

**CYPERMETHRİN'İN RAT KARACİĞER
DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİNİN
MORFOLOJİK VE STEREOLOJİK
OLARAK İNCELENMESİ**

Uğur SEVİNÇ
Yüksek Lisans Tezi
Danışman: Prof. Dr. Aysun ÇEVİK DEMİRKAN
Tez No: 2023-017
Afyonkarahisar

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**CYPERMETHRİN'İN RAT KARACİĞER DOKUSU
ÜZERİNE ETKİLERİNİN MORFOLOJİK VE STEREOLOJİK
OLARAK İNCELENMESİ**

**Hazırlayan
Uğur SEVİNÇ**

**Danışman
Prof. Dr. Aysun ÇEVİK DEMİRKAN**

Tez No: 2023- 017

AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Uğur SEVİNÇ
	Numarası	203311002
	Anabilim Dalı	Anatomi
	Programı	Anatomi
	Program Düzeyi	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
Tezin Başlığı	Cypermethrin'in Rat Karaciğer Dokusu Üzerine Etkilerinin Morfolojik Ve Stereolojik Olarak İncelenmesi	
Tez Savunma Sınav Tarihi	02.06.2023	
Tez Savunma Sınav Saati	11:00	

Yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Esma KOZAN
Enstitü Müdürü

Bu tez, Enstitü Müdürlüğünce kontrol edilerek, elektronik imza kullanılarak onaylanmıştır.

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

02/06/2023

İmza

Uğur SEVİNÇ

ÖZET

CYPERMETHRİN'İN RAT KARACİĞER DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİNİN MORFOLOJİK VE STEOROLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

Bir pestisit olan cypermethrin kullanım alanı olarak tip II sentetik piretroid grubundandır. Cypermethrin tarım ve gıda alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada cypermethrin verilmiş ratların morfolojik ve steorolojik olarak incelemesi yapılmıştır. Bu amaçla 2 grup şeklinde toplam 16 adet rat kullanılmıştır. İlk grup 30 gün boyunca mısırözü yağı verilmiş kontrol grubu, ikinci grup ise 30 gün boyunca cypermethrin verilmiş gruptur. Hayvanların 30 günlük uygulama sonucunda vücut ölçüleri kayıt altına alınmıştır. Karaciğerleri morfolojik ve steorolojik olarak incelenmiştir.

İncelemeler sonucunda morfolojik bakımdan rat karaciğerinde üst karın bölgesindeki organların çoğunluğunu kapladığı, diyaframın kıvrımı ile aynı hizada yer aldığı, ligamentum coronarium ile karaciğere bağlandığı ve safra kesesinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Cypermethrin verilen grupların karaciğerinde toksik etkisiyle bir miktar artış olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadığı, canlı vücut ağırlıklarında cypermethrinin etkisinin olmadığı ve hacimleri bakımından istatistiksel bir farklılık olmadığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Cypermethrin, Karaciğer, Morfoloji, Rat, Stereoloji

SUMMARY

MORPHOLOGICAL AND STEREOLOGICAL INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF CYPERMETHRIN ON RAT LIVER TISSUE

Cypermethrin, a pesticide, is in the group of type II synthetic pyrethroids. Cypermethrin is widely used in agriculture and food. In this study, morphological and stereological examination of rats given cypermethrin was performed. For this purpose, a total of 16 rats in 2 groups were used. The first group is the control group given corn oil for 30 days, the second group is the group given cypermethrin for 30 days. The body measurements of the animals were recorded after 30 days of application. Their livers were examined morphologically and stereologically.

As a result of the examinations, it was determined that the liver of the rat morphologically covered most of the organs in the upper abdomen, was aligned with the fold of the diaphragm, was connected to the liver by the ligamentum coronarium, and there was no gall bladder. It was determined that there was a slight increase in the toxic effect of the liver of the groups given cypermethrin, but there was no statistically significant difference, there was no effect of cypermethrin on body weights and there was no statistical difference in terms of volumes.

Keywords: Cypermethrin, Liver, Morphology, Rat, Stereology

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında hayvan sağlığı ve zirai alanlarda yoğun kullanım alanı bulunan cypermethrin'in rat karaciğeri üzerine yaptığı etkileri stereolojik ve morfolojik olarak değerlendirilmiştir.

Tez konumun seçiminde ve tez çalışmamın her aşamasında benden desteğini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Aysun ÇEVİK DEMİRKAN'a, stereoloji konusunda sürekli yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi M. Aydın AKALAN'a, Doç. Dr. Murat Sırrı AKOSMAN'a, yardımlarını esirgemeyen Dr. Cemal BİLGİÇ, AKÜ Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı başkanım Prof. Dr. İsmail TÜRKMENOĞLU'na, tez çalışmam boyunca yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli eşim Sedef SEVİNÇ ve oğlum Arel SEVİNÇ'e, beni yetiştiren anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.

Uğur SEVİNÇ

Afyonkarahisar

2023

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZET	i
SUMMARY	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER	vi
TABLOLAR	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Karaciğerin Anatomisi	1
1.2. Cypermethrin	5
1.3. Stereoloji	6
2. MATERYAL ve METOT	9
2.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer	9
2.2. Deney Hayvanları	9
2.3. Deney Grupları	9
2.4. Deney Aşaması	9
2.4.1. Gastrik Gavaj Uygulaması	9
2.4.2. Ratların Diseksiyonu	10
2.4.3. Stereolojik Ölçümler	11
2.4.4. İstatistiksel Analiz	12
3. BULGULAR	13
3.1. Makroskobik Bulgular	13
3.2. Vücut Ağırlıkları	15
3.3. Stereolojik Bulgular	16
4. TARTIŞMA	18
5. SONUÇ	21
6. KAYNAKLAR	22

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD : Anatomi Bilim Dalı

Lig. : Ligamentum

For. : Foramen

HCl : Hidroklorik asit

MDA : Malondialhdehit

mg/kg : Miligram/kilogram

ml : Miligram

mm : Milimetre

NaCl: Sodyum klorür

mm : Milimetre

SOD : Süperoksit dismutaz

% : Yüzde

ŞEKİLLER

SAYFA

Şekil 2.1. Rat karaciğerinin digital kumpas ile ölçümü	10
Şekil 2.2. 5 mm'lik noktalı alan ölçüm cetveli (Cavalieri prensibi)	11
Şekil 2.3. Karaciğerde yapılan morfometrik ölçümler	12
Şekil 3.1. Rat karaciğerinin facies diaphragmatiga'dan görünümü	13
Şekil 3.2. Rat karaciğerinin facies visceralis'den görünümü.	14

TABLULAR

	SAYFA
Tablo 3.1. Morfometrik ölçüm ortalamalarının gruplara göre dağılımı (mm)	15
Tablo 3.2. 0. ve 30. gün canlı ağırlıkların gruplara göre dağılımı (g)	15
Tablo 3.3. Ortalama karaciğer ağırlıklarının gruplara göre dağılımı (g)	16
Tablo 3.4. Karaciğer hacim ortalamalarının gruplara göre dağılımı	16

1. GİRİŞ

1.1. Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer, cavum abdominalis'teki organ ve bezlerin en büyüğüdür. Salgı yapma işlevinden ayrı olarak yaşama alakalı çoğu görevleri de yerine getirir (Jungueira vd., 1993). Regio hypocondriaca dexterde yer alan karaciğer, epigastriumun ve regio hypocondriaca sinisterin ön kısmını kaplar (Bahadır, 2008). Karaciğer, yapısı itibariyle koyu kırmızı kahverengi görünüme sahiptir. Yüzey kısmına daha yakından bakacak olursak bu koyu renk homojen bir halde değildir. Karaciğer esnekliği düşük olan bir yapıya sahiptir. Çarpma ve sarsıntılar sebebiyle hemen zarar görebilir. Şayet taze bir karaciğer bulunduğu yerden alınarak düz bir zemine konulursa sahip olduğu ağırlığı taşıyamadığı için genişler ve yayılır bu yüzden şekil değiştirir. Karaciğerin şeklinin korunması ve karaciğere yakın olan organların izlerinin farkedilmesi amacıyla formaldehit benzeri maddeler ile sertleştirmek gerekmektedir. (Kuyucu,1980).

Ratlarda karın boşluğunda geniş bir yere sahip olan karaciğer ortalama 10 gr ağırlığındadır. Karaciğerin büyük bir kısmı diaphragmanın alt kısmında bulunur, diaphragmayı tamamen kaplamaz, regio hypocondriaca dexterde yer alan %25'lik bir bölümü açıkta kalır. Bu kısımda ön mide diaphragma ile temas eder. Karaciğerin önemli bir kısmı hypocondria'nın dışındadır ve arkaya doğru catillago xypoidea'nın arkasında uzanır. Sağ böbreğin ön tarafını processus caudatus çevreler. Karaciğer mideye, pankreasa, duodenum, jejunum halkalarına ve bazende sekumun ucuna temas eder (Bayramiçli, 2005).

Laboratuvar hayvanlarında her ne kadar farklılıklar olsa da karaciğerin lobları, lobus hepatis sinister, lobus quadratus, lobus caudatus ve lobus hepatis dexter'den oluşur. Ratlarda sol ve orta lob, tek parça halinde olup ve orta lopta lig. falciforme'nin bitip, lig. teres hepatis'in başladığı derin bir çentik vardır. Sağ lob, iki küçük alt loba, caudal lob ise iki loba ayrılır. Sağ - sol ve caudal lobda bir portal dal varken orta lobda iki portal dal daha vardır. Sağ lob ve sol lobun bir bölümü, caudal lob, kanını bir büyük v. hepatica'ya boşaltılırken orta lob üç vv. hepaticae'ye boşaltır (Goyri-O'Neill vd., 2013).

Facies diaphragmatica ve facies visceralis'den oluşan iki yüze sahiptir. Önemli ligamentleri ligamentum teres hepatis, ligamentum falciforme hepatis, ligamentum coronariumdır. Visseral yüzdeki çentikler ise fissura ligamenti teretis, fissura ligamenti venosidir. Bu yüzünde porta hepatis de (hilus) bulunur. (Kuyucu, 1980). Visseral yüzde yanyana olduğu organ izleri vardır. Safra kesesi ratlarda yoktur ama çoğunlukla karaciğerin visseral yüzünde bulunur. Karaciğer hücreleri tarafından meydana getirilen safra ductus hepaticus communis ile iletilir. Ductus hepaticus communis ile birleşen ductus cysticus, ductus choledocus'u oluşturur. Bu kanal duodenum'a açılır (Kuyucu, 1980).

Karaciğerin visseral kısmı, hepatogastrik ve hepatoduodenal bağlar adı verilen peritoneal nodüller tarafından midenin visseral kısmına ve duodenuma bağlanmıştır. Bu iki bağ bir araya gelerek omentum minus'u meydana getirmişlerdir. Karaciğerin facies diaphragmatica'sı, diaphragma'dan karaciğer'e bağlanan lig. coronarium hepatis vasıtasıyla vena cava caudalis ile for. vena cava caudalis'in ventro-lateral'ine bağlanır. Ayrıca lig. falciforme hepatis vasıtasıyla da diaphragma'nın sternal kısmına bağlanır. Vena umbilicalis'in fetal kalıntısı olan lig. teres hepatis karaciğer'in caudodorsal kenarına yapışır. Bu ligament diaphragma'nın sternal kısmına uzanır. Lig. triangulare dexter ve sinister karaciğerin sağ ve sol loblarını diaphragma'ya bağlar (Bahadır ve Yıldız, 2008).

Karaciğerin parasempatik sinir uyarımı truncus vagalis dorsalis ile truncus vagalis ventralis'in rr. hepatici'leri sayesinde gerçekleşir. Sempatik sinir uyarımı ise n. splanchnicus major'lardan plexus coeliacus vasıtasıyla olur (Standing, 2008).

Karaciğerdeki lenflerin bir kısmı porta hepatis'te bulunan nodi lymphatici hepatis'e sonrasında ise nodi lymphatici caeliaca'ya boşalır. Diaphragma bölgesindeki ve karın arka duvarındaki lenf nodüllerine lenflerin bir kısmının boşaltımı gerçekleşir (Standing, 2008; Kuran, 1983).

Karaciğerin atardamarı a. Hepatica'dır. A. caeliaca'dan ayrılır. Kalınca bir damardır. Başlangıcından sonra sağa yönelir. Mide, pancreas ve dalaktan gelen venöz kanla bağırsaklardan gelen absorbe edilmiş besinle yüklü olan venöz kanı taşıyan vena portae

isimli fonksiyonel damar porta hepatis'ten karaciğere gelir. A. hepatica propria karaciğere gelen kanın %20'sini taşıırken, v. portae hepatis %80'ini taşır. A. hepatica communis, truncus coeliacus'tan çıktıktan sonra a. gastroduodenalis ve a. gastrica dextra dallarını vererek a. hepatica propria olarak devam eder. A. hepatica propria ile v. portae hepatis, porta hepatis'e geldiklerinde a. hepatica dextra, a. hepatica sinistra ile v. porta dextra, v. porta sinistra dallarına ayrılır. V. hepatica'lar karaciğerin venöz kanını toplayarak v. cava caudalis'e boşaltır. Karaciğer dokusu içerisindeki bu damarlar intersegmental ve interlobüler dallara ayrılır (Arıncı ve Elhan, 2006).

Karaciğer organı esnek yapıya sahip bir organ olduğundan dolayı kendisinin kan damarlarında yüksek miktarlarda kan depolayabilir (Denli vd., 2013; Vural, 1997). Karaciğerdeki normal kan hacmi, hepatik ven ve hepatik sinüslerdeki kanla birlikte 450 mililitre veya vücuttaki toplam kan hacminin yaklaşık %10'udur. Sağ atriumdaki basınç arttıkça karaciğerdeki basınç da artar, bu da karaciğerin genişlemesine ve ekstra 0,5 ila 1 litre kanın hepatik damarlarda ve sinüslerde zar zor depolanmasına neden olur. Büyük, esnek bir venöz organdır. Kan deposu görevi görür (Berne vd., 2008; Noyan, 2011).

Plazma proteinlerinin büyük bir çoğunluğu da karaciğerde birleşim göstermektedir. Bu proteinler; albümin, fibrinojen ve globülinlerden oluşmaktadır. Plazma proteinlerinden albümin, plazma kolloid ozmotik basıncını koruyarak plazma ve doku sıvısı arasındaki dengeyi sağlar. Fibrinojen kanı pıhtılaştırma mekanizmaya sahiptir. Globülinlerden ise non-immun alfa globülin ve beta globülinler plazmanın kolloid ozmotik basıncın dengelenmesini ve proteinlerin taşınmasını sağlar (Ross ve Pawlina, 2014). Büyük plazma proteinlerinden immunoglobulinlerden başka karaciğerde sentezlenenler vardır (Bartlett vd., 2018).

Karaciğer, aminoasitlerin glikoza dönüşüm sürecinde glikoneogenez vasıtasıyla glikozun glikojene dönüşümü sonucunda elde edilen glikojenin glikolitik yollarla parçalara ayrılmasında da görev alır (Ross ve Pawlina, 2014; Mescher, 2019).

Karaciğer sadece glikoz metabolizmasında değil aynı zamanda lipid metabolizmasında da önemli bir rol oynar. Karaciğere iletilen yağ asitleri hepatositler tarafından oksitlenir

ve enerji metabolizması için kullanılır. Ayrıca karaciğer, çeşitli organlarda yakıt olarak kullanılan ketonları üretir. Karaciğer ayrıca yağ metabolizması yoluyla safra tuzlarının oluşumunda ve kolesterolün emilmesinde rol oynar. (Ross ve Pawlina, 2014).

Karaciğerden üretilen üre proteinlerin ve nükleik asitlerin yıkımı sonucunda oluşan fazlalık amonyum iyonları ile üretilir. Üretilen üre karaciğer hücrelerinin difüzyonu sonucunda vücut sıvılarına gönderilip böbreklerden atılır (Ross ve Pawlina, 2014; Hall, 2017).

Aynı zamanda kan yolu aracılığıyla karaciğere ulaşan toksinleri ve ilaçları karaciğer detoksifiye eder. Bu nedenle karaciğere gelen yabancı maddeler kupffer hücreleri tarafından tutularak fagosite edilir. Böylece ortaya çıkan fiziksel saldırı biyokimyasal olarak devam eder (Bartlett vd., 2018).

Böbrekler tarafından atılamayan maddeler hidrofilik değildir ve karaciğer tarafından detoksifikasyon mekanizmalarıyla atılır. Bu mekanizma Faz I ve Faz II'ye ayrılmıştır. Oksidasyon, hidroksilasyon ve karboksilasyonu içeren Faz I, sitokrom p450 proteinleri aracılığıyla hepatosit pürüzsüz endoplazmik retikulum ve mitokondride meydana gelir. Faz II'de suda çözünürlüğü artan ürünler böbrekler yoluyla atılabilir. (Ross ve Pawlina, 2014).

A vitamini, trigliserit, glikojen ve yağda çözünen diğer vitaminler karaciğerde depolanır. Ayrıca karaciğer tarafından bazı proteinler sentezlenir. Bunlar: hepepeksin, haptogloblin ve transferrindir (Ross ve Pawlina, 2014).

Karaciğer, dolaşımdaki D vitamini hidroksikolekalsiferole, tiroid bezinden salgılanan tetraiyodotironin (T4) hormonunu triiyodotironine (T3) dönüştürür ve büyüme sırasında hipofizden salgılar. Salgılanan büyüme hormonunu (GH) değiştirir. Ürettiği büyüme hormonu serbestleştirici hormon tarafından şekillendirilmektedir (Ross ve Pawlina, 2014). Karaciğer endokrin işlevlerine ek olarak yaşlanmış eritrositlerin lize edilmesinde görev alır (Ross ve Pawlina, 2014).

Karaciğer hızlı bir şekilde kendini yenileyebilme kapasitesine sahiptir. Karaciğer dokusunun cerrahi olarak çıkarılması veya toksik ajanlar tarafından kaybı, hepatosit bölünmesini başlatan ve orijinal doku kütlesi oluşana kadar devam eden bir mekanizmayı tetikler. Ratlarda karaciğer ağırlığının %75 lik kaybı kendini bir ayda yenileyebilme kabiliyetindedir (Jungueria vd., 1998; Karagöz, 2001; Şeftalioğlu, 2003). Rejenere karaciğer dokusu genellikle kayıp dokuya benzer. Hepatosit rejenerasyonu ve aşırı bağ dokusu proliferasyonu, organda kalıcı veya tekrarlayan yaralanma meydana geldiğinde aynı anda meydana gelir. Bağ dokusundaki bu aşırı birikimin bir sonucu olarak siroz adı verilen karaciğer yapısında sistematik bir bozukluk ortaya çıkar. (Jungueria vd., 1998; Karagöz, 2001)

1.2. Cypermethrin

Zararlı organizmaları öldüren, uzaklaştıran ve kontrol eden maddeler pestisitlerdir. Gıda ve tarım alanlarına zarar verebilecek böcekleri, yabancı otları, bitki patojenlerini, yumuşakçaları ve mikroorganizmaları kontrol etmek için kullanılırlar (McEven ve Stephenson, 1979). Bu tür toksik maddeler kimyasal olduğu için canlılarda zararlı etkilere sahiptir. Hatta ölümlere bile neden olurlar. Veteriner ve insan hekimleri tarım, orman ve evlerde böcek kontrolünde kullanılan piretroitler pestisit grubundandır (Grewal vd., 2009).

Tarım ürünlerini zararlı böceklerden korumak amacıyla süs bitkisinden elde edilen cypermethrin, 1970'li yılların sonundan bu zamana kadar kullanım alanı giderek yaygınlaşan toksik bir madde olma özelliğine sahiptir (David, 2004; Dobsikova vd., 2006; Jaensson vd., 2005; Polat vd., 2002; Yılmaz vd., 2004). İyi bir böcek ilacı olan cypermethrin memeliler ve kuşlarda düşük seviyede toksik etkisi gösterirken suda yaşayan canlılarda yüksek toksik etkisi gösterir (Dobsikova vd., 2006).

Orta derecede çevresel kalıcılık etkisine sahip olan cypermethrin toprakta 4 ile 56 gün arasında parçalanırken güneş ışığında bu süre 6-16 gündür (Hamilton, 2015). Cypermethrinin kalıcılığı parçalandıktan sonra 86 güne kadar ulaşabilmektedir (Wright vd., 1993).

Cilt ile teması, yutulması veya solunması halinde zararlıdır. Göz tahriş edici ve cilt teması hassasiyete neden olabilir. Cypermethrin, orta derecede toksik bir madde olarak sınıflandırılır (US EPA, 1989).

Cypermethrin sindirim sisteminde çok iyi emilme özelliğine sahiptir. Ayrıca inhalasyon yoluyla da emilebilir. Cypermethrin, karaciğerdeki mikrozomal esteraz ve oksidaz sayesinde köpekler haricinde bir çok hayvanda %25 den fazlası idrar yoluyla atılır (Inchem, 2016).

Cypermethrin'in toksisitesi üzerine fare ve sıçanlarda yapılan çalışmalar; karaciğer, mide, bağırsak, dalak, pankreas ve böbrekler gibi birçok organda cypermethrin'in histopatolojik değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. 1998 yılından itibaren daha zararlı organofosfor bileşiklerinin kullanımının azalması nedeniyle cypermethrin kullanımı artmıştır. (El-Damaty vd., 2012; Maund vd., 2012). 1998 yılından itibaren daha zararlı organofosfor bileşiklerinin kullanımının azalması nedeniyle cypermethrin kullanımı artmıştır. (Amveg vd., 2005). Piretroid kalıntıları ratlarda epilepsi, karaciğer ve böbrek işlevi bozuklukları (Pandit vd., 2005), somatik büyüme depresyonu, neuritis ve testiküler kanser ve motor aktivite dozuna bağımlı eksilmelere neden olmaktadır (Woolansky vd., 2006). Histopatolojik parametrelerin değerlendirilmesinde önemli bir role sahip olan karaciğer vücudun toksit maddelerden arındırılmasında ve metabolizmasında görevlidir (Dessouki vd., 2013; El-bendary vd., 2014).

1.3. Stereoloji

Stereoloji günümüzde genel tıp, astronomi, matematik, jeoloji ve farklı mühendislik bilimleri gibi alanlarda kullanılsa da en fazla anatomi, histoloji, fizyoloji ve patoloji gibi biyolojik yapılarla ilgilenen bilim dallarında fayda sağlamaktadır (Bolat, 2011).

Stereoloji, "Stereos" kelimesinden türemektedir ve en basit tabirle üç boyutlu cisim anlamına gelir (Mouton, 2002). Asıl anlamı ise cisimlerin iki boyutlu örneklerinden üç boyutlu özellikleri hakkında yorum yapmaya yarayan bilim dalı olarak tanımlanır (Mayhew ve Gundersen, 1996). Stereoloji ayrıca model tabanlı ve tasarım tabanlı olarak

da incelenir. Model tabanlı stereoloji, çalışılan parçaların geometrik yapısının bir ön çalışmasını yaparak hayali bir matematiksel modeli ölçme ilkesine dayanan bir stereoloji dalıdır. Tasarım tabanlı stereoloji, sayısal özelliklerin hesaplandığı önceden belirlenmiş bir yapı olmadan bir anket planına göre veri toplayan bir stereoloji dalıdır. (Kaplan, 2006).

Alandaki stereoloji meraklıları tarafından sıklıkla kullanılan terimler; tarafsızlık ve verimlilik. "Tarafsızlık"; reel değerden sistematik olarak bir sapma yokken "verimlilik" kabul edilebilir bir süre boyunca çok az değişiklik anlamına gelir (Gundersen vd, 1988). Temel olarak iki ana önyargı kaynağı vardır: örnekleme ve sistematik önyargıdır. Sistematik önyargı birçok faktörden kaynaklanır. Bunlar; ölçüm cihazlara yanlış ayar yapılması, mikrotomun yapısındaki hatalar, mikroskobun optik sistemindeki hatalar, çeşitli kesit kalınlıkları vb. hesaplanıp eklenebilir. Ancak bu faktörlerin en önemlisi kullanılan göstergelerin iyi kalibre edilmemiş olmasıdır. Bu durumda, aynı ölçümler doğru ölçüm ekipmanı ile yinelenmedikçe sonuçlarda bir sapma tespit etmek mümkün değildir. (Howard ve Reed, 1998; Kaplan, 2006). (Howard vd., 2003; Kaplan, 2006).

Sistematik rasgele örnekleme, rasgele örneklemeden istatistiksel olarak daha yakın sonuçlar üretir. (Gundersen ve Jensen, 1987; Mouton, 2002).

Burada "sistematik" tabiri, o yapının veya kesitin çalışma alanlarının belli bölümlerinin önceden belirlenmiş aralıklarla örneklenmesi, yani sistematik olarak ve "rastgele" kelimesi, bu sistematik örneklemenin, örnekleme aralığı içinde bulunan rastgele bir sayıdan başladığı anlamına gelir. (Cruz-Orive, 1999). Sistematik rastgele örnekleme, rastgele yapılan örnekleme nazaran istatistiksel anlamda daha doğru tarafsız, dolayısıyla doğru sonuçlar verir (Gundersen vd., 1999). "Sistematik" kelimesi, söz konusu yapıdan alınan kesitlerin veya kesit üzerindeki inceleme alanlarının önceden belirlenmiş aralıklarla (sistematik aralıklarla) örneklenmesi, "rastgele" sözcüğü ise örnekleme aralığı içerisinde araştırmacının rasgele bir sayı seçerek başlaması anlamına gelir (Gundersen vd., 1988).

Stereoloji alanında tanecik sayımını gerçekleştirmek için izdüşümlerin hangi kurallara göre sınıflandıracağını, tanecik izdüşümlerinden faydalanılarak kesitlerde ortaya çıkan tanecik izdüşümlerinin hangi kurallar bakımından sınırlandırılması görüşü ortaya çıkmaktadır. (Kaplan, 2006).

Tarafsız sayımın bir parçası olarak sayarken akılda tutulması gereken bazı kurallar vardır. Bu, izdüşümlerinin tümü sayma çerçevesi içinde olan ve çerçevenin kenarlarını veya köşelerini kesmeyen parçacıkları saydıkları için çerçevenin yasak çizgileriyle kesişen izdüşümleri saymama ve serbest çizgilerle kesişen izdüşümleri sayma kuralıdır (Ünal vd., 2002).

Steoroloji de Cavalieri yöntemi vardır. Cavalierinin geçmişi 300 yıl öncesine kadar dayanan İtalyan matematikçi Bonoventura Cavalieri tarafından geliştirilen bu yöntem de organ veya yapıların hacim değerleri hesaplanır. Cavalieri herhangi bir nesnenin hacminin, nesneden paralel, eşit aralıklarla dilimlere ayrılan iki boyutlu kesitlerin sayesinde hesaplanabileceğini kanıtlamıştır. (Akbas vd., 2004).

Bu çalışmanın amacı cypermethrin verilmiş ratların karaciğer dokusunun hacmi üzerinde etkisi olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu kapsamda karaciğerin morfolojisi ve hacminin saptanması amacıyla morfolojik ölçüm araçları ve streorolojik yöntemlerden faydalanılmıştır.

2. MATERYAL ve METOT

2.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma Afyon Merkezi'nde ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

2.2. Deney Hayvanları

Araştırma daha önce Anatomi ABD da yapılan bir araştırmadan elde edilen atık materyaller üzerinde çalışılmıştır (Arşiv materyali kullanılmıştır). Çalışma 29.09.2021 tarih ve 49533702/133 sayılı etik kurulu kararı ile yapılmıştır.

Daha önce yapılan çalışmadan elde edilen materyaller Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi aracılığıyla tedarik edilen 2 aylık, 16 tane erkek Sprague Dawley türü rat kullanılmıştır.

2.3. Deney Grupları

Çalışma her grupta 8 hayvan olan 2 grup rata ait karaciğer materyalleri üzerinde yapılmıştır.

A Grubu; Kontrol Grubu: Mısırözü yağının 30 gün boyunca uygulandığı grup.

B Grubu; Deney Grubu: 30 mg/kg Cypermethrin'in 30 gün boyunca uygulandığı grup.

2.4. Deney Aşamaları

2.4.1. Gastrik Gavaj Uygulaması

Her hafta ağırlıkları tartılan ratlara ortalama ağırlıklarına göre Cypermethrin (% 95, Alfa Aesar) verilmiş olup mısırözü yağı içerisinde çözündürülmüştür. Böylece hacmi 1 ml

olacak şekilde her gruptaki hayvanlara farklı kimyasal dozlarda vücut ağırlıklarına göre gastrik gavaj uygulanarak verilmiştir.

2.4.2. Ratların Diseksiyonu

Hayvanların 30 günlük uygulama sonunda vücut ağırlıkları ölçüleri alınıp kayıt altına alınmıştır. Hayvanlara anestezi amaçlı 50 mg/kg Ketamin HCl ve 10 mg/kg Ksilazin HCl intramuskuler (IM) olarak uygulanmıştır. Anestezi altındaki ratların göğüs kafesleri açılıp, kalbileri açığa çıkarılmıştır. Ratların kanlarını boşaltmak amacıyla atrium dextrum'a kesit atılarak insülin iğnesi ile ventriculus sinister'e ılık serum fizyolojik (%0.9 NaCl) verilmiştir. Bu aşamada kalpten berrak bir kan çıkmasının ardından %10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonu verilerek (ortalama 60 – 80 ml) perfüzyon yapılmıştır. Bu işlemin ardından karaciğer vücuttan ayrılmıştır.

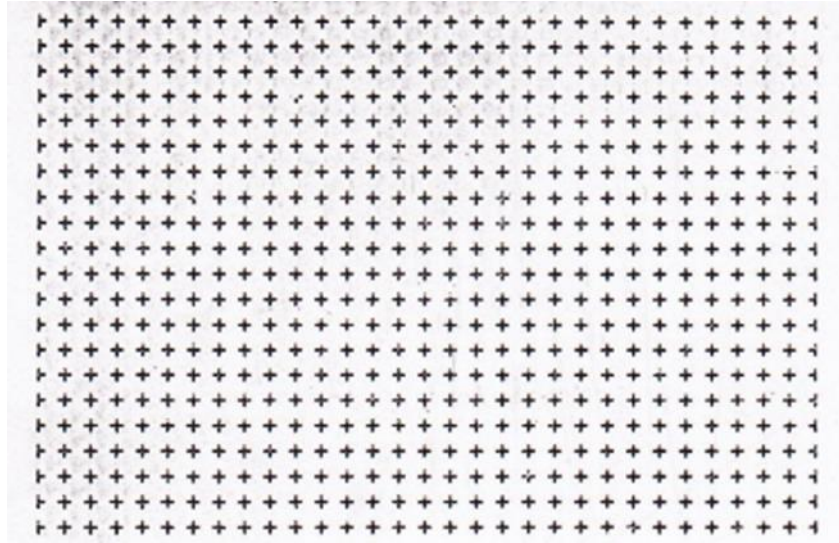
Alınan karaciğerlerin ağırlık ve boyutları kayıt altına alınmıştır. Bu aşamadan sonra karaciğerler insülin iğnesi aracılığıyla iki gün süreyle yenilenen %10'luk nötral tamponlu formaldehit solüsyonuna 4-5 yerinden delinerek konulmuştur. Makroskopik ölçümler için digital kumpasdan faydalanılmıştır. Anatomik terimler NAV- 2012 ye göre yapılmıştır.



Şekil 2.1. Rat karaciğerinin digital kumpas ile ölçümü

2.4.3. Stereolojik Ölçümler

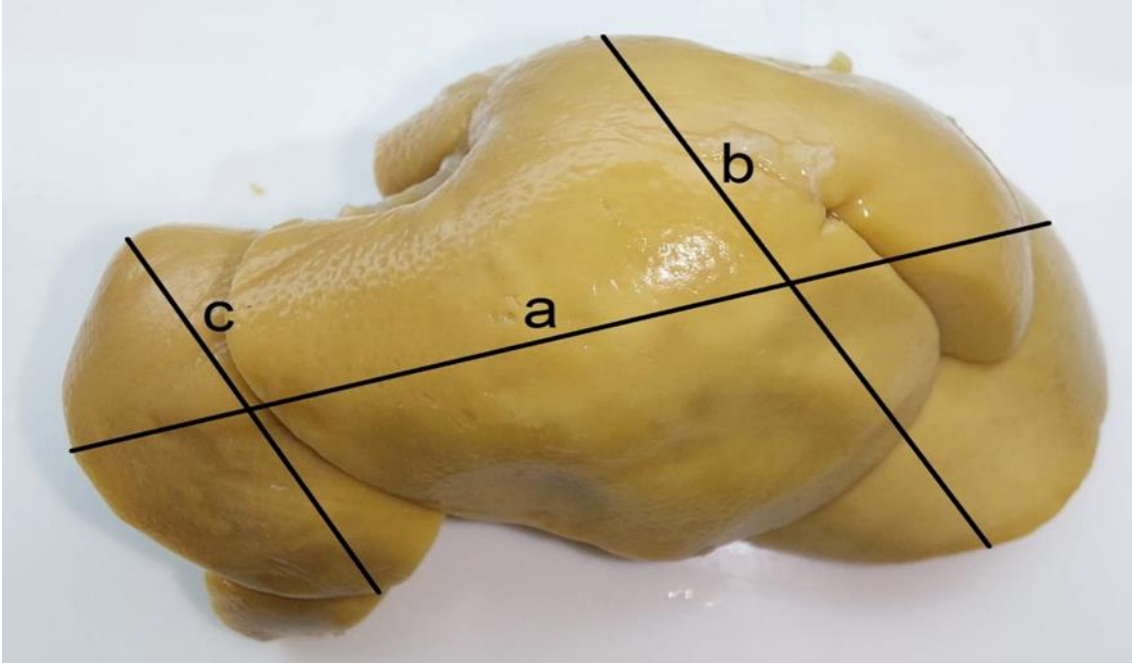
Beş mm'lik paralel dilimlere ayrılan ve formaldehit ile tespit edilen karaciğerlerin kesit alanları düz bir zemine yerleştirilmiştir. Daha sonra, karaciğer dilimindeki iki nokta arasında 5 mm'lik bir mesafe olacak şekilde noktalı bir aralık cetveline rastgele yerleştirilmişlerdir. Noktalı alan cetveli (Şekil 2) üzerine yerleştirilen karaciğer dokusu projeksiyonu üzerine rastgele yerleştirilen noktaların sayısı sayılarak kaydedildi ve Cavalieri prensibine göre hacim hesaplamaları yapılmıştır.



Şekil 2.2. 5 mm'lik noktalı alan ölçüm cetveli(Cavalieri prensibi)

Günümüzde Cavalieri'nin prensibi, canlı dokunun makroskobik ve mikroskobik kesitlerine uygulanarak hacim hesaplamalarına uygulanmaktadır (Odacı vd., 2005; Turgut vd., 2007; Bahar vd., 2013). Bu yöntemde hacmi hesaplanacak yapı baştan sona birbirine paralel eşit kalınlıkta dilimlere bölünür. Hacmi istatistiksel olarak kabul görülebilir bir güven aralığında hesaplamak amacıyla nesneden 8-10 dilim almak yeterlidir. Sistemik rasgele örnekleme ile stereolojinin etkinlik ilkesine göre incelenen kesit sayısı sınırlandırılmıştır. Bölümde görüntülenen alan, noktalı alan ölçeği kullanılarak hesaplanır. Kesitin yüzeyine rastgele bir noktalı alan cetveli yerleştirilir ve ilgili yapıya çarpan tüm noktalar sayılır ve toplam alanı hesaplamak için noktaların temsil ettiği alanla çarpılır. Hacim, alanın dilimin kalınlığı ile çarpılmasının sonucudur. Karmaşık üç boyutlu şekillere sahip nesnelerin standart hatasının %5-10 olması için 10-

15 arasında olması gerekir. Kesitte en az yaklaşık 200 nokta sayılmalıdır. Nesneler için eliptik veya neredeyse eliptik şekiller için bölümler ve nokta sayıları azaltılabilir (Şahin vd., 2003; Bilgiç vd., 2005; Howard ve Reed, 2005; Kaplan 2006).



Şekil 2.3. Karaciğerde yapılan morfometrik ölçümler (a. transversal uzunluk, b. lobus heaptis sinister uzunluğu, c. lobus heaptis dexter uzunluğu)

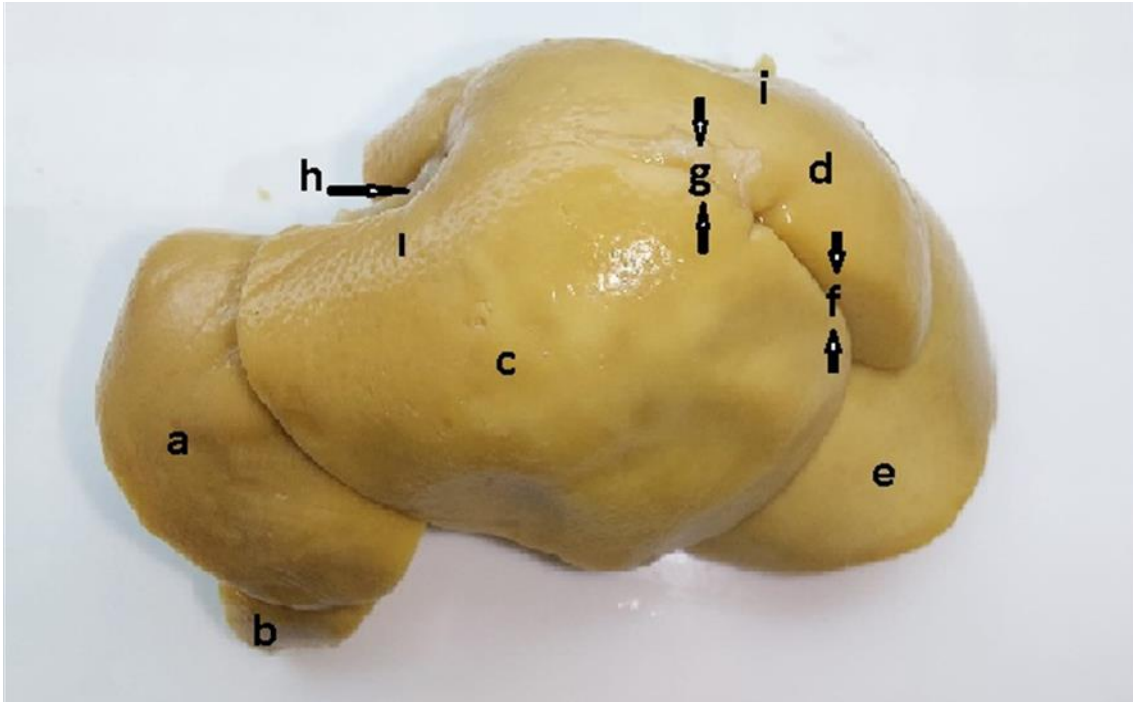
2.4.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler; grup istatistiksel hesaplamaları, gruplar arasındaki farkların önemini tespit etmek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve farklılıkların önemini kontrol etmek için 'Duncan' testi kullanıldı. Gruplar arası istatistiksel analiz SPSS 10.00 (Inc., Chicago, II, ABD) programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

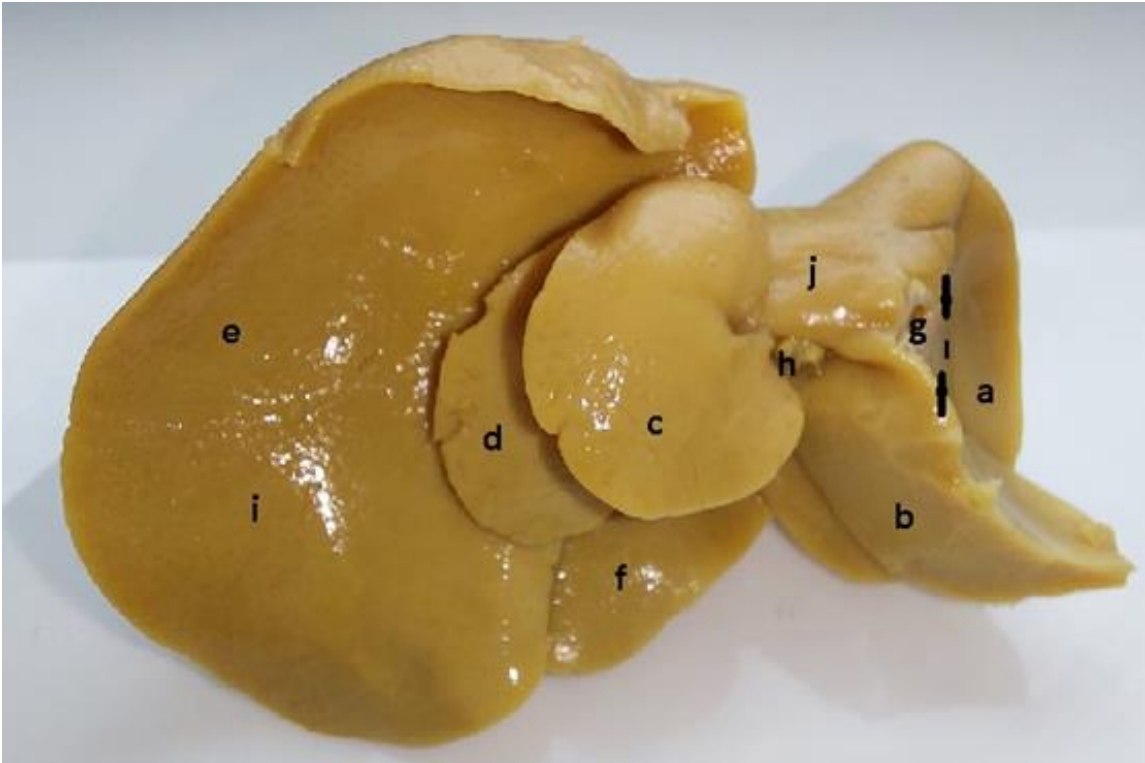
3.1. Makroskobik Bulgular

Karaciğer karın boşluğunun sağ tarafında diaphragma'nın altında yer almaktadır. Diaphragma'ya kadar uzandığı için midenin etrafını tamamen sardığı tespit edilmiştir. Büyüklük açısından ilk öne çıkan organlardan biri olan karaciğer, karının ön bölgesinin büyük çoğunluğunu kapladığı için diaphragma'nın kıvrımı ile aynı hizada yer alır. Ligamentum coronarium ve ligamentum falciforme ile diaphragma bağlandığı gözlemlenmiştir. Diaphragma bakan yüzü facies diaphragmatica (Şekil 4), iç organlarına bakan yüzü de fasias visceralisdir (Şekil 5). Karaciğerin ön yüzü diaphragma'ya uygun şekilde dış bükey, facies visseralis yüzü ise iç bükey olduğu tespit edilmiştir. Kendisine uzanan organların izi olan impressio gastrica (Şekil 5/i) ve impressio renalis (Şekil 5/i) bulunur. Visceral yüzünde vena portae'nın girdiği porta hepatis (Şekil 5/h) yer alır.



Şekil 3.1. Rat karaciğerinin facies diaphragmatica'dan görünümü. a. Lobus hepatis dexter b. Prosesus caudatus'un processus papillaris c. Lobus quadratus d. Lobus quadratus e. Lobus hepatis sinister f. İnsisura interlobalis g. Lig. falciforme, lig. teres hepatis h. Lig. coronarium, i. Impresio osephageus

Facies diaphragmatica'da ise ligamentum falciforme hepatis ve ligamentum teres hepatis (Şekil 4/g) yer almaktadır. Karaciğer lobus hepatis dexter (Şekil 4/a), lobus hepatis sinister (Şekil 4/e), lobus quadratus (Şekil 4/c,d) ve lobus caudatus olmak üzere loplara ayrıldığı tespit edilmiştir. Diaphragmatic yüzde lobus hepatis sinister lobus hepatis dexter, lobus quadratus olduğu gözlenmiştir. Lobus quadratus ise derin bir çentikle insisura interlobalis (Şekil 4/f) aracılığıyla iki loba ayrılmıştır. Visseral yüzden ise lobus hepatis sinister (Şekil 5/e), lobus hepatis dexter (Şekil 5/a), lobus caudatus ve lobus quadratus görülmektedir. Porta hepatisin (Şekil 5/h) sağında lobus caudatus'un processus papillaris (Şekil 5/b), porta hepatisin solunda ise iki adet diske benzeyen lobus caudatus'un processus caudatus'u (Şekil 5/c,d) olduğu tespit edilmiştir. Yine lobus caudatus'un processus papillaris üstünde, impressio renalis (Şekil 5/ı) iç tarafında vena cava caudalis (Şekil 5/g) mevcuttur. Porta hepatisin alt kısmında ise lobus quadratus (Şekil 5/f) yer almaktadır. Rat karaciğerinde safra kesesine rastlanılmamıştır.



Şekil 3.2. Rat karaciğerinin facies visceralis'den görünümü. a. Lobus hepatis dexter b. Lobus caudatus'un Processus papillaris c. Lobus caudatus'un processus caudatus'u d. Lobus caudatus'un processus caudatus'u e. Lobus hepatis sinister f. Lobus quadratus g. Vena cava caudalis h. Porta hepatis ı.İmpressio renalis i.İmpressio gastrica j.İmpressio oesophagica

Karaciğerler üzerinde yapılan morfometrik ölçümlerin ortalamaları ve istatistiksel değerlendirme sonucu elde edilen P değeri Tablo 3.1’de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Morfometrik ölçüm ortalamalarının gruplara göre dağılımı (mm)

Gruplar	Transversal (mm) MEANS ±SE	Sağ Lob (mm) MEANS ±SE	Sol Lob (mm) MEANS ±SE
Kontrol	55,49 ± 0,78	24.79 ± 0,69	39,69 ± 0,13
Cypermethrin	60,36 ± 1,19	26,48 ± 0,98	40.55 ± 0,88
P değeri	0,004	0,186	0,353

P<0,05 : Kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır

Tablo 3.1’deki karaciğerlerin morfometrik ölçümleri incelendiğinde kontrol grubunda 55,49 ± 0,78 olan karaciğer en uzunluğunun cypermethrin verilen grupta 60,36 ± 1,19’a yükseldi ve istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulundu (P<0,05). Bu bulgu cypermethrin’in toksik etkisi nedeniyle karaciğerde büyümeye neden olduğunu düşündürdü. Bununla birlikte sağ ve sol lob uzunlukları incelendiğinde, cypermethrin verilen grupta bir miktar artış olduğu, ancak istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılıklar bulunmadığı saptandı (P>0.05).

3.2. Vücut Ağırlıkları

Bu çalışmada, hayvanların ortalama canlı ağırlıkları deneyden önce (0. gün) ve sonra (30. gün) ölçülmüştür. İstatistiksel süreçten elde edilen verilerin P değeri Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 3.2. 0. ve 30. gün canlı ağırlıkların gruplara göre dağılımı (g)

Gruplar	CA 0. Gün (g) MEANS ±SE	CA 30. Gün (g) MEANS ±SE
Kontrol	252 ± 8,71	379 ± 14,86
Cyp	252 ± 4,51	381 ± 9,32
P Değeri	0,994	0,290

CA : Canlı Ağırlık

P<0,05 : Kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır

Tablo 3.2'ye göre deney sonrası kontrol grubu ile deney grupları arasında vücut ağırlıkları bakımından istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir ($P>0.05$). Bu tespitler çalışmada cypermethrin'in canlı ağırlık üzerinde bir etkide bulunmadığını göstermektedir.

Hayvanların karaciğer ağırlık ortalamaları ile istatistiksel değerlendirme sonrası ortaya çıkan P değeri Tablo 3.3'te gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Ortalama karaciğer ağırlıklarının gruplara göre dağılımı (g)

Gruplar	KA (g) MEANS \pmSE
Kontrol	15,49 \pm 0,91
Cypermethrin	16,90 \pm 0,26
P değeri	0,162

KA : Karaciğer Ağırlığı

$P<0,05$: Kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır

Hayvanların karaciğer ağırlıkları bakımından kontrol grubu ve deney grupları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($P>0.05$).

3.3. Stereolojik Bulgular

Beş mm'lik eşit aralıklarla kesilen karaciğer dokularının üstüne rastgele bırakılan noktali alan cetveli ($d=5$ mm) ile yapılan ölçümler sonucunda ortaya çıkan karaciğer hacimleri Tablo 3.4'te gösterilmiştir.

Tablo 3.4 Karaciğer hacim ortalamalarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	KH (cm³) MEANS \pmSE
Kontrol	146,25 \pm 1,34
Cypermethrin	147,81 \pm 1,81
P Değeri	0,499

KH: Karaciğer Hacmi

$P<0,05$: Kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır

Hayvanların karaciğer hacimleri bakımından kontrol grubu ile deney grupları arasında istatistiksel bir fark bulunamadı ($P>0.05$).

4. TARTIŞMA

Karaciğerin, laboratuvar hayvanlarında (kobaylarda) yapılan araştırmalarda Cooper ve Schiller (1975) göre cavum abdominis'in ön tarafında ve diaphragma'nın caudal tarafında olduğunu belirtmiştir. Bu araştırmada da karaciğer yerleşiminin cavum abdominis'te karın boşluğunun sağ tarafında araştırmacıların bulgularına benzer olduğu tespit edildi.

Yapılan araştırmalarda rat karaciğerinin loblara ayrılması konusunda anatomik terimler açısından önemli farklar vardır. Bazı araştırmacılar Kutlu, (2018) e göre lobus hepatis sinister, lobus hepatis dexter ve lobus hepatis quadratusun varlığından bahsetmesine rağmen Krinke'e (2000) göre ise ratlarda lobus quadratus tanımlanamamıştır. Bu çalışmada da lobus hepatis sinister, lobus hepatis dexter ve lobus quadratusa rastlanıldığı ve derin bir çentik aracılığı ile iki büyük loba ayrıldığı görüldü.

McLaughlin ve Chiasson (1990), tavşan karaciğerinin lobus hepatis dexter'in 3 parça olarak lateral, medial ve caudal halinde bulunduğunu, lobus hepatis sinister ise 2 parça olarak medial ve lateral den oluştuğunu tespit etmişlerdir. Kogure ve ark (1999) rat karaciğerinde, Cooper ve Schiller (1975) ise kobay karaciğerinde lobus hepatis dexter'in iki kısımdan oluştuğunu, lobus hepatis sinister'in tek kısım halinde olduğunu, Evans ve Christensen (1979) köpek karaciğerinde, Perez ve Lima (2007) ise Şili kunduzu karaciğerinde lobus hepatis dexter ve lobus hepatis sinister'in 2 kısım olarak yani lateral ve medial olarak ayrıldığını bildirmişlerdir. Bu araştırmada da rat karaciğerinde lobus hepatis dexter, lobus hepatis sinister'in bir çentik aracılığı ile loblara ayrılmadığı ve porta hepatisin sağında lobus caudatus'un processus papillaris, porta hepatisin solunda ise iki adet diske benzeyen lobus caudatus'un processus caudatus'u olduğu tespit edildi.

McLaughlin ve Chiasson (1990) tavşan karaciğerinde ve Cooper ve Schiller (1975) ise kobay karaciğerinde safra kesesinin olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada, Greene (1968) ile Krinke (2000) ile aynı bulgulara rastlanıldı ve ratlarda safra kesesinin bulunmadığı gözlemlendi.

Cypermethrinin canlı ağırlık değişimleri üzerine yapılan araştırmalarda farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir. Elbethieha vd. (2001) 12 hafta süresince çeşitli dozlarla (13.15, 18.93 ve 39.66 mg/kg) ve Sangha vd. (2011) 4 hafta süresince 50 mg/kg dozunda cypermethrin verdikleri ratların kontrol grubuna kıyasla canlı ağırlıklarına göre kontrol grubunda önemli ölçüde azalma olduğunu saptamışlardır. Bununla beraber Hu vd. (2011) 15 gün süresince 12.5, 25, 50 mg/kg dozlarda, Li vd. (2013) 15 gün süresince 30 ve 60 mg/kg dozlarda, Gabbianelli vd. (2002) 60 gün süresince 12.5 mg/kg dozda cypermethrin verdikleri ratların canlı ağırlıklarına bakmışlar ve kontrol ile deney grupları arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Islam vd. (2014)'nın farelere uyguladıkları çalışmada 4 hafta süresince cypermethrin uygulanan farelerin, ilk ağırlıklarına nazaran son ağırlıkları düşmüştür. Bu araştırma sonucunda elde edilen bulgulara göre kontrol ile deney grupları arasında cypermethrin verilmiş ratların vücut ağırlıkları açısından istatistiksel anlamda fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmada da 30 gün süresince 30 mg/kg dozda cypermethrin verilmiş ratların canlı ağırlık ölçümlerinde kontrol grubuna nazaran anlamsal açıdan fark belirlenmemiştir.

Zararlı böcek problemlerini çözme de ve tarım alanlarını korumada önemli bir etkiye sahip olan kimyasal pestisitler bu konuda ulusların mücadelesinde onlara çok yardımcı olmaktadır. Ancak kimyasal pestisitlerin aşırı kullanımında ve piyasaya oranla daha ucuz olan pestisitler sağlık problemlerinin yanında küresel bazda kirliliğe de yol açmaktadır (Ecobichon, 2001). Zararlı böceklere karşı oldukça etkili olan, doğada kolay çözünebildikleri düşünülen cypermethrin ve diğer sentetik piretroitler; pestitlere nazaran memelilere karşı az etki gösterdikleri için yoğun kullanım alanlarına sahiptirler (Gabbianelli vd., 2002; Erdoğan, 2010; Oda ve El-Maddawy, 2012; Ismail ve Mohamed, 2013). Bununla birlikte memelilerde cypermethrin'in toksik etkilerine dayalı karaciğer, mide, böbrek, barsak, beyin, dalak, testis gibi organlarında çalışmalar yapılmıştır (Witkowska vd., 1991; Elbetieha vd., 2001; Manna ve vd., 2004; Maund vd., 2012; Eraslan vd., 2016; Aroonvilairat vd., 2018; Bhardwaj vd., 2018; Guo vd., 2018). Örneğin (Patel vd., 2007) yaptıkları çalışmada sitotoksite ve genotoksisite açısından anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. Çin hamster over hücrelerindeki cypermethrinin etkilerinin incelendiği bu çalışmada sadece yüksek dozlarda farklılıklar bulunduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada da kontrol cypermethrin verilen grupta toksit etkisi

nedeniyle karaciğerde en uzunluğunun yükseldiğini ve bu farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu, sağ ve sol lob uzunlukları incelendiğinde ise bir miktar artışın olduğu, ancak istatistiksel açıdan aralarında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Elbethieha vd. (2001) 12 hafta süresince farklı dozlarda (13.15, 18.93 ve 39.66 mg/kg) ve Sangha vd. (2011) 4 hafta süresince 50 mg/kg dozda ratlara cypermethrin vermişler ve ratların canlı ağırlıklarında kontrol grubuna nazaran düşüşlerin gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada canlı ağırlıklarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Araştırmanın bir diğer bulgusunda ise hayvanların karaciğer hacimleri açısından kontrol ile deney grupları arasında istatistiksel bir farkın bulunmadığı tespit edildi. Bulucu, (2004)'ün kimyasal korumadan önce ve sonra cavalieri yöntemiyle yaptığı çalışmanın sıçan karaciğer hacimlerinde gruplar arasında küçülme gözlemlendiği görülse de istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatüre bakıldığında araştırmanın bu sonucuyla örtüşen bulgulara rastlanılmıştır. Cypermethrinin çeşitli çalışmalarda hepatik ATPaz aktivitesini azalttığı ve hepatosit sitoplazmik hipertrofi, nekroz ve iltihaplanmaya neden olduğu (El-Toukhy ve Girgis, 1993) ve önemli hepatotoksositeye yol açan bir pestisit olduğu bilinmektedir (Aldana L. vd., 2001). Ayrıca çeşitli çalışmalar 2,4-D'nin nörotoksik, immünotoksik ve hepatotoksik etkilerinin olduğunu göstermiştir (Barkenov vd., 2000; Charles vd., 2001). Abdu vd. (2012) cypermethrin uygulanan sıçanların karaciğerinde MDA düzeylerinin arttığını ve SOD aktivitesinin azaldığını gözlemlemişlerdir.

5. SONUÇ

Sonuç olarak öncelikle karaciğerin morfolojik yapısını incelediğimizde büyüklük açısından ilk öne çıkan organın karaciğer olduğu, loblarının net olarak görüldüğü ve safra kesesinin bulunmadığı belirlendi. Karaciğerlerin morfometrik ölçümleri incelendiğinde kontrol grubunda $55,49 \pm 0,78$ olan karaciğer en uzunluğunun cypermethrin verilen grupta $60,36 \pm 1,19$ 'a yükseldiğini ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Deney ve kontrol gruplarında cypermethrin verilen grubun toksik etkisi nedeniyle karaciğerde büyümeye sebep olduğu ancak istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır. Canlı ağırlıklarında ise deneyden önce (0. gün) ve deneyden sonra (30.gün) yapılan ölçümlerde vücut ağırlıkları bakımından cypermethrinin etkisinin olmadığı görülmüştür. Son olarak stereolojik olarak incelediğimiz ve 5 mm lik eşit aralıklarla dilimlediğimiz karaciğer dokularının hacimleri açısından kontrol ile deney grupları arasında istatistiksel bir farkın bulunmadığı belirlenmiştir.

6. KAYNAKLAR

- Abdou, H.M., Hussien. H.M, Yousef, M.I. (2012). Deleterious effects of cypermethrin on rat liver and kidney: protective role of sesame oil. *Journal of Environmental Science and Health*, 47: 306-314.
- Akbas, H., Şahin, B., Eroglu, I., Odacı, E., Bılgıç, S., Kaplan, S., Uzun, A., Ergur, H., Bek, Y. (2004). Estimation of breast Prothesis Volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Aesthetic Plastic Surgery*, 28: 275 – 280.
- Aldana, L., Tsutsumi, V., Craigmill, A., Silveira, M.I., De Mejia, E.G. (2001). AlfaTocopherol modulates liver toxicity of the pyrethroid cypermethrin. *Toxicology Letters*, 125: 107-116.
- Amveg, E.L., Weston, D.P., Ureda, N.M. (2005). Use and toxicity of pyrethroid pesticides in Central Valley, California USA. *Environ. Toxicol. Chem.*, 24: 966-972.
- Arıncı, K., Elhan, A. (2006). *Anatomi Cilt 1*. Ankara: Güneş Kitabevi. -)Strandring, S. (2008).
- Aroonvilairat, S., Tangjarukij, C., Sornprachum, T., Chaisuriya, P., Siwadune, T., Ratanabanangkoon, K. (2018). Effects of topical exposure to a mixture of chlorpyrifos, cypermethrin and captan on the hematological and immunological systems in male Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 59: 53-60. doi: 10.1016/j.etap.2018.02.010.
- Bahadır A, Yıldız H. *Veteriner Anatomi II*, 2. Baskı. Bursa, Ezgi Kitabevi, 2008: 241-244.
- Bayramiçli, M. (2005). *Deneysel Mikrocerrahi*. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş.
- Bartlett, J.J., Trivedi, P.C., Pulinilkunnil, T. (2017). Autophagic dysregulation in doxorubicin cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 104, 1–8.
- Berne, R.M., Levy, M.N., Koppen, B.M., Stanton, B.A. (2008). *Physiology*, Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. *Fizyoloji*, 5. Baskı, Ankara, Öncü Basımevi, 405-585.
- Bhardwaj, J.K., Kumari, P., Saraf, P., Yadav, A.S. (2018). Antiapoptotic effects of vitamins C and E against cypermethrin-induced oxidative stress and spermatogonial germ cell apoptosis. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 32(8): e22174. doi: 10.1002/jbt.22174.
- Bolat, D. (2011). *Lenghorn Irkı Kanatlılarda Medulla Spinalisin Stereolojik Metodlarla İncelenmesi*. Doktora Tezi, Konya
- Bulucu, B.Z. (2004). Yüksek lipid içerikli diyetin erişkin sıçan karaciğeri üzerine etkilerinin histokimyasal ve morfometrik yöntemlerle incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, *Histoloji ve Embriyoloji Yüksek Lisans Tezi*, Erzurum.

- Cruz-Orive, L.M. (1999). Precision of Cavalieri sections and slices with local errors. *Journal of Microscopy*, 193 (3): 182 – 198.
- Cruz-Orive, L.M. (1999). Systematic sampling in stereology. *Bulletin Of The International Statistical Institute*, 451 – 468
- Cooper, G., Schiller, A.L. (1975). The Digestive System. In: *Anatomy of the Guinea Pig*. Harvard University Pres, Cambridge, Massachusetts. 303-324.
- David, M., Mushigeri, S.B., Shivakumar, R. and Philip, G.H., “Response of *Cyprinus carpio* (Linn) to sublethal concentration of cypermethrin: alterations in protein metabolic profiles”, *Chemosphere*. 56, 347-352, 2004.
- Denli, O., Şermet, A., Atmaca, M., Güzel, C. (2013). Sindirim, İçinde: Tıbbi Fizyoloji. Yeğen BÇ, (Çeviri editörü). Textbook of Medical Physiology, Guyton AC, Hall JE. 12. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 837-875.
- Dessouki, A.A, Hassan, A.G.A., Ali, S.A., Louthfy, N.M., Ahmed, M.T. (2013). Alterations in P53 gene, testicular and hepatic tissues of albino rats due to profenofos administration: a possible protective effect of vitamin c. *J. Environ. Immunol Toxicol.*, 1: 26-34.
- Dobsikova, R., Velisek, J., Wlasow, T., Gomulka, P., Svobodova, Z., Novotny, L. (2006). Effects of cypermethrin on some haematological, biochemical and histopathological parameters of common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 27(2): 91-95.
- Ecobichon, D. J. (2001). Pesticide use in developing countries. *Toxicology*, 160(1-3), 27-33.
- El-Bendary, H.M., Shaker, M.H., Saleh, A.A. Negm, S.E., Khadey, M.E., Elden, F. (2014). Histopathological changes associated with exposure of male mice to profenofos and chlorpyrifos. *Ann. Res. Rev. Biol.*, 4(5): 766-777.
- El-Damaty, E.M.A., Farrag, A.H., Rowayshed, G., Fahmy, H.M. (2012). Biochemical and histopotolojical effects of systemic pesticides in some functional organs of male albino rat. *J. Appl. Sci. Res.*, 8(11):5459-5469.
- El-Toukhy, M.A., Girgis, R.S. (1993). In vivo and in vitro studies on the effect of larvin and cypermethrin on adenosine triphosphatase activity of male rats. *J. Environ. Sci. Health*, 28 (5): 599–619.
- Elbetieha, E., Da’as, S.I., Khamas, W., Darmani, H. (2001). Evaluation of the Toxic Potentials of Cypermethrin Pesticide on Some Reproductive and Fertility Parameters in the Male Rats. *Toxicology*, 41(4): 522–528.
- Eraslan, G., Kanbur, M., Siliğ, Y., Karabacak, M., Soyer Sarıca, Z., Şahin, S. (2016). The acute and chronic toxic effect of cypermethrin, propetamphos, and their combinations in rats. *Environmental Toxicology*, 31(11): 1415-1429.
- Erdoğan, B.Y. (2010). Samsun’da yaygın olarak kullanılan pestisitlerin sağlığa ve çevreye etkileri. *Alınteri Zirai Bilimler Dergisi*, 19(8): 28-35.
- Evans, H.E., Christensen, G.C. (1979). *Miller’s Anatomy of the Dog*. W.B. Saunders Comp., Philadelphia.

- Gabbianelli, R., Falcioni, G., Nasuti, C., Cantalamessa, F. (2002). Cypermethrin-induced plasma membrane perturbation on erythrocytes from rats: reduction of fluidity in the hydrophobic core and in glutathione peroxidase activity. *Toxicology*, 175(1-3): 91-101.
- Goyri-O'Neill, J., Pais, D., Freire de Andrade, F., Ribeiro, P., Belo, A., O'Neill, A., Ramos, S., Neves Marques, C. (2013). Improvement of the embalming perfusion method: the innovation and the results by light and scanning electron microscopy. *Acta Medica Portuguesa*, 26: 188-194.
- Greene, E.C. (1968). The Anatomy of the Rat. *Transactions of the American Philosophical and Society Held at Philadelphia*, 27: 90-92.
- Grewal, G., Werma, P.K., Dhar, V.J., Srivastava, A.K. (2009). Toxicity of subacute oral administration of cypermethrin in rats with special reference to histopathological changes. *International Journal of Green Pharmacy*, 3(4): 293-299.
- Gundersen, H.J.G., Jensen, E.B.V. (1987). The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *Journal of Microscopy*, 147: 229 – 363.
- Gundersen, H.J.G., Bendtsen, T.F., Korbo, L., Marcussen, N., Moller, A., Nielsen, K., Nyengaard, J.R., Pakkenberg, B., Sorensen, F.B., Vesterby, A., West, M.J.(1988a). Some new simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica*, 96: 379-394.
- Gundersen, H.J.G., Bagger, P., Bendtsen, T.F., Evans, S.M., Korbo, L., Marcussen, N., Moller, A., Nielsen, K., Nyengaard, J.R., Pakkenberg, B., Sorensen, F.B., VESTERBY, A., West, M.J. (1988b). The new stereological tools: disector, fractionator and point-sampled intercepts and their use in pathological research. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica*, 96: 857 – 881.
- Gundersen, H.J.G., Jensen, E.B.V., Kieu, K., Nielsen, J. (1988). The efficiency of systematic sampling in stereology – reconsidered. *Journal of Microscopy*, 193: 199 – 211.
- Guo, J., Xu, J., Zhang, J., An, L. (2018). Alteration of mice cerebral cortex development after prenatal exposure to cypermethrin and deltamethrin. *Toxicology Letters*, 1(287): 1-9.
- Hamilton, D.J. (2015). Cypermethrin. Erişim adresi: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation08/Cypermethrin.pdf]. Erişim Tarihi: 12/12/2015.
- Howard, C.V., REED, M.G. (1998). Unbiased stereology. *Three-dimensional measurement in microscopy*. Oxford: Bios, 39-54.
- Howard, M.A., Roberts, N., Garcia-Finana, M., Cowell, P.E. (2003). Volume estimation of prefrontal cortical subfields using MRI and stereology. *Brain Res Protoc*, 10, 125-138.
- Hu, J.X., Li, Y.F., Li, J., Pan, C., He, Z., Dong, H.Y., XU, L.C. (2011). Toxic effects of cypermethrin on the male reproductive system: with emphasis on the androgen receptor. *Journal of Applied Toxicology*, 33(7): 576-585.

- Inchem (2016). Cypermethrin, Erişim adresi: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim163.htm>. Erişim tarihi: 11/03/2016.
- İslam, M.S., Hoque, M.M., Ferdousi, Z. (2014). Cypermethrin-induced changes in body morphometrics and histopathology of liver and kidneys in the swiss albino mice *mus musculus* L. *Journal of Global biosciences*, 3(7): 1004-1015.
- İsmail, M.F., Mohamed, H.M. (2013). Modulatory effect of lycopene on deltamethrin-induced testicular injury in rats. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 65(3): 425-432.
- Jaensson, A., Scott, A.P., Moore, A., Kylin, H. and Olsen, K.H. (2007). "Effects of a pyrethroid pesticide on endocrine responses to female odours and reproductive behaviour in male parr of brown trout (*Salmo trutta* L.)", *Aquat. Toxicol.* 81, 1-9.
- Junqueiro, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O. (1993). Temel Histoloji. Barış Kitapevi İstanbul Türkiye (Çeviri: D. Erdoğan), 196-230
- Jungueria, C.L., Carneiro, J., Kelley, R.O. (1998). Basic Histology. Çeviri : AYTEKİN, Y., SOLAKOĞLU, S., AHİSKALI, B., Barış Kitabevi, İstanbul, 307-322.
- Kaplan, S. (2006). Klinik ve Deneysel Çalışmalarda Stereolojik Yöntemler Kursu. Stereoloji Derneği. www.stereoloji.org. 27-29 Haziran, Afyonkarahisar.
- Karagöz, E. (2001). Özel Histoloji. Süleyman Demirel Üniversitesi Yayınları, Isparta, 95-112.
- Kogure, K., Ishizaki, M., Nemoto, M., Kuwano, H., Makuuchi, M. (1999). A Comparative study of the anatomy rat and human livers. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 6, 171-175.
- Krinke, G.J. (2000). The Laboratory Rat. Academic Pres, inc. Switzerland.
- Kuran, O. (1983). Sistemik Anatomi. İstanbul Filiz Kitabevi.
- Kuyucu, Y. (1980) Sindirim Sistemi Anatomisi. Erzurum, 1-45.
- Manna, S., Bhattacharyya, D., Mandal, T.K., Das, S.(2004). Repeated dose toxicity of alfa-cypermethrin in rats. *Journal of Veterinary Science*, 5(3): 241- 245.
- Maund, S.J., Campbell, P.J., Giddings, J.M., Hammer, M.J, Hernry, K., Pilling, E.D., Wheeler. J.R. (2012). Ecotoxicology of synthetic pyrethroids. *Topics in Current Chemistry*, 314: 137-165.
- Mc Even, F.L., Stephenson, G.I. (1979).The use and significiance of pesticides in the environment, John Wiley & Sons Pub., New York, 538.
- McLaughlin, C.A., Chiasson, R.B. (1990). Laboratory Anatomy of the Rabbit. Third edition, 64.
- Mayhew, T.M., Gundersen, H.J.G. (1996). If you assume, you can make an ass out of u and me: A decade of the disector for stereological counting of particles in 3D space. *J Anat*, 188, 1-15.
- Mouton, P.R. (2002). Principles and practices of unbiased stereology. John Hopkins University Press, 5-6.

- Nomina anatomica Veterinaria (NAV) (2012) International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature Ithaca, World Association of Veterinary Anatomists.
- Noyan, A. (2011). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 18. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 1007-1033
- Oda, S.S., El-Maddawy, Z.K. (2012). Protective effect of vitamin E and selenium combination on deltamethrin- induced reproductive toxicity in male rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(7-8): 813-819.
- Odacı, E., Bahadır, A., Yıldırım, Ş., Şahin, B., Canan, S., Baş, O., Bilgiç, S., Kaplan, S. (2005) Cavalieri Prensibi Kullanılarak Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleri Üzerinden Hacim Hesaplaması ve Klinik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J.Med Sci.* 25: 421-428.
- Pandit, S., Sur, T.K., Jana, U., Debnath, P.K., Sen, S., Bahttacharya, D. (2005). Prevention of carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats by *Adhatoda vasica* leaves. *Indian J. Pharmacol.*, 36: 312-320.
- Perez, W., Lima, M. (2007). Anatomical description of the liver, hepatic ligaments and omenta in the coypu (*Myocastor coypus*). *Int. J. Morphol.*, 25, 61-64.
- Polat, H., Erkoç, F.Ü., Viran, R., Koçak, O. (2002). Investigation of acute toxicity of betacypermethrin on guppies *Poecilia reticulata*. *Chemosphere*, 49, 39-44.
- Ross, M.H., Pawlina, W. (2014). Histoloji konu anlatımı ve atlas (6 th ed), Baykal B, Ankara, Palme Yayıncılık, 628-662.
- Sahin, B., Emirzeoglu, M., Uzun, A., Incesu, L., Bek, Y., Bilgic, S., Kaplan, S. (2003). Unbiased estimation of liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Eur J Radiol*, 47, 164-170.
- Ünal, B., Aslan, H., Canan, S., Şahin, B., Kaplan, S. (2002a). Biyolojik ortamlardaki objelerin sayımı yapılırken kullanılan eski (tarafı) sayım metodlarının önemli hata kaynakları ve çözüm önerileri. *T Klin Tıp Bilimleri*, 22, 1-6.
- Ünal, B., Canan, S., Aslan, H., Şahin, B., Çataloluk, O., Kaplan, S. (2002b). Doku örneklerindeki objelerin sayılarının hesaplanmasında tarafsız stereolojik metodlar: Fiziksel Disektör. *T Klin Tıp Bilimleri*, 22, 15-24.
- Vural F. (1997). Anatomı Atlası, İstanbul, Birol Yayınevi, 2.Baskı, 268-283
- Witkowska, D., Oledzka, R., Sedrowicz, L. (1991). Studies on the combined effect of pesticide mixtures belonging to different chemical groups on calcium absorption in rat intestine. Part II. Chlorfenvinphos and cypermethrin. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 42(4): 431-436.
- Woolansky Mj, Gennings C, Krofton Km (2006). Relative potencies for acute effects of pyrethroids on motor function in rats. *Toxicol Sci.*, 89: 271-277.
- Wright, C.G., Leidy, R.B., Dupree, J.R. (1993). Cypermethrin in the ambient air and surfaces of rooms threated for cockaches. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 51: 356-360.

- Yanez, L., Ortiz, D., Calderon, J., Batres, L., Carrizales, L., Mejia, J. (2004). Overview of human health and chemical mixtures: problems facing developing countries. *Environ Health Perspect*, 110: 901-909.
- Yılmaz, M., Gül, A. and Erbaşı, K., “Acute toxicity of alpha-cypermethrin to guppy (*Poecilia reticulata*, Pallas, 1859)”, *Chemosphere*. 56, 381–385, 2004.