

Kadavra Tespitinde Kullanılan Formaldehitin Sıçan Karaciğerinde Oluşturduğu Hasar ve Buna Omega-3 Yağ Asitlerinin Etkisi

İsmail ZARARSIZ¹, Mustafa SARSILMAZ^{a,1}, Mehmet Fatih SÖNMEZ², Evren KÖSE¹, Hacı Ramazan YILMAZ³, Enver OZAN²

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı,

² Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

³ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi-Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ISPARTA

ÖZET

Amaç: Formaldehitin karaciğer dokusu üzerine olan toksik etkileri ve bu toksik etkilere karşı omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi araştırıldı.
Gereç ve Yöntem: 21 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan üç gruba ayrıldı. Grup I'deki sıçanlar kontrol olarak kullanıldı. Grup II'deki sıçanlara gün aşırı olarak formaldehit enjekte edildi. Grup III'deki sıçanlara ise, formaldehit enjeksiyonu ile birlikte günlük olarak omega-3 yağ asiti verildi. 14 günlük deney süresi sonunda bütün sıçanlar dekapite edildi. Hayvanlardan alınan karaciğer doku örnekleri rutin histolojik prosedürlerden geçirilerek ışık mikroskopunda incelendi. Ayrıca doku örneklerinde glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), malondialdehit (MDA) ve ksantin oksidaz (XO) enzim aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi.
Bulgular: Formaldehit uygulanan sıçanlarda GSH-Px, SOD, CAT, XO ve MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğu tespit edildi. Bu grubun ışık mikroskopik incelemesinde, portal alan ve vena centralis etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu ayırt edildi. Ayrıca genişlemiş sinuzoidlerin kanla dolu olduğu gözlemlendi. Hepatositlerin hiperkromatik çekirdekli oldukları ve sitoplazmalarında vakuolizasyon olduğu tespit edildi. Formaldehit maruziyeti ile birlikte omega-3 yağ asiti verilen sıçanlarda ise, formaldehit maruziyetinin neden olduğu histolojik değişikliklerin azaldığı görüldü. Ayrıca SOD, CAT, GSH-Px, XO ve MDA düzeylerinde azaldığı tespit edildi.
Sonuç: Sıçanlarda formaldehit maruziyeti sonucu karaciğer dokusunda oksidatif hasarın oluştuğu ve bu hasarın omega-3 yağ asitleri uygulaması ile azaldığı tespit edildi. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Formaldehit, karaciğer, omega-3 yağ asiti, sıçan

ABSTRACT

Damage in Rat Liver by Administration of Formaldehyde that Using Fixation of Cadaver and the Effects of Omega-3 Fatty Acids on This Damage

Objectives: The toxic effects of formaldehyde on liver and protective effects of omega-3 fatty acids against these toxic effects were investigated.
Materials and Methods: 21 adult male Wistar rats were divided into three groups. Rats in group I were used as control. Rats in group II were injected with formaldehyde every other day. Rats in group III daily received omega-3 fatty acids with injection of formaldehyde. At the end of 14-days experimental period, all rats were killed by decapitation. The liver tissue specimens which were taken from the rats were examined in light microscope with passing on the routine histological procedures. The activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), xanthine oxidase (XO) and malondialdehyde (MDA) were determined in the liver specimens by using spectrophotometric methods.
Results: In rats whom formaldehyde was given a statistically significant increase in the levels of SOD, CAT, GSH-Px, XO and MDA was determined when compared to control group. In the light microscopic examination of this group, mononuclear cell infiltration on portal area and around central vein was determined. There were hyperchromatic nucleus and stoplasmic vacuolization in hepatocytes. It was seen that the histological variances which caused by formaldehyde exposure in rats were decreased whom received omega-3 fatty acids. A decrease of SOD, CAT, GSH-Px, XO, MDA levels were determined.

Conclusion: It was determined that damage occurred in liver tissue of rats exposed to formaldehyde and this damage was reduced by omega-3 fatty acids. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Formaldehyde, liver, omega-3 fatty acids, rat

Formaldehit (FA) keskin kokulu, renksiz, suda çok iyi çözünebilen iritan bir gazdır. FA (CH₂O) nonenzimatik yolla protein, nükleik asitler, doymamış yağ asitleri ile güçlü bir şekilde birleşme eğilimindedir. Bu birleşme proteinlerde denatürasyon oluşturarak sitotoksiste, iltihabi reaksiyon, nekroz, allerji ve mutajenik etkinin görülmesine neden olmak-

tadır. Canlılığın kaybetmiş dokularda tespit fonksiyonu ve antimikrobiyal aktivite gösterir (1, 2, 3).

Tıp alanında FA'nın kullanımı laboratuvarlarda yoğunlaşmaktadır. Anatomide kadavranın tespiti ve bozulmadan uzun süre saklanması, histoloji ve patoloji laboratuvarlarında dokuların fiksasyon aşamasında

^a Yazışma Adresi: Dr. Mustafa Sarsılmaz, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0424 2370000 e-mail: msarsilmaz@firat.edu.tr

kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde kaplamaların yapısında, klinikte inatçı sistit tedavisinde ve bazı ilaçlarda da koruyucu madde olarak FA'dan faydalanılmaktadır. Ayrıca hemodiyaliz ünitesinde kullanılan solüsyonlar da formalin içermektedir (4, 5, 6, 7).

FA vücuda alındıktan sonra karaciğerde ve eritrositlerde formaldehit dehidrogenaz enzimi (FDH) katalizöründe formik aside metabolize olmaktadır. Dolayısıyla dışardan alınan FA'nın karaciğer metabolizmasını etkilemesi kaçınılmazdır. FDH enzimi bu reaksiyonu gerçekleştirirken kofaktör olarak glutatyon ihtiyacı duyar. Normal bir metabolit olan FA, hücrelerde değişik seviyelerde bulunur ama vücutta depo edilmez. Vücuttan atılımı ya formik asite dönüşerek idrar ve feçes yoluyla, yada karbondioksite okside olarak solunum yoluyla gerçekleşir (8, 9).

Dokozaheksanoik asit (DHA, 22: 6n-3), eikozapentaenoik asit (EPA, 20: 5n-3) ve α -linolenik asit (ALA, 18: 3n-3) omega-3 (n-3) yağ asitleri olarak bilinirler. n-3 yağ asitleri balık yağında bol miktarda bulunur. DHA ve EPA uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) üyelerindedir. Mutlaka diyetin içinde PUFA bulunmalıdır. PUFA içinde de ideal olarak n3/n6 oranı yaklaşık 1/4 olmalıdır. Özellikle soya yağı ve keten tohumunda olmak üzere, bazı bitki yağlarında α -linolenik asit (ALA, 18:3n-3) bulunur (10, 11).

Hücrenin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için hücre membranının yapısı ve içeriği çok önemlidir. Omega-3 yağ asitleri hücre membranının önemli komponentlerinden olup membranın bütünlüğü ve akışkanlığı, hücre hareketleri, reseptörlerin yerleşimini düzenler. Ayrıca omega-3 yağ asitlerinin antienflamatuvar, antioksidan, antihipertansif, antihiperlipidemik, antiaterojenik, antiaritmik ve antiagregan özellikleri olduğu tespit edilmiştir (12, 13, 14).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, sistemik olarak uygulanan FA'nın karaciğer üzerine olan toksik etkileri ve bu toksik etkilere karşı omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi histolojik ve biyokimyasal düzeyde araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Wistar-Albino cinsi, 310-320 gr ağırlığında toplam 21 adet erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar her bir grupta yedi (n=7) adet olmak üzere üç gruba ayrıldı. Grup I'deki (kontrol) sıçanlara gün aşırı olarak ve intraperitoneal (i.p) yolla sadece serum fizyolojik enjekte edildi. Grup II'deki sıçanlara ise, yine gün aşırı olarak serum fizyolojik ile 1/10 oranında sulandırılmış 10 mg/kg dozundaki (%10'luk) FA i.p olarak uygulandı. Grup III'deki sıçanlara gün aşırı FA ve 400 mg/kg dozunda n-3 yağ asiti (Marincap kapsül®) intragastrik gavaj yoluyla günlük olarak verildi. Ondört günlük deney süresi sonunda tüm sıçanlar dekapitasyon yöntemiyle öldürüldü. Hayvanlardan çıkarılan karaciğer doku örneklerinin bir kısmı %10'luk formaldehit ile fikse edildi ve histolojik takip serilerinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak HE ve PAS ile boyanarak hazırlanan preparatlar Olympus BH-2 araştırma mikroskopunda incelendi. Alınan dokuların diğer kısmı ise, biyokimyasal değerlendirmeler için 0.15 M'lık soğuk (+40C) potasyum klorür (KCl) ile yıkandı ve kurutma kağıdı ile kurutuldu. Daha sonra dokular homojenizatör ile (Ultra Turrax Type T25-B, IKA Labortechnik, Germany) 0.15 M'lık KCl çözeltisi içinde 16000 rpm'de 3 dakika homojenize edildi. Homojenizasyon bir buz kabının içerisinde gerçekleştirildi.

Homojenat 5000xg'de 1 saat (+40C'de) santrifüjlenerek süpernatant elde edildi ve analiz zamanına kadar (1 hafta) -40 oC'de bekletildi. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), ksantin oksidaz (XO) enzim aktiviteleri süpernatanda ve malondialdehit (MDA) seviyeleri homojenatta spektrofotometrik olarak tayin edildi.

SOD Tayini: Süperoksit dismutaz enzimi Sun ve arkadaşlarının (15) modifiye ettiği metotla tayin edildi. Bu metodun prensibi nitroblue tetrazolium'un (NBT) süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantinoksidaz sistemi tarafından indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Çalışmamızda SOD aktivitesi ünite/miligram (U/mg) doku proteini olarak ifade edildi.

CAT Tayini: Katalaz aktivitesi Aebi metoduna göre çalışıldı (16). pH 9.7 glisin tamponunda bakır (Cu) kaplı kadmiyum granülleri deproteinize numune süpernatantı ile 90 dakikalık inkübasyona bırakılarak nitratın redüksiyonu sağlandı. Üretilen nitrit; sülfanilamid ve buna bağlı N-naftiletlen diamin (NNDA) diazotizasyonu reaksiyon sonucu oluşan pembe rengin 545nm dalga boyunda okunması (k/g protein) ile belirlendi.

GSH-Px Tayini: Glutatyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve ark. (17)'nin metoduna göre çalışıldı. GSH-Px hidrojen peroksit varlığında redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) yükseltgenmesini katalize eder. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutatyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi, NADPH'ın NADP+'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm'de okunmasıyla hesaplandı ve ünite/gram (U/mg) doku proteini şeklinde belirtildi.

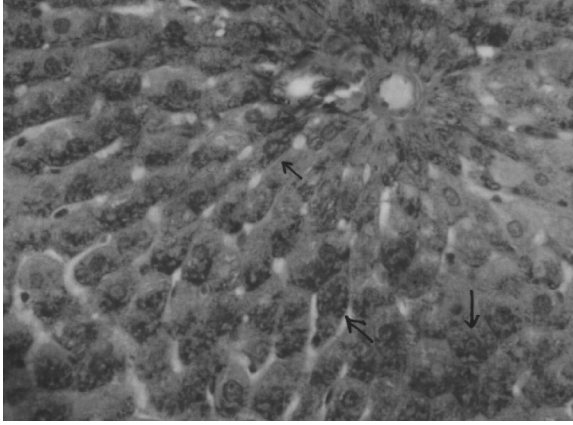
MDA Tayini: Lipid peroksidasyon ölçüm metodu olan Esterbauer metodu (18) uygulanarak yapıldı. Tiyoobarbitrik asit ile 90-95 0C'de reaksiyona giren malondialdehit, pembe renkli kromojen oluşturmaktadır. Onbeş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbansları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Elde edilen değerler nmol/gr cinsinden belirtildi.

XO Tayini: Doku XO aktivitesi Prajda ve Weber (19) 'in metoduna göre ksantinden oluşan ürik asit absorbansının 293 nm dalga boyunda okunmasıyla spektrofotometrik olarak tayin edildi. pH 7.5 ve 37 0C'de oluşan 1 μ mol ürik asit bir ünite aktivite olarak belirlendi. Sonuçlar ünite/gram protein (U/g protein) olarak ifade edildi.

İstatistik Analizi: PC ortamında "SPSS 9.05 for windows" istatistik programı kullanıldı. Grupların dağılımları Non-parametrik testlerden one-sample Kolmogorov-Smirnov Test ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında parametrik testlerden one-way ANOVA testi ve Post Hoc testlerden LSD kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

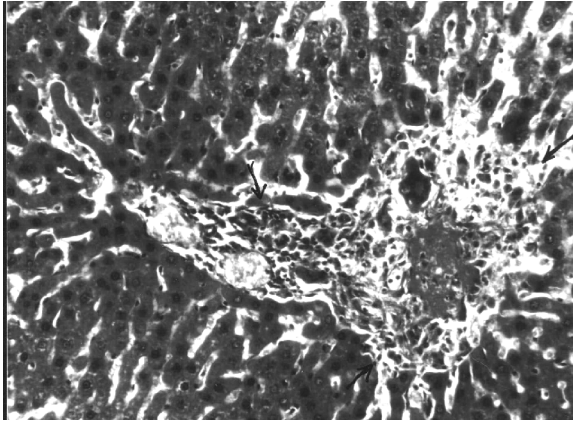
BULGULAR

Hematoksilen-eosin ile boyanan kontrol grubuna ait karaciğer doku kesitlerinin ışık mikroskopik incelemelerde hepatik asinusun her üç zonu da normal yapıda izlendi. PAS ile yapılan boyamada yine her üç zondaki (zon I, zon II, zon III) hepatositler yoğun glikojen boyaması gösterdi (şekil 1).

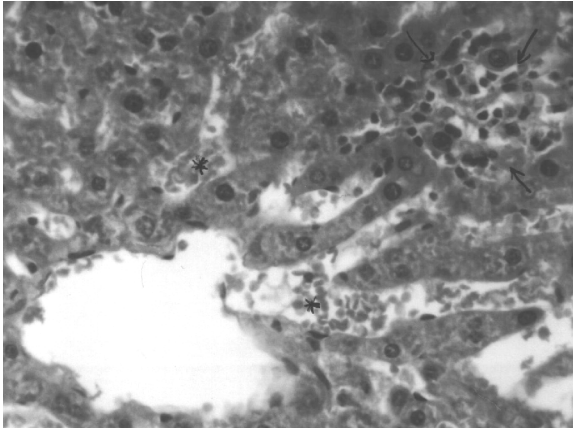


Şekil 1. Kontrol grubuna ait karaciğer doku kesitlerinde hepatik asinusun her üç zonuda normal yapıda izlendi. Hepatositler yoğun glikojen boyanması (ok) gösterdi. PAS x 20.

FA uygulanan sıçanların karaciğerinde genişlemiş sinuzoidlerin kanla dolu olduğu gözlemlendi. Ayrıca portal alan ve vena centralis etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu ayırt edildi (şekil 2, 3).

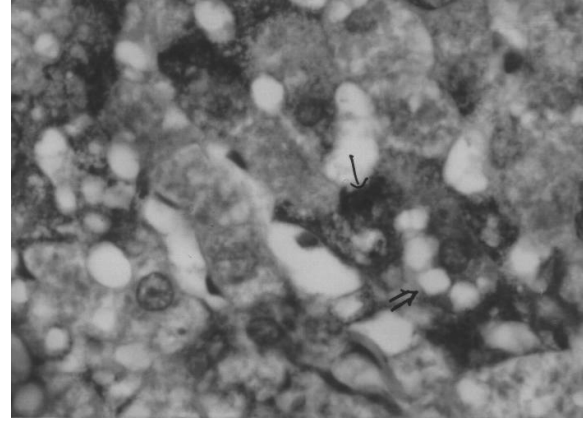


Şekil 2. FA uygulanan sıçanların karaciğerinde portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (ok) ayırt edilmekte. Üçlü x 10.

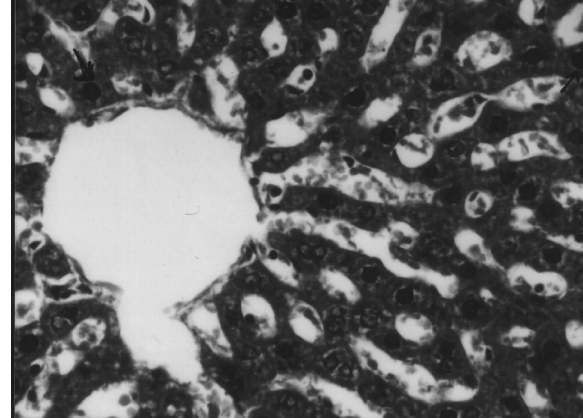


Şekil 3. FA verilen sıçanların karaciğerinde içi kanla dolu genişlemiş sinuzoidler (yıldız) ve mononükleer hücre infiltrasyonu (ok) ayırt edildi. H.E x 20.

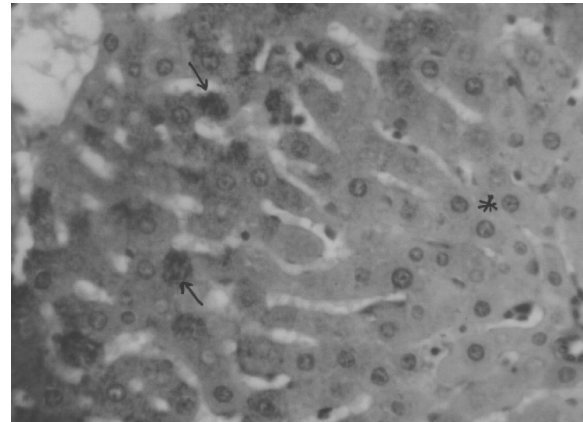
Hepatositlerin bazılarının sitoplazmalarında vakuolizasyon (şekil 4), bazılarının ise hiperkromatik çekirdekli (şekil 5) oldukları saptandı. PAS ile yapılan boyamada portal alan etrafındaki hepatositlerin PAS (-) olduğu, dolayısıyla glikojenin olmadığı saptandı (şekil 6).



Şekil 4. Formaldehite maruz kalan sıçanlarda bazı hepatosit sitoplazmalarında vakuolizasyon (çift ok) ve PAS (+) (tek ok) gözlenmekte. PAS x 40.



Şekil 5. FA maruziyeti ile sıçanlarda, hiperkromatik çekirdekli (ok) hepatositler görülmekte. Üçlü x 20.

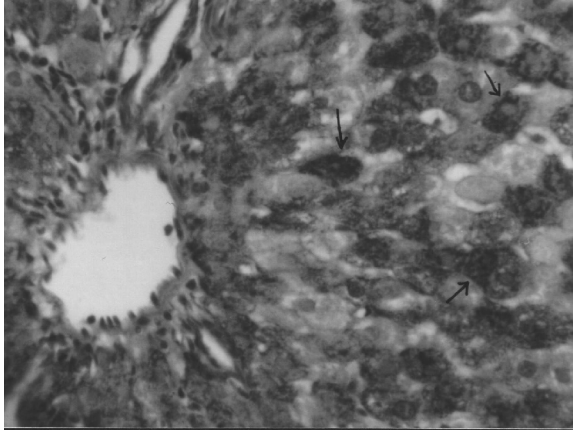


Şekil 6. Formaldehite maruz kalan sıçanlarda, portal alan etrafındaki hepatositlerin PAS (-) (yıldız) olduğu, vena centralis etrafındaki hepatositlerin PAS (+) (ok) olduğu gözlenmekte. PAS x 20.

Tablo I. Gruplara ait süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT), ksantin oksidaz (XO) ve malondialdehit (MDA) değerlerinin karşılaştırılması.
n: denek sayısı, AD: anlamlı değil, değerler ortalama \pm SS şeklinde verildi, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

GRUPLAR (n=7)	MDA (nmol/g)	XO (U/g)	GSH-Px (U/g)	CAT (k/g)	SOD (U/mg)
I- Kontrol	2.356 \pm 0.15	0.286 \pm 0.01	23.599 \pm 0.98	5.163 \pm 0.11	0.071 \pm 0.004
II- FA	6.128 \pm 0.47	0.523 \pm 0.01	39.23 \pm 1.47	10.209 \pm 0.21	0.144 \pm 0.017
III-FA + n-3	2.504 \pm 0.25	0.294 \pm 0.01	24.151 \pm 0.72	5.173 \pm 0.14	0.073 \pm 0.005
p< (I - II)	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
p< (I - III)	AD	AD	AD	AD	AD
p<(II - III)	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

FA maruziyeti ile birlikte omega-3 yağ asiti verilen sıçanlarda ise, PAS ile yapılan boyamada kontrol grubunda olduğu gibi her üç zondaki hepatositlerin glikojen içerdiği tespit edildi. Portal alan ve vena centralis etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu bu grupta deneklerde ayırt edilmedi (Şekil 7).



Şekil 7. FA maruziyeti ile birlikte omega-3 yağ asiti verilen sıçanlarda, portal alan etrafındaki hepatositlerin glikojen içerdiği (ok) tespit edildi.. PAS x 20.

Spektrofotometrik olarak karaciğer dokusunda GSH-Px, SOD, CAT, XO ve MDA enzim değerleri ölçüldü. FA uygulanan sıçanlarda oksidatif antioksidan enzimlerden olan GSH-Px, SOD, CAT enzim seviyelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü ($p=0.0001$). Ayrıca oksidatif hasarı belirlemede önemli bir parametre olarak alınan MDA ve XO değerlerinin de istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p=0.0001$). FA maruziyeti ile birlikte n-3 yağ asitleri verilen sıçanlarda ise, CAT, SOD, GSH-Px enzim düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlemlendi. Yine aynı grubun MDA ve XO değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.0001$) bir şekilde azaldığı tespit edildi (Tablo 1).

TARTIŞMA

FA'nın solunum sistemi, santral sinir sistemi, deri, göz, testis ve menstrüel fonksiyonlar üzerinde toksik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (20). Ağız yoluyla FA alınmasını takiben üst gastrointestinal sistemde lokal korozif etki meydana getirir. Mide bulantısı, şiddetli ishal, karın ağrısı gibi semptomların ardından nekroz, perforasyon ve kanama gelişir. Daha sonra dolaşım kollapsı, şiddetli metabolik asidoz ortaya çıkar ve birkaç gün içerisinde ölümlerle sonuçlanır (5).

Çalışmamızda, FA uygulanan grubun ışık mikroskopik incelenmesinde karaciğer dokusunda portal alan ve vena centralis etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu ayırt edildi. Hepatositlerin bazılarının sitoplazmalarında vakuolizasyon ve bazılarının ise hiperkromatik çekirdekli oldukları saptandı. PAS ile yapılan boyamada portal alan etrafındaki hepatositlerin PAS (-) olduğu, dolayısıyla glikojenin olmadığını gözlemledik. Bu durum bize FA'nın karaciğerde direkt mekanizma ile hasar meydana getirdiğini ve strese maruz kalan dokuda önce glikojenin yıkıldığını göstermektedir. Beall ve ark. (21) da FA'nın karaciğer dokusunda lokal hücre nekroz odakları ve sentrilobüler vakuolizasyona yol açtığını bildirmişlerdir.

Canlılar oksidatif hasara karşı antioksidan savunma sistemiyle korunurlar. Hücresel seviyede etkili olan enzimatik antioksidan sistemler içerisinde katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) yer alır (22). Sarsılmaz ve ark. (23), solunum yoluyla (12 ppm) uyguladıkları FA'nın karaciğer dokusunda GSH-Px ve SOD aktivitelerini arttırdığını, CAT aktivitelerini ise azalttığını bildirmişlerdir. Farooqui ve ark. (24) ise, i.p yolla verdikleri yüksek doz FA'yı takiben safra sekresyonunda glutatyon konsantrasyonunun arttığını, fakat karaciğer dokusunda glutatyon seviyesinin azaldığını tespit etmişlerdir. Skrzydlewska (25) da yapmış olduğu çalışmada, formik asit ve FA'ya metabolize olan metanolün, sıçan karaciğer dokusunda SOD ve CAT enzim aktivitelerinde artış neden olduğunu belirtmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise, FA'ya maruz kalan sıçanların karaciğer dokusunda SOD, CAT ve GSH-Px enzim aktivitelerinin arttığını tespit ettik. FA uygulaması karaciğer dokusunda oksidatif hasara neden olarak süperoksit radikallerinde artış meydana getirebilir. Buna bağlı olarak SOD enziminin aktivitesinde de artış olabilir. SOD enzim aktivitesinin artmasıyla da ortamda hidrojen peroksit (H₂O₂) miktarı artacaktır. Artan H₂O₂, CAT ve GSH-Px enzimleri tarafından suya çevrilerek ortamdaki uzaklaştırılır.

Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan ve oksidatif hasarı göstermede yaygın olarak kullanılan MDA (22) ve XO, formaldehit uyguladığımız sıçanlarda anlamlı olarak artmıştır. Teng ve ark. (26) izole sıçan hepatositlerinde yaptıkları deneysel çalışmada, FA'nın düşük konsantrasyonlarının bile oksidatif hasara yol açtığını bildirmişlerdir. Dobrzynska ve ark (27) da yaptıkları çalışmada metanol uyguladıkları sıçanların karaciğer dokusunda lipid peroksidasyon ürünlerinde artış olduğunu tespit etmişlerdir. MDA düzeyindeki bu artış, FA'nın karaciğer dokusunda lipid peroksidasyonuna ve doğal olarak oksidatif hasara yol açtığını ortaya koymuştur.

FA ile birlikte omega-3 yağ asiti uygulanan sıçanların, hem MDA ve XO değerleri, hem de SOD, CAT ve GSH-Px değerlerinde anlamlı azalma olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar,

omega-3 yağ asitlerinin FA'nın karaciğer dokusu üzerinde oluşturduğu oksidatif hasarı azaltma kabiliyetini göstermektedir. Bu gruptaki azalan MDA değerleri, omega-3 yağ asitlerinin karaciğerde oluşan oksidatif hasarı önlemede diyetle eklenebilecek önemli bir esansiyel yağ asiti olabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca bu gruba ait karaciğer dokusunun histolojik incelenmesinde, mononükleer hücre infiltrasyonun ayırt edilmediği ve PAS ile yapılan boyamada her üç zondaki hepatositlerin glikojen içeriğinin kontrol grubuna benzediği tespit edildi. Yukardaki görüşümüzü destekler şekilde, Vatanabe ve ark. (28) alkolik ve

nonalkolik siroza bağlı olarak karaciğer hasarı gelişen hastalarda dokozaheksaenoik asit (DHA) seviyelerinin düşük olduğunu ve bu durumun hepatik ensefalopatiji artırdığını tespit etmişlerdir. Siroz hastalarına oral yoldan çoklu doymamış yağ asiti verilmesinin (omega-3 / omega-6) bu hastaların tedavisinde faydalı olabileceğini ifade etmişlerdir.

Sonuç olarak, ışık mikroskopik ve biyokimyasal düzeyde yapılan bu çalışmada, FA maruziyetinin karaciğer dokusunda oksidatif hasara yol açtığı ve bu hasarın omega-3 yağ asitleri tarafından azaltıldığı tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Bolt HM. Experimental toxicology of formaldehyde. J Cancer Res Clin Oncol 1987; 113: 305-09.
2. Heck H, Casanova M. Pharmacodynamics of formaldehyde: Applications of a model for the arrest of DNA replication by DNA-protein cross- links. Toxicol Appl Pharmacol 1999; 160: 86-100.
3. Usanmaz SE, Akarsu ES, Vural N. Neurotoxic effects of acute and subacute formaldehyde exposures in mice. Envir Toxicol Pharmacol 2002; 11: 93-100.
4. Khanzadeh FA, Vaquerano MU, Khanzadeh MA, Bisesi MS. Formaldehyde exposure, acute pulmoner response and exposure control options in a gross anatomy laboratory. Am J Indust Med 1994; 26: 61-8.
5. Smith AE. Formaldehyde. Occup Med 1992; 42: 83-8.
6. Cohen BI, Pagnillo MK, Musikant BL, Deutsch AS. Formaldehyde evaluation from endodontic materials. Oral Health 1998; 88: 37-9.
7. Sarnak MJ, Long J, King AJ. Intravesicular formaldehyde instillation and renal complications. Clin nephrol 1999; 51: 122-25.
8. Eells JT, Mc Martin KE, Black K, Virayotha V, Tisdell RH, Tephly TR. Formaldehyde poisoning. Rapid metabolism to formic acid. JAMA 1981; 246: 1237-38.
9. Koivusalo M, Koivula T, Uotila L. Oxidation of formaldehyde by nicotinamid dependent dehydrogenases. Prog Clin Biol Res 1982; 114: 155-68.
10. Songur A, Sarsilmaz M, Sogut S et al. Hypothalamic superoxide dismutase, xanthine oxidase, nitric oxide, and malondialdehyde in rats fed with fish omega-3 fatty acids. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004; 28: 693-98.
11. Yılmaz HR, Songur A, Ozyurt B, Zararsız I, Sarsilmaz M. The effects of n-3 polyunsaturated fatty acids by gavage on some metabolic enzymes of rat liver. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2004; 71: 131-35.
12. Alexander JW. Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. Nutrition 1998; 14: 627-33.
13. Masters C. Omega-3 fatty acids and the peroxisome. Mol Cell Biochem 1996; 165: 83-93.
14. Stone NJ. Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease. Am J Clin Nutr 1997; 65: 1083-86.
15. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem 1988; 34: 497-500.
16. Aebi H. Catalase. In: Bergmeyer U (ed.). Methods of enzymatic analysis. New York and London: Academic Press, 1974: 673-77.
17. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 1967; 70: 158-69.
18. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hidroxyonenal. Methods Enzymol 1990; 186: 407-21.
19. Prajda N, Weber G. Malignant transformation-linked imbalance: decreased xanthine oxidase activity in hepatomas. FEBS Lett 1975; 59: 245-49.
20. Zararsız İ, Kuş İ, Yılmaz H.R, Pekmez H, Ögetürk M, Sarsilmaz M. Sıçan prefrontal korteksinde formaldehit maruziyetiyle oluşan oksidatif hasara karşı omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi. Fırat Tıp Dergisi 2004; 9: 35-9.
21. Beall JR, Ulsamer AG. Formaldehyde and hepatotoxicity. J Toxicol Environ Health 1984; 14: 1-21.
22. Yarıkaş M, Döner F, Doğru H, Aynalı G, Yönden Z, Delibaş N. Baş boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 10: 65-7.
23. Sarsilmaz M, Özen OA, Özyurt H. Subakut ve subkronik formaldehit inhalasyonundan sonra sıçanlarda karaciğer enzimatik antioksidan sistemin değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi 2000; 7: 84-9.
24. Farooqui MY, Upreti RK, Ahmed AE, Ansari GA. Influence of intraperitoneally administered formaldehyde on bile production and tissue glutathione levels in rats. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1986; 53: 233-36.
25. Skrzydlewska E. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in rats after methanol intoxication. Roczn Akad Med Białymst 1996;41:397-404.
26. Teng S, Beard K, Pourahmad J, Moridani M, Easson E, Poon R. The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes. Chem Biol Interact 2001; 130-132: 285-96.
27. Dobrzynska I, Skrzydlewska E, Kasacka I, Figaszewski Z. Protective effect of N-acetylcysteine on rat liver cell membrane during methanol intoxication. Pharm Pharmacol 2000; 52: 547-52.
28. Watanabe A, Saito S, Tsuchida T, Higuchi K, Okita M. Low plasma levels of docosahexaenoic acid in patients with liver cirrhosis and its correction with a polyunsaturated fatty acid-enriched soft oil capsule. Nutrition 1999; 15: 284-88.

Kabul Tarihi: 30.06.2005