklarının yanı sıra glomerül kapillerlerinin duvarlarına tutunan mezengial hücreler vardır. Mezengial hücreler kasılabilir ve

anjyotensin II reseptörleri vardır. Bu reseptörler etkinleştğinde glomerül akımı azalır [67]. Mezangial hücreler; çoğalabilme yeteneğinde, matriks ve kollajen sentezleyen ve biyolojik olarak aktif maddeleri (prostaglandinler ve endotelinler) salgılayan hücrelerdir. Endotelinler, afferent ve efferent glomerüler arteriyollerin kasılmasını uyarırlar [69].

Bowman kapsülünün pariyatal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden oluşur. İdrar kutbunda epitel, proksimal tübül için tipik olan tek katlı prizmatik yada tek katlı kübik epitele değişir [67]. Proksimal tübüller kortekste fazlaca kıvrımlıdır ve medullaya doğru düzleşir. Nefronun en uzun parçasıdır, kortikal parankimanın büyük bölümünü oluştururlar. Proksimal tübüller enine kesitlerde yuvarlak ya da ovaldir. Genellikle dörtten sekize kadar değişen sayıdaki yuvarlak nukleus, her hücrenin merkezinde ya da tabanına doğru yerleşir [68].

Proksimal kıvrımlı tübülün hücreleri çok sayıdaki uzamış mitokondrasi nedeniyle asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Hücrenin tepesinde fırçamsı kenarı oluşturan yaklaşık 1μ çapında mikrovillus bulunur. Bu hücrelerin uç sitoplazmalarında mikrovilluslerin tabanları arasında çok sayıda kanalcık bulunur; bu kanalcıklar proksimal kıvrımlı tübül hücrelerinin makromolekülleri emme yeteneğinde etkin rol oynarlar [67].

Böbrek cisimciğinde oluşan glomerül süzütüsü, emilimin başladığı yer olan proksimal kıvrımlı tübüllere geçer. Proksimal kıvrımlı tübüller süzütüdeki glikoz ve aminoasitlerin tümünü, suyun ve sodyum klorürün %85'ini ve ayrıca fosfat ve kalsiyumu emer. Glikoz aminoasitler ve sodyum, proksimal tübül hücreleri tarafından bazolateral zarları üzerinde bulunan Na^+/K^+ -ATPaz etkinliğini içeren aktif bir süreç ile emilirler [67].

Henle kangalı, proksimal kıvrımlı tübüllere yapıcı çok benzeyen bir kalın inen kol; bir inen ince kol; bir çıkan ince kol ve bir çıkan kalın koldan oluşan U-şeklinde bir yapıdır. Kalın çıkan kol yapıcı distal kıvrımlı tübüllere çok benzer. Henle kulbu su tutma işlevinde rol oynar [67]. Çıkan kol suya geçirgen olmadığından, süzülen

suyun geri emilimi, çoğunlukla inen kolda, tübüler ve interstisyel sıvı arasındaki osmotik gradyanla gerçekleştirilir. Kolların kalın parçaları, proksimal tübüllerin epitel örtüsü ile değişen alçak kübik epitel ile döşeli iken, ince parçalar ise basit yassı epitel ile döşelidir [69].

Henle kulbundan çıkan kalın kol kortekse girer; belli bir yolu katettikten sonra büklümlenir ve distal kıvrımlı tübüleri oluşturur. Bu tübül çıkan kol gibi tek katlı kübik epitle döşelidir. Distal kıvrımlı tübüller proksimal kıvrımlı tübüllerden fırçamsı kenarlarının olmaması ve daha küçük olması ile ayrılır [67].

Distal kıvrımlı tübüller kortekste izledikleri yol boyunca kendi nefronlarına ait böbrek cisimciğinin damar kutbu ile temas halindedirler. Bu yakın temas noktasında distal tübül affarent arteriyol gibi farklılaşır. Distal kıvrımlı tübül hücreleri bu jukstaklomerüler bölgede genellikle prizmatik hale dönüşür ve çekirdekleri bir araya toplanır. Mikroskopik örneklerde çekirdeklerin yakın yerleşimden kaynaklı daha koyu görünen bu distal tübül segmenti makula densa olarak adlandırılır [67]. Makula densa, NaCl değişimindeki değişikliklere duyarlıdır ve jukstaklomerüler hücrelerden renin salınımını etkiler. Renin, NaCl değişimi veya kan basıncı düştüğünde salgılanır. Ekstraklomerüler mezangial hücreler, birbirlerine ve jukstaklomerüler hücrelere gap-junction'larla bağlanırlar [69].

Distal kıvrımlı tübüllerde aldosteron yoğunluğu yeterince yüksek olduğunda iyon değişimi gerçekleşir; sodyum emilir potasyum iyonları dışarı verilir. Aynı zamanda tübüldeki iyona hidrojen ve amonyum iyonlarını salar. Bu etkinlik kandaki asit baz dengesinin korunmasında çok önemlidir [67].

Distal tübüllerden geçen idrar, birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tübüllere boşalır. Bu kanallar medullar piramidin ucuna yaklaştıkça genişler. Kortekste bulunan toplayıcı kanallar, her medular ışını boşaltan birkaç küçük toplayıcı tübül aracılığı ile dik açılarla birbirine bağlanır. Medullada idrar yoğunlaştırma işlevinde en önemli rolü toplayıcı kanallar oynar. Su alımı sınırlı ise, antidüretik hormon salgılanır ve toplayıcı kanalların epiteli glomerül

süzüntüsünden emilip kan kapillerine aktarılan ve böylece vücutta tutulmuş olan suya geçirgen olur [67].

Karaciğer ve böbrek toksisite açısından son derece hassas organlardır. Yapılan çalışmada da PND'nin toksik etkisini tespit edebilmek amaçlandı. Bu nedenle çalışmaya karaciğer ve böbrek dokusu dahil edildi. Ayrıca dolaylı yoldan ya da doğrudan maruz kalınan pestisitlerin oluşturabileceği zararlar üzerinde antioksidanların etkisi merak edildi. Bu amaçla çalışmada antioksidan vitaminler olan A ve C vitaminleri kullanıldı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Etik Yönü

Çalışma deneysel çalışma olup hayvan deneyleri yapılarak gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim ve Uygulama Laboratuvarı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı ile çalışma izni alınmıştır. (Karar No: 07– 24.04.2019)

3.2. Deney Hayvanları

Çalışma için kullanılan deney hayvanları Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim ve Uygulama Laboratuvarından temin edilmiştir. Çalışma da 30 adet Balb-c türünde dişi fare kullanılmıştır. Kullanılan fareler çalışmaya başladığında 84 günlük olup ortalama 32-35 gr ağırlığındadır. Deney hayvanları Sabah 08.00 akşam 08.00 olmak üzere 12 saat gece 12 saat gündüz uygulamasında polikarbon standart tip 3 kafeslerde barındırılmıştır. Farelere çeşme suyu ve standart yem verilerek *ad libitum* şeklinde beslenmeleri sağlanmıştır. Ortam sıcaklığı 22-24 °C arasında, nem oranı ortalama %45-50 arasında tutulmuş ve havalandırma otomatik olarak sağlanmıştır.

3.3. Çalışma Planı ve Grupları

Çalışma öncesinde bir ön çalışma yapılmıştır. Öncelikle 0,5 mg/l PND verilmiş farelerin bu dozda uzun süre yaşayamadığı görülmüştür. Aynı şekilde 0,4 mg/l PND dozunda fareler kaybedilmiştir. Son olarak uygulanan 0,2 mg/l dozunda ise farelerde huzursuzluklar görülse de hayatta kalabilmişlerdir. Böylelikle yapılan çalışmada da 0,2 mg/l yüksek doz 0,1 mg/l düşük doz olarak belirlenmiştir.

Çalışmada deney hayvanları biri kontrol grubu olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda 4 adet diğer gruplarda 6 adet fare mevcuttur.

Kontrol Grubu (n=6): Bu gruptaki hayvanlar kontrol grubunu oluşturmuştur ve herhangi bir uygulama yapılmamıştır.

I. Grup (n=6): Bu gruptaki hayvanlara 0,1 mg/l PND deneyin 1. ve 3. günlerinde intraperitoneal (ip) yolla verilmiştir.

II. Grup (n=6): Bu gruptaki hayvanlara 0,2 mg/l PND deneyin 1 ve 3. günlerinde ip yolla verilmiştir.

III. Grup (n=6): Bu gruptaki hayvanlara öncelikle 0,1 mg/l PND ip yolla daha sonra A ve C vitamini oral yolla deneyin 1. ve 3. günlerinde verilmiştir.

IV. Grup (n=6): Bu gruptaki hayvanlara öncelikle 0,2 mg/l PND ip yolla daha sonra A ve C vitamini oral yolla deneyin 1. ve 3. günlerinde verilmiştir.

3.4. Doku Alımı ve Histolojik İnceleme

3.gün sonunda deney hayvanları anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Daha sonra periumblical bölgeden vertikal insizyon yapılarak karaciğer ve her iki böbrek diseke edildi ve alınan dokular %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde yerleştirildi.

3.4.1. Doku Takibi

Doku takibi, kesit alma boyama ve ışık mikroskopunda inceleme işlemleri Karabük Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Farelerden alınan karaciğer ve böbrek dokusu gerekli fiksasyonu sağlamak amacı ile 14 gün boyunca %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi. Tespit tamamlandıktan sonra fiksatifin uzaklaştırılması için dokular bir gece çeşme suyunda bekletildi. Dokuya işleyen suyun tamamen uzaklaşması alkol serilerinden geçirilerek sağlandı. Işığı geçirebilen bir hale getirebilmek üzere ksilol'de şeffaflaştırılan dokular parafin bloklara gömüldü.

Tablo 2. Histolojik doku takibi.

Kimyasal	Uygulama süresi
% 70 alkol	1 saat
% 80 alkol	1 saat
% 96 alkol	1 saat
% 100 alkol I	1 saat
% 100 alkol II	1 saat
Ksilol I	20 dk
Ksilol II	20 dk
Parafin I	15 dk
Parafin II	15 dk
Parafin III	15 dk
Bloklama	

Elde edilen bloklardan mikrotom (DIAPATH-Galileo Auto) aracılığıyla 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler 38 °C suda yüzdürülerek katlanmaların açılması sağlandı ve lamlar üzerine yerleştirildi. Kesitler açıldıktan sonra lamlar üzerinde 37 °C'lik etüvde kurutulmaya bırakıldı.

3.4.2. Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi

Kesitler alındıktan sonra lamlar üzerine yerleştirilen doku örnekleri hematoksilen-eozin ikili boyası ile boyandı. Doku boyama prosedürü tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hematoksilen Eozin (HE) Boyama prosedürü.

Ksilol I	5 dk
Ksilol II	5 dk
%100'lük alkol	5 dk
%100'lük alkol	5 dk
%96'lık alkol	5 dk
%70'lik alkol	3 dk
Suda yıkama	4 kez batırılıp çıkarıldı
Hematoksilen	30 sn
Suda yıkama	4 kez batırılıp çıkarıldı
Eozin	2 dk
Suda yıkama	4 kez batırılıp çıkarıldı
%70'lik alkol	3 dk
%96'lık alkol	5 dk
%100'lük alkol	5 dk
%100'lük alkol	5 dk
Ksilol I	5 dk
Ksilol II	5 dk

Uygulanan bu işlemlerin ardından lamalar entellan kullanılarak lamel ile kapatıldı. Elde edilen preparatlardan Karabük Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'nda bulunan dijital fotoğraf makinesi (LEICA DMC 4500) ataçmanlı Işık Mikroskopunda (LEICA DM 2500) fotoğraflar çekildi ve değerlendirmek için dijital ortama aktarıldı.

4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Bulgular

Çalışmada kontrol grubuna kıyasla özellikle de yüksek doz PND verilen II. gruptaki farelerde huzursuzluk ve hareketsizlik gözlemlendi. Aynı şekilde beslenmeyi reddetme gibi olumsuz durumlar II. Grupta daha fazla belirgindi. Vitamin verilen gruplarda da yine yüksek doz PND alan IV. grupta II. grupta benzer belirtiler gözlemlendi. Periumbical bölgeden yapılan vertikal insizyon sırasında II. grupta peritonda gözle görülür renk farklılığı mevcuttu (Resim 1).



Resim 1 . Vertikal insizyon sırasındaki farenin makroskopik görüntüsü.

4.2. Mikroskopik Bulgular

Yapılan bu çalışmada kontrol grubundan alınan veriler ışık mikroskopunda incelendiğinde karaciğer lobulünün normal yapıda olduğu gözlemlendi. Hepatositler ışınal tarzda yerleşmiş olarak görüldü. Karaciğer dokusundaki vena centralis, portal alan, sinüzoidler ve sinüzoidal Kupffer hücreleri ve endotel hücreleri normal yapılarında izlendi. Sinüzoidler genişlik ve dizilimleri yönünden normaldi (Resim 2, 3). Kontrol grubunun böbrek dokusunda da korteks ve medulladaki normal renal tübül ve glomerül yapısı, düzenli interstisiyal alan mevcuttu (Resim 4,5).

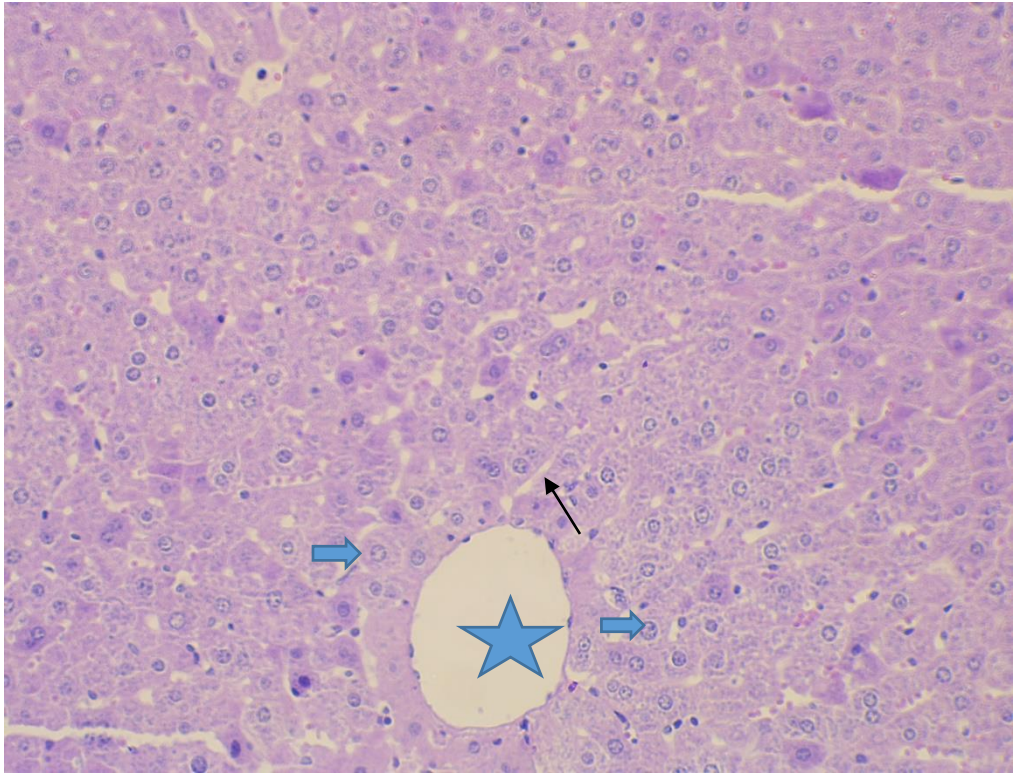
Çalışmamızda düşük doz PND'nin verildiği I. grupta hepatosit dizilimlerinde düzensizlikler ve nekrotik alanlar mevcuttu. Sinüzoidal alanlarda genişleme ve vena centralis'te mononükleer hücre infiltrasyonu izlendi. Portal alanda bulunan vasküler konjesyon da gözlemlendiğimiz bulgular arasındaydı (Resim 6,7). I. grup böbrek dokusunda tübüler dilatasyon ve intertübüler vasküler konjesyon görüldü. Ayrıca yer yer nekrotik alanlar mevcuttu (Resim 8,9).

Yüksek doz PND'nin verildiği II. grupta ise oldukça dikkat çeken histopatolojik değişiklikler görüldü. Vena centralis'in neredeyse tamamını kaplayan vasküler konjesyon mevcuttu. Nekrotik alanların sayısı I. gruba göre artmıştı ve piknotik çekirdekler gözlemlendi. Sinüzoidal alanlar I. gruba kıyasla daha fazla dilate olmuştu ve Kupffer hücreleri daha belirgin şekilde izlendi. Ayrıca sinüzoidler içerisindeki eritrositlerin varlığı da görüldü (Resim 10,11). II. grup böbrek dokusu da karaciğer dokusuna benzer olarak daha fazla etkilenmişti. Korteks ve Bowman kapsulünde kanama odakları, proksimal tübülüslerde hücrelerin kaybolduğu ve distal tübülüslerde bozulan alanlar gözlemlendi. Bu gözlenen bulgular I. gruptaki bulgulara kıyasla daha belirgindi. (Resim 12,13). Genel olarak bakıldığında ise karaciğer dokusu böbrek dokusundan daha fazla etkilenmiş olarak görüldü ve buna bağlı olarakta histopatolojik değişiklikler daha belirgindi.

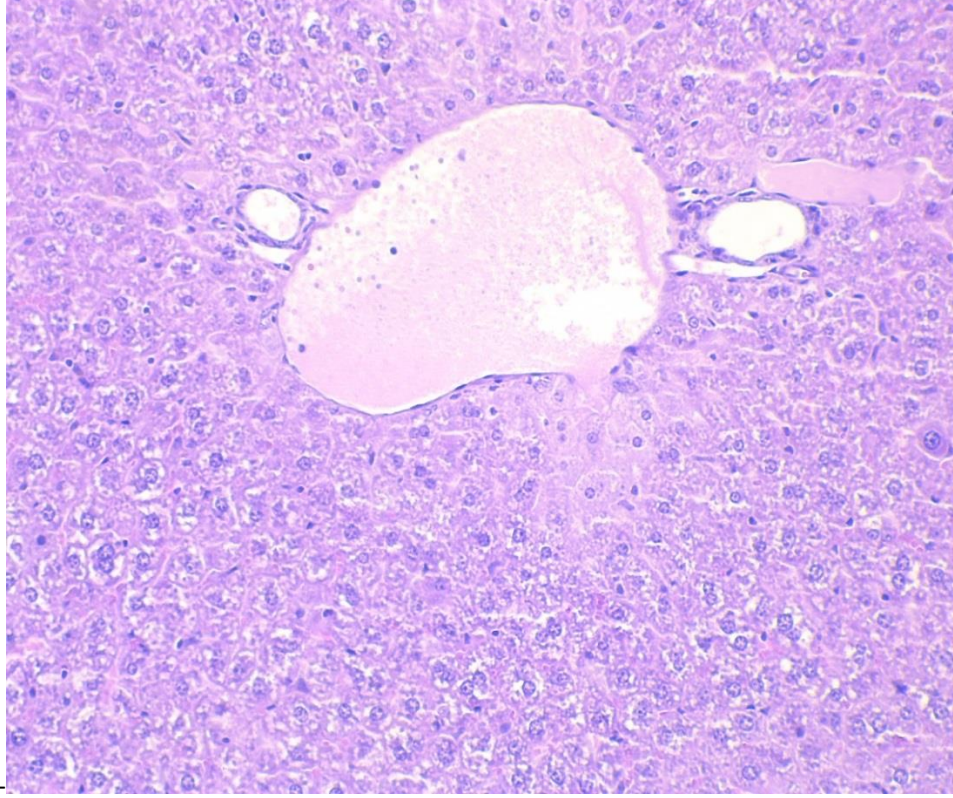
Vitamin A ve vitamin C verdiğimiz gruplardan olan düşük doz PND uyguladığımız III. grupta hepatositlerde dejenerasyon gözlemlendi. Sinüzoidlerde yine bir miktar genişleme mevcuttu. Vena centraliste mononükleer hücre infiltrasyonunda

düşük doz PND verdiğimiz I. gruba göre az da olsa bir değişiklik izlendi (resim 14 15). III. grup böbrek dokusunda tübüler dilatasyon ve vasküler konjesyon gözlemlendi. Nekrotik alanlar ise I. gruba hemen hemen benzer olarak tespit edildi (Resim 16,17). Bu sonuçlara göre verilen A ve C vitamininin iyileştirici etkisini çalışmamızda belirgin bir şekilde gözlemlenmedi.

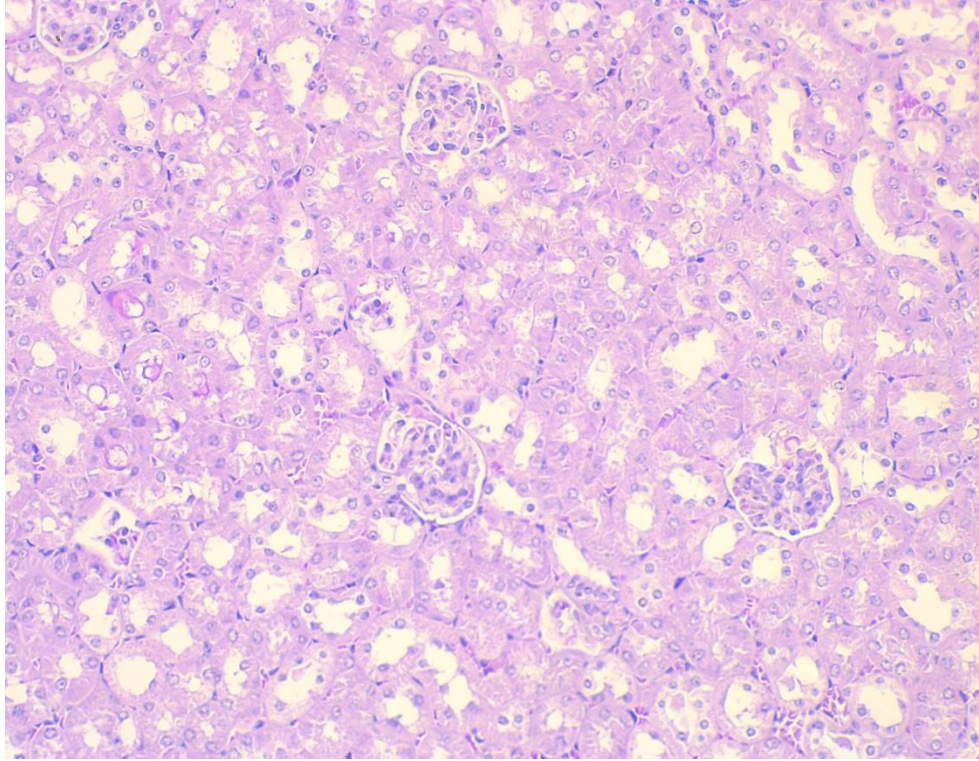
Yüksek doz PND'le birlikte A ve C vitaminini verdiğimiz IV. grupta da ciddi boyutlarda histopatolojik değişiklikler mevcuttu. Hepatositlerde granüler dejenerasyonlar ve piknotik çekirdekler gözlemlendi. Sinüzoidal dilatasyon ve Kuppfer hücre sayısında artış görüldü (Resim 18,19). IV. grubun böbrek dokusunda ise korteks ve Bowman kapsülündeki konjesyon ve dejenerasyon izlendi. Yine tübüler dilatasyon ve dejenerasyon da gözlemlenmiş bulgulardan idi (Resim 20,21).



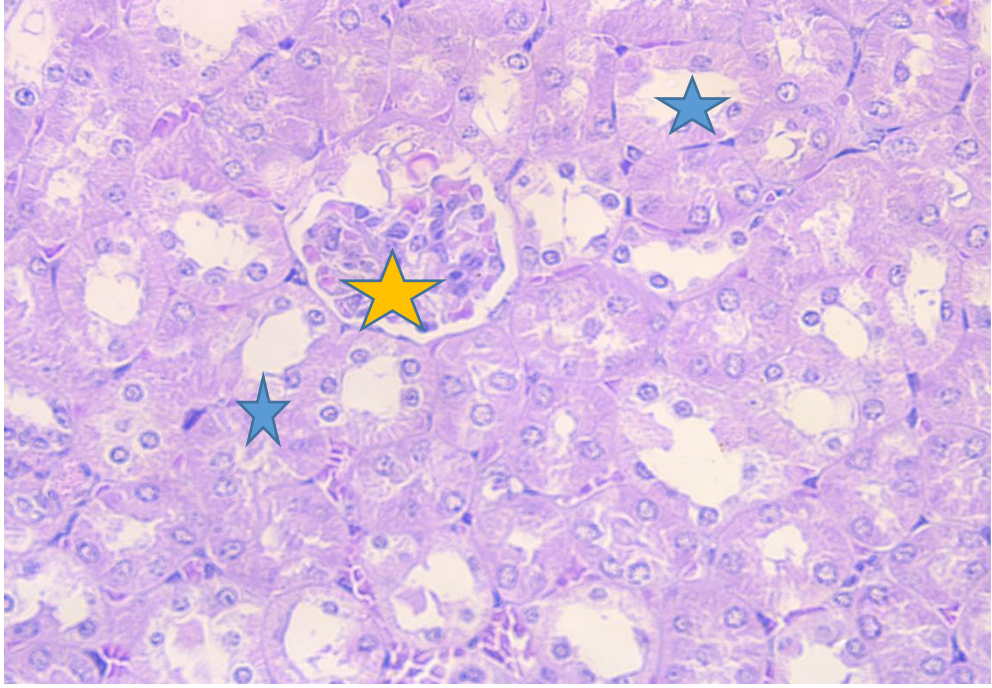
Resim 2. Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu. Hepatositler (sağ ok), vena sentralis (yıldız) ve sinüzoid (ince ok) normal yapıda izlenmekte. H & E X 20.



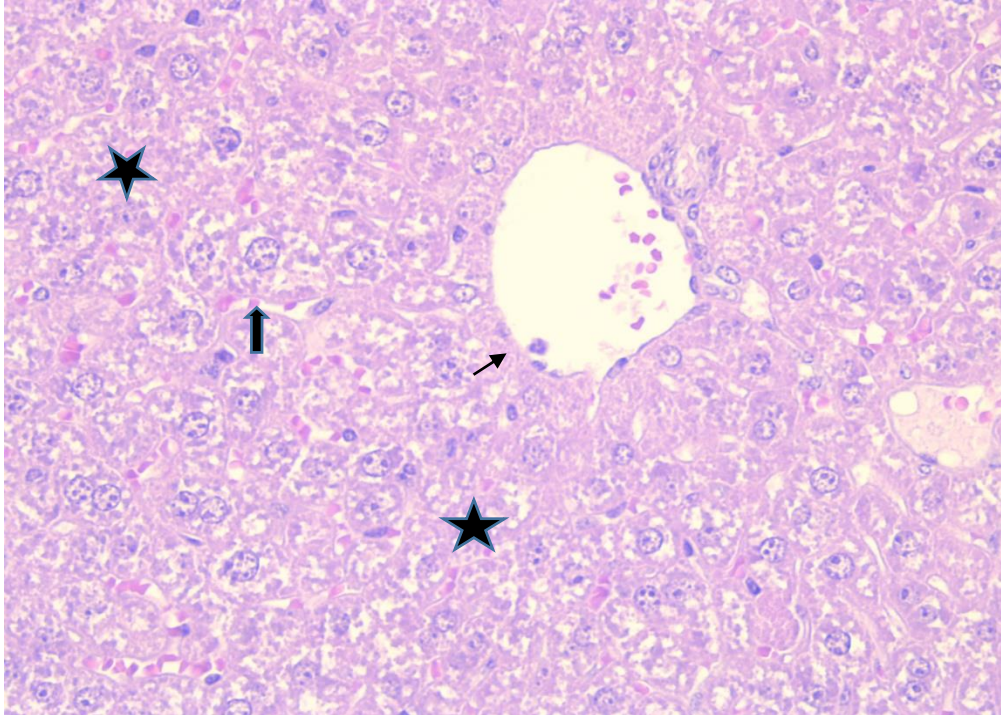
Resim 3. Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu. Portal alan normal yapısında gözlenmekte. H & E X 20.



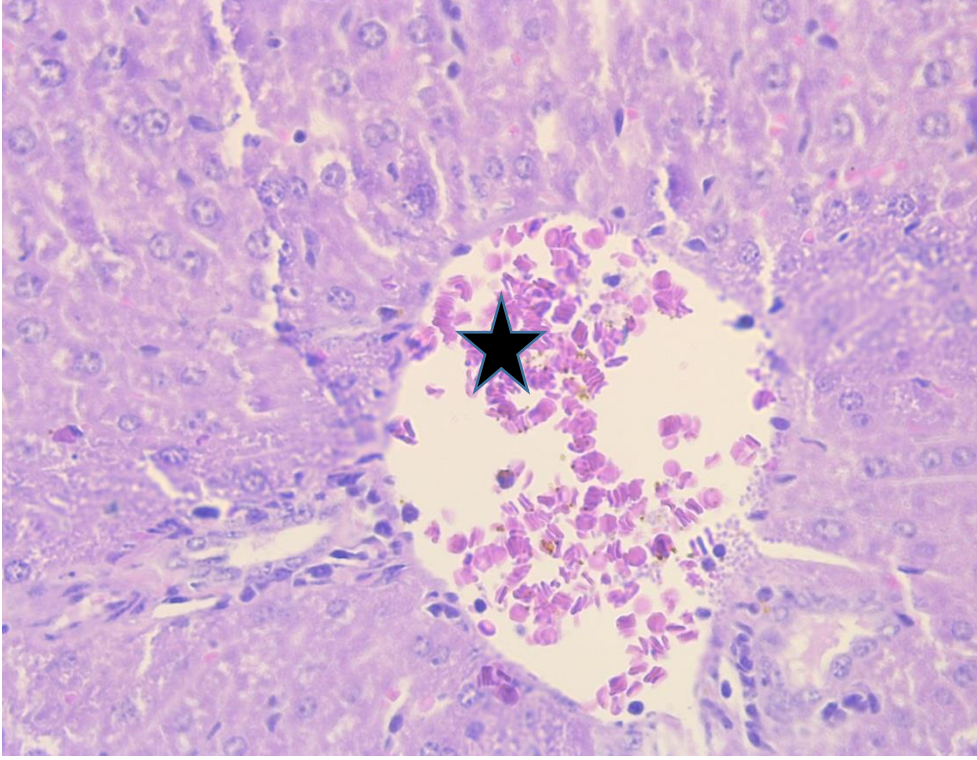
Resim 4. Kontrol grubuna ait böbrek dokusu H & E X 20.



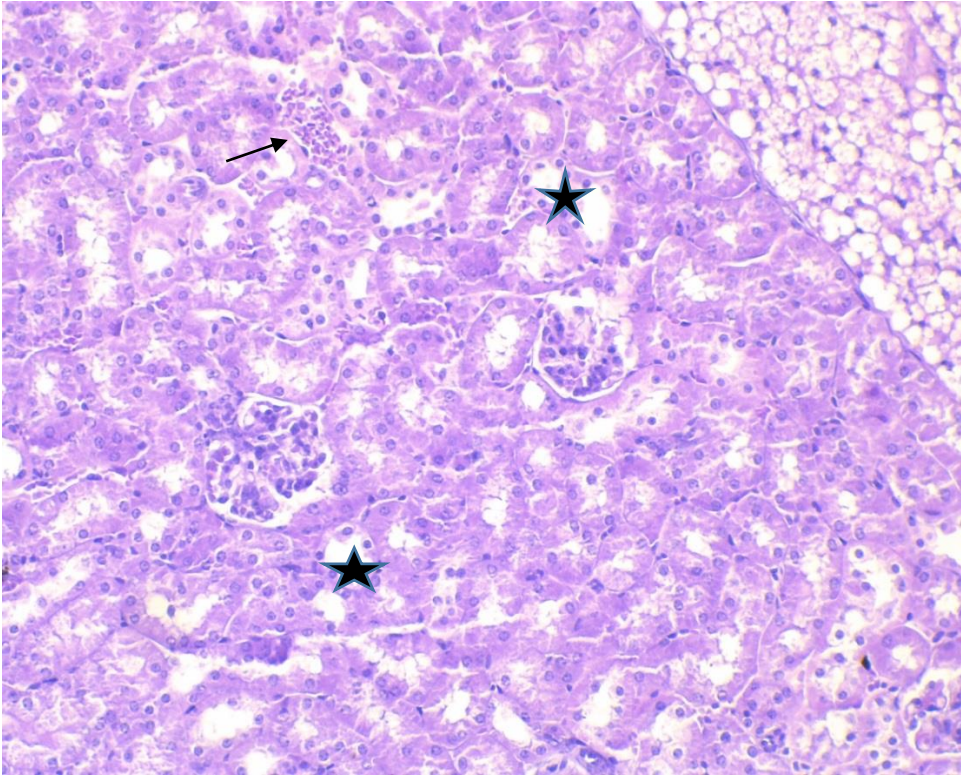
Resim 5. Kontrol grubuna ait böbrek dokusu. Glomerül yapısı (sarı dolgulu yıldız) ve tübül yapısı (mavi dolgulu yıldız) normal olarak izlenmekte. H & E X 40.



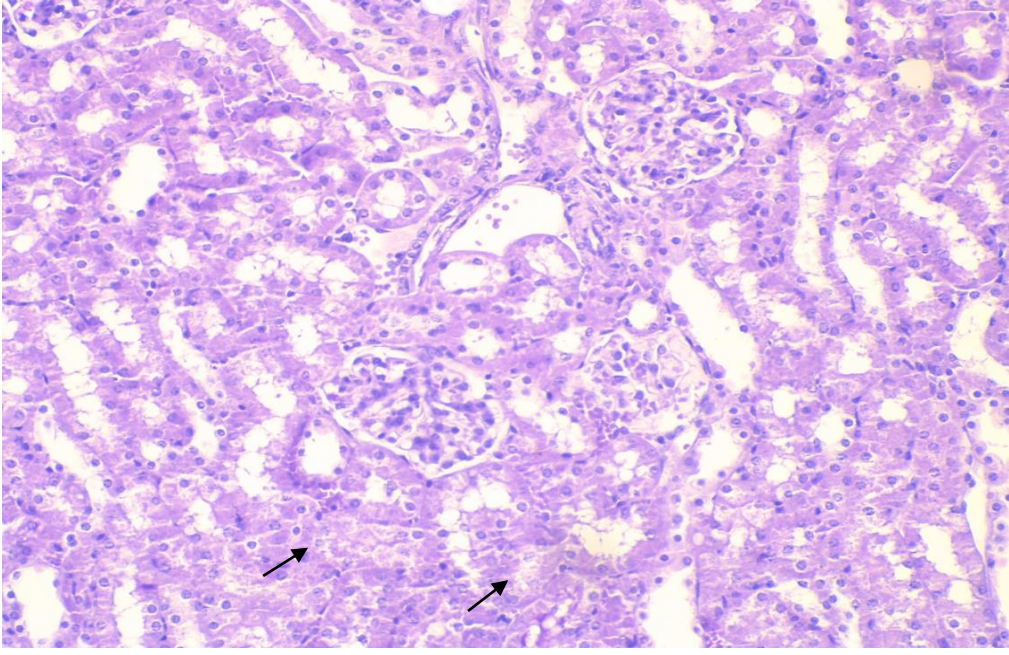
Resim 6. I. gruba ait karaciğer dokusu. Vena centralis'te görülen karaciğer mononükleer hücre infiltrasyonu (ince ok), nekrotik alanlar (yıldız) ve sinüzoidal alanlarda genişleme (kalın ok) izlenmekte H & E X 20.



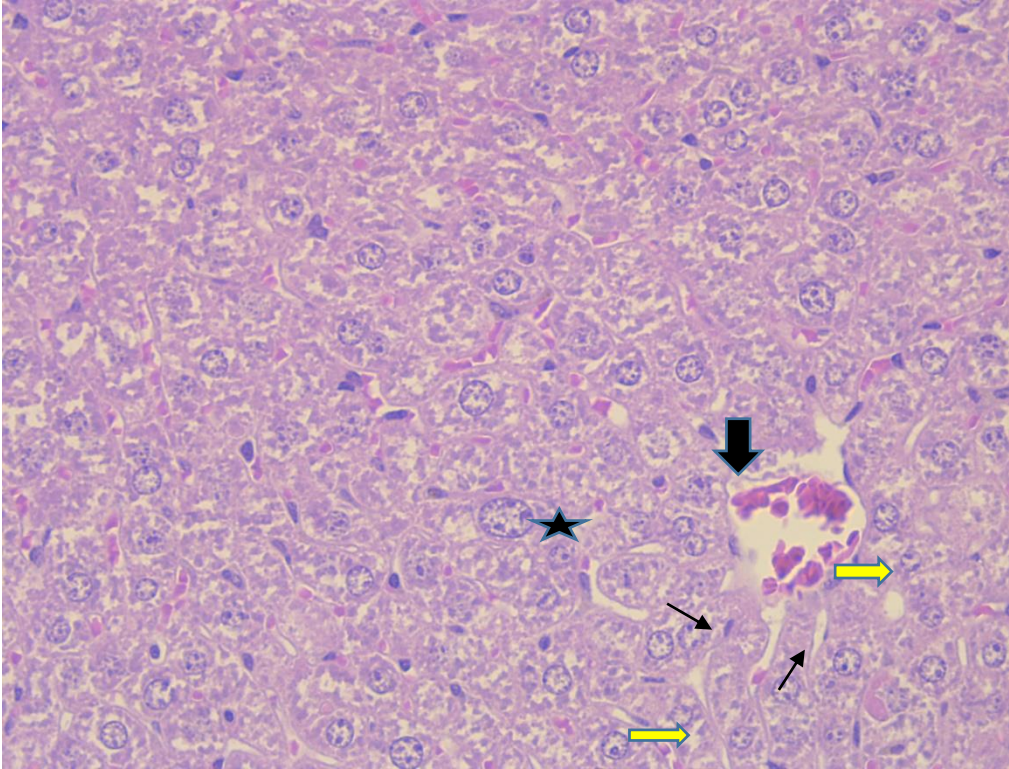
Resim 7. I. gruba ait karaciğer dokusunda izlenen portal alanda vasküler konjesyon (yıldız) H & E X 20.



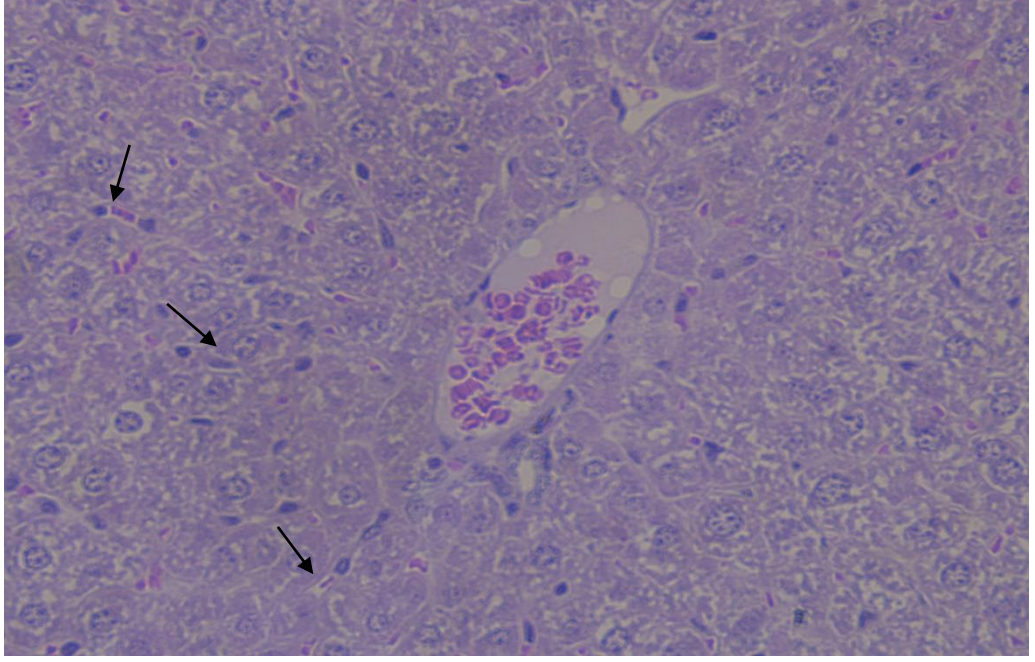
Resim 8. I. grubuna ait böbrek dokusu. Tübüler dilatasyon (yıldız) ve intertübüler vasküler konjesyon (İnce ok) izlenmekte. H & E X 20.



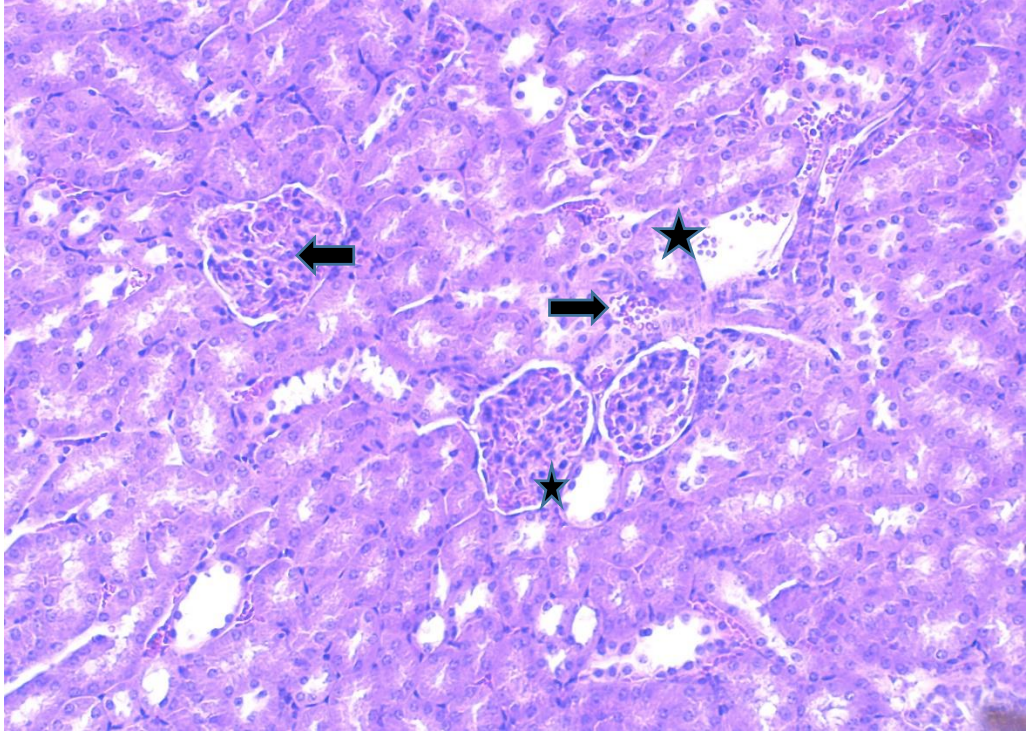
Resim 9. I. gruba ait böbrek dokusunda gözlenen nekrotik alanlar (ince ok) H & E X 20.



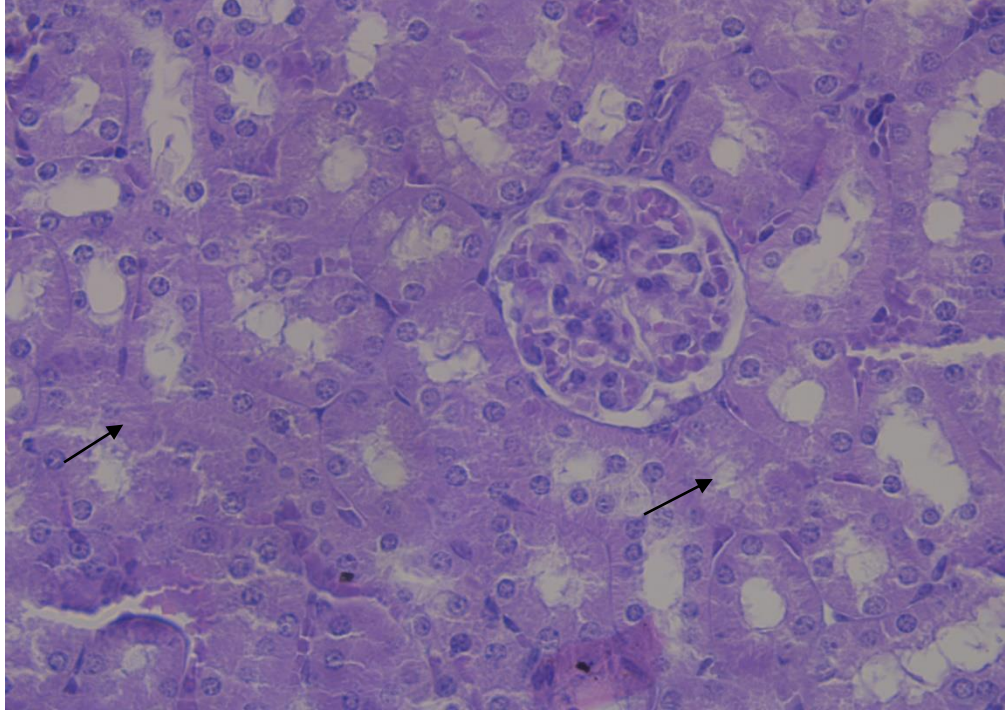
Resim 10. II. gruba ait fare karaciğer dokusu. Vena centralis'te vasküler konjesyon; (kalın ok) sinuzoidal dilatasyon, (ince ok) nekrotik alan (yıldız) ve piknotik çekirdek (sarı ok) izlenmekte H & E X 20.



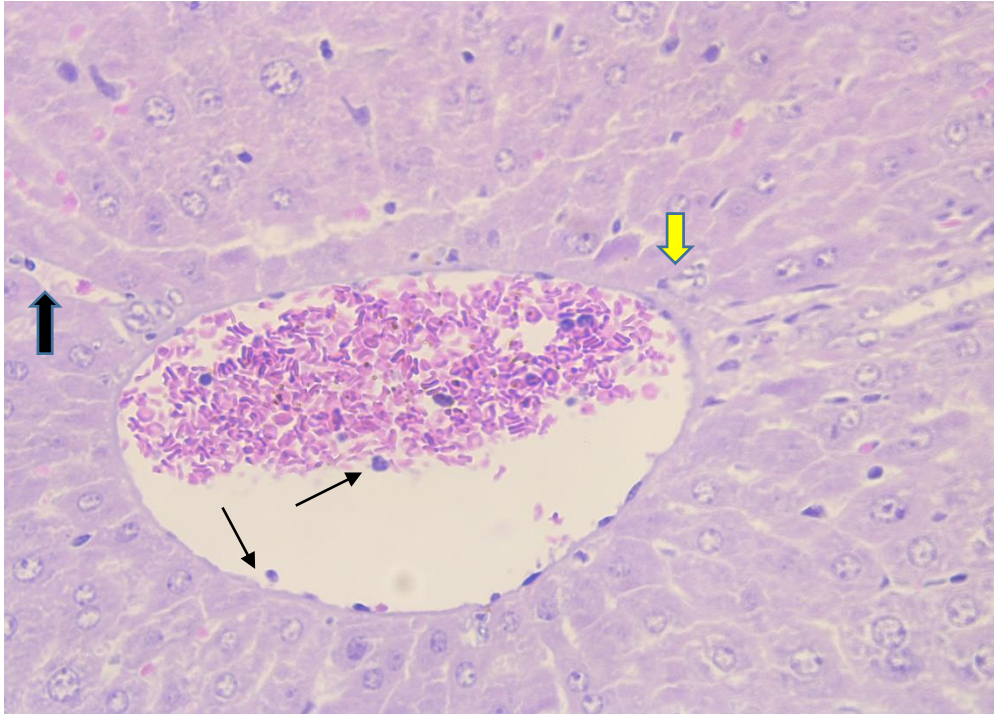
Resim 11. II. gruba ait karaciğer dokusundaki Kupffer hücreleri (ince ok) belirgin şekilde izlenmekte. H & E X 20.



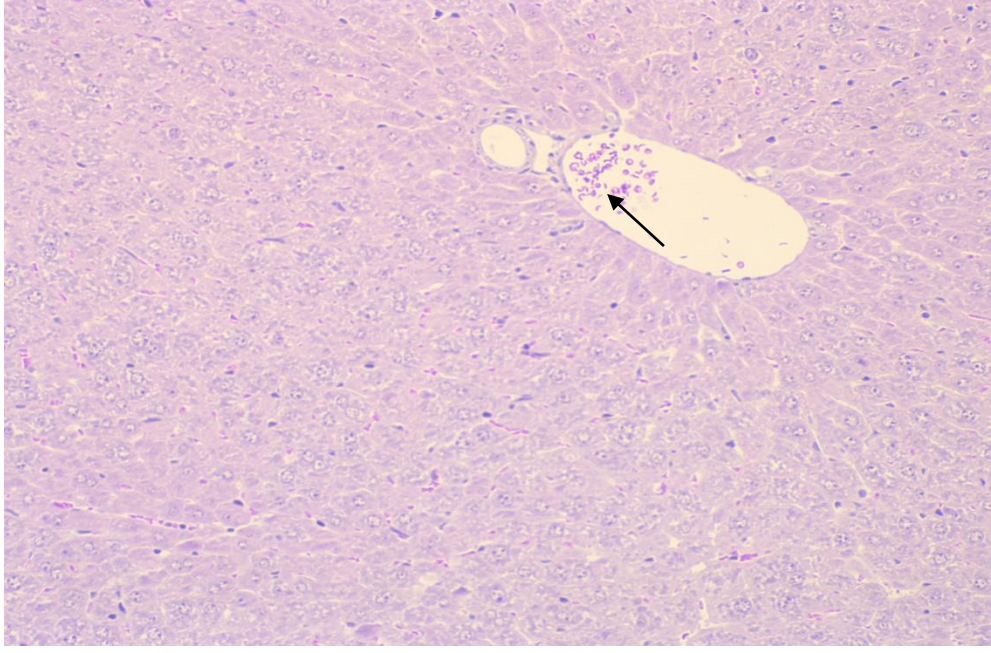
Resim 12. II. gruba ait böbrek dokusu Bowman kapsülü ve kortekste görülen kanama odakları (kalın ok) ve tübüler dilatasyon (yıldız) izlenmekte. H & E X 20.



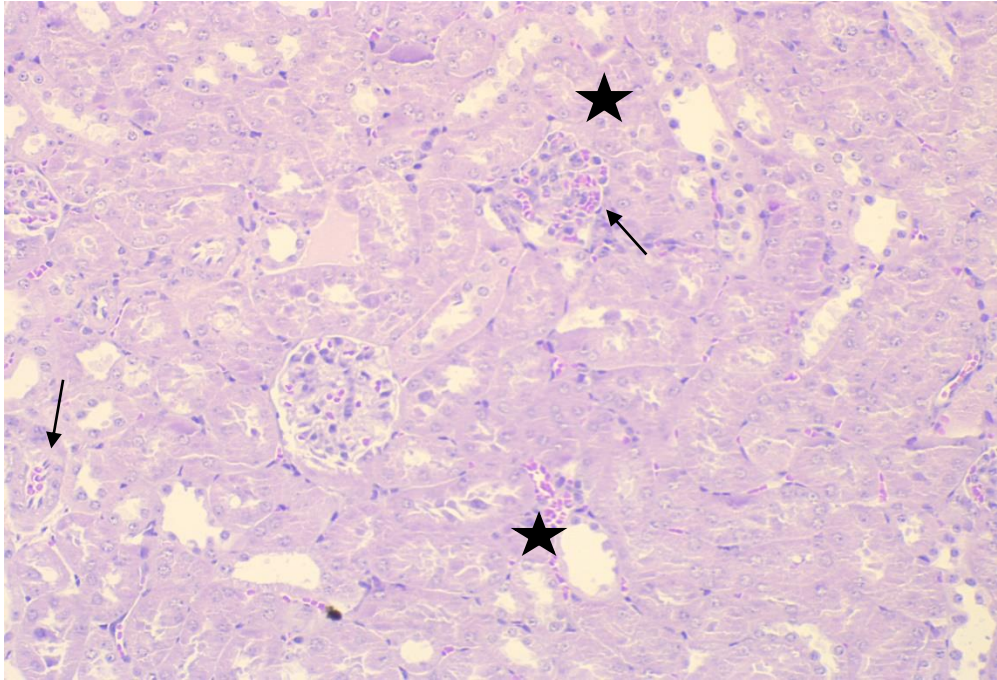
Resim 13. II. gruba ait böbrek dokusundaki tübüllerde izlenen nekrotik alanlar (ince ok) H & E X 40.



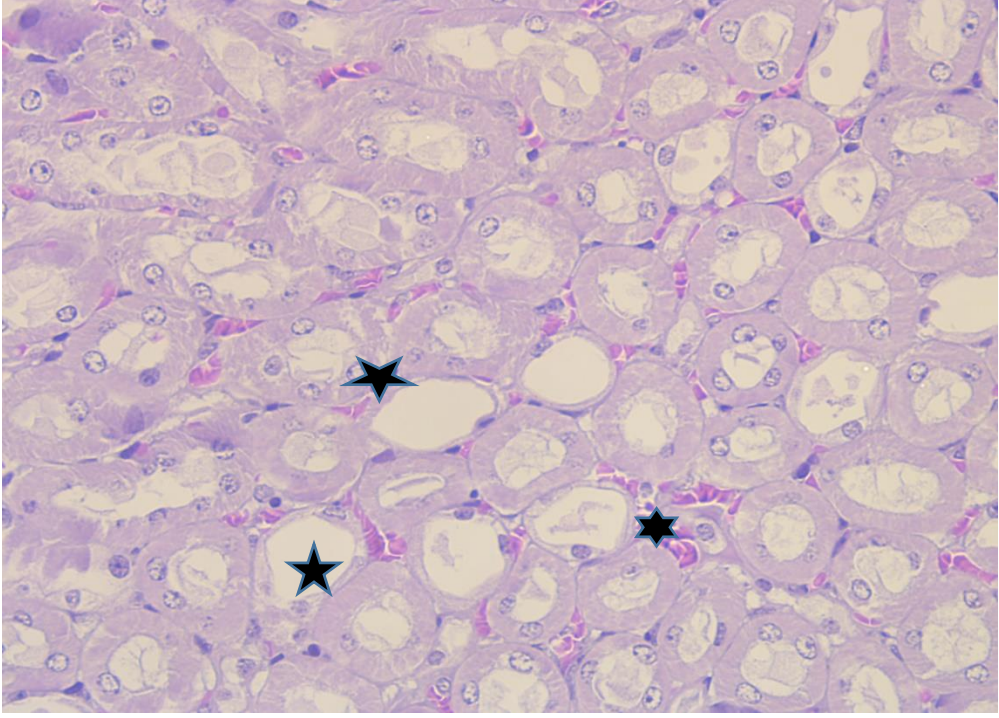
Resim 14. III. gruba ait karaciğer dokusu. Vena centralis'te mononükleer hücre infiltrasyonu (ince ok) sinüzoidal dilatasyon (kalın ok) ve hepatosit dejenerasyonu (sarı ok) izlenmekte. H & E X 40.



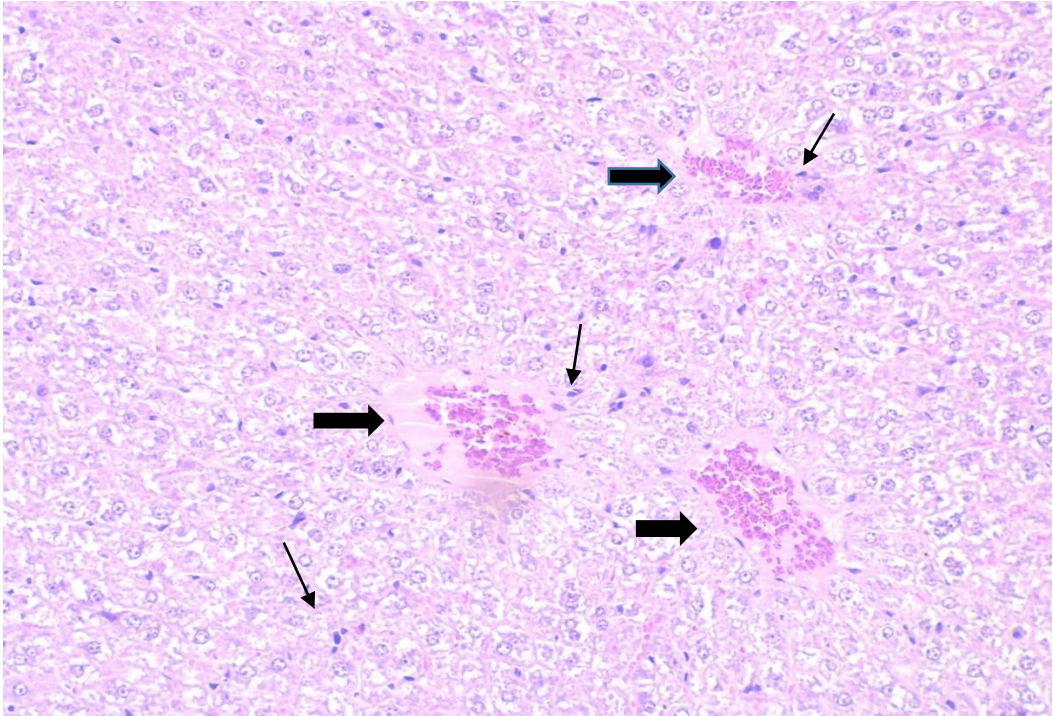
Resim 15. III. gruba ait karaciğer dokusundaki vasküler konjesyon ve mononukleer hücre infiltrasyonu (ince ok) H & E X 10.



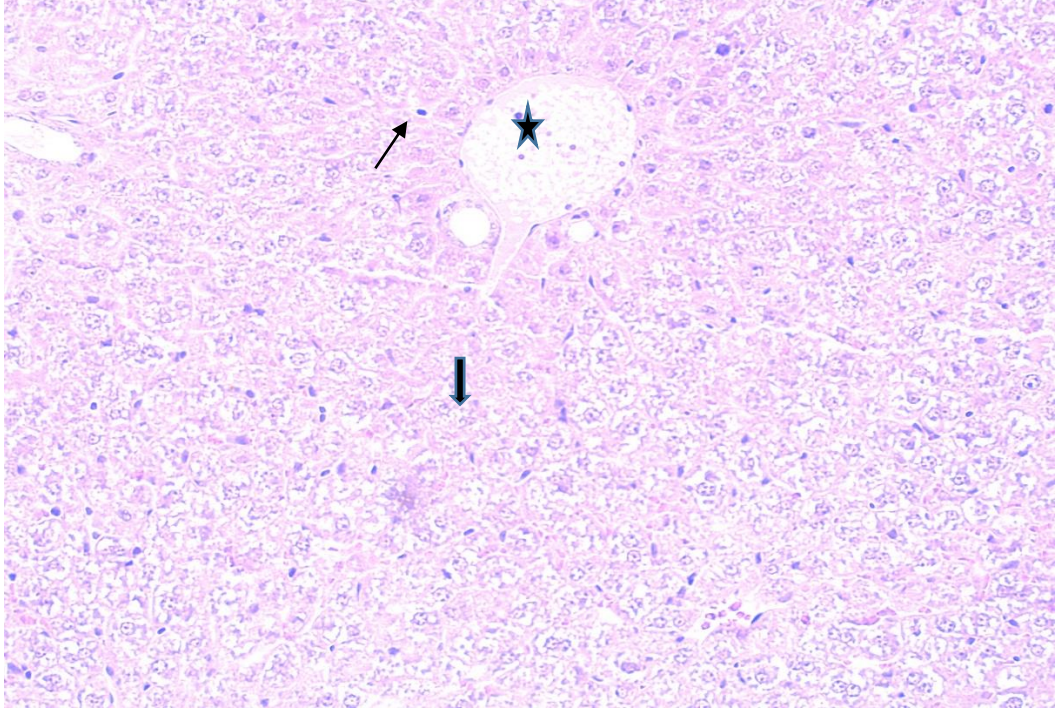
Resim 16. III. gruba ait böbrek dokusu. Tübüler dilatasyon (yıldız) ve vasküler konjesyon (ince ok) görülmekte H & E X 20.



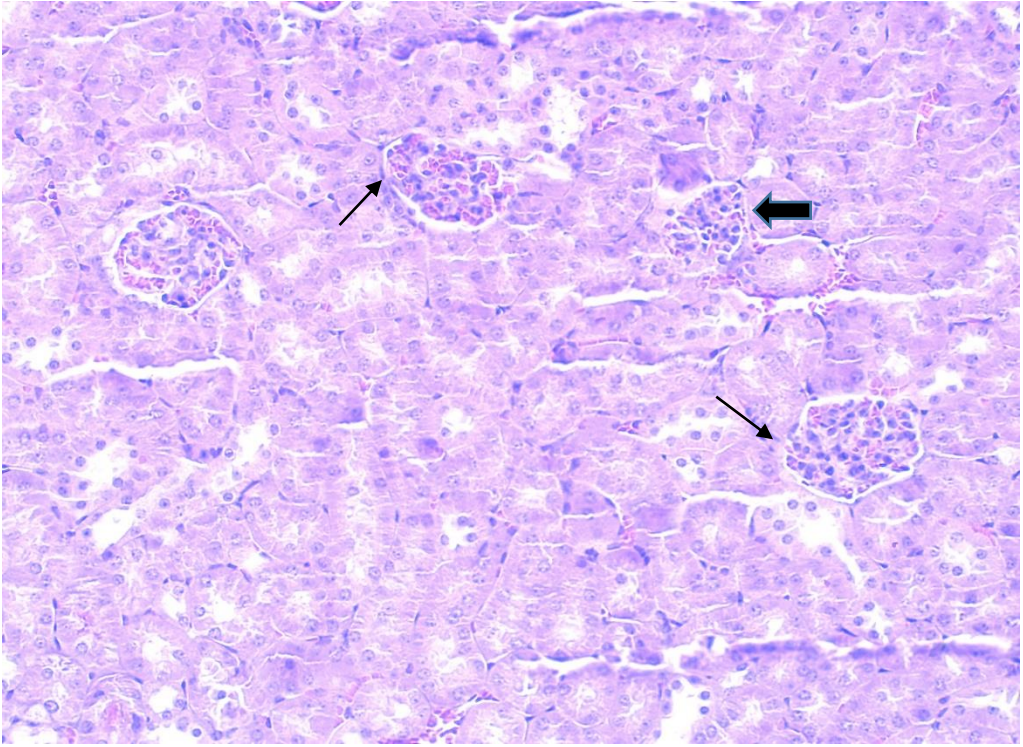
Resim 17. III. gruba ait böbrek dokusunda tübüler dilatasyon ve dejenerasyon (yıldız) izlenmekte H & E X 40.



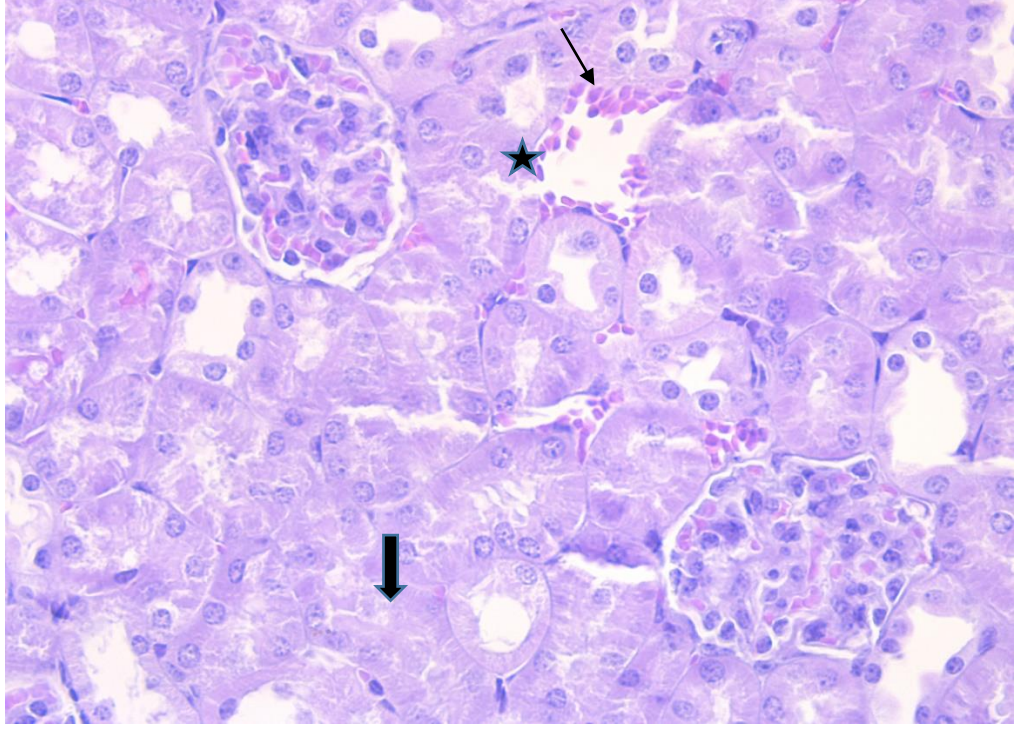
Resim 18. IV. gruba ait fare karaciğer dokusu. Vena centralis'te vasküler konjesyon (kalın ok) ve Kupfer hücreleri (ince ok) izlenmekte H & E X 20.



Resim 19. IV. gruba ait karaciğer dokusu. Portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (yıldız) sinuzoidal dilatasyon (ince ok) ve hepatosit dejenerasyonu (kalın ok) görülmekte. H & E X 20.



Resim 20. IV. gruba ait böbrek dokusu. Bowman kapsülünde vasküler konjesyon (ince ok) ve sınırları daralmış Bowman kapsülü (kalın ok) görülmekte. H & E X 20.



Resim 21. IV. gruba ait böbrek dokusu. Tübüler dilatasyon, (yıldız) konjesyon, (ince çizgi) nekrotik alan (kalın çizgi) izlenmekte. H & E X 40.

5. TARTIŞMA

Kimyasal pestisitler böcek bazlı problemleri yok etme, yeterli gıda ihtiyacını giderme, tarım alanları ve ormanları koruma çabalarında uluslara yardımcı olan bir ajan olmuştur. Fakat aşırı kullanımı özellikle de gelişmekte olan ülkelerde kullanılan daha toksik ve ucuz olan pestisitler akut sağlık problemlerine yol açmakta, çevresel ve küresel kirliliğe neden olmaktadır [70]. Yapılan bir çalışmanın sonucunda hamileler ve çocuklar başta olmak üzere insanların evde, işyerinde ve buldukları ortamlarda pestisite olan maruziyetin olabilecek en düşük seviyede olması gerektiği vurgulanmıştır [71]. Pestisite maruz kalmanın özellikle beyin prostat ve böbrek kanserlerinde artışa sebep olduğu ve lösemi ile arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır. Çocuklarda yapılan çalışmalar doğum öncesi ve sonrası dönemlerde kritik sürelerin üstündeki pestisit maruziyetinin kanser vakalarında artışa neden olduğunu göstermiştir. Çalışmalar doz-sonuç ilişkisinin çok kuvvetli olduğunu yüksek dozun riski artırdığını ve bununla ilgili de ilerleyen zamanlarda çalışmalar yapılmasını önermişlerdir [72,73].

Çalışmamızda bir pestisit türü olan PND kullanılmış, karaciğer ve böbrek üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Karaciğer vücuttaki en önemli metabolik organdır ve başka metodlarla çözülemeyecek kadar karmaşık olan 500'den fazla fonksiyonu vardır [74]. Karaciğer gastrointestinal sistemdeki konumu nedeniyle birçok yabancı maddenin metabolizmasından sorumludur ve ilaç toksisitesi için hedef organdır [75]. Metabolizmadan önemli rol alan karaciğer zararlı ve toksik maddelere oldukça hassas bir organdır [76].

Böbrekler birçok homeostatik fonksiyon için hayati rol oynar. Vücutta iyon ve sıvı değişiklikleri tüm vücutta yaygın olarak bulunan kemo-, stretch- ve baro reseptörler ile algılanır ve idrarda uygun değişiklikler yapılarak düzeltilir. Böbrekler üre, kreatinin ve ürik asit gibi protein metabolizmasının son ürünlerini vücuttan atar. Kan basıncı regülasyonu da böbreğin diğer önemli bir görevidir [77]. Böbrek

hücrelerinin bölünme hızı yüksek olmamasına rağmen, yüksek kan akımı ile karşılaşması, medüller interstisyumda toksinleri konsantre etme yeteneği ve tübüler epitelde spesifik taşıyıcılara sahip olması nedeniyle toksik zedelenmeye oldukça duyarlıdır [78]. Bu nedenlerle de çalışmamızda toksisiteye karşı son derece hassas organlar olan karaciğer ve böbrek seçilmiştir.

Oral, deri ve inhalasyon yoluyla vücuda alınan pestisitler sistemik dolaşıma katılmadan metabolize edilir. Metabolitler Glutatyon S Transferaz (GST) ya da glukuronidasyon sistemleri ile detoksifike edilir ya da DNA gibi önemli doku makromolekülleri ile kovalent bağ oluşturarak toksisite, karsinojenite, mutajenite ve teratojeniteye neden olmaktadır [79]. Antioksidanlarda değişime yol açan ve ROS oluşumuna neden olan pestisitlerin zararları açıkça ortaya konmuştur [19,20]. Birçok kronik hastalığın oluşmasında serbest oksijen radikallerinin yadsınamaz bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. Antioksidanlar somatik hücrelere ve bağışıklık sistemine saldıran serbest radikallerin etkileri azaltabilir, oksidasyondan dolayı zarar gören hücreleri koruyan bir görev üstlenebilirler [80, 81]. A, C ve E vitaminleri antioksidan özelliğe sahip vitaminlerdir [82]. Çalışmamızda da pestisitlerin oluşturabileceği hasarı antioksidan olan A vitamini ve C vitaminin ne yönde etkileyeceği merak edilmiş, A ve C vitamini çalışmaya dahil edilmiştir.

Gelişmekte olan ve yetişkin omurgalıların birçok doku fonksiyonu için gerekli olan retinoidleri metabolize eden A vitamini gen ekspresyonundan da sorumludur [83]. Benzin buharının oluşturabileceği hepatoksisiteye karşı A ve E vitaminin koruyucu etkisi araştırılmış, sıklıkla benzin buharına maruz kalan bireylerde her iki vitamininde hepatotoksisiteyi önleyebileceği sonucuna varılmıştır [84]. C vitamini ise hücre dışı sıvılarında bulunan, vücutta depolanmadığı ve sentezlenmediği için dışardan alınması gereken antioksidan vitamindir [85]. Reaktif oksijen türlerini okside edebilme özelliğine sahiptir [86]. Yapılan bir çalışmada elektromanyetik radyasyonun sıçan böbreğinde yol açtığı histopatolojik hasar ve oluşabilecek bu renal hasara karşı C vitaminin iyileştirici etkileri araştırılmış, elektromanyetik radyasyonun oluşturduğu tübüler ve glomerüler hasarın maruziyet öncesi alınan C vitamini ile neredeyse normale döndüğü görülmüştür [87]. Aly ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise farelere chlorpyrifos verilip bu maddenin akut toksik etkisi

araştırılmıştır. Aynı zamanda C vitaminin koruyucu etkisini incelemek için chlorpyrifos uygulamasından 30 dakika önce ve sonra gruplara ayrılan farelere C vitamini verilmiştir. Sonuç olarak C vitaminin fare karaciğerindeki oksidatif stresi anlamlı derecede azalttığı, C vitaminin uygulama öncesi verilmesinin uygulama sonrası verilmesinden daha etkili olduğu görülmüştür [88]. Bizim çalışmamızda da A ve C vitamini antioksidan olmasından dolayı dahil edildi ve koruyucu etkisi incelendi. PND'le birlikte A ve C vitamini alan deney grupları ile sadece PND alan deney grupları histopatolojik olarak karşılaştırıldı. Düşük doz PND alan I. deney grubu ile düşük doz PND'le birlikte A ve C vitamini alan III. deney grubunda da sinuzoidal dilatasyon benzer olarak gözlemlendi. Vena centralis'te gözlenen mononükleer hücre infiltrasyonunda III. deney grubunda I. deney grubuna göre az da olsa bir değişiklik izlendi. Böbrek dokusunda ise her iki deney grubundaki nekrotik alanlar hemen hemen eşit büyüklükteydi. Yüksek doz PND alan II. deney grubu ile A ve C vitamini'yle birlikte yüksek doz PND alan IV. deney grubunun her ikisinde de ciddi histopatolojik bulgular saptandı. IV. deney grubunda hücresel dejenerasyon yönünden olumlu yönde bir miktar değişim olsa da her iki grup arasında belirgin bir farklılık izlenmedi.

Çeşitli toprak türlerinde yapılan ölçümlerde PND'nin yoğun olarak bulunduğu yerlerde heterotrofik aktivitenin olumsuz yönde etkilendiği görülmüştür [89]. PND ile kirlenmiş topraklarda yetişen tarım ürünlerinin tüketimi insanların bir şekilde bu pestisite maruz kalmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla PND araştırılması gereken bir pestisit türü olduğu düşünülerek çalışmamızda kullanılmıştır.

Çin hamster over hücrelerinde yapılan bir çalışmada sipermetrin diklorvos ve PND'nin sitotoksik ve genotoksik etkileri incelenmiştir. PND ve diklorvos uygulandıkları dozlarda sitotoksik ve genotoksikite açısından anlamlı farklılıklar bulunmuş, sipermetrinin ise sadece uygulanan yüksek dozlarında bu durum görülmüştür [61].

El-Sharkawv ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ticari önemi olan balıklar üzerinde PND'nin toksik etkisi büyüme performansı, biyokimyasal parametreler, histopatolojik bulgular ve genotoksik etki ölçülerek değerlendirilmiştir. Sonuçlar

PND'ye maruz kalan balıklarda verilen dozlara bağılı olarak vücut ağırlığında ve kilo artışında önemli düşüşler olduğunu gösterirken, serum glikozunda aspartat amino transferazında (AST), alkalın fosfataz, toplam protein ve kolesterolde anlamlı artışlar olduğunu göstermiştir. Karaciğer ve böbrek dokusu histolojik olarak incelendiğinde ise bizim çalışmamızla benzer olarak nekrotik alanlar ve dejeneratif değişiklikler gözlenmiştir [90].

Düşük doz PND kullanılarak yapılan bir çalışmada insan lenfositlerinde ve sıçan kemik iliğı hücrelerinde oksidatif stres, DNA hasarı ve apoptozu tetikleyen mitokondriyal disfonksiyon değerlendirilmiştir. PND'nin klastojenik potansiyeli gösteren mikronukleus oluşumunu uyardığı tespit edilmiştir. Sonuç verileri PND uygulanan insan lenfositlerinde DNA hasarının 35,6 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Ayrıca antioksidan enzimlerde dengesizlik gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmada da bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak histopatolojik bulgular mevcuttur. Sonuç olarak PND'nin insan ve hayvan test modellerinde genotoksik ve apoptotik potansiyelleri olduğu görülmüştür [91].

PND'nin olgunlaşmamış sıçanların uterus ağırlığında değişiklikler oluşturduğu ve gen ekspresyonuna neden olduğu bulunarak zayıf bir endokrin bozucu potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir [54]. Ahmad ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erkek sıçanlara 62.5 125 ve 250 mg/kg olmak üzere çeşitli dozlarda PND verilmiştir. Toksik etkiler oksidatif stres, DNA hasarı, histopatolojik değişiklikler, antiinflamatuvar ve apoptotik yanıtların uyarılması açısından değerlendirilmiştir. Karaciğer ve böbrek dokularındaki oksidatif stres göstergeleri ve antioksidan savunma mekanizmalarında anlamlı değişiklikler kaydedilmiştir. Yine bu çalışmada önemli ölçüde DNA hasarı tespit edilmiştir. PND kaynaklı hücrel stres antiinflamatuvar ve apoptotik değişiklikleri uyarmıştır. Histopatolojik değişiklikler incelendiğinde ise karaciğer ve böbrek dokusunda lökosit infiltrasyonu, piknotik çekirdek, nekroz, geniş Bowman kapsülü ve daralmış renal korteks görülmüştür. Bu çalışma sonuçlarından PND'nin sıçanlarda hücrel toksisiteye ve normal fizyolojik fonksiyonları etkileyen genetik bozukluklara neden olduğu görülmüştür [92]. Bizim çalışmamızda da benzer histopatolojik bulgular saptanmıştır. Yapılan bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda Bowman kapsülü daralmıştır.

Nil tilapisi balığı üzerinde yapılan bir çalışmada dört grup oluşturulmuş gruplardan biri kontrol grubu olarak ayrılmış diğer ikisine iki farklı doz PND verilmiş, dördüncü gruba ise bizim çalışmamıza benzer olarak PND'nin yanısıra antioksidan etki gösterebilecek Moringa bitkisi verilmiştir. Bu periyodun sonunda hematolojik ve biyokimyasal değişiklikler ve oksidatif stres biyobelirteçleri analiz edilmiştir. PND uygulaması beyaz ve kırmızı kan hücrelerinde hemoglobin konsantrasyonunda önemli derecede düşüslere neden olurken, serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalın fosfataz (ALP), kreatinin, ürik asit, glukoz, kortizol, kolesterol ve laktat dehidrojenaz (LDH) anlamlı derecede artmıştır. Diğer yandan serum total protein, albümin, globulin ve asetilkolinesteraz (AChE) azalmıştır. Kontrol grubuna kıyasla Hepatik süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), total antioksidan kapasite (TAC) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) seviyelerinde belirgin artış görülmüştür. Moringa oleifera yaprağı ekstraktının suya eklenmesi, pendimetalinin olumsuz etkilerinin üstesinden gelmiş, incelenen parametreleri neredeyse kontrol grubuna göre normalleşmiştir [93]. Bizde çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak antioksidan vitamin olan A ve C vitaminini PND'le birlikte verilmiş PND'nin toksik etkileri üzerine koruyucu etkileri araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda yapılan bu çalışmadan farklı olarak belirgin bir normalleşme görülmemiştir. Bu durum uygulanan A ve C vitaminin sadece iki doz verilmesine bağlandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüz modern tarımında üretimi ve verimi artırmak için pestisit kullanımı vazgeçilmez olmuştur. Özellikle de son yıllarda kullanımı yaygınlaşan pestisitlerin insan sağlığına verebileceği zararlar merak konusudur. Bu nedenle de çalışmamızda pestisit türü olan ve ülkemizde de yaygın olarak kullanılan PND kullanılmıştır. Çalışmamızda farenin karaciğer ve böbrek dokusu üzerine PND'nin etkileri histopatolojik yöntemlerle incelenmiştir. Ayrıca antioksidan vitaminlerden olan A ve C vitamininin koruyucu ve iyileştirici etkileri araştırılmak üzere çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmamızda gruplar biri kontrol grubu olmak üzere altı fareden oluşan beş gruba ayrılmıştır. I. gruba 0,1 mg/l PND ip yolla II. gruba 0,2 mg/l PND ip yolla verildi. III. gruba 0,1 mg/l PND'ye ek olarak A ve C vitamini IV. gruba 0,2 mg/l PND'le birlikte A ve C vitamini verildi. Bütün gruplarda histopatolojik bulgular saptandı. Bu bulgular karaciğerde mononükleer hücre filtrasyonu, sinuzoidal dilatasyon, vasküler konjesyon, piknotik çekirdek, hepatosit dejenerasyonu ve nekrotik alan olarak izlendi. Böbrek dokusunda tübüler dilatasyon ve dejenerasyon, intertübüler vasküler konjesyon, Bowman kapsülünde dejenerasyon kanama odakları ve nekrotik alanlar olarak görüldü. En çok etkilenen grup II. grup olarak tespit edildi. Bu durumun doz artışına bağlı olduğu sonucuna varıldı. A ve C vitamini alan gruplarda ise kendileri ile aynı dozda PND alan gruplardaki histopatolojik bulgular hemen hemen benzerdi.

Çalışma sonuçlarına göre PND'nin karaciğer ve böbrek dokusunu olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. PND ile daha uzun vadede farklı dozlar ile yapılacak çalışmalar bu pestisitinin zararlarını daha ayrıntılı değerlendirebilmek adına yararlı olacaktır. Ayrıca A ve C vitamininde dozları ve fareleri verildiği günlerinde sayısı artırıldığında antioksidan etkilerinin daha net olarak görülebileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Öztürk S. (1990). Tarım İlaçları. Hasad Yayıncılık. İstanbul.
2. Sternberg SS. (1979). The carcinogenesis, Mutagenesis and teratogenesis of insecticides: Review of studies in animals and man. *Pharmacol Ther.*, 6(1):147-166.
3. Asman, WA, Jorgenson A, Bossi R, Vejrup KV, Mogenson BB, Glasius M. (2005). Wet deposition of pesticides and nitrophenols at two sites in Denmark: measurements and contributions from regional sources. *Chemosphere*. 59(7):1023–1031.
4. Barba-Brioso C, Fernandez-Clani JC, Miras A, Cornejo J, Galan E. (2010). Multi-source water pollution in a highly anthropized wetland system associated with the estuary of Huelva (SW Spain). *Marine Pollution Bulletin*. 60(8):1259–1269
5. CORPEP (2009-2010). Les pesticides dans les eaux superficielles bretonnes bilan. http://dreafr.bretagne.agriculture.gouv.fr/corpep/IMG/pdf/bilan_2009_reseau_CORPEP_cle81b6c2-1.pdf. 24(2009-2010)
6. Larson, S. J., Gilliom, R. J., & Capel, P. D. (1999). *Pesticides in Streams of the United States--Initial Results from the National Water-Quality Assessment Program* (Vol. 98, No. 4222). US Department of the Interior, US Geological Survey.
7. Kegley S., Hill, B, & Orme, S. (2007). Pendimethalin-PAN Pesticide Database. *Pesticide Action Network, San Francisco, CA, North America*.
8. U.S. Environmental Protection Agency, R.E.D. Facts: Pendimethalin, Washington, DC, www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/0187red.pdf (1997)
9. Sarıgöl Z. (2015). Dinitroanilin Herbisitlerin Neden Olduğu Genotoksik Etkilerin ve Epigenetik Değişikliklerin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. Ülkü Ündeğer Bucurgat)
10. Alavanja M. C., Dosemeci, M., Samanic, C., Lubin, J., Lynch, C. F., Knott, C., ... & Thomas, K. (2004). Pesticides and lung cancer risk in the agricultural health study cohort. *American journal of epidemiology*, 160(9):876-885.
11. Andreotti G, Freeman, LEB, Hou L, Coble J, Rusiecki J, Hoppin, . A., ... & Alavanja MC. (2009). Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *International journal of cancer*, 124(10): 2495-2500.
12. Hou L, Lee WJ, Rusiecki J, Hoppin JA, Blair A, Bonner MR., ... & Alavanja, MC. (2006). Pendimethalin exposure and cancer incidence among pesticide applicators. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 17(3): 302.
13. Ahmad MI, Usman A, Ahmad M. (2017). Computational study involving identification of endocrine disrupting potential of herbicides: Its implication in TDS and cancer progression in CRPC patients. *Chemosphere*, 173, 395-403.

14. Damgaard IN, Skakkebaek NE., Toppari, J., Virtanen, H. E., Shen, H., Schramm, K. W, Nordic Cryptorchidism Study Group. (2006). Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environmental Health Perspectives*, 114(7), 1133-1138.
15. Diğrak M., Özçelik S. (1998) Bazı pestisitlerin *Saccharomyces Cerevisiae* WET 136 tarafından Parçalanması. Sayı:28.
16. Atasoy DA, Rastgeldi C. (2006). Şanlıurfa Pestisit Kullanımı. GAP V. Mühendislik Kongresi Bildiriler Kitabı, Şanlıurfa s1462-s1467.
17. Masutti, C. S. M. (2004). Fate of fipronil in soils under sugar cane cultivation from the northeast of Brazil: Sorption and degradation.
18. Tabassum H, Ashafaq M, Khan J, Shah MZ, Raisuddin S, Parvez S. (2016). Short term exposure of pendimethalin induces biochemical and histological perturbations in liver, kidney and gill of freshwater fish. *Ecological indicators*, 63: 29-36.
19. Yorulmaz S, Ay R, (2010). Akar ve böceklerde pestisitlerin detoksifikasyonunda rol oynayan enzimler. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 24(2):137-148.
20. Mercan U, (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet. Fak. Derg.*, 15(1-2):91-96
21. Gluszczak L, dos Santos Miron D, Crestani M, da Fonseca MB, de Araújo Pedron F, Duarte MF, Vieira VLP. (2006). Effect of glyphosate herbicide on acetylcholinesterase activity and metabolic and hematological parameters in piava (*Leporinus obtusidens*). *Ecotoxicology and environmental safety*, 65(2):237-241.
22. Gupta PK. (2004). Pesticide exposure—Indian scene. *Toxicology*, 198(1-3)83-90.
23. Demircan V, Yılmaz H. (2005). Isparta ili elma üretiminde tarımsal ilaç kullanımının çevresel duyarlılık ve ekonomik açıdan analizi. *Ekoloji*, 14(57):15-25.
24. Goel A, Aggarwal P. (2007). Pesticide poisoning. *National medical journal of India*, 20(4): 182.
25. Gültekin F. Vd (2000) "Chlorpyrifos-ethlin rat testis dokusunda in vivo lipoperoksidatif etkisi". *Genel Tıp Derg.* 10(4):147-52??
26. Öztemiz SC. (2008). Organik tarımda biyolojik Mücadele. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 2008(2):19-27.
27. Durmuşoğlu E., Tiryaki O, Canhilal R. (2010). Türkiye’de pestisit kullanımı, kalıntı ve dayanıklılık sorunları. *Türkiye Ziraat Mühendisliği*, 7, 11-15.
28. Turabi MS. (2007). Bitki koruma ürünlerinin ruhsatlandırılması. *Tarım İlaçları Kongre ve Sergisi Bildirileri*, 25-26.
29. Dağ, S. S., Aykaç, V. T., Gündüz, A., Kantarcı, M., & Şişman, N. (2000). Türkiye’de tarım ilaçları endüstrisi ve geleceği. *Türkiye Ziraat Mühendisliği V. Teknik Kongresi, Ankara*. 2:933-958.
30. Delen N. (2008) Fungisitler. Nobel Yayın. Ankara.

31. Tiryaki O, Canhilal R, Horuz S. (2010). Tarım ilaçları kullanımı ve riskleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 26(2):154-169.
32. United States Environmental Protection Agency (2001). Pesticide Groups 01.07, 2019, Ağ Sitesi: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products>
33. Daş YK, Aksoy A. (2016). Pestisitler. *Türkiye Klinikleri Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics*, 2(2):1-17.
34. Costa LG. (2008) Toxic effects of pesticides. In:Klaassen CD, ed. Casarett and Doull's Toxicology the Basic Science of Poisons. 7th ed. New York: McGraw-Hill; .p.883-930**
35. Sağlam H. (2008). Melen Havzasında Pestisit Uygulamaları ve Pestisitlerin Biyolojik Bozunma, Yüzeysel Akış ve Sızma Yüzdelerinin Tahmini. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi İstanbul, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Melike GÜREL)
36. Internet: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v071pr07.htm> (Erişim tarihi: temmuz 2019)
37. Varshney JG, Sondhia S. Weed Management. Introduction to Herbicides. National Research Centre for Weed Science (Indian Council of Agricultural Research) Mahara-jpur, Jabalpur, India**
38. Mallory-Smith, C. A., & Retzinger, E. J. (2003). Revised classification of herbicides by site of action for weed resistance management strategies. *Weed Technology*, 17(3), 605-619.
39. United States Environmental Protection Agency (2001). Herbicides 01.07, 2019, Ağ Sitesi: http://www.epa.gov/caddis/ssr_herb_int.html
40. Gürlük S, Karaer F. (2003). Gelişmekte Olan Ülkelerde Tarım. Çevre, Ekonomi Etkileşimi, *Doğuş Üniversitesi Dergisi*.
41. Carvalho FP. (2017). Pesticides, environment, and food safety. *Food and Energy Security*, 6(2):48-60.
42. Mattei C, Wortham, H., Quivet E. (2019). Heterogeneous degradation of pesticides by OH radicals in the atmosphere: Influence of humidity and particle type on the kinetics. *Science of the Total Environment*, 664, 1084-1094.
43. Coscollà C., Yahyaoui A., Colin P, Robin, C, Martinon L, Val S, Yusà V. (2013). Particle size distributions of currently used pesticides in a rural atmosphere of France. *Atmospheric environment*, 81: 32-38.
44. Désert M, Ravier S, Gille G, Quinapallo A, Armengaud A, Pochet G, Quivet E. (2018). Spatial and temporal distribution of current-use pesticides in ambient air of Provence-Alpes-Côte-d'Azur Region and Corsica, France. *Atmospheric environment*, 192: 241-256.

45. Estellano VH, Pozo K., Efstathiou C, Pozo K, Corsolini S, Focardi S. (2015). Assessing levels and seasonal variations of current-use pesticides (CUPs) in the Tuscan atmosphere, Italy, using polyurethane foam disks (PUF) passive air samplers. *Environmental pollution*, 205:52-59.
46. Jensen S, Mazhitova Z, Zetterström R. (1997). Environmental pollution and child health in the Aral Sea region in Kazakhstan. *Science of the total environment*, 206(2-3):187-193.
47. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaiee A. (2004). Pesticides and oxidative stress: a review. *Medical Science Monitor*, 10(6): RA141-RA147.
48. Gupta A, Nigam D, Gupta A, Shukla, GS, Agarwal AK. (1999, January). Effect of pyrethroid-based liquid mosquito repellent inhalation on the blood–brain barrier function and oxidative damage in selected organs of developing rats. In *Journal of Applied Toxicology: An International Forum Devoted to Research and Methods Emphasizing Direct Clinical, Industrial and Environmental Applications* (Vol. 19, No. 1, pp. 67-72). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.*
49. Kale M, Rathore N, John S, Bhatnagar D. (1999). Lipid peroxidative damage on pyrethroid exposure and alterations in antioxidant status in rat erythrocytes: a possible involvement of reactive oxygen species. *Toxicology letters*, 105(3):197-205.
50. Lunec, J. (1990). Free radicals: their involvement in disease processes. *Annals of Clinical Biochemistry*, 27(3):173-182.
51. Güven K, Deveci E, De Pomerai, D. (1999). The accumulation and histological effects of the organometallic fungicide propineb on the organs of fetuses and female rats during pregnancy. *Turkish Journal of Biology*, 23(4):413-422.
52. Engebretson J, Hall G., Hengel M, Shibamoto T. (2001). Analysis of pendimethalin residues in fruit, nuts, vegetables, grass, and mint by gas chromatography. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(5):2198-2206.
53. Hoffman JC, Vaughn KC. (1994) Mitotic disrupter herbicides act by a single mechanism but vary in efficacy. *Protoplasma*, 179 (1-2):16-25.
54. Ündeğer Ü, Schlumpf M, Lichtensteiger W. (2010). Effect of the herbicide pendimethalin on rat uterine weight and gene expression and in silico receptor binding analysis. *Food and chemical toxicology*, 48(2):502-508.
55. Demir N., Aydın S, Ündeğer Bucurgat, Ü. (2017). Pendimetalinin Genotoksik Etkilerinin Çin Hamster Over (CHO) Hücrelerinde Tek Hücre Jel Elektroferez (Comet) Yöntemiyle Değerlendirilmesi. *Turk J Pharm Sci.* 14(2)
56. CICAD, O. (2005). The Toxicology of Selected Substances Used in the Production and Refining of Cocaine and Heroin: A Tier-Two Assessment. *Washington DC, USA, CICAD, Organization of American States, Report Number OAS/CICAD, 2.*
57. Delen N, Kınay P, Yıldız F, Yıldız M, Altınok HH, Uçkun Z. (2010). Türkiye tarımında kimyasal savaşımın durumu ve entegre savaşım olanakları. *Türkiye Ziraat Mühendisliği VII. Teknik Kongresi*, 609-625.

58. Moon J, Chun B. (2015). Spectrum of patients intentionally poisoned with an emulsified concentrate pendimethalin herbicide. *Emerg Med J*, 32(8)632-636.
59. Hurley PM. (1998). Mode of carcinogenic action of pesticides inducing thyroid follicular cell tumors in rodents. *Environmental health perspectives*, 106(8):437-445.
60. U.S. EPA (1992). Memorandum (dated July 24, 1992). Carcinogenicity Peer Review of Pendimethalin. Office of Pesticides and Toxic Substances, Health Effects Division. Washington, DC.
61. Patel S, Bajpayee M, Pandey AK, Parmar D, Dhawan A. (2007) In vitro induction of cytotoxicity and DNA strand breaks in CHO cells exposed to cypermethrin, pendimethalin and dichlorvos. *Toxicology in Vitro*, 21 (8):1409-1418.
62. Samur G. (2008). Vitaminler, mineraller ve sağlığımız. *TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı, Ankara: Klasmat Matbaacılık.*
63. Moore, K. L. (2007). Kliniğe Yönelik Anatomi, 4. baskı. *Nobel tıp kitapevi*, 861.
64. Sancak, B., Cumhur, M., & Vakfı, O. G. (2002). Fonksiyonel anatomi: baş-boyun ve iç organlar. *ODTÜ Geliştirme Vakfı.*
65. Netter, F. H. (2011). İnsan Anatomi Atlası. 5. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 38.
66. Guyton, A. C., & JE, H. (2007). Tıbbi Fizyoloji. 11. Basım. Nobel Tıp Kitabevleri, 837, 1056-7.
67. Junqueira, L. C. U., Carneiro, J., Aytekin, Y., & Solakoğlu, S. (2009). *Temel histoloji: text & atlas*. Nobel Tıp Kitabevleri.
68. Ovalle, W.K., Nahirney, P.C., *Netter Temel Histoloji*. 2009, Ankara: Güneş Tıp Evleri.
69. Kierszenbaum, A.L., *Histoloji ve hücre biyolojisi*. 2006, Ankara: Plame Yayıncılık.
70. Ecobichon, D. J. (2001). Pesticide use in developing countries. *Toxicology*, 160(1-3), 27-33.
71. Bassil, K. L., Vakil, C., Sanborn, M., Cole, D. C., Kaur, J. S., & Kerr, K. J. (2007). Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Canadian Family Physician*, 53(10), 1704-1711.
72. Maroni, M., & Fait, A. (1993). Health effects in man from long-term exposure to pesticides. A review of the 1975-1991 literature. *Toxicology*, 78(1-3), 1-180.
73. Alavanja, M. C., Hoppin, J. A., & Kamel, F. (2004). Health effects of chronic pesticide exposure: cancer and neurotoxicity. *Annu. Rev. Public Health*, 25, 155-197.
74. Naruse, K., Tang, W., & Makuuchi, M. (2007). Artificial and bioartificial liver support: a review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 13(10), 1516.
75. Eren, M., Saltık-Temizel, İ. N., & Koçak, N. (2004). İlaça bağlı hepatotoksisite. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi*, 47, 222-227.

76. Singh, A., Bhat, T. K., & Sharma, O. P. (2011). Clinical Biochemistry of Hepatotoxicity. *J Clinic Toxicol* S4: 001. doi: 10.4172/2161-0495. S4-001 *J Clinic Toxicol Clinical Pharmacology: Research & Trials* ISSN: 2161-0495 JCT, an open access journal. *vitro Systems*.
77. IM, T. S. G. Y. ORGAN SİSTEMLERİ VE TOKSİSİTE. *Klinik Toksikoloji Derneğinin 16. Toplantısı, Erciyes Üniversitesi Rektörlüğü'nün değerli katkılarıyla 18–21 Mayıs 2011 tarihleri arasında, Erciyes Mirada Del Lago Hotel Toplantı Salonlarında gerçekleştirilmektedir.*, 43.
78. Boogaard, P. J., Nagelkerke, J. F., & Mulder, G. J. (1990). Renal proximal tubular cells in suspension or in primary culture as in vitro models to study nephrotoxicity. *Chemico-biological interactions*, 76(3), 251-291.
79. Kitchin, K. T. (1984). An enzymatic approach to biotransformation. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 6(6), 303-310.
80. Brown JE. (1999). *Nutrition Now*. 2nd edition, West/Wadsworth, Belmont
81. Kasnak, C., & Palamutoğlu, R. (2015). Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 3(5), 226-234.
82. Mates, J. M. (2000). Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, 153(1-3), 83-104.
83. Bremner, J. D., & McCaffery, P. (2008). The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(2), 315-331.
84. Uboh, F. E., Ebong, P. E., & Umoh, I. B. (2009). Comparative hepatoprotective effect of vitamins A and E against gasoline vapor toxicity in male and female rats. *Gastroenterology research*, 2(5), 295.
85. Diplock, A. (1998). Healty lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. *ILSI Europe concise monograph series*, 59.
86. Halliwell, B. (1999). Vitamin C: poison, prophylactic or panacea. *Trends in biochemical sciences*, 24(7), 255-259.
87. Bas, E., Ucar, M., Bas, F. Y., Yesilot, S., Armagan, I., & Yalcın, A. Histopathological Effects of 2.45 Gigahertz Electromagnetic Radiation on the Rat Kidney, and Protective Effects of Vitamin C 2.45 Gigahertz Elektromanyetik Radyasyonun Sıçan Böbreğindeki Histopatolojik Etkileri ve C Vitamininin Koruyucu Etkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1.
88. Aly, N., Kawther, E. G., Mahmoud, F., & El-Sebae, A. K. (2010). Protective effect of vitamin C against chlorpyrifos oxidative stress in male mice. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 97(1), 7-12.
89. Miller, C. M., Valentine, R. L., Roehl, M. E., & Alvarez, P. J. (1996). Chemical and microbiological assessment of pendimethalin-contaminated soil after treatment with Fenton's reagent. *Water Research*, 30(11), 2579-2586.

90. El-Sharkawy, N. I., Reda, R. M., & El-Araby, I. E. (2011). Assessment of Stomp®(Pendimethalin) toxicity on *Oreochromis niloticus*. *Journal of American Science*, 7(10).
91. Ansari, S. M., Saquib, Q., Attia, S. M., Abdel-Salam, E. M., Alwathnani, H. A., Faisal, M., ... & Musarrat, J. (2018). Pendimethalin induces oxidative stress, DNA damage, and mitochondrial dysfunction to trigger apoptosis in human lymphocytes and rat bone-marrow cells. *Histochemistry and cell biology*, 149(2), 127-141.
92. Ahmad, M. I., Zafeer, M. F., Javed, M., & Ahmad, M. (2018). Pendimethalin-induced oxidative stress, DNA damage and activation of anti-inflammatory and apoptotic markers in male rats. *Scientific reports*, 8(1), 17139.
93. Hamed, H. S., & El-Sayed, Y. S. (2019). Antioxidant activities of *Moringa oleifera* leaf extract against pendimethalin-induced oxidative stress and genotoxicity in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* (L.). *Fish physiology and biochemistry*, 45(1), 71-82.

8. EKLER

Ek 1. ETİK KURUL ONAY YAZISI

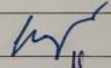
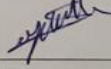
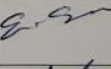


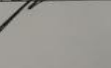
SAKİ YENİLLİ DENEY HAYVANLARI ÜRETİM VE UYGULAMALABORATUVARI TİC. LMT. ŞTİ.
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 24/04/2019
TOPLANTI NO : 02
DOSYA NO : 02
KARAR NO : 07

Yürütücülüğünü Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Bölümünden Dr. Öğretim Üyesi Yusuf ERSAN'ın yaptığı ve Kastamonu Fizik Tedavi ve rehabilitasyon Hastanesinden FZT Nurdan Tuğba DAŞDEMİR'in katıldığı

Karaciğer Ve Böbrek Dokusu Üzerinde Pendimethalinin Etkilerinin Farelerde Histolojik Yöntemlerle İncelenmesi adlı çalışmanın Sakı Yenilli Deney Hayvanları Üretim Ve Uygulama Laboratuvarı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

HAYVAN TÜRÜ : Balb-c Fare
HAYVAN SAYISI : 30
GEÇERLİLİK SÜRESİ : 26/04/2019 – 26/04/2020

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ADI SOYADI	ÜNVANI	GÖREVİ	İMZASI
MUSTAFA GÜRGEN	VET.HEKİM	ETİK KURUL BAŞKANI	
SAKİ YENİLLİ	PROTEZ-ORTEZ TEKNERİ	BAŞKAN VEK.	
HÜSEYİN HAYRİ KERTMAN	BEYİN CERRAHI	İN VİVO ÇALIŞACAK ÜYE	
ERCAN ŞAHİN	BIYOLOG	SİVİL TOPLUM KURULUŞUNA KAYITLI ÜYE	
SELİM KOCA	TEKNERİ	SEKRETER	
EMRAH SATILMIŞ	EDİTÖR	SİVİL ÜYE	
BORA GÜRER	BEYİN CERRAHI	İN VİVO ÇALIŞACAK ÜYE	

8. ÖZGEÇMİŞ

Nurdan Tuğba DAŞDEMİR 1988' de Çankırı'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Kastamonu'da, lise öğrenimini Çankırı'da tamamladı. Çankırı Süleyman Demirel Fen Lisesi'nden 2006 yılında mezun olduktan sonra Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'ne girdi. 2011 yılında mezun olduktan sonra fizyoterapist olarak görev yapmaya başladı. Halen Kastamonu fizik tedavi ve rehabilitasyon hastanesinde fizyoterapist olarak görev yapmaktadır.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : İnönü Mah. Kömürkara Sok. Efe Sitesi B blok No:23/24

Merkez / KASTAMONU

Tel : 05535462175

E-posta : nrdn3768@gmail.com