

**Formaldehit İnhalasyonunun Sıçan Karaciğer Dokusu Üzerine Zararlı Etkilerinin ve Çörekotu Yağının Muhtemel Koruyucu Rolünün İncelenmesi; Histopatolojik Bir Çalışma**

**Harmful Effects of Formaldehyde Inhalation on Rat Liver Tissue and Investigation of Potential Protective Role of Nigella Sativa Oil; A histopathologic study**

**Hilal Irmak Sapmaz<sup>1</sup>, Mustafa Sarsılmaz<sup>2</sup>, Evren Köse<sup>3</sup>, Ferda Dağlı<sup>4</sup>, Emrah Sapmaz<sup>5,6</sup>, Murat Uysal<sup>1</sup>, Seda Taşdemir<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Tokat

<sup>2</sup> Şifa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İzmir

<sup>3</sup> İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Malatya

<sup>4</sup> Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, Elazığ

<sup>5</sup> Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD, Tokat

<sup>6</sup> Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Elazığ

<sup>7</sup> İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Malatya

**Yazışma Adresi:**

**Yrd. Doç. Dr. Hilal Irmak Sapmaz**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, Tokat.

Kaleardı Mahallesi. Muhittin Fisunoğlu Caddesi. Ali Şevki Ereğ Yerleşkesi Tıp Fakültesi-Merkez/Tokat

**Tel:**03562129500/7334

**GSM:** 05334249601

**E-mail:**

hisapmaz@yahoo.com

**Özet**

**Amaç:** Formaldehit günlük hayatta oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte formaldehit, pek çok zararlı etkileri olan bir kimyasal ajandır. Bu çalışma, formaldehit maruziyetinin sıçan karaciğer dokusu üzerine zararlı etkilerinin ve bu zararlı etkilere karşı çörekotu yağının muhtemel koruyucu etkilerinin araştırılması amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda 66 erkek sıçan kullanıldı. Formaldehit haftada beş gün, günde 8 saat olacak şekilde cam kafesler içinde inhalasyon yoluyla uygulandı. İki farklı kontrol grubu (4 hafta ve 13 hafta için) oluşturuldu. Kontrol gruplarında beşer sıçan vardı. Diğer 56 sıçan rastgele sekiz gruba ayrıldı. Formaldehit uygulanan gruplarda yedişer sıçan vardı. Formaldehit uygulamaları 4 haftalık ve 13 haftalık iki farklı periyotta, 5 ppm ve 10 ppm olmak üzere iki farklı dozda yapıldı. Çörekotu ise 1 ml/kg/gün dozunda oral olarak verildi. Çalışma sonunda dekapite edilen sıçanlardan karaciğer dokuları alındı. Elde edilen dokular uygulanan histolojik doku takip serilerinden sonra, ışık mikroskopik değerlendirme için parafin bloklara gömüldü. Dokulardan kesitler elde edildi ve mikroskopta incelendi.

**Bulgular:** Yapılan histopatolojik değerlendirmeler sonucunda, 5 ppm formaldehit verilen sıçanlardan elde edilen karaciğer dokularında hafif hidropik dejenerasyon gözlenirken, 10 ppm formaldehit uygulananların karaciğerinde ise şiddetli hidropik dejenerasyon gözlemlendi. Çörekotu verilmesinin formaldehite bağlı bu değişiklikleri histolojik olarak düzeltmediği tespit edildi.

**Sonuç:** Formaldehit maruziyeti karaciğeri etkilemektedir. Bununla birlikte çörekotu verilmesi, karaciğerdeki bu değişikliği histolojik olarak düzeltmemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Formaldehit, Çörekotu, karaciğer, sıçan

**Aim:** Formaldehide is widely used in daily life. However; formaldehide is a chemical agent having many harmful effects. The purpose of this study was to investigate the harmful effects of formaldehide exposure on the livers of rats and possible protective effects of Nigella sativa oil against these harmful effects.

**Materials and Methods:** In our study, 66 adult male rats were used. Formaldehide was inhaled for five days per week and eight hours per day in glass cages. We had two control groups for 4 and 13 weeks study periods. There were five rats in each control groups. The other fifty-six rats were evenly divided into eight groups (7 rats in each group) randomly for formaldehide inhalation for 4 weeks and 13 weeks. These animals were exposed to 5 and 10 ppm formaldehide. Nigella Sativa oil was administered 1 ml / kg / day (po). At the end of the study, all rats were killed by decapitation, and liver tissues were removed. For the light microscopic evaluation, liver tissues were embedded in paraffin blocks after histological procedures.

**Results:** Based on the results of histopathological evaluation in liver tissues, mild hydropic degenerations were observed in all 5 ppm formaldehide inhalation groups. Furthermore; severe hydropic degenerations were observed in all 10 ppm formaldehide inhalation groups.

**Conclusion:** We conclude that exposure of formaldehide can affects liver. However, Nigella sativa couldn't improve this degeneration histologically.

**Key words:** Formaldehide, Nigella sativa, liver, rat

## Giriş

Formaldehit (FA), ısıya dayanıksız malzemelerin sterilizasyonunda, anatomi ve histoloji laboratuvarlarında dokuların tespit edilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. FA gözlerde ve üst solunum yollarında irritasyon ve kontakt dermatit yapmaktadır (1,2). FA'nın sinir sistemi ve üreme sistemine de oldukça zararlı etkileri vardır (3,4). Sağlık alanı dışında günlük hayatta da FA ile oldukça sık karşılaşmaktadır. İnşaat alanında kullanılan çeşitli yalıtım malzemeleri ve suntalar; ayrıca kozmetik malzemeler, tekstil ürünleri, mobilyalar ve sigara da FA içermektedir. Ev dışında otomobil egzozları ve yanma ürünleri, ev içinde ise yemek pişirmede kullanılan gazlar ortama FA yaymaktadır (5).

Çörekotu, Ranunculaceae (Düğün çiçeğigiller) ailesine ait bir yıllık otsu bitkidir. Anadolu kökenli olan bitki Suriye, Mısır, diğer Afrika ülkeleri, Hindistan ve Avrupa'ya yayılmıştır. 20'den fazla türü vardır. Mısır çörekotu (Nigella Sativa), Şam çörekotundan (Nigella Damascena) daha fazla yağ içerdiği için tarımı daha fazla yapılmaktadır. Bitkinin tohumları, çiğnenerek ya da öğütülüp bala veya pekmeze katılarak kullanılmaktadır. Tohumların depolanma ve nakliyesinde yararlı içeriğinin kaybolmaması ve zararlı etkenlerle kontamine olmaması için yağ şeklinde kullanımı yaygınlaşmıştır Protein, doymuş ve doymamış yağ asitleri, yağda eriyen vitaminler ve uçucu yağlar içerir. Çörekotunun tohumu, yağı, esansı veya içeriğindeki Thymoquinon adlı madde bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır. Diüretik ve karminatif özelliklere sahiptir. Tohumu bazı ülkelerde çörek ve pastaların üzerine konur (6,7). Antioksidan,

antiepileptojenik (8) radyoprotektif (9), antihiperglisemik (10), antimalaryal (11) ve antiallerjik (12) özellikleri vardır.

Karaciğer, vücudun %2'si ağırlığındadır. Karaciğer parankimini bağ doku tarafından desteklenmiş olan hepatositler oluşturur. Portal ven ve hepatic arter tarafından zengin bir şekilde kanlanmakta olan karaciğerin fonksiyonel ünitesi karaciğer lobülüdür. Karaciğerde glikoz ve aminoasit metabolize edilmektedir. Bu görevlerinin yanı sıra safranin ve pıhtılaşma faktörlerinin üretilmesi, vitamin ve demir depo edilmesi

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırma deneysel bir çalışma olarak tasarlandı. Kullanılacak deney hayvanlarının seçilmesinde ve uygulamalar öncesinde yerel etik kurul onayı alındı. Çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinden elde edilen 66 adet, 270-300 gr ağırlığında Sprague-Dawley cinsi erişkin erkek sıçan kullanıldı. Paraformaldehit (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany), bir ısıtıcı (Electromag stirrer, M221, Turkey) yardımıyla 35-40°C'de ısıtılarak depolimerize edilip formaldehit gazı elde edildi. 20x50x100 cm boyutlarında özel cam kafesler hazırlanarak bu kafeslerin her birine hava giriş çıkışı için iki adet delik açıldı. Hava pompaları (Optima-Ein Weltweit-Product Holm bei Hamburg, Art. Nr. A-10007) aracılığıyla kafeslerin havalandırılması sağlandı. Gaz haline getirilen FA, sekiz saat boyunca sürekli çalıştırılan pompa yardımıyla cam kafeslere pompalandı. Kafes içindeki FA konsantrasyonu OSHA (Occupational Safety and Health Administration) tavsiyeli formaldehit monitörü (Environmental Sensors Co.

karaciğerde olmaktadır. Bunlara ek olarak, pek çok ilacın detoksifikasyonu ve hormonların metabolizasyonu sonucu atılmasını da karaciğer sağlar (13,14).

Literatürde formaldehitin çeşitli organlara zararlı etkilerinin bulunduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (3, 4, 15). Bu çalışmada, formaldehitin karaciğer üzerine olan toksik etkileri ve çörek otunun bu toksik etkilere karşı koruyucu olup olmadığı araştırıldı.

Boca Raton FL 33432 USA-Catalog No:ZDL-300) ile ölçüldü.

Çalışmada 66 adet sıçan 10 gruba ayrıldı. Kontrol gruplarında beşer, uygulama gruplarında ise yedişer hayvan yer almaktaydı (Tablo 1). FA uygulamaları literatürle uyumlu olarak subakut (4 hafta) ve subkronik (13 hafta) olmak üzere iki farklı periyotta yapıldı (16,17). FA, 5 ppm ve 10 ppm olmak üzere iki farklı dozda, haftanın 5 günü günde 8 saat boyunca inhalasyonla verildi. Çörekotu haftanın beş günü 1ml/kg/gün (p.o.) olacak şekilde aşağıda belirtilen gruplara uygulandı:

Grup I (Kontrol): Hiçbir deneysel uygulama yapılmadan 4 hafta sonunda dekapite edilenler

Grup II (Kontrol): Hiçbir deneysel uygulama yapılmadan 13 hafta sonunda dekapite edilenler

Grup III (Subakut) (4FA5): 4 hafta 5 ppm FA verilen sıçanlar

Grup IV (Subakut) (4FA5Ç): 4 hafta 5 ppm FA ile birlikte 1ml/kg/gün çörekotu verilen sıçanlar

Grup V (Subakut) (4FA10): 4 hafta 10 ppm FA verilen sıçanlar

Grup VI (Subakut) (4FA10Ç): 4 hafta 10 ppm FA ile birlikte 1ml/kg/gün çörekotu verilen sıçanlar

Grup VII (Subkronik) (13FA5): 13 hafta 5 ppm FA verilen sıçanlar

Grup VIII (Subkronik) (13FA5Ç): 13 hafta 5 ppm FA ile birlikte 1ml/kg/gün çörekotu verilen sıçanlar

Grup IX (Subkronik) (13FA10): 13 hafta 10 ppm FA verilen sıçanlar

Grup X (Subkronik) (13FA10Ç): 13 hafta 10 ppm FA ile birlikte 1ml/kg/gün çörekotu verilen sıçanlar

Deney sonunda dekapite edilen sıçanların karaciğer dokuları alındı. Alınan

**Tablo 1.** Formaldehit (FA) ve Çörekotu (Ç) uygulama süre ve dozları.

Gruplar	FA Konsantrasyonu (ppm)	Süre (hafta)	n	
Subakut	4FA5	5	4	7
	4FA5Ç	5+Ç	4	7
	4FA10	10	4	7
	4FA10Ç	10 +Ç	4	7
Subkronik	13FA5	5	13	7
	13FA5Ç	5 +Ç	13	7
	13FA10	10	13	7
	13FA10Ç	10 +Ç	13	7
Kontrol (K)	K1	0	4	5
	K2	0	13	5

ppm: parts per million; Çörekotu (Ç) 1 ml/kg dozunda (p.o.) uygulandı

## Bulgular

Histopatolojik değişiklikler yönünden preparatlar incelendi. Karaciğer

dokular %10'luk formaldehite kondu. Ardından uygun histolojik takip serilerinden geçirildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi.

Deneyel güç analizine göre; gruplar arası en büyük fark ortalaması 3, standart sapması 1,1, tip I hata (alfa) 0,05 ve her grupta 7 hayvan olduğunda çalışmanın gerçekleşen gücü 0,95 olarak hesaplanmıştır (Minitab 16.2 for Windows). İstatistiksel analizler yapılırken veriler ortanca (min-maks) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar normal dağılım göstermediğinden parametrik olmayan Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirme yapıldı. Post-hoc olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

kesitlerinde steatoz, fibrozis, portal inflamasyon ve tek hücre nekrozu görülmedi. Hidropik dejenerasyon hafif, orta ve şiddetli olmak üzere sırasıyla 1, 2

ve 3 olarak derecelendirildi (Tablo 2). Kontrol gruplarında normal karaciğer histolojisi mevcuttu ve bu gruplarda hidropik dejenerasyonun derecesi 0 (sıfır) olarak kabul edildi (Resim 1A, B). Perisantraldeki (Zon 3) dejenerasyon hafif, Zon 2'yi de kapsayan hidropik dejenerasyon orta, bütün zonları kapsayan hidropik dejenerasyon şiddetli olarak skorlandı. Sıçanlardan 4 hafta ve 13 hafta 5

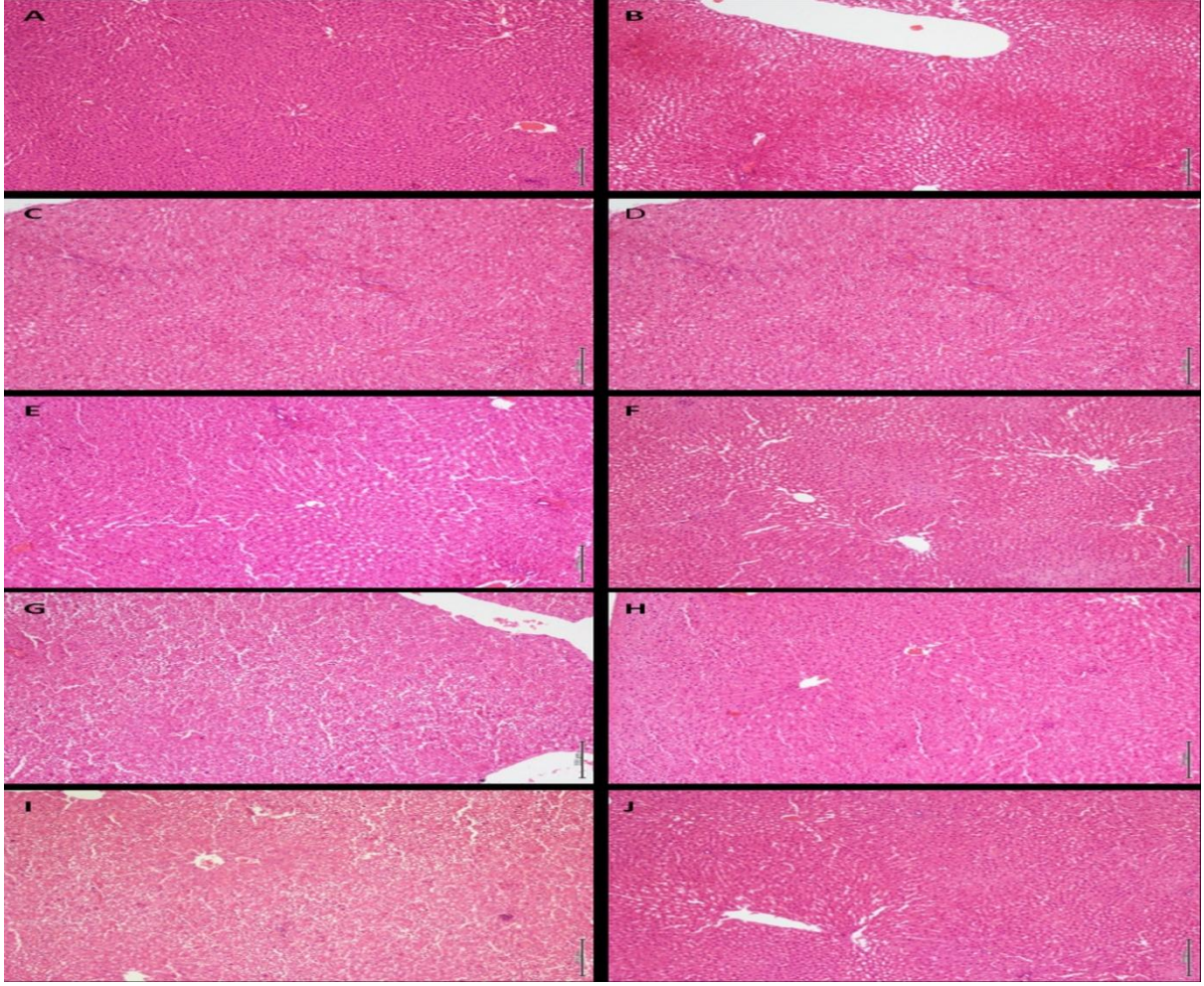
ppm FA verilenlerin karaciğerinde hafif hidropik dejenerasyon (Resim 1 C, G), 10 ppm FA verilenlerde ise şiddetli hidropik dejenerasyon gözlemlendi (Resim 1 E, I). 5 ppm ve 10 ppm FA ile birlikte Çörekotu verilmesinin FA tarafından oluşturulan değişiklikleri histolojik olarak düzeltmediği tespit edildi (Resim 1 D, F, H, J).

**Tablo 2.** Karaciğerdeki hidropik dejenerasyon şiddetinin gruplar arası karşılaştırılması.

<b>Hidropik Dejenerasyon</b>		
<b>Gruplar</b>	<b>Median (min-max)</b>	<b>n</b>
<b>K1</b>	0(0-0)	5
<b>K2</b>	0(0-0)	5
<b>4FA5</b>	1(1-3) <sup>a</sup>	7
<b>4FA5Ç</b>	1(1-1) <sup>a</sup>	7
<b>4FA10</b>	3(3-3) <sup>a,b</sup>	7
<b>4FA10Ç</b>	3(1-3) <sup>a,b</sup>	7
<b>13FA5</b>	1(1-3) <sup>a</sup>	7
<b>13FA5Ç</b>	1(0-3) <sup>a</sup>	7
<b>13FA10</b>	3(3-3) <sup>a,b</sup>	7
<b>13FA10Ç</b>	3(1-3) <sup>a,b</sup>	7

Veriler ortanca (min-maks) olarak verildi; p<sup>\*</sup>=0.000001; \* : Kruskal Wallis testi; <sup>a</sup>: Kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık (p<0.05); <sup>b</sup>: 4FA5, 4FA5Ç, 13FA5 ve 13FA5Ç gruplarına göre anlamlı farklılık (p<0.05).





**Şekil 1.** Deney grubundaki sıçanlarda Hematoksilen Eozin boyama **A)** Hiçbir deneysel uygulama yapılmadan 4 hafta sonunda dekapite edilenler, **B)** Hiçbir deneysel uygulama yapılmadan 13 hafta sonunda dekapite edilenler, **C)** 4 hafta 5 ppm FA verilen sıçanlar, **D)** 4 hafta 5 ppm FA ile birlikte 1ml/kg/gün çörekotu verilen sıçanlar, **E)** 4 hafta 10 ppm FA verilen sıçanlar, **F)** 4 hafta 10 ppm FA ile birlikte 1ml/kg/gün çörekotu verilen sıçanlar, **G)** 13 hafta 5 ppm FA verilen sıçanlar, **H)** 13 hafta 5 ppm FA ile birlikte 1ml/kg/gün çörekotu verilen sıçanlar, **I)** 13 hafta 10 ppm FA verilen sıçanlar, **J)** 13 hafta 10 ppm FA ile birlikte 1ml/kg/gün çörekotu verilen sıçanlar

5 ppm ve 10 ppm FA verilen gruplar ile kontrol grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir farklılık mevcuttu ( $p < 0.05$ ). Benzer şekilde 5 ppm ve 10 ppm FA'e ek olarak çörek otu verilen gruplar ile kontrol grupları arasında da istatistiksel bir

### Tartışma

Karaciğer, birçok fonksiyonunun yanı sıra safra üretiminde, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında ve bağırsaktan kana karışan bakteri ve diğer

farklılık bulunmaktaydı ( $p < 0.05$ ). Ayrıca 5 ppm FA grupları ile 10 ppm FA grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir fark vardı ( $p < 0.05$ ). Sadece FA verilen gruplarla FA ve Çörekotu beraber verilen gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

yabancı maddelerin filtrasyonunda rol almaktadır (18). Karaciğer hacminin %80'ini oluşturan hepatositler organın esas metabolik aktivitelerini gerçekleştirir. Karaciğerdeki diğer hücreler ise depolama ve fagositoz yapar, ayrıca mekanik destek

fonksiyonlarına sahiptirler (13). Karaciğer hücre hasarında ilk ortaya çıkan bulgulardan biri hidropik dejenerasyondur. Hidropik dejenerasyon, geri dönüşümlü hücre zedelenmelerinden birisi olup hasarlanan hücrelerin hemen hepsinde ortaya çıkan ilk belirtidir ve ışık mikroskopunda tanınabilmektedir. Hücrelerin iyon ve sıvı dengesini devam ettirmesindeki yetersizlikten kaynaklanır. Organdaki tüm hücreler etkilendiğinde organın renginde solma; turgor ve ağırlığında artma meydana gelir. Mikroskopik olarak, sitoplazmada küçük berrak vakuoller görülür ki bunlar endoplazmik retikulumun şişen parçalarını gösterir. Bundan dolayı bu duruma vakuoler dejenerasyon da denir (19).

Çalışmamızda kontrol gruplarındaki sıçanlardan elde edilen preparatlarda karaciğer dokusu normal histolojide izlendi. 5 ppm FA verilen sıçanların karaciğerinde hafif hidropik dejenerasyon, 10 ppm FA uygulananlarda ise şiddetli hidropik dejenerasyon gözlemlendi.

Zararsız ve ark., sıçanlara 14 gün süresince gün aşırı intraperitoneal olarak 10 mg/kg dozunda %10'luk FA enjekte etmişler ve karaciğerde kanla dolu genişlemiş sinüzoidler ile portal alan ve santral ven çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemişlerdir. Ayrıca, hepatosit sitoplazmalarında vakuolizasyon ve yer yer hiperkromatik çekirdekler saptamışlardır. FA ile birlikte intragastrik gavaj yoluyla omega-3 yağ asidi verdikleri sıçanların karaciğer dokularında ise portal alan ve santral ven çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu olmadığını saptamışlardır (20). Çıkmaz ve ark. çalışmamıza benzer şekilde sıçanlara, 4 hafta (subakut) ve 13 hafta (subkronik)

olacak şekilde iki farklı sürede FA inhale ettirmişlerdir. Her iki deney süresi için de bizim çalışmamızdaki dozlardan farklı olarak sıçanlara yaklaşık 20 ppm dozunda FA verilmiştir. Alınan karaciğer dokularından yapılan kesitler ışık mikroskopik olarak incelendiğinde kanla dolu genişlemiş sinüzoidler ile portal alan ve santral ven çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu tespit etmişler ve ayrıca hepatositlerde sitoplazma kaybı ve bazılarının hiperkromatik nukleuslara sahip olduklarını gözlemişlerdir (21). Çeşitli dozlarda FA verilen balıklarda ise düşük konsantrasyonlarda FA uygulanmasının karaciğer histopatolojisinde bir değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır. 50 mg/l üzerindeki FA dozlarında ise kılcal sinüzoidlerde tıkanıklık, hepatositlerde sitoplazmik granülasyon ve hipertrofi gözlemlenmişler ancak hepatositlerde vakuolizasyon izlenmemişlerdir (22). Saoudi ve ark.'nın sıçanlara intraperitoneal metanol vererek yaptıkları bir çalışma sonucunda karaciğerde portal alanda dilatasyon ve sinüzoidlerde fibrozis, hepatositlerde fokal nekroz ve vakuolizasyon olduğu belirlenmiştir. Metanol ile birlikte bir antioksidan olan *Opuntia vulgaris* ekstresi verildiğinde sadece metanol verilen sıçanlara göre hepatositlerde önemli düzelme saptamışlardır (23). Kuşlar üzerinde yapılan bir deneysel çalışmada 20, 10, 5 ve 2,5 ml/kg FA oral olarak verilmiştir. Çalışma sonunda 20 ml/kg FA verilen gruptakilerden bazılarının karaciğer yüzeyinde noktasal kanamalar gözlenmiştir (24). Sıçanların çeşitli toksik ajanlara solunum yoluyla maruz bırakıldığı bir çalışmada karaciğerdeki etkilenmenin kimyasal içeriğine, maruziyet süresine ve cinsiyete göre değiştiği bulunmuştur. Verilen kimyasallar arasında en çok

karaciğer hasarını FA ve fenolün yaptığı tespit edilmiştir (25).

Metanol ve formalin üretiminde çalışan işçiler üzerinde yapılan bir araştırmada, toksik hepatit gelişimini düşündürecek şekilde biyokimyasal parametrelerde artış izlenmiştir. Ayrıca ultrasonografik incelemelerde de karaciğer bozuklukları lehine yorumlanacak yaygın değişiklikler gözlenmiştir (26).

Çörekotunun karaciğer koruyucu rolünü araştırmak için yapılan bir çalışmada dietilnitrozamin verilerek sıçanlarda hepatoselüler karsinom oluşturulmuştur. Dietilnitrozamin ile beraberinde çörekotu tohumu verilen gruptakilerde ise karaciğerde histopatolojik değişikliklerin oluşmadığı ve tümöral oluşumların gözlenmediği belirlenmiştir (27). Farrag ve ark. sıçanlara kurşun vererek karaciğerde histopatolojik değişiklikler oluştuğunu tespit etmişlerdir. Kurşun ile birlikte çörekotu verilen grupta ise, sadece kurşun verilenlere göre daha az karaciğer hasarı oluştuğunu belirlemişlerdir (28). Karaciğerde iskemi reperfüzyon oluşturulan bir çalışmada karaciğerde fokal nekroz ve lökosit infiltrasyonu gözlenirken, iskemi reperfüzyon öncesi çörekotu verilenlerde ise daha az patolojik değişiklikler olduğu saptanmıştır (29). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada intraperitoneal aflatoksin verildiğinde karaciğerde hepatositlerde yaygın nekroz, hidropik ve yağlı dejenerasyon, interstisyel ödem, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Aflatoksin ile birlikte çörekotu verilenlerde ise sadece aflatoksin verilenlere göre daha az morfolojik değişiklikler izlenmiştir (30). Yapılan başka bir deneysel çalışmada

intraperitoneal CCl<sub>4</sub> verilen hayvanlarda karaciğerde inflamatuvar infiltrasyon ve sentrilobuler yağlı dejenerasyon tespit edilmiştir. CCl<sub>4</sub> ile birlikte çörekotu verilenlerde ise bu değişikliklerde belirgin azalma olduğu gözlenmiştir (31). Türkdogan ve ark.'nın sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada sadece CCl<sub>4</sub> verilen sıçanların karaciğerinde koagülasyon nekrozu ve hidropik dejenerasyon izlenirken, CCl<sub>4</sub> ile birlikte çörekotu verilen gruptaki sıçanların karaciğer dokularında bazı hepatositlerde nekroz görülmekle birlikte ciddi bir histopatolojik değişiklik gözlenmemiştir (32). Tavşanlarda deneysel olarak CCl<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer harabiyetinde çörekotu verilmesinin lezyonlarda azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (33). Sıçanlarda kolestatik karaciğer hasarı oluşturulan bir deneysel çalışmada portal alanlarda ductus proliferasyonu, ödem ve hafif infiltrasyon izlenmiş; kolestaz oluşturulan sıçanlara beraberinde çörekotu da verildiğinde karaciğerdeki değişikliklerde azalma olduğu saptanmıştır (34).

Biz de çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak FA verilen sıçanların karaciğerinde histopatolojik olarak vakuoler dejenerasyon tespit ettik. Çörekotu verilmesinin ise literatür ile uyumsuz olarak FA'nın yaptığı hasarı azaltıcı etkiye sahip olmadığını gözlemledik. FA'nın zararlı etkilerine karşı çörekotunun iyileştirici etkisinin araştırılması amacıyla, daha farklı süre ve dozlarda FA ve çörekotu uygulamalarını içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

*Bu çalışma 28 Haziran- 1 Temmuz 2012'de Ankara'da düzenlenen 4. ISCAA*



(Uluslararası klinik ve Uygulamalı Anatomi Sempozyumu) ve 14. Ulusal Anatomi Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

### Kaynaklar

1. Mecke P. Disinfection and sterilization of thermolabile instruments with gaseous formaldehyde. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B. 1984;179:529-43.
2. Pabst R. Exposure to formaldehyde in anatomy: an occupational health hazard? Anat Rec. 1987;219:109-12.
3. Songur A, Ozen OA, Sarsilmaz M. The toxic effects of formaldehyde on the nervous system. Rev Environ Contam Toxicol. 2010;203:105-18.
4. Zararsiz I, Sarsilmaz M, Tas U, Kus I, Meydan S, Ozan E. Protective effect of melatonin against formaldehyde-induced kidney damage in rats. Toxicol Ind Health. 2007;23:573-9.
5. Imbus HR. Clinical evaluation of patients with complaints related to formaldehyde exposure. J Allergy Clin Immunol. 1985; 76: 831-40.
6. Akman Y, Angiospermae (Kapalı Tohumlular), Ankara: Palme Yayıncılık, 2007;36-46.
7. Toptaş A, Çörekotu Tepeden Tırnağa Şifa Deryası, İstanbul: 1. Baskı, Sade Ofset, 2008:37-52.
8. Ilhan A, Gurel A, Armutcu F, Kamisli S, Iraz M. Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice. Neuropharmacology 2005;49:456-64.
9. Assayed ME. Radioprotective effects of black seed (*Nigella sativa*) oil against hemopoietic damage and immunosuppression in gamma-irradiated rats. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2010;32:284-96.
10. Benhaddou-Andaloussi A, Martineau LC, Spoor D, Vuong T, Leduc C, Joly E, Burt A, Meddah B, Settaf A, Arnason JT, Prentki M and Haddad PS. Antidiabetic Activity of *Nigella sativa* Seed Extract in Cultured Pancreatic  $\beta$ -cells, Skeletal Muscle Cells, and Adipocytes. Pharm Biol. 2008;46:96-104.
11. Okeola VO, Adaramoye OA, Nneji CM, Falade CO, Farombi EO, Ademowo OG. Antimalarial and antioxidant activities of methanolic extract of *Nigella sativa* seeds (black cumin) in mice infected with *Plasmodium yoelli nigeriensis*. Parasitol Res. 2011;108:1507-12.
12. Nikakhlagh S, Rahim F, Aryani FH, Syahpoush A, Brougerdnya MG, Saki N. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa*. Am J Otolaryngol. 2011;32:402-7.
13. Susan Standring (Editor), Gray's Anatomy, Fortieth edition. Churchill Livingstone Elsevier. 2008;1163-75.
14. Guyton AC, Hall JE, (Çeviri editörü: Çavuşoğlu H.) Tıbbi Fizyoloji, 9. baskıdan çeviri, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996:883-8.

15. Speit G, Schütz P, Weber I, Ma-Hock L, Kaufmann W, Gelbke HP, Durrer S. Analysis of micronuclei, histopathological changes and cell proliferation in nasal epithelium cells of rats after exposure to formaldehyde by inhalation. *Mutat Res.* 2011;721:127-35.
16. Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. Subacute (4-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *J Appl Toxicol.* 1987;7:15-6.
17. Woutersen RA, Appelman LM, Wilmer JW, Falke HE, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J Appl Toxicol.* 1987;7:43-9.
18. Snell RS, Klinik Anatomi, (Çeviren: Yıldırım M.) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004;223-30.
19. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, Robbins Temel Patoloji, (Çeviri Editörü: Çevikbaş U), İstanbul (7. Edisyon) Nobel Tıp Kitabevleri, 2003;22-4.
20. Zararsız İ, Sarsılmaz M, Sönmez MF, Köse E, Yılmaz HR, Ozan E. Kadavra Tespitinde Kullanılan Formaldehitin Sıçan Karaciğerinde Oluşturduğu Hasar ve Buna Omega-3 Yağ Asitlerinin Etkisi. *Fırat Tıp Dergisi.* 2005;10:103-7.
21. Cıkırmaz S, Kutoglu T, Kanter M, Mesut R. Effect of formaldehyde inhalation on rat livers: a light and electron microscopic study. *Toxicol Ind Health.* 2010;26:113-9.
22. Santos RF, Dias HM, Fujimoto RY. Acute toxicity and histopathology in ornamental fish amazon bluespotted corydora (*Corydoras melanistius*) exposed to formalin. *An Acad Bras Cienc.* 2012;84:1001-7.
23. Saoudi M, Ben Hsouna A, Trigui M, Jamoussi K, Jaoua S, El Feki A. Differential oxidative stress responses to methanol in intraperitoneally exposed rats: ameliorative effects of *Opuntia vulgaris* fruit extract. *Toxicol Ind Health.* 2012;28:549-59.
24. Khan A, Bachaya HA, Khan MZ, Mahmood F. Pathological effects of formalin (37% formaldehyde) feeding in female Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*). *Hum Exp Toxicol.* 2005;24:415-22.
25. Inoiatov FSh. Morphologic features of the liver changes in rats of both gender exposed to aerogenic toxicants for a long period of time. *Lik Sprava.* 2004;(3-4):78-83.
26. Taranenko LA. Digestive system diseases in workers engaged into chemical production of methanol and formalin. *Med Tr Prom Ekol.* 2012;2:34-7.
27. Iddamaldeniya SS, Thabrew MI, Wickramasinghe SM, Ratnatunge N, Thammitiyagodage MG. A long-term investigation of the anti-hepatocarcinogenic potential of an indigenous medicine comprised of *Nigella sativa*, *Hemidesmus indicus* and *Smilax glabra*. *J Carcinog.* 2006;9:5-11.
28. Farrag AR, Mahdy KA, Abdel Rahman GH, Osfor MM. Protective effect of *Nigella sativa* seeds against lead-induced hepatorenal damage in male rats. *Pak J Biol Sci.* 2007;10:2809-16.

29. Yildiz F, Coban S, Terzi A, Ates M, Aksoy N, Cakir H, Ocak AR, Bitiren M. Nigella sativa relieves the deleterious effects of ischemia reperfusion injury on liver. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5204-9.
30. Al-Ghasham A, Ata HS, El-Deep S, Meki AR, Shehada S. Study of protective effect of date and nigella sativa on aflatoxin b(1) toxicity. *Int J Health Sci*. 2008;2:26-44.
31. Al-Ghamdi MS. Protective effect of Nigella sativa seeds against carbon tetrachloride-induced liver damage. *Am J Chin Med*. 2003;31:721-8.
32. Türkdoğan MK, Ozbek H, Yener Z, Tuncer I, Uygan I, Ceylan E. The role of Urtica dioica and Nigella sativa in the prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Phytother Res*. 2003;17:942-6.
33. Türkdoğan MK, Ağaoğlu Z, Yener Z, Sekeroğlu R, Akkan HA, Avcı ME. The role of antioxidant vitamins (C and E), selenium and Nigella sativa in the prevention of liver fibrosis and cirrhosis in rabbits: new hopes. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 2001;108:71-3.
34. Coban S, Yildiz F, Terzi A, Al B, Aksoy N, Bitiren M, Celik H. The effects of Nigella sativa on bile duct ligation induced-liver injury in rats. *Cell Biochem Funct*. 2010;28:83-8.

