

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Etilendiamin dihidroklorid'in  
Karaciğer ve Böbrek Dokuları Üzerindeki Etkilerinin  
Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi**

**Zeynep Dilek ADA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Biyoloji Ana Bilim Dalı  
Tez Yöneticisi: Yrd.Doç. Dr. Ayşegül KABOĞLU  
EDİRNE-2008**

T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Etilendiamin dihidroklorid'in  
Karaciğer ve Böbrek Dokuları Üzerindeki Etkilerinin  
Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi

Zeynep Dilek ADA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Ayşegül KABOĞLU

T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Etilendiamin dihidroklorid'in  
Karaciğer ve Böbrek Dokuları Üzerindeki Etkilerinin  
Işık Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi

Zeynep Dilek ADA  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoloji Ana Bilim Dalı

Bu tez ..../..../..... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından kabul edilmiştir

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül KABOĞLU  
(Danışman)

Yrd. Doç. Dr. Filiz SANAL

Yrd. Doç. Dr. Gülnur KIZILAY

## ÖZET

Bu çalışmada, etilendiamin dihidroklorid (EDA, 50 mg/kg/gün) on gün boyunca dişi Wistar albino sıçanlara intramuskular enjeksiyon yoluyla verildi. Çalışmanın sonunda, vücut ağırlıklarındaki değişim, karaciğer ve böbrek dokularındaki histopatolojik etkiler ışık mikroskopik düzeyde incelendi. Buna göre; vücut ağırlığında, deney sonrası anlamlı bir artış gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Işık mikroskobu kullanılarak yapılan incelemede; karaciğer dokusunda, hipertrofik hepatositler, ven endotel hasarı, mononükleer hücre infiltrasyonu, hepatositlerde membran hasarı, nükleus ve sitoplazma kaybı, piknotik nükleuslar, sitoplazmik vakuolizasyon ve genel anlamda dokuda bütünlük kaybı meydana geldiği gözlemlendi. Böbreklerde, Bowman kapsülünün parietal ve viseral yaprakları arasında mesafe artışı, glomerulusda atrofi, glomerulus kaybı, tübülleri astarlayan epitelde membran hasarı, epitel hücrelerinde nükleus ve sitoplazma kaybı, tübül lümeninde hasarlı epitel hücrelerinden ayrılan nükleuslar ve sitoplazmik kalıntılar gözlemlendi. Ayrıca tübül epitel hücrelerinde hipertrofi, sitoplazmik vakuolizasyon ve piknotik nükleuslar gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Etilendiamin dihidroklorid, Karaciğer, Böbrek, Histopatoloji.

**ABSTRACT**

In this study, Ethylenediamine dihydrochloride (EDA, 50 mg/kg/gün) was given by intramuscular injection to female Wistar albino rats for ten days. The change in body weight and the histopathologically effects on liver and kidney were examined by light microscopy. Thus, gains in body weight was increased significantly ( $p<0,05$ ) at the end of ten days. It was also observed that hypertrophic hepatocytes, endothelial degeneration of vein, mononuclear cell infiltration and loosing of cytoplasm and nucleus, degeneration of hepatocyte membrane, picnotic nucleus, vacuolization in cytoplasm and loss of integrity in the tissue were observed in liver. Increasing of distance between parietal and visceral layer of Bowman capsule, athrophy in Glomerulus, loosing of Glomerulus, degeneration of membrane in epitelia of tubuls, loosing of nucleus and cytoplasm in epithelial cell, nucleus and cytoplasmic residues from degenerative epithelial cell in tubul lumen were observed in kidney. Besides, hypertrophy in tubul epithelial cell, vacuolization in cytoplasm and picnotic nucleus were determined.

**Keywords:** Ethylenediamine dihydrochloride, Liver, Kidney, Histopathology.

## ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bana fikir veren ve yönlendiren tez danışmanım, değerli hocam, Yrd.Doç.Dr. Ayşegül KABOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında her türlü imkanı sunan ve yararlanmamı sağlayan Biyoloji Bölüm Başkanlığı'na, tezimin hazırlanmasında deney aşamalarındaki katkılarından dolayı değerli hocam Arş.Gör.Dr. Elvan BAKAR'a ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destekleme Fonuna teşekkür ederim.

Ayrıca bugüne kadar maddi, manevi her türlü desteği karşılıksız veren, sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen canım anneme, babama ve kardeşlerime, yüksek lisansa başlamamda büyük payı olan arkadaşım Arzu YAKUT'a gönülden teşekkür ederim.

**İÇİNDEKİLER**

ÖZET .....	I
ABSTRACT .....	II
ÖNSÖZ .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Karaciğer .....	4
2.2. Böbrek .....	7
2.3. Alkilenaminler .....	10
3. MATERYAL ve METOD .....	12
4. BULGULAR .....	13
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	23
KAYNAKLAR .....	27
ÖZGEÇMİŞ .....	30

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.1. Karaciğer genel lobüler yapısı .....	5
Şekil 2.1.2. Karaciğer hücresinin genel yapısı.....	6
Şekil 2.2.1. Nefron yapısı.....	9
Şekil 2.2.2. Böbrek tübülleri ve onlara ait hücre şekilleri.....	10
Şekil 4.1. Şekil 4.1: Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu, V: venül, Hematoksilin-Eosin, (100x).....	15
Şekil 4.2: Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu, S: sinüzoid, Hematoksilin-Eosin, (400x).....	15
Şekil 4.3: 50 mg/kg EDA grubuna ait karaciğer dokusu, V: ven, ven etrafında dejenerasyon (oklar), Hematoksilin- Eosin, (40x) .....	16
Şekil 4.4: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait karaciğer dokusu, h: hipertrofik hepatositler, V: vakuolizasyon ve sitoplazma kaybı, hepatosit membran hasarı (ok), Hematoksilin- Eosin, (1000x) .....	16
Şekil 4.5: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait karaciğer dokusu, V: ven endotelinde şiddetli hasar ve bütünlük kaybı, piknotik nukleus (oklar), hepatosit membranlarında hasar (okbaşı), Hematoksilin- Eosin, (400x) .....	17
Şekil 4.6: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait karaciğer dokusu, V: venül, sa: safra kanalı, endotel hasarı (oklar), bd: bağ doku, Hematoksilin- Eosin, (200x) .....	17
Şekil 4.7: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait karaciğer dokusu, V: venül, S: sinüzoid, h: hipertrofik hepatositler, Hematoksilin – Eosin, (200x).....	18
Şekil 4.8: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait karaciğer dokusu, h: hipertrofik hepatositler, *: hepatositlerde nukleus kaybı, V: vakuolizasyon ve sitoplazma kaybı, Hematoksilin- Eosin, (400x) .....	18
Şekil 4.9: Kontrol grubuna ait böbrek dokusu, G: Glomerulus, D: distal tübül, P: proksimal tübül, Hematoksilin- Eosin, (200x).....	19
Şekil 4.10: Kontrol grubuna ait böbrek dokusu, G: Glomerulus, Hematoksilin-Eosin, (100x).....	19
Şekil 4.11: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, G: Glomerulusta atrofi, *: Bowman kapsülünün parietal ve viseral yaprakları arasında mesafe artışı, D: distal tübül epitelinde dejenerasyon, Hematoksilin- Eosin, (200x) .....	20

- Şekil 4.12: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, G: Glomerulusta atrofi, \*: Bowman kapsülünün parietal ve viseral yaprakları arasındaki mesafe artışı, Hematoksilin- Eosin, (200x) ..... 20
- Şekil 4.13: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, \*: Glomerulus kaybı, proksimal (P) ve distal (D) tübül epitellerinde dejenerasyon, membran hasarı, nukleus ve sitoplazma kaybı (oklar), Hematoksilin- Eosin, (400x)..... 21
- Şekil 4.14: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, distal tübül epitelinde dejenerasyon ve tübül lümenine atılan nukleuslar (oklar), piknotik nukleus (okbaşı), \*: proksimal tübül epitelinde nukleus kaybı, Hematoksilin- Eosin, (400x)..... 21
- Şekil 4.15: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, piknotik nukleus, membran hasarı ve sitoplazma kaybı (oklar), D: distal tübülde epitel dejenerasyon, hipertrofik epitel hücreleri (okbaşı), Hematoksilin- Eosin, (400x)..... 22
- Şekil 4.16: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, P: proksimal tübülde epitel dejenerasyonu ve bütünlük kaybı, V: vakuolizasyon, Hematoksilin-Eosin, (1000x) ..... 22

**TABLO LİSTESİ**

Tablo 4.1. EDA'nın vücut ağırlığı üzerine etkisi .....13

## 1.GİRİŞ

Etilendiamin dihidroklorid (EDA), endüstride yaygın kullanılan önemli bir kimyasaldır (Hermansky ve ark., 1999). EDA; fungusit, insektisid, polyamide çamsakızı, kelatlayıcı ajan, korozyon inhibitörü, zemin kaplamalarında yapıştırıcı olarak, tekstil kumaş boyası bileşenlerinde, fotoğrafçılık banyo kimyasallarında, metal işçilikte, boyalarda buhar sızdırmazlığı ve kapatıcılığı için, asfalt malzemelerinde, veterinerlikte üriner sistem tedavisinde ve tıpta astım tedavisi ilaçlarının formülasyonunda kullanılır (Sittig, 1985; DePass ve ark., 1987; Leung, 1994; Budavari ve ark., 1996; Hermansky ve ark., 1999; Leung, 2000).

Etilendiamin; alkilenaminlerin (etilendiamin, dietilentriamin, trietilentetramin, tetraetilenpentamin, aminoetillethanolamin, aminoetillpiperazine) en düşük moleküler ağırlıklı üyesidir (Leung, 1994).

EDA'nın sıçanlarda (oral) LD<sub>50</sub> dozunun 637-1850 mg/kg, LC<sub>50</sub> değerinin (solunum) >29 mg/L, tavşanlarda (dermal) LD<sub>50</sub> değerinin 560 mg/kg olduğu bildirilmiştir (SIDS, 2001).

EDA'nın toksik etkilerinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. EDA'nın tahriş edici bir ajan olduğu, göz hasarına sebebiyet verdiği (Yang ve ark., 1983), solunum ve deri hassasiyetine neden olabildiği (Leung, 1994) gösterilmiştir. Dubinina ve ark., (1997), yaptıkları çalışmalarda EDA'nın alerjik işarete, tahrişe, merkezi sinir sistemindeki değişimlere neden olduğunu göstermişlerdir. Ng ve ark., (1991), EDA ile çalışan işçilerde bronşial astım gözlendiğini ifade etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise, EDA'ya maruz kalan genç işçilerde öncelikle halusinasyon ve kuruntu, sonrasında akciğerlerde sıvı toplanması ve çizgili kaslarda bozukluk meydana geldiği bildirilmiştir (Su ve ark., 2000).

EDA'nın sıçanlar ve fareler üzerine toksik etkilerinin araştırıldığı kısa ve uzun dönem besleme çalışmalarında (7 gün, 2.70 gr/kg/gün ve 3 ay 0, 0.05, 0.25, 1.00

g/kg/gün), vücut ağırlığında ve bazı organ ağırlıklarında azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Yang ve ark., 1983). Yang ve ark., (1984) iki jenerasyonlu üreme çalışmalarında, EDA etkisi ile (0.5, 0.15, 0.05, 0 g/kg/gün) vücut ağırlığında azalma ile birlikte, karaciğer ağırlığında azalma, böbrek ağırlığında artış meydana geldiğini, ayrıca EDA'nın üreme üzerine toksik etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Hermansky ve ark., (1999) ise 2 yıllık uzun dönem besleme çalışmalarında (0, 0.02, 0.10, 0.35 g/kg/gün) vücut ağırlığında azalma, böbrek ve karaciğer ağırlığında artış tespit etmişlerdir.

Ayrıca EDA'nın toksik etkisi ile klinik kimyasal parametrelerde, hematolojik değerlerde ve üre analizi değerlerinde değişikliklerin meydana geldiği, karaciğerde hepatositlerde pleomorfizm gözlemlendiği (Yang ve ark., 1983; Hermansky ve ark., 1999), hepatositlerde nukleus büyüklüğü ve nukleus şeklinde varyasyonlar ile karakteristik mikroskopik lezyonların meydana geldiği ayrıca en yüksek dozda özellikle 12, 18, ve 24. aylarda rinit ve trakeit geliştiği bildirilmiştir (Hermansky ve ark., 1999).

EDA'nın mutajenik özelliğinin araştırıldığı çalışmalarda, mutajenik olmadığı Ames/Salmonella testi ile (Leung, 1994), ovaryum gen mutasyon testi ile ve kardeş kromatit değişimi testi ile gösterilmiştir (Slesinski ve ark., 1983) ve teratoloji çalışmalarında yapısal anormalliklere neden olmadığı (DePass ve ark., 1987; Price ve ark., 1993) bildirilmiştir.

Hermansky ve ark., (1999) yaptıkları uzun dönem besleme çalışmalarında (2 yıl), EDA'nın sıçanlarda karsinogenik olmadığını göstermişler ancak kronik toksik etkilerinin varlığına dikkat çekmişlerdir. Erkek ve dişi sıçanlarda özellikle yüksek doz gruplarda kronik nefropaty insidansında artış gözlemlendiğini ve bunun yüksek dozlarda muhtemel ölüm nedeni olduğunu bildirmişlerdir.

EDA'nın kemiricilerin ince barsağında, düz kas gevşemelerinde direkt olarak etki eden bir kas gevşetici olduğu ve bu nedenle fizyoloji ve farmakoloji çalışmalarında model oluşturma bakımından faydalı olabileceği ifade edilmiştir (McKay ve ark., 1991).

Kütle spektrofotometresi ve infra-red spektroskopi ile yapılan çalışmalar, EDA'nın temel metabolitinin N-asetiletildiamin olduğunu göstermiştir (Yang ve Tallant., 1982; Leung, 2000). Oldukça hızlı bir eliminasyon ile 24 saat içinde dozun % 70'nin idrarla, % 4-13'nün feçesle vücuttan atıldığı bildirilmiştir (Leung, 2000).

Farmakokinetik ve metabolik özelliklerin araştırıldığı çalışmalarda, EDA'nın barsaktan kolayca absorbe edildiği ve plazmadaki maksimum konsantrasyonuna 1 saat içinde ulaştığı bildirilmektedir (Leung, 2000). Radyoaktif işaretli EDA türevlerinin takibi ile EDA'nın hedef organlarının, karaciğer ve böbrek olduğu gösterilmiştir (Leung, 2000). EDA'nın glukuronidasyon ile metabolize edildiği ve bu reaksiyonun glukuronil transferazlar tarafından katalizlendiği bilinmektedir ([http://tip.cumhuriyet.edu.tr/cutf/Donem2/IV.Komite\(MetabolizmaKomitesi\)/Biyokimya/ogecetinkaya/oge1.ppt](http://tip.cumhuriyet.edu.tr/cutf/Donem2/IV.Komite(MetabolizmaKomitesi)/Biyokimya/ogecetinkaya/oge1.ppt)).

Karaciğer ve böbrekler ksenobiotiklerin detoksifiye edildiği temel organlardır. Bu nedenle mevcut çalışmada yaygın bir kullanım alanı olan EDA'nın akut toksik etkileri, karaciğer ve böbrek dokularında ışık mikroskopik düzeyde incelenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karaciğer

Embriyonik ön barsağın dış cebinden gelişen karaciğer, 3-4 parça halinde, karın boşluğunun üst kısmında, diyaframın hemen altında yer alan vücuttaki en ağır organdır. Tek katlı yassı bir epitel türü olan mezotelyum ve altındaki ince bir bağ dokudan oluşan viseral periton ile çevrilidir. Visseral peritonun hemen altında sıkı bağ dokudan yapılmış, bol kollajen lif ve az oranda elastik lif içeren Glisson kapsülü mevcuttur. Organın üstten görünüşü dışbükeydir, iç kısım hilum benzeri bir oyuntu içerir ve bu bölge karaciğer kapısı (porta hepatis) adını alır. Glisson kapsülü; karaciğer kapısından içeri girerek, karaciğer lobüllerini çevreler ve portal alanlar oluşturur.

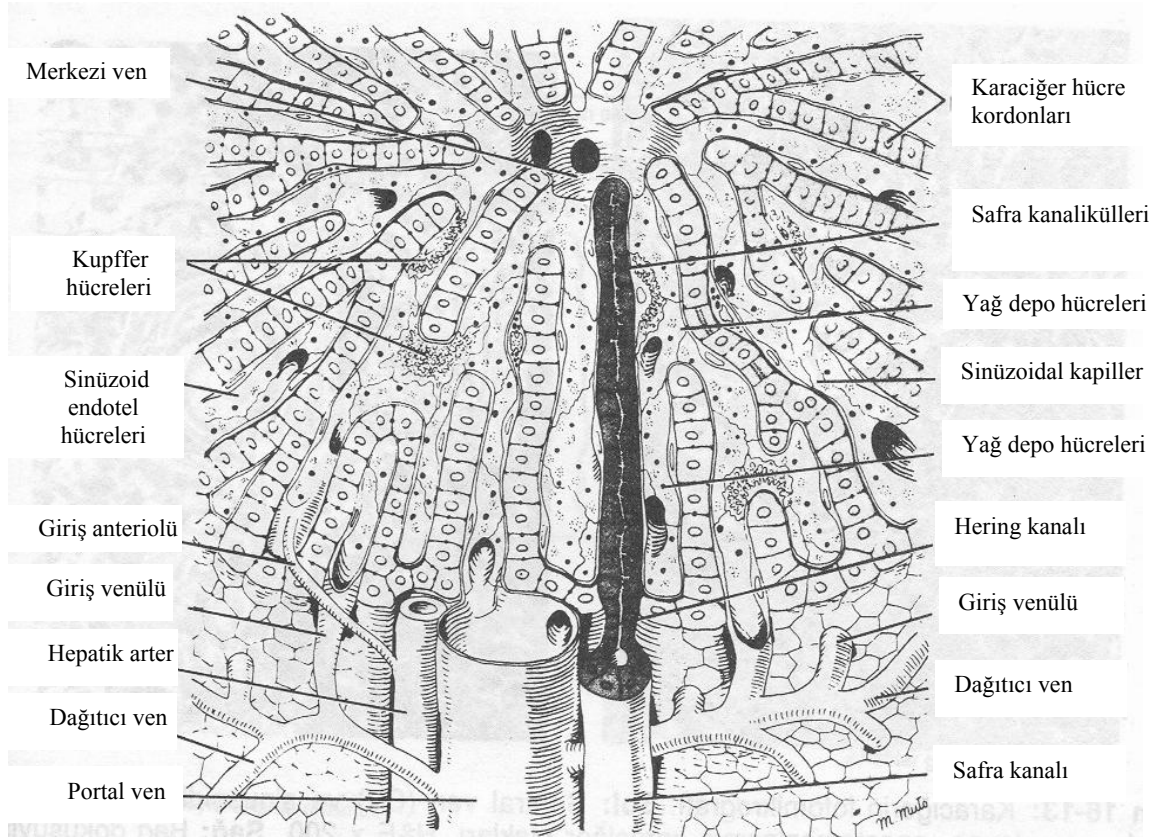
Karaciğer, çok zengin bir kan donanım ağına sahiptir ve iki önemli kaynaktan kanlanır. Portal ven, karaciğere gelen kanın %75'ini oluşturur. Bu kan; barsaklar, dalak ve pankreastan gelen besin maddelerinden zengin ve oksijen bakımından düşük, az basınçlı bir ven kanıdır. Hepatik arter ise total kanın sadece %25'ini oluşturur ve oksijenden zengin, yüksek basınçlı arter kanı taşır. Portal ven ve hepatic arter ile karaciğere gelen kan, doku içerisinde sinüzoidlere akarak hepatositler ile yakın ilişki kurar ve sonrasında hepatic venlerle toplanarak inferior vena cava ile dokuyu terk eder.

Karaciğer, ürettiği safra nedeniyle ekzokrin bir bez; glikoz, lipoprotein ve plazma proteinlerini kana vermesi nedeniyle endokrin bir bez niteliği taşımaktadır.

Karaciğerin başlıca görevleri arasında safranin sentezi ve salgılanması, glukoz, glikojen, yağ, protein ve vitaminlerin depolanması, kanla gelen ilaçların ve potansiyel toksik maddelerin detoksifikasyonu, kan pıhtılaşma faktörlerinin sentezi sayılabilir (Temel Histoloji, 1992).

Karaciğer, parankim hücreleri olan hepatositlerden meydana gelir. Hepatositler 20-30 µm çapında hegzagonal şekilli hücrelerdir ve uzunluğu 2 mm, çapı 700 µm olan

lobüller şeklinde düzenlenmişlerdir (şekil 2.1.1). Karaciğerin lobüler yapısında üç farklı lobül tipi tanımlanmıştır. Bu tanıma göre, kan periferden merkezi vene doğru akar. Safra karaciğer hücreleri tarafından üretilerek safra kanaliküllerine girer. Safra, lobülün periferine, portal alandaki lobüller arası safra kanallarına doğru akar. İkinci lobül tanımı, karaciğerin safra salgısı dikkate alınarak yapılmıştır. Bir lobülün periferine doğru akan ekzokrin sekresyon görüşü, salgısını merkezi bir lümene veren, çok sayıda bezin tanımına uygun değildir. Portal lobül, merkezinde portal alan ve köşelerinde merkezi venlerin bulunduğu bir üçgen olarak ifade edilebilir. Üçüncü lobül tanımı ise dağıtıcı arteriyollerden kanın akımına ve toksik yaralanmalardan sonra hepatik dejenerasyona uygun şekilde yapılmıştır. Hepatik asinüs olarak tarif edilen bu lobülde, parankima bölgeleri, zon 1, zon 2 ve zon 3 olarak ifade edilmiştir. Birinci bölgede bulunan hücreler, besleyici damarlara en yakın olanlardır. Bu hücreler toksik maddelerin zararlarına karşın uzun ömürlüdürler ve rejenerasyon yetenekleri yüksektir. İkinci bölgede bulunan hücreler ise daha az ömürlüdürler. Üçüncü bölgede bulunan hücrelerde ise rejenerasyon çok daha yavaştır ve toksik etkiler karşısında nekroz ilk olarak bu bölgede görülür (Kaboğlu , 2001).

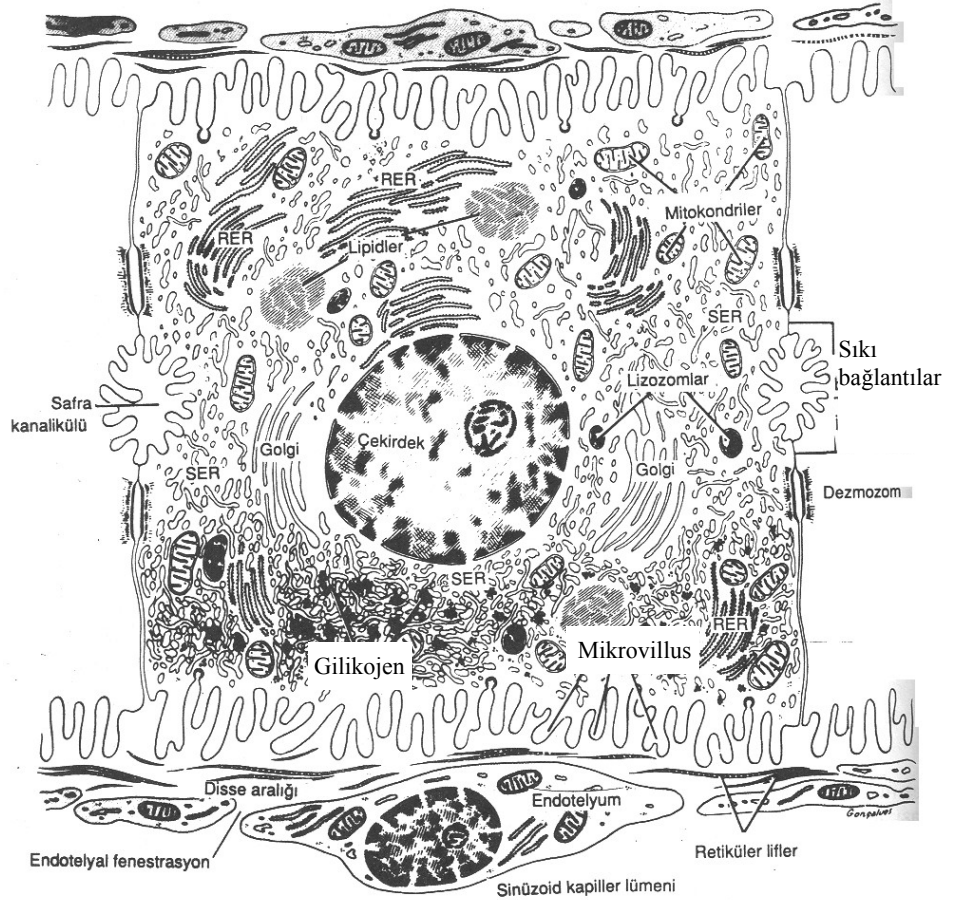


Şekil 2.1.1: Karaciğer genel lobüler yapısı

Hepatositlerin arasında kalan sinüzoidal boşluklar içinde kan yavaş yavaş ilerlerken, sinüzoidleri astarlayan hücreler tarafından hepatositlerin doğrudan kanla teması engellenir. Ergin karaciğerin sinüzoidal astarında iki ana hücre tipi vardır.

- 1- Endotel hücreleri: Bu hücreler küçük, uzamış koyu boyanan bir nukleus ile çok azalmış bir sitoplazma içerirler ve sinüzoidlerin endotel astarları tam değildir. Bitişik hücreler arasında 0,5 µm aralıklar bulundurlar.
- 2- Kupffer hücreleri: Bu hücre tipi daha büyük, daha soluk boyanan bir nukleus ile uzantılar içeren bir sitoplazmaya sahiptir (Aktaç, 1999).

Sinüzoidleri astarlayan endotel hücreleri, karaciğer hücrelerine sıkıca bağlı değildir ve karaciğer hücreleri ile endotel hücreleri arasında genişliği değişebilen perisinüzoidal alan (Disse aralığı) yer alır (şekil 2.1.2). Bu alan sadece kan plazması içerir ve hepatositler ile kan arasında metabolitlerin değiştiği bölgedir.



Şekil 2.1.2: Karaciğer hücresinin genel yapısı

Karaciğer parankimasının %80'ini oluşturan hepatositler, bir ya da iki nukleusa sahiptir. Binükleer hepatositler, nukleus hacmi ve DNA içeriğinin artmasıyla endomitozis sonucu meydana gelir ve hepatositlerin %25'i binükleerdir. Erişkin karaciğerde mitoz nadirdir ancak hasar sonrası tamir döneminde yüksek mitotik aktivite gözlenir. Hepatositlerin sitoplazmaları, fazla sayıda mitokondri ve düz yüzlü endoplazmik retikulum içermeleri nedeniyle granüllü ve eozinofiliktir. Düz yüzlü endoplazmik retikulumda; ilaçların detoksifikasyonları, kolesterol sentezi ve glikojenin glikoza dönüşümü meydana gelir. Granüllü endoplazmik retikulum ise bazofilik yapı gösterir. Burada kan fibrinojenleri, protrombin ve kan albuminleri sentezlenir. Her hücrede, yaklaşık elli kadar golgi kompleksi bulunmaktadır. Diğer bir sitoplazmik bileşen, karaciğerde biriken glikojendir. Ayrıca karaciğerde, kolesterol, yağ asitleri, trigliseritler, basit yağlar gibi çeşitli lipitler de depolanmaktadır (Temel Histoloji, 1992).

## 2.2. Böbrek

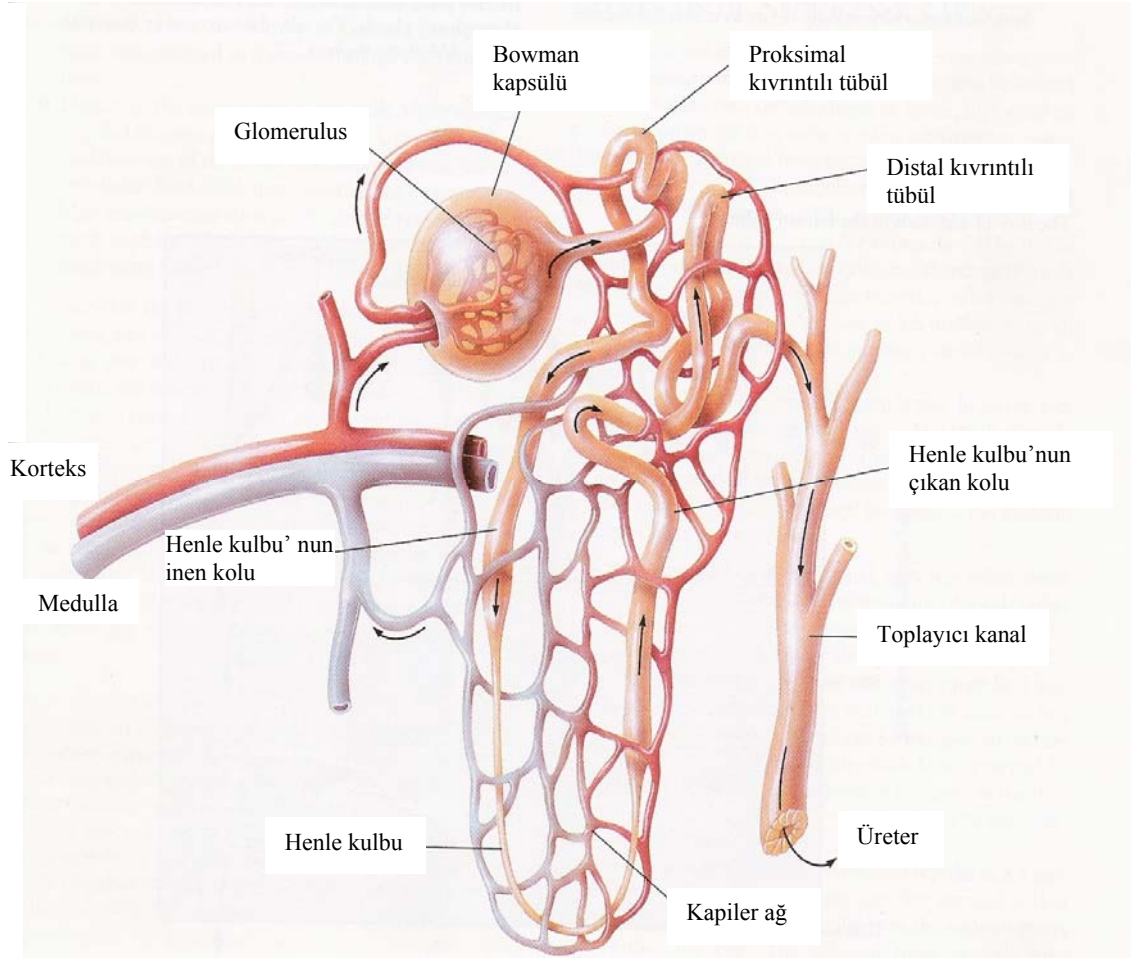
Böbrekler, iç dengenin korunmasında rol oynayan organlardan biridir. Vücut sıvılarının hacim ve içeriğinin, kan basıncının, pH'ının, su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesini sağlar. Ayrıca hücrelerde metabolizma sonucu oluşan ve kana verilen artık ürünler böbrekler sayesinde kandan uzaklaştırılır (Temel Histoloji, 1992).

Böbrekler, makroskopik olarak bakıldığında fasülye tanesi görünümünde, anatomik olarak bakıldığında renal kapsül ile çevrili korteks ve korteksin altında on-onbeş medullar piramide ayrılan medulla bölgesinden oluşmaktadır. Renal kapsül, ince fibrilli bir bağ dokudan oluşur ve hemen altındaki bağ dokudan kolayca ayrılabilir. Böbreğe giren ve çıkan tüm damarların bulunduğu renal pelvis ile boşaltım kanalı üreterin böbreği terk ettiği yer hilustur. Üreterin üst kısmı pelvis olarak genişleyerek majör kaliks ve minör kalikse ayrılır ve genellikle iki majör, sekiz-oniki minör kaliks içerir. Her bir minör kaliks, böbrek dokusunun papilla denilen bir konik çıkıntısını verir ve her papillanın tepesi sayıları on ile yirmi beş arasında değişen, idrar oluşum yollarının son segmenti olan toplayıcı kanalların açıklığıyla sona erer. Medullar ışınlar, doku piramidinin tabanından kortekse doğru ince ışımsal çizgiler şeklinde uzanırlar ve korteksin dış kısmına yaklaştıkça seyrekleşerek kaybolurlar. Bu yapıların çizgili şekilde

görülmeleri, düzenli tübüler ve vasküler yapıya sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Bu tübüller, medullaya uzanan ve daha sonra tekrar kortekse geri dönen proksimal ve distal tübüllerdir. Medulladaki her bir piramit ve üst taraftaki ilgili korteksi bir lob olarak adlandırılır (Aktaç, 1999).

Nefronlar, böbreklerin fonksiyonel üniteleridir. İnsan böbreğinde 1-2 milyon arasında nefron bulunduğu bildirilmiştir. Her bir nefron, renal kapsül ve renal tübüller olmak üzere iki kısımdan meydana gelmiştir (şekil 2.2.1). Renal kapsül; Bowman kapsülü, afferent arteriöl, glomerulus, efferent arteriolden meydana gelir. Bowman kapsülü; dışta parietal yaprak, içte viseral yaprak olmak üzere çift tabakalı bir membrandan oluşmuştur. Her iki tabakada tek katlı yassı epiteldir. İki tabaka arasında kalan subkapsüler alan, renal tübüle aktarılmadan önce idrarın toplandığı alandır. Bowman kapsülü damar ve idrar kutbu olmak üzere iki kutup içerir. Afferent ve efferent arterioller damar kutbunda sonlanarak ayrılırlar. Renal tübül ise idrar kutbu ile ilişkilidir. İdrar kutbunda hücre yüksekliği tek katlı yassı epitelden, alçak kolumnara doğru dört-beş sıralık bir artış yapar ve proksimal tübül epitel astarıyla devam eder. Glomerulus ve Bowman kapsülü arasında, filtrasyon meydana gelir. Kan; kapiler içinden geçerken su, tuzlar, üre ve diğer küçük moleküller, glomerular filtratı vermek üzere Bowman kapsülüne geçerler.

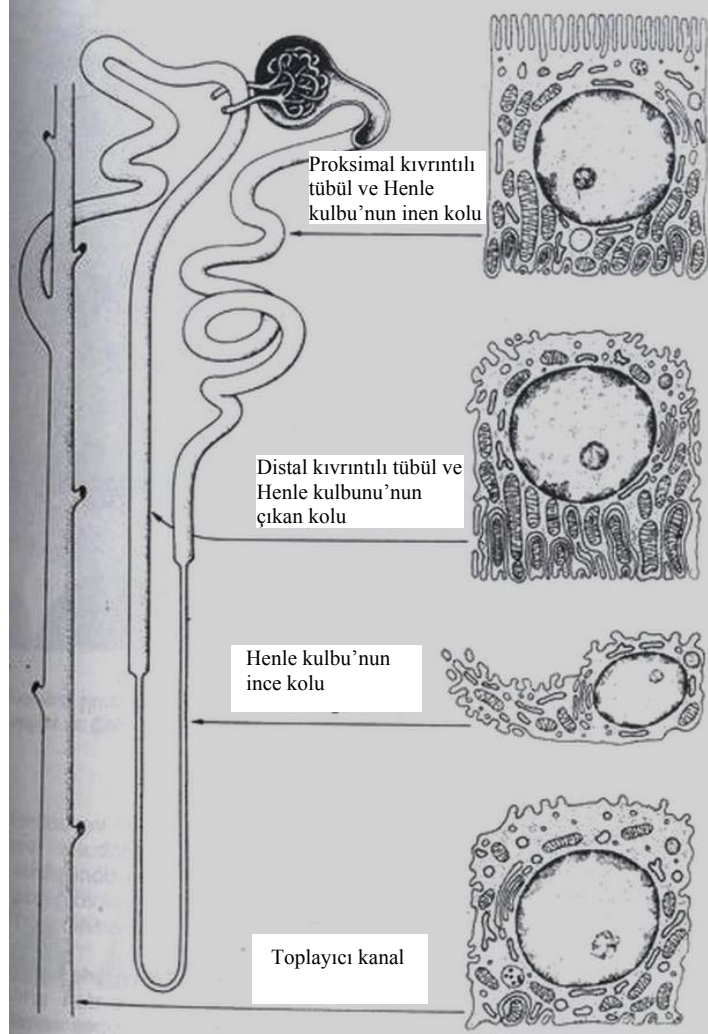
Nefronun diğer yapısal ünitesi olan renal tübüller, geri emilim ve sekresyonun gerçekleştiği yapılardır (şekil 2.2.2). Tübülün, idrar kutbundan ayrıldığı ilk kısmı proksimal kıvrıntılı tübüldür. Proksimal tübül lümenini astarlayan epitel, mikrovilluslarla kaplı tek katlı kübik epiteldir. Proksimal tübülün kıvrıntılı kısmı medullada bulunan düz kısmı ile devam eder. Proksimal tübül, glomerular filtrat hacmini % 80-85 oranında azaltır. Bikarbonatlar ile birlikte glukoz, aminoasit, su, küçük peptidler ve bazı zorunlu vitaminler geri emilirler. Proksimal tübülün düz kısmını, Henle kulbu'nun inen ince kısmı izler. Buradaki hücreler, kübik epitelden yassı epitele değişir ve glomerular filtratın konsantre hale getirilmesini sağlar. Burada suyun geri emilimi gerçekleşmez, çünkü hücreleri suya karşı geçirgen değildir. Henle kulbu'nun yukarı doğru çıkan kısmı kalınlaşır, glomerulus yakınına kadar devam eder ve yerini distal tübüle bırakır. Distal tübül, kübik epitel ile döşelidir.



Şekil 2.2.1: Nefron yapısı.

Distal tübülde suyun geri emilimi, antidiüretik hormon (ADH) sayesinde vücut ihtiyacına göre olmaktadır. Distal tübülden emilen bikarbonat iyonları idrarı asitleştirir ve distal tübül toplayıcı kanallara açılır. Distal tübülün, afferent ve efferent arteriolüne bitişik özelleşmiş hücreleri olan makula densa hücreleri, distal tübüldeki sıvının osmolaritesini algılayıcı olarak iş görürler. Glomerular filtrasyonun azalması, bu hücreleri düşük kan basıncı nedeniyle uyarır ve makula densa hücreleri, juksta glomerular hücreleri uyararak renin salgılanması üzerine etki ederler. Renin kandaki anjiotensinojen'i anjiotensin I'e çevirir. Anjiotensin I'de, böbreklerde ve akciğerlerde bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığı ile anjiotensin II'ye çevrilir. Anjiotensin II, kuvvetli damar daraltıcı etkiye sahiptir. Anjiotensin II, aynı zamanda adrenal korteksi aldosteron salgılamak üzere uyarır. Aldosteron, böbreğin distal tübül ve toplayıcı kanallarına etki ederek  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  un geri emilimini sağlar. Glikoprotein yapısındaki eritropoietinde büyük bir olasılıkla Juksta glomerular hücreler tarafından

sentezlenmektedir ve bu hormon kemik iliğinde eritrosit yapımını uyarır (Temel Histoloji, 1992).



Şekil 2.2.2: Böbrek tübüleri ve onlara ait hücre şekilleri

### 2.3. Alkilenaminler

Alkilenaminler, endüstride kullanılan çok yönlü ara ajanlardır. etilendiamin, alkilenaminlerin en düşük moleküler ağırlıklı üyesidir. 60.10 g/mol molekül ağırlığına ve güçlü alkali özelliğe sahiptir. Su, etanol gibi polar çözücülerde kolaylıkla çözünebilir. Ayrıca, etilendiamin reaktif özelliğe sahiptir. Kolayca karboksilik asit, yağ asitleri, nitril, karbondisülfid, inorganik asit ve suda çözünen tuzlar ile reaksiyona girebilir

( <http://chemicalland21.com/industrialchem/organic/ETHYLENEDIAMINE.htm>  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Ethylenediamine>). Dietilentriamin ise, kaynama noktası 206 °C ve 103,2 g/mol molekül ağırlığına sahiptir. Suda ve hidrokarbonlarda rahatlıkla çözünebilir. Trietilentetramin, sarı renkte yağlı - sıvı formdadır, 280 °C kaynama noktasına ve 146,2 g/mol molekül ağırlığına sahiptir  
(<http://www.osha.gov/dts/slrc/methods/organic/org060/org060.html>).

Alkilenaminlerin kullanım alanları oldukça geniştir. 1930'larda ilk kez kullanılan etilenbisditiokarbomat, bir fungusid çeşididir. Etilendiamin; fotoğrafçılıkta banyo kimyasallarının, insektisid, cila, tekstil motor yağı bileşenlerinin üretiminde ara ajan olarak kullanılır. Etilendiamin, dietilentriamin, aminoetiletanolamin kelatör üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır ve etilendiamintetraasetikasit (EDTA) gibi önemli kelatlayıcı ajanlar etilendiaminden meydana gelmektedirler. Dietilentriamin ve trietilentetraminler ise korozyon inhibitörü oluşumunda önemli role sahiptirler. Etilendiamin, dietilentriamin, trietilentetramin, tetraetilenpentamin ise sentetik yün kumaş boyası bileşenlerinin üretiminde kullanılmaktadır. Etilenaminler ayrıca tıpta astım tedavisi, araba tutmalarına karşı bulantı ve antihistaminik ilaç çeşitlerinde, antibakteriyel ve antifungal kremlerde, veterinerlikte ise idrar asidifiye edici olarak kullanılırlar ([www.dow.com/amines/apps/index.htm-44k](http://www.dow.com/amines/apps/index.htm-44k),  
[www.orlandoskindoc.com/test.ethulenediamine%20dihydrochloridehtm-9k-](http://www.orlandoskindoc.com/test.ethulenediamine%20dihydrochloridehtm-9k-)).

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları biriminden temin edilen dişi Wistar albino ( $165 \pm 10$  gr) sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar  $22\text{ }^{\circ}\text{C}$  oda ısısında, % 50 nem ve düzenli olarak 12-24 saat aydınlık karanlık periyodunda muhafaza edildiler. 20 adet dişi sıçan 10 kontrol, 10 doz grubu olacak şekilde iki gruba ayrıldı.

Etilendiamin dihidroklorid'in (EDA) (Cas No: 195804, Aldrich, St. Louis, Amerika) 50 mg/kg dozu, Wistar albino sıçanlara çeşme suyu içinde çözünerek intramuskular enjeksiyon yoluyla verildi. Kontrol ve deney grubundaki hayvanlar standart pellet yem ve çeşme suyu ile beslendi. 10 günlük deney sonrası, hayvanlar vücut ağırlıkları ölçülerek 5-10 mg/kg Rompun (% 2'lik, Bayer) ve 50-70 mg/kg Ketazol (% 10'luk, Richterpharma) enjeksiyonu ile anestezi uygulandı. Karaciğer ve böbrek dokuları alınarak, Bouin fiksatoründe 24 saat fiske edildi.

Alkol serilerinden geçirilerek (% 70, % 80, % 90, % 96, % 100) dehidrasyon yapıldı, ksilol ile şeffaflaştırıldı ve parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 4.5-5  $\mu\text{m}$  kalınlığındaki kesitler Hematoksilin-Eosin ile boyandı. Olympus marka fotomikroskopa fotoğraflanarak, bulgular değerlendirildi.

İstatiksel değerlendirme, STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları, tek örnek Kolmogorov Smirnov testi, gruplar arası kıyaslamalar için normal dağılıma uyduğunu ve değişim katsayısının % 20'nin altında olduğundan bağımsız gruplarda t testi, grupların kendi içindeki kıyaslamaları için ise bağımlı gruplarda t testi yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak aritmetik ortalama  $\pm$  SS değerleri verilip, tüm istatistikler için anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak seçildi.

#### 4. BULGULAR

50 mg/kg EDA uygulanan dişi Wistar albino sıçanlar ve kontrol grubu, 10 günlük deney süresinin başında ve sonunda vücut ağırlıkları yönünden incelenmiş olup, EDA'ya maruz kalan sıçanların hayvan ağırlıklarında anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $p<0.05$ ).

Tablo 4.1. EDA' nın vücut ağırlığı üzerine etkisi

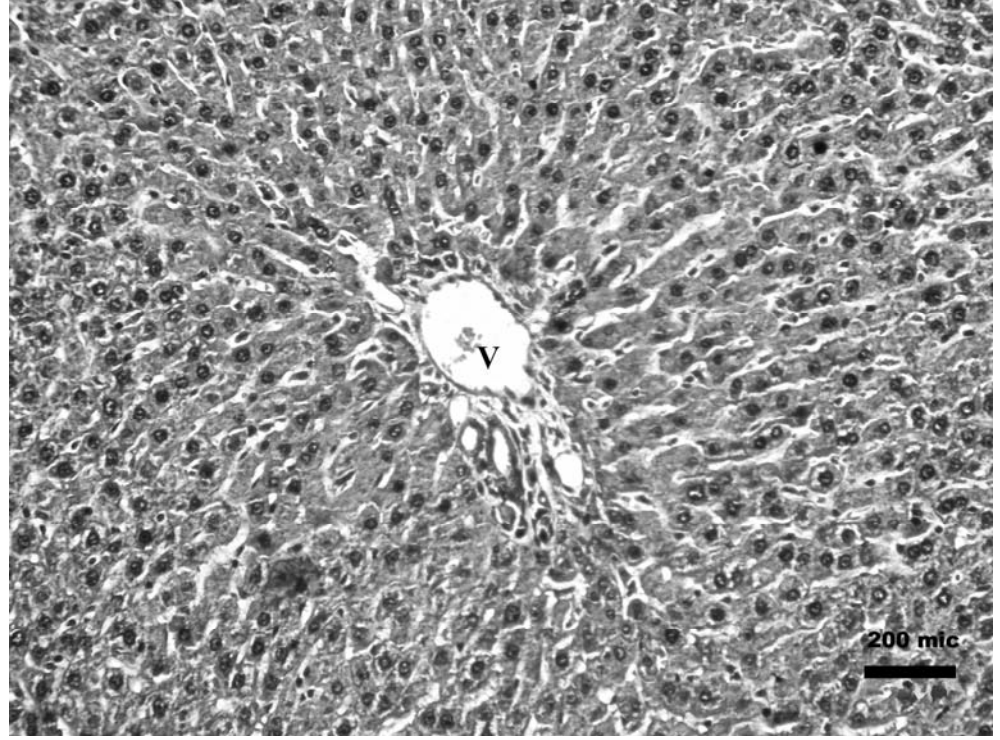
	Deney öncesi vücut ağırlıkları (gr)	Deney sonrası vücut ağırlıkları (gr)
Kontrol grubu	165 ± 12,0	179.40 ± 13.1
Deney grubu	170 ± 11.8	195.70 ± 6.8*

\* $p<0.05$ ; istatistiksel olarak anlamlı, tablo değerleri aritmetik ortalama ± SS (Std; standart deviation) olarak verilmiştir.

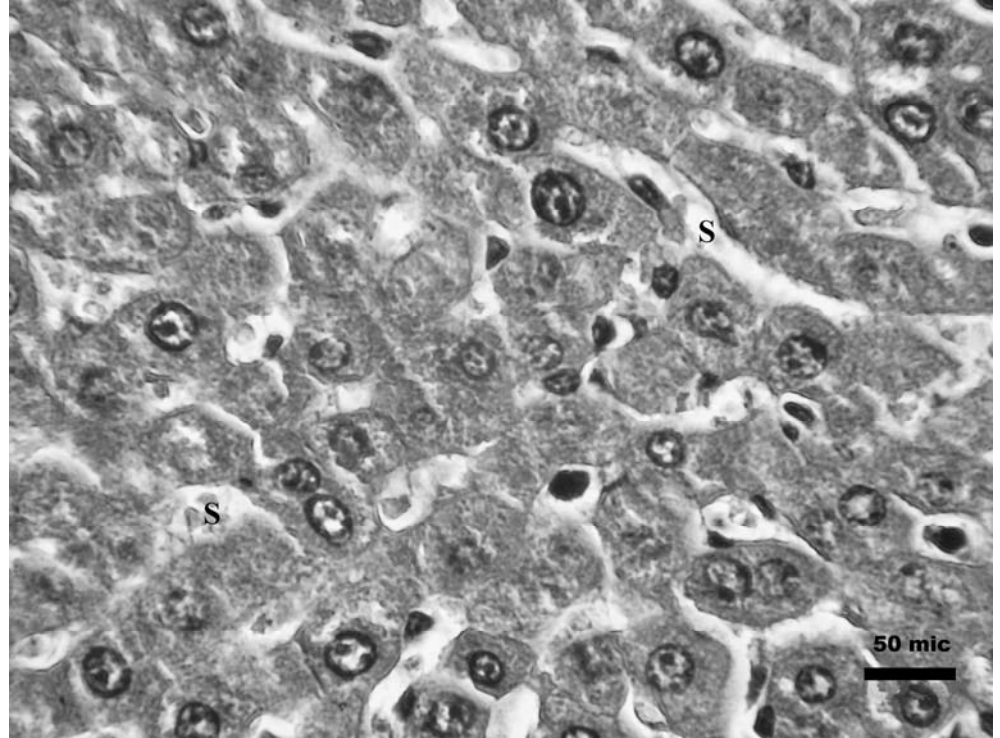
Kontrol grubuna ait karaciğer kesitlerinde (şekil 4.1, 4.2) dokunun genel histolojik yapısının korunduğu, deney grubunda (50 mg/kg/gün EDA) ise çeşitli nekrotik değişikliklerin meydana geldiği ve dokuda bütünlük kaybı gerçekleştiği (şekil 4.3) gözlenmiştir. Doz grubu karaciğer dokusunda EDA etkisi ile hepatosit membranlarında hasar meydana geldiği belirlenmiştir (şekil 4.4, 4.5). Venlerde endotel hasarı meydana geldiği (şekil 4.5) ve bağ doku içine mononükleer hücre infiltrasyonunun gerçekleştiği gözlemlenmiştir (şekil 4.6). Aynı zamanda venlerin etrafında nekrotik değişim ve piknotik nükleuslar (şekil 4.5) gözlenmiştir. Doku genelinde yaygın şekilde hipertrofik hepatositler (şekil 4.7), bunların bazılarında nükleus kaybı, beraberinde sitoplazma kaybı ve vakuolizasyon (şekil 4.4, 4.8) meydana geldiği tespit edilmiştir.

Kontrol grubuna ait böbrek kesitlerinde de genel histolojik yapının korunduğu (şekil 4.9, 4.10) ancak doz grubunda EDA etkisi ile dejeneratif değişikliklerin meydana geldiği belirlenmiştir. Korteks bölgesinde, glomeruluslarda atrofi ve Bowman kapsülünün parietal ve viseral yaprakları arası mesafe artışı (şekil 4.11, 4.12) meydana geldiği tespit edilmiştir. Bazı bölgelerde glomerulusunu kaybetmiş Bowman kapsülleri

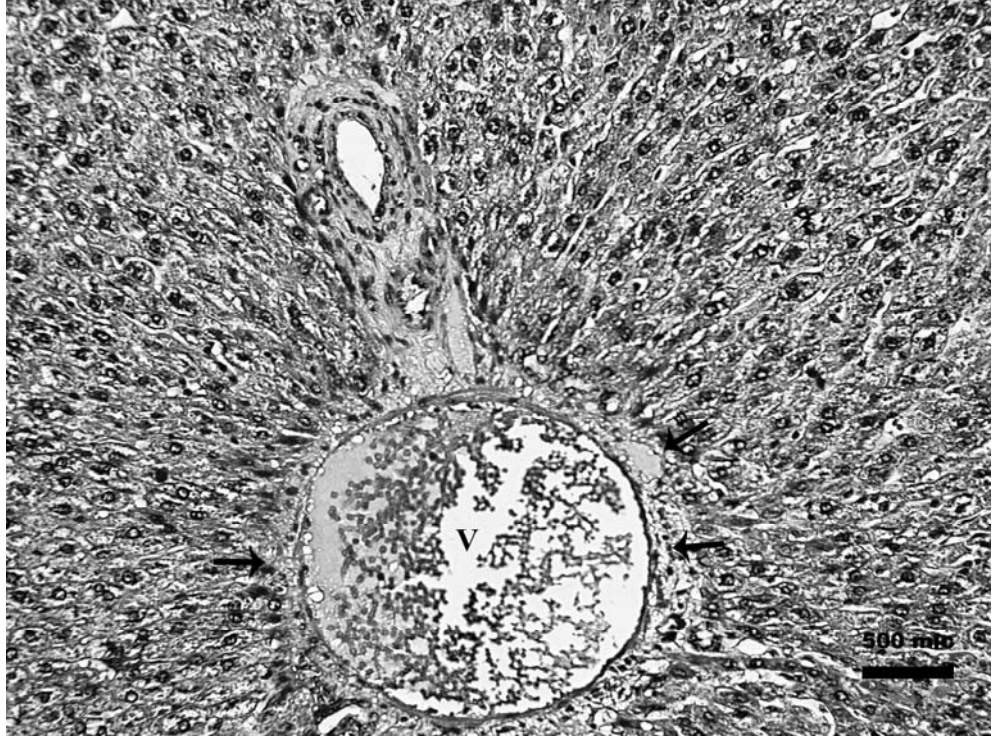
gözlenmiştir (şekil 4.13). Korteks bölgesinde proksimal ve distal tübülü astarlayan epitel hücrelerinin apikal yüzeylelerinde membran hasarı meydana geldiği (şekil 4.13, 4.14, 4.15), epitel hücrelerinde nukleus ve sitoplazma kayıplarının olduğu, tübül lümeninde dejeneratif hücrelerden kaynaklanan nukleuslar ve sitoplazmik kalıntıların bulunduğu (şekil 4.14, 4.15) tespit edilmiştir. Aynı zamanda tübülü astarlayan epitel hücrelerinin bazılarında piknotik nukleus (şekil 4.14, 4.15), hipertrofi (şekil 4.15) ve sitoplazmik vakuolizasyon (şekil 4.16) gözlenmiştir. Medulla bölgesinde ise kontrol grubundaki genel histolojik yapının korunduğu ve dejeneratif bir değişikliğin meydana gelmediği belirlenmiştir.



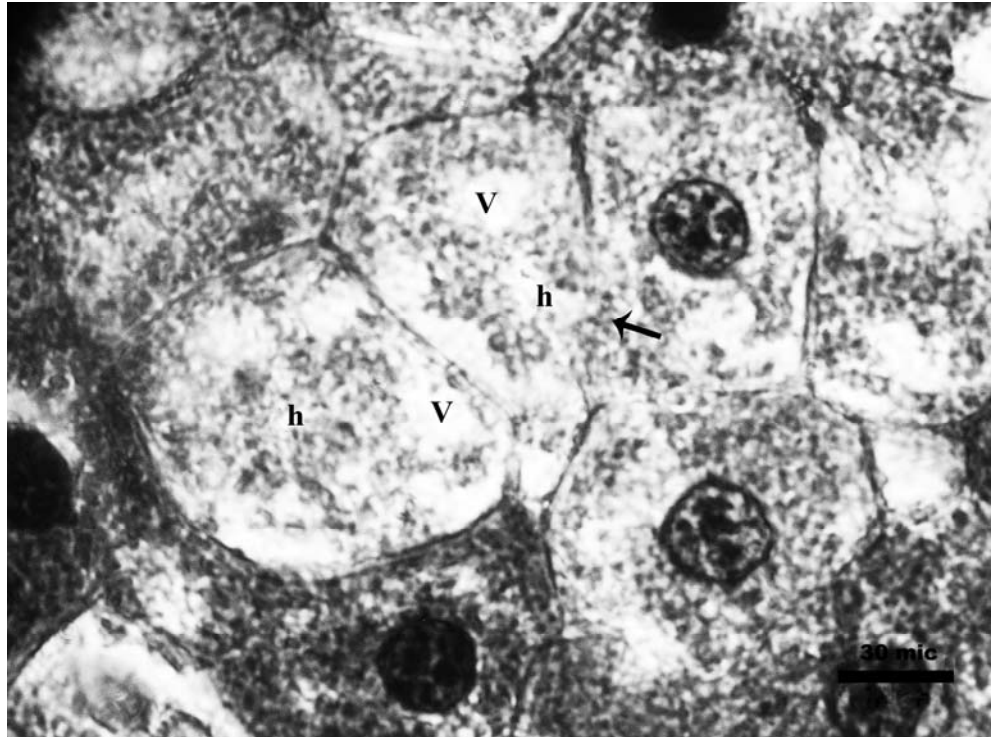
Şekil 4.1: Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu, V: venül, Hematoksilin- Eosin, (100x)



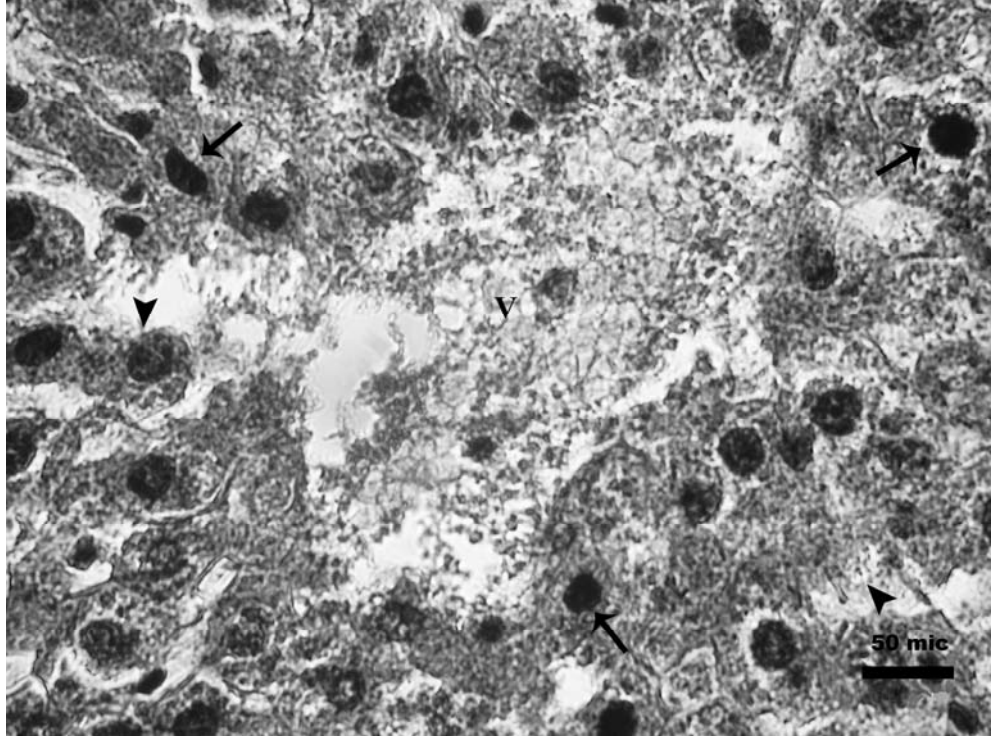
Şekil 4.2: Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu, S: sinüzoid, Hematoksilin- Eosin, (400x)



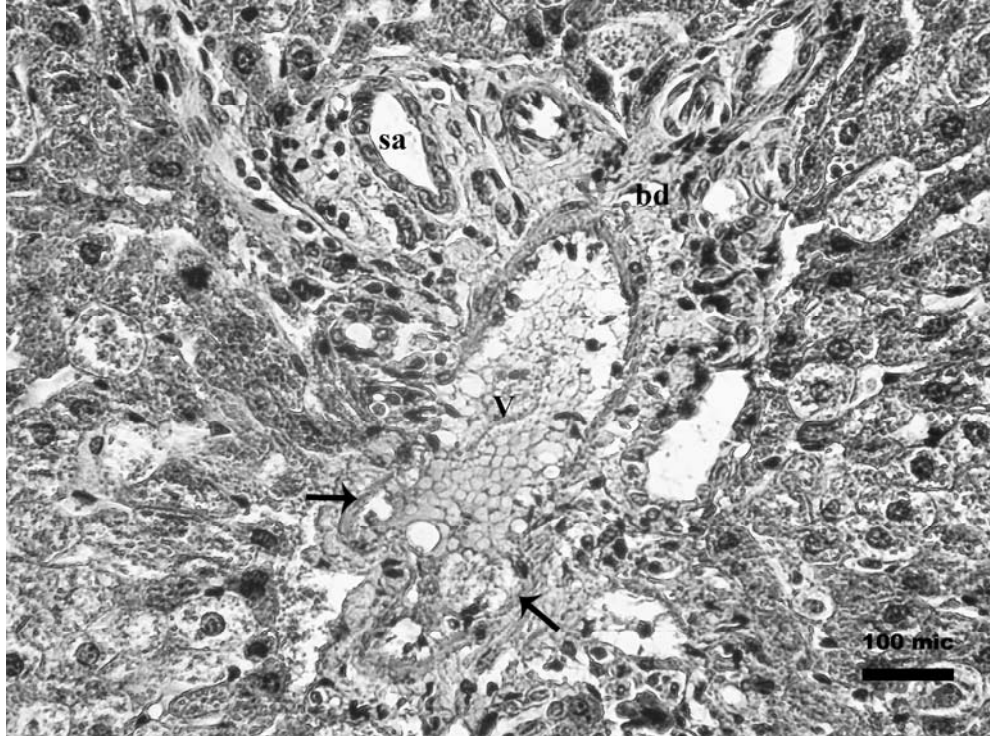
Şekil 4.3: 50 mg/kg 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait karaciğer dokusu, V: ven, ven etrafında dejenerasyon (oklar), Hematoksilin- Eosin, (40x)



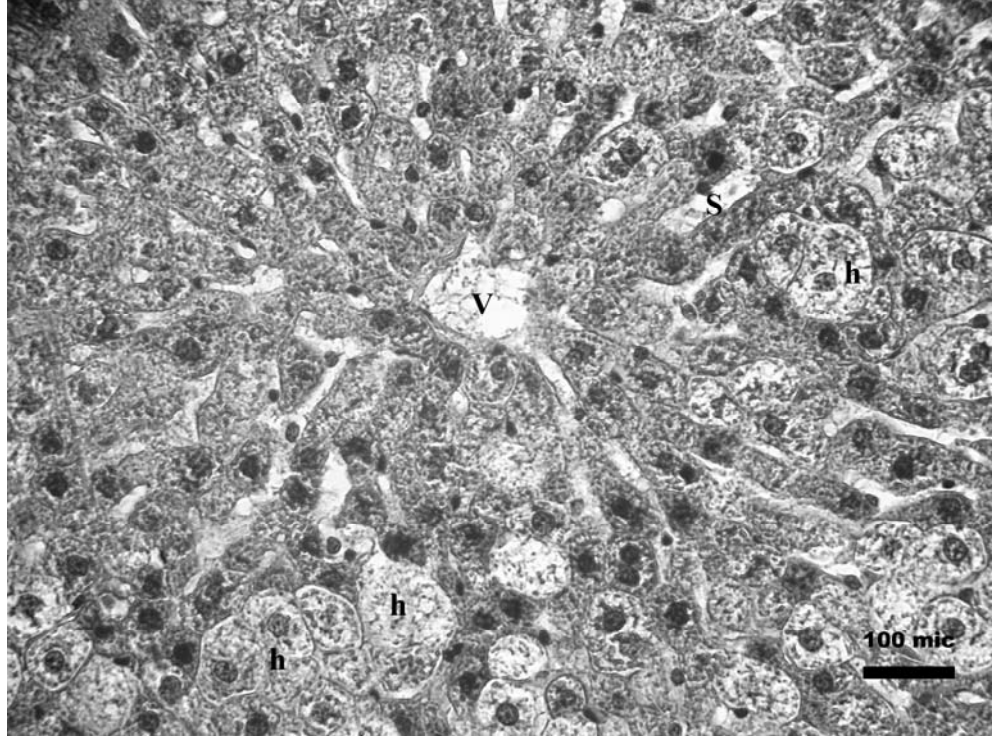
Şekil 4.4: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait karaciğer dokusu, h: hipertrofik hepatositler, V: vakuolizasyon ve sitoplazma kaybı, hepatosit membran hasarı (ok), Hematoksilin- Eosin, (1000x)



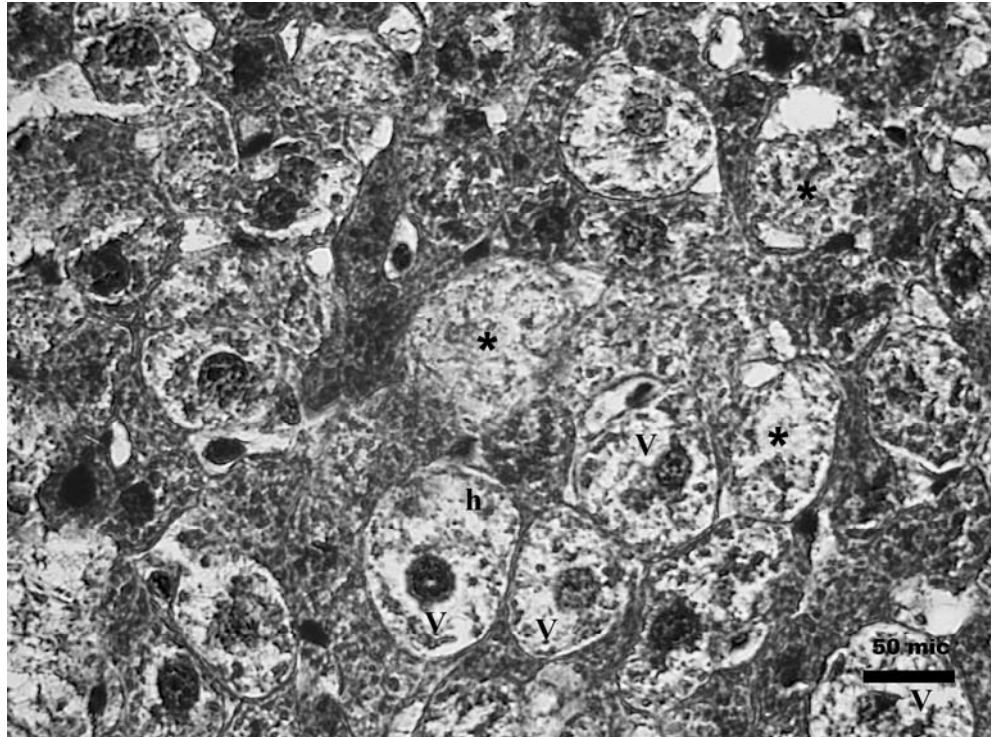
Şekil 4.5: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait karaciğer dokusu, V: ven endotelinde şiddetli hasar ve bütünlük kaybı, piknotik nukleus (oklar), hepatosit membranlarında hasar (okbaşı), Hematoksilin- Eosin, (400x)



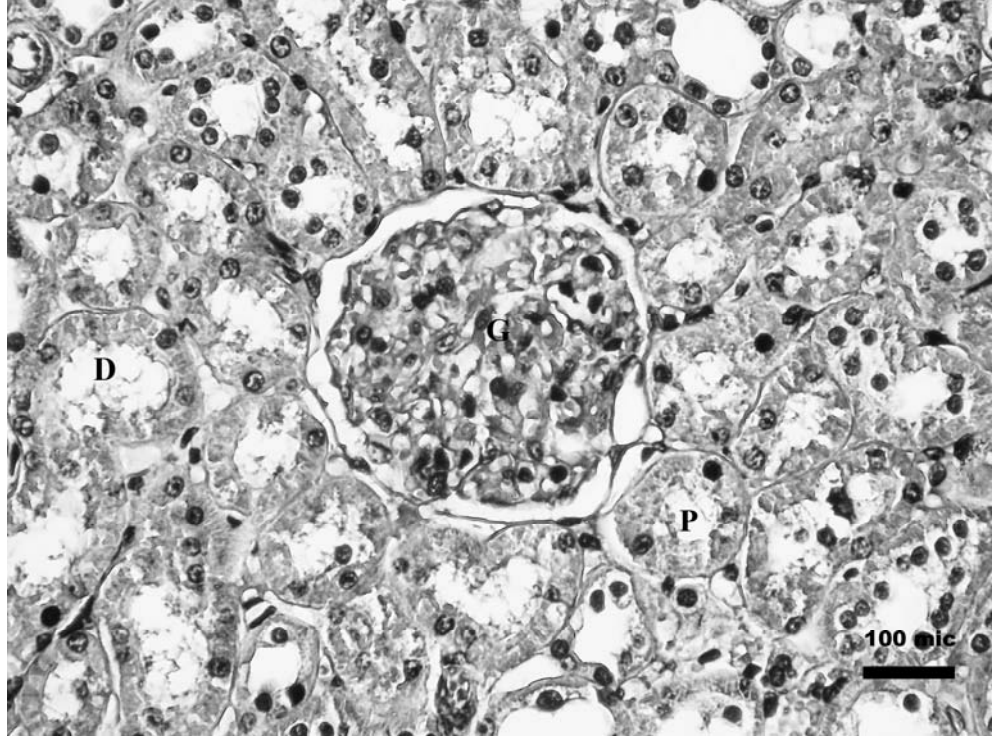
Şekil 4.6: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait karaciğer dokusu, V: venül, sa: safra kanalı, endotel hasarı (oklar), bd: bağ doku, Hematoksilin- Eosin, (200x)



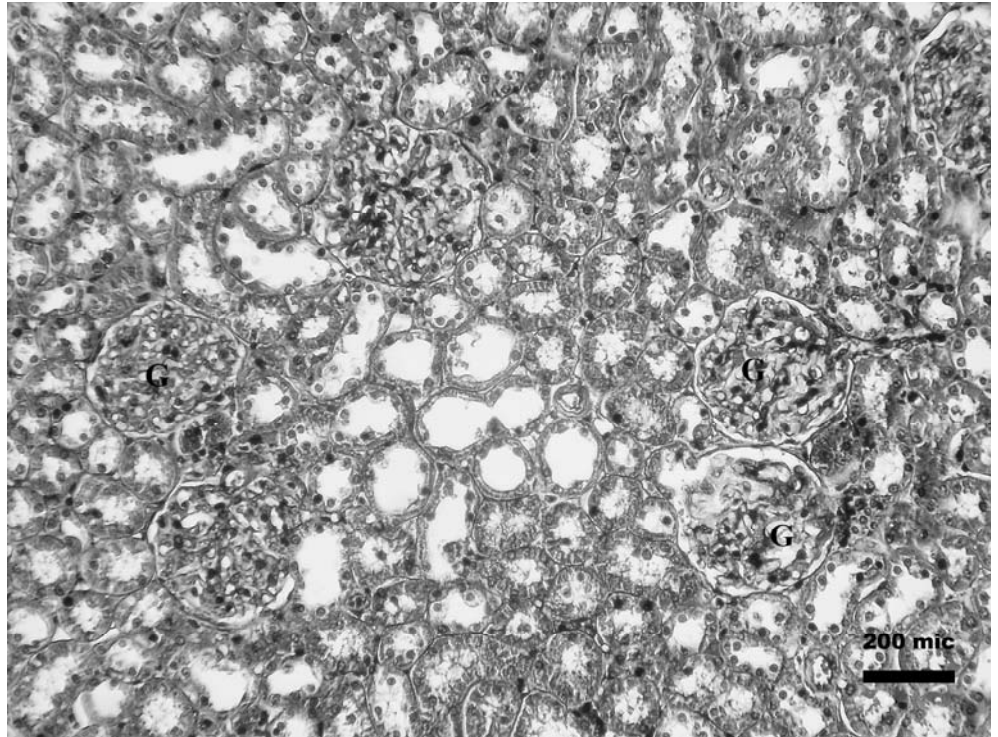
Şekil 4.7: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait karaciğer dokusu, V: venül, S: sinüzoid, h: hipertrofik hepatositler, Hematoksilin – Eosin, (200x)



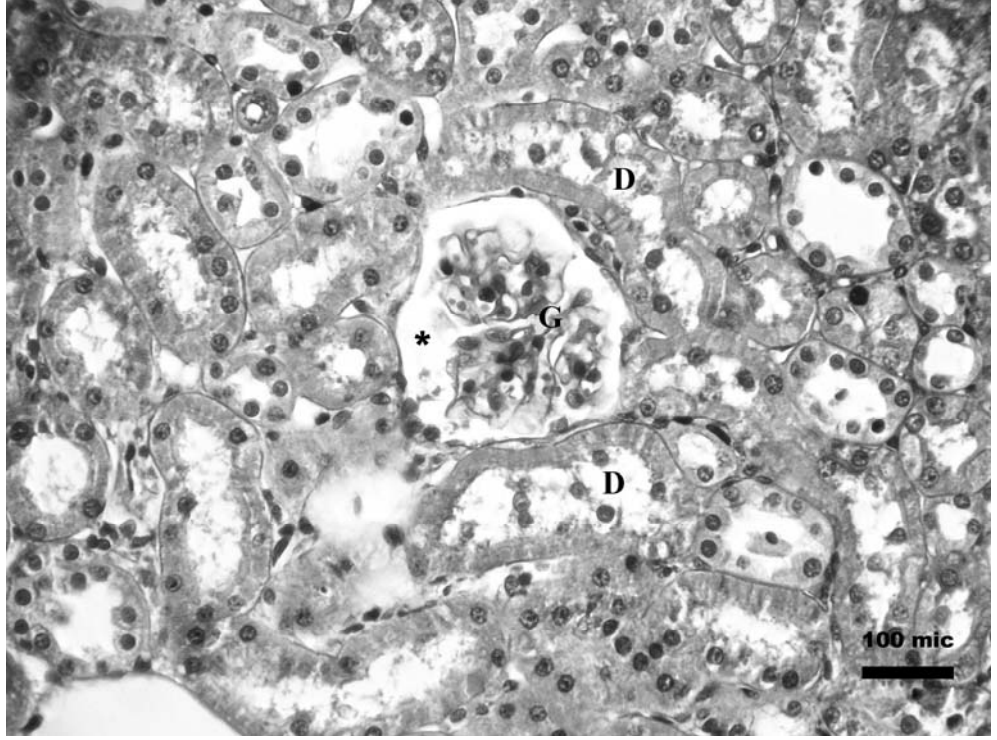
Şekil 4.8: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait karaciğer dokusu, h: hipertrofik hepatositler, \*: hepatositlerde nukleus kaybı, V: vakuolizasyon ve sitoplazma kaybı, Hematoksilin- Eosin, (400x)



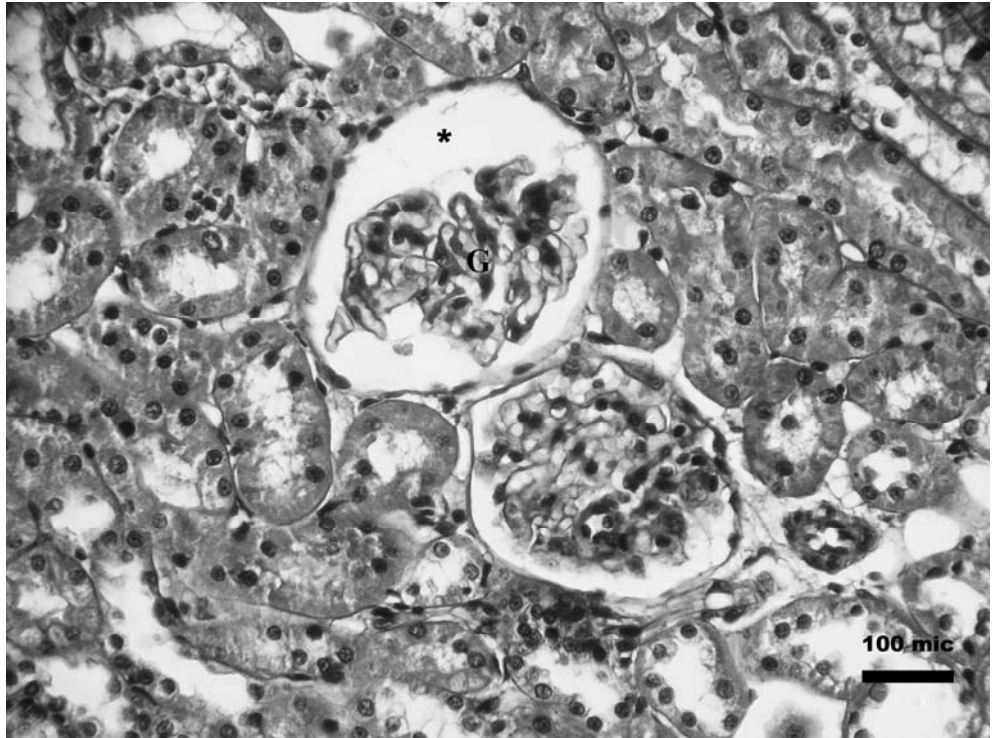
Şekil 4.9: Kontrol grubuna ait böbrek dokusu, G: Glomerulus, D: distal tübül, P: proksimal tübül, Hematoksilin- Eosin, (200x)



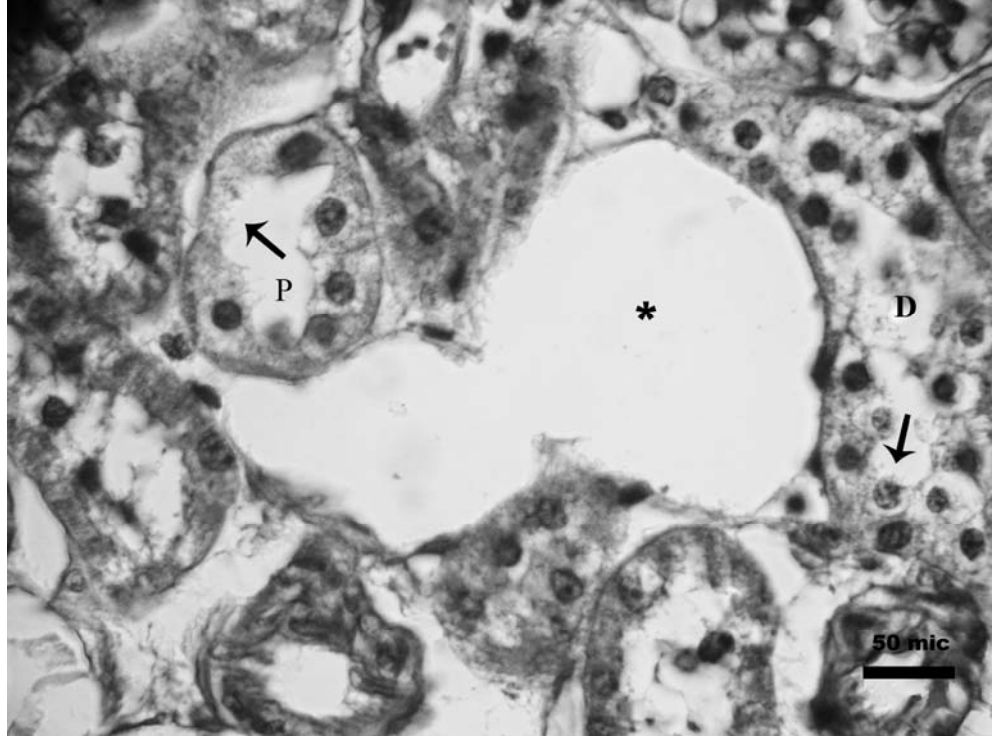
Şekil 4.10: Kontrol grubuna ait böbrek dokusu, G: Glomerulus, Hematoksilin- Eosin, (100x)



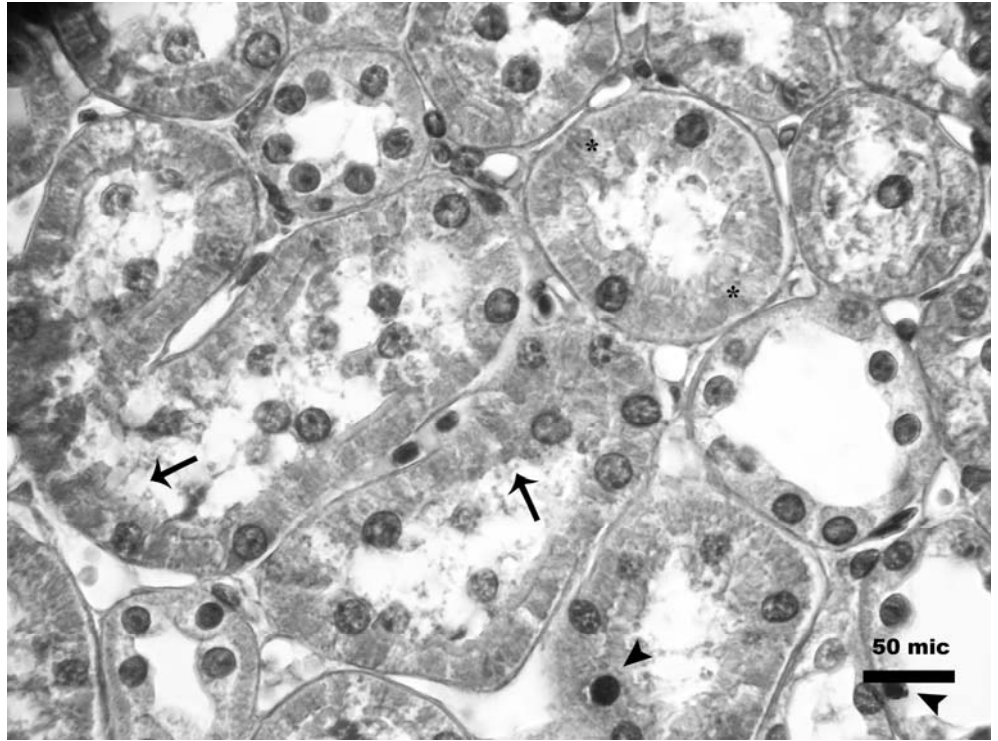
Şekil 4.11: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, G: Glomerulusta atrofi, \*: Bowman kapsülünün parietal ve viseral yaprakları arasında mesafe artışı, D: distal tübül epitelinde dejenerasyon, Hematoksilin- Eosin, (200x)



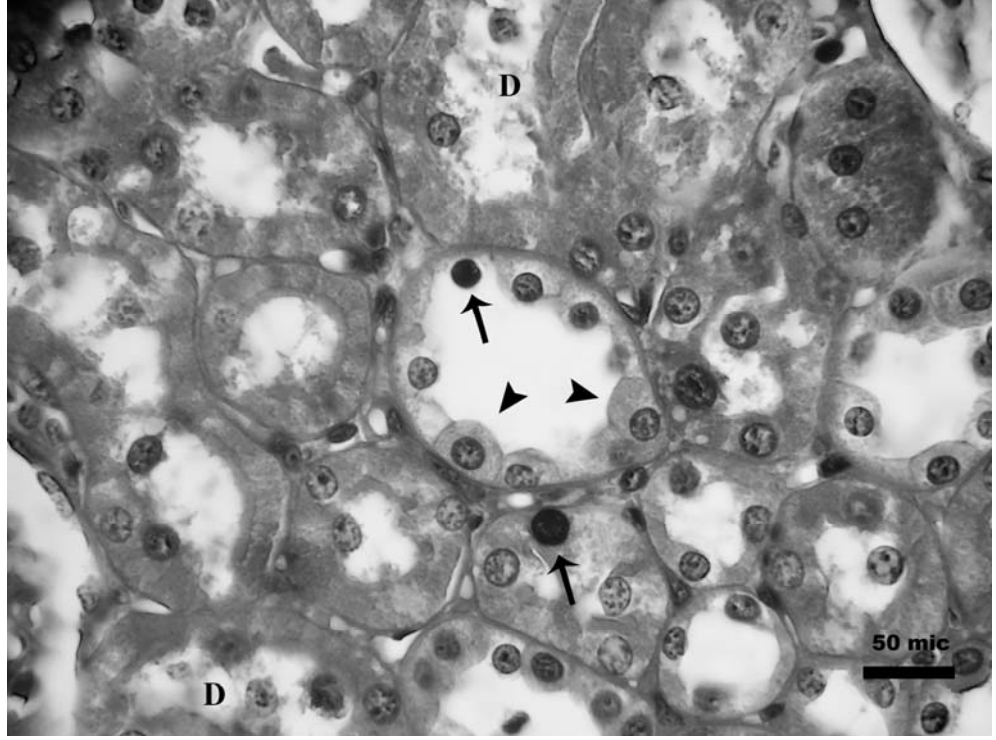
Şekil 4. 12: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, G: Glomerulusta atrofi, \*: Bowman kapsülünün parietal ve viseral yaprakları arasındaki mesafe artışı, Hematoksilin- Eosin, (200x)



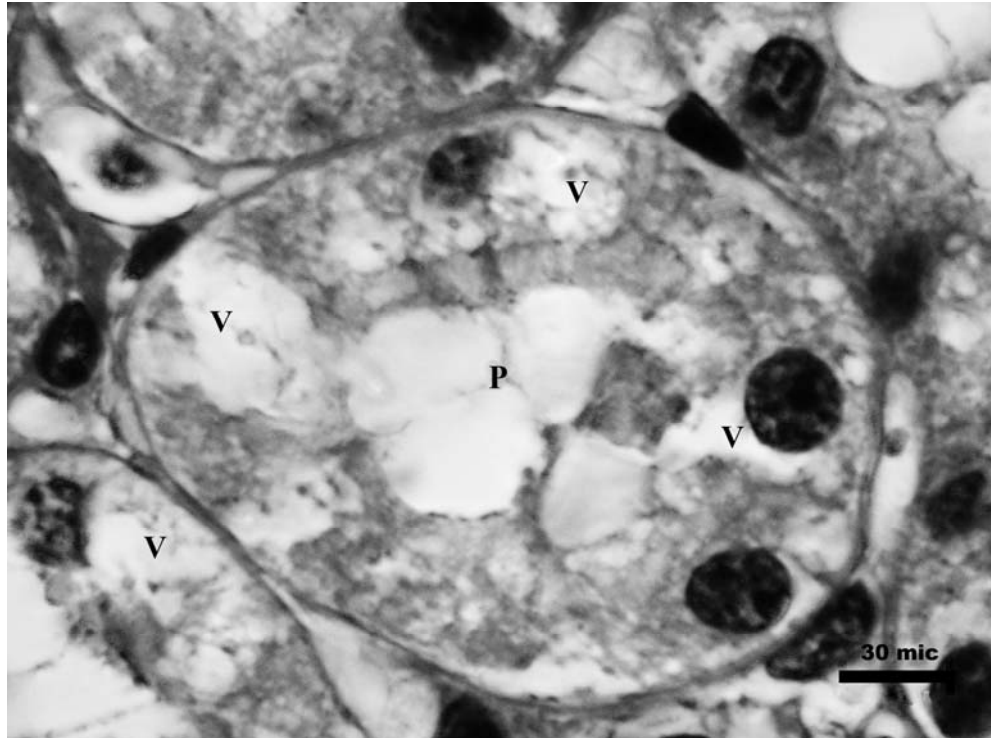
Şekil 4.13: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, \*: Glomerulus kaybı, proksimal (P) ve distal (D) tübül epitellerinde dejenerasyon, membran hasarı, nükleus ve sitoplazma kaybı (oklar), Hematoksilin- Eosin, (400x)



Şekil 4.14: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, distal tübül epiteline dejenerasyon ve tübül lümenine atılan nükleuslar (oklar), piknotik nükleus (okbaşı), \*: proksimal tübül epiteline nükleus kaybı, Hematoksilin- Eosin, (400x)



Şekil 4.15: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, piknotik nükleus, membran hasarı ve sitoplazma kaybı (oklar), D: distal tübülde epitel dejenerasyon, hipertrofik epitel hücreleri (okbaşı), Hematoksilin- Eosin, (400x)



Şekil 4.16: 50 mg/kg/gün EDA grubuna ait böbrek dokusu, P: proksimal tübülde epitel dejenerasyonu ve bütünlük kaybı, V: vakuolizasyon, Hematoksilin-Eosin, (1000x)

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde gelişen endüstri ile birlikte çevresel kirlilik artarken, buna bağlı olarak kirliliğin insan sağlığına olan etkileri önlenemez hale gelmektedir. Bu kimyasalların doğrudan ya da dolaylı yoldan alımı insan sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Alkilenaminler, endüstriyel uygulamada geniş bir kullanım alanına sahip kimyasal bileşenlerdir (Hermansky ve ark., 1999). Bu çalışmada da alkilenaminlerin, en düşük moleküler ağırlıklı üyesi olan EDA'nın 50 mg/kg vücut ağırlığı dozu, on gün süreyle intramuskular enjeksiyon yoluyla Wistar albino sıçanlara verilerek, karaciğer ve böbrek dokularındaki histopatolojik etkileri araştırıldı.

Çalışmamızda vücut ağırlıklarında EDA etkisi ile anlamlı bir artış meydana geldiğini tespit ettik (Tablo 4.1). EDA'nın toksik etkilerinin araştırıldığı uzun dönem besleme çalışmalarında, vücut ağırlıklarının azaldığı (Yang ve ark., 1983, 1984, Hermansky ve ark., 1999) bildirilmiştir. DePass ve ark., (1987) EDA'nın teratolojik özelliklerini araştırdıkları çalışmalarında, vücut ağırlığında ve diyet tüketiminde azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde EDA'nın akut etkilerinin araştırıldığı 7 günlük kısa dönem besleme çalışmasında farelerde, besin tüketiminin azaldığı bildirilmiştir (Yang ve ark., 1983). EDA'nın diyetle ilave edildiği subkronik ve kronik çalışmalarda da su ve besin tüketiminin azaldığı ve bununla muhtemelen EDA'nın tahriş edici yapısı ve yüksek pH değerinden kaynaklandığı ifade edilmektedir (SIDS, 2001). EDA'nın uzun dönem besleme çalışmalarında diyetle eklenmesi, diyetin tadını değiştiriyor olabilir ve diyet tüketiminde azalmaya sebep oluyor olabilir. Çalışmamızda EDA'nın 50 mg/kg/gün dozu intramuskular enjeksiyonla uygulanmıştır.

Işık mikroskopik inceleme sonunda, EDA etkisi ile karaciğer dokusunda nekrotik değişikliklerin meydana geldiği ve buna bağlı olarak dokuda genel bir bütünlük kaybının olduğu gözlenmiştir (şekil 4.3). Doz grubunda hepatosit membranlarında hasar meydana geldiği (şekil 4.5), doku genelinde hipertrofik hepatositlerin bulunduğu (şekil 4.7) tespit edilmiştir. Dokudaki membran hasarı ve hipertrofi nekrotik değişimin temel göstergeleridir. Dejeneratif süreçten birincil derecede membranların etkilenmesi sonucu, hücre içindeki lizozomal enzimler serbestleşmiş, hatta hasar görmüş hücre

membranını da aşarak hücreler arası alana dahil olmuş olabilir. Bu durum dokudaki genel nekrotik değişimi açıklayabilir. Bizim çalışmamızda ayrıca, nekrotik değişimi doğrulayacak şekilde hipertrofik hepatositlerde nukleus ve sitoplazma kaybı ile birlikte sitoplazmik vakuolizasyon gözlenmiştir (şekil 4.8). Bu durum hücre içinde bir bütünlük kaybının gerçekleştiğini ve buna bağlı olarak hücre metabolizmasının negatif yönde etkilendiğini göstermektedir. Hepatositlerdeki, nukleus ve sitoplazma kaybı protein sentezi sürecinde birincil öneme sahip olan nukleus-sitoplazma ilişkisinin bozulduğuna işaret etmektedir. Yang ve ark., (1983), araştırmaları sonucunda, EDA etkisi ile nukleus şekil ve hacminde değişimler ile multinukleuslu hepatosit sayılarında artış ve hepatositlerde orta düzeyde dejenerasyon gözlemlemiştir.

Özellikle portal alanlardaki venlerde gözlenen endotel hasarı EDA'nın membranlara olan birincil etkisinin bir sonucu olarak gerçekleşmiştir (şekil 4.5), Damar bütünlüğünün bozulması ve damar çevresindeki hepatositlerde piknotik nukleus gözlenmesi (şekil 4.5), enzimatik lizise bağlı nekrotik değişimin bir başka göstergesidir. Gerek hipertrofik hücrelerde nukleus kaybı (karyoliziz), gerekse piknotik nukleuslar hepatositlerde nukleus metabolizmasının bozulduğuna işaret eder.

Portal venlerden bağ doku içine doğru mononuklear hücre infiltrasyonunun gerçekleşmesi (şekil 4.6), EDA etkisine karşı koruyucu bir cevap olarak kabul edilebilir. Kan yoluyla karaciğere gelen EDA, öncelikle portal venler etrafında inflamatuvar cevabı başlatmıştır. Damar endotelindeki hasarın da inflamasyonu hızlandıran bir faktör olduğu düşünülebilir. Ancak inflamatuvar hücrelerin hafif bir ödem ile bağ doku içinde odak oluşturmaksızın yaygın şekilde görülmeleri, inflamatuvar sürecin başlangıç aşamasında olduğunu düşündürmektedir. Ulusal Kanseri Enstitüsü (National Cancer Institute - NCI) raporunda da EDA etkisi ile karaciğerde inflamasyon meydana geldiğini, doku genelinde nekroz, hepatositomegali ve hiperplazi gözlendiğini bildirmiştir (NCI, 1979). Hermansky ve ark., (1999) yaptıkları bir çalışmada, karaciğerde inflamasyon gözlememekle birlikte, besin içeriğinde bulunan EDA'nın solunması sonucu üst solunum yollarında inflamasyon (trakeit ve rinit) gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Böbrek dokusunda da, doz grubunda EDA etkisi ile çeşitli dejeneratif değişikliklerin meydana geldiği belirlenmiştir. Yaptığımız mikroskopik inceleme sonunda, sıçan böbrek dokusunda; korteks bölgesinde EDA etkisi ile glomeruluslarda atrofi ve Bowman kapsülünün viseral ve parietal yaprakları arasında mesafe artışı meydana getirdiği gözlenmiştir (şekil 4.11, 4.12). Bazı bölgelerde glomerulusunu kaybetmiş Bowman kapsülleri, sadece viseral yaprağın epiteli ile takip edilebilmiştir (şekil 4.13). Bu dejeneratif değişiklikler EDA'nın membranlar üzerine negatif etkisinin göstergesidir. Kan yoluyla dokuya ulaşan EDA, öncelikle glomerular damar sisteminde hasar meydana getirmiş, atrofi hatta glomerulus kaybı gibi sonuçlar doğurmuştur. EDA'nın büyük oranda idrar yoluyla vücut dışına atıldığı daha önceki çalışmalarla bildirilmiştir (Leung, 2000). Bu nedenle böbrek dokusunda meydana getirdiği bu hasarlar, genel anlamda böbreklerin filtrasyon fonksiyonunda bir gerileme olduğunu düşündürmektedir. Hermansky ve ark., (1999) yaptıkları uzun dönem besleme çalışmalarında, EDA etkisi ile böbreklerde kronik nefropati meydana geldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca yüksek doz gruplarındaki ölümlerin nedeninin, EDA etkisi ile gelişen kronik nefropati olduğunu ifade etmişlerdir. Bizde çalışmamızda EDA'nın akut etkisi olarak, böbreklerde fonksiyon bozukluğuna işaret eden bulgular gözlemledik. NCI raporunda da EDA etkisi ile böbreklerde tübüler epitelial hiperplazi meydana geldiği ifade edilmiştir (NCI, 1979). EDA etkisi ile böbreklerde, uterus ve gözlerde histopatolojik lezyonların gözlemlendiği, bu lezyonların böbreklerde nekrozla birlikte tübüler epitelin dejenerasyonu ve rejenerasyonu ile karakteristik olduğu bildirilmiştir (Peters, 1982). Ulusal Toksikoloji Programı (NTP) çerçevesinde yapılan uzun dönem (90 gün) gavaj çalışmasında, EDA'nın sıçanlarda 100-1600 mg/kg dozları, farelerde 25-400 mg/kg dozları denenmiştir. 200 mg/kg ve üzeri dozlarda böbrek tübüllerinde genişleme ve nekroz meydana geldiği bildirilmiştir. 100 mg/kg dozunda ise böbreklerde negatif bir etki gözlenmediği ifade edilmiştir (WHO, 1999). 12 günlük kısa dönem gavaj çalışmasında da benzer şekilde 100 mg/kg EDA dozunda böbrek hasarı gözlenirken, 50 mg/kg dozunda hasar meydana gelmediği bildirilmiştir (WHO, 1999). Bizim çalışmamızda ise korteks bölgesinde, tübülleri astarlayan epitel hücrelerinin apikal yüzeylerinde membran hasarı meydana geldiği (şekil 4.13, 4.14, 4.15) tespit edilmiştir. Bu durum yine EDA'nın membranlara verdiği hasarın bir uzantısıdır. Epitel hasarına bağlı olarak hücrelerde nükleus ve sitoplazma kayıplarının olduğu,

nukleusların ve sitoplazmik kalıntıların tübül lümenine atıldığı gözlenmiştir (şekil 4.14, 4.15). Bu durum membran hasarı ile birlikte tübülün epitel bütünlüğünün bozulduğunu göstermektedir. Böbrek tübüleri, glomerular filtrat hacminin azaltıldığı, geri emilimin yapıldığı fonksiyonel birimlerdir. Vücudun su ve elektrolit dengesinin korunmasında geri emilimin önemi büyüktür. Bu nedenle tübül bütünlüğünün bozulması, böbreğin geri emilim fonksiyonunda da bir gerilemenin olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca tübülü astarlayan epitelial hücrelerin bazılarında hipertrofi (şekil 4.15), piknotik nukleus (şekil 4.15) ve sitoplazmik vakuolizasyon (şekil 4.16) gözlenmiştir. Membran hasarı ile birlikte bu bulgular da nekrotik değişimin göstergeleridir. Benzer şekilde karaciğerde olduğu gibi EDA etkisi ile nukleus-sitoplazma ilişkisi bozulmuş, lizize bağlı olarak nekroz gelişmiştir.

Elde ettiğimiz ışık mikroskopik bulgularla, EDA'nın 50 mg/kg dozunun, sıçanlarda karaciğer ve böbrek dokularında akut nekrotik değişimler meydana getirdiğini tespit ettik. Bu nedenle yaygın bir kullanım alanına sahip olan EDA'nın toksik etki mekanizmasının daha ayrıntılı çalışmalarla araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**KAYNAKLAR**

Aktaç T., (1999): Histoloji Ders Notları, Trakya Üniversitesi, 144-156.

Budavari S., O'Neil M.J. Smith A., Heckelman P.E., Kineary J.F., (1996): The Merck Index, 12th ed. Merck & Co, Whitehouse Station, NJ, p.646.

DePass L.R., Yang R.S.H. and Woodside M.D., (1987): Evaluation of the teratogenicity of ethylenediamine dihydrochloride in Fischer 344 rats by conventional and pair feeding studies. *Fundamental and Applied Toxicology*, 9: 687-697.

Dubinina O.N., Galeeva L.R., Trubnikova L.I., TKacheva S.G., (1997): Experimental studies on possible correction of MPEL of ethylenediamine in the workplace air. *Med Tr Brom Ekol*, 1: 38-41.

Hermansky S.J., Yang R.S.H., Garman R.H. and Leung H.W., (1999): Chronic toxicity and carcinogenicity studies of ethylenediamine dihydrochloride by dietary incorporation in Fischer 344 rats. *Food and Chemical Toxicology*, 37: 765-776.

Junquera L.C., Carneiro J., Kelley O.R., (1992): *Temel Histoloji*, Barış Kitabevi, 7. Basım, İstanbul, 380-458.

Kaboğlu A., (2001): Sodyum benzoat'ın fare karaciğer dokusu üzerindeki etkilerinin histolojik ve biyokimyasal olarak araştırılması, Doktora Tezi. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 4-11.

Leung H.W., (1994): Evaluation of the genotoxic potential of alkyleneamines. *Mutation Research*, 320 : 31-43.

Leung H.W., (2000): Pharmacokinetics and metabolism of ethylenediamine in the Swiss Webster mouse following oral or intravenous dosing. *Toxicology Letters*, 117: 107-114.

Leungand H.W. and Van Miller J.P., (1997): Effects of diethylenetriamine dihydrochloride following 13 weeks of dietary dosing in fischer 344 rats. *Food and Chemical Toxicology*, 35: 481-487.

McKay A., Krantis A., (1991): The effects of ethylenediamine in the rat small intestine: a powerful relaxant of the muscularis. *Can. J. Physiol Pharmacol*, 69(2): 199-204.

NCI (National Cancer Institute) Technical Report Series No 168 (1979): Bioassay of N-(1-Naphthyl) Ethylenediamine dihydrochloride for possible carcinogenicity, *Carcinogenesis*, 1-104.

Ng T.P., Lee H.S., Lee F.Y., Wang Y.T., Tay V.L. and Tan K.T., (1991): Occupational asthma due to ethylenediamine. *Ann Acad Med Singapore*, 20(3): 399-402.

Peters A.C., (1982): Report on prechronic studies of ethylenediamine acute, repeated dose and subchronic in rats. Battele Contract NO1 CP 95653-02 to National Toxicology Program.

Price., C.J., George J.D., Marr M.C., Myers C.B., Heindel J.J. and Schwetz B.A., (1993): Developmental toxicity evaluation of ethylenediamine (EDA) in New Zealand white (NZW) rabbits. *Teratology*, 47: 432.

SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report (2001): Ethylenediamine Cas No: 107-15-3 United States/ICCA (Concise International Chemical Assessment Documents), 1-166.

Sittig M., (1985): Handbook of Toxic and Hazardous Chemicals and Carcinogens, second ed. Noyes Publications, Park Ridge, NJ, pp. 420-421.

Slesinski R.S., Guzzie P.J., Hengler W.C., Watanabe P.G., Woodside M.D. and Yang R.S.H., (1983): Assesment of genotoxic potential of ethylenediamine in vitro and in vivo studies. *Mutation Research*, 124: 299-314.

Su T.C., Lin P.H., Chiu M.J., Chu T.S., Chang M.J., Wang J.D., Cheng T.J., (2000): Dimethylacetamide, ethylenediamine and diphenylmethanediisocyanate poisoning manifest as acute psychosis and pulmonary edema: treatment with hemoperfusion. *Toxicol Clin Toxicol*, 38(4): 429-33.

WHO (World Health Organization) (1999): 1,2-Diaminoethane (Ethylenediamine). Concise International Chemical Assessment Document 15, 1-34.

Yang R.S.H. and Tallant M.J., (1982): Metabolism and pharmacokinetics of ethylenediamine in the rat following oral, endotracheal or intravenous administration. *Fundamental and Applied Toxicology*, 2: 252-260.

Yang R.S.H., Garman R.H., Maronpot R.R., McKelvey J.A., Weil C.S. and Woodside M.D., (1983): Acute and subchronic toxicity of ethylenediamine in laboratory animals. *Fundamental and Applied Toxicology*, 3: 512-520.

Yang R.S.H., Garman R.H., Weaver E.V. and Woodside M.D., (1984): Two generation reproduction study of ethylenediamine in Fischer 344 rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 4: 539-546.

<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/ethylenediamine.pdf>

[http://tip.cumhuriyet.edu.tr/cutf/Donem2/IV.Komite\(MetabolizmaKomitesi\)/Biyokimya/ogecetinkaya/ogel.ppt](http://tip.cumhuriyet.edu.tr/cutf/Donem2/IV.Komite(MetabolizmaKomitesi)/Biyokimya/ogecetinkaya/ogel.ppt)

<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org060/org060.html>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Ethylenediamine>

[www.dow.com/amines/apps/index.htm-44k-](http://www.dow.com/amines/apps/index.htm-44k-)

[www.orlandoskindoc.com/test.ethulenediamine%20dihydrochloridehtm-9k-](http://www.orlandoskindoc.com/test.ethulenediamine%20dihydrochloridehtm-9k-)

<http://chemicalland21.com/industrialchem/organic/ETHYLENEDIAMINE.htm>

## **ÖZGEÇMİŞ**

Zeynep Dilek ADA 07.12.1982 tarihinde Edirne’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Edirne’de tamamladı. 2000 yılında girdiği Trakya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nden 2005 yılında mezun oldu. Eylül 2005’te Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladı. Halen öğrenimine devam etmektedir.

Bekar olan Zeynep Dilek ADA İngilizce bilmektedir.