

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YEMLERİNE METHOMYL VE *SİLYBUM MARIANUM* İLAVE  
EDİLMİŞ BROİLERLERDE PATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL  
İNCELEMELER**

**Bahadır KILINÇ**

**DOKTORA TEZİ**

VETERİNERLİK PATOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**Danışman**  
**Prof. Dr. Ertan ORUÇ**

**KONYA-2023**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YEMLERİNE METHOMYL VE *SILYBUM MARIANUM* İLAVE  
EDİLMİŞ BROİLERLERDE PATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL  
İNCELEMELER**

**Bahadır KILINÇ**

**DOKTORA TEZİ**

**VETERİNERLİK PATOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Ertan ORUÇ**

**KONYA-2023**

**ONAY SAYFASI**



Unvanı Adı SOYADI  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

İnsanların sağlıklı ve dengeli beslenmeleri için ekonomik protein kaynağı elde edilmesi amacıyla yapılan broiler yetiştiriciliği, günümüz hayvan yetiştiriciliğinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Broiler beslenmesinde kullanılan yem hammaddelerinin üretimi sırasında verimin maksimum alınabilmesi için pestitlere karşı kimyasal ilaç kullanımını neredeyse zorunlu hale gelmiştir. Bu amaçla kullanılan pestisitlerin normalden fazla dozda veya hasat dönemine yakın zamanda kullanılmaları kalıntı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu doktora tezi çalışmasında *Silybum marianum* bitkisinin antioksidan özelliğinden faydalanılarak bir pestisit olan Methomyl'in broilerlerde oluşturacağı olumsuz etkileri ne düzeyde giderdiği ya da azalttığı belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada bu amaçla oluşturulan deneme gruplarında, broiler civcivlerin yemlerine kontrollü olarak belirli düzeyde methomyl ve *Silybum marianum* ilave edilmiş ve periyodik aralıklarla patolojik ve biyokimyasal incelemeler yapılmıştır.

Doktora tez çalışmamın her aşamasında bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Ertan ORUÇ'a; Tez izleme komitesi üyeleri Prof. Dr. Mehmet TUZCU ve Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK'a, doktora eğitimim süresince görüş ve tecrübeleri ile bana ışık tutan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Mustafa ORTATATLI, Prof. Dr. Fatih HATİPOĞLU, Prof. Dr. Özgür ÖZDEMİR, Doç. Dr. M. Burak ATEŞ, Emekli Öğretim Üyesi Prof. Dr. M. Kemal ÇİFTÇİ ve Arş. Gör. Zeynep ÇELİK'e, Doç. Dr. H. Serkan EROL, Dr. Öğr. Üyesi Gökhan AKÇAKAVAK ve Dr. Murat DOĞU'ya, halen çalışmakta olduğum Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü yöneticilerine, Patoloji Laboratuvar Şefi Dr. Yavuz ULUSOY'a ve Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Toksikoloji Laboratuvarı'nda görevli Dr. T. Bülent AKSAKAL'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan başta annem olmak üzere babama, kardeşlerime, kızlarım Elif KILINÇ ile Zeynep Yağmur KILINÇ ve kıymetli anneleri Dr. Ayten AŞKIN KILINÇ'a verdikleri destek için sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>vi</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>viii</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>ix</b>
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1.Kanatlı Üretimnin Önemi.....	1
1.2. Pestisitler .....	1
1.2.1. Methomyl'in Kimyasal Yapısı .....	3
1.2.2. Methomyl'in Kullanıldığı Yerler .....	3
1.2.3. Methomyl Toksisitesi.....	4
1.2.4. Methomyl'in Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi .....	6
1.2.5. Methomyl'in Kanatlılarda Verim Parametreleri Üzerine Etkisi .....	7
1.2.6. Methomyl'in Klinik ve Makroskopik Etkileri .....	7
1.2.7. Methomyl'in Histopatolojik etkileri .....	8
1.2.8. Methomyl'in Belirlenmesi .....	8
1.3. Silybum marianum (Deve diken) .....	9
1.3.1. Silybum marianum etki mekanizması .....	9
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>11</b>
2.1. Etik Kurul Onayı.....	11
2.2. Methomyl ve Silybum marianum Tohumu Tozu Temini .....	11
2.3. Yemlerin Hazırlanması .....	11
2.4. Deneme Gruplarının Oluşturulması .....	11
2.5. Canlı Ağırlık Artışı .....	12
2.6. Nekropsi ve Örneklerin Alınması .....	12
2.7. Biyokimyasal Analizler.....	13
2.7.1. Serum Numuneleri .....	13

2.7.2. Karaciğer Doku Örnekleri.....	14
2.8. Histopatolojik Preparatların Hazırlanması.....	15
2.9. Histopatolojik Preparatların İncelenmesi ve Skorlandırılması .....	15
2.10. İstatistiksel Hesaplamalar.....	16
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>17</b>
3.1. Canlı Ağırlık Artışı .....	17
3.2. Makroskobik Bulgular .....	18
3.2.1. Yedinci Güne Ait Makroskobik Bulgular .....	18
3.2.2. Ondördüncü Güne Ait Makroskobik Bulgular.....	19
3.2.3. Yirmibirinci Güne Ait Makroskobik Bulgular.....	19
3.2.4. Yirmisekizinci Güne Ait Makroskobik Bulgular.....	22
3.3. Histopatolojik Bulgular .....	24
3.3.1. Karaciğer .....	24
3.3.2. Böbrekler.....	31
3.3.3. Beyin .....	38
3.4. Biyokimyasal Analizler.....	45
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>58</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>68</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>70</b>
<b>7. EKLER.....</b>	<b>76</b>
EK-A: Etik Kurul Onayı .....	76
<b>8. TURNİTİN RAPORU.....</b>	<b>77</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>79</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

●OH	: Hidroksil radikali
°C	: Santigrad derece
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CAS	: ABD Kimyasal Özetler Servisi
CAT	: Katalaz
CCl <sub>4</sub>	: Karbon tetraklorür
CPF	: Klorpirifos
EPA	: Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı
GI	: Gastrointesitinal
GPx	: Glutatyon peroksidaz
GR	: Glutatyon redüktaz
GSH	: Glutatyon
GST	: Glutatyon S-transferaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen Peroksit
HXE	: Hematoksilen-Eosin boyama
IPCS	: Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı,
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
KONT	: Kontrol grubu
LD <sub>50</sub>	: Lethal doz
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LPO	: Lipid peroksidasyonu

MDA	: Malondialdehid
MET	: Methomyl grubu
MET+SMT	: Methomyl + <i>Silybium marianum</i> tohumu tozu grubu
mg/kg	: miligram/kilogram
mnh	: Mononükleer hücre
n	: Numune sayısı
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit anyonu
OF	: Organik fosforlu
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ROS	: Serbest oksijen radikalleri
SMT	: <i>Silybum marianum</i> Tohumu Tozu grubu
SOD	: Süper oksit dismütaz

# ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## YEMLERİNE METHOMYL VE *Silybum marianum* İLAVE EDİLMİŞ BROİLERLERDE PATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL İNCELEMELER

**Bahadır KILINÇ**

**Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı**

**DOKTORA TEZİ /KONYA-2023**

Bu çalışmada Methomyl ve *Silybum marianum* tohumu tozu ilave edilmiş yemlerle beslenen broiler civcivlerde, bazı biyokimyasal parametreler ve patolojik değişiklikler incelenerek, *Silybum marianum* tohumu tozunun Methomyl toksikasyonuna karşı koruyucu/önleyici ya da iyileştirici etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla Kontrol grubu (KONT), Methomyl grubu (MET), *Silybum marianum* tohumu tozu grubu (SMT) ve Methomyl+*Silybum marianum* tohumu tozu grubu (MET+SMT) olmak üzere her birisinde 32 hayvan bulunan 4 farklı grup oluşturuldu. Çalışmada Methomyl 20 ppm, *Silybum marianum* tohumu tozu ise 10 gr/kg olarak yemlere ilave edildi. Deneme süresi 28 gün olarak planlanmış olup, haftalık olarak her bir gruptan 8 hayvanın nekropsileri yapılarak biyokimya ve histopatolojik incelemeler için örnekler alındı.

Biyokimyasal incelemeler için alınan Serum örneklerinden total protein, kreatinin, ürik asit, ALT, AST ve ALP parametreleri ile karaciğer dokusunda oksidatif stres parametrelerinden MDA seviyesi ile SOD ve GPx enzim aktivitelerinin ölçümleri yapıldı. Çalışmada her hafta kan serumlarında yapılan analizlerde karaciğer enzim aktiviteleri, kreatinin, ürik asit ve total protein düzeyleri; karaciğer dokusu oksidatif stres belirteçleri olan GPx, MDA ve SOD değerleri KONT ve SMT gruplarında benzer bulunurken MET gruplarında istatistiksel olarak yüksek saptanmıştır. MET+SMT grubunda ise artan parametrelerin MET grubuna göre düşük olduğu görülmüştür.

Histopatolojik incelemelerde ise, karaciğerde hiperemi, kanama, hepatositlerde hidropik dejenerasyon, yağlanma, fokal nekroz, remark kordonlarında dissosiasyon, portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu, safra kanallarında hiperplazi; böbreklerde hiperemi, tubulus epitellerinde dejenerasyon ve nekroz, Bowman kapsülünde kalınlaşma, intertubuler alanda kanama ve yangısal hücre infiltrasyonu, tubulus bazal membranlarında kalınlaşma ile beyinde meninkslerde hiperemi, kanama, gliozis, nöronlarda dejenerasyon ve nekroz, perivasküler boşlukta genişleme, perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu ve perinöral ödem bulguları üzerinden değerlendirilmiştir.

Methomyl verilen tüm gruplarda, karaciğer, böbrek ve beyin dokularında 14'üncü gün ölçümlerde belirginleşen, 21 ve 28'inci günlerde zamana bağlı olarak şiddeti artan hasar meydana gelmiştir. Koruyucu/iyileştirici amaçla verilen *Silybum marianum* 'un tüm gruplarda biyokimyasal ve histopatolojik düzeyde hasarları azalttığı ve canlı ağırlık artışına olumlu yönde katkı sağladığı gözlemlenmiştir.

*Silybum marianum* 'un, yapılacak etkili doz ve rasyon çalışmaları sonrasında, Methomyl kalıntı ya da kontaminasyonlarına karşı kanatlı rasyonlarına ilave edilebileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Biyokimya; Histopatoloji; Karaciğer; Methomyl; *Silybum marianum*

## SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY

SELÇUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### PATHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INVESTIGATIONS IN BROILERS SUPPLEMENTED WITH METHOMYL AND *SILYBUM MARIANUM* IN THEIR FEED

**Bahadır KILINÇ**

**Department of Veterinary Pathology**

**PhD THESIS / KONYA-2023**

In this study, it was aimed to investigate the protective/preventive or curative effects of *Silybum marianum* seed powder against Methomyl toxication by examining some biochemical parameters and pathological changes in broiler chicks fed with feeds supplemented with Methomyl and *Silybum marianum* seed powder.

For this purpose, 4 different groups, each containing 32 animals, were formed: Control group (KONT), Methomyl group (MET), *Silybum marianum* seed powder group (SMT) and Methomyl+*Silybum marianum* seed powder group (MET+SMT). In the study, Methomyl was added to the feeds as 20 ppm and *Silybum marianum* seed powder as 10 gr/kg. The trial period was planned as 28 days, and necropsies of 8 animals from each group were performed weekly, and samples were taken for biochemistry and histopathological examinations.

Measurements of total protein, creatinine, uric acid, ALT, AST and ALP parameters from serum samples taken for biochemical examinations, as well as MDA level, SOD and GPx enzyme activities, which are oxidative stress parameters in liver tissue, were analyzed. Liver enzyme activities, creatinine, uric acid and total protein levels in the analyzes performed on blood serum every week in the study; while GPx, MDA and SOD values, which are liver tissue oxidative stress markers, were found to be similar in the KONT and SMT groups, they were found to be statistically higher in the MET groups. In the MET+SMT group, the increasing parameters were found to be lower than the MET group. In histopathological examinations of liver sections, hyperemia, hemorrhage, hydropic degeneration and fatty changes of hepatocytes, focal necrosis, dissociation of remark cords, mononuclear cell infiltration in the portal area and bile ducts hyperplasia. In the kidneys, hyperemia, degeneration and necrosis of the tubular epithelium, thickening of the Bowman's capsule, hemorrhage and inflammatory cell infiltration in the intertubular area, thickening of the tubular basement membranes were seen. In brain sections, hyperemia in the meninges, hemorrhage, gliosis, degeneration and necrosis of the neurons, enlargement of the perivascular and perineural spaces, perivascular inflammatory cell infiltrations were detected.

In all groups given Methomyl, biochemical and histopathological changes in the liver, kidney and brain tissues, which became evident in the measurements on the 14th day and increased in severity depending on the time on the 21st and 28th days were detected. It has been observed that *Silybum marianum* given for preventive/healing purposes reduces biochemical and histopathological damage and contributes positively to live weight gain in all groups.

It has been concluded that *Silybum marianum* can be added to poultry diets against Methomyl residues or contaminations after effective dose and ration studies.

**Keywords:** Biochemistry; Histopathology; Liver; Methomyl; *Silybum marianum*.

## 1.GİRİŞ

Her yıl artan dünya nüfusuna oranla artan gıda ihtiyacına rağmen çeşitli nedenlerle tarım alanlarının azalmasından dolayı yetersiz kalan tarımsal üretimin artırılması için pestisit kullanımının gerekli olduğu düşünülmektedir (Kaymak 2015). Pestisitlere doğrudan maruz kalınması yanında pestisitler ile kontamine yemler ve sulardan kaynaklanan dolaylı toksikasyonlar da önemli oranda sorun olmaktadır (Shalaby ve ark 2010).

### 1.1.Kanatlı Üretiminin Önemi

Dünya nüfusundaki hızlı büyümenin neticesinde artan nüfusun beslenme ihtiyacı da artmaktadır (Doğan 2013). Protein değeri bakımından yüksek, maliyet olarak ise diğer hayvansal proteinlere oranla daha ekonomik olan etlik piliç ve ürünleri, gıda açığını gidermede büyük bir öneme sahiptir (Cihangir 2020). Etlik piliç üretimi; yetiştirici açısından işgücü gereksiniminin düşük olması, birim alanda daha fazla üretim yapılabilmesi, kısa sürede verim alınabilmesi ve ruminant hayvanlara göre yemden yararlanımının yüksek olmasından dolayı tercih edilirken, tüketici açısından ise kanatlı etinin, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir protein kaynağı olması sebebiyle tercih edilmektedir (Çimrin 2021). Kanatlı etleri ayrıca yüksek düzeyde biyolojik değere sahip olduğundan dolayı hayvansal protein açığının kapatılmasında da etkili olduğu bildirilmektedir (Demirulus ve Aydın 1995).

### 1.2. Pestisitler

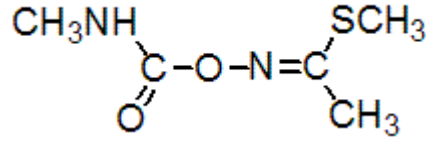
Dünyada pestisit üretimi yıllık toplam 3 milyon ton civarlarında olup, parasal değeri ortalama 30 milyar €'dur (Delen 2008, Durmuşoğlu ve ark 2010). Türkiye'de ise, 230 ile 250 milyon \$ tutarında yıllık ortalama 33.000 ton pestisit üretimi yapılmaktadır (Turabi 2007, Durmuşoğlu ve ark 2010). Pestisitlerin kullanıma yönelik artan bu küresel talep, milyarlarca dolar değerinde bir pazar oluşturmaktadır (Lin ve ark 2020).

Pestisitler, tarımda bitkileri büyüme sırasında bitki zararlılarından, yabancı otlardan, bakteriyel veya mantar hastalıklarından, gıdaları depolama sırasında farelerden, böceklerden veya çeşitli biyolojik kirleticilerden korumak için uygulanmaktadır (Alavanja ve Bonner 2012, Satish ve ark 2017). Ayrıca tarımda kullanılan pestisitler, mahsulleri zarar görmekten korumakla kalmaz, aynı zamanda

Üretim sürecinde verimini de arttırır (Kumar ve ark 2019). Pestisitlerin gerekli olduğu ancak kullanılmadığı durumlarda ürünlerde %60'lara ulaşan kalite ve verim kayıpları olduğu bilinmektedir. Bu sebeple verim azalmasına neden olan zararlı organizmaları baskılamak amacıyla bitki korumada ilaçlarının kullanılması zorunluluk göstermektedir (Turabi 2007, Tiryaki ve ark 2010). Bitkilere uygulanan tarım ilaçlarında verilen miktarın ortalama %30 kadarı bitki tarafından kullanılırken, %70'i rzgr, yağmur ve sulama ile çevreye yayılır (Aydın 2002, Alper 2010). Gelişmiş lkeler pestisitlerin evre, halk sağlığı ve ekonomik bakımdan getirebileceği olumsuzlukların farkına varmıştır. Bu nedenle, başta AB lkeleri olmak üzere, diğer gelişmiş ülkelerde tktilecek tarım ürünleri sağlık ve evre açısından devamlı olarak denetlenmektedir (Delen ve ark 2005).

Pestisitler hayvanlar ve insanlar için çeşitli sağlık sorunlarına neden olurlar (Audrey ve ark 2012). Çiftlik hayvanları farklı şekillerde maruz kalabilirlerse de en genel bilinen bulaşma yolu kontamine yemlerin tktilmesidir (Nag ve Raikwar 2011). Vücuda alınan pestisitler, zararlı etkilerinin detoksifiye edilmesi için kan yoluyla karaciğere getirilir. Karaciğer, suda çözünür pestistler için birincil biyotransformasyon bölgesidir (Lushchak ve ark 2018). Pestisitler, diğer ksenobiyotikler gibi, vücutta birçok enzimatik reaksiyonlara girmektedir. Enzimatik tepkimeler, kimyasal reaksiyonların çeşitine göre 4 temel grupta toplanırlar. Bunlar; oksidasyon, kopma, redüksiyon ve konjugasyondur. Bunlardan ilk üçü faz I safhası iken, konjugasyon faz II safhasıdır. Pestisitler, faz I safhasında karaciğerde sitokrom P450 monooksijenazlar ile tepkimeye girerek biyolojik yarılanma ömrü kısa olan polar yapılı bileşiklere çevrilmektedir. Faz II safhasında ise değişikliğe uğrayarak sudaki polariteleri fazla olan glukuronik asitle veya glutasyon (GSH) ile konjuge olmaktadır. Pestisit biyotransformasyonu sonucu oluşan metabolitler dokuların makromoleküllerine (DNA, protein) kovalent yapıda bağlanarak biyolojik yarı ömürlerini uzatırlar. Ayrıca ağır metaller, pestisidler ve çevresel kimyasal maddelerin hayvan dokularında birikmesi hücrelerde oksidatif hasara sebep olan serbest radikallerin birikmesine ve antioksidan savunma sisteminin görev yapamamasına sebep olur (Kurutaş ve Kılınç 2003, ınar ve şahin 2018).

### 1.2.1. Methomyl'in Kimyasal Yapısı



Şekil 1.1. Methomyl'in kimyasal formülü (Erişim 3).

Methomyl, S-metil N-((metilkarbamoi)oksi) tioasetimidat, karbamatin kimyasal ailesine aittir (Bergs ve ark 2010). Methomyl kimyasal olarak kararlı bir bileşiktir ve 25°C'de steril tamponlu suda stabildir (pH 5 veya 7'de 30 gün içinde bozulma olmaz), ancak artan pH ve sıcaklık ile giderek bozulma gerçekleşir. Methomyl'in yarılanma ömrü suda ve pH 9'da yaklaşık olarak 30 gündür. Güneş ışığına 120 gün maruz kaldığında bozulmaz. Methomyl, oda sıcaklığında, suda ve alkollerde orta ile yüksek oranda çözünür ve hem toprak hem de organik madde için düşük affiniteye sahiptir (Scoy ve ark 2013).

Methomyl, Lepidopterous, Coleopterous ve Hemipterous sınıfındaki örümcekler, keneler, güveler, sinekler, çeşitli böcekler, yaprak bitleri, çekirgeler ve örümcek akarları gibi meyvelerden tütüne kadar çeşitli tarla ürünlerinde sıklıkla bulunan ve ürünlere gerek yetiştirme, gerekse hasat veya sonrasında büyük zararlar veren eklem bacaklıların geniş bir yelpazesini kontrol eden bir pestisittir (Kidd ve James 1991, El-Hefny ve ark 2019, Erişim 2). Temel olarak akarisit, nematosit, ksenobiyotik, çevresel kirletici, pestisit ve bir agrokimyasal olarak rol oynar (International Programme On Chemical Safety 2020 (IPCS)). Methomyl'in, memelilere, kuşlara ve çevreye karşı son derece yüksek kalıntı toksisitesi nedeniyle birçok Avrupa ülkesinde Methomyl kullanımı yasaklanmıştır (Boucaud-Maitre ve ark 2019). Ülkemizde de 30.09.2021 tarihinden itibaren Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından ithalat, imalat ve kullanımı sonlandırılan yasaklı bitki koruma ürünleri teknik madde listesi'ne dahil edilerek kullanımı yasaklanmıştır (Erişim 4).

### 1.2.2. Methomyl'in Kullanıldığı Yerler

Methomyl, bitkisel üretim alanları olan tarlalar başta olmak üzere birçok bitkide belirlenen koşullarda ticari kullanım için ruhsatlı bir bileşendir (Drea ve ark 2012, Scoy ve ark 2013). Bir karbamat ester ve bir alifatik sülfid grubundadır. Bir metilkarbamik asit ve bir 1-(metilsülfanil) asetaloksimden türemiştir. Methomyl,

1968'den beri pestisit olarak kullanılmaktadır. Methomyl'in konut, iş yeri vb. kapalı alanlarda kullanımı yoktur. Methomyl çoğunlukla bitkisel üretimi kapsayan tarım faaliyetlerinde kullanılır. Bu amaçla marul, domates gibi tarla sebzelerinde, portakal gibi birçok ürünü içeren meyve bahçelerinde, şeker pancarı, pamuk üretimi gibi geniş bir bitkisel üretim alanında ve çimlerde (yalnızca çim çiftliklerinde) kullanım için kayıtlı, ruhsatlandırılmış bir bileşendir. 2015 yılında bu yana bazı tarımsal üretim proseslerinde kullanımı iptal edilmekte veya azaltılmaktadır. Tarımsal yetiştiricilik faaliyetleri dışında tek kullanım alanı, herhangi bir kısıtlama getirilmeksizin kullanıldığı sinek yemi ürünleridir (Erişim 1, Uğurlu Karaağaç S ve Konuş M, 2012). Bunların dışında hırsızlık amacıyla bekçi köpeklerinin öldürülmesi gibi çeşitli adli vakalarda kötü niyetli olarak da kullanıldığı bildirilmiştir (Özdemir ve ark 2019).

### 1.2.3. Methomyl Toksisitesi

Methomyl'in memeliler, balıklar ve suda yaşayan omurgasızlar için oldukça toksik olduğu bilinmektedir (Farre ve ark 2002). Methomyl, deriden, akciğerlerden, konjonktivadan, mukoz membranlardan ve gastrointesitinal (GI) kanaldan emilebilir ve bu maruziyetler sonucu akut veya kronik toksisiteye neden olur (Silberman ve Taylor 2018). Methomyl, memelilerde asetilkolinesteraz aktivitesini önemli ölçüde inhibe eder. Nöral, kas, genital, bağırsak ve üreme işlevleriyle ilgili çeşitli toksik etkileri bulunur (Lin ve ark 2020). Ayrıca karbamatlı pestisitler, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemlerde değişiklik yaparak serbest radikallerin oluşumuna yol açan oksidatif stresi indükleyebilir (Banerjee ve ark 1999). Serbest Oksijen Radikalleri (ROS) üretiminin artması ve/veya antioksidan savunmadaki azalmadan kaynaklanan oksidatif stres, biyolojik makromoleküllerin zarar görmesine, normal metabolizma ve fizyolojinin bozulmasına yol açar (Knight 1998, Toyokuni 1999). Fizyolojik önemi olan 3 ana ROS, süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $\bullet OH$ ) ve hidrojen peroksittir ( $H_2O_2$ ) ( Sharpe ve ark 2003, Birben ve ark 2012).  $O_2^-$ , SOD etkisiyle  $H_2O_2$ 'ye dönüştürülür.  $H_2O_2$ , CAT ve GPx enzimleri tarafından suya detoksifiye edilir (Mittler 2002). GPx, temel hücre içi bileşiklerin (örneğin proteinler ve çoklu doymamış yağ asitleri) oksidatif hasarına karşı önemli bir savunma sistemidir (Mansour ve ark 2018). GPx aktivitesi, hidrojen donörü olarak indirgenmiş GSH'ın varlığına bağlıdır (Burton ve Jauniaux 2011).  $H_2O_2$ , Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları adı verilen bir dizi reaksiyonda  $Fe^{2+}$  veya  $Cu^{2+}$  gibi iletim metallerinin

varlığında OH<sup>-</sup>'ye parçalanabilir (Haber ve Weiss 1934). OH<sup>-</sup> radikali ROS'un en reaktif olanıdır. Proteinlere, lipidlere, karbonhidratlara ve DNA'ya zarar verir (Leeuwenburgh ve ark 1999). Karbamat kaynaklı toksisitenin moleküler mekanizmalarından biri lipid peroksidasyonu olduğu bilinmektedir (Banerjee ve ark 1999). Methomyl'e uzun süreli maruz kalındığında, hayvanlarda hepatotoksisite, sitotoksisite ve nörotoksisiteye sebep olduğu bilinmektedir (Mansour ve ark 2018).

Methomyl'in oral LD50 dozu sıçanlarda 17 ila 24 mg kg<sup>-1</sup> (Tsatsakis ve ark 1996), farelerde 10 mg kg<sup>-1</sup> ve kobaylarda 15 mg kg<sup>-1</sup>'dir. Kanatlılarda oral LD50 dozu 28 ppm olarak bildirilmiştir (IPCS 2020). Ratlara 10 ila 14 mg/kg arasında değişen dozlarda Methomyl uygulaması, orta dereceli ataksi, limbik nöbetler ve ardından ani ölüm dahil bir dizi semptom meydana getirir (Kaminski ve ark 2007). Ayrıca Methomyl toksikasyonuna bağlı olarak, titreme, kas koordinasyon bozukluğu, abdomen bölgesinde kramplar, burun kanaması ve ishal gibi klinik belirtiler ortaya çıkar (Chabane ve ark 2022).

### **Methomyl'in Hepatotoksik Etkisi**

Methomyl zehirlenmesi, karaciğerde hücre metabolizmasını, hücre zarı geçirgenliğini ve detoksifikasyon sistemini etkileyerek hepatotoksisiteye neden olur (El-Demerdash ve ark 2012). Methomyl maruziyetinin, hepatositlerde oksidatif hasarı, membran lipidlerinin peroksidasyonunu ve apoptozisi artırır (Banerjee ve ark 1999). Methomyl'in akut ve subakut hepatotoksisitesinde karaciğer hücrelerinde çekirdeğin yoğunlaştığı ve hepatositlerin diziliminin bozulduğu belirlenmiştir (Garg ve ark 2009, Wang ve ark 2016, Mansour ve ark 2018). Kronik methomyl hepatotoksisitesinde histopatolojik olarak, hepatositlerde hidropik ve vakuolar dejenerasyon, fokal nekroz alanları, portal alanda lenfositik infiltrasyonlar safra kanallarında proliferasyon ve sinüzoidlerde genişleme bildirilmiştir (Aboushouk ve ark 2021).

### **Methomyl'in Nefrotoksik Etkisi**

Methomyl nefrotoksisitesinde histopatolojik olarak, glomerüllerde atrofi, tübüllerde dilatasyon, epitelde vakuoler dejenerasyon ile deskuamasyon, ayrıca intertübüler alanda ödem, renal kan damarında tromboz, yangısal hücre infiltrasyonu, perivasküler ödem ve hemoraji rapor edilmiştir (Ashour ve ark 2017, Sakr ve ark 2018). Methomyl ile ilişkili dejeneratif değişiklikler ve nefritik hasar, Methomyl

kaynaklı oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna, sonuçta ortaya çıkan serbest radikal birikimine ve antioksidan sistemin bozulmasıyla ilişkilidir (El-Demerdash ve ark 2013). Hücresel vakuolasyon oluşumu hücre hasarını sınırlamaya çalışan adaptif bir fizyolojik yanıt olarak değerlendirilirken yangısal reaksiyon ise, dokuların Methomyl tarafından uygulanan oksidatif stres kaynaklı yaralanmaya karşı bir savunma tepkisi olarak kabul edilir (Sakr ve ark 2018).

### **Methomyl'in Nörotoksik Etkisi**

Methomyl, memelilerde asetilkolinesteraz aktivitesini önemli ölçüde inhibe eder (Lin ve ark 2020). Methomyl'e maruz kalan ratlarda histopatolojik olarak, hipokampus, serebral korteks, beyincik ve bazı motor çekirdeklerde nöronal dejenerasyon, nekroz ve nöronofajiye rastlanmıştır (Kaminski ve ark 2007, Radad ve ark 2009).

#### **1.2.4. Methomyl'in Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi**

Toksisite çalışmalarında hedef organları ve doku hasarını etkileyen fizyolojik ve metabolik fonksiyonları değerlendirmek için çeşitli spesifik biyokimyasal parametreler ölçülür (Akhtar ve ark 2012). GSH, katalaz (CAT), GPx ve SOD gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri, çevresel toksik maddelerden sıklıkla etkilenen ROS homeostazındaki bozulmaların tespitindeki biyogöstergeler olduğuna inanılmaktadır (Lushchak ve ark 2018, El-Saied ve ark 2021). Karbamatlı pestisitler, lipid peroksidasyonuna (LPO) ve oksidatif strese yol açan reaktif oksijen türlerini (ROS) artırırken, antioksidan enzimlerin aktivitelerini inhibe eder (Aboushouk ve ark 2021). Methomyl ratların karaciğer ve böbrek dokusunda SOD, CAT, Glutasyon-S-transferaz (GST), GP), Glutasyon redüktaz (GR) aktivitelerinde azalmaya sebep olur (Garg ve ark 2009, Ashour ve ark 2017, Bashandy ve ark 2018) Lipid peroksidasyonu (LPO), çoklu doymamış yağ asitleri ve ROS arasında lipit peroksitler ve hidrokarbon polimerleri veren bir zincir reaksiyonudur. Çoklu doymamış yağ asitlerinin ve ilgili esterlerin peroksidasyonu, son ürün olarak Malondialdehid (MDA) üretir (Mansour ve ark 2018). Deneysel Methomyl toksikasyonunda ratların karaciğer, böbrek ve serum örneklerinde MDA seviyesini arttığı gösterilmiştir (El-Razek 2010, Sakr ve ark 2018, Aboushouk ve ark 2021).

Methomyl uygulanan sıçanlarda ALT, AST, ALP ve Laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitelerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (Kocasarı ve ark 2021).

### **1.2.5. Methomyl'in Kanatlarda Verim Parametreleri Üzerine Etkisi**

Kanatlı rasyonlarında pestisit kalıntılarının hayvansal performans üzerine etkilerini gösteren çalışmalar sınırlıdır (Subapriya ve ark 2007b, Muruz 2016). Broilerler üzerinde yapılan bir çalışmada Methomyl gibi karbamatlı bir pestisit olan Thiram kullanılmıştır. Deneme sonunda kontrol grubuna göre; 15 ppm verilenlerde %12 ağırlık kaybı, 30 ppm verilen grupta %24 ağırlık kaybı ve 60 ppm verilen grupta %26 ağırlık kaybı görülmüştür (Subapriya ve ark 2007a).

Yumurtacı tavukların yemlerine %0.01, %0.02 ve %0.04 miktarlarında katılan Diklorvos'un uygulama gruplarında yem tüketimini azalttığı belirlenmiştir. Aynı çalışmada diklorvosun tüm gruplarda günlük yumurta veriminin azaldığı ve yumurta içeriğindeki protein ve kolesterol miktarının düştüğü de rapor edilmiştir (Ezeji ve ark 2016). Pestisit kalıntılarının yumurtacı tavuklarda yem tüketimini, yumurta verimini ve ağırlığını azalttığı, cinsel olgunluğa erişme zamanını ise geciktirdiği bildirilmiştir (Pribilincova ve ark 1996, Summer ve ark 1996). Altmış gün boyunca Organoklorlu pestisit ve akarisit olan endosülfan ile 30 ppm kontamine edilmiş rasyonla beslenen broilerlerde günlük canlı ağırlık artışının pestisit kalıntılı yemlerden etkilenmediğini ancak immunitiyi baskılayarak, oksitatif strese sebep olabileceği bildirilmiştir (Aggarwa ve ark 2008).

### **1.2.6. Methomyl'in Klinik ve Makroskobik Etkileri**

Veltmann ve ark (1986)'ın thiram ile broilerlerde yaptıkları çalışmada broilerlerde kilo almada azalma, topallık ve hareket etmede isteksizlik görüldüğü bildirilmiştir. Şiddetli etkilenen broilerlerde de sternal pozisyonda yatış görülmüştür. Shafi ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada Methomyl ile aynı grupta ve karbamatlı bir bileşik olan Thiram ile broilerler üzerinde yapılan denemelerde böbrek ve karaciğer dokularında 60-70'inci günlerden sonra vasküler konjesyon ve kanama tespit edilmiştir.

### **1.2.7. Methomyl'in Histopatolojik etkileri**

Methomyl'in karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda toksik etkilerini histopatolojik olarak belirlediği çalışmalar bulunmaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada histopatolojik olarak, hepatosellüler hasar ile birlikte santral ve portal venlerde konjesyon ve genişleme, portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu ve hepatositlerin de nekroza uğradığı belirlenmiştir (El-Demerdash ve ark 2012). Methomyl intoksikasyonunu belirlemek için ratlarda yapılan diğer bir çalışmada, portal alanda inflamatuvar hücreler, yeni oluşan safra kanalları, şiddetli hidropik dejenerasyon ve sitoplazmik vakuolasyon ile hepatositlerde nekroz tespit edilmiştir (Aboushouk ve ark 2021).

Methomyl histopatolojik olarak fare ve ratların böbreklerinde konjesyon, tubulus epitel hücrelerinde dejenerasyon ve intertubuler alanda fokal mononükleer hücre infiltrasyonu belirlenmiştir (El-Demerdash ve ark 2013, Mansour ve ark 2015, Aslanturk ve Kalender 2021).

Methomyl ile yapılan başka bir deneysel çalışmada biyokimyasal değişikliklerle birlikte hepatik hücrelerde nekrotik değişiklikler ve portal alanda ödematöz sıvı birikimi ile safra kanallarında ödematöz proliferasyon böbreklerde ise yangısal hücre infiltrasyonu ile birlikte dejeneratif değişiklikler bildirilmiştir (El-Sheikh ve ark 2015).

### **1.2.8. Methomyl'in Belirlenmesi**

Toksikolojik çalışmalarda karaciğer dokusunda Methomyl'in varlığı Gaz Kromatografi-Elektron Yakalayıcı Detektör (GC-ECD) ve Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometre (GC-MS) yöntemi ile tespit edilmektedir (Akkaya ve ark 2005).

Biyolojik numunelerde Methomyl tespiti ve miktarı, sıvı kromatografi-kütle spektrofotometrisi (LC-MS) ve gaz kromatografisi (Wang ve ark 2016) kullanılarak yapılır. LC-MS teknikleri, GC tekniklerinden daha az numune hazırlama gerektirir (Nusair ve ark 2022).

### 1.3. *Silybum marianum* (Deve dikeni)

*Silybum marianum* L. Gaertn (devedikeni, Meryemana dikeni), *Asteraceae* ailesine ait 1-2 yıllık otsu bir bitkidir. *Silybum marianum* bitkisi güçlü bir antioksidan olup hepatoprotektif etki gösterir. Meryemana dikeni antik çağlardan beri bilinmektedir. Anavatanı Akdeniz bölgesi olup, Avrupa ve Kuzey Amerika boyunca, ülkemizde ise en fazla Ege ve Marmara bölgelerinde yayılış göstermektedir (Eren ve Sevgi 2020). Tohumlarında çok fazla miktarda silymarin bulundurulur. İçeriğinde kimyasal bileşenleri olarak silymarin; izosilibin, silibin, silidianin silikristin ve dehidrosilibin izomerlerinden meydana gelmektedir (Ding ve ark 2001). *Silybum marianum* L, yaklaşık % 70-80 arasında silymarin flavonolignansları, % 20-30'luk miktarı ise çoğunluğunu polimerik ve okside polifenolik içeriklerin meydana getirdiği ve kimyasal olarak belirlenememiş türevleri içermektedir (Sanchez-Sampedro ve ark 2007). *Silybum marianum* tohumları % 1–5 oranında Silymarin içermektedir. Tohumlarından üretilen ekstraktlarında %70–80 oranında Silymarin vardır. *Silybum marianum* bitkisinin yapraklarında, çiçeklerinde ve köklerinde Silymarin etkeni bulunmaz (Çelik ve Kan 2013). Silymarinde bulunan esas etkili madde *silibindir* (Çubukçu ve ark 2002).

*Silybum marianum* karaciğeri destekleyici ve koruyucu bir bitkidir (Çelik ve Kan 2013). Karaciğerde oluşan toksikasyon durumlarında 2000 yıldır faydalanılmaktadır (Flora ve ark 1998, Fraschini ve ark 2002, Eren ve Sevgi 2020). Silymarinin viral hepatit, toksik hepatit, siroz, karaciğer yağlanması, radyasyon toksisitesi gibi durumlara karşı kuvvetli antioksidan etkinliği ortaya çıkarılmıştır. (Fraschini ve ark 2002, Terzi ve Çiftçi 2022). Silymarinin iskemi, radyasyon, çevresel toksinler, alkol bağımlılığı ve Karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) benzeri kimyasal ajanlar ile uyarılan karaciğer yıkımlanmasına karşı koruyucu etkisi vardır (Çağlayan 2017).

#### 1.3.1. *Silybum marianum* etki mekanizması

Silymarinin, hücre membran permeabilitesini artırarak, hepatositleri yıkımlanmalara karşı koruduğu gibi, RNA polimeraz I'i aktif hale getirerek ribozomal protein sentezini artırdığı ve hepatositlerin rejenerasyonunda daha etkili olduğu bildirilmiştir (Fraschini ve ark 2002). Silymarin hepatositlerde pro-apoptotik bax protein seviyelerini azaltarak apoptozisi engeller (Post-White ve ark 2007). Stellate hücrelerinin miyofibroblastlara transformasyonunu baskılayarak siroza sebep olan

kollajen fibrillerin artmasına engel olur. Glukuronidasyonu artırır ve glutatyonun azalışını önler (Kocaman ve Dabak 2015). GSH'nin intrasellüler içeriğini düzenleyerek serbest radikal süpürücülerle kombine şekilde lipid peroksidasyonunda etkilidir. Histopatolojik incelemeler, *Silybum marianum* ham özünün deneysel steatohepatitin şiddetini azalttığını göstermiştir (Aghazadeh 2011). Silymarin, çoklu in vitro ve hayvan çalışmalarında antifibrotik, antioksidatif ve antiinflamatuvar etkiler göstermiştir (Cai ve ark 2015). *Silybum marianum* tohumu tozunun standart hale getirilmiş ekstraktının toksik karaciğer hastalıkları ve siroz durumlarında kullanılabileceği, karaciğer için kullanımının sağlıklı, etkin ve güvenilir olduğu bildirilmektedir (Ceylan 1994).

Bu doktora tez çalışmasında sunulan literatür bilgi doğrultusunda Methomyl ilave edilmiş yemler ile beslenen broilerlerin karaciğer, böbrek, beyin ve kan serumu örneklerinde, biyokimyasal ve patolojik değişikliklerin belirlenmesi ile bu bozuklukları azaltmak amacıyla kullanılan *Silybum marianum* tohumu tozu etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla ayrıca haftalık değişiklikler incelenerek Methomyl, *Silybum marianum* tohumu tozu ve ikisinin birlikte kullanımına bağlı değişikliklerin zamansal seyri hakkında da daha detaylı bilgi elde edilmesi planlanmıştır.

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın yapılması Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (05.05.2021 tarih ve 2021/07 karar numaralı etik kurul onayı).

### 2.2. Methomyl ve *Silybum marianum* Tohumu Tozu Temini

Çalışmada kullanılan Methomyl (@Coupon 90 SP) ve *Silybum marianum* Tohumu Tozu ticari olarak temin edilmiştir. Çalışmadaki MET gruplarına standart broiler yemlerine 20 ppm Methomyl içeren katılmıştır. SMT gruplarına kg broiler yemine 10 gr. *Silybum marianum* tahumu tozu katılmıştır.

*Silybum marianum* Tohumu Tozu standardını sağlamak amacıyla ticari olarak elde edilen üründe Avrupa Farmakopesine göre Silymarin miktar tayini yapılmıştır (Pharmacopoeia EU, 2002). Referans solüsyon hazırlamak için 5 mg *Silybum marianum* Tohumu Tozu tartılmış ve 50 ml.'lik balon jøjeye alınarak Metanolle 50 ml çizgisine kadar tamamlanmıştır. 10 µl cihaza enjekte edilerek HPLC'de analiz edilmiştir. Analiz sonunda kromatogramdaki silicristin, silidianin, silibinin A, silibinin B, isosilibinin A, isosilibinin B alanlarına göre Silymarin miktarı hesaplanmıştır. HPLC cihazı ile yapılan analizlerde % 1,8 Silymarin içeriği belirlenmiştir.

### 2.3. Yemlerin Hazırlanması

Çalışmamızda her grup için ayrı ayrı olmak üzere Methomyl ve *Silybum marianum* Tohumu Tozu içeren broiler yemleri, özel bir yem fabrikasında mikser ile homojenize edilerek hazırlandı. Hazırlanan homojenize yemler sızdırmaz özellikteki kraft torbalara konularak muhafaza edilmiştir.

### 2.4. Deneme Gruplarının Oluşturulması

Çalışmada özel bir damızlık işletmesinden temin edilen 128 adet 7 günlük broiler civciv (Ross 308) kullanıldı. Deneme ortamına alınan civcivler adaptasyon amacıyla 7 gün kontrollü bakım ve beslenmeye alındı. Böylelikle civcivler 14 günlük yaştan itibaren denemeye hazır hale getirildi. Deneme amacıyla aşağıdaki gruplar oluşturuldu. Tüm broiler grupları için bir saat karanlık ve 23 saat aydınlık olacak şekilde aydınlatma programı uygulandı.

- 1. Kontrol Grubu (KONT, n=32):** Bu grup içerisindeki broilerlere 28 gün boyunca standart broiler besleme yemi ve içme suyu adlibitum olarak verildi.
- 2. Methomyl Grubu (MET, n=32):** Bu grup içerisindeki broilerlere 28 gün boyunca her gün 20 ppm Methomyl içeren standart broiler yemi ve içme suyu adlibitum olarak verildi.
- 3. SMT Grubu (SMT, n=32):** Bu grup içerisindeki broilerlere 28 gün boyunca her gün 10 g/kg *Silybum marianum* Tohumu Tozu içeren standart broiler yemi ve içme suyu adlibitum olarak verildi.
- 4. MET+SMT Grubu: (MET+SMT, n=32)** Bu grup içerisindeki broilerlere 28 gün boyunca her gün 20 ppm Methomyl + 10 gr/kg *Silybum marianum* tohumu tozu içeren standart broiler yemi ve içme suyu adlibitum olarak verildi.

## **2.5. Canlı Ağırlık Artışı**

Denemede kullanılan bütün civcivler denemenin başlangıcında (civcivlerin 14'üncü günü) ve denemenin başlangıcından itibaren 7 gün aralıklar ile (7, 14, 21, 28'inci günler) toplamda 5 kez tartılarak canlı ağırlıkları tespit edildi.

## **2.6. Nekropsi ve Örneklerin Alınması**

Deneme süresince her bir gruba ait broilerlerden 7 gün arayla (7, 14, 21 ve 28'inci günler) 8'er broiler rastgele seçilerek dekapitasyon yöntemiyle ötenazi uygulandı ve sistemik nekropsileri yapıldı.

Nekropsi öncesi ve sonrasında ihtiyaç duyulan biyokimya ve patoloji örnekleri alındı. Biyokimyasal analiz amacıyla her bir gruptan 8 hayvandan 5'er ml, intrakardiyak kan alındı. Alınan kan örnekleri 4000 devirde 25 dakika satrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri ependorf tüplere alınarak -80 °C'de saklandı. Sistemik nekropsi sırasında karaciğer, böbrek ve beyine ait makroskopik bulgular kaydedildi.

Histopatolojik incelemeler için ise karaciğer, böbrek ve beyin numuneleri, fikzasyon amacıyla %10'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisine alındı.

## 2.7. Biyokimyasal Analizler

### 2.7.1. Serum Numuneleri

Çalışma boyunca 7, 14 ve 21'inci günlerde her gruptan rastgele seçilen 8 broilerden (toplam 96 hayvan) ve 28'inci günde geriye kalan 26 hayvan (KONT, SMT ve MET-SMT gruplarından 7'şer, MET grubundan 5 broiler) olmak üzere toplam 122 broiler civcivden, biyokimyasal testlerde kullanılmak üzere nekropsi öncesi intrakardiyak yolla kan alınmıştır. Kan alma prosödüründen önce broilerlerin önünden akşam saat 20.00'da yem çekilerek sabah saat 08.00'a kadar 12 saatlik açlık oluşturulmuştur. Kan alım işlemi sırasında 21G iğne ucu takılan enjektör ve separatör jel içeren sarı kapaklı tüpler tercih edilmiştir. Analizlerde kullanılacak olan serum örnekleri soğutmalı Mipro Serisi MPS-1000 santrifüj cihazı ile kan tüplerinin 4°C'de 4000 rpm hızda 10 dakika çevrilmesi ile elde edilmiştir. Serum örnekleri eppendorf tüplere aktarılıp analizler yapılana kadar -80°C'de derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

Serum numunelerinde total protein, kreatinin, ürik asit ve karaciğer enzimlerinden ALT, AST ve ALP parametrelerinin ölçümü, özel bir laboratuvarında (Triolab - Ankara) kolorometrik metotla Beckman Coulter marka AU640 model otoanalizörde Improgen marka sıvı reaktif ticari kit kullanılarak (Tablo 2.1) yapılmıştır.

**Tablo 2.1.** Biyokimyasal analizler için kullanılan ticari kit listesi.

Reaktif	Lot No	Marka
ALT	95827	Improgen, (Türkiye)
AST	954420	Improgen, (Türkiye)
ALP	80051	Improgen, (Türkiye)
Ürik Asit	25042	Improgen, (Türkiye)
Total Protein	21528	Improgen, (Türkiye)
Kreatinin	21422	Improgen, (Türkiye)

## 2.7.2. Karaciğer Doku Örnekleri

Oksidatif stres parametrelerini belirlemek amacıyla her bir hayvanın sistemik nekropsileri sırasında karaciğerin lobus hepatis dexter bölgesinden yaklaşık 2 gram doku parçaları alınmıştır. Alınan numuneler serum fizyolojik solüsyon ile yıkanarak kandan arındırılmıştır. Daha sonra doku parçaları etiketlenerek numune poşetlerine konulmuş ve analizler yapılana kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuda saklanmıştır.

Analiz amacıyla  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanan karaciğer doku örnekleri kan kalıntıları uzaklaştırması için 1mL pH 7,4 PBS ile yıkanmıştır. Daha sonra numunelerin tartımı yapılarak 1/10 (w/v) oranında PBS ile sulandırılıp homojenizasyon için eppendorf tüplere aktarılmıştır. Kuru buz üzerinde izalasyona bırakılan numuneler, daha sonra Thermo marka Fastprep FP120 model homojenizatörde 30 saniyede homojenize edilmiş ve Hettich marka Mikro 220R model soğutmalı santrifüjde  $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 14000 rpm de 10 dakika santrifüje bırakılmıştır. Tüplerin üst kısmında kalan süpernatant sıvı oksidatif stres parametrelerinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Bu analizler Rel Assay Diagnostics Gaziantep-Türkiye laboratuvarında yapılmıştır.

SOD ve GPx parametreleri kolorimetrik metotla ticari kitler (Tablo 2.2) kullanılarak Hollanda menşeli Vital Scientific marka Selectra/Flexor E model otoanalizörde belirlenmiştir. MDA parametresi ise spektrofotometrik metotla ticari kit kullanılarak 450 nm'ye ayarlanmış Biotek Marka TS800 model ELISA okuyucuda saptanmıştır.

**Tablo 2.2.** Oksidatif stres parametrelerinin belirlenmesinde kullanılan kitler.

Oksidatif Stres Parametresi	Kullanılan Ticari Kit	Marka
SOD	Ransod Test Reaktif (REF:SD125, LOT:514313)	Randox, (İngiltere)
GPx	Ransel Test Reaktif (REF:SD125, LOT:514313)	Randox, (İngiltere)
MDA	E0171Ch Katalog numaralı Tavuk MDA Elisa Test Kiti	Bioassay Technology Laboratory (Çin)

## 2.8. Histopatolojik Preparatların Hazırlanması

Yüzde 10'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde 24 saat süreyle tespit edilen dokular trimleme işlemini takiben, numaralandırılarak doku takip kasetlerine alındı. Sonrasında formalinin etkisini uzaklaştırmak amacıyla, doku kasetleri musluk suyu altında yıkamaya bırakıldı (24 saat). Yıkamayı takiben doku takip cihazına alınan örnekler rutin alkol-ksilol işlemlerinden geçirildi. Bu amaçla dokular sırasıyla; %70, %80, %90 %96'lık ve %100'lük alkol serilerinden geçirilerek (45-60'ar dakika) dehidrasyon sağlandı. Şeffaflaştırma amacıyla üç farklı ksilolden geçirilen (35 dakika) doku örnekleri son olarak bloklaşma amacıyla ksilol parafinde ve yumuşak granül parafinde (46-48 ° C) 35'er dakika, sert parafinde (56-58 ° C) ise 25 dakika bekletildikten sonra tüm dokular blok parafinle bloklandı.

Elde edilen parafin bloklardan mikrotom (LeicaRM2125RT) ile 5µm kalınlığında kesilen doku kesitleri sıcak su banyosuna (37°C) aktarıldıktan sonra poly-L-lysinli lamlara alındı. Lamlara alınan kesitler 37 °C'lik etüvde 1 saat bekletilerek lamlara yapışması sağlandı. HXE boyama amacıyla etüvden çıkartılan lamlar 3 farklı ksilolden 5'er dakika geçirilerek deparafinizasyon sağlandı. Bu aşamadan sonra kesitler sırasıyla absolut, %96, %80 ve %70'lik alkollerde 3'er dakika bekletildi. Nükleer boyama amacıyla hematoksin solüsyonunda 5 dakika boyanan örnekler çeşme suyunda 2 dakika yıkandı. Fazla boyanmayı gidermek amacıyla % 1'lik asit-alkol solüsyonuna 1 kez daldırılıp çıkartıldı ve yıkandı. Örnekler amonyaklı sudan geçirilerek tekrar yıkama işlemi yapıldı. Bu aşamadan sonra sitoplazmik boyama amacıyla tüm dokular 1 dakika boyunca alkolik eozin solüsyonunda bekletildi. Son olarak çeşme suyunda yıkanan örnekler sırasıyla %70, %80, %90, %96 ve %100'lük alkollerde 1'er dakika; 3 ayrı ksilolde ise 5'er dakika süreyle bekletildi Ksilolden çıkarılan lamlar entellan ile kapatıldı (Luna 1968).

## 2.9. Histopatolojik Preparatların İncelenmesi ve Skorlandırılması

Histopatolojik bulguları değerlendirmek amacıyla dokuya ait tüm kesit alanı sırasıyla x4, x10, x20 ve x40 objektif altında incelendi. Meyerholz ve ark (2019) tarafından bildirilen yöntem modifiye edilerek skorlama yapıldı. Bu amaçla X20 objektif altında 9 alan incelendi ve Tablo 2.3'e göre skorlandı.

**Tablo 2.3.** Histopatolojik skora tablosu.

Skor	Tanımlama
0	Histopatolojik bulguya rastlanmadı
1	Histopatolojik bulgu kesitin 1/3'ünde (1-3 mikroskopik alanda) görüldü.
2	Histopatolojik bulgu kesitin 2/3'ünde (4-6 mikroskopik alanda) görüldü.
3	Histopatolojik bulgu kesitin 3/3'ünde (7-9 mikroskopik alanda) görüldü.

Histopatolojik olarak karaciğerde hiperemi, kanama, dejenerasyon, yağlanma, nekroz, dissosiasyon, portal alanda mnh infiltrasyonu, safra kanal hiperplazisi; böbreklerde hiperemi, kanama, dejenerasyon, nekroz, proteinöz sıvı birikimi, bazal membranlarda kalınlaşma, yangısal hücre infiltrasyonu; beyinde hiperemi, kanama, gliozis, dejenerasyon, nekroz, perivasküler genişleme, perinöral ödem ile perivasküler hücre infiltrasyonu değerlendirildi.

Her bir deneme grubundan 7, 14, 21'inci günlerde rastgele alınan sekizer ve 28'inci günde geride kalan KONT, SMT ve MET-SMT grubundan 7, MET grubundan ise 5 hayvana ait karaciğer, böbrek ve beyin örnekleri histopatolojik olarak değerlendirildi. Histopatolojik skorların karşılaştırılması toplam skorlar üzerinden yapıldı.

### **2.10. İstatistiksel Hesaplamalar**

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS (25.0) bilgisayar yazılımı kullanıldı. Verilerin dağılımları Brown-Forsythe ve Bartlett's test kullanılarak test edilmiştir. Ölçülebilir veriler için One-Way ANOVA Post Hoc Tukey testi uygulanarak harflendirilmiştir. Histopatolojik skor verileri Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Test sonuçları  $p < 0.05$ 'e göre anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar Mean $\pm$ SE olarak verilmiştir.

### 3. BULGULAR

Çalışmada KONT grubunda 6'ncı günde bir, MET grubunda 10, 16 ve 25'inci günlerde birer tane olmak üzere üç, SMT grubunda 4'ncü günde bir ve MET+SMT grubunda 5'nci günde bir olmak üzere toplam 6 adet civciv ölü bulunmuş olduğundan istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır.

#### 3.1. Canlı Ağırlık Artışı

Çalışma gruplarındaki broilerlerin, denemenin 1. 7. 14. 21. ve 28. günlerinde belirlenen canlı ağırlık artışları ölçülmüştür. Grupların çalışma sonunda belirlenen canlı ağırlık ortalamalarının istatistiki sonuçları Tablo 3.1'de verilmiştir. MET grubunun canlı ağırlık ortalamasının istatistiki olarak önemli derecede diğer gruplardan daha düşük olduğu belirlenmiştir ( $P<0,01$ ). SMT grubunun canlı ağırlık ortalamasının diğer gruplardan istatistiki olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $P<0,01$ ).

**Tablo 3.1.** Çalışma gruplarının canlı ağırlıklarının istatistiksel sonuçları.

Gruplar	Günler				
	0	7	14	21	28
KONT	255,6±0,28	410±0,28 <sup>b</sup>	635±0,64 <sup>b</sup>	932±0,68 <sup>b</sup>	1340±5,19 <sup>b</sup>
MET	255,6±0,28	361±0,33 <sup>a</sup>	540±0,62 <sup>a</sup>	794±1,26 <sup>a</sup>	1086±5,94 <sup>a</sup>
SMT	255,5±0,24	422±0,82 <sup>c</sup>	670±0,68 <sup>c</sup>	980±0,57 <sup>c</sup>	1412±3,56 <sup>c</sup>
MET+SMT	255,7±0,26	387±0,37 <sup>d</sup>	572±0,49 <sup>d</sup>	824±0,75 <sup>d</sup>	1124±5,76 <sup>d</sup>
P DEĞERİ		$P<0,01$	$P<0,01$	$P<0,01$	$P<0,01$

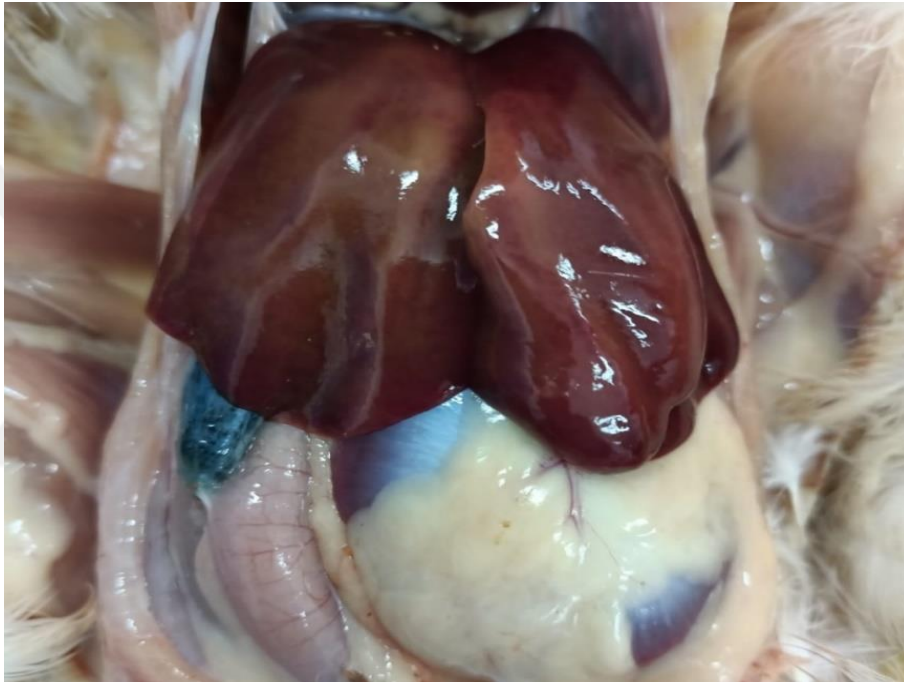
a, b, c,d; sütundaki farklılığı ifade eder.

İkinci tartımdan itibaren gruplar arasında canlı ağırlık artışı en yüksek olarak SMT grubunda bulunurken, en düşük ise MET grubunda tespit edilmiştir. Bu farklılık istatistik olarak önemli bulunmuştur.

## 3.2. Makroskopik Bulgular

### 3.2.1. Yedinci Güne Ait Makroskopik Bulgular

Çalışmanın 7'inci gününde nekropsisi yapılan MET grubu broilerlerden iki tanesinde karaciğerde diğer gruplara kıyasla soluk renkli olduğu görüldü. Yine bu grupta bulunan broilerlerden bir tanesinde karın boşluğunda sarı renkli asites belirlendi. MET grubu broilerlerin böbrek ve beyinlerinde ise makroskopik bulguya rastlanmadı. Ayrıca KONT, SMT ve MET+SMT gruplarında karaciğer, böbrek ve beyinde makroskopik bulguya rastlanmadı (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2).



**Şekil 3.1.** Kontrol Grubu. Karaciğer ve karın boşluğunun normal görünüm. 7'nci gün.



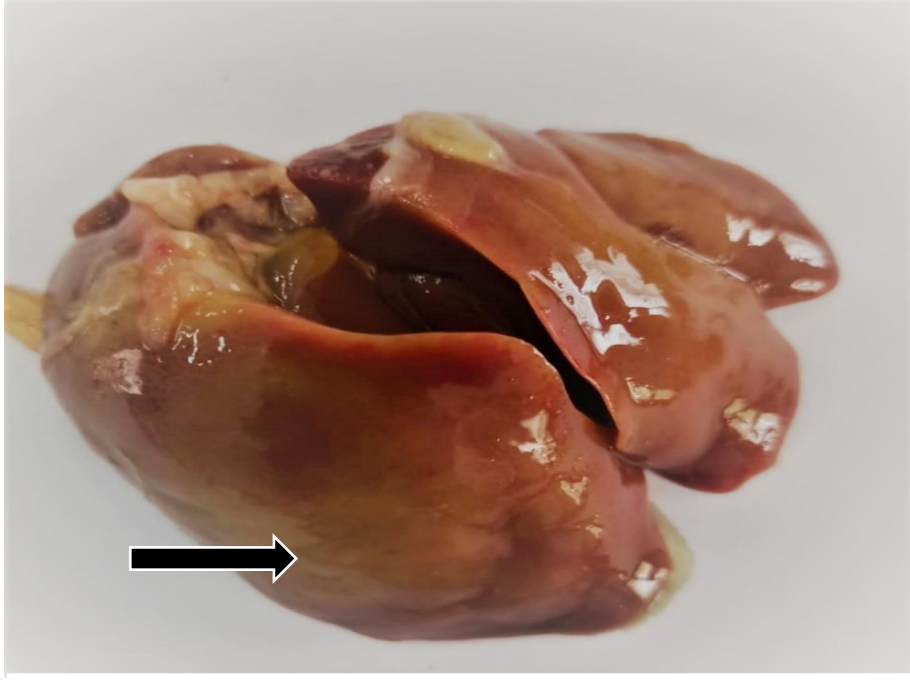
**Şekil 3.2.** MET-SMT grubu. Böbrekte normal görünüm. 7'nci gün.

### **3.2.2. Ondördüncü Güne Ait Makroskopik Bulgular**

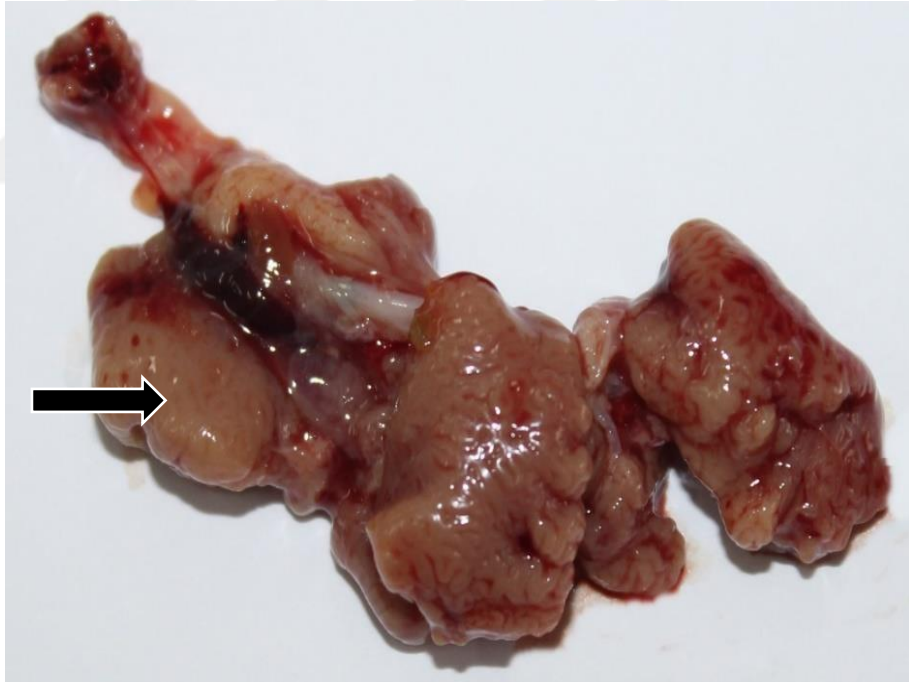
Çalışmanın 14'üncü gününde nekropsisi yapılan MET grubuna ait deneklerde karaciğerlerinde üç tanesininde daha soluk renkli, gevrek kıvamlı ve kanama odakları olduğu, iki broilerde de karaciğerde kanama odakları görüldü. Dört broilere ait karaciğerde ise peteşiyel kanamalar dikkati çekti. Yine bu grupta bulunan broilerlerde farklı miktarlarda olmak üzere dört tanesinde sarı renkli asites belirlendi. Tüm gruplarda böbrek ve beyinde ise makroskopik bulguya rastlanılmadı.

### **3.2.3. Yirmibirinci Güne Ait Makroskopik Bulgular**

Çalışmanın 21'inci gününde nekropsisi yapılan MET grubu broilerlere ait karaciğerlerden altı tanesinin soluk renkte ve daha gevrek yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 3.3) Sekiz broilere ait tüm karaciğer örneklerinde peteşiyel kanama alanları tespit edildi. Yine bu grupta bulunan 8 broilerin hepsinde farklı miktarlarda olmak üzere sarı renkli asites belirlendi. MET grubundaki broilerlere ait karaciğerlerden beş tanesinde şişkinlik tespit edilmiştir. Bu gruptaki broilerlerin böbreklerinden dört tanesinde solgunluk ve şişkinlik olduğu (Şekil 3.4) görülürken beyinde makroskopik bulguya rastlanılmadı.



**Şekil 3.3.** MET grubu. Karaciğerde solgun alanlar (ok) ve büyüme. 21'inci gün

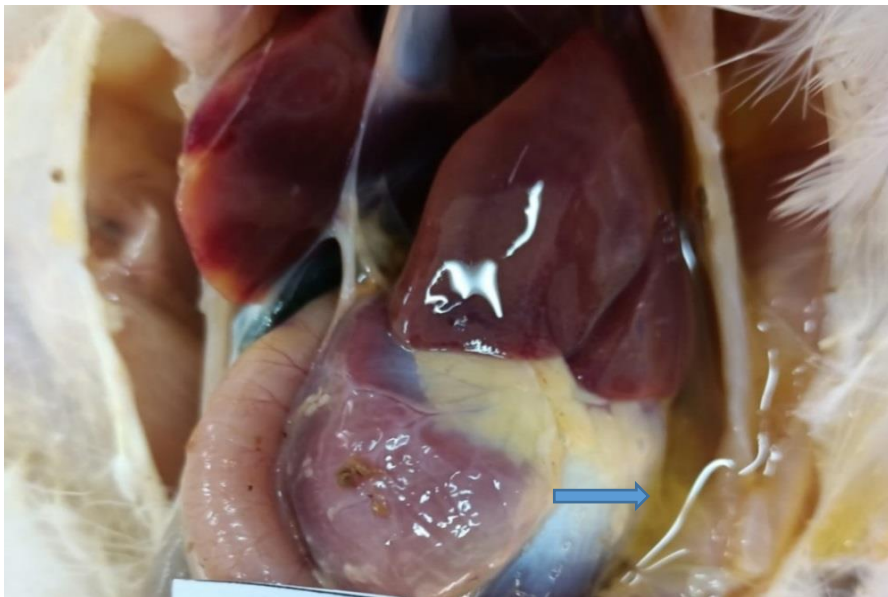


**Şekil 3.4.** MET grubu. Böbrekte solgun alanlar (ok) ve büyüme. 21'inci gün.

MET+SMT grubu broilerlere ait karaciğerlerin KONT ve SMT gruplarına kıyasla üç tanesinde solgunluk ve iki tanesinin de daha gevrek yapıda olduğu gözlemlendi. MET+SMT grubu broilerlere ait karaciğerlerden üç tanesinde peteşiyel kanama alanları, iki tanesinde şişkinlik tespit edildi (Şekil 3.5). Yine bu gruptaki üç broilerlerde değişik miktarlarda olmak üzere sarı renkli asites bulguları belirlendi (Şekil 3.6). Bu grupta ayrıca böbreklerinin bir tanesinde solgunluk ve şişkinlik olduğu görülürken beyinde makroskobik bulguya rastlanılmadı.



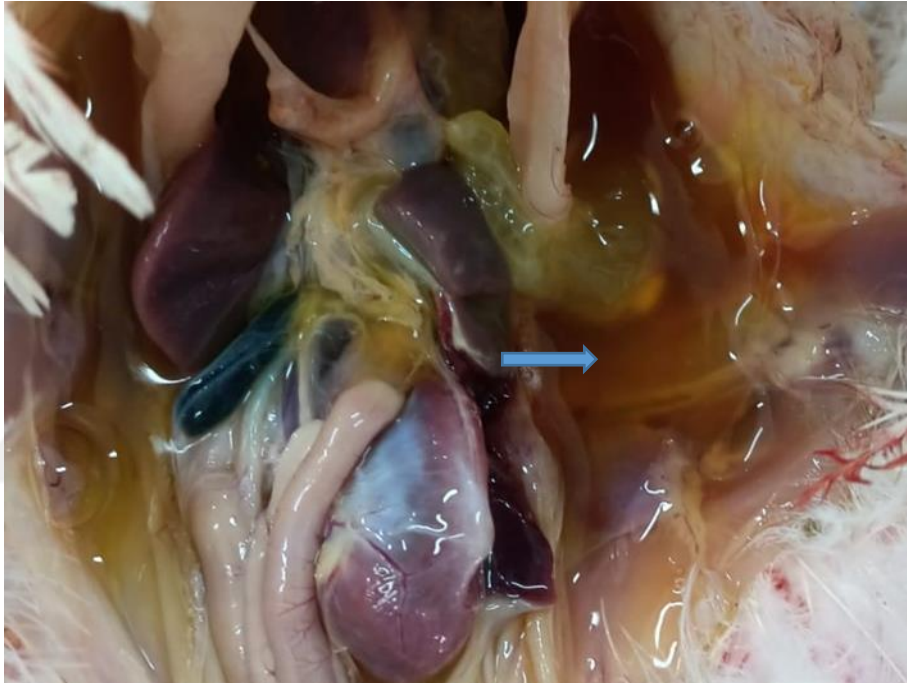
**Şekil 3.5.** MET+SMT Grubu. Karaciğerde multifokal kanama odakları (oklar). 21'inci gün



**Şekil 3.6.** MET+SMT grubu. Karın boşluğunda kısmen daha hafif proteinli sıvı birikimi (ok). 21'inci gün.

### 3.2.4. Yirmisekizinci Güne Ait Makroskopik Bulgular

Çalışmanın 28'inci gününde nekropsisi yapılan beş adet MET grubu broilerlere ait tüm karaciğerlerin diğer gruplara kıyasla soluk renkte olduğu, gevrek kıvamda, şişkin, keskin kenarlarının kütleştiği ve elle muayene sırasında parçalandığı dikkati çekti. MET grubu broilerlerin tamamının karaciğerlerinde peteşiyel kanamalar görüldü. Tüm hayvanların karın boşluğunda değişen miktarlarda sarı renkli asites belirlendi (Şekil 3.7). Bu grupta ayrıca böbreklerin üç tanesi soluk renkli ve iki tanesinin de büyümüş olduğu görülürken beyinde makroskopik bulguya rastlanmadı.



**Şekil 3.7.** MET grubu. Karın boşluğunda proteinli sıvı birikimi (ok).  
28'inci gün.

MET+SMT grubu broilerlere ait karaciğerlerin KONT ve SMT gruplarına kıyasla üç tanesinin soluk renkte, iki tanesinin şişkin ve gevrek kıvamda olduğu dikkati çekti. Bunlara ilave olarak üç broilerlerde peteşiyel kanama alanları ve asites bulguları tespit edildi (Şekil 3.8). Bu grupta ayrıca böbreklerinin birer tanesinin soluk renkli ve büyümüş oldukları tespit edildi. Beyinde MET+SMT grubundaki broilerlere ait makroskopik bulguya rastlanmadı. Çalışmaya ait makroskopik bulgular tablo 3.2.'de sunulmuştur.



**Şekil 3.8.** MET-SMT grubu. Karaciğerde solgun alanlar ve şişkinlik (mavi ok). 28'inci gün.

**Tablo 3.2.** Makroskobik bulgular ve deneme hayvanlarında görülme sayıları.

Nekropsi günü	Gruplar	Karaciğer				Böbrek		
		Asites	Solgunluk	Gevrek kıvam	Kanama	Şişkinlik	Solgunluk	Şişkinlik
7	KONT	-	-	-	-	-	-	-
	MET	1	2	-	-	-	-	-
	SMT	-	-	-	-	-	-	-
	MET+SMT	-	-	-	-	-	-	-
14	KONT	-	-	-	-	-	-	-
	MET	4	3	3	3	2	-	-
	SMT	-	-	-	-	-	-	-
	MET+SMT	1	-	-	-	-	-	-
21	KONT	-	-	-	-	-	-	-
	MET	6	6	6	5	5	4	4
	SMT	-	-	-	-	-	-	-
	MET+SMT	2	2	2	2	2	1	1
28	KONT	-	-	-	-	-	-	-
	MET	5	5	5	5	5	3	2
	SMT	-	-	-	-	-	-	-
	MET+SMT	3	3	2	3	2	1	1

### 3.3. Histopatolojik Bulgular

#### 3.3.1. Karaciğer

**KONT grubu:** Çalışmada 7'nci günde alınan örneklerden birisinde hepatositlerde hidropik dejenerasyona rastlandı (1/8). Ondördüncü günde nekropsi yapılan broilerlerin karaciğerinde hiperemi (1/8) ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (1/8) belirlendi. Çalışmada 21. günde nekropsi yapılan broilerlerin karaciğerlerinde mikroskobik olarak hiperemi (2/8) ve bir örnekte yağlanma (1/8) tespit edildi. Çalışmada 28. günde nekropsi yapılan broilerlerin karaciğerlerinde ise mikroskobik olarak portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (1/7) tespit edildi (tablo 3.3).

**Tablo 3.3.** KONT grubuna ait karaciğerlerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görölme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=7)	
Hiperemi	0	1	2	0	0,1
Kanama	0	0	0	0	0
Hepatositlerde hidropik dejenerasyon	1	0	0	0	0,03
Hepatositlerde yağlanma	0	0	1	0	0,03
Fokal nekroz	0	0	0	0	0
Remark kordonlarında dissosiasyon	0	0	0	0	0
Portal alanda mnh infiltrasyonu	0	1	0	1	0,06
Safra kanal hiperplazisi	0	0	0	0	0

Bireysel görölme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (31) bölünerek elde edilmiştir.

**SMT grubu:** SMT grubu broilerlerin karaciğerlerinde 7'nci günde mikroskobik olarak hiperemi (1/8), 14'üncü günde hiperemi (1/8) ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (1/8), 21'inci günde hiperemi (2/8), hidropik dejenerasyon (1/8) ile 28'inci günde hiperemi (1/8) ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (1/8) belirlendi (tablo 3.4.)

**Tablo 3.4.** SMT grubuna ait karaciğerlerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görülme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=7)	
Hiperemi	1	1	2	1	0,16
Kanama	0	0	0	0	0
Hepatositlerde hidropik dejenerasyon	0	0	1	0	0,03
Hepatositlerde yağlanma	0	1	0	0	0,03
Fokal nekroz	0	0	0	0	0
Remark kordonlarında dissosiasyon	0	0	0	0	0
Portal alanda mnh infiltrasyonu	0	1	0	1	0,06
Safra kanal hiperplazisi	0	0	0	0	0

Bireysel görülme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (31) bölünerek elde edilmiştir.

**MET grubu:** Çalışmada 7'nci günde nekropsi yapılan MET grubu broilerlerin karaciğerlerinde mikroskopik olarak hiperemi (5/8), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (6/8), nekroz (2/8), remark kordonlarında dissosiasyon (6/8) ve Portal bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu (1/8) belirlenmiştir (Şekil 3.9). Çalışmada 14. günde nekropsi yapılan MET grubu broilerlerin karaciğerlerinde mikroskopik olarak hiperemi (8/8), kanama (4/8), hidropik dejenerasyon (8/8), hepatositlerde yağlanma (2/8) ve fokal nekroz (3/8), remark kordonlarında dissosiasyon (8/8), portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (4/8) ve safra kanallarında hiperplazi (5/8) belirlenmiştir (Şekil 3.10).

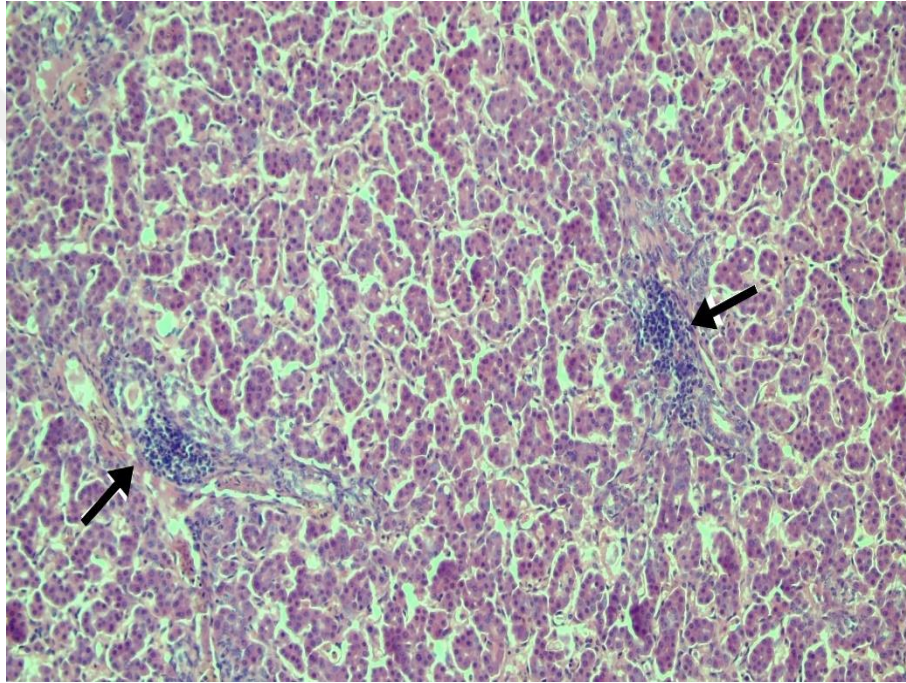
Çalışmada 21. günde nekropsi yapılan MET grubu broilerlerin karaciğerlerinde mikroskopik olarak hiperemi (8/8), kanama (5/8), hidropik dejenerasyon (8/8), hepatositlerde yağlanma (4/8) ve nekroz (6/8), remark kordonlarında dissosiasyon (8/8), portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (4/8) ve safra kanallarında hiperplazi (8/8) belirlenmiştir (Şekil 3.11).

Çalışmada 28. günde nekropsi yapılan MET grubu broilerlerin karaciğerlerinde ise mikroskopik olarak hiperemi (5/5), kanama (5/5), hidropik dejenerasyon (5/5), hepatositlerde yağlanma (5/5), fokal nekroz (5/5), remark kordonlarında dissosiasyon (5/5), safra kanallarında hiperplazi (5/5) ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (4/5) belirlenmiştir Şekil (3.12). MET grubuna ait karaciğerlerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları tablo 3.5'de verilmiştir.

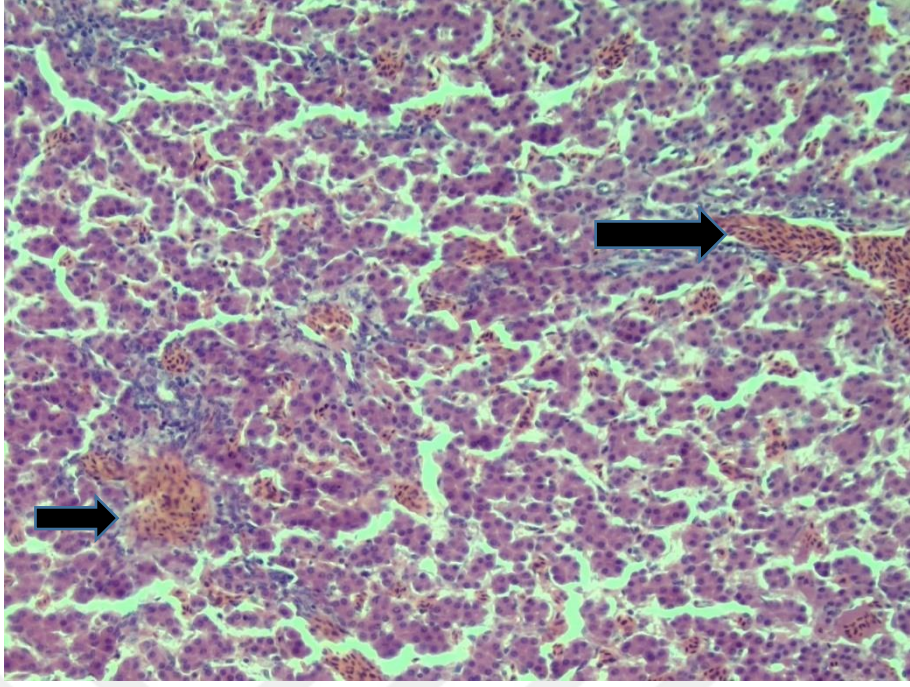
**Tablo 3.5.** MET grubuna ait karaciğerlerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görölme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=5)	
Hiperemi	5	8	8	5	0,90
Kanama	0	4	5	5	0,48
Hepatositlerde hidropik dejenerasyon	6	8	8	5	0,93
Hepatositlerde yağlanma	0	2	4	5	0,38
Fokal nekroz	2	3	6	5	0,55
Remark kordonlarında dissosiasyon	6	8	8	5	0,93
Portal alanda mnh infiltrasyonu	1	4	4	4	0,45
Safra kanal hiperplazisi	0	5	8	5	0,62

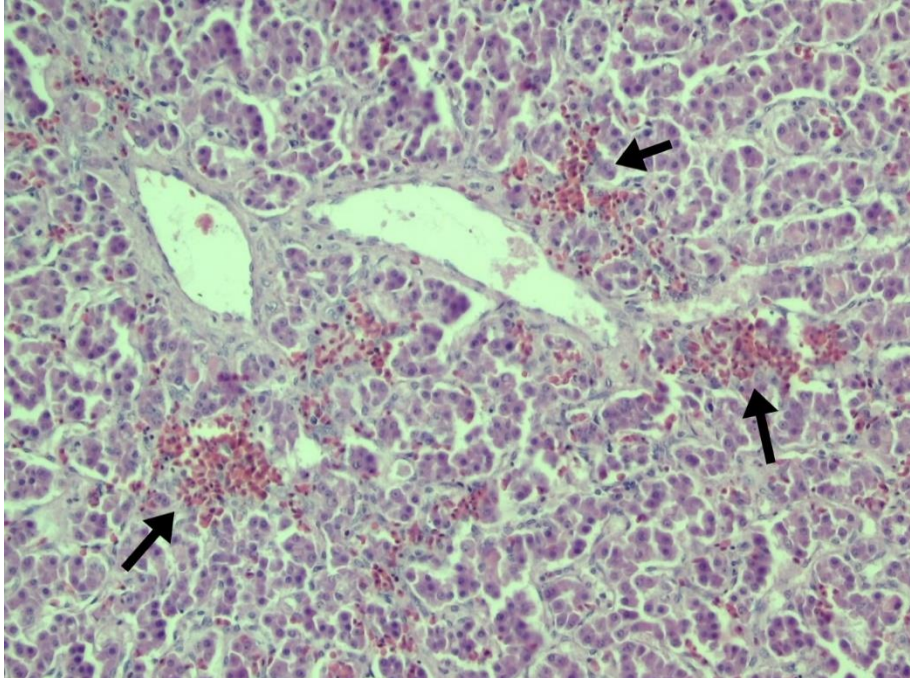
Bireysel görölme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (29) bölünerek elde edilmiştir.



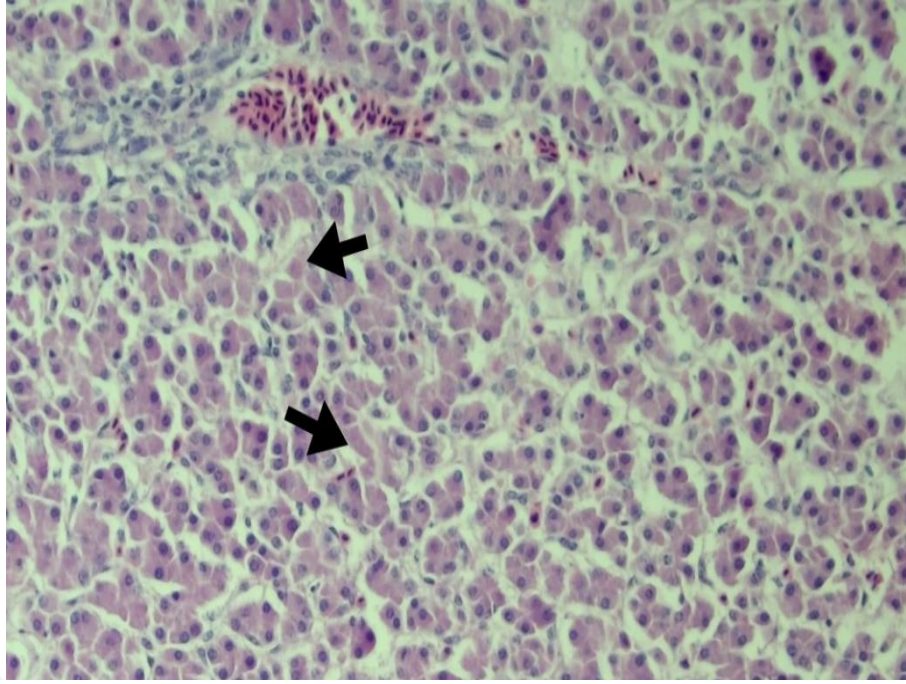
**Şekil 3.9.** MET Grubu. Karaciğer. Portal bölgelerde mononükleer hücre infiltrasyonu. H-E. Orijinal Büyütme 100X.



Şekil 3.10. MET grubu. Karaciğer. Hiperemi (oklar). H-E. Orijinal Büyütme 100X.

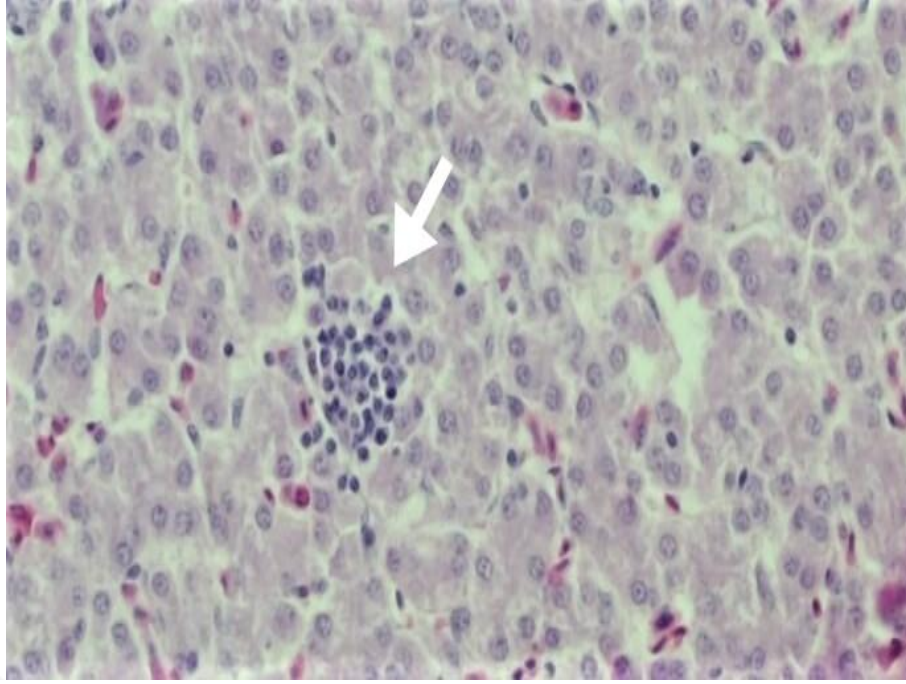


Şekil 3.11. MET grubu. Karaciğer. Kanama odakları (oklar). H-E. Orijinal Büyütme 200X.



**Şekil 3.12.** MET Grubu. Karaciğerde dejenere ve nekrotik hepatositler (oklar). H-E. Orijinal Büyütme 100X.

**MET+SMT Grubu:** Çalışmada 7'nci günde nekropsi yapılan MET+SMT grubu broilerlerin karaciğerlerinde mikroskopik olarak hiperemi (4/8), hidropik dejenerasyon (4/8), remark kordonlarında dissosiasyon (4/8); 14'üncü günde hiperemi (5/8), kanama (1/8), hidropik dejenerasyon (4/8), hepatositlerde yağlanma (1/8) ve nekroz (1/8), remark kordonlarında dissosiasyon (5/8), safra kanallarında hiperplazi (3/8) ve Portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (2/8) belirlenmiştir. Çalışmamızda 21. günde nekropsi yapılan MET+SMT grubu broilerlerin karaciğerlerinde mikroskopik olarak; hiperemi (4/8), kanama (1/8), hidropik dejenerasyon (4/8), hepatositlerde yağlanma (1/8), fokal nekroz (1/8), remark kordonlarında dissosiasyon (4/8), portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (2/8) ve safra kanallarında hiperplazi (4/8) ve belirlenmiştir (Şekil 3.13). Çalışmada 28. günde nekropsi yapılan MET+SMT grubu broilerlerin karaciğerlerinde ise mikroskopik olarak hiperemi (4/8), kanama (1/8), hidropik dejenerasyon (5/8), hepatositlerde yağlanma (2/8), fokal nekroz (2/8), remark kordonlarında dissosiasyon (5/8), safra kanallarında hiperplazi (4/8) ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (2/8) gözlenmiştir (tablo 3.6).



**Şekil 3.13.** MET-SMT Grubu. Karaciğer. Fokal hepatitis (ok). H-E. Orijinal Büyütme 400X.

**Tablo 3.6.** MET-SMT grubuna ait karaciğerlerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görülme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=7)	
Hiperemi	4	5	4	4	0,55
Kanama	0	1	1	1	0,01
Hepatositlerde hidropik dejenerasyon	4	4	4	5	0,42
Hepatositlerde yağlanma	0	1	1	2	0,13
Fokal nekroz	0	1	1	2	0,13
Remark kordonlarında dissosiasyon	4	5	4	5	0,58
Portal alanda mnh infiltrasyonu	0	2	2	2	0,19
Safra kanal hiperplazisi	0	3	4	4	0,35

Bireysel görülme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (31) bölünerek elde edilmiştir.

Gruplara göre deney hayvanlarının karaciğerlerinde görülen histopatolojik bulguların haftalara göre skorlandırılması ile karaciğerde görülen histopatolojik bulguların istatistiksel karşılaştırılması sırasıyla tablo 3.7 ve tablo 3.8’de sunulmuştur.

**Tablo.3.7.** Gruplara göre deney hayvanlarının karaciğerlerinde görülen histopatolojik bulguların haftalara göre skorlandırılması.

KARACİĞER		1. hafta								2. hafta								3. hafta								4. hafta						
		1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7
KONT	Hiperemi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hepatositlerde hidropik dejenerasyon	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hepatositlerde yağlanma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Fokal nekroz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Remark kordonlarında dissosiasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Portal alanda mnh infiltrasyonu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	Safra kanal hiperplazisi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Skor Toplamı	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0
SMTT	Hiperemi	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-	-	-	-	2	-	-	-
	Kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hepatositlerde hidropik dejenerasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hepatositlerde yağlanma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Fokal nekroz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Remark kordonlarında dissosiasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Portal alanda mnh infiltrasyonu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	Safra kanal hiperplazisi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Skor Toplamı	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	0	0	2	0	0	1
MET	Hiperemi	2	1	-	3	2	-	1	-	3	3	2	3	3	1	3	2	3	3	2	3	3	3	2	3	2	2	2	3	2	-	-
	Kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	2	2	-	-	-	1	1	-	2	3	1	-	-	2	1	2	3	2	-	-
	Hepatositlerde hidropik dejenerasyon	3	-	2	-	2	1	2	1	2	2	1	3	1	1	1	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	2	3	3	-	-
	Hepatositlerde yağlanma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	1	2	1	-	3	2	-	-	-	2	2	2	3	2	-	-
	Fokal nekroz	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1	2	1	1	2	2	2	-	-	2	2	2	2	2	-	-
	Remark kordonlarında dissosiasyon	2	2	-	1	-	1	1	2	1	1	1	2	1	1	1	2	3	3	2	3	2	2	1	2	2	2	2	3	2	-	-
	Portal alanda mnh infiltrasyonu	-	-	-	-	1	-	-	-	2	1	-	2	-	-	1	-	2	1	-	2	2	-	-	-	3	1	-	2	3	-	-
	Safra kanal hiperplazisi	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1	-	-	1	1	2	1	1	2	3	1	1	1	3	2	2	3	2	-	-
	Skor Toplamı	7	3	3	4	5	3	4	3	12	10	4	16	7	3	7	10	18	14	8	20	20	12	7	8	19	15	14	22	18	-	-
MET+SMTT	Hiperemi	-	-	2	-	1	1	-	1	2	3	-	-	3	2	2	-	-	2	1	-	-	1	-	2	-	1	1	-	1	1	-
	Kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	Hepatositlerde hidropik dejenerasyon	1	1	-	2	1	-	-	-	1	2	-	-	2	2	-	-	-	1	2	-	-	1	1	-	1	-	1	-	1	2	1
	Hepatositlerde yağlanma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-
	Fokal nekroz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-
	Remark kordonlarında dissosiasyon	-	-	1	-	1	1	-	1	1	2	-	-	2	1	1	-	-	1	1	-	-	1	1	-	1	1	1	-	1	1	-
	Portal alanda mnh infiltrasyonu	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	3	-	-	2	-	-	-	-	1	-	-	1	-
	Safra kanal hiperplazisi	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	2	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1	-	1	-	1	-	1	1	-
	Skor Toplamı	1	1	3	2	3	2	0	2	7	11	0	0	13	5	3	0	0	5	12	0	0	6	3	2	4	2	6	0	7	6	1

**Tablo.3.8.** Karaciğerde görülen histopatolojik bulguların istatistiksel karşılaştırılması

Günler	Gruplar				P Değeri
	KONT	SMT	MET	MET-SMT	
7	0,25±0,25 <sup>C</sup>	0,25±0,25 <sup>C</sup>	4,00±0,5 <sup>cA</sup>	1,75±0,36 <sup>B</sup>	P<0,001
14	0,37±0,37 <sup>B</sup>	0,50±0,32 <sup>B</sup>	8,62±1,51 <sup>bcA</sup>	4,87±1,80 <sup>AB</sup>	P<0,001
21	0,62±0,49 <sup>B</sup>	0,62±0,32 <sup>B</sup>	13,37±1,93 <sup>abA</sup>	3,50±1,46 <sup>B</sup>	P<0,001
28	0,20±0,20 <sup>C</sup>	0,42±0,29 <sup>B</sup> <sub>c</sub>	17,60±1,43 <sup>aA</sup>	3,71±1,04 <sup>B</sup>	P<0,001
<b>P Değeri</b>	P>0,05	P>0,05	a,b,c:P<0,001	P>0,05	

a,b,c:sütündeki farklılıkları, A,B,C: Satırdaki farklılıkları ifade etmektedir.

Karaciğer dokusundaki histopatolojik değişikliklerin skorları toplamlarına bakıldığında KONT, SMT ve MET+SMT kendi grupları arasında istatistiki olarak önemli değişiklik (P>0,05) bulunmamıştır. MET grubunda ise yirmisekizinci günde en şiddetli olduğu, yirmibirinci günde şiddetli, ondördüncü günde orta şiddette ve yedinci gün hafif şiddette hasarlı olduğu (P<0,001) istatistiksel olarak bulunmuştur. MET+SMT grubunun yirmisekizinci, ondördüncü ve yedinci günlerdeki sonuçları MET grubundan düşük KONT ve SMT gruplarından yüksek olduğu (P<0,001), MET+SMT'nin yirmibirinci gündeki sonuçları ise MET grubundan düşük KONT ve SMT grupları ile aynı olduğu (P<0,001) tespit edilmiştir.

### 3.3.2. Böbrekler

**KONT grubu:** Çalışmada 7'nci günde nekropsi yapılan KONT grubu broilerlerin böbreklerinde mikroskopik olarak hiperemi (1/8) ve tubulus epitelinde dejenerasyon (1/8); 14'üncü günde hiperemi (1/8), tubulus lümenlerinde proteinöz sıvı birikimi (1/8) ve intersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu (1/8) görüldü. Yirmibirinci günde nekropsi yapılan KONT grubu broilerlerin böbreklerinde mikroskopik olarak patolojik bulguya rastlanmadı. Çalışmada 28'inci günde nekropsi yapılan KONT grubu broilerlerin böbreklerinde ise mikroskopik olarak hiperemi (1/7), tubulus epitelinde dejenerasyon (1/7) ve tubulus lümenlerinde proteinöz sıvı birikimi (1/7) tespit edildi. KONT grubuna ait böbreklerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları tablo 3.9'da özetlenmiştir.

**Tablo 3.9.** KONT grubuna ait böbreklerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görülme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=7)	
Hiperemi	1	1	0	1	0,1
Tubulus epitelinde dejenerasyon	1	0	0	1	0,06
Tubulus epitelinde nekroz	0	0	0	0	0
Tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi	0	1	0	1	0,06
Bowman bazal membranında kalınlaşma	0	0	0	0	0
İntertubuler alanda kanama	0	0	0	0	0
intersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu	0	1	0	0	0,03
Tubulus bazal membranında kalınlaşma	0	0	0	0	0

Bireysel görülme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (31) bölünerek elde edilmiştir.

**SMT grubu:** Çalışmada 7'nci günde bir böbrekte hiperemi (1/8), 14'üncü günde tubulus epitelinde dejenerasyon (1/8), tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi (1/8), 21'inci günde hiperemi (1/8) ve intersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu (1/8) ile 28'inci günde nekropsi yapılan broilerlerde bir örnekte tubulus epitelinde dejenerasyon (1/8) belirlenmiştir (tablo 3.10).

**Tablo 3.10.** SMT grubuna ait böbreklerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görülme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=7)	
Hiperemi	1	0	1	0	0,06
Tubulus epitelinde dejenerasyon	0	1	0	1	0,06
Tubulus epitelinde nekroz	0	0	0	0	0,03
Tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi	0	1	0	0	0,03
Bowman bazal membranında kalınlaşma	0	0	0	0	0
İntertubuler alanda kanama	0	0	0	0	0
intersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu	0	0	1	0	0,03
Tubulus bazal membranında kalınlaşma	0	0	0	0	0

Bireysel görülme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (31) bölünerek elde edilmiştir.

**MET Grubu:** Çalışmanın 7'nci gününde nekropsi yapılan MET grubu broilerlerin böbreklerinde mikroskopik olarak; hiperemi (2/8), tubulus epitelinde dejenerasyon (2/8), tubulus epitelinde nekroz (1/8), Bowman bazal membranlarında kalınlaşma (1/8), intertubuler alanda kanama (1/8) ve intersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu (1/8) belirlenmiştir.

Çalışmada 14'üncü günde nekropsi yapılan MET grubu broilerlerin böbreklerinde mikroskopik olarak hiperemi (4/8), tubulus epitelinde dejenerasyon (4/8), Tubulus epitelinde nekroz (3/8), tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi

(2/8), Bowman bazal membranında kalınlaşma (1/8), intertubuler alanda kanama (1/8), intersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu (1/8) ve tubulus bazal membranında kalınlaşma (1/8) tespit edilmiştir.

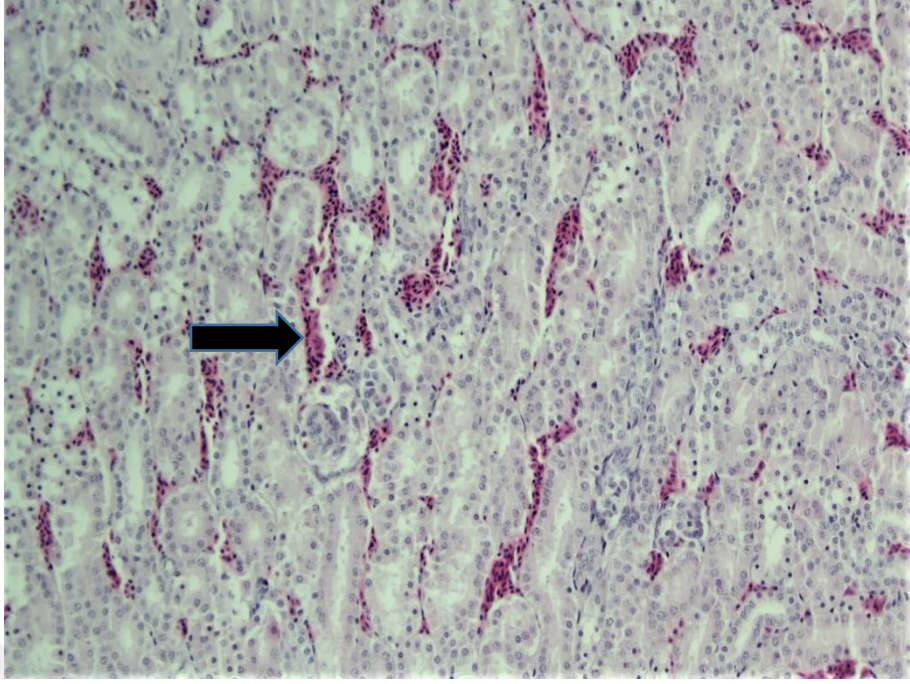
Çalışmada 21'inci günde nekropsi yapılan MET grubu broilerlerin böbreklerinde mikroskopik olarak olarak hiperemi (7/8), tubulus epitelinde dejenerasyon (7/8), tubulus epitelinde nekroz (5/8), tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi (4/8), Bowman bazal membranında kalınlaşma (4/8), intertubuler alanda kanama (4/8), intersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu (4/8) ve tubulus bazal membranda kalınlaşma (2/8) belirlenmiştir (Şekil 3.14, Şekil 3.15).

Çalışmanın 28'inci gününde nekropsi yapılan MET grubu broilerlerin böbreklerinde ise mikroskopik olarak hiperemi (5/5), tubulus epitelinde dejenerasyon (5/5), tubulus epitelinde nekroz (5/5), tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi (4/5), Bowman bazal membranında kalınlaşma (5/5), intertubuler alanda kanama (5/5), intertubuler alanda yangısal hücre infiltrasyonu (4/5) ve tubul bazal membranında kalınlaşma (4/5) gözlenmiştir (Şekil 3.16). MET grubuna ait böbreklerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları tablo 3.11'da gösterilmiştir.

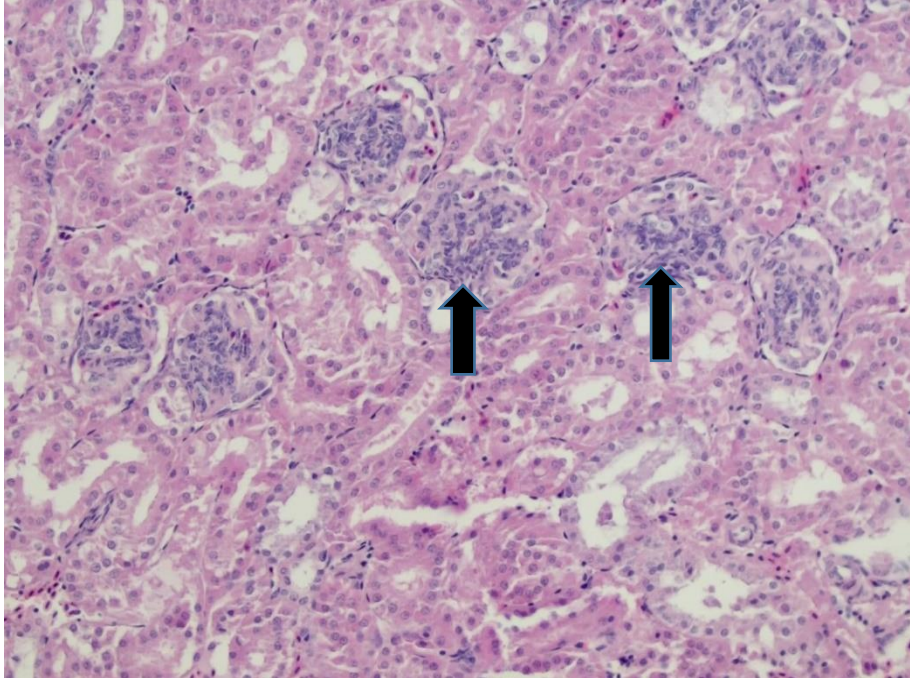
**Tablo 3.11.** MET grubuna ait böbreklerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görülme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=5)	
Hiperemi	2	4	7	5	0,62
Tubulus epitelinde dejenerasyon	2	4	6	5	0,59
Tubulus epitelinde nekroz	1	3	5	5	0,48
Tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi	0	2	4	4	0,34
Bowman bazal membranında kalınlaşma	1	1	4	5	0,38
İntertubuler alanda kanama	1	1	6	5	0,45
İntersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu	1	1	4	4	0,34
Tubulus bazal membranında kalınlaşma	0	1	2	4	0,24

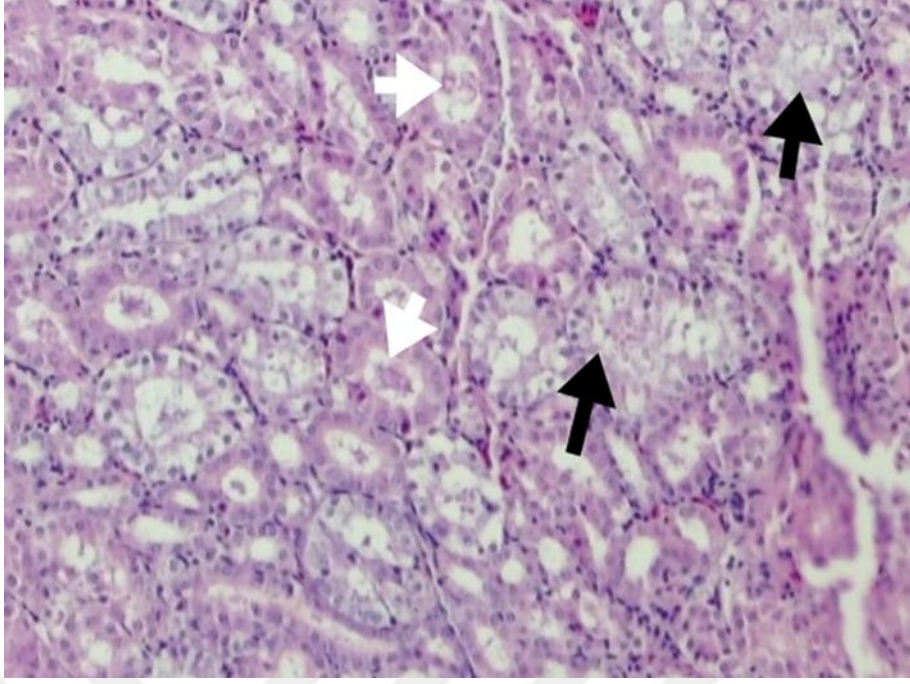
Bireysel görülme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (29) bölünerek elde edilmiştir.



**Şekil 3.14.** MET grubu. Böbrek. Yaygın hiperemi (ok). H-E. Orijinal Büyütme 100X.



**Şekil 3.15.** MET grubu. Böbrek. Glomerulonefritis. Hücre proliferasyonu ve kalınlaşmaya bağlı Bowman boşlukları daralmış veya kapanmış (oklar). H-E. Orijinal Büyütme 200X.



**Şekil 3.16.** MET Grubu. Böbrek. Tubulus epitelinde dejenerasyon (siyah oklar) ve tubulus lümenlerinde proteinöz sıvı birikimleri (beyaz oklar). H-E. Orijinal Büyütme 200X.

**MET-SMT Grubu:** Çalışmada 7'nci günde nekropsi yapılan MET+SMT grubu broilerlerin böbreklerinde mikroskopik olarak; hiperemi (1/8), Tubulus epitelinde dejenerasyon (1/8), Tubulus epitelinde nekroz (1/8), intertubuler alanda kanama (1/8) ve intertubuler alanda yangısal hücre infiltrasyonu (1/8) belirlendi. Çalışmanın 14'üncü gününde nekropsi yapılan MET+SMT grubu broilerlerin böbreklerinde mikroskopik olarak hiperemi (2/8), tubulus epitelinde dejenerasyon (2/8), Tubulus epitelinde nekroz (2/8), tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi (2/8), Bowman bazal membranında kalınlaşma (1/8), intertubuler alanda kanama (2/8), intertubuler alanda yangısal hücre infiltrasyonu (2/8) ve tubulus bazal membranında kalınlaşma (1/8) gözlenmiştir.

Çalışmanın 21'inci gününde nekropsileri yapılan MET+SMT grubu broilerlerin böbreklerinde mikroskopik olarak hiperemi (4/8), tubulus epitelinde dejenerasyon (4/8), tubulus epitelinde nekroz (3/8), tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi (3/8), Bowman bazal membranında kalınlaşma (2/8), intertubuler alanda kanama (2/8), intersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu (2/8) ve tubulus bazal membranında kalınlaşma (1/8) belirlenmiştir.

Çalışmada 28'inci günde nekropsi yapılan MET+SMT grubu broilerlerin böbreklerinde ise mikroskobik olarak hiperemi (6/7), tubulus epitelinde dejenerasyon (5/7), tubulus epitelinde nekroz (4/7), tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi (3/7), Bowman bazal membranında kalınlaşma (4/7), intertubuler alanda kanama (4/7), intersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu (2/7) ve tubulus bazal membranında kalınlaşma (2/7) belirlenmiştir. MET-SMT grubuna ait böbreklerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları tablo 3.12'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.12.** MET-SMT grubuna ait böbreklerde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görülme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=7)	
Hiperemi	1	2	4	6	0,42
Tubulus epitelinde dejenerasyon	1	2	4	5	0,39
Tubulus epitelinde nekroz	1	2	3	4	0,32
Tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi	0	2	3	3	0,26
Bowman bazal membranında kalınlaşma	0	1	2	4	0,23
İntertubuler alanda kanama	1	2	2	4	0,29
intersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu	1	2	2	2	0,23
Tubulus bazal membranında kalınlaşma	0	1	1	2	0,13

Bireysel görülme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (31) bölünerek elde edilmiştir.

Gruplara göre deney hayvanlarının böbreklerinde görülen histopatolojik bulguların haftalara göre skorlandırılması ile karaciğerde görülen histopatolojik bulguların istatistiksel karşılaştırılması sırasıyla tablo 3.13 ve tablo 3.14'de sunulmuştur.

**Tablo. 3 13.** Gruplara göre deney hayvanlarının böbreklerinde görülen histopatolojik bulguların haftalara göre skorlandırılması.

		1. hafta								2. hafta								3. hafta								4. hafta						
<b>BÖBREK</b>		1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7
<b>KONT</b>	Hiperemi	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
	Tubulus epitelinde dejenerasyon	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
	Tubulus epitelinde nekroz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	Bowman bazal membranında kalınlaşma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	İntertubuler alanda kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	İntersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Tubulus bazal membranında kalınlaşma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Skor toplamı	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	2	0
<b>SMTT</b>	Hiperemi	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tubulus epitelinde dejenerasyon	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	
	Tubulus epitelinde nekroz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Bowman bazal membranında kalınlaşma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	İntertubuler alanda kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	İntersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tubulus bazal membranında kalınlaşma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Skor toplamı	0	0	0	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
<b>MET</b>	Hiperemi	-	3	-	-	2	-	-	-	-	3	2	-	3	-	3	3	3	-	2	3	2	2	3	3	1	2	2	1	-	-	
	Tubulus epitelinde dejenerasyon	2	-	-	-	-	-	2	-	2	-	3	-	2	2	-	2	1	1	-	3	2	2	1	2	3	2	2	2	-	-	
	Tubulus epitelinde nekroz	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	-	1	1	1	-	1	2	1	-	-	2	2	1	2	1	-	-	
	Tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	2	-	-	-	2	2	-	1	2	3	2	3	-	-	-	
	Bowman bazal membranında kalınlaşma	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2	-	-	-	2	2	-	1	2	2	1	2	2	-	-	
	İntertubuler alanda kanama	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	2	2	1	-	2	2	1	3	2	-	-	
	İntersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	2	3	3	-	-	1	2	2	-	1	-	-	
	Tubulus bazal membranında kalınlaşma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	2	-	-	-	2	3	2	-	1	-	-	
	Skor toplamı	3	3	0	0	4	0	5	0	2	3	11	0	8	2	6	15	5	1	5	19	14	5	6	16	17	13	14	10	-	-	
<b>MET+SMTT</b>	Hiperemi	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	2	1	2	-	2	-	1	2	2	2	1	
	Tubulus epitelinde dejenerasyon	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	2	-	1	-	2	-	1	-	2	-	2	1	2	-	2	2	-	
	Tubulus epitelinde nekroz	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	2	1	-	
	Tubulus lümeninde proteinöz sıvı birikimi	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	-	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	2	-	1	-	-	
	Bowman bazal membranında kalınlaşma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	-	2	-	2	1	-	
	İntertubuler alanda kanama	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	1	1	-	
	İntersitisiyel alanda yangısal hücre infiltrasyonu	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-	
	Tubulus bazal membranında kalınlaşma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	2	-	2	-	-	
	Skor toplamı	0	0	5	0	0	0	2	0	4	0	0	5	0	0	12	1	0	11	0	7	1	7	0	8	1	13	2	14	7	1	

**Tablo 3.14.** Böbreklerde görülen histopatolojik bulguların istatistiksel karşılaştırılması

Günler	Gruplar				P DEĞERİ
	KONT	SMT	MET	MET-SMT	
7	0,37±0,26	0,25±0,25	1,87±0,74 <sup>c</sup>	0,87±0,64	P>0,05
14	0,00±0,00 <sup>B</sup>	0,37±0,37 <sup>B</sup>	4,00±1,40 <sup>cA</sup>	2,62±1,52 <sup>AB</sup>	P<0,05
21	0,50±0,37 <sup>B</sup>	0,37±0,26 <sup>B</sup>	8,75±2,24 <sup>aA</sup>	3,37±1,52 <sup>B</sup>	P<0,001
28	0,71±0,35 <sup>C</sup>	0,28±0,28 <sup>C</sup>	14,00±1,22 <sup>bA</sup>	6,57±2,08 <sup>B</sup>	P<0,001
<b>P DEĞERİ</b>	P>0,05	P>0,05	a,b,c:P<0,001	P>0,05	

a,b,c:sütündeki farklılıkları, A,B,C: Satırdaki farklılıkları ifade etmektedir.

Böbrek dokusundaki histopatolojik değişiklik skorların toplamalarına bakıldığında KONT, SMT ve MET+SMT kendi grupları arasında istatistiki olarak değişiklik (P>0,05) bulunmamıştır. MET grubunda yirmibirinci günde en şiddetli hasar olduğu, yirmisekizinci günde şiddetli (P<0,001), ondördüncü günde daha hafif şiddette hasarlı olduğu (P<0,05) yedinci günde ise anlamsız (P>0,05) olarak bulunmuştur. MET+SMT grubunda yirmisekizinci gündeki sonuçları MET grubundan düşük KONT ve SMT gruplarından yüksek olduğu (P<0,001), yirmibirinci gün sonuçlarına bakıldığında MET+SMT grubunun MET grubundan düşük, KONT ve SMT grupları ile istatistiksel olarak aynı olduğu görüldü. Ondördüncü gün sonuçlarına bakıldığında MET+SMT grubunun MET grubundan düşük, KONT ve SMT gruplarından yüksek olduğu (P<0,05) tespit edilmiştir.

### 3.3.3. Beyin

KONT Grubu: Çalışmada 7 ve 21'inci günlerinde nekropsisi yapılan deney hayvanlarının beyin kesitlerinde histopatolojik lezyon gözlenmedi. Ondördüncü günde meninklerde hiperemi (1/8) ve perivasküler genişleme (1/8), 28'inci günde ise meninklerde hiperemi (1/8) ve perinöral genişleme (1/8) gözlendi (tablo 3.15).

**Tablo 3.15.** KONT grubuna ait hayvanların beyinlerinde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görülme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=7)	
Meninklerde hiperemi	0	1	0	1	0,06
Kanama	0	0	0	0	0
Gliozis	0	0	0	0	0
Nöronlarda dejenerasyon ve nekroz	0	0	0	0	0
Perivasküler boşlukta genişleme	0	1	0	0	0,03
Pervasküler yangısal hücre infiltrasyonu	0	0	0	0	0
Perinöral ödem	0	0	0	1	0,03

Bireysel görülme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (31) bölünerek elde edilmiştir.

**SMT Grubu:** Çalışmada 7'nci gününde nekropsileri yapılan SMT grubu broilerlerin beyin kesitlerinde meninklerde hiperemi (1/8), 14'üncü gününde perivasküler boşlukta genişleme (1/8), 21'inci günde gliozis (1/8), nöronlarda dejenerasyon ve nekroz (1/8) ile perinöral ödem (1/8), 28'inci günde ise meninklerde hiperemi (1/7) ile nöronlarda dejenerasyon ve nekroz (1/7) tespit edilmiştir (Tablo 3.16).

**Tablo 3.16.** SMT grubuna ait hayvanların beyinlerinde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görülme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=7)	
Meninklerde hiperemi	1	0	0	1	0,06
Kanama	0	0	0	0	0
Gliozis	0	0	1	0	0,03
Nöronlarda dejenerasyon ve nekroz	0	0	1	1	0,06
Perivasküler boşlukta genişleme	0	1	0	0	0,03
Pervasküler yangısal hücre infiltrasyonu	0	0	0	0	0
Perinöral ödem	0	0	1	0	0,03

Bireysel görülme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (31) bölünerek elde edilmiştir.

**MET Grubu:** Çalışmamızda 7'nci günde nekropsi yapılan MET grubu broilerlerin beyinlerinde mikroskopik olarak bir olguda meninklerde hiperemi (1/8), perivasküler boşlukta genişleme (2/8), perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu (2/8), perinöral ödem (1/8) tespit edilmiştir (Şekil 3.17).

Çalışmanın 14'üncü gününde nekropsi yapılan MET grubu broilerlerin beyinlerinde mikroskopik olarak meninklerde hiperemi (4/8), gliozis (1/8),

nöronlarda dejenerasyon ve nekroz (2/8), perivasküler boşlukta genişleme (5/8), perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu (5/8) ve perinöral ödem (6/8) belirlenmiştir (Şekil 3.18).

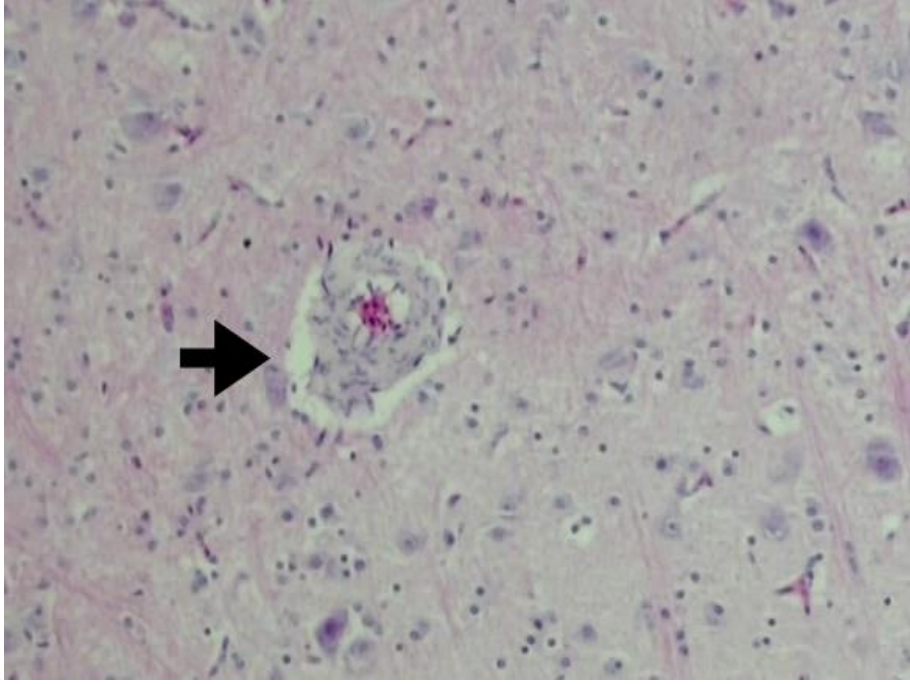
Çalışmanın 21'inci gününde nekropsileri yapılan MET grubu broilerlerin beyinlerinde mikroskopik olarak meninkslerde hiperemi (7/8), kanama (1/8), gliozis (1/8), nöronlarda dejenerasyon ve nekroz (2/8), perivasküler boşlukta genişleme (5/8), perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu (5/8) ve perinöral ödem (6/8) tespit edilmiştir (Şekil 3.19).

Çalışmanın 28'inci gününde nekropsisi yapılan MET grubu broilerlerin beyin kesitlerinde ise mikroskopik olarak; meninkslerde hiperemi (5/5), kanama (1/5), gliozis (1/5), nöronlarda dejenerasyon ve nekroz (3/5), perivasküler boşlukta genişleme (5/5), perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu (5/5) ve perinöral ödem (5/5) belirlenmiştir. MET grubuna ait hayvanların beyinlerinde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları Tablo 3.17'de gösterilmiştir.

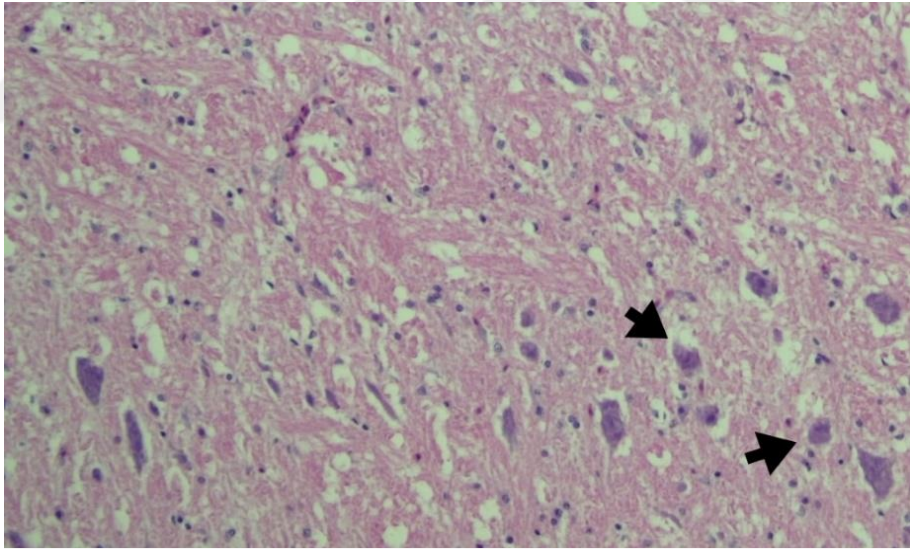
**Tablo 3.17.** MET grubuna ait hayvanların beyinlerinde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görülme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=5)	
Meninkslerde hiperemi	1	4	7	5	0,59
Kanama	0	0	1	1	0,07
Gliozis	0	1	1	1	0,10
Nöronlarda dejenerasyon ve nekroz	0	2	2	3	0,24
Perivasküler boşlukta genişleme	2	5	5	5	0,59
Perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu	2	5	5	5	0,59
Perinöral ödem	1	6	6	5	0,62

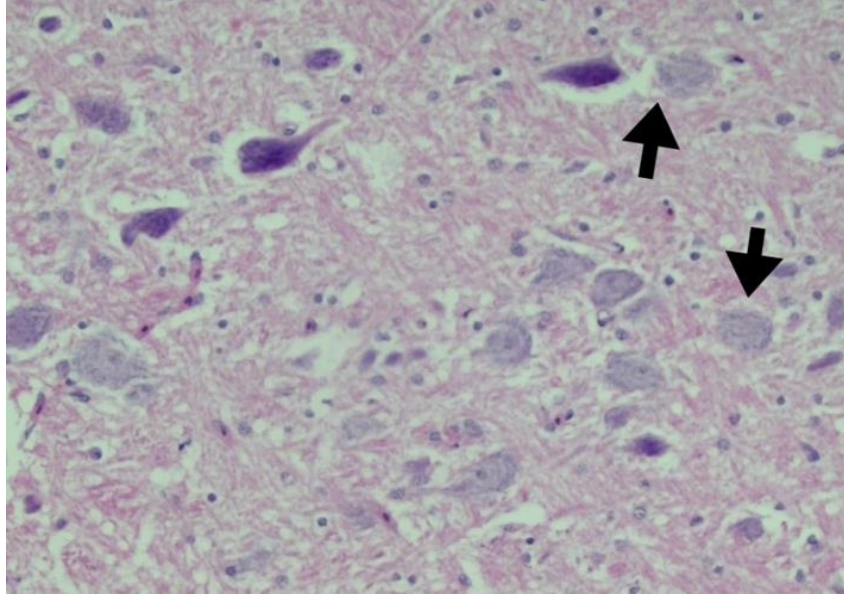
Bireysel görülme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (29) bölünerek elde edilmiştir.



**Şekil 3.17.** MET Grubu. Beyin. Perivasküler boşlukta ödem (ok). H-E. Orijinal Büyütme 200X.



**Şekil 3.18.** MET grubu. Beyin. Nöronlarda atrofi ve nekroz (oklar). H-E. Orijinal Büyütme 400X.



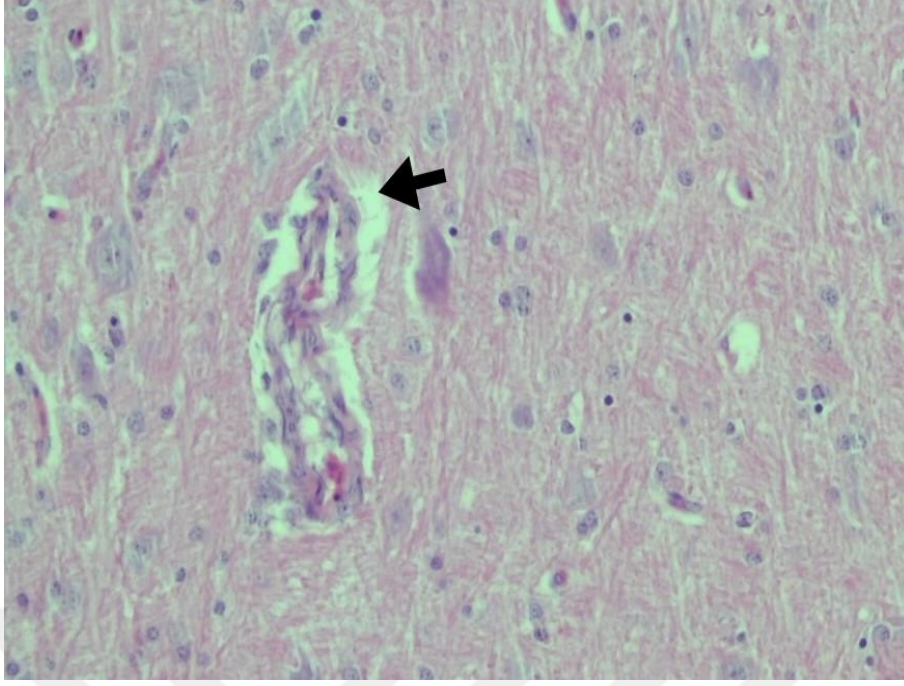
**Şekil 3.19.** MET Grubu. Beyin. Nöronlarda nekroz ve atrofi (oklar). H-E. Orijinal Büyütme 200X.

**MET-SMT Grubu:** Çalışmada 7'inci günde nekropsi yapılan MET+SMT grubu broilerlerin beyinlerinde mikroskopik olarak meninkslerde hiperemi (1/8), perivasküler boşlukta genişleme (1/8), perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu (1/8) ve perinöral ödem (1/8) tespit edilmiştir.

Ondördüncü günde nekropsi yapılan MET+SMT grubu broilerlerin beyinlerinde mikroskopik olarak meninkslerde hiperemi (1/8), perivasküler boşlukta genişleme (1/8), perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu (1/8) ve perinöral ödem (1/8) belirlenmiştir.

Çalışmanın 21'inci gününde nekropsileri yapılan MET+SMT grubu broilerlerin beyinlerinde mikroskopik olarak; meninkslerde hiperemi (4/8), kanama (1/8), nöronlarda dejenerasyon ve nekroz (1/8), perivasküler boşlukta genişleme (3/8), perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu (2/8) ve perinöral ödem (3/8) gözlenmiştir.

Çalışmanın 28'inci gününde nekropsileri yapılan MET+SMT grubu broilerlerin beyin kesitlerinde ise mikroskopik olarak; meninkslerde hiperemi (4/7), kanama (1/7), gliozis (1/7), nöronlarda dejenerasyon ve nekroz (1/7), perivasküler boşlukta genişleme (3/7), perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu (2/8) ve perinöral ödem (3/8) belirlenmiştir (Şekil 3.20). MET-SMT grubuna ait hayvanların beyinlerinde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları tablo 3.18'de verilmiştir.



**Şekil 3.20.** MET-SMT Grubu. Beyin. Perivasküler boşlukta ödem (ok). H E. Orijinal Büyütme 200X.

**Tablo 3.18.** MET-SMT grubuna ait hayvanların beyinlerinde günlere göre gözlemlenen histopatolojik bulgular ve görülen hayvan sayıları

Histopatolojik bulgu	Günler				Bireysel görülme oranı
	7 (n=8)	14 (n=8)	21 (n=8)	28 (n=7)	
Meninklerde hiperemi	1	1	4	4	0,32
Kanama	0	0	1	1	0,06
Gliozis	0	0	0	1	0,03
Nöronlarda dejenerasyon ve nekroz	0	0	1	1	0,06
Perivasküler boşlukta genişleme	1	1	3	3	0,26
Perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu	1	1	2	2	0,19
Perinöral ödem	1	1	3	3	0,26

Bireysel görülme oranı incelenen toplam hayvan sayısına (31) bölünerek elde edilmiştir.

Gruplara göre deney hayvanlarının beyinlerinde görülen histopatolojik bulguların haftalara göre skorlandırılması ile karaciğerde görülen histopatolojik bulguların istatistiksel karşılaştırılması sırasıyla tablo 3.19 ve tablo 3.20'de sunulmuştur.

**Tablo.3.19.** Gruplara göre deney hayvanlarının beyinlerinde görülen histopatolojik bulguların haftalara göre skorlandırılması.

BEYİN		1. hafta								2. hafta								3. hafta								4. hafta							
		1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	
KONT	Meninklerde hiperemi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
	Kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gliozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Nöronlarda dejenerasyon ve nekroz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Perivasküler boşlukta genişleme	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pervasküler hücre infiltrasyonu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Perinöral ödem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	Skor toplamı	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0
SMTT	Meninklerde hiperemi	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	
	Kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Gliozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Nöronlarda dejenerasyon ve nekroz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	
	Perivasküler boşlukta genişleme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Pervasküler hücre infiltrasyonu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Perinöral ödem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Skor toplamı	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0
MET	Meninklerde hiperemi	-	-	-	-	2	-	-	-	2	-	-	1	-	-	2	2	2	-	2	2	2	2	3	2	2	2	3	1	2	-	-	
	Kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
	Gliozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	Nöronlarda dejenerasyon ve nekroz	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	2	-	2	-	-	-
	Perivasküler boşlukta genişleme	-	2	-	-	1	-	-	-	2	-	-	1	1	-	2	1	1	-	-	1	1	-	2	1	1	2	1	2	2	-	-	-
	Pervasküler hücre infiltrasyonu	-	1	-	-	-	1	-	-	1	1	-	-	1	-	1	1	1	-	-	1	1	-	1	1	1	1	1	2	1	-	-	-
	Perinöral ödem	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	1	1	1	1	-	1	-	1	1	1	1	-	1	2	1	2	1	1	-	-	-
	Skor toplamı	0	3	0	0	4	1	0	0	7	1	1	3	3	1	9	4	5	0	3	9	5	3	7	5	7	6	10	7	8	-	-	-
MET+SMTT	Meninklerde hiperemi	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	2	-	-	2	1	-	-	1	-	2	-	-	1	2	1	-	
	Kanama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	
	Gliozis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	
	Nöronlarda dejenerasyon ve nekroz	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	
	Perivasküler boşlukta genişleme	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-	-	2	-	-	2	-	1	-	-	2	1	-	-	
	Pervasküler hücre infiltrasyonu	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	1	-	-	-	-	1	1	-	-	
	Perinöral ödem	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-	2	-	-	-	1	-	1	-	-	1	2	-	-	
	Skor toplamı	0	3	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	4	0	0	4	0	0	8	3	0	0	5	0	4	0	0	6	9	1	-

**Tablo.3.20.** Beyinde görülen histopatolojik bulguların istatistiksel karşılaştırılması

GRUPLAR					
GÜNLER	KONT	SMT	MET	MET-SMT	P DEĞERİ
7	0,00±0,00	0,25±0,25	1,00±0,56 <sup>c</sup>	0,75±0,41	P>0,05
14	0,50±0,32 <sup>B</sup>	0,25±0,25 <sup>B</sup>	3,62±1,05 <sup>bcA</sup>	0,87±0,51 <sup>B</sup>	P<0,01
21	0,00±0,00 <sup>B</sup>	0,50±0,32 <sup>B</sup>	4,62±0,96 <sup>abA</sup>	2,50±1,06 <sup>AB</sup>	P<0,001
28	0,28±0,28 <sup>B</sup>	0,28±0,28 <sup>B</sup>	7,60±0,67 <sup>aA</sup>	2,85±1,35 <sup>B</sup>	P<0,001
<b>P DEĞERİ</b>	P>0,05	P>0,05	a,b,c:P<0,01	P>0,05	

a,b,c:sütündeki farklılıkları, A,B,C: Satırdaki farklılıkları ifade etmektedir.

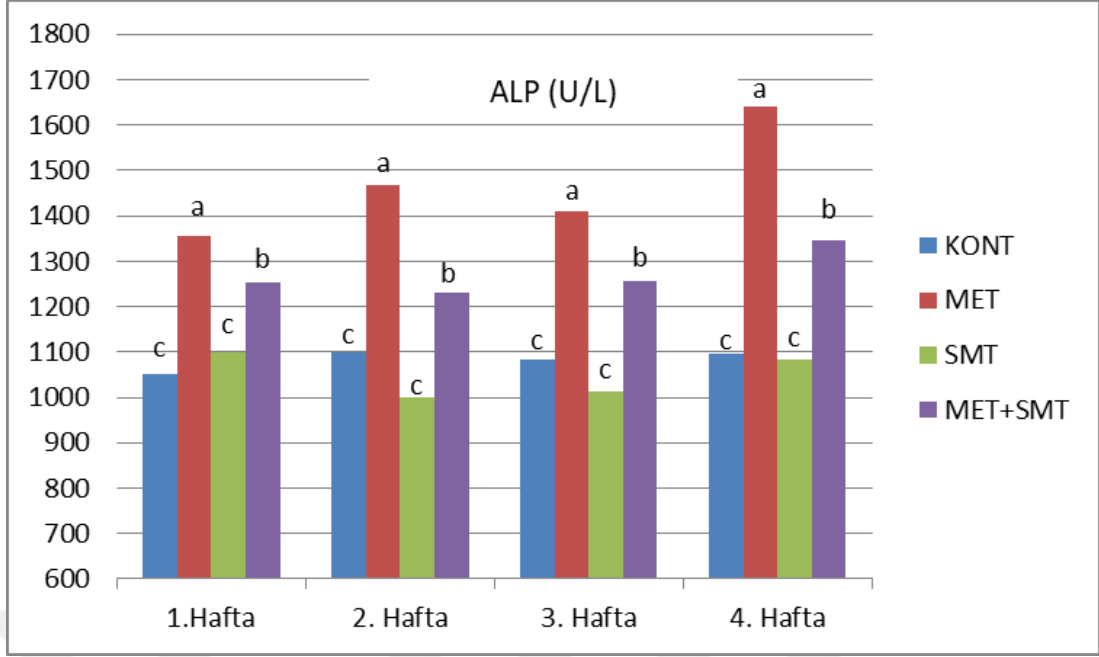
Beyin dokusundaki histopatolojik değişikliklerin skorları toplamalarına bakıldığında KONT, SMT ve MET+SMT gruplarında günler arasında istatistiki olarak değişiklik (P>0,05) bulunmamıştır. MET grubunda yirmisekizinci günde en şiddetli olduğu, yirmibirinci günde şiddetli, ondördüncü günde orta şiddette ve yedinci günde hafif şiddette hasarlı olduğu (P<0,01) istatistiksel olarak bulunmuştur.

### 3.4. Biyokimyasal analizler

Tüm gruplardan elde edilen serum ALP, ALT, AST enzim aktiviteleri, total protein, ürik asit ve kreatinin düzeyleri ile karaciğer dokusundan ölçülen SOD, MDA ve GPx enzim aktivitelerinin istatistiki karşılaştırılması yapılmış olup tablolar (tablo 3.21-tablo 3.29) halinde sunulmuştur. Grupların haftalık değişimleri ve ait olduğu parametrenin açıklamaları ayrıca grafik olarak verilmiştir (grafik 3.1-grafik 3.9).

**Tablo 3.21.** ALP enzim aktivitesinin haftalara göre değişiminin istatistiki olarak sonuçları.

ALP (U/L)	Haftalar				P Değeri	
	Gruplar	1.Hafta	2.Hafta	3.Hafta		4.Hafta
<b>KONT</b>		1050,97±53,81	1099,85±58,52	1083,11±84,53	1096,50±91,29	P>0,05
<b>MET</b>		1356,13±46,85	1468,73±108,85	1411,56±45,71	1642,10±64,27 <sup>sss</sup>	P<0,001
<b>SMT</b>		1098,22±26,05	998,96±109,11	1012±72,73	1084,80±44,09	P>0,05
<b>MET+SMT</b>		1253,21±74,77	1230,92±46,28	1257,96±39,75	1346,62±70,94	P>0,05



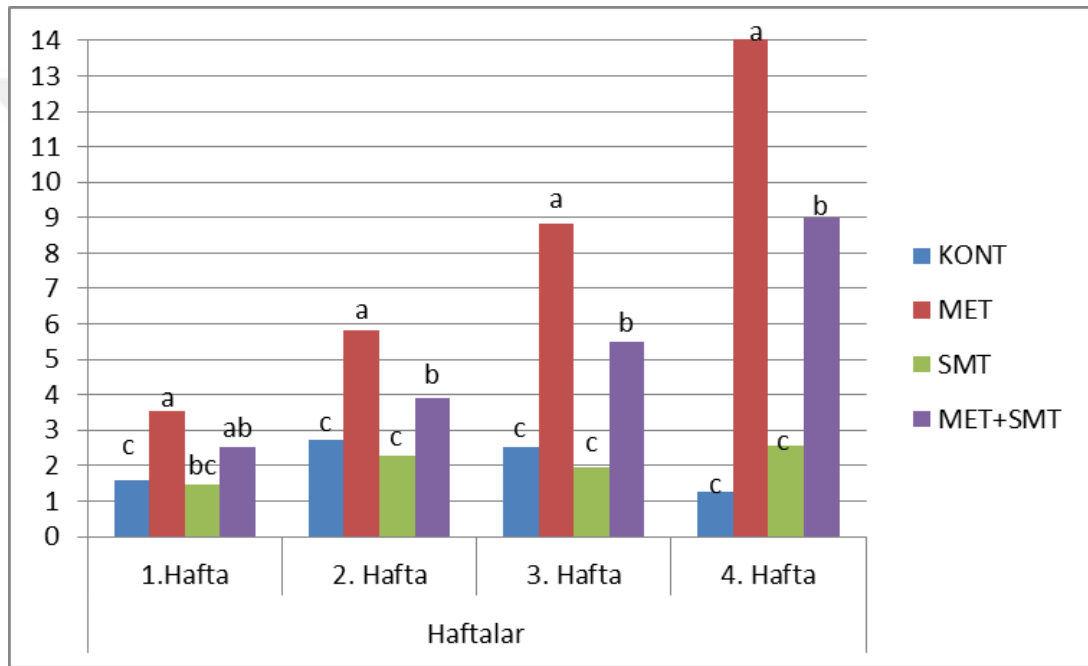
**Grafik. 3.1.** Serum ALP enzim aktivitesinin haftalara göre grafik olarak gösterilmesi

Serum ALP enzim aktivitesinin 1'inci, 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftalarda KONT grupları ile SMT grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ ). KONT grupları ile MET grupları karşılaştırıldığında 1'inci, 3'üncü ve 4'üncü haftadaki serum ALP enzim aktivitesinde çok önemli ( $P<0,001$ ), 2'nci haftada ise ( $P<0,01$ ) düzeyinde önemli farklılıklar bulunmuştur. MET grupları ile MET+SMT grupları haftalar bazında birbirleri ile karşılaştırıldığında 1'inci haftada istatistiksel anlamda fark bulunmaz iken ( $P>0,05$ ), 2'nci ve 4'üncü haftada önemli ( $P<0,01$ ) ve 3. haftada ise istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0,05$ ) fark bulunmuştur.

Haftalara göre serum ALP enzim aktivitesi değişimleri KONT, SMT ve MET+SMT gruplarının aynı grup içerisindeki MET grubu hariç diğerlerinde 1'inci hafta sonuçları ile karşılaştırıldığında 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftalarda istatistiksel olarak fark ( $P>0,05$ ) bulunamamıştır. MET grubunda ise 1'inci haftaya göre sadece 4'üncü haftadaki artış istatistiksel olarak çok önemli derecede ( $P<0,001$ ) farklılık bulundu.

**Tablo 3.22.** ALT enzim aktivitesinin haftalara göre değişiminin istatistiki olarak sonuçları.

ALT (U/L)	Haftalar				P Değeri
	Gruplar	1.Hafta	2. Hafta	3. Hafta	
KONT	0,93±0,85	1,82±0,42 <sup>\$</sup>	1,68±0,50	1,27±0,72	P<0,05
MET	3,53±1,01	5,81±1,30 <sup>\$</sup>	8,82±1,158 <sup>\$\$\$</sup>	14,06±3,33 <sup>\$\$\$</sup>	P<0,05
SMT	1,46±1,27	2,27±1,74	1,95±1,56	2,57±1,69	P>0,05
MET+SMT	2,53±1,06	3,92±1,04	5,48±1,47 <sup>\$</sup>	8,98±0,68 <sup>\$\$\$</sup>	P<0,05



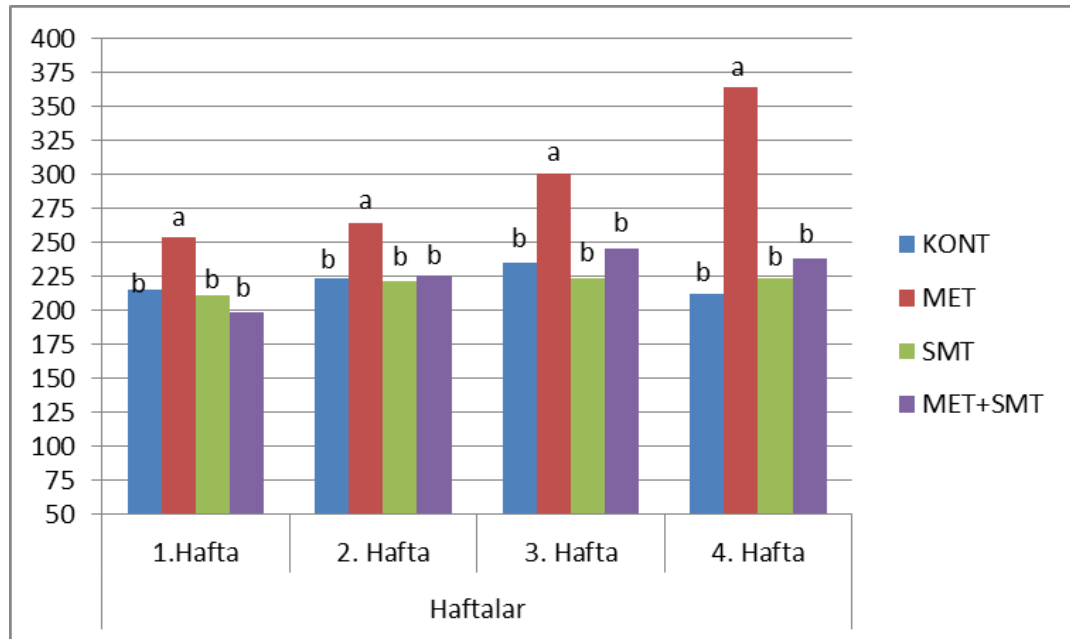
**Grafik 3.2.** ALT enzim aktivitesinin haftalara göre değişiminin grafik olarak sonuçları.

Serum ALT enzim aktivitesinin 1'inci, 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftalardaki KONT grupları ile SMT grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. KONT grupları ile MET grupları karşılaştırıldığında 1'inci haftadaki serum ALT enzim aktivitesinde anlamlı ( $P<0,05$ ), 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftalardaki çok önemli ( $P<0,001$ ) olarak fark bulunmuştur. MET grubu ile MET+SMT grubunun 1'inci 2'nci haftadaki istatistiksel sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda fark bulunmazken ( $P>0,05$ ), 3'üncü haftada ( $P<0,01$ ) düzeyde önemli, 4'üncü haftada ise ( $P<0,05$ ) değerinde anlamlı fark bulunmuştur.

Haftalara göre serum ALT enzim aktivitesi değişimleri KONT grubunda 1'inci hafta sonuçları ile karşılaştırıldığında 2'nci haftaki artış istatistiksel olarak önemli ( $P<0,05$ ) bulunurken 3'üncü ve 4'üncü haftalara ait sonuçlar arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir. MET grubunda 1'inci haftaya göre karşılaştırıldığında 2'nci haftada anlamlı ( $P<0,05$ ), 3'üncü ve 4'üncü haftalarda ise istatistiksel olarak çok önemli derecede ( $P<0,001$ ) farklılık bulunmuştur. SMT grubunda 1'nci haftaya göre diğer haftalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık ( $P>0,05$ ) bulunamamıştır. MET+SMT grubunda serum ALT enzim aktivitesi 1'inci haftaya göre karşılaştırıldığında 3'üncü haftada anlamlı ( $P<0,05$ ), 4'üncü haftada ise istatistiksel olarak çok önemli derecede ( $P<0,001$ ) farklılık bulunmuştur.

**Tablo 3.23.** AST enzim aktivitesinin haftalara göre değişiminin istatistiki olarak sonuçları.

AST(U/L)	Günler				
Gruplar	1.Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	P Değeri
<b>KONT</b>	214,9±11,74	223,42±41,25	235,52±10,48 <sup>s</sup>	212,72±32,58	$P<0,05$
<b>MET</b>	254,07±18,48	264,83±23,57	301,02±17,25 <sup>ss</sup>	364,30±47,93 <sup>s</sup>	$P<0,05$
<b>SMT</b>	211,43±6,85	221,85±16,81	223,95±18,49	223,44±14,81	$P>0,05$
<b>MET+SMT</b>	199±27,14	225,65±10,60	246,025±26,32	238,67±19,19	$P>0,05$



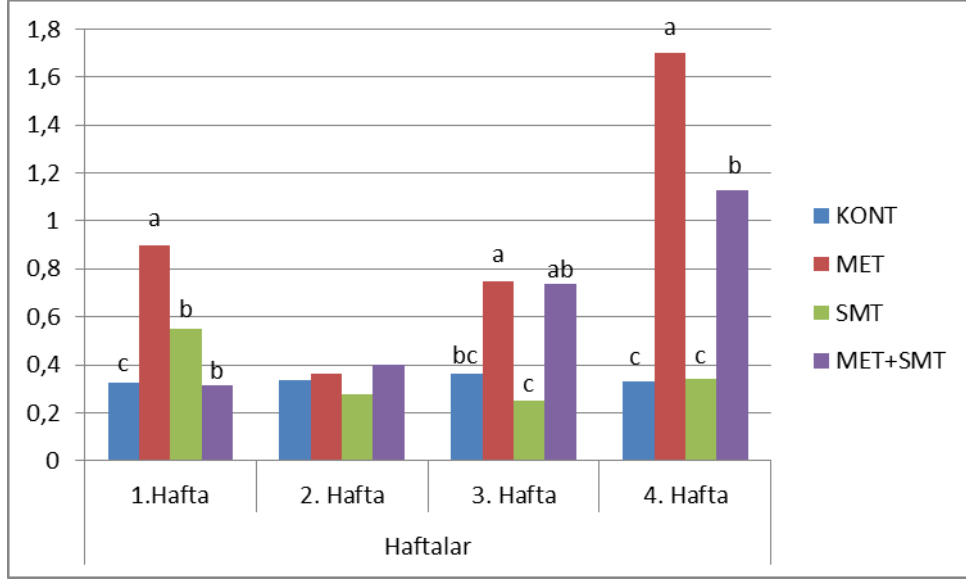
**Grafik 3.3.** AST enzim aktivitesinin haftalara göre değişiminin grafik olarak sonuçları.

Serum AST enzim aktivitesinin 1'inci, 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftalardaki KONT, SMT ve MET+SMT grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ ). KONT grupları ile MET grupları karşılaştırıldığında 1'inci ve 2'nci haftalardaki serum AST enzim aktivitesinde anlamlı ( $P<0,05$ ), 3'üncü haftada ( $P<0,01$ ) düzeyinde önemli, 4'üncü haftada ise ( $P<0,001$ ) çok önemli düzeyde anlamlı sonuç bulunmuştur. MET grupları ile MET+SMTT gruplarının 1'inci, 2'nci haftalarda anlamlı ( $P<0,01$ ), 3'üncü ve 4'üncü haftalardaki istatistiksel sonuçları karşılaştırıldığında önemli fark ( $P<0,01$ ) bulunmuştur.

Haftalara göre serum AST enzim aktivitesi değişimleri KONT grubunda 1'nci hafta ile yapılan karşılaştırmada sadece 3'üncü haftada istatistiksel olarak ( $P<0,05$ ) anlamlı bulunmuştur. MET grubunda 1'inci haftaya göre 3'üncü haftada önemli ( $P<0,01$ ) 4'üncü haftada ise önemli düzeyde istatistiksel ( $P<0,05$ ) fark saptanmıştır. SMT ve MET+SMT gruplarında ise 1'inci hafta değerleri ile diğer haftaların karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak farklılık ( $P>0,05$ ) bulunmamıştır.

**Tablo 3.24.** Kreatinin düzeyinin haftalara göre değişiminin istatistiki olarak sonuçları.

KREATİNİN (mg/dL) Gruplar	Haftalar				P Değeri
	1.Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	
<b>KONT</b>	0,325±0,12	0,337±0,20	0,362±0,10	0,328±0,21	$P>0,05$
<b>MET</b>	0,900±0,27	0,362±0,09 <sup>\$\$</sup>	0,750±0,50	1,700±0,20 <sup>\$\$</sup>	$P<0,01$
<b>SMT</b>	0,550±0,14	0,275±0,16 <sup>\$</sup>	0,250±0,16	0,342±0,11 <sup>\$</sup>	$P<0,05$
<b>MET+SMT</b>	0,312±0,13	0,400±0,16	0,737±0,16 <sup>\$\$\$</sup>	1,128±0,18 <sup>\$\$\$</sup>	$P<0,001$



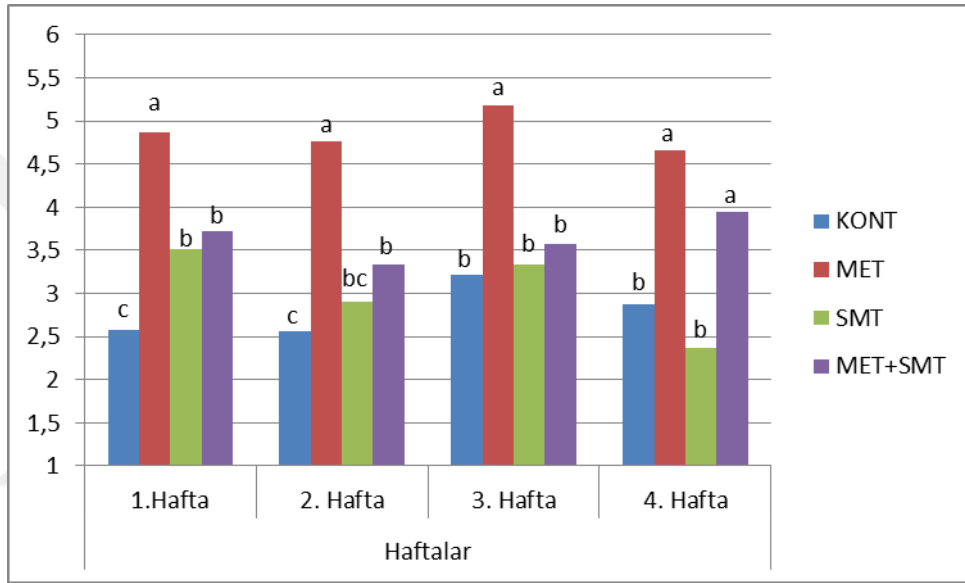
**Grafik 3.4.** Kreatinin düzeyinin haftalara göre değişiminin grafik olarak sonuçları.

Kreatinin düzeyinin 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftalardaki KONT grubu ile SMT grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamışken ( $P>0,05$ ), 1'inci haftada fark anlamlı bulunmuştur ( $P<0,05$ ). KONT grupları ile MET grupları karşılaştırıldığında 1'inci ve 3. haftada ( $P<0,05$ ) anlamlı düzeyde, 4'üncü haftada ise ( $P<0,001$ ) düzeyinde çok önemli fark görülürken, 2'nci haftada fark bulunamamıştır ( $P>0,05$ ). MET grubu ile MET+SMT grubunun, 2'nci ve 3'üncü haftalardaki istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark bulunamazken, 1'inci haftada ( $P<0,01$ ), 4'üncü haftada ise ( $P<0,05$ ) düzeyinde anlamlı olarak fark bulundu.

Haftalara göre kreatinin düzeyi değişimleri KONT grubunda 1'inci haftaya göre aynı grubun diğer haftaları arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak değişim ( $P>0,05$ ) bulunamamıştır. MET grubunda 1'inci hafta değeri ile karşılaştırıldığında 2'nci ve 4'üncü haftalardaki fark istatistiksel olarak önemli ( $P<0,01$ ) bulunmuştur. SMT grubunda 1'inci hafta değeri ile karşılaştırıldığında 2'nci ve 4'üncü haftalardaki fark istatistiksel değerlendirmede anlamlı ( $P<0,05$ ) düzeyinde olduğu bulunmuştur. MET+SMT grubunda ise 1'inci haftaya göre 3'üncü ve 4'üncü haftalarda çok önemli istatistiksel fark ( $P<0,001$ ) bulunmuştur.

**Tablo 3.25.** Ürik asit düzeyinin haftalara göre değişiminin istatistiki olarak sonuçları.

ÜRİK ASİT (mg/mL)	Haftalar				P Değeri	
	Gruplar	1.Hafta	2. Hafta	3. Hafta		4. Hafta
<b>KONT</b>		2,58±0,70	2,56±0,53	3,21±0,65	2,87±0,50	P>0,05
<b>MET</b>		4,87±0,44	4,76±0,50	5,18±1,23	4,66±0,87	P>0,05
<b>SMT</b>		3,52±0,35	2,9±0,47 <sup>s</sup>	3,33±0,36	2,37±0,52 <sup>s</sup>	P<0,05
<b>MET+SMT</b>		3,72±0,20	3,33±0,50	3,58±0,56	3,94±0,59	P>0,05



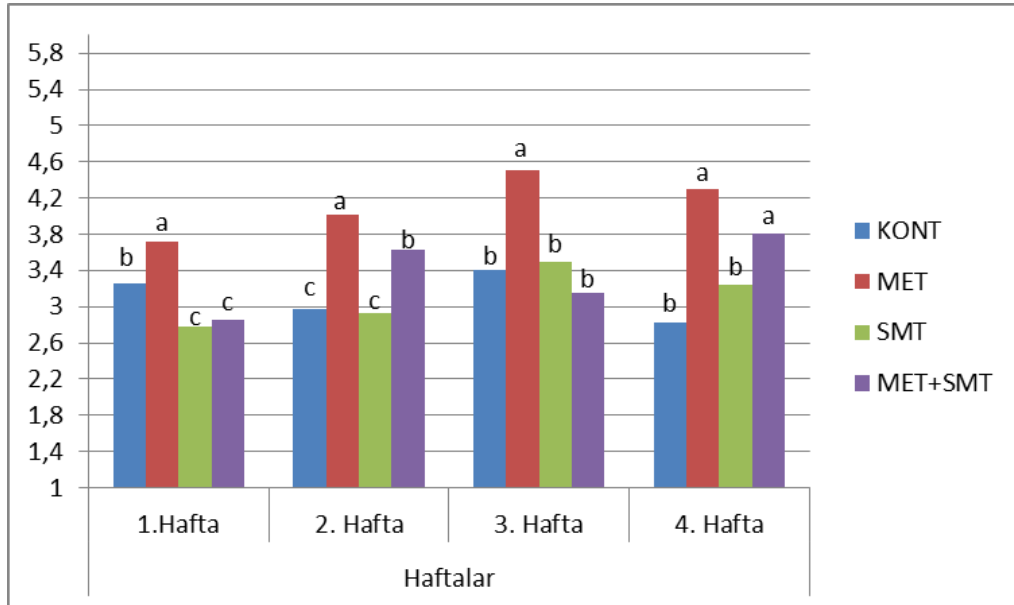
**Grafik 3.5.** Ürik asit düzeyinin haftalara göre değişiminin grafik olarak sonuçları.

Ürik asit düzeyinin 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftadaki KONT grubu ile SMT grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmamışken 1'inci haftada anlamlı fark bulunmuştur ( $P<0,05$ ). KONT grubu ile MET grubu karşılaştırıldığında 1'inci, 2'inci ve 3'üncü haftada ( $P<0,01$ ) düzeyinde önemli, 2'nci haftadaki ( $P<0,001$ ) düzeyinde çok önemli fark bulunurken, 3'üncü ve 4'üncü haftada ise fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ ). MET grubu ile MET+SMT grubunun 1'inci, 2'nci ve 3'üncü haftalar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında  $P<0,05$  düzeyinde anlamlı olarak fark bulunurken, 4'üncü haftada anlamlı olarak fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ ).

Haftalara göre serum ürik asit düzeyi değişimleri KONT, MET ve MET+SMT gruplarının aynı grup içerisindeki 1'inci hafta sonuçları ile karşılaştırıldığında 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftalarda istatistiksel olarak fark ( $P>0,05$ ) bulunamamıştır. SMT grubunda ise 1'inci haftaya göre 2'nci haftada anlamlı ( $P<0,05$ ) ve 4'üncü haftada da istatistiksel olarak önemli ( $P<0,01$ ) farklılık bulunmuştur.

**Tablo 3.26.** Total Protein düzeyinin haftalara göre değişiminin istatistiki olarak sonuçları.

TOTAL PROTEİN (mg/mL) Gruplar	Haftalar				P Değeri
	1.Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	
<b>KONT</b>	3,25±0,22	2,98±0,28	3,4±0,37	2,82±0,39 <sup>s</sup>	P<0,05
<b>MET</b>	3,72±0,37	4,01±0,22	4,51±0,27 <sup>ss</sup>	4,30±0,45	P<0,01
<b>SMT</b>	2,78±0,22	2,93±0,27	3,5±0,52 <sup>s</sup>	3,24±0,35	P<0,05
<b>MET+SMT</b>	2,85±0,26	3,63±0,22 <sup>ss</sup>	3,15±0,27	3,80±0,16 <sup>sss</sup>	P<0,01



**Grafik 3.6.** Total Protein düzeyinin haftalara göre değişiminin grafik olarak sonuçları.

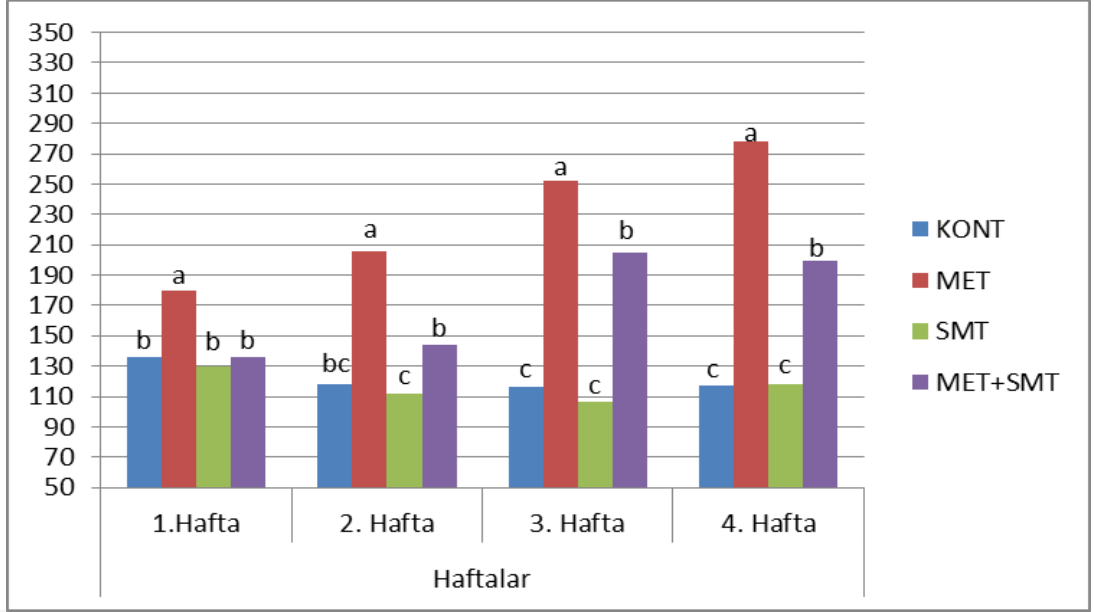
Total Protein düzeyinin 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftalardaki KONT grupları ile SMT grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamışken ( $P>0,05$ ), 1'inci

haftada anlamlı fark bulunmuştur ( $P<0,05$ ). KONT grupları ile MET grupları karşılaştırıldığında 1'inci, 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftalarda istatistiksel olarak ( $P<0,01$ ) değerinde önemli derecede fark bulunmuştur. MET grupları ile MET+SMT gruplarının 4'üncü haftada istatistiksel fark bulunamazken ( $P>0,05$ ), 1'inci ve 2'nci haftadaki total protein düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ( $P<0,05$ ) değerinde anlamlı, 3'üncü haftadaki düzeylerinin ise ( $P<0,01$ ) değerinde önemli olduğu bulunmuştur.

Haftalara göre serum total protein düzeyi değişimleri KONT grubunda 1'inci diğer haftalar karşılaştırıldığında 4'üncü haftada istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0,05$ ) düşüş bulunmuştur. MET grubunda 1'inci haftaya göre yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak 3'üncü haftada ( $P<0,01$ ) çok önemli düzeyde fark bulunmuştur. SMT grubunda 1'inci haftaya göre yapılan kıyaslamada istatistiksel olarak 3'üncü haftada ( $P<0,05$ ) anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmiştir. MET+SMT grubunda 1'inci haftaya göre kıyaslandıklarında istatistiksel olarak 2'nci haftada ( $P<0,01$ ) düzeyinde önemli, 4'üncü haftada ise ( $P<0,001$ ) değerinde çok önemli olarak sonuç bulunmuştur.

**Tablo 3.27.** GPx enzim aktivitesinin haftalara göre değişiminin istatistiki olarak sonuçları.

GPx (U/mL)	Haftalar				
	Gruplar	1.Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta
<b>KONT</b>	135,54±15,85	118,22±10,15	116,43±12,25 <sup>s</sup>	117,57±11,83	P<0,05
<b>MET</b>	179,74±21,59	205,84±23,68 <sup>ss</sup>	252,49±35,37 <sup>ss</sup>	278,53±41,94 <sup>sss</sup>	P<0,01
<b>SMT</b>	129,58±22,03	111,49±8,04	106,70±9,34	118,21±11,13	P>0,05
<b>MET+SMT</b>	136,11±13,45	144,09±27,31	204,39±15,19 <sup>sss</sup>	199,42±34,79 <sup>ss</sup>	P<0,01



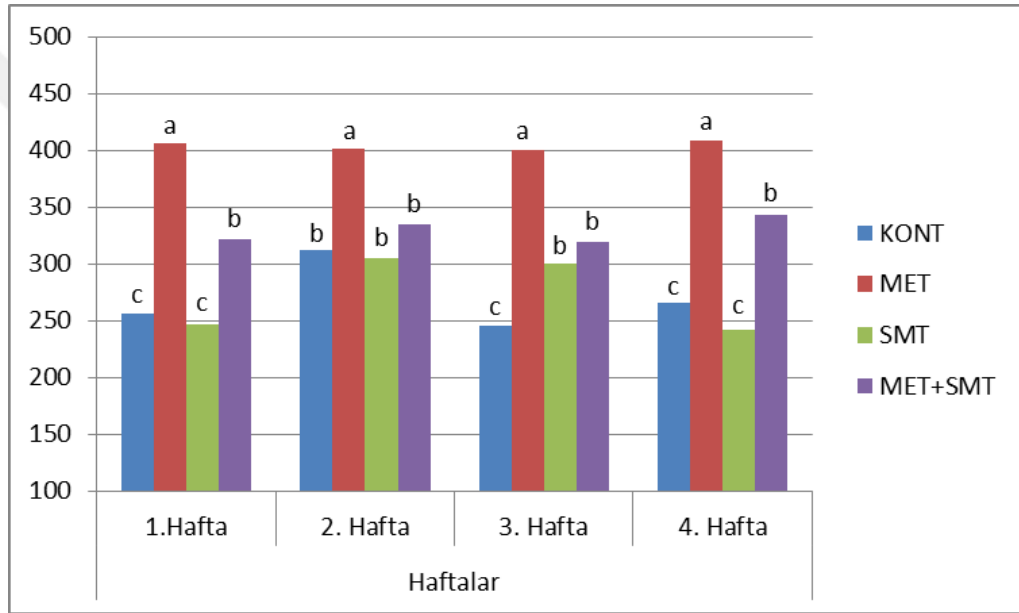
**Grafik 3.7.** GPx enzim aktivitesinin haftalara göre değişiminin grafik olarak sonuçları.

GPx enzim aktivitesinin 1'inci, 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftalardaki KONT grupları ile SMT grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ ). KONT grupları ile MET grupları karşılaştırıldığında 1'inci haftadaki anlamlı ( $P<0,05$ ) iken, 2'nci haftada ( $P<0,01$ ) değerinde önemli, 3'üncü ve 4'üncü haftalarda ( $P<0,001$ ) değerinde çok önemli fark bulunmuştur. MET grubu ile MET+SMT grubunun 1'inci 3'üncü ve 4'üncü haftalarda fark anlamlı ( $P<0,05$ ), ancak 2'nci haftadaki ( $P<0,01$ ) değerinde önemli fark bulunmuştur.

Haftalara göre karaciğer dokusu GPx enzim aktivitesi değişimleri KONT grubunda 1'inci haftaya göre tüm haftalar arasında zamana bağlı olarak istatistiksel olarak kıyaslandıklarında istatistiksel olarak 3'üncü haftada ( $P<0,05$ ) düzeyinde anlamlı olarak farklılık bulunmuştur. MET grubunda 1'nci haftaya göre 2'nci ve 3'üncü haftada ( $P<0,01$ ) önemli; 4'üncü haftada ( $P<0,001$ ) çok önemli istatistiksel fark bulunmuştur. SMT grubunda 1'inci haftaya göre tüm haftalar kıyaslandıklarında istatistiksel olarak fark ( $P>0,05$ ) bulunamamıştır. MET+SMT grubunda 1'inci haftaya göre istatistiksel olarak 3'üncü haftada ( $P<0,001$ ) çok önemli, 4'üncü haftada ise ( $P<0,01$ ) önemli fark bulunmuştur.

**Tablo 3.28.** SOD enzim aktivitesinin haftalara göre değişiminin istatistiki olarak sonuçları.

SOD (U/mL)	Haftalar				P Değeri
	Gruplar	1.Hafta	2. Hafta	3. Hafta	
<b>KONT</b>	255,70±23,40	311,59±33,63	245,44±37,86	265,27±54,11	P>0,05
<b>MET</b>	405,90±39,38	401,72±26,25	400,55±17,85	408,56±44,85	P>0,05
<b>SMT</b>	246,38±35,54	304,67±34,58 <sup>s</sup>	300,67±35,31	241,69±22,29	P<0,05
<b>ET+SMT</b>	321,84±46,13	334,49±46,47	319,10±29,89	343,42±30,67	P>0,05



**Grafik 3.8.** SOD enzim aktivitesinin haftalara göre değişiminin grafik olarak sonuçları.

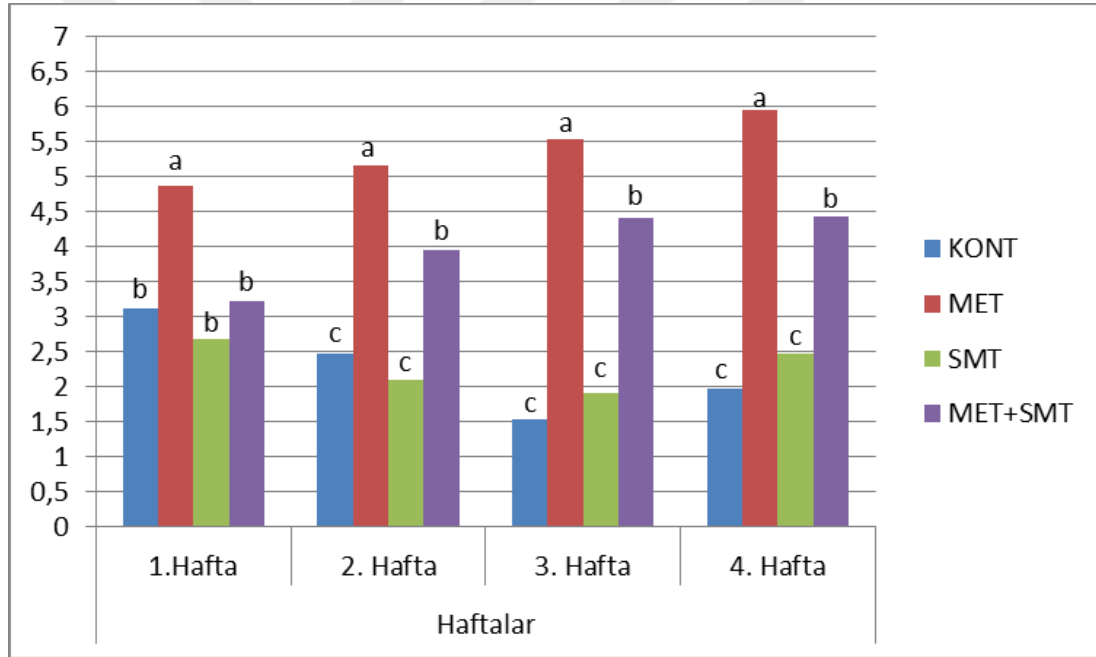
SOD enzim aktivitesinin 1'inci, 2'nci ve 4'üncü haftadaki KONT grupları ile SMT grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamışken ( $P>0,05$ ), 3'üncü haftada anlamlı fark bulunmuştur ( $P<0,05$ ). KONT grubu ile MET grubu karşılaştırıldığında 2'nci ve haftadaki ( $P<0,01$ ) değerinde önemli, 1'inci, 3'üncü ve 4'üncü haftalarda ( $P<0,001$ ) değerinde çok önemli olarak farklılık bulunmuştur. MET grupları ile MET+SMT gruplarının 2'nci ve 4'üncü haftadaki SOD enzim aktivitesinin istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı ( $P<0,05$ ), 1'inci ve 3'üncü haftalarda ( $P<0,01$ ) önemli değerde fark bulunmuştur.

Haftalara göre karaciğer dokusu SOD enzim aktivitesi değişimleri KONT, MET ve MET+SMT gruplarında 1'inci hafta ve tüm haftalar arasında yapılan karşılaştırmalarda zamana bağlı olarak istatistiksel olarak farklılık ( $P>0,05$ )

bulunmamıştır. Sadece SMT grubunda 1'inci haftaya göre 2'nci haftada ( $P<0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmıştır.

**Tablo 3.29.** MDA seviyelerinin haftalara göre değişiminin istatistiki olarak sonuçları.

MDA $\mu$ M MDA/mg doku	Haftalar				P Değeri
	1.Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	
<b>KONT</b>	3,12 $\pm$ 0,96	2,483 $\pm$ 0,69	1,529 $\pm$ 0,34 <sup>s</sup>	1,971 $\pm$ 0,96	$P<0,05$
<b>MET</b>	4,878 $\pm$ 0,86	5,161 $\pm$ 0,62	5,548 $\pm$ 0,78	5,960 $\pm$ 0,55	$P>0,05$
<b>SMT</b>	2,679 $\pm$ 0,75	2,101 $\pm$ 0,64	1,913 $\pm$ 0,95	2,478 $\pm$ 0,62	$P>0,05$
<b>MET+SMT</b>	3,223 $\pm$ 0,63	3,946 $\pm$ 0,33	4,420 $\pm$ 0,39 <sup>ss</sup>	4,444 $\pm$ 0,29 <sup>ss</sup>	$P<0,01$



**Grafik 3.9.** MDA seviyelerinin haftalara göre değişiminin grafik olarak sonuçları.

MDA seviyelerinin 1'inci 2'nci 3'üncü 4'üncü haftadaki KONT grupları ile SMT grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $P>0,05$ ). KONT grupları ile MET grupları karşılaştırıldığında 1'inci, ve 2'nci haftalardaki MDA seviyesinin istatistiksel olarak ( $P<0,01$ ) önemli derecede, 3'üncü ve 4'üncü haftadaki çok önemli derecede ( $P<0,001$ ) fark bulunmuştur. MET grubu ile MET+SMT grubunun 2'nci ve 3'üncü haftalardaki MDA seviyesinin istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı ( $P<0,05$ ), 1'inci ve 4'üncü haftalar karşılaştırıldığında ( $P<0,01$ ) değerinde önemli fark bulunmuştur.

Haftalara göre karaciğer dokusu MDA düzeyi değişimleri KONT grubunda 1'inci haftaya göre tüm haftalar arasında zamana bağlı olarak istatistiksel olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak 3'üncü haftada ( $P<0,05$ ) düzeyinde anlamlı olarak farklılık bulunmuştur. MET ve SMT gruplarında 1'nci hafta ile 2'nci, 3'üncü ve 4'üncü haftalar arasında yapılan karşılaştırmalarda ( $P>0,05$ ) istatistiksel fark bulunamamıştır. MET+SMT grubunda 1'inci haftaya göre istatistiksel olarak 3'üncü ve 4'üncü haftalarda ( $P<0,01$ ) düzeyinde önemli farklılık bulunmuştur.



#### 4. TARTIŞMA

Karbamik asit türevleri olan karbamatlar, pestisitler, herbisitler ve mantar öldürücüler gibi bazı saha uygulamalarına sahip çok çeşitli bileşiklerdir (Shalaby ve ark 2010). Methomyl [IUPAC: S- Metil N-( Metilkarbamoiloksi) tiyoasetimidat], doğrudan temas ve yutma yoluyla çok çeşitli böcekleri ve örümcek akarlarını kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan bir mono metil karbamat pestisittir. Ayrıca Methomyl, çeşitli gıda maddelerinde kirletici olarak bulunan kalıntılardan birisidir (Makrides ve ark 2005). Pestisitler serbest radikallerin açığa çıkmasına neden olarak ya da serbest radikalleri süpüren antioksidan sistemlerde değişiklikler yaparak oksidatif stresini indükleyebilir (Banerjee ve ark 2001). Pestisitlerin neden olduğu oksidatif stres ve hasarın ortadan kaldırılması veya azaltılması için hayvan beslemede kullanılan rasyonlarda çeşitli ilaveler yapılmaktadır. Bu amaçla antioksidan özelliği olan pek çok bitki ve bitki ekstraktları denenmektedir. Silymarin, hepatoprotektif ve antioksidan aktiviteye sahip doğal bir ajandır. Antioksidan aktivitesini serbest radikalleri indirgeyerek göstermektedir. Çalışmada, broiler civcivlerinde Methomyl'in karaciğer, böbrek ve beyin üzerine toksik etkileri ve *Silybum marianum* tohumu tozunun hepatoprotektif, nefroprotektif ile nöroprotektif etkileri histopatolojik ve biyokimyasal yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

Grupların çalışma sonunda belirlenen canlı ağırlıklarının istatistiki karşılaştırmasında MET grubunun canlı ağırlık ortalamasının istatistiki olarak önemli derecede ( $P<0,01$ ) diğer gruplardan daha düşük olduğu belirlendi. SMT'nin canlı ağırlık ortalamasının diğer gruplardan istatistiki olarak önemli derecede yüksek olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar SMT'nin hem toksikasyonun oluşturacağı verim kayıplarını önlemede ve hem de verim artırmak için kullanılabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Zaker-Esteghamati ve ark (2020), *Silybum marianum* ilave edilen yemlerde karkas ve göğüs eti ağırlığında artış olduğunu bunun da *Silybum marianum*un antioksidan ve antibakteriyel özellikleri sayesinde zararlı bağırsak mikroorganizmalarını azaltarak ve gastrointestinal parametreleri iyileştirerek yem dönüşüm oranı ile canlı ağırlığı olumlu yönde etkilediğini bildirmiştir. Subapriya ve ark (2007a) tarafından yapılan bir çalışmada ise Methomyl ile aynı grupta yer alan ve karbamatlı bir bileşik olan Thiram kullanılmış, Thiramın broilerlerin canlı ağırlık üzerinde olumsuz etkileri rapor edilmiştir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada da MET grubunda canlı ağırlıklarda azalma dikkat çekicidir.

Canlılarda metabolizmanın kilit organı olan karaciğer; safra üretimi, yağda eriyen vitaminlerin depolanması, lipid, protein ve karbonhidratların metabolizması gibi birçok metabolik ve fizyolojik fonksiyonun gerçekleştiği bir organdır. Bağırsak emiliminden sonra ksenobiyotikler, besinler, toksinler, farmasötikler, etanol ve ilaçlar açısından zengin olan kan portal dolaşım ile karaciğere taşınır. Detoksifikasyonun yapıldığı karaciğer toksisiteye, oksidatif strese ve hasara karşı oldukça hassastır. Dünya çapında karaciğer kaynaklı hastalıklar morbidite ve mortalitenin birincil sebebidir (Vargas-Mendoza ve ark 2014). Pestisit intoksikasyonunda, omurgalıların karaciğer başta olmak üzere, birçok doku ve organda toksik etkiler meydana gelir (El-Demerdash ve ark 2013). Organik kükürt bileşiği olan thiram ile beslenen broilerlerde histopatolojik olarak, hepatositlerde vakuoler dejenerasyon, fokal nekroz odakları, venöz ve sinüzoidal konjesyon, kupffer hücrelerinde artış, hafif periportal fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve biliyer hiperplazi tespit edilmiştir (Subapriya ve ark 2007a). Methomyl hepatotoksitesinde, hepatositlerin diziliminin bozulduğu ve hidropik dejenerasyon ve vakuoler dejenerasyonun görüldüğü çok sayıda araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Garg ve ark 2009, Wang ve ark 2016, Mansour ve ark 2018). Çalışmamızda, MET grubu civcilerin karaciğer histopatolojisinde, V. centralis ve sinüzoidlerde hiperemi, kanama, hepatositlerde hidropik dejenerasyon ve nekroz, Remark kordonlarında dissosiasyon ve sinüzoidlerde genişleme belirlendi. Bu bulguların skorları değerlendirildiğinde maruziyet süresinin artmasıyla bulgu skorlarında artması dikkat çekiciydi. Aboushouk ve ark (2021) yaptıkları çalışmalarında methomyl ile oluşturulan kronik hepatotoksitede mikroskopik olarak hepatositlerde nekroz ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonlarının bulunduğunu rapor etmiştir. Yapılan bu çalışmada da MET grubundaki broilerlerin karaciğerlerinde diğer çalışma gruplarına kıyasla hepatositlerde fokal nekroz çok yüksek bulunmuştur. Organofosforlu bileşik olan klorpirifos ile beslenen broilerlerin karaciğerinde periportal fibrozis ve safra kanalı hiperplazisi görülmüştür (Krishnakumar ve Visvanathan 2014). Çalışmamızda da safra kanallarında hiperplazinin MET grubunda daha şiddetli olduğu görüldü. Bu bulgular değerlendirildiğinde, Methomyl'in diğer karbamatlı bileşikler gibi broilerlerde hepatotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Asteraceae ailesinin bir üyesi olan *Silybum marianum* L. Gaertn (devedikeni) bitkisinin tohumları hepatoprotektif özelliği nedeni ile çok eski zamanlardan beri bazı

zehirlenmelerin, karaciğer ve safra kesesi hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Devedikenin olarak da bilinen bitkinin tohumlarında bol miktarda kompleks yapıya sahip silymarin etken maddesi mevcuttur (Kocaman ve Dabak 2015). Silymarin, flavonolignan olup en çok tanınan medikal özellikleri ile öne çıkan bir flavonoid bileşiktir. Silymarinin yapılan araştırmalar ile antioksidan, antiviral, antiapoptotik, antienflamatuar, antikarsinojenik, antianjiyojenik ve antifibrotik gibi biyolojik etkileri ortaya konulmuştur (Gür ve Aktaş 2022). Deneysel olarak in vivo oluşturulan asetaminofen (APAP), phalloidin, karbon tetraklorür ve D-galaktozamin gibi maddelerle oluşturulan toksikasyonlarda kullanılan silymarin veya silibinin etken maddelerinin karaciğer hasarını hafiflettiği saptanmıştır (Miguez ve ark 1994). Sunulan çalışmamızda Silymarinin, Methomyl'in neden olduğu karaciğerde hidropik dejenerasyon, yağlanma, fokal nekroz gibi histopatolojik bulguların şiddetinin görsel olarak azalttığı tespit edildi. Silymarinin Methomyl'in hepatotoksik etkisini azaltmada ve/veya önlemede etkili olduğu belirlendi.

Methomyl nefrotoksisitesinde histopatolojik olarak, tübüllerde dilatasyon, epitelinde vakuoler dejenerasyon ve deskuamasyon, ayrıca intertübüler boşlukta ödem, renal kan damarında tromboz, mononükleer hücre infiltrasyonu, perivasküler ödem ve hemoraji görüldüğü rapor edilmiştir (Ashour ve ark 2017, Sakr ve ark 2018). Bu çalışmada da literatürlere benzer olarak MET grubu broilerlerin böbreklerinde mikroskopik olarak belirlenen hiperemi, tubul epitelinde dejenerasyon, nekroz ve dökülme, kanama, intertubuler alanda mononükleer hücre infiltrasyonu gibi bulgular ortaya konulmuştur.

Methomyl ile ilişkili dejeneratif değişiklikler ve nefritik hasar, Methomyl kaynaklı oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna ve sonuçta ortaya çıkan serbest radikal birikimine ve antioksidan sistemin bozulmasıyla ilişkilidir (El-Demerdash ve ark 2013). Çalışmamızda KONT ve SMT gruplarının böbrek histopatolojik skorları karşılaştırıldığında tüm haftalarda benzer sonuçlar olmakla birlikte MET grubunda yüksek skorlar alınmış MET+SMT grubunda ise yüksek düzeydeki hasarların azalmış olduğu dikkati çekmiştir. SMT'nin oksidatif stresi azaltarak nefritik hasarı azalttığı anlaşılmaktadır.

Methomyl toksikasyonunda karaciğerdeki hasar skorları gibi böbrekte de MET özellikle grubunda maruziyet süresi arttıkça skor bulguların arttığı ve istatistiksel

olarak bu artışın çok önemli olduğu ( $P<0,001$ ) görüldü. MET+SMT grubunda ise zaman dilimine göre hasar skorlarında istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen, ikinci haftadan itibaren Methomyl etkisini istatistiksel olarak azalttığı ortaya konuldu ( $P<0,001$ ). En belirgin etkisinin üçüncü haftada olduğu dikkati çekti.

Methomyl'in nörotoksitesine ait histopatolojik bulguların Methomyl'e maruz kalan ratlarda, hipokampusta, serebral korteks, beyincik ve bazı motor çekirdeklerde nöronal dejenerasyon, nekroz ve nöronofaji şeklinde olduğu bildirilmiştir (Kaminski ve ark 2007, Radad ve ark 2009).

Çalışma grubu broilerlerin beyinleri mikroskopik olarak; hiperemi, kanama, gliosis, nöron dejenerasyonu ve nekrozu, pervasküler boşlukta genişleme, perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu, perinöral ödem gibi bulgular yönünden değerlendirilmiştir. Kaminski ve ark (2007) ile Radad ve ark (2009)'nın bildirdiğine benzer şekilde gruplara göre şiddeti değişen gliosis, dejenerasyon ve nöron nekrozları belirlenmiştir. MET grubu broilerlerin beyinlerinde yapılan histopatolojik incelemeler sonucu yapılan skorlamada MET grubunda en şiddetli bulgular 4'üncü haftada ( $P<0,001$ ) görülmüştür. MET+SMT grubundaki broilerlere ait beyinlerde MET grubuna göre daha hafif şiddette toplam skor elde edilmiştir ( $P<0,05$ ). KONT ve SMT gruplarında beyinde istatistiksel olarak anlamlı bulgu elde edilmemiştir ( $P>0,05$ ). Çalışmada onarıcı/iyileştirici amaçla verilen *Silybum maritimum* tohumu tozunun beyin dokuda oksidatif stresi azaltarak olumlu katkı sağladığı düşünülmektedir.

Silymarinin; beyinde doku onarımı ve dokunun korumasını sağlayan mikrogliaların aktivasyonunu inhibe eden lipopolisakkaridin (LPS) sebep olduğu nörotoksitesiteye karşı dopaminerjik nöronların korumasında bir rolü olduğu bildirilmiştir. Silymarin; enflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$  ve NO'nun üretimini baskılayarak dopaminerjik nöronlardaki hasarı azaltmaktadır (Křen ve Walterová 2005). Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalın fosfataz (ALP) gibi karaciğer enzimleri, hepatoselüler bütünlük ve karaciğer hasarını takip etmek için yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteçlerdir. En yüksek ALP konsantrasyonların periportal hepatositlerde kaydedildiği ve santrilobüler hepatositlere doğru kademeli olarak azalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Amacher 2002). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada El-sheikh ve ark (2015)'nin Methomyl'in olumsuz etkilerine karşı tek başına veya haftalık olarak farklı zaman aralıklarında

vitamin E + Selenyum enjeksiyonunun büyüme performansı, kan biyokimyasal parametreleri karaciğer ve böbrekte gözlenen histopatolojik değişiklikleri üzerine etkileri araştırılmış ve Methomyl'e maruz kalma sonucunda; total protein, üre, AST ile ALP enzim aktiviteleri ve alyuvar hücre sayısında düşüş, ALT enzim aktivitesi ve kreatinin seviyesinde artış bildirilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada KONT grubuna göre MET grubunda broilerlerden alınan kan serumunda ALT, AST ve ALP enzim aktivitelerinin genel olarak çalışma boyunca dikkat çekici bir şekilde yükseldiği belirlenmiştir. Bu yapmış olduğumuz çalışma ile El-sheikh ve ark (2015) tarafından tavşanlarda gerçekleştirilen çalışmada tespit edilen farklılıklar memeliler ile kanatlı hayvanlarda karaciğer metabolizmasının ve anatomik yapılarının değişiklik göstermesinden ileri gelmiş olabilir. Ayrıca El-sheikh ve ark (2015)'nin yapmış oldukları çalışmada Methomyl'e maruz kalma süresi bizim çalışmamızdan daha uzundur. Kanatlı hayvanlarda memelilerden farklı olarak yağ asitlerinin de-novo sentezinin %70'inden fazlası karaciğerde, % 5'lik kısmı adipoz dokuda gerçekleşirken kalan kısmı da tüketilen yemden gelir. Ana metabolik organ olan karaciğerde lipidlerin sentezi, yıkımı ve taşınması yapılır. Bazı durumlarda hepatositlerdeki hasara bağlı olarak karaciğerde gerçekleşen lipid metabolizması bozulur ve hepatosteatoz şekillenir (Alvarenga ve ark 2011). Çalışmamızda yapmış olduğumuz histopatolojik incelemelerde hepatosteatoz ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Karaciğer vücutta detoksifikasyonun gerçekleştiği organdır. Ayrıca portal kan dolaşımı ile gelen toksik ajanlarla karşılaşan ilk organ olup en fazla hasar gören yapıdır. Sonuç olarak çalışmamızda olduğu gibi hepatositlerdeki hasarın biyobelirteçleri olan karaciğer enzim aktivite düzeylerinde artış olması, Methomyl toksikasyonuna bağlı olarak oluşan hepatositlerdeki dejenerasyonları ve hepatosteatozu göstermektedir.

Çalışmamızda karaciğer doku örneklerinde yapılan makroskobik ve mikroskobik incelemelerde, diğer gruplara kıyasla MET grubunda doku hasarının şiddetli olduğu görülmüştür. Muriel ve Mourelle (1990) sıçanları 24 saat karbon tetraklorüre maruz bırakarak akut olarak karaciğerde siroz oluşturdukları çalışmada, *Silybum marianum* etken maddesi olan silymarinin, düşen ALP ve GGT enzim aktivitelerini arttırdığını tespit etmişlerdir. Siroz şekillenmesi ile portal kan akımının bozulduğu ve portal kan debisinin azaldığı rapor edilmiştir (Chawla ve ark 1998). Muriel ve Mourelle'nin yapmış oldukları çalışmada toksikasyon ile enzim

aktivitelerindeki düşme muhtemelen kan akımındaki ve enzim sentezindeki azalmadan kaynaklanmış olabilir. Silymarin'in karaciğerde rejenerasyonu sağlaması ile enzim aktivitelerinde düzelme olmuştur. Yapılan bir diğer çalışmada (Kazemifar ve ark 2012) parasetamol intoksikasyonundan sonra uygulanan silymarinin artan AST, ALT ve ALP plazma enzim aktivitelerini azalttığı ortaya konulmuştur. Benzer şekilde yapmış olduğumuz çalışmamızda da MET grubuna kıyasla MET+SMT grubunda serum AST, ALP ve ALT enzim aktivitelerinin istatistiksel olarak azaldığı ( $P<0.05$ ) tespit edilmiştir. Parasetamol'ün ve Methomyl'in neden olduğu hepatotoksik etkiye karşı, silymarinin hepatosit zarlarının yapısal bütünlüğünü ve fonksiyonları koruyarak enzim aktivitelerini düzenleyerek hepatoprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir.

Methomyl gibi karbamat bileşik türevleri, sıçan dokularında serbest radikallerin oluşmasına neden olarak oksidatif stresi ortaya çıkarır ve açığa çıkan bu serbest radikaller, antioksidanların tüketilmesini veya serbest oksijen radikalleri yakalayan enzim sisteminde değişiklikleri uyarak pestisitlerin toksisitesinde önemli bir rol oynar. Serbest Oksijen Radikalleri, normal hücrel metabolizmanın bir sonucu olarak canlı organizmalar tarafından üretilir (Birben ve ark 2012). Aşırı miktarda üretilen ROS, lipitler, proteinler, nükleik asitler ve diğer biyomoleküllerle reaksiyona girerek yapılarını ve işlevlerini değiştirebilirler (Rao ve Balachandran 2002). Serbest oksijen radikalleri Hidrojen peroksit, hipokloröz asit ve ozon gibi radikal olmayan ve Süperoksit,  $\bullet\text{OH}$  ve peroksil gibi radikal olan türlerden oluşurlar. Süperoksit, SOD katalizörlüğünde  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'ye dönüştürülür (Buettner 2011). SOD, oksijen metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korur (El-Khawaga 2005, Mansour ve ark 2009). Çalışmamızda Methomyl'in karaciğerde SOD aktivitesini önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Manawadi and Kaliwal (2010) yaptıkları çalışmada Methomyl'in fare karaciğer dokusu üzerine etkilerini ve etki sürelerini incelemişlerdir. Farelere canlı ağırlığa 2, 3 ve 4 mg/kg/gün Methomyl 30 gün boyunca etkili doz olan 4 mg/kg/gün methomyl ise 5, 10 ve 20 günlük periyotlarda uygulanmıştır. Sonuç olarak SOD düzeylerinin önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır. Toksikasyonla ilişkili olarak oksidatif strese karşı savunmada SOD enzim aktivitesinde beklenen artışın olmaması test öncesi alınan numunelerde SOD aktivitesinin tükenmiş olmasından ileri gelmiş olabilir. Yapmış olduğunuz çalışmada ise KONT grubu ile kıyaslandığında tüm haftalarda Methomyl'in karaciğerde SOD aktivitesinin önemli düzeyde arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda MET

grubuna göre tüm haftalarda MET+SMT grubunda SOD enzim aktivitesinde önemli düzeyde azalma saptanmıştır. Deneme boyunca Methomyl grubunda SOD enzim aktivitesindeki anlamlı artışın karaciğer dokusunda detoksifikasyon sırasında oksidatif hasarın azaltılması kaynaklı olduğu yönünde yorumlanmıştır. Methomyl verilen broilerlerde karaciğerde SOD enzim aktivitesindeki artışın benzeri bir durum CCl<sub>4</sub> enjekte edilen ratların kalp dokusunda tespit edilmiştir (Szymonik-Lesiuk ve ark 2003). Çalışmamızda MET+SMT grubunda saptanan SOD enzim aktivitesinde azalma ise *Silybum marianum* bitkisinin ihtiva ettiği biyoaktif maddelerin serbest oksijen radikalleri ile etkileşimi sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Silymarin ve likopenin farelerde lipid peroksidasyon üzerine antioksidan enzimlerin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada likopen ve silymarin oral yolla verilmiştir. KONT grubuna kıyasla SMT grubunda *Silybum marianum* Tohumu Tozu antioksidan özellik göstermiş ve SOD enzim aktivitesini istatistiksel olarak düşük bulmuşlardır (Süloğlu ve ark 2014). Sonuç olarak bizim yaptığımız çalışmada da SOD enzim aktivitesinin istatistiksel olarak düşük çıkması Süloğlu ve ark (2014) nın çalışması uyumlu bulunmuştur.

Silymarin, CAT, SOD ve GPx gibi antioksidan enzimlerin üretilmesini tetikler (Kocaman ve Dabak 2015). Silymarin ve silibin metabolizmada etkilerini farklı yollarla gösterirler. Antioksidan olarak serbest oksijen radikallerini süpürerek ve glutatyonun hücre içi miktarını düzenleyerek; hücre zarı geçirgenliğini kontrol altında tutarak ve hücre zarı stabilizatörü olarak çalışarak hepatositler için toksik olan maddelerin geçişini engelleyerek; ribozomal RNA sentezini artırarak karaciğer rejenerasyonunu uyararak ve stellate hücrelerinin miyofibroblastlara dönüşümünü durdurarak siroza neden olan kollajen fibrillerin birikmesine engel olarak etki ederler (Fraschini ve ark 2002). GPx, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi suya parçalayan önemli bir hücre içi enzimdir ve lipit peroksidleri esas olarak mitokondride ve bazen de sitozolde karşılık gelen alkollere dönüştürür (Ighodaro ve Akinloye 2018). ROS ve hidroperoksidlerin detoksifikasyonu, GSH'ın GPx tarafından GSSG'ye oksidasyonunu ifade eder ve daha sonra GSSG, pentoz fosfat yolu tarafından geri dönüştürülen NADPH bağlantılı Glutatyon Redüktaz tarafından GSH'ye indirgenir (Zhang ve ark 2004). Djefal ve ark (2015) çalışmalarında Methomyl'in neden olduğu toksikasyon ile gelişen oksidatif stres ve hücre hasar sonucu karaciğer ve böbrek dokularında antioksidan sistemin bozulduğunu, lipid peroksidasyonunda ve GPx enzim aktivitesinde artış olduğunu

ifade etmişlerdir. Benzer şekilde yapmış olduğumuz çalışmada da KONT grubuna göre MET grubunda artmış lipid peroksidasyonla ilişkili MDA seviyesinde ve GPx enzim aktivitesinde artış saptanmıştır. SMT serbest radikalleri süpürerek oksidatif stresin azalmasında pozitif etki göstermiştir.

Silymarin lipid peroksidasyonu azaltarak ve glutatyonun tükenmesini engelleyerek hücre ölümlerini azaltıp antioksidan bir ajan olarak etki gösterdiği düşünülmektedir (Miguez ve ark 1994). Lipit peroksidasyonu (LPO), çoklu doymamış yağ asitleri ve ROS arasında lipit peroksitler ve hidrokarbon polimerleri veren bir zincirleme reaksiyondur (Mansour ve ark 2017). Çoklu doymamış yağ asitlerinin ve ilgili esterlerin peroksidasyonu, son ürün olarak MDA üretir. Bu nedenle MDA, LPO'nun bir biyobelirteci işlevi görür (Debnath ve Mandal 2000). Lipid peroksidasyonu, geniş bir alanda olup karaciğerde ve periferik dokularda hücre zarlarının dejenerasyonuna bağlı olarak lipoprotein metabolizması bozukluklarının oluşmasına neden olur. Mansour ve ark (2015), Methomyl verilen sıçanlarda MDA seviyesindeki artışın LPO düzeyinde bir artışa neden olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda Methomyl'in karaciğer dokusunda MDA seviyesini arttırdığı belirlenmiştir. Debnath ve Mandal (2000) ile Mansour ve ark (2015) tarafından yapılan her iki çalışmada da Methomyl toksikasyonundan sonra hepatosit hücre zarlarında bozulmalar meydana geldiğinden lipid peroksidasyonu sonucu MDA seviyesinde artış olduğu rapor edilmiştir. Yaptığımız çalışmada MET grubuna göre MET+SMT grubunda rasyona ilave edilen *Silybum marianum* tohumu tozunun antioksidan özellik göstererek MDA seviyesinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır.

Silymarinin lipid peroksidasyonu azaltarak ve glutatyonun tükenmesini engelleyerek hücre ölümlerini azalttığı ve antioksidan bir ajan olarak etki gösterdiği bildirilmektedir (Miguez ve ark 1994). Erkek farelerde yüksek doz isotretinoin'in (A vitamini türevi) uzun süre kullanımı sıklıkla karaciğer ve böbrek dokusunda bozukluklara neden olmaktadır. Oluşturulan kalp dokusu hasarına karşı terapötik olarak silymarin uygulamasının histopatolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisinin incelendiği bir çalışmada (Kumaş ve ark 2016) serum SOD ve GPx enzim aktivitelerinin; plazma MDA ve eritrosit MDA seviyelerinin KONT grubuna göre isotretinoin ve isotretinoin+silymarin grubunda artmış olduğu saptanmıştır. İso-tretinoin uygulaması ile artan MDA seviyesi silymarin verilmesiyle düşmüştür. Benzer sonuçlar bizim çalışmamızda da bulunmuştur. Çalışmamızda MET grubuna

kıyasla MET+SMT grubunda, MDA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu fark edilmiştir ( $P<0.05$ ). Çalışmamızda hepatositlerde Methomyl'in neden olduğu oksidatif hasara karşı, Silymarin antioksidan sistemi düzenleyerek, lipid peroksidasyonu önlediği düşünülmektedir.

Djeffal ve ark (2015) Methomyl ile muamele edilen sıçanlarda, KONT grubu sıçanlarına göre önemli ölçüde daha yüksek üre ve kreatinin seviyeleri tespit etmişlerdir. Yine yapılan diğer bir çalışmada Sakr ve ark (2018), Methomyl uygulaması sonucu, kreatinin seviyesinde anlamlı ( $p < 0.001$ ) artış belirlemiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada da kreatinin seviyesinin KONT grubuna göre MET grubunda uygulamaya bağlı olarak yaklaşık 5 kat artmış olması Djeffal ve ark (2015)'nin çalışması ile uyumlu bulunmuştur. MET+SMT grubunda ise kreatinin seviyesinde azalma olması silymarinin kas yıkımında azalmayı sağlamış olabileceğini düşündürmüştür, teyit amacıyla buna özel bir çalışma yapılmasının faydalı olacağı sonucuna varılmıştır.

Böbrekler, yüksek kan hacmi ve çözünen maddelerin konsantre edilmesiyle birlikte çevresel kirlenmeler tarafından toksik saldırıya karşı duyarlıdır. Deneysel olarak rasyona thiram ve klorpirifos ilave edilen deneysel çalışmalarda böbrek tübül epitel hücresinde dejenerasyon ve nekroz görülmüştür (Subapriya ve ark 2007b, Krishnakumar ve Visvanathan 2014). MET ile deney hayvanlarında yapılan diğer çalışmalarda, böbreğin tubulus epitel hücrelerinde dejeneratif değişiklik, intertübuler alanda fokal yangısal hücre infiltrasyonu ve konjesyon belirlenmiştir (El-Demerdash ve ark 2013, Mansour ve ark 2015, Aslanturk ve Kalender 2021). Çalışmamızda Methomyl toksikasyonuna maruz kalan broilerlerin böbrek dokusunda tubul epitelinde dejenerasyon ve nekroz, Bowman bazal membranında kalınlaşma, intertübuler alanda kanama ve yangısal hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. Bu histopatolojik bulgular Methomyl'in broilerlerin böbrek dokusunda nefrotoksik etki gösterdiği bilgisini desteklemektedir. Cecen ve ark (2011)'nin Doksorubisin ile toksikasyon yapılan hayvanlarda böbrek dokusunun histopatolojik incelemesinde belirgin tübül dejenerasyon ve nekroz dahil önemli renal lezyonlar gözlenmiş ve Silymarin tedavisinin bu histopatolojik bulguları azalttığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmamızda da, MET grubunda, KONT grubuna göre tubulus epitelinde nekroz ve Bowman bazal membranında kalınlaşma artarken, MET+SMT grubunda ise SMT ve KONT grubuna benzer olduğu görülmüştür. Ayrıca MET grubunda intertübuler yangısal hücre

infiltrasyonu ve kanamanın MET-SMT grubuna göre fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular değerlendirildiğinde Methomyl'in nefrotoksik etkisine karşı, Silymarin böbrek dokusunda iyileştirici etki göstermiştir.

Karbamatlı bileşikler, asetilkolinesteraz enziminin geri dönüşümlü karbamilasyonuna neden olarak, beyinde (merkezi sinir sistemi etkisi), parasempatik nöro-efektör kavşaklarda (muskarinik etki) ve otonomik ganglionlarda (nikotinik etki) nöromediatör olan asetilkolinin birikmesine yol açarlar (Shalaby ve ark 2010). Yemlerine thiram eklenen broilerlerde konjesyon ve submeningeal fokal gliosis, serebellumda apoptotik cisimler ve nekroz, Purkinje hücrelerinde nöronal dejenerasyon, meninkslerde konjesyon ve subependimal gliosis tespit edilmiştir (Subapriya ve ark 2007a). Yapılan çalışmamızda, Methomyl ilave edilen MET grubu ve MET+SMT grubunda meninkslerde hiperemi, kanama, perivasküler boşlukta genişleme, yangısal hücre infiltrasyonu ve perinöral ödem belirlenmiştir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu doktora tez çalışmasında Methomyl katılmış yemlerle beslenen broilerlerde oluşabilecek toksik hasarın biyokimyasal ve histopatolojik yöntemlerle ortaya konulması, aynı yemlere *Silybum marianum* Tohumu Tozu ilave edilerek söz konusu toksik hasara karşı koruyucu/tedavi edici etkilerinin yine aynı yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MET'in olumsuz etkilerine karşı SMT'nin canlı ağırlık artışı açısından önemli sonuçlar verdiği görülmüştür.

Çalışmada biyokimyasal veriler değerlendirildiğinde; serum ALP, ALT ve AST enzim aktivite düzeylerinde MET grubuna oranla MET+SMT grubunda daha düşük sonuçlar elde edilmiştir. Kreatinin, Ürik asit ve Total protein değerleri MET+SMT grubunda MET grubuna oranla daha düşük seviyede gözlenmiştir. Benzer şekilde karaciğer dokusundan yapılan oksidatif stres parametrelerinden MDA düzeyi ile SOD ve GPx enzim aktivitelerinin MET grubuna oranla MET+SMT grubunda daha düşük olduğu dikkati çekmiştir.

Histopatolojik değerlendirmelerde ise, Methomyl verilen grupta karaciğerde hiperemi, kanama, hepatositlerde hidropik dejenerasyon, yağlanma, hepatositlerde fokal nekroz, remark kordonlarında dissosiasyon, yangısal hücre infiltrasyonu, safra kanallarında hiperplazi; böbreklerde hiperemi, tubulus epitelinde dejenerasyon ve nekroz, Bowman kapsülü bazal membranında kalınlaşma, intertubuler alanda kanama ve yangısal hücre infiltrasyonu, tubulus bazal membranlarında kalınlaşma ile beyinde meninkslerde hiperemi, kanama, gliozis, nöronlarda dejenerasyon ve nekroz, perivasküler boşlukta genişleme, perivasküler yangısal hücre infiltrasyonu ve perinöral ödem bulguları elde edilmiştir. Bulguların büyük çoğunluğunun şiddetinde zamana bağlı olarak da artış gözlenmiştir. Methomyl verilen grupta, özellikle 4'üncü haftada elde edilen sonuçlara göre karaciğer, böbrek ve beyin dokularında önemli düzeyde hasar meydana gelmiştir. Koruyucu/iyleştirici amaçla verilen *Silybum marianum*'un tüm haftalarda biyokimyasal ve histopatolojik düzeyde hasarları azalttığı gözlemlenmiştir. Methomyl kalıntı ya da kontaminasyonlarına karşı kanatlı rasyonlarına ilave edilebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu amaçla rasyon dozu ile ilgili olarak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca süreye bağlı MET'in kümülatif birikimine karşı SMT'nin yine süreye bağlı koruyucu/iyleştirici etkisinin açığa

kavuşturulması amacıyla daha uzun süreli çalışmaların da bu alana yönelik katkı sağlayacağı değerlendirilmiştir.



## 6. KAYNAKLAR

- Aboushouk AA, Mehana ESE, Oda SS, Hashem MA, El-Karim DRG, 2021. The protective role of thymol against methomyl-induced toxicity in male rats: clinico-biochemical, histopathological and immuno-histochemical studies. *Slovenian Veterinary Research*, 58, 209-21.
- Aggarwa M, Naraharisetti SB, Dandapat S, Degen GH, Malik JK, 2008. Perturbations in immune responses induced by concurrent subchronic exposure to arsenic and endosulfan. *Toxicology* 251 (1-3), 51-60.
- Aghazadeh S, Amini R, Yazdanparast R, Ghaffari SH, 2011. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of *Silybum marianum*'un treatment of experimental steatohepatitis. *Experimental and toxicologic pathology*, 63(6), 569-74.
- Akhtar A, Deshmukh A, Raut C, Somkuwar A, Bhagat S, 2012. Prallethrin induced serum biochemical changes in wistar rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 102(2), 160-68.
- Akkaya R, Gürel Y, Koç F, Yiğit Y, Daş YK, Yorulmaz AB, Karakurt İ, 2005. Etlik veteriner kontrol merkez araştırma enstitüsü'ne 2001-2002 yılları arasında gönderilen örneklerde tespit edilen pestisidlerle zehirlenme vakaları, *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, Cilt:16 Sayı:1-2, 37
- Alavanja MC, Bonner MR, 2012. Occupational pesticide exposures and cancer risk: a review. *Journal of toxicology and environmental health, part b*, 15(4), 238-63.
- Alper S, 2010. Türkiye'de bitkisel üretimde girdi kullanımının yarattığı çevresel sorunlar. TÜİK, Uzmanlık Tezi, Samsun.
- Alvarenga RR, Zangeronimo MG, Pereira LJ, Rodrigues PB, Gomide EM, 2011. Lipoprotein metabolism in poultry. *World's Poultry Science Journal*, 67(3), 431-440.
- Amacher D, 2002. A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response. *Human and experimental toxicology*, 21, 253-62.
- Ashour MB, Ahmed OM, Asran A, Ali MA, 2017. Assessment of the preventive effects of *Salvia officinalis* and *Ruta graveolens* ethanolic leaf extracts on chlorpyrifos- and Methomyl-induced renal toxicity and oxidative stress in albino rats. *International journal of prevention and treatment*, 6(2), 34-44.
- Aslanturk A, Kalender Y, 2021. Methomyl-induced nephrotoxicity and protective effect of curcumin in male rats. *Toxicology research*, 10, 1003-1012.
- Audrey S, Beatriz PS, Jean-Louis M, 2012. Biosensors for pesticide detection: new trends. *American Journal of Analytical Chemistry*, 3, 210-32.
- Aydın A, 2002. Tarım ve çevre sorunları. *Alatırım Dergisi*, 1(1), 13-18
- Banerjee B, Seth V, Bhattacharya A, Pasha S, Chakraborty A, 1999. Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free-radical scavengers. *Toxicology letters*, 107(1-3), 33-47.
- Banerjee BD, Seth V, Ahmed RS, 2001. Pesticide-induced oxidative stress: perspective and trends. *Reviews on environmental health*, 16(1), 1-40.
- Bashandy MA, Abdel-Rasheid HG, Gad HK, 2018. possible effect of date palm fruit extract on some biochemical and hematological parameters in rats intoxicated with Methomyl'insecticide. *Al-Azhar Bulletin of Science*, 29(1-C), 35-46.
- Bergs K, Pennings E, Westerink R, 2010. Clinical and Post Mortem Aspects of Methomyl Intoxication, Master's thesis. Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht, The Netherlands.
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O, 2012. Oxidative stress and antioxidant defense. *World allergy organization journal*, 5(1), 9-19.
- Boucaud-Maitre D, Rambourg MO, Sinno-Tellier S, Puskarczyk E, Pineau X, Kammerer M, Bloch J, Langrand J, 2019. Human exposure to banned pesticides reported to the French Poison Control Centers: 2012–2016. *Environmental toxicology and pharmacology*, 69, 51-56.
- Buettner GR, 2011. Superoxide dismutase in redox biology: the roles of superoxide and hydrogen peroxide. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 11(4), 341-46.

- Burton GJ, Jauniaux E, 2011. Oxidative stress. Best Practice, Research Clinical Obstetrics, Gynaecology, 25(3), 287-299.
- Caı CX, Carlos S, Solaimani P, Trivedi BJ, Tran C, Castelinoprabhu S, 2019. Nutritional and dietary interventions for nonalcoholic fatty liver disease. In Dietary Interventions in Liver Disease Academic Press. 357-72.
- Cecen E, Dost T, Culhaci N, Karul A, Ergur B, Birincioglu M, 2011. Protective effects of silymarin against doxorubicin-induced toxicity. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 12(10), 2697-2704.
- Ceylan A, 1994. Tıbbi bitkiler III. Ege Üniv. Ziraat Fak. Yay. No:500. 136-44.
- Chabane K, Khene MHA, Zaida F, Ainouz L, Giaimis J, Mameri S, Baz A, 2022. Subacute and subchronic methomyl exposure induced toxic effects on intestines via oxidative stress in male albino rats: biochemical and histopathological study. Drug and Chemical Toxicology, 45(2), 523-36.
- Chawla Y, Radha NS, Jang KD, Dilawari B, 1998. Portal hemodynamics by duplex Doppler sonography in different grades of cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*, 43, 354-357.
- Cihangir F, 2020. Türkiye’de etlik piliç sektörünün ekonomik durumu ve sorunları. Doctoral dissertation, Bursa Uludag University Turkey.
- Çağlayan C, 2017. Ratlarda Methotrexate kaynaklı karaciğer toksisitesine karşı silymarin ve naringin’in yararlı etkileri. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 12(2), 167-77.
- Çelik AS, Kan Y, 2013. Konya ekolojik şartlarında yetiştirilen meryemana dikenli bitkisinin (*Silybum marianum*) tohum verimi, Silymarin ve sabit yağ bileşenlerinin belirlenmesi. selcuk journal of agriculture and food sciences, 27(1), 24-31.
- Çınar M ve Şahin Y, 2018. Hayvanlarda çevre kirlenici maddelerin oksidatif hasar üzerine etkileri. Türkiye klinikleri, Vet sci pharmacol toxicol-special topics. 4(1), 46-57.
- Çimrin T. 2021. Hatay ilinde etlik piliç yetiştiriciliğinin yapısı sorunları ve çözüm önerileri. Ispec journal of agricultural sciences, 5(1), 183-92.
- Çubukçu B, Meriçli AH, Mat A, Sarıyar G, Sütülpınar N, Meriçli F, 2002. İ.Ü. eczacılık fakültesi farmakognozi anabilim dalı, fitoterapi yardımcı ders kitabı.
- Debnath D, Mandal TK, 2000. Study of quinalphos (an environmental oestrogenic insecticide) formulation (Ekalux 25 EC)-induced damage of the testicular tissues and antioxidant defence systems in Sprague-Dawley albino rats. Journal of Applied Toxicology: An International Journal, 20(3), 197-04.
- Delen N, 2008. Fungisitler. Nobel Yayın No: 1360, Ankara.
- Delen N, Durmuşoğlu E, Güncan A, Güngör N, Turgut C, Burçak A, 2005. Türkiye’de pestisit kullanımı, kalıntı ve organizmalarda duyarlılık azalışı sorunları. Türkiye Ziraat Mühendisliği, 6, 3-7.
- Demirulus H, Aydın A, 1995. Tavuk Etinin Bileşimi ve İnsan Beslenmesindeki Önemi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Ziraat Fakültesi Dergisi, 5(2), 105-11.
- Ding TM, Tian SJ, Zhang ZX, Gu DZ, Chen Y, Shi YH, Sun ZP, 2001. Determination of active component in silymarin by RP-LC and LC/MS. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 26(1), 155-61.
- Djeffal A, Messarah M, Boumendjel A, Kadeche L, Feki AE, 2015. Protective effects of vitamin C and selenium supplementation on Methomyl-induced tissue oxidative stress in adult rats. Toxicology and industrial health, 31(1), 31-43.
- Doğan M, 2013. Türkiye’de uygulanan nüfus politikalarına genel bakış. Marmara Coğrafya Dergisi 23 (2011): 293-07.
- Drea AA, Naman SN, Jaffer BR 2012. Theoretical degradation study of Methomyl. Journal of Applicable Chemistry 1(1), 126-37.
- Durmuşoğlu E, Tiryaki O, Canhilal R, 2010. Türkiye’de pestisit kullanımı, kalıntı ve dayanıklılık sorunları. Türkiye Ziraat Mühendisliği 7. Teknik Kongresi, 11-15 Ocak, Ankara. Bildiriler Kitabı 2, 589- 07.

- El-Demerdash F, Attia AA, Elmazoudy RH, 2012. Biochemical and histopathological changes induced by different time intervals of Methomyl treatment in mice liver. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 47(12), 1948-1954.
- El-Demerdash F, Dewar Y, ElMazoudy RH, Attia AA, 2013. Kidney antioxidant status, biochemical parameters and histopathological changes induced by Methomyl in CD-1 mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(6), 897-01.
- El-Hefny D, Abdallah I, Helmy R, Mahmoud H, 2019. Dissipation of Methomyl residues in tomato fruits, soil and water using lc-ms/ms. *Journal of Plant Protection Research*, 355-61.
- El-Khawaga O, 2005. Role of selenium on antioxidant capacity in Methomyl-treated mice. *Journal of physiology and biochemistry*, 61(4), 501-06.
- El-Razek F, 2010. Protective effect of grape seeds oil (*Vitis vinifera*) on Methomyl induced liver damage in albino rats. *Veterinary Medical Journal Giza*, 58(3), 293-15.
- El-Saied YE, Mostafa ME, Refaat M, El-Senduny FF, Alsharif FM, El-Khawaga OY, 2021. The hepatoprotective role of balanites aegyptiaca extract and its nano-formulation against Methomyl-induced toxicity and oxidative stress in mice via overexpression of nrf2. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 8(3), 263-74.
- El-sheikh ES, Mahrose K, İsmail I, 2015. Dietary exposure effect of sublethal doses of Methomyl on growth performance and biochemical changes in rabbits and the protective role of vitamin e plus selenium. *Egyptian journal of rabbit science*, 25(1), 59-81.
- Eren HB, Sevgi Ş, 2020. Meryemana dikenini bitkisinin kullanımının eczacılık ve tıp tarihi açısından incelenmesi. *Mersin üniversitesi tıp fakültesi lokman hekim tıp tarihi ve folklorik tıp dergisi*, 10(1), 23-27.
- Erişim 1: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/> Methomyl Erişim tarihi: 13.06.2021
- Erişim 2: EPA RED FACTS (<https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/0028fact.pdf>) Erişim tarihi: 17.11.2020
- Erişim 3: <http://tr.cropprotection.net/insecticide/methomyl.html> 19.06.2023
- Erişim 4: <https://www.tarimorman.gov.tr/Konular/Bitki-Sagligi-Hizmetleri/Bitki-Koruma-Urunleri-Ve-Makinalari/Bitki-Koruma-Urunleri> Erişim tarihi:24.07.2023
- Ezeji EU, Udebuani AC, Okereke J, AnyadohNwadike S, Onwurah IN, Obasi K, 2016. Effect of dichlorvos on reproductive performance of layinghens. *Academic Journals* 8(4):34- 7.
- Farre M, Fernandez J, Paez M, Granada L, Barba L, Gutierrez H, Barcelo D, 2002. Analysis and toxicity of Methomyl and ametryn after biodegradation. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 373(8), 704-09.
- Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K, 1998. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the Therapy of liver disease. *The American Journal of Gastroenterology* 93, 139-43.
- Fraschini F, Demartini G, Esposti D, 2002. Pharmacology of silymarin. *Clinical drug investigation*, 22(1), 51-65
- Garg DP, Bhalla P, Kiran R, Bansal A, Dhawan D, 2009. Vitamin E-mediated protection on Methomyl-induced alterations in rat liver. *Toxicological and Environmental Chemistry*, 91(4), 685-98.
- Gür FM, Aktaş İ, 2022. Silymarin protects kidneys from paclitaxel-induced nephrotoxicity. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 10(3), 452-58.
- Haber F, Weiss J, 1934. The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A-Mathematical and Physical Sciences*, 147(861), 332-351.
- Ighodaro O, Akinloye O, 2018. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54(4), 287-93.
- IPCS International Programme On Chemical Safety (2020). <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc178.htm> Erişim tarihi: 25.12.2020

- Kaminski RM, Blaszczyk P, Dekundy A, Parada-Turska J, Calderazzo L, Cavalheiro EA, Turski WA, 2007. Lithium– Methomyl induced seizures in rats: A new model of status epilepticus? *Toxicology and applied pharmacology*, 219(2), 122-27.
- Kaymak, S. (2015). Pestisit sektöründe araştırma ve geliştirme. *Meyve bilimi*, 2(1), 27-34.
- Kazemifar AM, Hajaghamohammadi AA, Samimi R, Alavi Z, Abbasi E, Asl MN, 2012. Hepatoprotective property of oral silymarin is comparable to n-acetyl cysteine in acetaminophen poisoning. *Gastroenterology research*, 5(5), 190.
- Kidd H, James DR, 1991. *The agrochemicals handbook*, 3rd edn. Royal Society of Chemistry Information Services, Cambridge, England
- Knight JA, 1998. Free radicals: their history and current status in aging and disease. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 28(6), 331-46.
- Kocaman N, Dabak Ö, 2015. Hepatoprotektif bir ajan: silymarin. *Fırat tıp dergisi*, 20(3), 128-32.
- Kocasarı Ş, Erdemli Köse SB, Garlı S, 2021. Hayvanlarda İlaç ve Toksik Maddelere Bağlı Olarak Oluşan Oksidatif Stresin Sindirim ve Solunum Sistemi Toksisitesindeki Rolü. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 85-96.
- Křen V, Walterová D, 2005. Silybin and silymarin- new effects and applications. *Biomedical Papers*, 149, 1: 29-41.
- Krishnakumar T, Visvanathan R, 2014. Acrylamide in food products: a review. *Journal of Food Processing and Technology*, 5(7).
- Kumar A, Thakur A, Sharma V, Koundal S, 2019. Pesticide residues in animal feed: Status, Safety, and Scope. *J. Anim. Feed Sci. Technol*, 7, 73-80.
- Kumaş M, Eşrefoğlu M, Özer ÖF, 2016. Farelerde yüksek doz isotretinoin uygulamasının yol açtığı kalp dokusu hasarına karşı silymarinin olası etkilerinin araştırılması. *Bezmialem Science*, 2, 43-50.
- Kurutaş EB, KILINÇ M, 2003. Pestisitlerin biyolojik sistemler üzerine etkisi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 12(3).
- Leeuwenburgh C, Hansen PA, Holloszy JO, Heinecke JW, 1999. Hydroxyl radical generation during exercise increases mitochondrial protein oxidation and levels of urinary dityrosine. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(1-2), 186-92.
- Lin Z, Zhang W, Pang S, Huang Y, Mishra S, Bhatt P, Chen S, 2020. Current approaches to and future perspectives on Methomyl degradation in contaminated soil/water environments. *Molecules*, 25(3), 738.
- Luna LG (1968): *Manual of histologic staining Methods of the armed forces institute of pathology*, 3rd edn. McGraw- Hill, New York.
- Lushchak VI, Matviishyn TM, Husak VV, Storey JM, Storey KB, 2018. Pesticide toxicity: a mechanistic approach. *EXCLI journal*, 17, 1101.
- Makrides C, Koukouvas M, Achillews G, Tsikkos S, Vounou E, Symeonides M, Christodoulides P, Ioannides M, 2005. Methomyl-induced severe acute pancreatitis: possible etiological association. *JOP*, 6(2), 166-71.
- Manawadi S, Kaliwal B, 2010. Methomyl induced alteration in mice hepatic-oxidative status. *International Journal of Biotechnology Applications*, 2(2), 11-19.
- Mansour SA, Abbassy MA, Shaldam HA, 2017. Zinc ameliorate oxidative stress and hormonal disturbance induced by Methomyl, abamectin, and their mixture in male rats. *Toxics*, 5(4), 37.
- Mansour SA, Ali AR, Mohamd RI, 2018. Ameliorating effect of green tea, sage, and their mixture against Methomyl-induced physiological, biochemical, and histopathological alterations in male rats. *Egyptian Pharmaceutical Journal*, 17(3), 223.
- Mansour SA, Mohamed RI, Ali AR, 2015. Which exposure period to selenium is more protective against hepato-renal toxicity of Methomyl in male rats. *J Biochem Int*, 2, 105-18.

- Mansour SA, Mossa, ATH, Heikal TM, 2009. Effects of Methomyl on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat erythrocytes: in vitro studies. *Toxicology and industrial health*, 25(8), 557-63.
- Meyerholz DK, Tintle NL, Beck AP, 2019. Common pitfalls in analysis of tissue scores. *Veterinary pathology*, 56(1), 39-42.
- Miguez MP, Anundi I, Sainz-Pardo LA, 1994. Hepatoprotective mechanism of silymarin: no evidence for involvement of cytochrome P450 2E1. *Chem Biol Interact* 91: 51-63.
- Mittler R, 2002. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. *Trends in Plant Science*, 7(9), 405-410.
- Muriel P, Mourelle M, 1990. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCl<sub>4</sub> liver damage. *J Appl Toxicol* 10, 275-79
- Muruz H, 2016. Hayvan yemlerinde pestisit kalıntılarının önemi ve Kontrolü. *Türkiye klinikleri veterinary sciences-pharmacology and toxicology-special topics*, 2(2), 82-88
- Nag SK, Raikwar MK, 2011. Persistent organochlorine pesticide residues in animal feed. *Environmental monitoring and assessment*, 174(1), 327-35.
- Nusair SD, Ananbeh M, Zayed A, Ahmad MI, Qinna NA, 2022. Postmortem sampling time effect on toxicity biomarkers in rats exposed to an acute lethal Methomyl dose. *Toxicology Reports*, 9, 1674-1680.
- Özdemir Ö, Ateş MB, Ortatlatlı M, Terzi F, Tülay A, Hatipoğlu F, Ciftci MK, 2019. Dog massacre with pesticide for theft: methomyl poisoning. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25
- Pharmacopoeia EU, 2002. Published by the Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe (EDQM).
- Post-White J, Ladas EJ, Kelly KM, 2007. Advances in the use of milk thistle (*Silybum marianum*). *Integr Cancer Ther*, 6, 2, 104-09.
- Pribilincova J, Marettova E, Kosutoka J, Marettova M, 1996. The effect mercury on reproductive performance of layerhens. *Acta Vet Hung* 44, 377-87.
- Radad K, Mostafa A, Youssef M, 2009. Neuropathologic effects of methomyl on sprague-dawely rats. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 55(123), 1-11.
- Rao A, Balachandran B, 2002. Role of oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative diseases. *Nutritional neuroscience*, 5, 291-09.
- Sakr S, Hassanien H, Bester MJ, Arbi S, Sobhy A, El Negriss H, Steenkamp V, 2018. Beneficial effects of folic acid on the kidneys and testes of adult albino rats after exposure to Methomyl. *Toxicology research*, 7(3), 480-91.
- Sánchez-Sampedro A, Kim, HK, Choi YH, Verpoorte, R, Corchete P, 2007. MET abolic alterations in elicitor treated *Silybum marianum* suspension cultures monitored by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Biotechnology*, 130(2), 133-42.
- Satish GP, Ashokrao DM, Arun SK, 2017. Microbial degradation of pesticide: a review. *African journal of microbiology research*, 11(24), 992-1012.
- Scoy ARV, Yue M, Deng X, Tjeerdema RS, 2013. Environmental fate and toxicology of Methomyl. *Reviews of environmental contamination and toxicology*, 222, 93-109.
- Shafi M, Kamil SA, Mir MS, Darzi MM, Bhat AS, Shah SA, Baba OK, 2017. Gross and histopathological study of ziram induced subchronic toxicity in broiler chickens. *Nature Environment and Pollution Technology*, 16(3), 821.
- Shalaby MA, El Zorba HY, Ziada RM, 2010. Reproductive toxicity of Methomyl insecticide in male rats and protective effect of folic acid. *Food and chemical toxicology*, 48(11), 3221-3226.
- Sharpe MA, Robb SJ, Clark JB, 2003. Nitric oxide and Fenton/Haber-Weiss chemistry: nitric oxide is a potent antioxidant at physiological concentrations. *Journal of neurochemistry*, 87(2), 386-94.
- Silberman J, Taylor A, 2018. Carbamate toxicity.

- Subapriya S, Vairamuthu S, Manohar BM, Balachandran C, 2007a. Growth performance studies in thiram toxicosis in broiler chicken. *Int J Poult Sci*, 6, 248-50.
- Subapriya S, Vairamuthu S, Manohar BM, Balachandran C, 2007b. Pathomorphological changes in thiram toxicosis in broiler chicken. *International Journal of Poultry Science*, 6(4), 251-54.
- Summer CL, Giesy JP, Bursian SJ, Render JA, Kubiak TJ, Jones PD, Verbrugge DA, Aulerich RJ, 1996. Effects induced by feeding organochlorine-contaminated carp from Saginaw Bay, Lake Huron, to laying White Leghorn hens. I. Effects on health of adult hens, egg production, and fertility. *J Toxicol Environ Health*. Nov 49(4), 389-07.
- Süloğlu AK, Girgin G, Selmanoğlu G, Balcı S, Baydar T, 2014. Possible effects of lycopene and silymarin on rat liver functions and oxidative stress markers. *Turkish Journal of Biochemistry/Türk Biyokimya Dergisi*, 39(3).
- Szymonik-Lesiuk S, Czechowska G, Stryjecka-Zimmer M, Słomka M, Małdro A, Celiński K, Wielosz M, 2003. Catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase activities in various rat tissues after carbon tetrachloride intoxication. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 10, 309-15.
- Terzi F, Ciftci, MK, 2022. Protective effect of silymarin on tacrolimus-induced kidney and liver toxicity. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 22, 331.
- Tiryaki O, Canhilal R, Horuz S, 2010. Tarım ilaçları kullanımı ve riskleri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 26(2), 154-69
- Toyokuni S, 1999. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathology international*, 49(2), 91-102.
- Tsatsakis A, Tsakalof A, Michalodimitrakis E, 1996. The analysis of Methomyl, a carbamate pesticide, in post-mortem samples. *Science and Justice*, 36(1), 41-45.
- Turabi MS, 2007. Bitki Koruma Ürünlerinin Ruhsatlandırılması. *Tarım İlaçları Kongre ve Sergisi, TMMOB Ziraat Müh. Odası ve Kimya Müh. Odası, Bildiriler Kitabı*.
- Uğurlu Karaağaç S, Konaş M, 2012. *Helicoverpa armigera* (Hübner) (Lepidoptera: Noctuidae)'nın hassas popülasyonu üzerinde topikal biyoanaliz yöntemiyle on iki insektisit için lethal doz (LD50) değerlerinin belirlenmesi. *Plant Protection Bulletin*, 52(3), 289-298.
- Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González Á, Esquivel-Soto J, Esquivel-Chirino C, González-Rubio MGL, Gayosso-de-Lucio JA, Morales-González JA, 2014. Hepatoprotective effect of silymarin. *World Journal of Hepatology*, 6(3), 144-49.
- Veltmann JR, Linton SS, 1986. Influence of dietary tetramethyl thiuram disulfide (a fungicide) on growth and incidence of tibial dyschondroplasia in single comb White Leghorn chicks. *Poultry Science*, 65(6), 1205-1207.
- Wang Z, Xu Y, Xu M, Lin Y, Yang S, Wen C, Wang X, Chen C, 2016. Effect on CYP450 isoforms activity of rats after acute Methomyl poisoning. *Int J Clin Exp Med*, 9(3), 6490-6496.
- Zaker-Esteghamati H, Seidavi AR, Bouyeh M, 2020. A review on the effect of *Silybum marianum* and its derivatives on broilers under healthy and aflatoxicosis conditions: Part 1: Performance, carcass and meat characteristics, and intestinal microflora. *World's Poultry Science Journal*, 76(2), 318-27.
- Zhang J, Shen H, Wang X, Wu J, Xue Y, 2004. Effects of chronic exposure of 2, 4-dichlorophenol on the antioxidant system in liver of freshwater fish *Carassius auratus*. *Chemosphere*, 55(2), 167-74.

## 8.TURNİTİN RAPORU

# Yemlerine Methomyl ve Silybum Marianum İlave Edilmiş Broilerlerde Patolojik ve Biyokimyasal İncelemeler

*Yazar* Bahadır Kılınç

---

**Gönderim Tarihi:** 04-Tem-2023 03:26PM (UTC+0300)

**Gönderim Numarası:** 2126407613

**Dosya adı:** 02\_07\_2023\_Bahad\_r\_Tez.pdf (3.02M)

**Kelime sayısı:** 27379

**Karakter sayısı:** 152235

## Yemlerine Methomyl ve Silybum Marianum İlave Edilmiş Broilerlerde Patolojik ve Biyokimyasal İncelemeler

### ORJİNALLİK RAPORU

%8

BENZERLİK ENDEKSİ

%7

İNTERNET KAYNAKLARI

%3

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

[acikbilim.yok.gov.tr](http://acikbilim.yok.gov.tr)  
İnternet Kaynağı

%3

2

[dergipark.org.tr](http://dergipark.org.tr)  
İnternet Kaynağı

%1

3

[www5.tbmm.gov.tr](http://www5.tbmm.gov.tr)  
İnternet Kaynağı

<%1

4

[dergipark.ulakbim.gov.tr](http://dergipark.ulakbim.gov.tr)  
İnternet Kaynağı

<%1

5

[www.researchgate.net](http://www.researchgate.net)  
İnternet Kaynağı

<%1

6

[9lib.net](http://9lib.net)  
İnternet Kaynağı

<%1

7

[docplayer.biz.tr](http://docplayer.biz.tr)  
İnternet Kaynağı

<%1

8

TUFAN TEMİZ, Semiha, GÜLEÇ, Gülcan and KAPTANOĞLU, Cem. "Depresif duygu durum ile giden uyum bozukluğunun klinik açıdan major depresif bozukluk ile karşılaştırılması",

<%1