

Sıçan Prefrontal Korteksinde Formaldehit Maruziyetiyle Oluşan Oksidatif Hasara Karşı Omega-3 Yağ Asitlerinin Koruyucu Etkisi

İsmail ZARARSIZ¹, İlter KUŞ¹, H. Ramazan YILMAZ², Hıdır PEKMEZ¹, Murat ÖGETÜRK¹,
Mustafa SARSILMAZ^{a,1}

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı ELAZIĞ

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ISPARTA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, formaldehitin prefrontal korteks üzerine olan nörotoksik etkileri ve bu toksik etkilere karşı omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi biyokimyasal düzeyde araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Bu amaçla, 21 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan üç gruba ayrıldı. Grup I'deki sıçanlar kontrol olarak kullanıldı. Grup II'deki sıçanlara gün aşım olarak formaldehit enjekte edildi. Grup III'deki sıçanlara ise, formaldehit injeksiyonu ile birlikte günlük olarak omega-3 yağ asiti verildi. 14 günlük deney süresi sonunda bütün sıçanlar dekapitasyon yöntemi ile öldürüldü. Daha sonra sıçanların beyinleri çıkartılarak, prefrontal korteks örneklerinde süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve malondialdehit (MDA) enzim aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi.

Bulgular: Çalışmamızda, formaldehit uygulanan sıçanlarda SOD ve GSH-Px değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı, MDA düzeyinin ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi. Formaldehit maruziyeti ile birlikte omega-3 yağ asiti verilen sıçanlarda, SOD ve GSH-Px enzim aktivitelerinde bir artış olurken, MDA değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görüldü.

Sonuç: Sıçanlarda, formaldehit maruziyeti sonucu prefrontal kortekste oksidatif hasarın oluştuğu ve bu hasarın omega-3 yağ asitleri uygulaması ile önlendiği tespit edildi. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Formaldehit, omega-3 yağ asiti, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, malondialdehit.

ABSTRACT

The Protective Effects of Omega-3 Fatty Acids Against Exposure of Formaldehyde-induced Oxidative Damage in Prefrontal Cortex of Rats.

Aim: In this study, neurotoxic effects of formaldehyde on prefrontal cortex and protective effects of omega-3 fatty acids against these toxic effects were investigated at biochemical level.

Material and method: For this purpose, 21 adult male Wistar rats were divided into three groups. Rats in group I were used as control. Rats in group II were injected every other day with formaldehyde. 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. Then the brains of rats were removed. The activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and malondialdehyde (MDA) were determined in the prefrontal cortex specimens by using spectrophotometric methods.

Results: In our study, levels of SOD and GSH-Px were significantly decreased, and MDA levels were significantly increased in rats treated with formaldehyde compared to control. Whereas, it was seen that there was an increase in SOD and GSH-Px enzyme activities, and decrease in MDA levels in rats administered to omega-3 fatty acids with exposure of formaldehyde.

Conclusion: It was determined that exposure of formaldehyde caused oxidative damage in prefrontal cortex of rats and this damage was prevented by administration of omega-3 fatty acids. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Formaldehyde, omega-3 fatty acids, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, malondialdehyde.

Formaldehit (FA) kimyasal özellikleri nedeniyle çok yaygın olarak kullanılan, organizmanın doğal yapısında da yer alan kimyasal bir maddedir. Kimyasal formülü CH₂O olup, renksiz, keskin kokulu ve suda çok iyi çözünen bir aldehittir. Kuvvetli elektrofilik özelliği nedeniyle oldukça reaktif bir maddedir ve bulunduğu her ortamdan oda sıcaklığında gaz haline geçebilir (1).

FA vücuda alındıktan sonra karaciğerde ve eritrositlerde formaldehit dehidrogenaz enzimi (FDH) katalizörlüğünde formik aside metabolize olur. FDH enzimi bu reaksiyonu gerçekleştirirken kofaktör olarak glutatyonu ihtiyaç duyar. Vücutta depo edilmeyen FA, ya formik asite dönüşerek idrar ve feçes yoluyla ya da karbondioksit okside olarak solumun yoluyla atılır (2).

^a Yazışma Adresi: Dr. Mustafa Sarsılmaz, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0 424 237 00 00 / 6035 Fax: 0 424 237 91 38 e-mail: msarsilmaz@firat.edu.tr

Düşük dozlarda duyuşsal irritasyona neden olan formaldehit, yüksek konsantrasyonlarda salıvasyon, dispne, konvülsiyon ve ölüme neden olmaktadır. Akut etkilenmelerde baş ağrısı, baş dönmesi, keyifsizlik, uykusuzluk ve işahsızlık görölmürken, uzun süreli maruziyette ise, davranış bozuklukları, epilepsi gibi kalıcı nörotoksite belirtileri ortaya çıkar (3, 4). FA'nın nörotoksik etkileri daha önce yapılan deneysel çalışmalarda da ortaya konmuştur. Sistemik olarak FA uygulanan sıçanlarda davranış bozuklukları, ruhsal dengesizlik ve öğrenme ile ilgili testlerde bozukluklar görölmüştür (5, 6).

Öğrenme, hafıza, bilgilerin analizi, motor cevabın planlanması ve düşüncelerin olgunlaştırılması gibi fonksiyonlardan sorumlu olan prefrontal korteks; gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius ve gyrus frontalis inferior'un büyük bir kısmı ile gyri orbitales ve gyrus cinguli'nin ön yarısını kapsar. Brodmann'ın 9, 10, 11 ve 12 no'lu alanlarını içine alacak şekilde premotor alanın önünde bulunur (7, 8). Prefrontal alanların kişilik ve davranışların düzenlenmesi, yazılan sözcüklerin tanınması, dikkatin sürdürülmesi, kavramı işleme hazırlama ve kontrol etme gibi kognitif fonksiyonları vardır. Zihinsel faaliyetlerin amaca yönelik sıralanmasında, gelen duyuşsal sinyallere cevabı geciktirerek; en iyi olduğuna karar verilen cevabın hazırlanmasını sağlar. Ayrıca geleceği tahmin etme, motor hareketlerin uygulanmadan sonucunun kestirilmesi, komplike matematik ve karmaşık soyut problemlerin çözülmesi, işlevlerinin toplumsal kurallara göre denetlenmesini içerir. Her yeni bilginin beyne ulaşması ve bu bilginin analizi için gerekli olan çalışan belleğin oluşturulmasında rolü olduğu düşünölmektedir (9, 10, 11).

Dokozaheksanoik asit (DHA), eikozapentaenoik asit (EPA) ve α -linolenik asit (ALA) omega-3 (n-3) yağ asitleri olarak bilinir ve balık yağında bol miktarda bulunur. DHA ve EPA uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) üyelerindedir. Mutlaka diyetin içinde PUFA bulunmalıdır (12, 13). Hücre membranının yapısı ve içeriği, hücrenin normal fonksiyonlarını sürdürdürebilmesi için çok önemlidir. DHA, özellikle beyin, retina ve diğer nöral dokularda yoğun olarak bulunan ve hücre membranının yapısına katılan bir yağ asitidir. Sinir sisteminin gelişimi için önemli rolü olan DHA, serebral korteks yağ içeriğinin %15-20'sini oluşturur. DHA aksonal yapıyı koruyarak, elektriksel uyarıların düzgün olarak iletilmesine katkıda bulunur (14, 15).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, sistemik olarak uygulanan formaldehitin prefrontal korteks üzerine olan nörotoksik etkileri ve bu toksik etkilere karşı n-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi biyokimyasal düzeyde araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 310-320 gr ağırlığında toplam 21 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar üç gruba ayrıldı. Grup I (n=7)'deki kontrol sıçanlara gün aşırı olarak ve intraperitoneal (i.p) yolla sadece serum fizyolojik enjekte edildi. Grup II (n=7)'deki sıçanlara ise, yine gün aşırı olarak ve serum fizyolojik ile 1/10 oranında sulandırılmış 10 mg/kg dozundaki formaldehit (FA) i.p olarak uygulandı. Grup III (n=7)'deki sıçanlarda gün aşırı olarak uygulanan FA'nın yanı sıra, 400 mg/kg dozundaki n-3 yağ asiti (*Marincap kapsül*[®]) intragastrik gavaj yoluyla günlük olarak verildi. 14 günlük deney süresi sonunda tüm sıçanlar, dekapitasyon yöntemiyle öldürüldü. Sıçanların beyinleri hızla çıkartılarak prefrontal korteks dokusu soğuk (+4 °C) 0.15 M'lık potasyum klorür

(KCI) ile yıkandı ve kurutma kağıdı ile kurutuldu. Daha sonra dokular homojenizatör ile (Ultra Turrax Type T25-B, IKA Labortechnik, Germany) 0.15 M'lık KCI çözeltisi içinde 16000 rpm'de 3 dakika homojenize edildi. Homojenizasyon bir buz kabının içerisinde gerçekleştirildi. Homojenat 5000xg'de 1 saat (+4°C'de) santrifüjlenerek süpernatant elde edildi ve analiz zamanına kadar (1 hafta) -40 °C'de bekletildi. Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) ve malondialdehit (MDA) enzim aktiviteleri süpernatanda spektrofotometrik olarak tayin edildi.

SOD Tayini Süperoksit dismutaz enzimi Sun ve arkadaşlarının (16) modifiye ettiği metotla tayin edildi. Bu metotun prensibi nitroblue tetrazolium'un (NBT) süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantinoksidaz sistemi tarafından indirgenmesi esasına dayanmaktadır. SOD aktivitesi ünite/mg doku proteini olarak ifade edildi.

GSH-Px Tayini Glutasyon peroksidaz aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (17). GSH-Px hidrojen peroksit varlığında redükte glutasyonun (GSH) okside glutatona (GSSG) yükseltgenmesini katalizler. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px aktivitesi NADPH'nin NADP⁺'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm'de okunmasıyla hesaplanır.

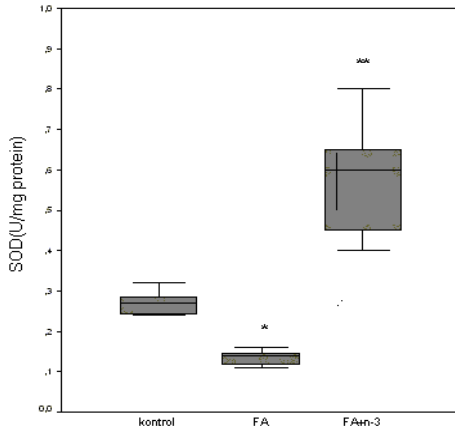
MDA Tayini Lipid peroksidasyon ölçüm metodu olan Esterbauer metodu uygulanarak yapıldı (18). Tiyobarbitirik asit ile 90-95 °C'de reaksiyona giren malondialdehit, pembe renkli kromojen oluşturmaktadır. Onbeş dakika sonra hızla soğutulan numunelerin absorbansları 532 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Sonuçlar nmol/gr 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 normal dağılım göstermediğinden 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.

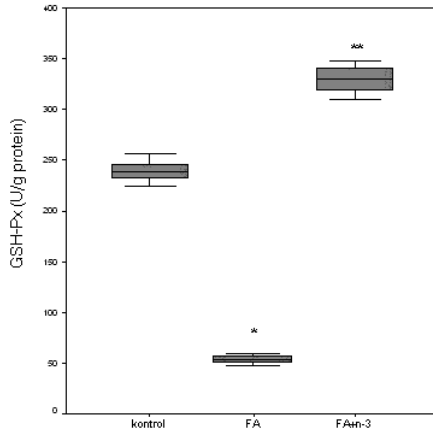
BULGULAR

Sistemik olarak formaldehit uyguladığımız sıçanlarda, klinik olarak incelendiğinde su ve yem tüketiminde belirgin azalma, halsizlik, işahsızlık, enjeksiyon bölgesindeki tüylerde sararma, motor aktivitede yavaşlama gibi semptomlar gözlemlendi. FA ile birlikte n-3 yağ asitleri alan sıçanlarda ise, FA grubunda gözlenen bu bulguların ve davranış bozukluklarının azaldığı görüldü.

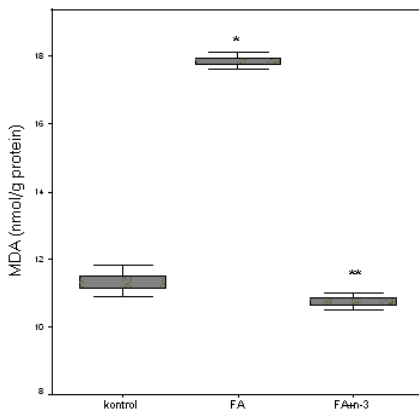
Spektrofotometrik olarak SOD, GSH-Px ve MDA enzim değerleri ölçüldü. FA uygulanan sıçanlarda, oksidatif antioksidan enzimler olan SOD ve GSH-Px değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü (p= 0.0001) (Şekil 1, 2). Ayrıca oksidatif hasarı belirlemede önemli bir parametre olarak alınan ve dokuda lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeyinin de, FA uygulanan grupta yine istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi (p=0.0001) (Şekil 3). FA maruziyeti ile birlikte n-3 yağ asitleri verilen sıçanlarda ise, SOD ve GSH-Px enzim düzeylerinin arttığı, MDA seviyelerinin de azaldığı görüldü (Şekil 1, 2, 3).



Şekil 1. Süperoksit dismutaz (SOD) değerleri (U/mg protein). * $p < 0.05$ (Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında); ** $p < 0.05$ (Kontrol ve FA gruplarıyla karşılaştırıldığında).



Şekil 2. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) değerleri (U/g protein). * $p < 0.05$ (Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında); ** $p < 0.05$ (Kontrol ve FA gruplarıyla karşılaştırıldığında).



Şekil 3. Malondialdehit (MDA) değerleri (nmol/g protein). * $p < 0.05$ (Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında); ** $p < 0.05$ (FA grubuyla karşılaştırıldığında).

TARTIŞMA

Müköz membranlarda irritasyona yol açan formaldehitin (FA) solunum yolları (akciğer, burun), gastrointestinal sistem, göz, deri, testis ve menstrüel fonksiyonlar üzerinde toksik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (19, 20, 21, 22). FA nonenzimatik yolla protein, DNA, RNA ve doymamış yağ asitleri ile güçlü bir şekilde birleşme eğilimindedir. Bu birleşme, allerjik reaksiyon, sitotoksitate, genotoksitate, mutajenik ve kanserojenik etkilerin görülmesine neden olmaktadır (1, 2).

Merkezi sinir sistemi formaldehitten etkilenen en önemli sistemlerden biridir. Histoloji, patoloji ve kadavra tahniti teknisyenleri, diseksiyon yapan öğrenciler ve diyaliz ünitesinde çalışan hemşirelerde mesleki olarak FA'dan etkilenmektedirler. Bu etkilenme sonucu halsizlik, baş ağrısı, hazımsızlık, denge ve uyku bozukluğu ile ruhsal durum ve hafıza bozukluklarının görüldüğü ifade edilmiştir (19, 23, 24). Ayrıca FA'nın kullanıldığı endüstriyel alanda çalışan kişilerde, aşırı yorgunluk ve susuzluk hissi, iritabilite, letarji, davranış ve duygu-durum bozukluğu gibi semptomların olması nörotoksisiteyi düşündürmektedir (4, 23).

Organizmada normal fizyolojik şartlarda veya herhangi bir patolojik olay sonucunda oluşan serbest radikaller ile bunların koruyucusu olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması oksidatif stresi gösterir. Canlılar oksidatif hasara karşı enzimatik ve nonenzimatik antioksidan sistem ve moleküllerle korunur. Hücre seviyesinde etkili olan enzimatik antioksidan sistemler içerisinde süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) yer alır (25).

Teng ve arkadaşları (26) izole sıçan hepatositlerinde yaptıkları deneysel çalışmada, FA'nın düşük konsantrasyonlarının bile oksidatif hasara yol açtığını bildirmişlerdir. Biz de yapmış olduğumuz bu çalışmada, FA'ya maruz kalmış prefrontal korteks dokusundaki SOD ve GSH-Px aktivitelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını tespit ettik. SOD ve GSH-Px enzimlerindeki bu azalmanın, FA'nın prefrontal kortekste antioksidan defans mekanizmasını bozarak oksidatif hasara neden olduğunu göstermektedir.

MDA lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerden biridir ve oksidatif hasarı göstermede yaygın olarak kullanılan bir parametredir (27). Çalışmamızda da, FA uygulanan grupta MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. MDA düzeyindeki bu artış, FA'nın prefrontal kortekste lipid peroksidasyonuna ve doğal olarak oksidatif hasara yol açtığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde, Teng ve arkadaşları da sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında FA uygulamasının lipid peroksidasyonuna neden olduğunu bildirmişlerdir (26).

Dokozaheksanoik asit (DHA), eikozapentaenoik asit (EPA) ve α -linolenik asit (ALA) omega-3 (n-3) yağ asitleri olarak bilinir. n-3 yağ asitleri balık yağında bol miktarda bulunmaktadır (12). Stone ve arkadaşları (28) ile Miyasaka arkadaşları (29) yaptıkları çalışmalarda, n-3 yağ asitlerinin antioksidan, antienflamatuar, antihipertansif özellikler içerdiğini ve bu nedenle organizma için koruyucu özellik gösterdiğini ifade etmişlerdir. Özellikle beyin, retina ve diğer nöral dokularda yoğun olarak bulunan ve hücre membranının yapısına katılan DHA, sinir sisteminin gelişiminde önemli rol

oyun. DHA, aksonal yapıyı koruyarak elektriksel uyarıların düzgün olarak iletilmesine de katkıda bulunur (12, 14).

Daha önce yapılan deneysel çalışmalarda, n-3 yağ asitlerinin oksidatif hasara karşı koruyucu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (12). Lonergan ve arkadaşları (30) sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında, gama radyasyon maruziyeti ile hipokampusta oluşan nöronal hasar üzerine EPA'nın koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Yine Martin ve arkadaşları (31), radyasyon ve yaşa bağlı beyinde meydana gelen apoptotik değişiklikler üzerine, EPA'nın anlamlı düzeltici etkisinin olduğunu göstermişlerdir.

Biyomembranlar ve hücre içi organeller membran fosfolipitlerindeki PUFA varlığı nedeniyle oksidatif ataklara duyarlıdır. PUFA hücre membranı, endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi hayati organeller için gereklidir. Bunların yapısal bozulmaları hücre fonksiyonları için çok önemli

KAYNAKLAR

- Smith AE. Formaldehide. *Occup Med* 1992; 42: 83-88.
- Usanmaz SE, Akarsu ES, Vural N. Neurotoxic effects of acute and subacute formaldehyde exposures in mice. *Envir Toxicol Pharmacol* 2002; 11: 93-100.
- Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC. Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects which persist for days after exposure. *Arch Environ Health* 1987; 42: 117-120.
- Kilburn KH. Neurobehavioral impairment and seizures from formaldehyde. *Arch Environ Health* 1994; 49: 37-44.
- Stroup NE, Blair A, Erikson GE. Brain cancer and other causes of deaths in anatomists. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 1217-1224.
- Pitten FA, Kramer A, Herrmann K, Bremer J, Koch S. Formaldehyde neurotoxicity in animal experiments. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 193-198.
- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi* (2.cilt). Güneş Kitabevi, Ankara. 1995: 388.
- Duncan J. An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 820-829.
- Nyberg L, Marklund P, Persson J, Cabeza R, Forkstam C, Peterss KM, Ingvar M. Common prefrontal activations during working memory, episodic memory, and semantic memory. *Neuropsychology* 2003; 41: 371-377.
- Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002: 249-268.
- Ranganath C, Jonson MK, D'Espisoto M. Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia* 2003; 41: 378-389.
- Sarıılmaz M, Songur A, Özyurt H, Kuş İ, Özen OA, Özyurt B. Potential role of dietary ω -3 fatty acids on some oxidant/antioxidant parameters in rats' corpus striatum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 69: 253-259.
- Nordoy A. Is there a rational use for n-3 fatty acids (fish oils) in clinical medicine? *Drugs* 1991; 42: 331-342.
- Bourre JM, Bonneil M, Chaudiere J, Clement M, Dumont O, Durand G. Structural and functional importance of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system. *Adv Exp Med Bio* 1992; 318: 211-229.
- Masters C. Omega-3 fatty acids and the peroxisome. *Mol Cell Biochem* 1996; 165: 83-93.
- Sarıılmaz M, Özen OA. Subkronik dönem boyunca formaldehit soluyan sıçanların leydig hücrelerindeki histopatolojik değişiklikler. *Fırat Tıp Dergisi* 2000; 2: 1-5.
- Nilsson JA, Zheng X, Sundqvist K, Liu Y, Atrozi L, Elfving A. Toxicity of formaldehyde to human oral fibroblast and epithelial cells: influences of culture conditions and role of thiol status. *J Dent Res* 1998; 77: 1896-1903.
- Thrasher JD, Kilburn KH. Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde. *Arch Environ Health* 2001; 56: 300-311.
- Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC. Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects which persist for days after exposure. *Arch Environ Health* 1987; 42: 117-120.
- Kuo H, Jian G, Chen C, Liu C, Lai J. White blood cell count as an indicator of formaldehyde exposure. *Bull Environ Contam Toxicol* 1997; 59: 261-267.
- Akyol Ö. Beyin tümörlerinde doku SOD, CAT ve GSH-Px aktiviteleri. *Uzmanlık tezi*. 1994; Ankara Uni. Tıp. Fak. Biyokimya AD.
- 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: 285-296.
- Kamal AA, Gomaa A, el Khafif M, Hammad AS. Plasma lipid peroxides among workers exposed to silica or asbestos dust. *Environ Res* 1989; 49: 173-180.
- Stone NJ. Fish consumption, fish oil, lipids, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1083-1086.
- Miyasaka CK, Alves de Souza JA, Torres RP, Mancili FJ, Lajolo FM, Curi R. Effect of the administration of fish oil by gavage on

- activities of antioxidant enzymes of rat lymphoid organs. Gen Pharmacol 1998; 30: 759-762.
30. Lonergan PE, Martin DS, Horrobin DF, Lynch MA. Neuroprotective effect of eicosapentaenoic acid in hippocampus of rats exposed to gamma-irradiation. J Biol Chem 2002; 277: 20804-20811.
 31. Martin DS, Lonergan PE, Boland B, Fogarty MP, Brady M. Apoptotic changes in the aged brain are triggered by interleukin-1beta-induced activation of p38 and reversed by treatment with eicosapentaenoic acid. J Biol Chem 2002; 277: 34239-34246.
 32. Halliwell B. Free radicals antioxidants and human disease; curiosity, cause or consequence? Lancet 1994; 344: 721-724.

Kabul Tarihi: 17.05.2004