

2016

YÜKSEK LİSANS

HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ

Meltem DEDEOĞLU



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ (TIP)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
THE-2016-0002

**TRİMETOBENZAMİD UYGULANMIŞ GEBE SIÇANLARA,
TİMOKİNONUN YENİ DOĞAN KARACİĞER DOKUSU
ÜZERİNE ETKİSİ**

Meltem DEDEOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Alpaslan GÖKÇİMEN

AYDIN-2016

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ (TIP)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**TRİMETOBENZAMİD UYGULANMIŞ GEBE SIÇANLARA,
TİMOKİNONUN YENİ DOĞAN KARACİĞER DOKUSU
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Meltem DEDEOĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Alpaslan GÖKÇİMEN**

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

AYDIN-2016

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Meltem DEDEOĞLU tarafından hazırlanan “Trimetobenzamid Uygulanmış Gebe Sıçanlara, Timokinonun Yeni Doğan Karaciğer Dokusu Üzerine Etkisi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/08/2016

Üye (Tez Danışmanı):	Prof. Dr. Apaslan GÖKÇİMEN	ADÜ	
Üye	:Prof. Dr. Kemal ERGİN	ADÜ	
Üye	:Prof. Dr. Sait POLAT	Çukurova Üniversitesi	

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren başta hocam ve tez danışmanım Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Alpaslan GÖKÇİMEN'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Kemal ERGİN, Yrd. Doç. Dr. Nezihe Tülün BOYLU ve Yrd. Doç. Dr. Hatice Kübra BAŞALOĞLU'na ve Araş. Gör. Tuğba Çelik SAMACI'ya, ayrıca anabilim dalımızdaki asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarından dolayı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sait POLAT, biyokimyasal çalışmalarımda yardımcı olan Araş. Gör. Burçin İrem ABAS'a ve deney hayvanları çalışmalarımda yardımcı olan Araş. Gör. Gizem POLAT 'a teşekkürü borç bilirim.

Tüm eğitim hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, büyük sabır gösteren gerek manevi gerekse maddi desteğini esirgemeyen annem Binnur DEDEOĞLU'na, babam Günnur DEDEOĞLU'na ve kardeşim Merve DEDEOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xv
ÖZET	xvi
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Karaciğer Anatomisi.....	1
1.1.1. Karaciğer Yüzleri ve Kenarları.....	1
1.2. Karaciğer Histolojisi.....	2
1.2.1. Stroma.....	2
1.2.2. Parankima	3
1.2.3. Karaciğer Lobülleri	3
1.2.3.1. Klasik Lobül	3
1.2.3.2. Portal Lobül	4
1.2.3.3. Karaciğer Asinüsü	4
1.2.3.3.1. Periferik Bölge (Zon 1)	4
1.2.3.3.2. Ara Bölge (Zon 2).....	5
1.2.3.3.3. Santral Bölge (Zon 3)	5
1.2.4. Karaciğer Yapı Elemanları	6
1.2.4.1. Hepatositler.....	6
1.2.4.2. Sinüzoid.....	8

1.2.4.2.1. Endotel hücresi	8
1.2.4.2.2. Kupffer hücresi	8
1.2.4.3. Perisinüzoidal aralık (Disse aralığı)	8
1.2.4.3.1. Hepatik stellat hücre (Karaciğer yıldızlı hücreleri, İTO hücreleri).....	9
1.3. Karaciğerin Gelişimi.....	10
1.4. Sıçanlarda Karaciğer Gelişimi.....	11
1.5. Karaciğerin İşlevleri	12
1.6. Trimetobenzamid.....	13
1.6.1. Trimetobenzamid Etkisi	13
1.6.2. Tanımı.....	13
1.6.3. Fetal Risk.....	14
1.6.4. Trimetobenzamid Farmakokinetik Etkisi	14
1.7. Kusma ve Fizyolojik Yönü.....	14
1.8. Antiemetik İlaçlar	15
1.9. Gebelikte Bulantı-Kusma	17
1.10. Antioksidanlar	18
1.10.1. Endojen (Doğal) Antioksidanlar.....	19
1.10.1.1. Primer antioksidanlar (Enzimler)	19
1.10.1.2. Sekonder antioksidanlar	20
1.10.2. Eksojen (Sekonder) Antioksidanlar.....	20
1.11. Oksidatif Stres	21
1.12. Timokinon (TQ)	21
1.12.1. Timokinonun Yan Etkisi	23
1.13. Timokinonun Karaciğeri Koruyucu Etkisi	23
1.14. Menstrual Siklus.....	23
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25

2.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı	25
2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması	25
2.3. Karaciğer Dokusunun Işık Mikroskopik Takip Yöntemi	27
2.3.1. Hematoksilen-Eozin Boyama İşlemi	28
2.4. Elektron Mikroskopik Takibi	28
2.5. Biyokimyasal Analiz	30
2.6. Karaciğer Doku Örneklerinin Homojenizasyonu	30
2.7. Antioksidan Enzim Ölçümleri	30
2.7.1. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi	30
2.7.2. Katalaz (CAT) Analizi.....	31
2.7.3. Malondialdehit (MDA) Analizi	31
2.8. İstatistiksel Analiz	31
3. BULGULAR	33
3.1. Sıçanların Seksüel Siklus Dönemlerini İnceleme.....	33
3.2. Karaciğerin Yapısal Olarak İncelenmesi.....	35
3.2.1. Işık Mikroskopik Bulgular	35
3.2.1.a. Anne sıçanların karaciğer dokularının incelemesinde;.....	35
3.2.1.b. Yavru sıçanların karaciğer dokularının incelemesinde;	36
3.2.2. Toluidin Mavisi İle Boyanan Yarı İnce Kesitler	43
3.2.2.a. Yavru sıçanların karaciğer dokularının yarı ince kesitlerinde;.....	43
3.3. Elektron Mikroskopik İnceleme	47
3.3.a. Anne Sıçanların Karaciğer Dokularının Elektron Mikroskopik İncelemesinde;.....	47
3.3.b. Yavru Sıçanların Karaciğer Dokularının Elektron Mikroskopik İncelemesi;	48
3.4. Biyokimyasal Analizler	57
3.4.1. Yavru Sıçanların 3. Gün Doğum Ağırlıkları	57

3.4.2. Karaciğer Katalaz (CAT), Süperoksit Dismutaz (SOD), Malondialdehit (MDA) Değerleri.....	58
3.4.3. Yavru Sıçanların Serum Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) Değerleri	60
4. TARTIŞMA.....	62
5. SONUÇ.....	72
KAYNAKLAR.....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	86



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
A°	: Angstrom
°C	: Santigrat derece
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat amino transferaz
Amp	: Ampul
AER (SER)	: Agranüler endoplazmik retikulum
BDMA	: Dimetilbenzalamın
CAT	: Katalaz
CCl ₄	: Karbon tetraklorür
CV	: Santral ven
Ç	: Çekirdek
Çk	: Çekirdekçik
DDSA	: Dodesenilsukinik anhidrit
DDT	: Düşük doğum tartılı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Dk	: Dakika
Di	: Disse aralığı
E.M.	: Elektron Mikroskobi
En	: Endotel Hücresi
ER	: Endoplazmik Retikulum
ESM	: Ekstraselüler Matriks
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
G	: Glikojen
Gg	: Glikojen gruplar
g	: Gram
GER	: Granüler endoplazmik retikulum
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GSH	: Glutasyon
G6PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz

H	: Hepatosit
HCL	: Hidroklorik asit
H.E.	: Hematoksilen-Eozin
HG	: Hiperemezis Gravidarum
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
İTO	: Karaciğer yıldızsı hücresi
KC	: Karaciğer
Kg	: Kilogram
KH	: Kupffer hücresi
KTB	: Kemoreseptör tetikleyici bölge
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LH	: Luteinizan hormon
L	: Litre
MDA	: Malondialdehid
M	: Molar
Mm	: Milimetre
MMP	: Matriks metaloproteinaz
ml	: Mililitre
mg	: Miligram
Mv	: Mikrovillus
N	: Çekirdek
Nm	: Nanometre
NO	: Nitrik oksit
Ng	: Nanogram
OsO ₄	: Osmiyum tetra oksit
PAS	: Periferik asit schiff
PA	: Portal alan
PBS	: Fosfat buffer
P	: Sig. “significance” (anlamlılık)
Rpm	: Dakikada devir
SOD	: Süperoksit dismutaz
SK	: Safra kanalikülü
SV	: Santral ven
Sİ	: Sinüzoid

TEM	: Geçirimli Elektron Mikroskobu
TQ	: Timokinon
Tri	: Trimetobenzamid
TCA	: Trikloroasetik asit
TBA	: Tiyobarbitürük asit
T.B	: Toluidin blue
U	: Ünite
Yd	: Yağ damlacığı
µm	: Mikrometre
µmol	: Mikromol
µl	: Mikrolitre
β	: Beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğer Yapısı (Gartner L.2001).	2
Şekil 2. Karaciğerde Lobül Yapısı, CV: Santral Ven, 1: Periferik Bölge (Zon 1), 2: Ara Bölge (Zon 2), 3: Santral Bölge (Zon 3).	5
Şekil 3. Karaciğer Şematik Diyagram. A. Karaciğer anatomisi, B. Karaciğer lobülerinde, merkezi damar ve portal alan görüntüleme C. Karaciğer lobülü; portal alan, karaciğer plakları, safra kanalikülleri (Gartner L.2001).	6
Şekil 4. Klasik karaciğer lobülü (Yüncü M. ve ark. 2013).	7
Şekil 5. Karaciğer damar ve hepatosit yapısı (Fausto N. ve ark. 2012).	10
Şekil 6. Sıçan Karaciğeri (K.C. Hickling ve ark. 2010; Yüncü M. ve ark. 2013; Park Y. 2013).	12
Şekil 7. Trimetobenzamid'in Kimyasal Yapısı (Aydın A. 2001; Wikipedia.org 2007).	14
Şekil 8. FDA'ya göre ilaç kategorileri (Law ve ark 2010).	16
Şekil 9. Bulantı ve kusmada kullanılabilen ilaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması (Briggs ve ark 2005).	17
Şekil 10. Antioksidanların serbest radikallere karşı etkileri (Willcox Jki ve ark. 2004)	19
Şekil 11. Antioksidanların sınıflandırılması (Yavaş R. 2011).	20
Şekil 12. Timokinon kimyasal formülü (Wikipedia).	21
Şekil 13. Çalışma Grupları	27
Şekil 14. Hematoksilen-Eozin Boyama	28
Şekil 15. Elektron Mikroskopik Doku Takibi.	29
Şekil 16. Kontrol grubu ve deney gruplarındaki yenidoğan yavru sıçanların vücut ağırlıkları gösterilmiştir.	58
Şekil 17. Kontrol ve Deney gruplarındaki yenidoğan sıçanların CAT değerleri görülmektedir.	59
Şekil 18. Kontrol ve Deney gruplarındaki yenidoğan sıçanların SOD değerleri görülmektedir.	60

Şekil 19. Karaciğer biyotransformasyonu (Current Drug Metabolism).....	67
---	----



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Diöstrus Evresi.....	33
Resim 2. Proöstrus Evresi.	33
Resim 3. Östrus Evresi.....	34
Resim 4. Metöstrus Evresi.	34
Resim 5. Anöstrus Evresi.....	34
Resim 6. Vajinal smearde spermier görüntüsü	35
Resim 7. Anne kontrol grubuna ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü.	37
Resim 8. 5 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen anneye ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü.	37
Resim 9. 10 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen anneye ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü.	38
Resim 10. Timokinon verilen anneye ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü .	38
Resim 11. 5 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen anneye ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü.	39
Resim 12. 10 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen anneye ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Sinüzoidal dilatasyon izlenmektedir.	39
Resim 13. Kontrol grubundaki yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü.	40
Resim 14. 5 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü.	40
Resim 15. 10 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen yavru karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü.	41
Resim 16. Timokinon verilen yavru sıçana ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü.	41
Resim 17. 5 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü.	42

Resim 18. 10 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen yavru sıçanlara ait karaciğerin dokusunun ışık mikroskopik görünümü.....	42
Resim 19. Kontrol grubundaki yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü.	44
Resim 20. 5 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen gruptaki yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü.....	44
Resim 21. 10 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen gruptaki sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü..	45
Resim 22. TQ verilen yavru grubun karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Yağ damlacıkları (+) görülmektedir..	45
Resim 23. 5 mg/g/gün trimetobenzamid + TQ verilen yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü..	46
Resim 24. 10 g/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü..	46
Resim 25. Anne kontrol grubuna ait sıçan karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü.	49
Resim 26. 5mg/kg/gün trimetobenzamid verilen anne grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü.	49
Resim 27. 10mg/kg/gün trimetobenzamid verilen anne grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü..	50
Resim 28. TQ verilen anne grubunun karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü,	50
Resim 29. 5mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen anne grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü.	51
Resim 30. 10mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen anne grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü..	51
Resim 31. Kontrol yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü..	52
Resim 32. 5mg/kg/gün trimetobenzamid verilen yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü..	52

Resim 33. 10mg/kg/gün trimetobenzamid verilen yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü.	53
Resim 34. TQ verilen yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü.	53
Resim 35. 5mg/kg/gün Trimetobenzamid+TQ verilen yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü.	54
Resim 36. 10mg/kg/gün Trimetobenzamid+TQ verilen yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü.	54



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kontrol ve deney grubundaki anne sıçanların karaciğerlerinin histolojik yapısını ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile incelenmesi	55
Tablo 2. Kontrol ve deney grubundaki yavru sıçanların karaciğerlerinin histolojik yapısının ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile incelenmesi.....	56
Tablo 3. Yavru Ağırlık Değerleri	57
Tablo 4. Süperoksit Dismutaz, Katalaz , Malondialdehit Değerleri	59
Tablo 5. Serum Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) değerleri	61



ÖZET

TRİMETOBENZAMİD UYGULANMIŞ GEBE SIÇANLARA, TİMOKİNONUN YENİ DOĞAN KARACİĞER DOKUSU ÜZERİNE ETKİSİ

Dedeoğlu M. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji (Tıp) Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2016.

Gebeliklerin bazılarında görülen, bulantı ve kusmaya karşı kullanılan çok sayıda antiemetik ilaç bulunmaktadır. Sunulan çalışmada antiemetik trimetobenzamid'in gebe sıçanlarda ve yenidoğanlarda karaciğere olan muhtemel etkileri ile antioksidan olan timokinonun etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmamızda 240-280 gram ağırlığında, 30 adet Wistar cinsi albino dişi sıçanı kullandı. Gebe olan sıçanlar gebeliklerinin ilk gününde; kontrol grubu, 1.grup 5 mg/kg/gün trimetobenzamid, 2.grup 10 mg/kg/gün trimetobenzamid, 3.grup 1ml suda 50 mg/kg/gün çözünen timokinon (TQ), 4.grup 5 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ, 5.grup 10 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen 6 eşit gruba ayrıldı. Sıçanların gebeliklerini takiben 11 gün intramuskuler olarak 5mg/kg ve 10mg/kg dozlarda trimetobenzamid verilirken, TQ verilecek olan sıçanlara ise gebelikleri boyunca gavaj yolu ile uygulama yapıldı. Yavru sıçanların doğumdan üç gün sonra vücut ağırlıkları alındı. Doğumu takiben 3. gün sonunda anestezi altında anne ve yavrularından karaciğer dokuları alındı. Yapısal olarak ışık ve elektron mikroskobunda dokular incelendi. Biyokimyasal olarak ALT, AST, CAT, SOD ve MDA ölçümleri yapıldı. 10mg/kg dozda verilen trimetobenzamid, anne karaciğerinde yapısal değişiklik olarak vakuoler ve granüler dejenerasyona ayrıca mononükleer hücre infiltrasyonuna yol açmaktadır. Yavru sıçanların karaciğerlerinde 10 mg/kg dozda verilen trimetobenzamid sonucunda yağ damlacıklarının sayıca artmış olduğu ayrıca vakuoler ve granüler dejenerasyona neden olduğu gözlemlendi. Antioksidan olan TQ anne ve yavru karaciğerlerindeki hasarlanmayı düzeltmektedir. Bununla birlikte biyokimyasal verilerde istatistiksel bir anlamlılık elde edilemedi.

Anahtar Kelimeler: Trimetobenzamid, Timokinon (TQ), Gebelik, Karaciğer Mikroskobisi.

ABSTRACT

APPLIED TRIMETHOBENZAMIDE TO PREGNANT RATS, THYMOQUINONE EFFECT ON NEONATAL LİVER TİSSUE ON THE EFFECT OF LİVER TİSSUE

Dedeoğlu M. Adnan Menderes University Health Sciences İnstitute Histology and Embryology (Medicine) Programme Master's Thesis, Aydın, 2016.

Some of pregnancy seen in, there are a number of anti-emetic drugs used against nausea and vomiting. In the present study trimethobenzamide antiemetic in pregnant rats and liver from newborns timokino aimed to investigate the effect of antioxidant with potential impacts. We used 30 Wistar albino rats, 240-280 grams in our study. Pregnant rats with the first day of pregnancy; control group, 1.group 5mg/kg/day trimethobenzamide, 2. group 10mg/kg/day trimethobenzamide, 3.group 1ml of water at 50 mg/kg/day soluble TQ, 4.group 5mg/kg/day trimethobenzamide+TQ, 5.group 10mg/kg/day trimethobenzamide+TQ, they were divided 6 into groups. Following the pregnancy of rats 11 days intramuscularly 5mg/kg/day and 10mg/kg/gün doses given trimethobenzamide, while the rats that were given TQ administration by gavage way during pregnancy. Three days after birth, the body weight was weighed. Three days after birth, mother and newborn rat livers were removed. Light microscope and electron microscope were examined tissues. Biyochemical in ALT, AST, CAT, SOD and MDA test were performed. 10mg / kg dose given trimethobenzamide, liver mother vacuolar and granular degeneration structural changes in the mononuclear cell infiltration leads. Newborn rats liver iver 10 mg/ kg dose results in the oil droplets is numerically larger trimethobenzamide we also observed that granular and vacuolar degeneration. TQ is correct that the antioxidant properties of mother to liver damage. However, the biochemical data could obtain statistical significance.

Key Words: Trimethobenzamide, Thymoquinone (TQ), Pregnancy, Liver Microscopy.

1. GİRİŞ

1.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, diyaframın alt yüzüne gömülmüş ve üst karın organlarının üstüne yerleşmiştir. Karaciğerin diyafram yüzeyi pars superior (kalp izini taşır), pars anterior (diyafram öteside ön karın duvarı üzerine uzanır), pars dekstra ile pars posterior (diyaframaya koroner ligamentle bağlanmış) olarak bölünmektedir. Ayrıca lobus deksterin alt yüzünde iki küçük lob vardır. Bu loblar lobus kuadratus (önde ve alt yüzde) ve lobus kaudatus (arka yüzde) (Sherlock S. ve ark. 2002; Ovalle WK, Nahirney P.2009; Yüncü M. ve ark. 2013).

Karaciğerin alt yüzünde sağ böbrek, duodenum, kolon ve mide bulunmakta ve karaciğere komşu olan organlardan mide, karın duvarı, diyaframa ve duodenum ile olan bağlantıları bağ dokusu bantları ile gerçekleşmektedir. Bu bantlar sayesinde karaciğer bulunduğu yerde tutunabilmektedir (Dursun N. 2001; Ovalle WK, Nahirney P.2009).

1.1.1. Karaciğer Yüzleri ve Kenarları

Karaciğerin fasies diyafragmatika ve fasies visseralis olarak adlandırılan iki yüzü bulunmaktadır. Bu iki yüzden fasies diyafragmatika diyaframın alt yüzüne uyacak şekilde kubbe şeklindedir ve üst, ön, sağ, arka bölümlere ayrılır. Karaciğerin diyaframatik yüzü ile diyafram ve karın ön duvarı arasında vertikal olarak uzanan bağda ligamentum falsiform yer alır. Diğer bir bağ ise karaciğeri mide ve duodenuma bağlayan omentum minus (Yüncü M. ve ark. 2013; Ross MH ve Pawlina W 2013).

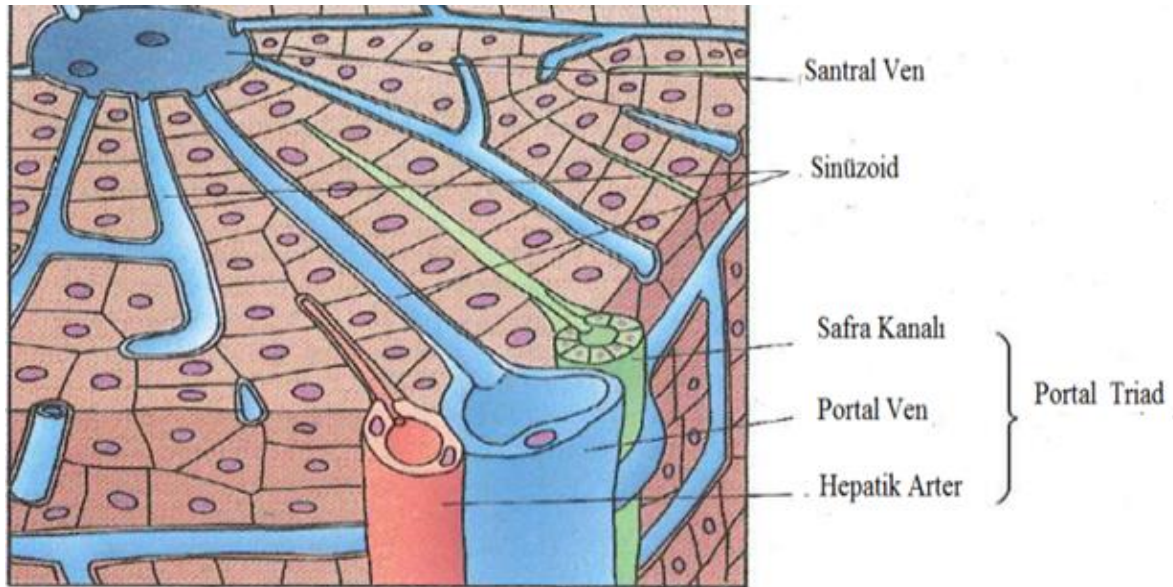
Karaciğerin diğer bir yüzü olan, karın organları ile komşuluk yapan ve aşağıya-arkaya-sola bakan fasies visseralis yüzüdür. Karaciğerdeki sağ ve sol loblar, kanlanma ve safra drenaj yönünden bağımsızdır. Karaciğerin en büyük lobu lobus dekster'dir. Lobus deksterin alt yüzünde bulunan iki küçük lobtan biri olan lobus kuadratus porta hepatis'in önünde, diğer lob lobus kaudatus ise porta hepatisin arkasında yer alır (Yüncü M. ve ark. 2013; Ross MH ve Pawlina W 2013)

1.2. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer, vücudumuzun en büyük sindirim organlarından biridir. Ağırlığı yetişkinlerde 1500 g kadardır. Yetişkinler vücut ağırlığının 1/50'sini, yenidoğanlarda ise 1/80' ini oluşturur. Karaciğer karın boşluğunun sağ üst ve kısmen de sol üst kadranda yer alır ve göğüs kafesi tarafından korunmaktadır. Karaciğer dört adet lobtan oluşur, dıştan kollajen ve elastik lif içeren bir kapsül ile (Glisson kapsülü) sarıdır. Kapsülün etrafı, karaciğerin doğrudan diyaframa veya diğer organlara yapıştığı yerler dışında, seröz bir kılıfla (visseral periton) çevrelenmiştir (Sherlock ve S.Dooley J. 2002; Abraham L. 2006; Ross MH ve Pawlina W 2013).

1.2.1. Stroma

Karaciğer, glisson kapsülü ile tamamen sarılır. Glisson kapsülü karaciğer hücrelerinin arasına girerek organı dört loba ayırır. Lobüllerin birbirleriyle birleştiği bölümlerde bağ dokusu artarak, enine kesitlerde üçgen biçiminde alanlar oluşturur. İnsanda her bir karaciğer lobulünde; arter, ven ve safra duktusu içeren alanlara “Portal aralık”, “Glisson üçgeni” ya da “Kiernan aralığı” adı da verilir. Bu üçlü yapılardan portal venin bir dalı olan venül, genellikle en büyük olanıdır ve duvarı ince, lümeni düzensizdir (Junqueira LC ve ark. 2003; Ovalle WK, Nahirney P.2009).



Şekil 1. Karaciğer Yapısı (Gartner L.2001).

Karaciğerde, safra yolları hepatositlerin arasındaki, yaklaşık 0,5 µm çapında ince safra kanalikülleriyle başlar. Safra kanalikülleri altı yüzlü olan hepatositlerin etrafında dört yüzlü tam bir döngü oluşturular ve komşu hepatositler arasında oyuk benzeri girintiler olup, en iyi TEM ile görülür. Kanaliküller her bir lobülün çevresine ulaştıklarında, basit kübik epitelle döşeli olan ve lob içinde bulunan hering kanallarına açılır. Safra akışı merkezden periferiye yani portal alandaki büyük safra kanallarına boşalır. Merkezden portal alana doğru olan bu akış kan akımının tersi yönündedir. Kanallar genişledikçe, lümeni döşeyen kübik epitel uzamaya başlar (Paker Ş. 1993; Ovalle WK, Nahirney P.2009; Ross MH, Pawlina W 2013).

1.2.2. Parankima

Karaciğer, parankima hücreleri olan hepatositlerden (KC epitel hücreleri) meydana gelir. Karaciğer parankiminin organizasyonu ile ilgili üç önemli karaciğer lobül modeli vardır. Bunlar; klasik lobül, portal lobül ve karaciğer asinüsüdür. Klasik lobül, hepatik arter ve portal ven dallarının organ içindeki dağılımını ve onlardan gelen kanın karaciğer hücrelerini kanlandırırken takip ettiği yolağı temel almaktadır (Ovalle WK, Nahirney P.2009; Yüncü M. ve ark. 2013; Ross MH ve Pawlina W 2013) (Şekil 1.2).

1.2.3. Karaciğer Lobülleri

Karaciğerin yapısal ve işlevsel birimi olan lobüller; klasik lobül, portal lobül ve karaciğer asinüsüdür (Şekil 2).

1.2.3.1. Klasik Lobül

Karaciğer parankimasının organizasyonunda bu lobül önemlidir. Klasik lobül; portal ven ve hepatik arterlerden gelen kanı karaciğer hücrelerine göndererek organ içerisinde dağılımından sorumludur. Bu lobül; ortada santral ven, santral venden çevreye doğru uzanan karaciğer hücre kordonları ve bu kordonların arasında yer alan sinüzoidlerden oluşur. Periferiye doğru uzanan bu hücre kordonlarına “**Remark kordonları**” denir (Abraham L ve ark. 2006; Ovalle WK, Nahirney P.2009; Ross MH ve Pawlina W 2013).

Klasik lobül anastomozlaşmış hepatosit plak (hepatosit levha) yığınlarından oluşmaktadır. Tek hücre kalınlığındaki hepatosit plakları, hücreleri portal ve arteriyal kan

karışımı ile kanlanırken, anastomozlaşmış sinüzoid sistemi tarafından birbirinden ayrılmaktadır. Her bir lobül 2,0 x 0,7 mm ölçülerinde ve hegzagonal (altıgen) şeklindedir. Altıgenin köşelerinde portal triadların varlığı ile gevşek stromal bağ dokusu yer alır (Abraham L ve ark. 2006; Ross MH ve Pawlina W 2013) (Şekil 2).

1.2.3.2. Portal Lobül

Portal lobül, üç klasik lobülün santral venlerinden birleştirilmesiyle meydana gelir. Böylece portal triad merkezde yer alır ve etrafını saran hepatosit parankimasından ise safra toplanmaktadır. Karaciğer hücreleri tarafından sentezlenen safra 1-2 µm çapındaki safra kanaliküllerine verilmektedir (Paker Ş. 1993; LC. Junqueira ve ark. 2003; Abraham L. ve ark 2006; Ovalle WK, Nahirney P.2009; Ross MH ve Pawlina W 2013) (Şekil 2).

1.2.3.3. Karaciğer Asinüsü

Karaciğer parankiminin en küçük işlevsel birimidir. İki komşu klasik lobülün portal alanları ile santral venlerinin birleştirilmesiyle oluşan eşkenar dörtgen şeklinde bir modeldir. Karaciğer asinüsü hepatik arterin son dalıdır. Karaciğer parankiminde dejenerasyon, rejenerasyon ve özgün toksik etkilerin tanımlanması ve yorumlanmasının yapılabilmesi için karaciğer asinüsü zonlara ayrılmıştır Böylece karaciğer parankimasındaki hepatositler, arterden gelen kanın ve venöz sinüzoidler boyunca akış özelliklerine göre periferik zon (bölge) (zon 1), ara zon (zon 2) ve santral zon (zon 3) olarak üç bölgeye ayrılır. (Abraham L.ve ark. 2006; Ovalle WK. ve Nahirney P. 2009; Ross MH ve Pawlina W 2013) (Şekil 2).

1.2.3.3.1. Periferik Bölge (Zon 1)

Karaciğer lobüllerinde merkezde bulunan santral vene en uzak, portal venül ve hepatik arteriyole en yakın zondur. Bu bölge kandaki oksijenin ve besin maddelerinin ilk alındığı, ayrıca hepatositlerin sürekli aktif olduğu alandır. Kandaki zararlı maddelerden ilk etkilenen ve glikojenin depolanması, plazma protein üretiminin en fazla olduğu zondur. Açlık durumunda ilk önce glikojen bu zondan boşaltılır, burada glikojen tükenmeden diğer zonlardan glikojen verilmez. Klasik lobüllerin periferine karşılık gelen, dolaşım bozukluğunda da en son hasar

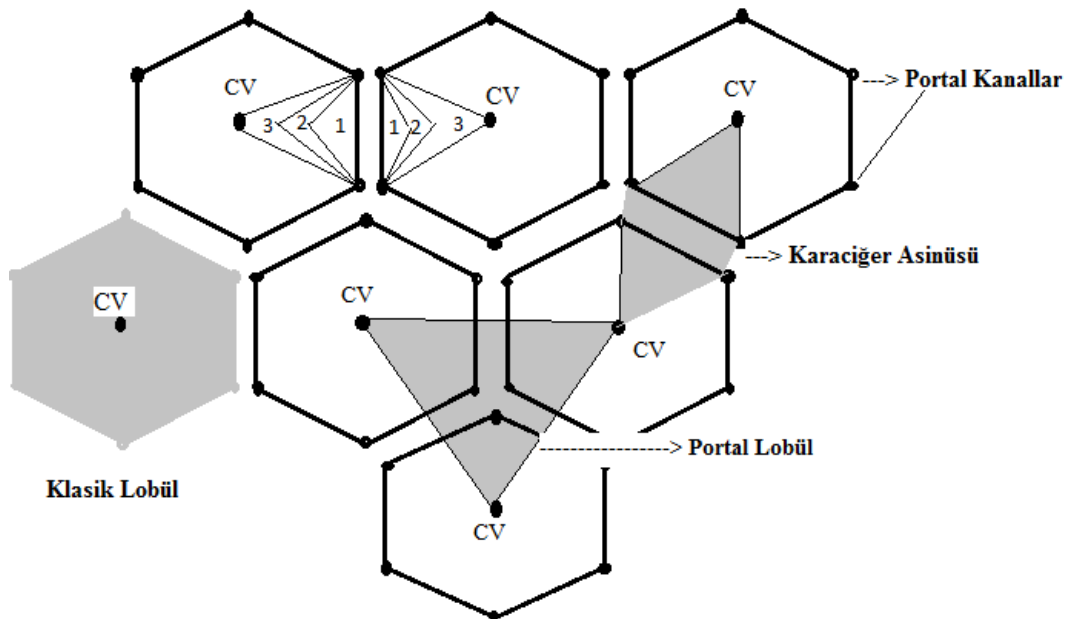
gören ve ilk yenilenen zondur (Ökten A, 2001; Tulunay Ö. 2001; Ovalle WK, Nahirney P.2009; Ross MH ve Pawlina W 2013) (Şekil 2).

1.2.3.3.2. Ara Bölge (Zon 2)

Ara bölgenin kesin olarak sınırlarını ayırt etmek mümkün değildir. Zon 1 ve zon 3 arasında bulunan bir bölgedir. Bu bölge, orta düzeyde oksijen ve besin maddeleri içermektedir (Tulunay Ö. 2001; Ökten A. 2001; Ovalle WK, Nahirney P.2009; Ross MH ve Pawlina W 2013) (Şekil 2).

1.2.3.3.3. Santral Bölge (Zon 3)

Karaciğer asinüsünde, içte bulunan ve santral veni çevreleyen bölgedir. Santral bölge diğer bölgelere göre daha az aktiftir. Bunun sebebi, portal venül ve hepatik arteriyollere uzak bir yerleşim göstermesidir. İskemik nekroz, patolojik ve fizyolojik yağ birikimi durumlarında ilk olarak bu zonda değişim görülmeye başlar. Diğer zonlara göre organelleri daha az gelişmiş ve karaciğer hasarına en çok maruz kalan bölgedir (Tulunay Ö. 2001; Ökten A, 2001; Ovalle WK. ve Nahirney P. 2009; Ross MH ve Pawlina W 2013) (Şekil 2).

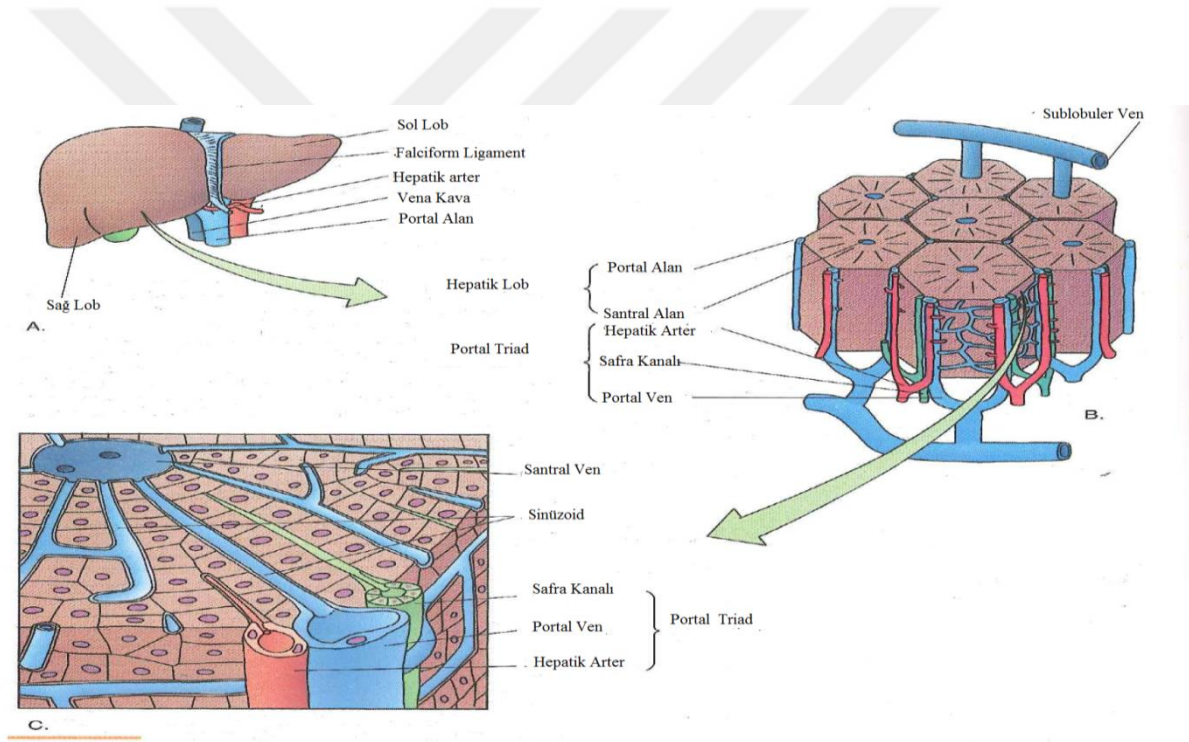


Şekil 2. Karaciğerde Lobül Yapısı, CV: Santral Ven, 1: Periferik Bölge (Zon 1), 2: Ara Bölge (Zon 2), 3: Santral Bölge (Zon 3).

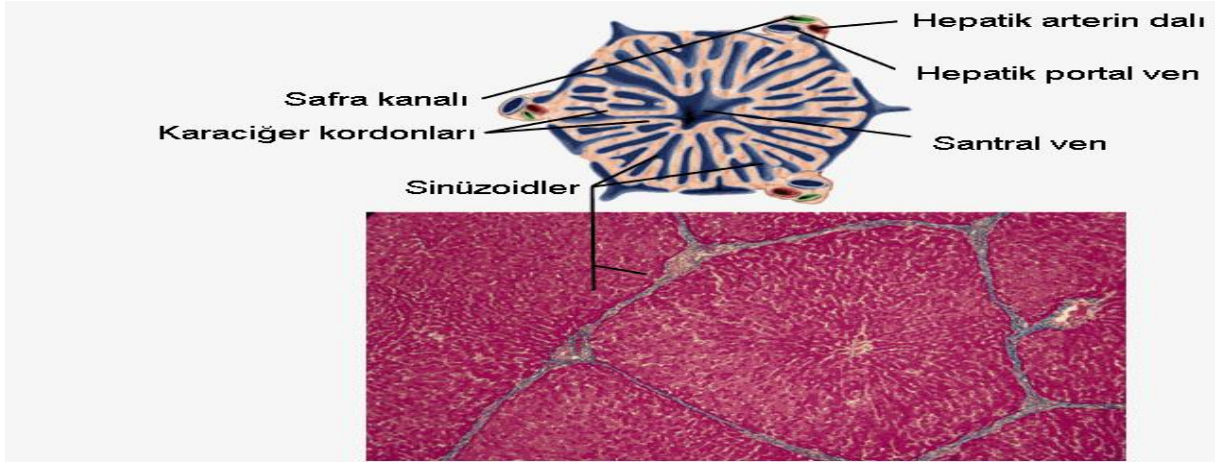
1.2.4. Karaciğer Yapı Elemanları

1.2.4.1. Hepatositler

Hepatositler, polihedral altı ya da daha fazla yüzeye sahip, 20-30 µm çapında hücrelerdir. Organda tüm hücre topluluğunun yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (Şekil 3). Hepatositler; karaciğer lobüllerinde anastomozlaşan hücre tabakaları oluştururlar. Hepatositler nispeten uzun ömürlü hücreler olup, yaklaşık 5 ay yaşam süreleri vardır. Sıçan hepatositleri, insan hepatositlerine göre yenilenmesi daha hızlı gerçekleşmektedir. Hepatositler, toksik maddelere maruz kaldıklarında veya cerrahi yolla çıkarıldığında, yenilenme yeteneği oldukça hızlıdır (Gochee PA ve ark. 2003; Kevser T. 2011; Sodeman's Pathologic Physiology).



Şekil 3. Karaciğer Şematik Diyagram. A. Karaciğer anatomisi, B. Karaciğer lobüllerinde, merkezi damar ve portal alan görüntüleme C. Karaciğer lobülü; portal alan, karaciğer plakları, safra kanalikülleri (Gartner L.2001).



Şekil 4. Klasik karaciğer lobülü (Yüncü M. ve ark. 2013).

Hepatositler çok sayıda mitokondriyon ve düz endoplazmik retikulum organellerinden dolayı eozinofilik boyanırlar. Hepatositler granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum yönünden oldukça zengindir. Granüllü endoplazmik retikulum, sitoplazma içinde dağılmış ve bu yapılarda bulunan ribozomlar, albumin ve fibrinojen gibi proteinlerin sentezini yapar. Sitoplazmada bulunan granüllü endoplazmik retikulumlar ayrıca gerekli oksidasyon, metilasyon ve konjugasyon reaksiyonlarını gerçekleştirirler (Gochee PA ve ark, 2003; Şentürk H. 2004).

Hepatositler sıklıkla glikojen içerir. Her bir hepatositin yapısında 100'e yakın mitokondriyon vardır. Lizozomlarda hücre içi organellerin yıkımı ve dönüşümünden sorumludurlar. Peroksizomlar enzim içeren ve bol miktarda bulunan organellerdir. Karaciğer hücrelerinin her birinde 50'ye yakın golgi kompleksi bulunmakla birlikte bu golgi komplekleri, bazı maddelerin sentezini yapar ve biriktirir, ayrıca bazılarını etkisiz hale getirir (Cam M. ve ark. 2009, Hogan S. ve ark. 2009).

Karaciğer hücre sitoplazmasındaki glikojen granüllerinin gösterilmesinde Periyodik Asit Schiff (PAS) boyası kullanılır ve düzensiz dağılım göstererek parlak kırmızı renkte boyanırlar. Hepatositler üç önemli yüze sahiptir. Bunlar; sinüzoidal, kanaliküler ve intersellüler yüzlerdir. Sinüzoidal yüz, disse aralığıyla hepatositlerin sinüzoidlerden ayrıldığı yüzüdür ve hepatositlerin bu aralığa bakan kısımları kısa ve düzensiz mikrovilluslar içerir ayrıca toplam hepatosit yüzünün %70'ni oluşturur. Kanaliküler kısım toplam hepatosit yüzey alanının % 15'ini oluşturur. İntersellüler kısım ise iki komşu hepatositin birbirine bakan yüzleridir. Hepatositlerin sitoplazması genelde asidofil olmakla birlikte; hematoksilin-eozin

ile boyanan parafin kesitlerde, sitoplazmada granüllü endoplazmik retikulum ve serbest ribozomlardan dolayı bazofilik alanlar olarak gözlenir (Gochee PA. 2003; Bejarano PA ve ark. 2006; Victor P. ve Eroschenko 2013).

1.2.4.2. Sinüzoid

1.2.4.2.1. Endotel hücresi

Karaciğer, diğer organlar ile kıyaslandığında zengin bir damar yapısına sahip olduğu görülür. Bu nedenle de endotel hücreleri açısından zengindir. Sinüzoidler; arteriyel kan ve venöz kan içerirler. Dolayısıyla bağırsaklardan gelen zararlı olabilecek çeşitli kimyasal maddeler (ksenobiyotikler) ve mikroorganizmalar içinde bir filtre görevi görürler. Endotel hücreleri, sinüzoid duvarını döşeyen yassı epitel hücreleridir. Pinositoz faaliyetlerinden dolayı vital boyalarla boyanabilirler. Elektron mikroskobunda pinositotik veziküller belirgin olarak görülmektedir (Lefkowitz JH. ve ark. 2002; Aboutwerat A. ve ark. 2003; Şentürk H. 2004; Ovalle WK ve Nahirney P.2009) (Şekil 5).

1.2.4.2.2. Kupffer hücresi

Kupffer hücreleri, mononükleer fagositik sistemin bir üyesidirler. Karaciğer sinüzoidlerin duvarına tutunmuş lümene doğru uzanmış halde bulunurlar. Kupffer hücreleri herhangi bir bağlantı kompleksi oluşturmazlar. Fizyolojik şartlar altında sistemin faal olmasıyla sitokinleri salgılamaya başlar ve zararlı etkenlere karşı savunma oluştururlar. Fakat sitokinlerin fazla ve devamlı salgılanması hepatositlerde hasara neden olabilir. Bu hücreler sıklıkla yıkılmış demir pigmentleri ve eritrositleri içerirler. Bu hücreler fagosite ettikleri materyalleri kana verirler. Lityum, karmin ya da tripan blue gibi vital boyalarla iyi boyanırlar. Bunlar fagositoz aktivitesinin dışında A vitamini ve yağ depolanması görevlerinde de rol oynarlar (Fawcett DW. ve ark. 1986; Valkova M. 2002; Videla LA. ve ark. 2003; Bilzer M. ve ark 2006) (Şekil 5).

1.2.4.3. Perisinüzoidal aralık (Disse aralığı)

Kan ile karaciğer hücreleri arasında mikrovilluslar aracılığıyla madde alışverişi gerçekleşir. Perisinüzoidal boşlukta kalan plazma “Mall aralığı” denen kısma boşalmaktadır.

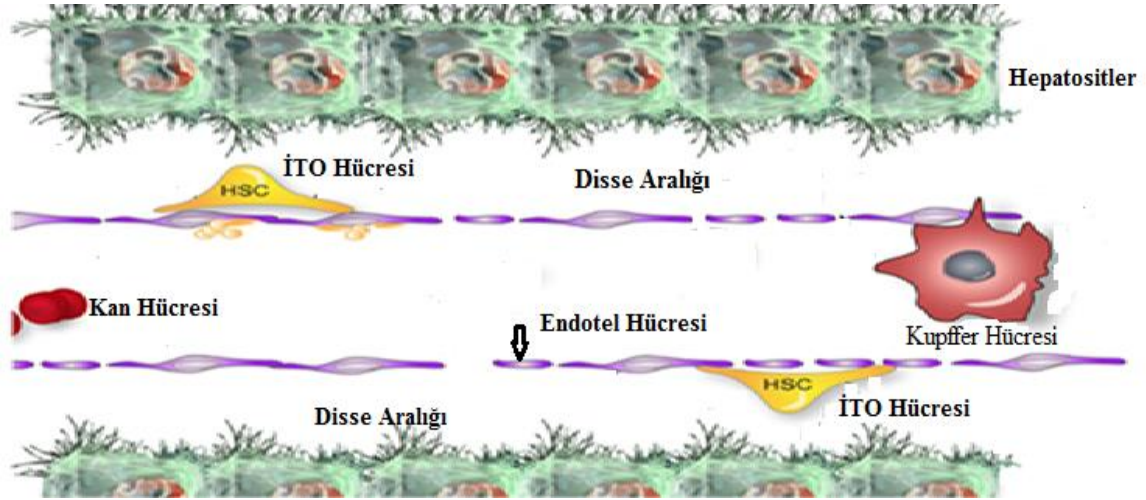
Disse ve mall aralığı elektron mikroskopuyla görülebilmektedir. Fetal karaciğerde kan damarları ile hepatositler arasındaki alan, kan yapıcı hücre adaları içermezken, yetişkin karaciğerinde, kronik anemi durumunda, kan yapıcı hücreler disse aralığında ortaya çıkmaktadır. Hepatik stellat hücreleri de perisinüzoidal aralıkta bulunmaktadır (Ross MH ve Pawlina W. 2013) (Şekil 5).

1.2.4.3.1. Hepatik stellat hücre (Karaciğer yıldızsı hücreleri, İTO hücreleri)

Mezankimal kökenli olan bu hücreler, deniz yıldızı görünümünde ve subendotelyal bölgede hepatositlerin üzerinde yerleşmiş durumdadır. Karaciğer hücrelerinin %15'ini oluşturan stellat hücreleri disse aralığında sinüzoid duvarında bulunurlar (El-Mahmoudy ve ark 1999; Li D. ve Friedman SL. 1999; Şentürk H. 2004) (Şekil 5).

Vitamin A'nın esas depo yeri bu hücrelerdir. Bu nedenle A vitamini depolayan hücre, İTO hücreleri olarak adlandırılmaktadır. Hepatik stellat hücreler herhangi bir uyaran ile faal olmadan önce (sessiz şekil), sitoplazmik yağ damlacıkları, retinoid depoları içeren uzun sitoplazmik çıkıntıları ile sinüzoidleri saran, hücreler görünümündedirler (El-Mahmoudy ve ark 1999; Rockey DC. 2001; Ross MH. ve Pawlina W. 2013) (Şekil 5).

Karaciğer yıldızsı hücrelerinin işlevleri arasında; ekstrasellüler matriks (ESM) bileşenlerinin sentezi, bunların yıkımında rol alan matriks metallo proteinaz'ların (MMP) ve baskılayıcılarının sentezi, ESM'in yapılanması, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin sentezi, sinüzoid lümenin kasılması ve genişlemesi ile kan akımı ve portal basıncın düzenlenmesi, karaciğer yenilenmesi ve yara iyileşme cevabında fibröz matriksin oluşması bulunur. Yıldızsı hücreler patolojik durumlarda aktif olurlar ve miyofibroblastlara farklılaşırlar. Bu şekilde disse aralığına kollajen salgırlar. Yıldızsı hücrelerin apoptoza uğramasıyla, fibröz doku oluşumunun yavaşlatılabileceği düşünülmektedir (Li D. ve ark 1999; Şentürk H. 2004; Ross MH. ve Pawlina W. 2013) (Şekil 5).



Şekil 5. Karaciğer damar ve hepatosit yapısı (Fausto N. ve ark. 2012).

1.3. Karaciğerin Gelişimi

Karaciğer, dördüncü haftanın başında ön barsağın distal ucunda bir endodermal epitel çıkıntısı şeklinde belirir ve bu çıkıntıya karaciğer (hepatik) divertikül veya karaciğer tomurcuğu denir. Gelişim sırasında kalp belirli düzeyde fibroblast büyüme faktörü (FGF) salgılar ve bipotent hücreleri etkileyip karaciğer divertikül (kese) oluşumunu uyarır. Son çalışmalara göre karaciğer divertikül ve pankreasın ventral tomurcuğunun embriyonik endoderme ait iki farklı hücre topluluğundan geliştiği ileri sürülmüştür. Karaciğer divertikül çıkıntısı, perikard boşluğu ve vitellus (yolk sapı) arasında yer alan, septum transversum denilen mezodermal plağa yayılarak meydana gelir. Septum transversum, bu bölgedeki mezogastriyumu oluşturur (Moore KM. 2002; Ross MH ve Pawlina W 2013).

Karaciğer hücreleri, septumun içine ilerlerken karaciğer divertikül ile önbarsak (duodenum) arasındaki bağlantı daralarak safra kanallarını oluşturur. Safra kanalından kaynaklanan küçük bir ventral çıkıntı safra kesesi ve sistik kanal haline gelir. Gelişimin daha sonraki dönemlerinde, karaciğerde sinüzoidler meydana gelir. Karaciğer kordonları parankime (karaciğer hücreleri) farklanır ve safra kanallarının iç yüzünü döşerler. Hematopoetik hücreler, kupffer hücreleri ve bağ dokusu hücreleri septum transversum mezoderminden gelişirler. Karaciğer hücreleri septum transversum tamamen işgal ettiklerinde, organ karın boşluğunda kaudal yönde büyür (Moore KM. 2002).

Karaciğer yüzeyindeki mezoderm kranial yüzdeki küçük bir alan dışında visseral peritona farklanır. Karaciğer bu bölgede septum transversumla temasını devam ettirir. Yoğun

bir mezenşimal dokudan oluşan septumun bu parçası ileride diyaframın tendinöz parçasını oluşturmaktadır. Gelecekteki diyaframla yüzyüze gelen karaciğerin bu yüzeyi, peritonla hiçbir zaman örtülmez ve karaciğerin çıplak bölgesi olarak bilinmektedir (Şeftalioğlu A. 1998. Moore KM. 2002).

Karaciğer hızla büyür ve gebeliğin beşinci haftasından onuncu haftasına kadar, karın boşluğunun büyük bir kısmını doldurur. Umblikal venden gelen kanın oksijen miktarı, karaciğerin gelişimini etkilemektedir. Başlangıçta karaciğerin sağ ve sol loblarının büyüklüğü aynıdır, ancak kısa bir süre sonra sağ lob daha fazla büyür, hatta gelişimin sonunda sağ lob sol lobtan 6 kat daha büyüktür. 6. haftada başlayan hematopoez karaciğere parlak, kırmızı bir renk verir. 10. hafta ile birlikte, karaciğer fetusun toplam ağırlığının %10'unu oluşturur (Dursun N. 2001; Moore KM. 2002).

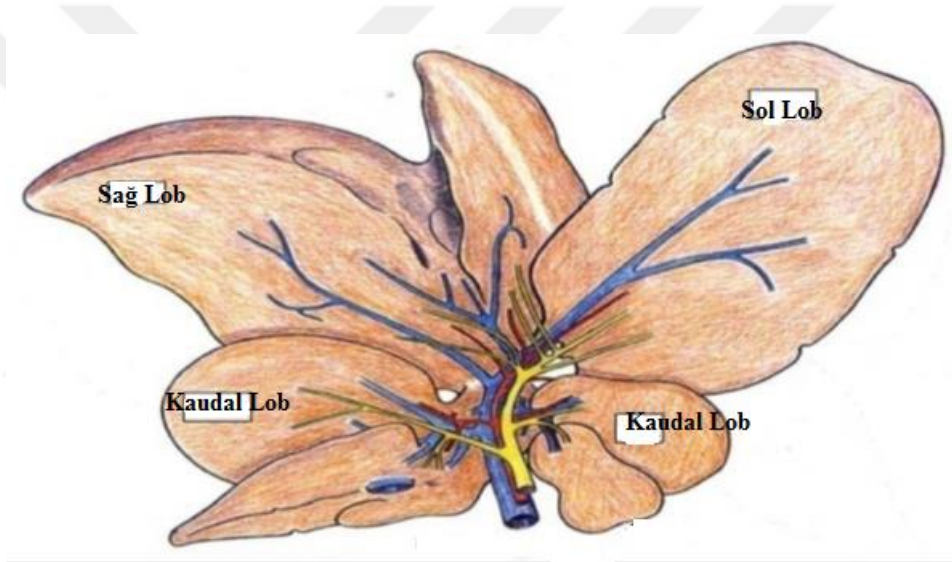
Organın bu kadar ağır olmasının nedeni, kısmen yüksek sinüzoid sayısına sahip olmasına ve karaciğerin bu dönemde hematopoetik bir işleve sahip olmasına bağlıdır. Gebeliğin başlarında hematopoetik aktivite yükselir ve gebeliğin son iki ayında yavaş yavaş azalır, doğumda ise geride ancak birkaç hematopoetik hücre adacığı kalır. Hematopoetik faaliyeti artık kemik iliği yapmaya başlar. Bu dönemde karaciğerin ağırlığı toplam vücut ağırlığının %5'i kadardır (Lauren JS. 1998; T.W. Sadler 2011).

Karaciğerin bir başka önemli işlevi de, 12. haftadan itibaren karaciğer hücrelerinin safra üretmeye başlamasıdır. Bu sırada safra kesesi ve sistik kanal da oluşmuştur; sistik kanal hepatik kanalla birleşerek koledok kanalını (safra kanalı) meydana getirmiş olduğundan, üretilen safra barsağa geçebilmektedir. 13. haftadan sonra kanaldan geçerek duodenuma giren safra, mekonyuma (yeni doğanın ilk dışkısı) koyu yeşil bir renk verir (T.W. Sadler. 2011).

1.4. Sıçanlarda Karaciğer Gelişimi

Karaciğer, karın boşluğunda sağ üst tarafta, diyafram ile sağ alt kostaların altında yerleşmiştir ve area nuda bölgesi dışında peritonla sarılı olarak bulunur. İç ve dış salgı yapan vücudun en büyük bezidir. Sıçan karaciğeri sol lateral-sol medial, sağ lateral-sol lateral ve kaudal loblardan oluşmaktadır. Sol lateral lob, büyük bir lobtur ve hemen sol merkez lobun arkasında uzanır. Kaudal lob, küçük omentum ve mide kıvrımı arasında uzanan iki küçük lobtan oluşur (Brzoska vd. 2003; Yurdakul vd. 2005; Aytekin ve Solakoğlu 2006).

Sıçan karaciğeri dört lobdan oluşur. Bu lobüllerin ortasında santral ven ve periferinde hepatik triadlar vardır. Hepatositler santral venden ışınal olarak trabeküller oluşturacak şekilde sıralanırlar. Bu hepatosit sıraları arasında kupffer hücrelerini içeren sinüzoidler vardır. Karaciğer kapsülü, her lobu ayrı ayrı sarmakta olup loblar sadece porta hepatis düzeyinde birleşmektedir. Portal ven, hepatik arter ve safra kanalları, her lob için porta hepatis düzeyinde ve karaciğer parankimasının hemen dışında dallanmaktadır. Sıçanlarda, safra kesesi yoktur ve uzun bir safra kanalı, pankreas üzerinden duodenuma dökülür. Sağ - sol ve kaudal lob bir tane portal dala sahipken, orta lob 2 portal dala sahiptir. Sıçan karaciğeri ve insan karaciğerinin temel yapıları birbirlerine benzerlik gösterir (Kogure ve ark.1999; Brzoska vd. 2003; Aytekin ve Solakoğlu 2006) (Şekil 6).



Şekil 6. Sıçan Karaciğeri (K.C. Hickling ve ark. 2010; Yüncü M. ve ark. 2013; Park Y. 2013).

1.5. Karaciğerin İşlevleri

1- Böbrekler, akciğer, böbreküstü bezi ve hipofiz tarafından düzenlenen su elektrolit dengesi üzerine önemli etkisi vardır.

2- Vücuda alınan yiyeceklerin, vücut yapıtaşlarına kimyasal olarak dönüştürülmesinin sağlandığı yer olduğu için organizmanın büyük “metabolik havuzu” olarak bilinmektedir.

3- Karaciğer çok yönlülüğü sayesinde glikojen, protein, yağ ve vitaminler için büyük bir depolama alanına sahiptir.

4- Bu organ, tüm organizmanın enerjisini karşılama kapasitesine sahiptir.

5- Kan şekeri düzeyini kontrol altında tutmak için kana glukoz vermektedir.

6-Epityal karaciğer hücreleri organizmayı, zararlı maddelerden kupffer hücreleri ile koruma rolünü üstlenmektedir.

7- Karaciğer epitel hücreleri tarafından üretilen safra; karakteristik safra pigmentleri, safra asiti tuzları, kolesterol içerir.

8- Karaciğer hücreleri, hemoglobinin bilirubine yıkılması görevini yapar.

9- Karaciğer sinüzoidleri, proteinlere karşı büyük bir geçirgenlik göstermeleri ile vücuttaki diğer kapillerlerden ayrılırlar (Guyton AC ve Hall JE 1999; Solomon 1997).

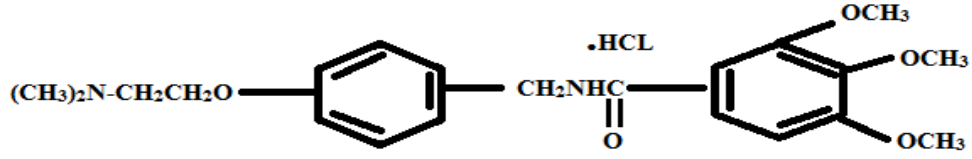
1.6. Trimetobenzamid

1.6.1. Trimetobenzamid Etkisi

Beyindeki kusma merkezine, emetik (kusma) uyarıların taşınması üzerine etkili bir ilaçtır. Bulantı ve kusma durumlarında kullanılmaktadır. Bu ilaç zayıf dopamin D₂ reseptör blokörü etkisi göstermektedir. Antiemetik etkinliği düşüktür ve gastroenterite bağlı bulantı ve kusmalarda etkilidir. Vertigo ve taşıt tutmasına karşı etkili olmadığı fakat gebelik kusmalarında etkili olduğu tespit edilmiştir. Fetus üzerindeki etkileri belirli olmadığı için, kullanımında temkinli olunmalıdır (Babaoğlu ve Kayaalp 2009; Magee ve ark. 2002).

1.6.2. Tanımı

Kimyasal olarak, trimetobenzamid HCl'ün açık formülü, N-[p-[2- (dimetilamino) etoksi] benzil]-3,4,5 trimethoxybenzamide monohidroklorürdür. Molekül ağırlığı ise 424.93 'tür ve açık formülü aşağıda verilmektedir (Aydın A. 2001; Wikipedia.org 2007; Drugs.com 2010) (Şekil 7).



Şekil 7. Trimetobenzamid'in Kimyasal Yapısı (Aydın A. 2001; Wikipedia.org 2007).

1.6.3. Fetal Risk

FDA (U.S. Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) 'nın ilaç kategorileme sisteminde trimetobenzamid HCL, C kategorisinde yer almaktadır. Hayvan çalışmalarında istenmeyen etkilere rastlandığı, insanlarda da kontrollü çalışmalarının olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle gebelik sırasında kullanılmadan önce, ilacın yararı yanında zararlı etkileri de göz önünde bulundurulmaktadır (Gerald G. ve ark. 2001).

1.6.4. Trimetobenzamid Farmakokinetik Etkisi

İlaç ile yapılan hayvan çalışmalarında, ilacın ve metabolitlerinin başlıca karaciğere, böbreklere ve akciğerlere yönelim yaptığı gösterilmiştir. Bazı hastalarda ilaç verildikten 24 saat sonra dahi kanda belli bir düzeyde var olduğu tespit edilmiştir. Trimetobenzamid karaciğerde, farklı metabolitlere dönüştürüldüğü ve böylece dışarıya atıldığı bildirilmiştir. (Kennett GA. ve Curzon G. 1998).

1.7. Kusma ve Fizyolojik Yönü

Kusma, mide içeriğinin kuvvetli bir refleks ile karın kaslarının kasılmasıyla zorlu bir biçimde yemek borusu (özofagus) yoluyla ağızdan çıkarılmasıdır. Kusma sırasında, epiglottis kusulan maddenin trakeaya kaçmasını önlemek için kapanır. Kusma, çoğunlukla bulantı öncülüğünde gerçekleşir. Bulantı dışında kusma sırasında terleme, solukluk, kalbin yavaş atması, tansiyon düşmesi, aşırı tükürük salgılama gibi durumlar da görülmektedir. Bulantı ve kusma haline emezis adı verilir. Kusmayı sağlayan ilaçlar emetik, kusmayı önleyen ilaçlar da antiemetik olarak isimlendirilir (Quigley LM. ve ark. 2001; Dural EAÖ. 2002; İlter T. ve Saruç M. 2003; Babaoğlu ve Kayaalp 2009). 6 çeşit kusma vardır.

1-Santral tip bulantı; kusmanın ani başlaması ve aniden kaybolması hareketidir (Malagelade JR. 2000).

2-Periferik tip; sindirim sistemi ve diğer santral sinir sistemi organlarından etkilenen kusmadır (Malagelade JR. 2000).

3-Fizyolojik kusma; kusma merkezini santral ya da periferik olarak etkileyen faktörlere (örn. sistemik ya da vücuda alınan toksinler, vestibüler sistemde bozukluk, periton inflamasyonu, barsak tıkanması) yanıt olarak ortaya çıkan işlevsel bir tablodur.

4-Psikojenik kusma; hastanın kendisi tarafından başlatılabileceği kaygı gibi tehdit edici veya bir şekilde tatsız kabul edilen durumlarda oluşan kusma tipidir (Quigley L M, ve ark. 2001; Horowitz M. ve ark. 2001).

5-Akut bulantı ve kusma; klinik olarak bir haftadan daha kısa süren kusma tipidir.

6-Kronik Kusma; bir haftadan daha uzun süren kusmalar olarak değerlendirilir (Malagelade JR 2000).

1.8. Antiemetik İlaçlar

Kusma, nörofizyoloji bakımından karmaşık refleks olup, bir hastalık değildir. Kusma çeşitli hastalıkların semptom ve işaretlerinden biridir. Kusma beynin “medulla oblongata” bölümünün dorsal kısmında bulunan “kusma merkezi” ve “kemoreseptör inceleme alanı” tarafından düzenlenmektedir. Kusma merkezi, kusma sırasında birçok motor nöronun koordinasyonunu sağlar. Beyinde kusma merkezinin hemen yanında kemoreseptör tetikleyici yer almaktadır. Bu bölgenin kan beyin bariyeri yoktur o yüzden uyarılara karşı oldukça duyarlıdır. Kusma merkezi aracılığı olmadan, kemoreseptör inceleme alanı uyarılması kusmaya yol açmaz (Dural EAÖ. 2002; Arıncı ve Elhan 2006; Babaoğlu ve Kayaalp 2009).

Çeşitli yerlerden gelen duysal uyarılar, kusma refleksini aktif hale geçirilirler. Bunların başlıcaları;

a) Kusma merkezinin aktif olmasında etkili uyarılma yollarından bazıları, gastrointestinal kanal mukozası ve diğer visseral duysal sinir uçlarının patolojik olaylar

(iltihap ve iskemi gibi) ya da ağızdan alınan ilaç, zehirli madde veya bakteri toksinleri ile uyarılmasıdır. (Babaoğlu ve Kayaalp 2009).

b) Santral sinir sistemi içinde oluşan uyarılar ise ruhsal nedenlere bağlı olarak görülen bulantılardır. Göz ya da burundan gelen uyarıların algılanmasından sonra oluşan uyarılar da kusmaya neden olur. Kafa içi basıncın artması da önemli bir bulantı, kusma nedenidir (Babaoğlu ve Kayaalp 2009).

c) Kemoreseptör tetikleyici bölgenin (KTB) sistemik dolaşıma giren ilaçlar, endojen toksinler tarafından doğrudan uyarılmaktadır. Böylece bu alanda kan-beyin bariyerinin de olmaması nedeniyle bulantı ve kusma görülür (Babaoğlu ve Kayaalp 2009).

d) İç kulaktaki denge organının, taşıt tutması halinde veya iç kulak hastalıklarında olduğu gibi uyarılması durumunda oluşan kusmaya bazen vertigo (baş dönmesi) da eşlik eder (Babaoğlu ve Kayaalp 2009).

Gebelik sırasında ilaç kullanılmasını kolaylaştırmak, risk oranını belirlemek için, 1980 yılından itibaren FDA, uzun yıllar süren hayvan ve insan deneyleri yapmıştır. Bu çalışmalar sonucunda en az riskliden en çok riskliye göre A, B, C, D ve X olarak gruplandırma yapılmıştır (Tüzün ve Karaaslan 1997; Briggs ve ark 2005) (Şekil 8, Şekil 9).

KATEGORİ	AÇIKLAMA
A	Hamile kadınlarda yapılan kontrollü çalışmalarda gebeliğin ilk trimester dönemlerinde ya da ileri dönemlerde kullanıldığında fetusa herhangi bir risk oluşturduğu görülmemiştir.
B	Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda fetal risk görülmemiş, ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvanlarda fertilité de azalma dışında, başka olumsuz etkiler saptanmasına rağmen, bu bulgunun insanlar üzerinde ilk trimesterde kullanılarak, yapılan kontrollü çalışmalarda saptanmadığı ilaçlardır.
C	Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, istenmeyen etkiler saptanan ancak insanlarda kontrollü çalışma yapılmamış olan ilaçlar ya da hayvan ve insanlar üzerinde hiç çalışılmamış ilaçlardır. Bu kategorideki ilaçlar gebelikte sadece gerçekten gerekli olduğunda yani potansiyel yararın potansiyel zararından fazla olduğu durumlarda verilmelidir.
D	Fetus üzerinde olumsuz etki riski yarattığı konusunda kanıtlar olan, ancak gebe kadınlarda kullanımından elde edilecek yararın bilinen bu riske karşın, kabul edilebilir olduğu ilaçlar.
X	Hayvanlarda ya da insanlarda yapılan araştırmalarda fetal anomalilere neden olduğu kanıtlanmış ya da deneyim ve gözlemlerde fetusta risk yarattığı konusunda kanıtlar bulunan ilaçlar ile gebelikte kullanımında ortaya çıkabilecek olan zararın olası yararından fazla olduğu bilinen ilaçlar.

Şekil 8. FDA'ya göre ilaç kategorileri (Law ve ark 2010).

FARMAKOLOJİ İSİM	FDA SINIFI
Pyridoxine	A
Doxylamine	B
Cyclizine	B
Meclizine	B
Dimenhydrinate	B
Metoclopramide	B
Scopolamine	C
Promethazine	C
Chlorpromazine	C
Trimethobenzamide	C
Droperidol	C
Ondansetron	C
Kortikosteroidler	C

Şekil 9. Bulantı ve kusmada kullanılabilen ilaçların teratojenite açısından FDA sınıflaması (Briggs ve ark 2005).

1.9. Gebelikte Bulantı-Kusma

Hiperemesis gravidarum (HG), diğer adıyla gebeliğin inatçı bulantı ve kusması, kilo kaybı, elektrolit düzensizliği ve böbrek işlev bozukluğu ile seyredebilen, fetusa ciddi etkileri olabilen bir gebelik komplikasyonudur. Gebeliklerin % 75-80'in de bulantı, kusma görülür ve gebeliklerde genellikle ilk trimester (ilk 3 ay) da görülürken, % 20'lik bir oranda ise gebelik boyunca devam etmektedir. Gebelikteki bulantı ve kusmanın başlama ve sona ermesini sınırlayacak olursak, 2.-5. haftalarda başlar 8.-14. haftalar arasında sona erer. Gebelerde % 35'i için bulantı, kusma işten alıkoyacak kadar ciddidir. HG'ye bağlı semptomlar 9. gebelik haftasında en yüksek düzeye ulaşırken, 20. gebelik haftasına doğru giderek azalır (Broussard CN. ve Richter JE. 1998; Kuscı NK. 2002; Jueckstock JK. ve ark. 2010).

Hiperemesis gravidarum sadece anneyi değil, bebeği de olumsuz şekilde etkileyen bir durumdur. HG ile beraber gebelik boyunca 7 kilodan az kilo alımına yol açabilir. Bu durum böylece bebeklerde prematüreye veya düşük doğum tartılı (DDT) bebeklere neden olabilir. Hatta HG sayesinde bebeklerde inmemiş testis, down sendromu, santral sinir sistemi anomalileri gibi fetal anomalilere HG'li annelerin bebeklerinde daha sık rastlanır. Kusmalar teratojenik değildir, fakat tedavi edilmeyen elektrolit imbalansı, malnutrisyon (kötü beslenme), maternal kilo kaybı teratojeniktir (Tsang IS. ve ark. 1996; Nelson-Piercy C. ve ark. 2001; Bailit JL. 2005; Dodds L. ve ark. 2006; Veenendaal MV. ve ark. 2011).

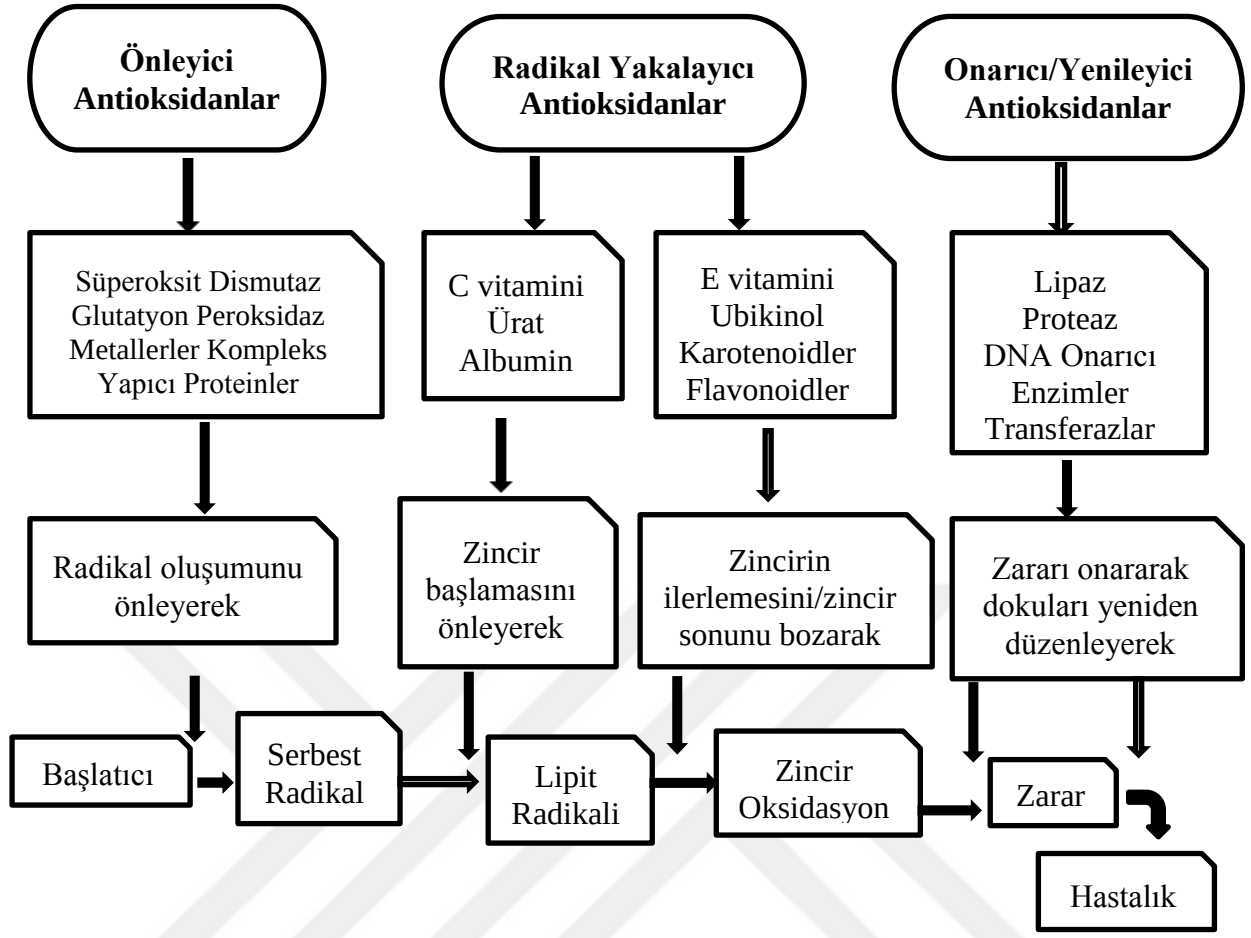
Hiperemesis gravidarum, durumunun ciddiyetinin değerlendirmesi, iki skrlama sistemi ile gsterilmiştir. Bu skrlamada, kusmanın gebelikte ölçölmesi ve hiperemesis semptomlarının etkilerinin belirlenmesi şeklinde ölçölmüştür (Lacasse A. ve ark. 2008; E-ibrahimi N. ve ark 2009).

Hiperemesis gravidarum tedavisi anne üzerine etkilerine bakılarak yapılmaktadır. HG’de tedavi seçenekleri olarak diyet, yaşam tarzı değişiklikleri, vitamin desteği, antiemetikler, akupunktur gibi tedaviler uygulanmaktadır. Başlangıç tedavisi olarak diyet ve yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir. Eğer semptomlar gerilemezse, ilaç tedavisine başlanmalıdır (Ismail SK. ve Kenny L. 2007; Ozerkan K. ve ark. 2007; Aslan E. ve ark. 2008; Tola E. 2014).

1.10. Antioksidanlar

Canlılar, hücre içi ve hücre dışındaki serbest radikallerin zararlı etkilerini önlemek, radikal üretimini durdurmak, hasar gören molekülleri onarmak ve temizlemek için mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bu şekilde canlı organizma korunmaktadır. Organizmanın geliştirdiği bu sisteme, antioksidan savunma sistemi ya da antioksidanlar denir. Organizmalarda görölen hasarların onarılmasında, antioksidan sistem kadar antioksidan içeren besinlerin tüketimi de önemlidir (Davies KJA. 2000; Yanbeyi 1999; Yılmaz İ. 2010; Doğukan C. 2014).

Antioksidanlar canlı mekanizmaya toplayıcı, bastırıcı, zincir kırıcı ve onarıcı olarak 4 şekilde etki etmektedir. Serbest oksijen radikallerini etkileyip tutma yolu toplayıcı etki, radikallere hidrojen aktarıp faaliyetlerini azaltma yolu bastırıcı etki, radikallere bağlanıp zincirleri kırma ve işlevlerini engelleme zincir kırıcı etki, son olarakta radikallerin oluşturduğu hasarın onarılma işlevi onarıcı etki olarak bilinmektedir (Little RE. ark. 1999; Aydın A. 2001; Benzie IFF. 2003; Becker E.M. 2004) (şekil 10).



Şekil 10. Antioksidanların serbest radikallere karşı etkileri (Willcox Jki ve ark. 2004)

Antioksidanların genel bir sınıflandırılması yapıldığında, serbest radikal oluşumunu engelleyen ve mevcut radikalleri etkisiz hale getirenler göre endojen (doğal) antioksidanlar ve eksojen (sekonder) antioksidanlar olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar ise primer antioksidanlar (enzimler) ve sekonder antioksidanlar (enzim olmayanlar) olarak ikiye ayrılmaktadır (Becker E.M. 2004; Bayır Y. 2008; Aydın H. 2011).

1.10.1. Endojen (Doğal) Antioksidanlar

1.10.1.1. Primer antioksidanlar (Enzimler)

SOD enzimi (Süperoksit dismutaz), moleküler oksijene ve hidrojen peroksite dönüşümünü katalizleyen enzimdir. SOD, yaklaşık olarak bütün canlılarda bulunmaktadır. SOD enzimi, hem sitozol hem de mitokondrilerde bulunarak, süperoksit radikallerini

etkisizleştirerek hücrelerin zarar görmesini engellemektedir. SOD aktivitesi dokularda oksijen basıncının artışıyla paralellik göstermektedir (Mao GD. ark. 1993; Buettner ve ark 2006).

Katalaz enzimi (CAT), peroksizomlarda ve sitozolde bulunmaktadır. Bu enzimin en önemli işlevi hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya katalizlemektir. CAT enzimi kan, kemik iliği, müköz membranlar, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarda bulunmaktadır (Akkuş T. 1995; Amorim AM. ve ark. 2002; Scibior ve Cieczot 2006).

1.10.1.2. Sekonder antioksidanlar

GSH (Glutasyon), organizmanın bütün hücrelerinde bulunmanın dışında zararlı bileşiklerin etkisizleştirilmesinde önemli rol üstlenmektedir. GSH radikal tutucu gibi davranarak hasara engel olmaktadır (Amorim AM. ve ark. 2002; Scibior ve Cieczot 2006).

1.10.2. Eksojen (Sekonder) Antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar serbest radikalleri, radikal olmayan zehirsiz şekillere çevirirler. Eksojen antioksidanların çoğu serbest radikale bir hidrojen atomunu, bir elektronla birlikte bağlayarak serbest radikali nötralize eden bileşiklerdir. Eksojen antioksidanlar sınıfına, mineraller (çinko, selenyum vb.), vitaminler, organosülfür bileşikleri (indol, aliyum), karetenoidler (β -karoten, likopen) ve polifenoller (flavanoidler ve fenolik asitler) girmektedir (Halliwell B. ve Gutteridge JM. 1989; Onat VD. 2002) (Şekil 11).

Antioksidanlar	
Endojen Antioksidanlar (Enzimatik)	Eksojen Antioksidanlar (Enzimatik olmayan)
<u>Primer Antioksidanlar</u>	Mineraller (Çinko, Selenyum vb.)
SOD	Vitaminler (A,C,E,K)
CAT	Karetenoidler (β -karoten, likopen)
<u>Sekonder Antioksidanlar</u>	Organosülfür bileşikleri (İndol, Aliyum)
GSH	Polifenoller (Flavanaoidler, Fenolik asitler)

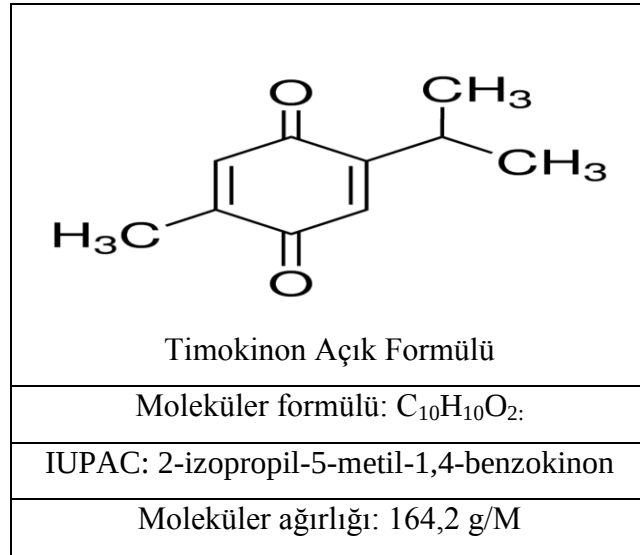
Şekil 11. Antioksidanların sınıflandırılması (Yavaşer R. 2011).

1.11. Oksidatif Stres

Serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutmak ve bu moleküllerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için antioksidan savunma sistemleri aktif hale geçer, ancak bazı durumlarda bu savunma sistemi görevini yerine getiremez ve oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. Oksidatif stres, prooksidan-antioksidan dengesinin prooksidan yönünde kayması sonucu hücresel hasar oluşmasına yol açma olarak tanımlanmaktadır (Hawkins Cl. ve Davies Mj. 1998; Fang YZ. ve ark. 2002; Valkova M. ve ark. 2007; Gürdöl F. ve Ademoğlu E. 2010).

1.12. Timokinon (TQ)

Timokinon, Ranunculaceae familyasına ait *Nigella sativa* adlı türün tohumlarının uçucu yağından elde edilmiş aktif bir maddedir. Timokinonun kimyasal yapısı; C₁₀H₁₀O₂ 2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon, yapısındadır (Şekil 12). Uçucu yağda %27,8–57 oranında bulunan timokinon, ilk olarak 1959 yılında sentez edilmiştir. Timokinon ile yapılan çalışmalar anti-diyabetik, anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-alerjik, anti-inflamatuar, anti-tümör, anti-oksidan etkileri olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (Al-Ghamdi MS. 2001; Boskabady ve ark. 2004; Arslan ve ark., 2005; Salem ML.2005; Güneş A. 2012).



Şekil 12. Timokinon kimyasal formülü (Wikipedia).

Diyabet hastalığında karaciğer kan şekerinin dengelenmesinde önemli rol oynamaktadır. İnsülin eksikliğine bağlı olarak görülen diyabette, faal olması gereken bazı

enzimlerin aktivitesinin azalmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda timokinonun insülin salınmasını etkileyerek, karaciğer hücrelerinde enzim aktivitelerini arttırdığı görülmüştür. Dolayısıyla timokinonun anti-diyabetik etkili olduğu yönündeki rapor önemlidir (Pari L. ve ark. 2009; Güneş A. 2012).

Yapılan çalışmalarda TQ'un hem gram (+), hemde gram (-) mikroorganizmaların çoğalmasını baskıladığı ve böylece anti-bakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Khan MA. 1999). Timokinon ile yapılan fare çalışmalarında, anti-fungal etkiye sahip olduğu da tespit edilmiştir. *Candida albicans*'ın karaciğerde, dalakta ve böbreklerde koloni oluşumuna yol açtığı fakat TQ verilmesiyle bu çoğalmanın azaldığı sınırlı ölçüde gözlenmiştir (Khan MA. ve ark. 2003).

Bronşiyal astıma sahip hastalara oral yoldan nigella sativa ve timokinon verilmiş, semptomlarının baskılandığı saptanmıştır. Enflamasyonun kronik ve akut fazlarının devamlılığı ve ilerlemesi belirli mediyatörler tarafından sağlanır. Bunlardan nitrik oksit (NO), doku hasarına yol açan birçok toksik oksidatif reaksiyon başlatır. Yapılan bir çalışmada TQ'un, NO üretimini % 95 oranında baskıladığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla timokinonun anti-alerjik ve anti-enflamatuvar etkileri de olduğu bildirilmiştir (El-Dakhkhny M. ve ark. 2000; El-Mahmoudy A. ve ark. 2002).

Farklı kanser türleri üzerine yapılan çalışmalarda, TQ kullanımının hücre çoğalmasını durdurduğu, makrofaj hücre sayısını arttırdığı ve tümöre karşı özel antikorların üretimini uyardığı tespit edilmiştir (Swamy SM. ve ark. 2000). Antioksidanlar, dokulardaki oksidasyonun zararlı etkilerini önlemekten sorumlu bileşikler olarak bilinmektedir, TQ'un karsinogenezde, antioksidan özelliğinden dolayı koruyucu etkisi olduğu rapor edilmiştir (Badary OA. ve ark. 2007).

Timokinonun, kullanılmaya başlanmasıyla birlikte toksik etkisinin olup olmadığı gündeme gelmiştir. Belirli dozlarda ağızdan veya enjeksiyon yolu ile verilen TQ'un karaciğer, kalp, böbrek ve akciğerde toksik etkilere biyokimyasal, hematolojik ve histopatolojik çalışmalarda rastlanmadığı belirlenmiştir (Al-Ali ve ark. 2008).

1.12.1. Timokinonun Yan Etkisi

Nigella sativa 'nın yapısında bulunan TQ'un kullanılması hemoglobin metabolizmasını değiştirdiği, lökosit ve trombosit oranını düşürdüğü gözlenmiştir. Ancak bu etkinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bu rapor dışında literatürde TQ ile ilgili bir yan etkiye rastlanılmamıştır (Rouhou SC. ve ark. 2007).

1.13. Timokinonun Karaciğeri Koruyucu Etkisi

Timokinonun karaciğer üzerine olan etkisini araştırmak için çalışmalar yapılmıştır. Karbon tetraklorürün (CCl₄) karaciğer üzerine etkisinin incelendiği çalışmada serum enzimleri (ALT, AST ve LDH) düzeyleri araştırılmış ve sonuçta enzim seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir (Zerrin M. 2004). Alkolün sebep olduğu karaciğer hasarlarında, MDA düzeylerinin yükselmesi sonucu karaciğer hücrelerinde hasar olduğu tespit edilmiştir. Karaciğer hücre hasarlarında TQ'un ağız yolu ile verilmesiyle karaciğer doku hasarının ve enzim değerlerinin iyileştiği tespit edilmiştir (Al-Gharably 1997; Mansour 2000; Alsaif 2007; Nagi ve Almakki 2009).

1.14. Menstrual Siklus

Sıçanların, seksüel olgunluğa başlangıcı ırklara göre önemli farklılıklar gösterir. Örneğin, aynı batında daha az kardeşe sahip olan sıçanlar ve fazla miktarda yiyecek bulunan ortamdaki sıçanlar daha erken seksüel olgunluğa (puberte) erişmektedir. Erkek sıçanlarda seksüel olgunluk, puberte (ergenlik) testis ve spermatogenesisin başlangıcı ile karakterizedir. Erkek sıçanlar doğumdan sonra ilk spermi 45. günden itibaren üretmektedir. GnRH, LH ve FSH salgılanması, erkek seksüel gelişimi için oldukça önemlidir. Dişi sıçanlarda ise pubertenin belirteci ilk proöstrus ve vaginal açıklıktır. Dişi sıçanlar yaklaşık 100 g ve 33-42. günlerde vaginal açıklık meydana gelir. Vaginal açıklığın görülmesinden bir hafta sonra düzenli östrus siklusları başlar. Yapılan çalışmalar sonucunda prepubertal (ergenlik öncesi) ovaryum gelişimi 4 döneme ayrılmıştır. Bunlar; Neonatal dönem (doğum-1.hafta), infantil dönem (1-3 hafta), juvenil dönem (3-4,5 hafta) ve peripubertal dönemdir (juvenil dönemden 3 gün sonra). Bu evrelerden sonra dişi sıçanlar seksüel olgunluğa erişmektedir (Bennett ve ark. 1970; Advis JP, Ojeda SR. 1979; Setchell BP. 1982; Russell LD. 1992).

Sıçanlarda östrus dönemlerinin tespit edilmesi için davranışsal değişimlere, vajinal sitolojik bakı yöntemleri kullanılmaktadır. Sıçanların menstrual siklus dönemleri ortalama 4-5 gün sürmektedir. Siklus 4 dönemden oluşur; proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus'tur. Proöstrus dönemi yaklaşık 12 saat sürmektedir ve çekirdekli süperfisiyal hücrelerle karakterizedir. Östrus dönemi 9-15 saat sürmektedir ve dişinin erkeği kabul ettiği dönem olarak tanımlanmaktadır. Vajinal sitolojik bakı yöntemi başlangıçta %75 çekirdekli süperfisiyel ve % 25 keratinize süperfisiyal hücre saptanırken, dönem ortalarında keratinize hücrelerde artış saptanmaktadır. Metaöstrus dönemi yaklaşık 21 saat sürmekte, ayrıca çekirdekli ve keratinize hücrelerin etrafında çok sayıda lökosit bulunmaktadır. Diöstrus ise en uzun dönemdir ve 57 saat kadar sürmektedir (Bennett ve ark.1970; Pfaff DW.1980; Sharp PE. ve LaRegina MC. 1998; Oba G. ve ark.2001; Kohn DF. ve Clifford CB. 2002).

Sıçanlarda gebelik tespiti; vaginal smearde sperm varlığı, vaginal tıkacın saptanması ya da doğrudan çiftleşme davranışının gözlenmesi ile yapılmaktadır. Sıçanlarda vaginal tıkaç uzun süre kalıcı değildir, dolayısıyla farede olduğu kadar güvenilir bir yöntem değildir. Vajinal smearde sperm saptanması ile gebelik arasında %90-94 uyum saptanmıştır. Gebeliğin tespitinde diğer bir yöntem ise, erkek ve dişiyi östrus gününün sabahı 2 saat süreyle aynı kafese koymaktır. Sıçanlardaki abdominal genişleme gebeliğin 12. gününden itibaren görünür hale gelmektedir. Gebeliğin 14. gününde meme bezi gelişimi ve meme başlarında büyüme görülür. Gebelik, sıçanlarda 21-23 gün sürmektedir (Baker DEJ. ve ark. 1970; Lohmiller JJ. 2006).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanlarının Temini ve Bakımı

Çalışmamızda, Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edilen ve Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunca onaylanan (64583101/2015/077 sayılı), 240-280 gram ağırlığında 30 adet Wistar cinsi albino dişi sıçan kullanıldı. Çalışmanın devamı için her gruptan 15'er yavru sıçan seçildi. Deney süresince anne ve yavru sıçanlar 12;12 aydınlık/karanlık ışıklandırması olan, ısı (21 ± 1 °C) ve nemi (% 45-65) olan odalarda, özel kafesler içerisinde tutuldu. Hayvanlara ad-libitum olarak çeşme suyu verildi, standart sıçan yemi ile beslendi.

2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmamızda kullanılan 30 dişi sıçanın herbiri ayrı kafeslere yerleştirildi. Her grupta 5 dişi sıçan olacak şekilde 6 grup oluşturuldu. Her grupta bulunan dişi sıçanların yanına, erkek sıçanlar bırakılmadan önce, menstrual siklusları izlendi. Sıçanlardaki menstrual siklus tespiti için, ucunda serum fizyolojikli pamuk bulunan çubuklar aracılığı ile vaginalarından alınan örnekler, lam üzerine yayma yapılarak, metilen mavisi ile boyandı. Dişi sıçanların yanına bir gece boyunca erkek sıçanlar konuldu. Ertesi sabah vaginal smearleri alındı, mikroskopta incelendi ve spermatozoon varlığı bakıldı. Spermatozoon görülen sıçanların gebeliğinin 0. günü olarak kabul edildi. Her grup için, 2 adet gebelik teşhisi konan sıçanlar yeterli görüldü ve diğer 3 dişi sıçan beklemeye alındı. Gebe kalan sıçanların hergün ağırlık ölçümleri yapıldı. Çalışma grupları aşağıdaki şekilde planlandı.

Kontrol Grubu:

Bu gruptaki sıçanlara, gebelikleri boyunca (21-22 gün) hergün 2,5 ml/kg/gün oral gavaj yolu ile serum fizyolojik verildi. Doğumdan 3 gün sonra yenidoğan yavrulardan rastgale 15 adet sıçan seçildi. İki adet anne ve rastgale seçilen 15 adet yavru sıçanlara periton içi anestezi (ketamin+ksilezin) verildi. Sıçanlardan kan örneklerinin alınmasından sonra karaciğer dokuları elde edildi.

I. Grup:

Bu gruptaki sıçanlara gebeliklerinin ilk 11 günü tek doz 5 mg/kg/gün trimetobenzamid (Emedur amp.) kas içerisine verildi. Doğumdan 3 gün sonra iki anne sıçanın ve yavrularından rastgale 15 tane yavru sıçan seçilerek periton içi anestezi (ketamin+ksilezin) uygulandı. Sıçanlardan kan örneklerinin alınmasının ardından, karaciğer dokuları elde edildi.

II. Grup:

Bu gruptaki sıçanlara gebeliklerinin ilk 11 günü tek doz 10 mg/kg/gün trimetobenzamid (Emedur amp.) kas içerisine verildi. Doğumdan 3 gün sonra iki anne sıçanın ve yavrularından rastgale 15 tane yavru sıçan seçilip (ketamin+ksilezin) periton içi anestezi uygulandı. Sıçanlardan kan örneklerinin alınmasının ardından karaciğer dokuları elde edildi.

III. Grubu:

Bu gruptaki sıçanlara gebelikleri boyunca hergün tek doz (21-22 gün) , 65 °C olarak ayarlanan 1 ml'lik distile suda 50 mg/kg/gün timokinon (Tyhmoquinone) (Sigma-Aldrich Corp., St.Louis, MO, USA; Catalog no. 274666) (TQ) çözüldü ve oral gavaj yolu ile verildi. Doğumdan 3 gün sonra iki anne sıçanın ve yavrularından rastgale 15 adet yavru sıçan seçilerek (ketamin+ksilezin) periton içi verildi. Sıçanlardan kan örneklerinin alınmasının ardından karaciğer dokuları elde edildi.

IV. Grup:

Bu gruptaki sıçanlara gebeliklerinin ilk 11 günü tek doz 5 mg/kg/gün trimetobenzamid (Emedur amp.) kas içi ve gebelikleri boyunca hergün tek doz (21-22 gün), 65 °C olarak ayarlanan 1 ml'lik distile suda 50 mg/kg/gün timokinon (Tyhmoquinone) (Sigma-Aldrich Corp. St.Louis, MO, USA)(TQ) çözüldü ve oral gavaj yolu ile verildi. Doğumdan 3 gün sonra iki anne sıçanın ve yavrularından, rastgale 15 adet yavru sıçan seçildi ve anestezi madde (ketamin+ksilazin) periton içi verildi. Sıçanlardan kan örneklerinin alınmasından sonra karaciğer dokuları elde edildi.

V. Grup:

Bu grupta bulunan sıçanlara gebeliklerinin ilk 11 günü tek doz 10 mg/kg/gün trimetobenzamid (Emedur amp.) kas içi verildi ve sıçanlara gebelikleri boyunca hergün tek

doz (21-22 gün), 65 °C olarak ayarlanan 1 ml’lik distile suda 50 mg/kg/gün timokinon (tyhmoquinone) (TQ) (Sigma-Aldrich Corp. St.Louis, MO, USA) çözüldü ve oral gavaj yolu ile verildi. Doğumdan 3 gün sonra iki anne sıçanın ve yavrularından rastgale 15 adet yavru sıçan seçildi ve anestezi madde (ketamin+ksilazin) periton içi verildi. Sıçanlardan kan örneklerinin alınmasının ardından karaciğer dokuları elde edildi.

Tüm gruplardaki karaciğer dokuları elde edildikten sonra, elektron mikroskop ile incelenmeleri için alınan doku parçaları millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış % 5’lik glutraldehid solusyonuna alındı, dokuların bir kısmı enzim analizleri için -80 °C’de saklandı. Işık mikroskopik inceleme için ayrılan karaciğer dokuları % 10’luk nötral formalin içerisine alındı.

Grup No	Grup Adı	Beslenme	Doz	Veriliş Yolu	Süre
Kontrol	Gebe sıçan Kontrol+Serum Fizyolojik	Ad-libitum yem ve su	1 ml/kg/gün	Gavaj	20-22 gün
I.	Gebe sıçan+5 mg/kg/gün Trimetobenzamid	Ad-libitum yem ve su	5 mg/kg/gün	İntramüskuler (i.m)	11 gün
II.	Gebe sıçan +10mg/kg/gün Trimetobenzamid	Ad-libitum yem ve su	10 mg/kg/gün	İntramüskuler (i.m)	11 gün
III.	Gebe sıçan + 1ml H ₂ O’da 50mg/kg/gün Timokinon	Ad-libitum yem ve su	1ml H ₂ O’da 50mg/kg/gün	Gavaj	20-22 gün
IV.	Gebe sıçan+5 mg/kg/gün Trimetobenzamid+ 1ml H ₂ O’da 50mg/kg/gün Timokinon	Ad-libitum yem ve su	5 mg/kg/gün Trimetobenzamid+1 ml H ₂ O’da 50mg/kg/gün Timokinon	İntramüskuler + gavaj	11 gün+ 20-22 gün
V.	Gebe sıçan+10 mg/kg/gün Trimetobenzamid+ 1ml H ₂ O’da 50mg/kg/gün Timokinon	Ad-libitum yem ve su	10 mg/kg/gün Trimetobenzamid+1 ml H ₂ O’da 50mg/kg/gün Timokinon	İntramüskuler + gavaj	11 gün+ 20-22 gün

Şekil 13. Çalışma Grupları

2.3. Karaciğer Dokusunun Işık Mikroskopik Takip Yöntemi

Karaciğer dokuları %10’luk formalin içerisinden alınarak, formalin’in uzaklaştırılması için akar suyun altında 6-8 saat arasında bekletildi ve ardından doku takibi işlemine geçildi. Kasetler içerisinde bulunan dokular % 70, % 80, % 90, % 96, % 100 ve % 100’luk alkol

serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi uygulandı. Şeffaflaştırma işlemi ksilol serilerinde yapıldı ve infiltrasyon için parafin içerisinde dokular bekletildi. Daha sonra dokular, 56-60 °C’ de eritilmiş sıvı parafin içerisinde bloklandı (Leica EG 1110). Doku bloklarından mikrotomda 5 mikronluk kesitler alındı ve doku kesitleri histolojik incelemeler için hematoksilin-eozin (H-E) ve toluidin blue ile boyandı.

2.3.1. Hematoksilin-Eozin Boyama İşlemi

Anne ve yavrulardan alınan karaciğer doku kesitleri, parafinin uzaklaştırılması için 60 °C etüvde, ksilol serilerinden geçirildi. Etüvden çıkarılan kesitler ksilol ve derecesi giderek azalan alkol serilerinden (% 100, % 90, % 80,% 70) geçirildikten sonra hematoksilin içerisine alındı ve daha sonra kesitler distile su içerisinde bekletildi. Takiben doku kesitleri eozin ile boyandı ve ardından derecesi artan alkol serilerinden geçirildi ve son olarak ksilolde bekletildi. Takip işleminin sonunda entellan kullanılarak kesitler lamelle kapatıldı (Şekil 14).

İŞLEM	SÜRE
Ksilol	3 dakika
%100 alkol	2 dakika
%90 alkol	2 dakika
%80 alkol	2 dakika
% 70 alkol	2 dakika
Distile su	3 dakika
Hematoksilen	30 saniye
Distile su	5 dakika
Eozin	1 dakika
%70 alkol	2 dakika
%80 alkol	2 dakika
% 90 alkol	2 dakika
% 100 alkol	2 dakika
Ksilol	3 dakika

Şekil 14. Hematoksilin-Eozin Boyama

2.4. Elektron Mikroskopik Takibi

Yavru ve anne sıçanlardan alınan karaciğer dokuları mavi kapaklı 5 ml’lik amberli şişeler içindeki %5’lik glutaraldehid solüsyonu içerisine konuldu. Dokular 1 saat sonra dışı mumuyla kaplı olan petri üzerine alındı, bistüri yardımıyla karaciğer dokuları 1 mm³ ‘lük parçalara ayrıldı. Düzgün bir şekilde parçalara ayrılan dokular, şişelerin içine alındı ve üzerine tekrar % 5’lik glutaraldehid konuldu, 3 saat +4°C’te tespit edildi. Dokular millonig fosfat tamponunun da 10 dakika bekletilmesinin ardından, ikinci kez millonig fosfat tamponu ile çalkalandı ve +4 °C de bir gece boyunca bekletildi. Ertesi gün doku parçaları ikinci tespit için

% 1'lik osmium tetraoksit solüsyonunda 2 saat bekletildi. Ardından iki kez 10'ar dakika millonig fosfat tamponunda yıkandı. Takiben derecesi artan alkol serilerinde (% 50, % 70, % 86, % 96, % 100, % 100) 15'er dakika olmak üzere bekletilerek dehidratasyon işlemi gerçekleştirildi. Bu aşamaya kadar tüm uygulamalar +4 °C'de yapıldı. Bu aşamadan sonra oda sıcaklığında uygulamaya devam edildi. Oda sıcaklığında, son % 100'lük alkolde 15 dakika bekletilen doku parçaları iki kez 15'er dakika propilen oksitle muamele edildi. Ardından dokular, 30 dakika ikişer kez karışım (rezin+propilen oksit) bekletildi. Daha sonra doku parçaları yeni hazırlanmış resin solüsyonuna alındı ve bir gece rotatorda döndürüldü (Şekil 15).

İŞLEM	İŞLEM ISISI	SÜRE
%5 Gluteraldehid	+4 °C	4 saat
Millonig Fosfat Buffer Solusyonu	+4 °C	10 dakika
Millonig Fosfat Buffer Solusyonu	+4 °C	10 dakika
%1 Osmik Asit (OsO ₄)	+4 °C	2 saat
Millonig Fosfat Buffer Solusyonu	+4 °C	10 dakika
Millonig Fosfat Buffer Solusyonu	+4 °C	10 dakika
% 50'lik Alkol	+4 °C	15 dakika
% 70'lik Alkol	+4 °C	15 dakika
% 86'lik Alkol	+4 °C	15 dakika
% 90'lik Alkol	+4 °C	15 dakika
% 100'lik Alkol	+4 °C	15 dakika
% 100'lik Alkol	+4 °C	15 dakika
% 100'lik Alkol	Oda ısısı	15 dakika
Propilen Oksit	Oda ısısı	15 dakika
Propilen Oksit	Oda ısısı	15 dakika
Karışım (Rezin+Propilen Oksit)	Oda ısısı	30 dakika
Karışım (Rezin+Propilen Oksit)	Oda ısısı	30 dakika
Rezin	Oda ısısı	1 gece
Rotatorda döndürülür		

Şekil 15. Elektron Mikroskopik Doku Takibi.

Gömme Materyali (Rezin)

- Araldite CY212	20 ml
- DDSA (Dodesenilsukinik anhidrit) (Sertleştirici)	20 ml
-BDMA (Dimetilbenzalamın)	0,6ml
-Dibutil Fitalat (Plastikleştirici)	1 ml

Dokular taze hazırlanmış gömme materyali kullanılarak, polietilen kapsüllere gömüldü ve 60°C etüvde 48 saat bekletildi, 48 saatin sonunda etüvden çıkarılan dokular soğumaya bırakıldı. Bloklardan yarı ince kesitler için, Reichert Ultracut S ultramikrotomu ile alınan yarı ince kesitler (1µm) toluidin blue ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Uygun alan seçiminden sonra 500 Å kalınlığında, alınan ince kesitler 200-300 gözenekli bakır grid üzerine toplandı ve ardından % 70'lik etil alkolde doymuş uranil asetat ve Reynolds'un kurşun sitrat solusyonları ile boyandı ve Jeol JEM 1400 TEM incelendi ve resimleri çekildi.

2.5. Biyokimyasal Analiz

Anne sıçanların abdominal aortadan ve yavru sıçanlardan alınan kan örnekleri tüplere aktarıldı. Kanlar 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serumdaki ALT, AST analizleri Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı.

2.6. Karaciğer Doku Örneklerinin Homojenizasyonu

Karaciğer doku örnekleri SOD, CAT ve MDA analiz gününe kadar -80 °C'de saklandı. Homojenizasyon aşaması için önce dokular -20 °C'ye, ardından +4°C'ye alındı. 0.5 g ağırlığında karaciğer dokusu ependorflara alındı. Ependorfta dokuların üzerine 5 ml %10 'luk 150 mM PBS eklendi ve homojenitörde 2000 devirde 1 dk homojenizasyon yapıldı. Homojenizasyon işleminden sonra homojenatlar +4 °C' de 10000 devirde 20 dakika santrifüj edildi ve sonrasında elde edilen süpernantlar analiz aşamasına kadar -80 °C'de bekletildi.

2.7. Antioksidan Enzim Ölçümleri

2.7.1. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi

Homojenizasyon işleminden sonra supernatantlar ayrıldı. Supernatantlardan ependorflara 20 µl örnek ve üzerinede 480 µl su, 250 µl etanol, 150 µl kloroform kondu. Hazırlanan ependorflar karışımın sağlanması için vortekslendi. Vorteks sonrasında +4 °C 'de 10.000 rpm'de 1 saat santrifüj edildi. 1 saatin sonunda ependorfların üst kısımlarından 100

μ l'lık örnekler alınarak tüplere kondu üzerlerinede 490 μ l SOD assay Reagent (reaktif karışım) ilave edildi. Spektrofotometrede kör için ise 100 μ l su ve 490 μ l reaktif karışımından ilave edildi ve hazırlandı. 25 °C ye ayarlanmış su banyosunun içine tüpler yerleştirildi, 10 μ l ksantin oksidaz eklendi ve 20 dakika inkübe edildi. Ardından tüplere 200 μ l CuCl_2 ilave edildi sonrasında da spektrofotometrede köre karşı 532 nm değerler ölçüldü. SOD aktivitesi Sun ve arkadaşlarının yöntemi ile değerlendirildi (Sun ve ark. 1988).

2.7.2. Katalaz (CAT) Analizi

Homojenizasyon işleminden sonra supernatantlar ayrıldı ve ayrılan örneklerden katalaz çalışmak üzere her örnekten 10 μ l ependorflara kondu. Örneklerin üzerinede 1490 μ l katalaz tamponu ilave edildi. Spektrofotometrede ölçmek üzere quartz küvetlere 750 μ l blank 750 μ l örnek kondu ve blank küvetine 375 μ l tampon, örnek küvetinede 375 μ l H_2O_2 eklenmiştir. Reaksiyonun başlamasıyla önceden 20 °C' ye ayarlanmış spektrofotometri içerisine küvetler yerleştirildi ve 0, 5, 10, 15, 20 saniyelerde olmak şartıyla 5 veri alındı. CAT analizi Aebi'nin tanımladığı yöntemle değerlendirildi (Aebi 1984).

2.7.3. Malondialdehit (MDA) Analizi

Homojenize edilen örneklerin, ayrılan süpernatantlarından MDA çalışmak üzere 25 μ l lik örnekler kapaklı tüplere alındı. Kapaklı tüplere ayrılan örneklerin üzerine 125 μ l TCA, 50 μ l TBA konmuştur. 95 °C olan su banyosunun içerisine tüpler kondu ve 1 saat süreyle beklendi. 1 saatin sonunda enzim aktivitesinin durdurulması amacıyla buzların içine kondu ve tüpler soğutuldu. Soğutma işlemlerinden sonra örnekler ependorflara alındı. Örnekler pembe tonlarında görülmektedir buda yağlanma olabileceğini göstermektedir. Ependorflar 10.000 rpm 'de 20 dakika santrifüj edildi. Son olarakta santrifüj sonrası üste kalan kısımlar sıralarına dikkat edilerek plate ye kondu. Bu işlemler sonrasında MDA değerleri Thermo labsystems multiskan spectrum cihazı ile belirlendi (Placer et al. 1996).

2.8. İstatistiksel Analiz

Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olan değişkenler için istatistiksel karşılaştırmalarda "tek yönlü

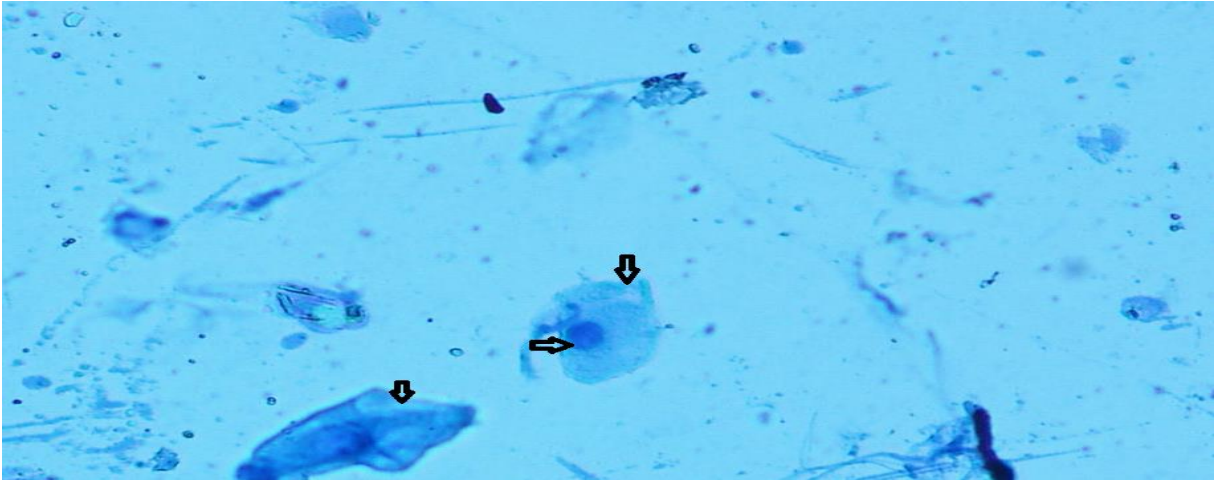
varyans analizi (ANOVA)” kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için istatistiksel karşılaştırmalarda “Kruskal Wallis” testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (25-75 persantil) biçiminde gösterildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



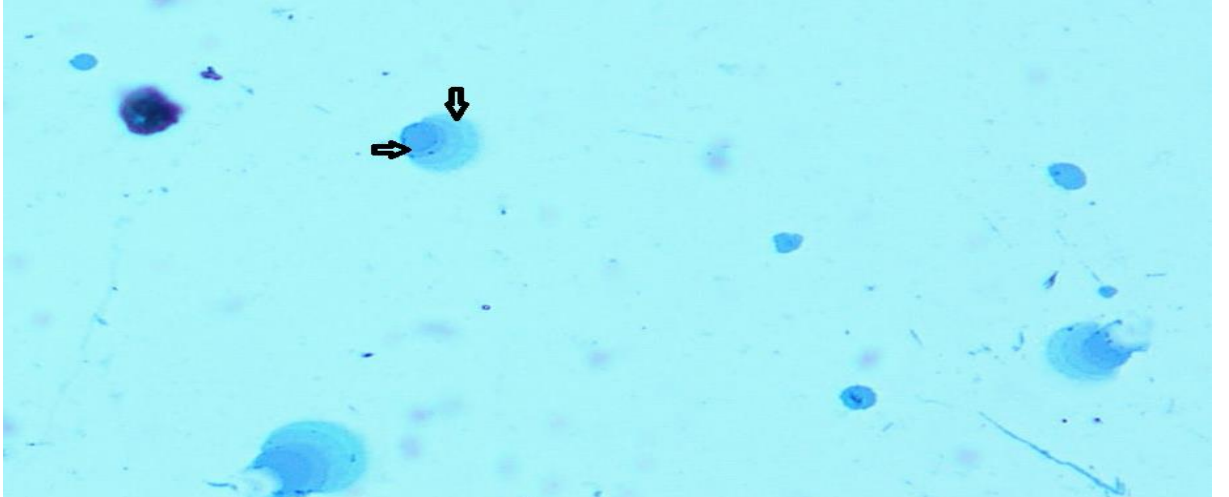
3. BULGULAR

3.1. Sıçanların Seksüel Siklus Dönemlerini İnceleme

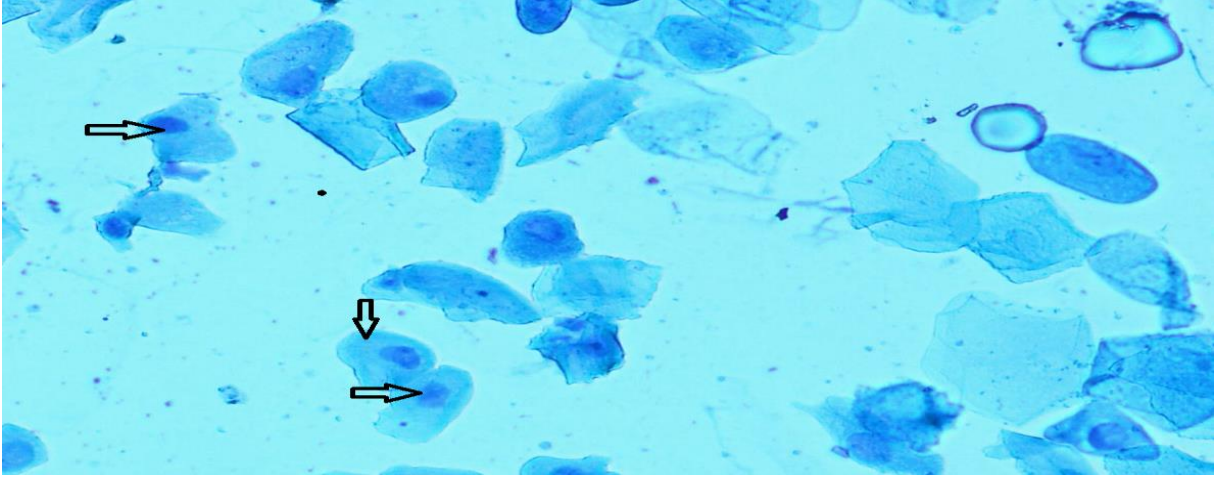
Sıçanlarda vaginal smear alınarak, seksüel döngü dönemleri incelendi. Örnekler alındıktan sonra metilen mavisi ile boyandı. Siklus dönemlerine bakılarak gebelik durumları belirlendi. Seksüel döngü evreleri; diöstrus evresi (Resim 1), proöstrus evresi (Resim 2), östrus evresi (Resim 3), metöstrus evresi (Resim 4), anöstrus evresi (Resim 5) olarak görüntülendi.



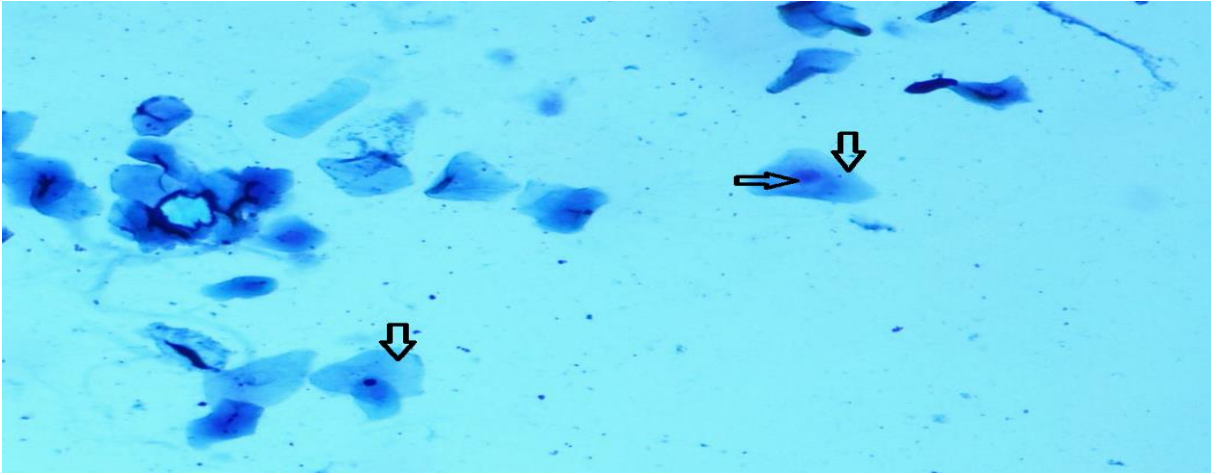
Resim 1. Diöstrus Evresi. $\Rightarrow$: Çekirdek, $\Downarrow$: Epitel hücresi, (Metilen Mavisi, X 20).



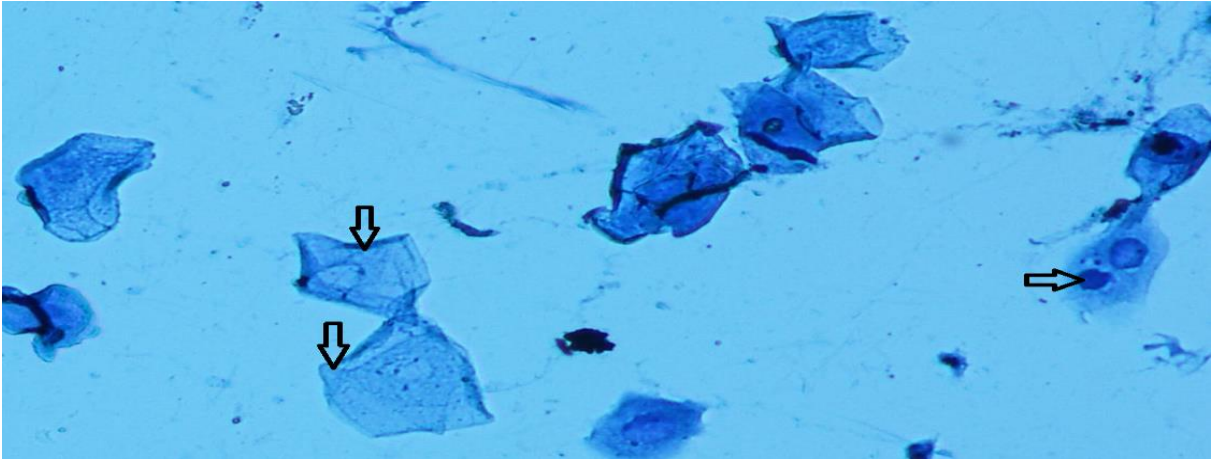
Resim 2. Proöstrus Evresi, $\Rightarrow$: Çekirdek, $\Downarrow$: Epitel hücresi, (Metilen Mavisi, X20).



Resim 3. Östrus Evresi. →: Çekirdek, ↓: Epitel hücresi, (Metilen Mavisi, X20).

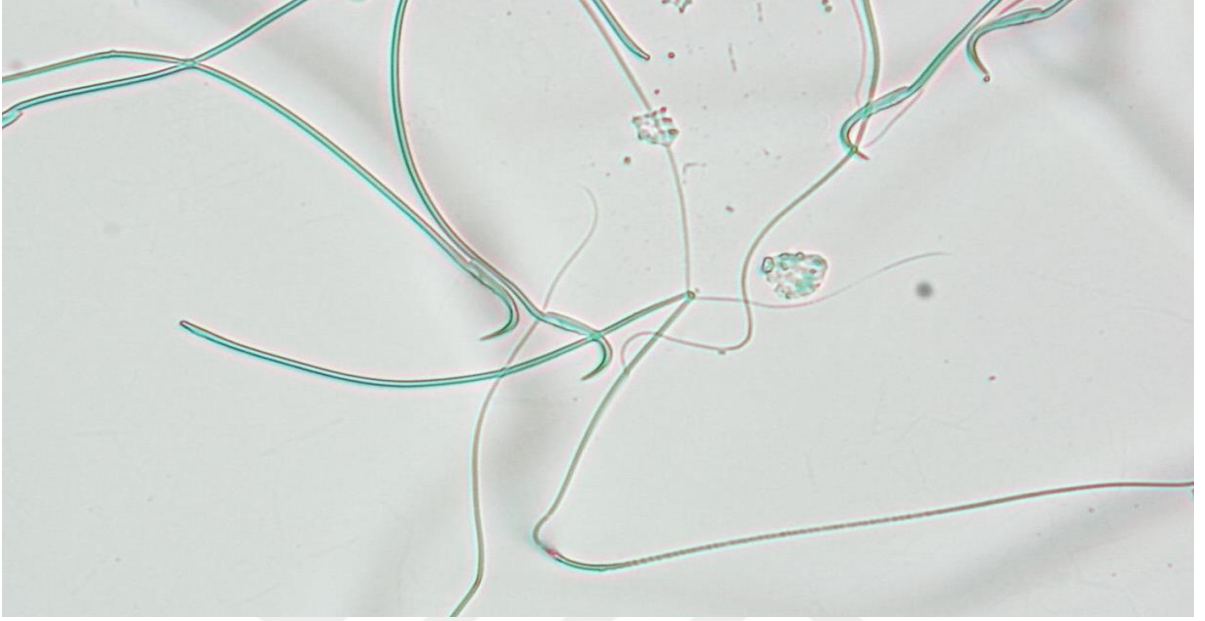


Resim 4. Metöstrus Evresi. →: Çekirdek, ↓: Epitel hücresi, (Metilen Mavisi, X20).



Resim 5. Anöstrus Evresi. →: Çekirdek, ↓: Epitel hücresi, (Metilen Mavisi, X20).

Menstrual siklus dönemlerinin belirlenmesinden sonra, erkek sıçanlar ile aynı kafese konan dişi sıçanlarda vaginal smear uygulandı. Vaginal smear sonunda sperm görülen dişi sıçanlar gebe kabul edildi (Resim 6).



Resim 6. Vajinal smearde spermiler (X40)

3.2. Karaciğerin Yapısal Olarak İncelenmesi

3.2.1. Işık Mikroskopik Bulgular

3.2.1.a. Anne sıçanların karaciğer dokularının incelemesinde;

Kontrol grubuna ait sıçanların karaciğerinin incelenmesinde parankim hücreleri ve stroma yapıları normal görünümdeydi (Resim 7).

5 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen grupta, hepatositler içerisinde (+) olarak vakuoler ve granüler dejenerasyon ile sinüzoidal dilatasyon tespit edildi (Resim 8).

10 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen anneye ait karaciğer örneklerin incelenmesinde portal alanların çevresinde (+) olarak mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü. (++) granüler ve vakuoler dejenerasyon ile sinüzoidallerde dilatasyon izlendi (Resim 9).

Timokinon verilen anneye ait karaciğer hücreleri normal görünmekteydi. Ayrıca stroma da normal olarak değerlendirildi (Resim 10).

5 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen anneye ait karaciğer dokusunda, portal alanların çevresinde (+) olarak mononükleer hücre infiltrasyonları görüldü (Resim 11).

10 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen anneye ait karaciğer dokusunda sinüzoidal dilatasyonlar gözlemlendi (Resim 12).

3.2.1.b. Yavru sıçanların karaciğer dokularının incelemesinde;

Kontrol grubunda yer alan sıçanların karaciğer dokusuna ait parankimal hücreler ve stroma normal yapıda izlendi. Karaciğer hücre sütunları arasında hemapoietik hücre serileri (++) olarak gözlemlendi (Resim 13).

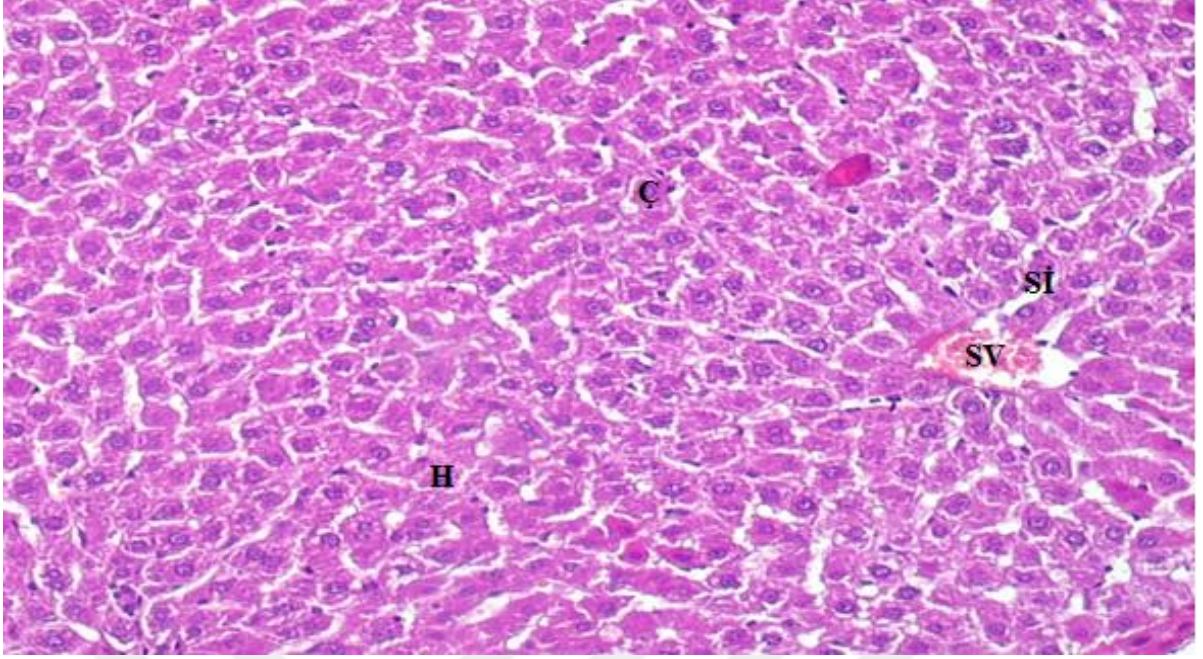
5 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen yavru sıçanlara ait hemapoietik hücre serileri (+) olarak belirlendi. Yağ damlacıkları sayıca (++) olarak tespit edildi (Resim 14).

10 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen yavru sıçanların karaciğer hücrelerinde (+++) olarak yağ damlacıkları tespit edildi. Bazı hepatositlerin nekrotik değişiklikler gösterdiği dikkati çekti. (+++) olarak granüler ve vakuoler dejenerasyon gözlemlendi (Resim 15).

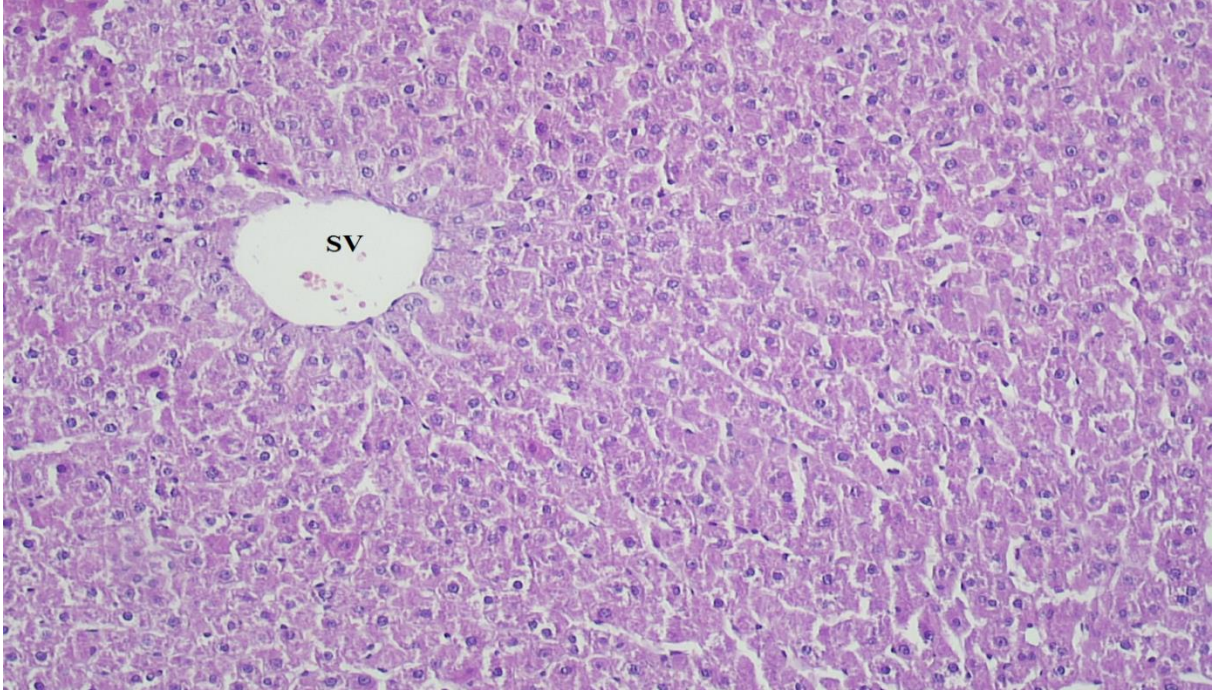
Timokinon, verilen yavru sıçanların karaciğer örnekleri normal görünümündeydi (Resim 16).

5 mg/kg/gün trimetobenzamid + TQ verilen yavru sıçanların karaciğer örneklerinde (+) olarak yağ damlacıkları tespit edildi. Dokularda sayıca (+) olarak hemapoietik hücre gruplarına rastlandı (Resim 17).

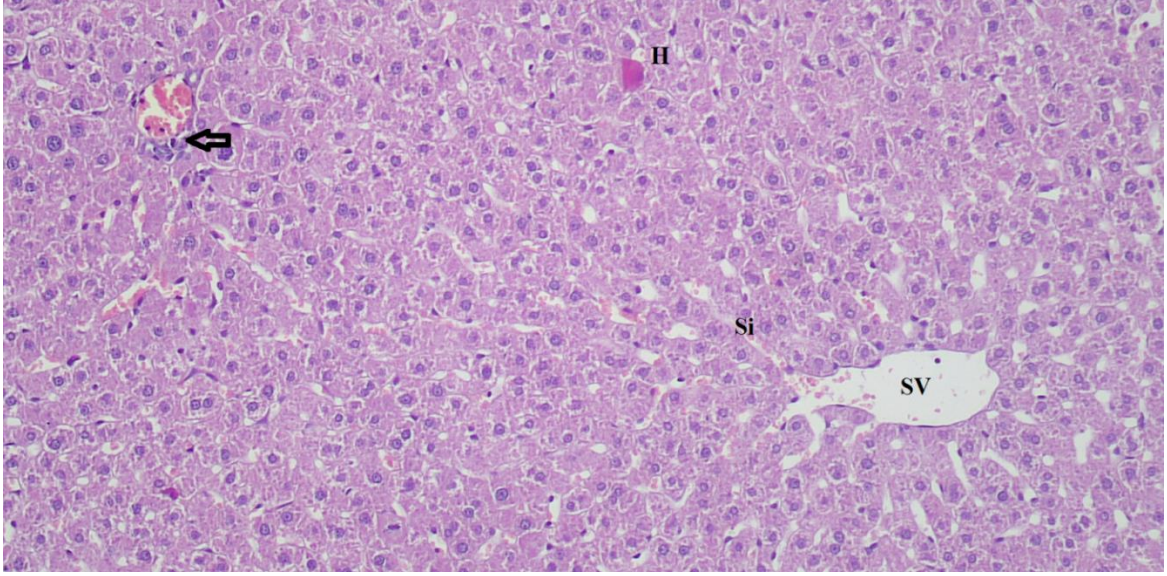
10 mg/kg/gün trimetobenzamid + TQ verilen sıçanların karaciğer örneklerinde sayıca (++) olarak yağ damlacıkları görüldü. Hemapoietik hücre grupları sayıca (+) olarak belirlendi. Ayrıca granüler ve vakuoler dejenerasyon (+) olarak değerlendirildi (Resim 18).



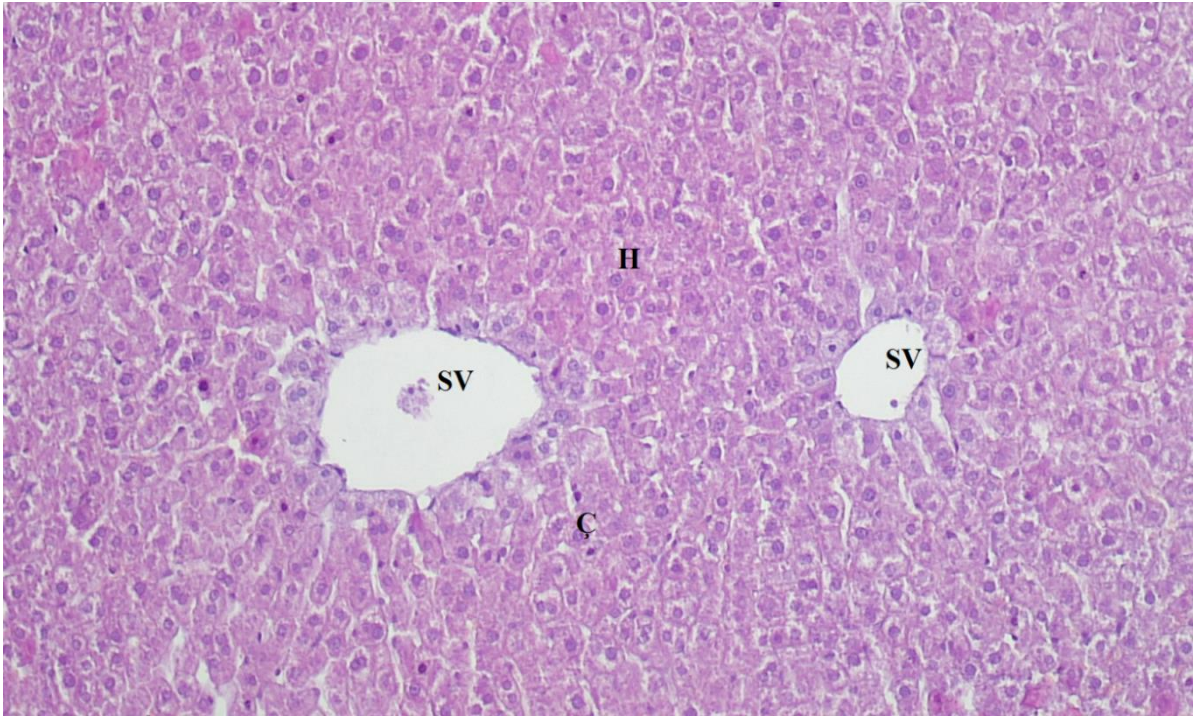
Resim 7. Anne kontrol grubuna ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. (Ç: Çekirdek, H: Hepatosit, Sİ: Sinüzodal aralık, SV: Sentral ven) (H-E, X10).



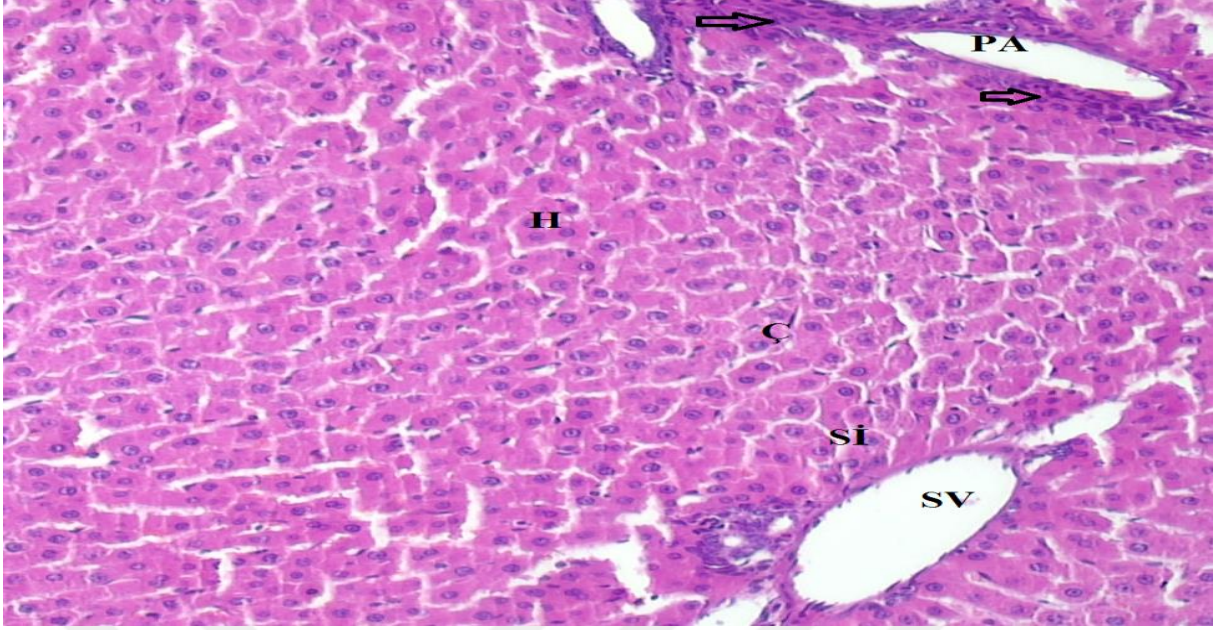
Resim 8. 5 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen anneye ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Sinüzoidal dilatasyonlar belirgin bir şekilde izlenmekte (SV: Sentral ven) (H-E, X10).



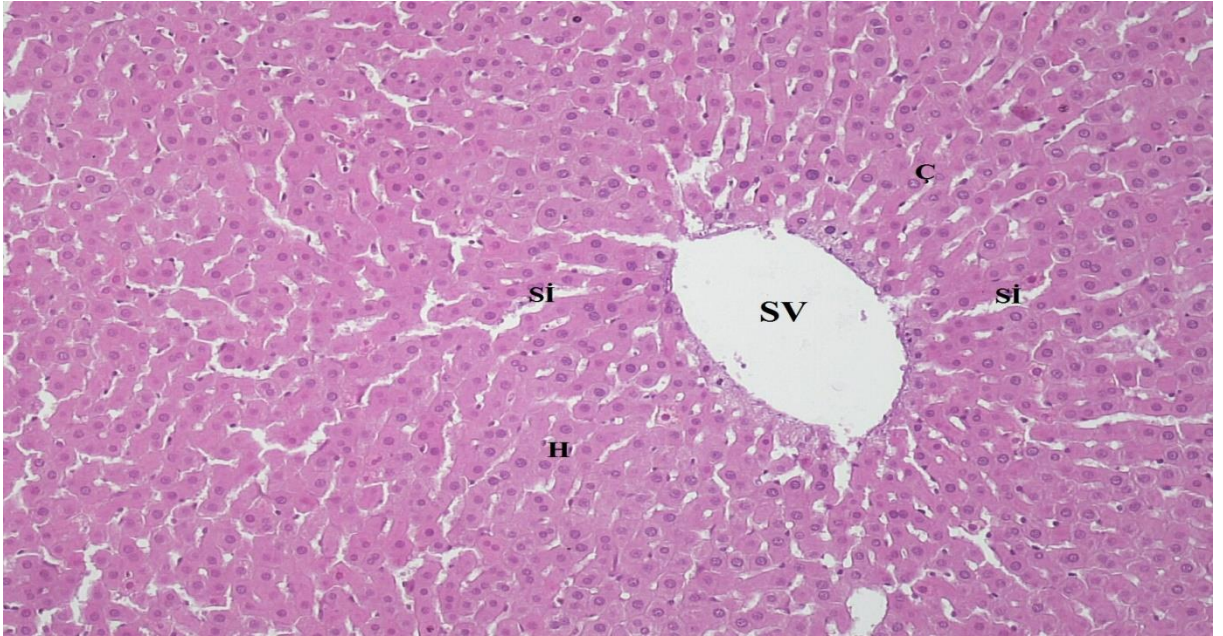
Resim 9. 10 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen anneye ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Granüler ve vakuoler degenerasyon (++) olarak izlendi. (↵ Mononükleer hücre infiltrasyonu, **H:** Hepatosit, **Si:** Sinuzoidal Aralık, **SV:** Sentral Ven) (HE, X10).



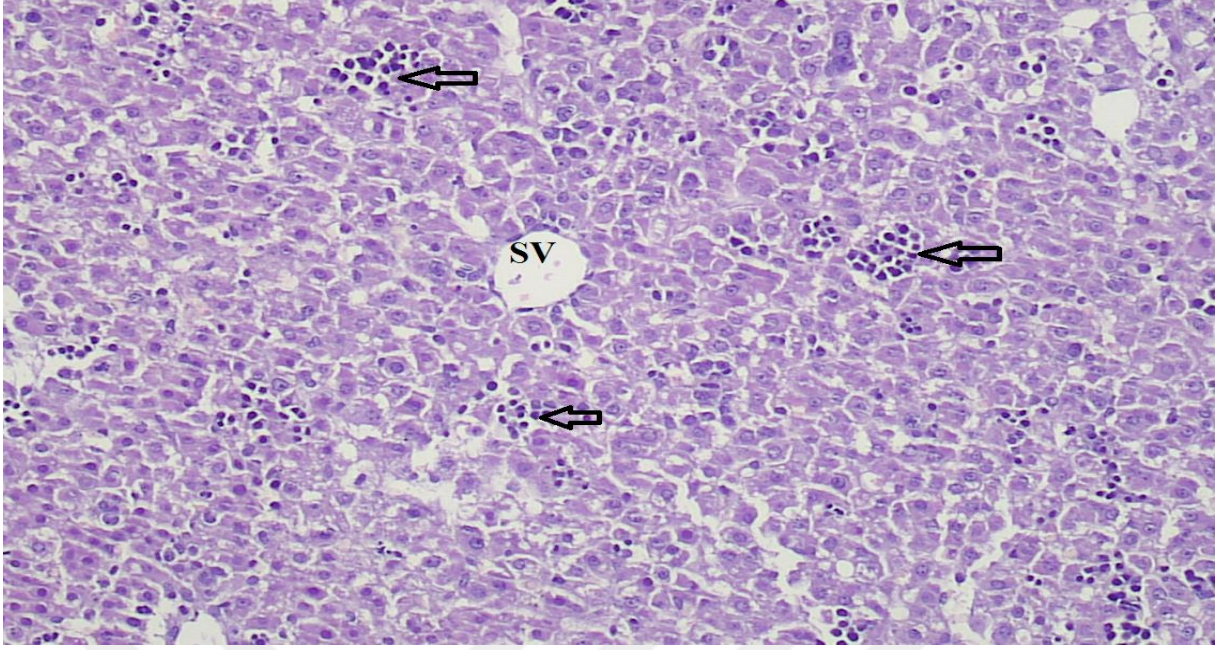
Resim 10. Timokinon verilen anneye ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü, (Ç: Çekirdek, **H:** Hepatosit, **SV:** Sentral Ven) (H-E, X10).



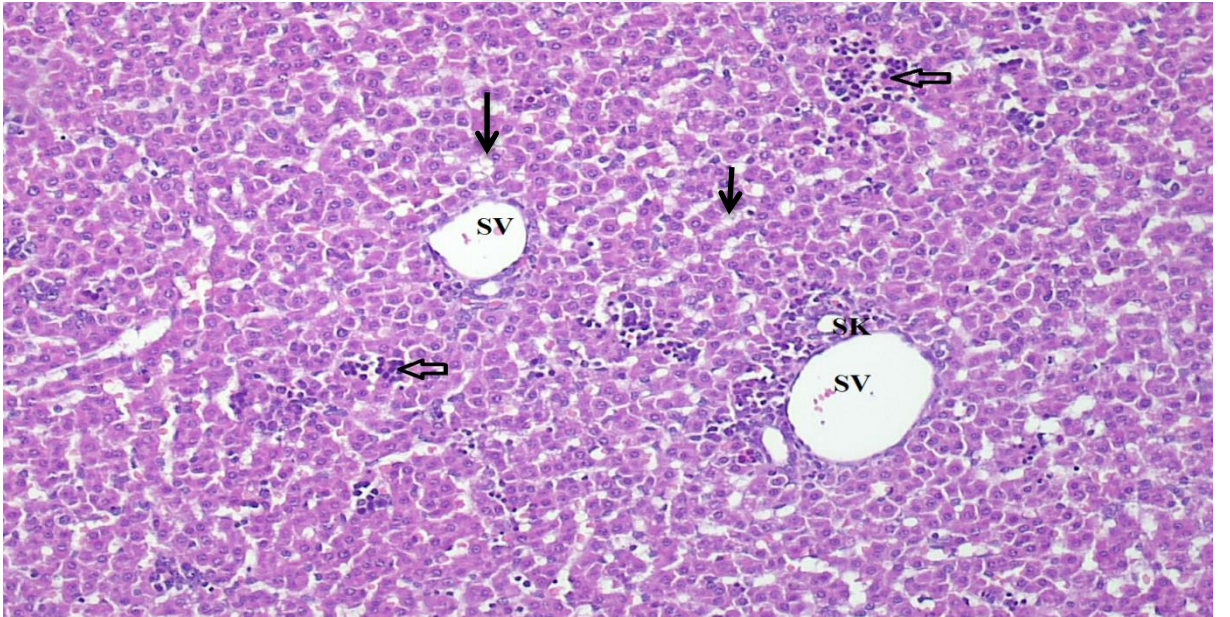
Resim 11. 5 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen anneye ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Portal alanlarda (+) olarak mononükleer hücre infiltrasyonu görülmektedir. (➡: Mononükleer hücre infiltrasyonu, Ç: Çekirdek, H: Hepatosit, PA: Portal alan, Sİ: Sinüzoidal aralık, SV: Sentral Ven) (H-E, X10).



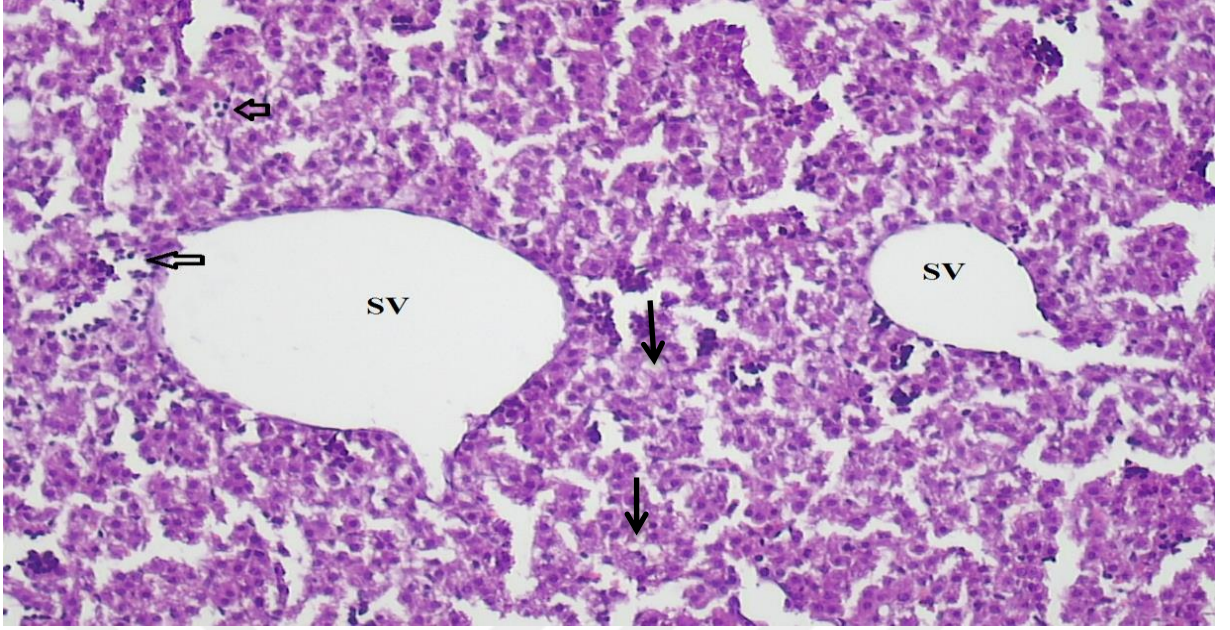
Resim 12. 10 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen anneye ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Sinüzoidal dilatasyon izlenmektedir. (Ç: Çekirdek, H: Hepatosit, Sİ: Sinüzoidal aralık, SV: Sentral Ven) (H-E, X10)



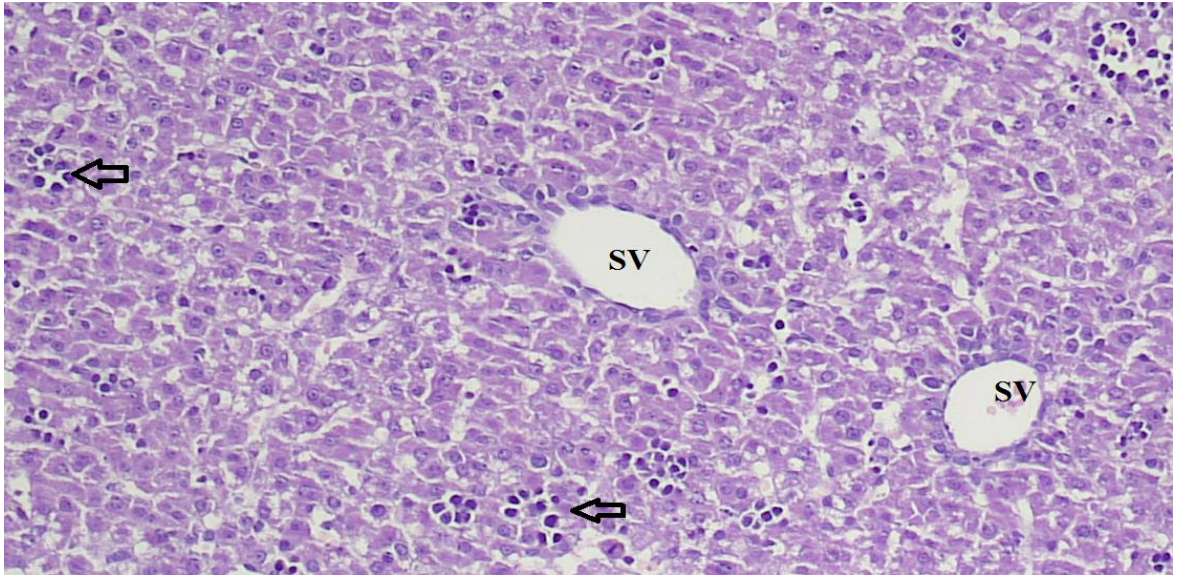
Resim 13. Kontrol grubundaki yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Hemapoiyetik kök hücreler (++) olarak görülmektedir. (⇐ : Hemapoiyetik kök hücreler, **SV**: Santral ven) (H-E, X10)



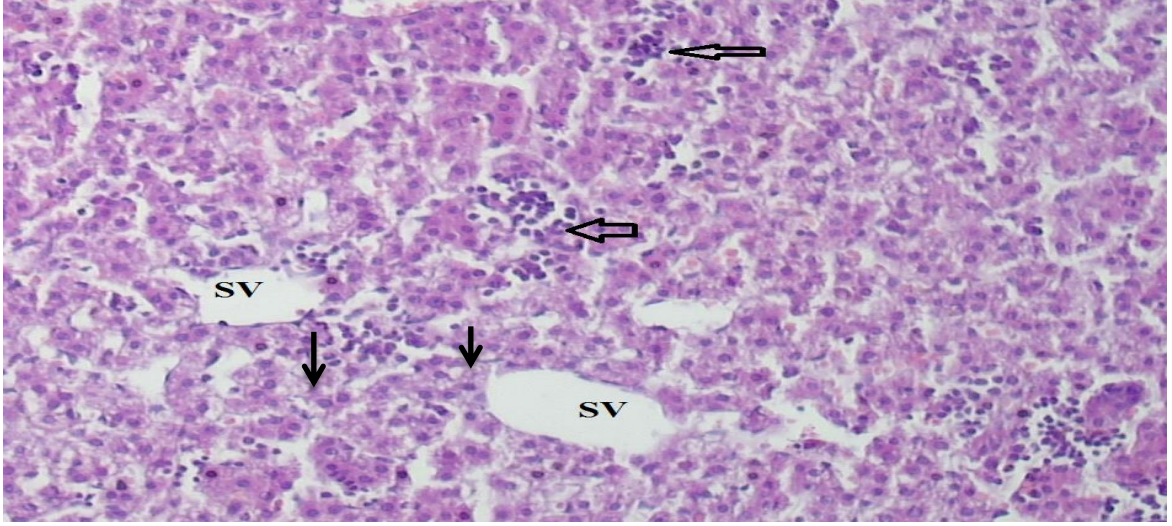
Resim 14. 5 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Hemapoiyetik kök hücreleri (+) olarak, yağ damlacıkları (++) izlenmektedir. (↓ : Yağ damlacıkları, ⇐ : Hemapoiyetik kök hücreler, **SK**: Safra kanalikülü, **SV**: Santral ven) (H-E, X10).



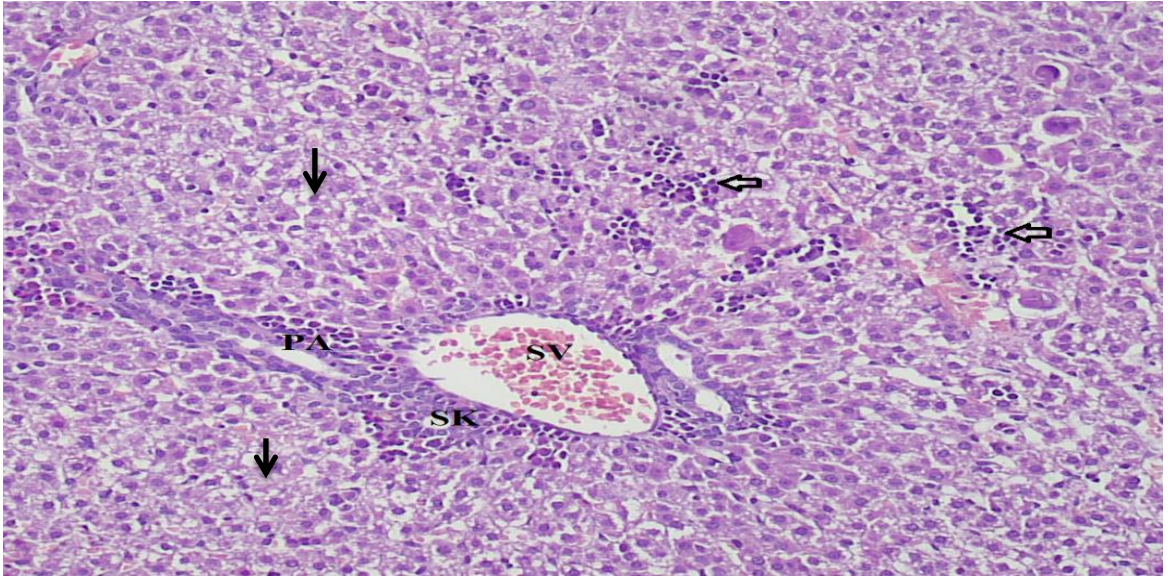
Resim 15. 10 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen yavru karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Yağ damlacıkları, granüler ve vakuoler dejenerasyon (+++) izlenmektedir. Bazı hepatositleri nekrotik değişiklikler göstermektedir. (⇐ : Hemapoiyetik kök hücreler, ↓ :Yağ damlacıkları, SK: Safra kanalikülü, SV: Santral ven) (H-E, X10).



Resim 16. Timokinon verilen yavru sıçana ait karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. (⇐ :Hemapoiyetik kök hücreler, SV: Sentral Ven) (H-E, X10)



Resim 17. 5 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Dokularda sayıca (+) olarak hemapoiyetik kök hücre gruplarına rastlandı. (↩ :Hemapoiyetik kök hücre, ↓ : Yağ damlacıkları, SV: Sentral Ven) (H-E, X10).



Resim 18. 10 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen yavru sıçanlara ait karaciğerin dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Yağ damlacıkları (++) olarak değerlendirildi. Hemapoiyetik kök hücre grupları, vakuoler ve granüler dejenerasyon (+) görülmektedir. (↓ : Hemapoiyetik kök hücre, ↩ : Yağ damlacıkları, SK: Safrakanalikülü, SV: Sentral Ven) (H-E, X10).

3.2.2. Toluidin Mavisi İle Boyanan Yarı İnce Kesitler

3.2.2.a. Yavru sıçanların karaciğer dokularının yarı ince kesitlerinde;

Kontrol grubundaki yavru sıçanların karaciğer örneklerinin yarı ince kesitlerinin incelenmesinde, hepatositler normal boyutlarında gözlemlendi. Yağ damlacıkları belirgin değildi. Hemapoyetik kök hücreler (++) olarak belirlendi (Resim 19).

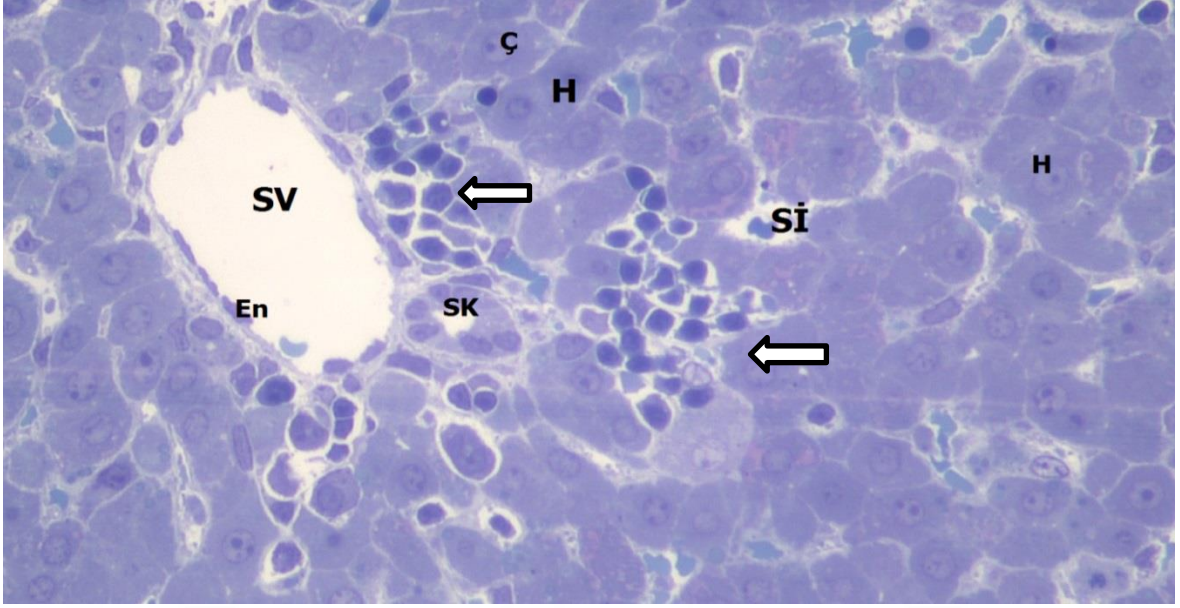
5 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen gruptaki sıçanların karaciğer dokusunun incelenmesinde bazı hepatositlerde (++) olarak yağ damlacıklarına rastlandı. Sinüzoidal genişleme (++) olarak gözlemlendi. Hepatositlerin çekirdekleri normal görünümündeydi. Bununla beraber hepatositlerin sitoplazmalarında granüler degenerasyonun varlığı (++) olarak kaydedildi (Resim 20).

10 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen grupta, karaciğer hücresinde yağ damlacıklarında (+++) olarak artış gözlemlendi. Granüler degenerasyon (+++) olarak görüldü. Sinüzoidal aralıklarda genişleme (+) olarak tespit edildi. Hepatositlerin çekirdek ve sitoplazmik özelliklerinin normal olduğu belirlendi (Resim 21).

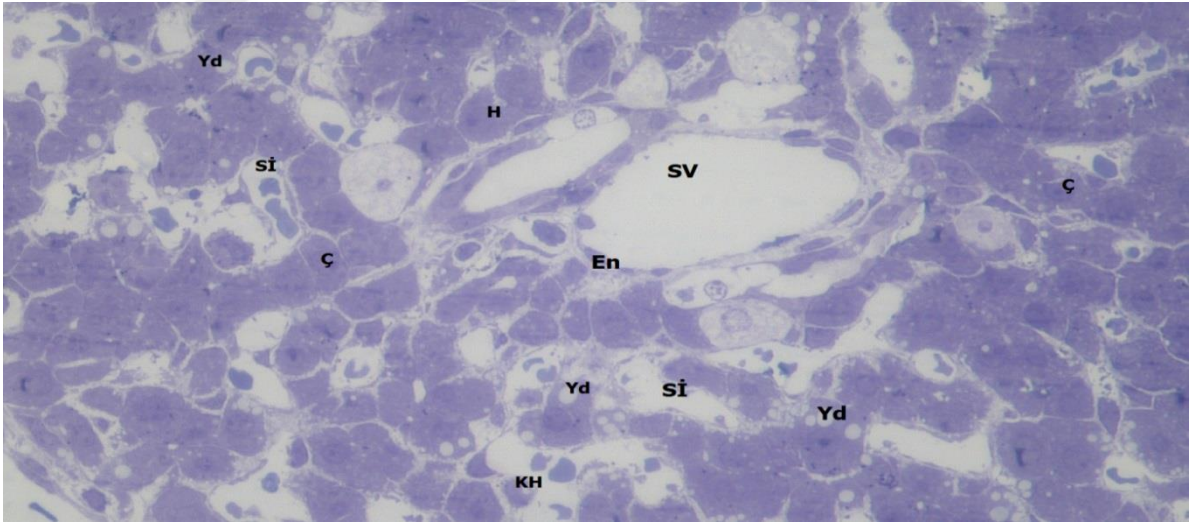
Timokinon verilen grupta, yavru sıçanların karaciğer hücrelerinde yağ damlacıkları (+) olarak gözlemlendi. Bazı alanlarda sinüzoidal genişlemelere (+) rastlandı. Hepatosit çekirdekleri normal görünümündeydi (Resim 22).

5 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen grupta, hepatositlerde yağ damlacıkları (+) olarak görüldü. Granüler degenerasyon (++) olarak tespit edildi. Sinüzoidal genişlemeler (+) mevcuttu (Resim 23).

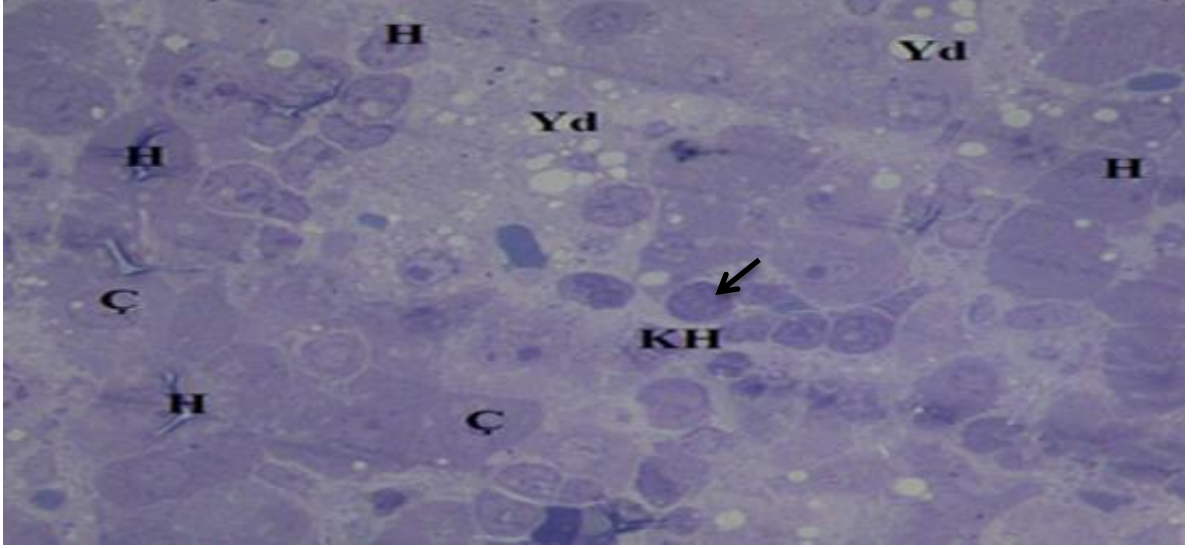
10 mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen grupta, sıçanların karaciğer hücrelerinde (++) olarak yağ damlacıkları tespit edildi. Hepatositlerde çekirdek ve sitoplazmanın normal olduğu görüldü (Resim 24).



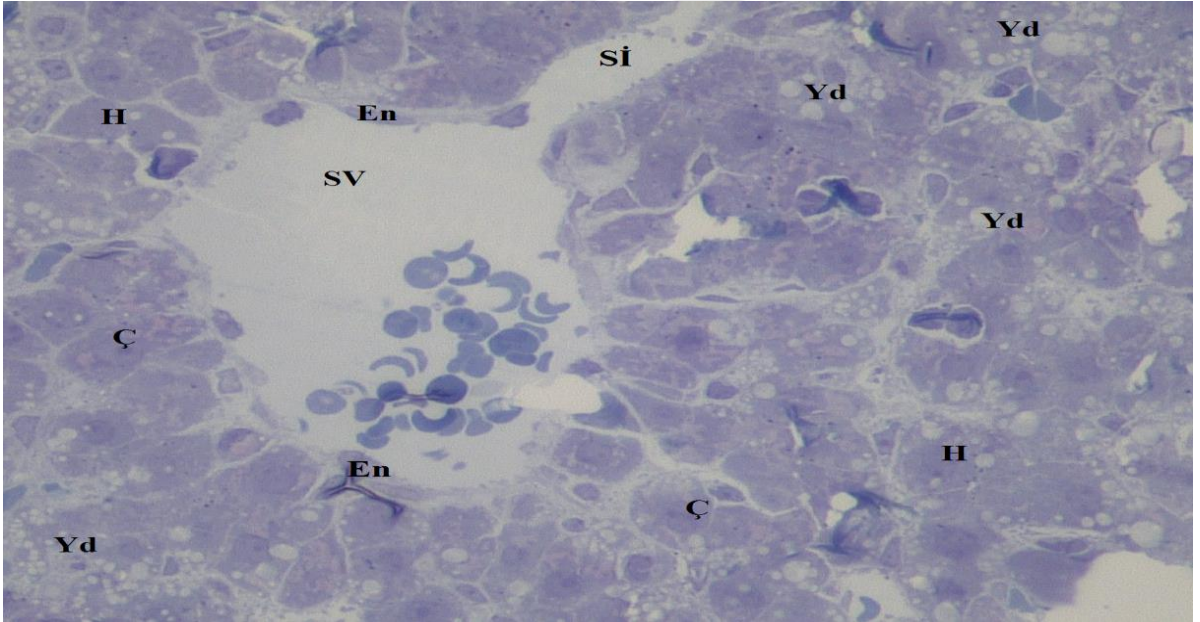
Resim 19. Kontrol grubundaki yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü, (← :Hemapoietik kök hücre, Ç: Çekirdek, En: Endotel Hücresi, H: Hepatosit, Sİ: Sinuzoidal Aralık, SK: Safra kanalikülü, SV: Santral ven) (Toluidin blue, X40).



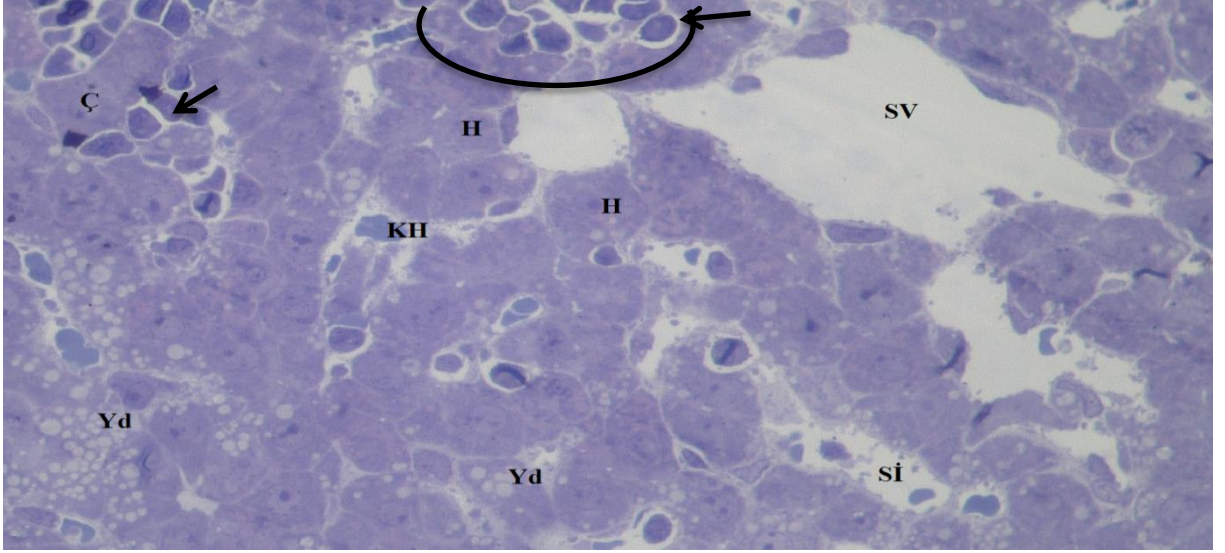
Resim 20. 5 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen gruptaki yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Sinüzoidal dilatasyon, yağ damlacıklarının sayısı ve granüler dejenerasyon (++) izlenmektedir. (Ç: Çekirdek, En: Endotel Hücresi, H: Hepatosit, KH: Kupffer Hücresi, Sİ: Sinuzoidal Aralık, SV: Santral ven, Yd: Yağ Damlacığı) (Toluidin blue, X40).



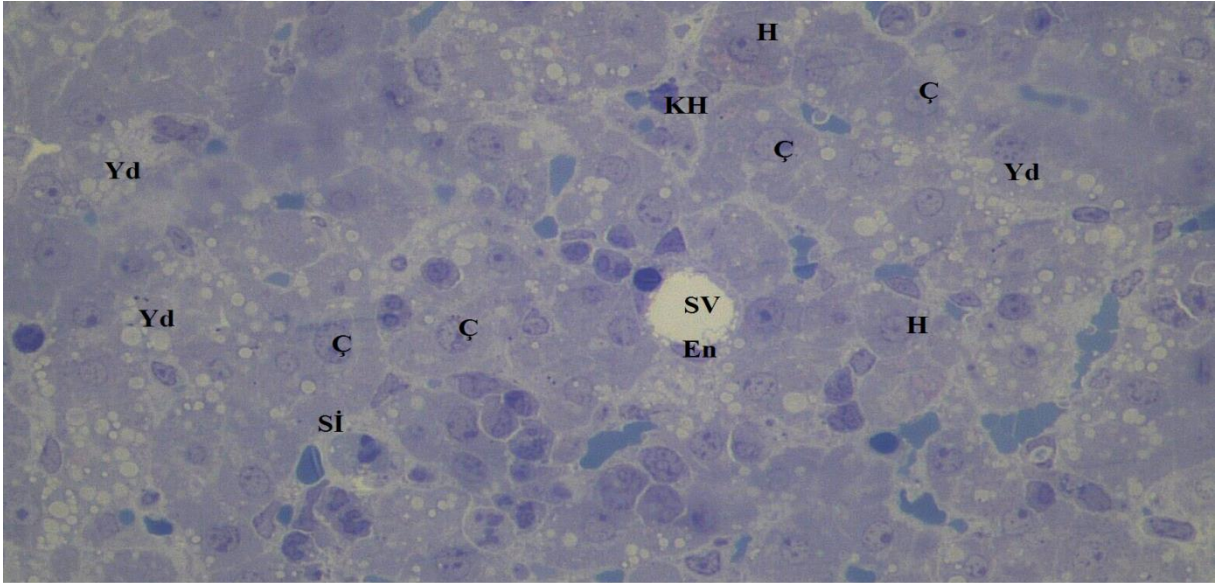
Resim 21. 10 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen gruptaki sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Yağ damlacıkları ve granüler dejenerasyon (+++) olarak izlenmektedir. (Ç: Çekirdek, H: Hepatosit, KH: Kupffer Hücresi, Yd: Yağ Damlacıkları, : Hemapoiyetik kök hücre) (Toluidin blue, X40).



Resim 22. TQ verilen yavru grubun karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Yağ damlacıkları (+) görülmektedir. (Ç: Çekirdek, En: Endotel Hücresi, H: Hepatosit, Si: Sinüzoidal Aralık. SV: Santral ven, Yd: Yağ Damlacıkları) (Toluidin blue, X40).



Resim 23. 5 mg/g/gün trimetobenzamid + TQ verilen yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Granüler dejenerasyon (++) izlenmektedir. Yağ damlacıkları ve sinüzoidal dilatasyonun varlığı (+) görülmektedir. (Ç: Çekirdek, H: Hepatosit, KH: Kupffer Hücresi, Si: Sinüzoidal Aralık, SV: Santral ven, Yd: Yağ Damlacıkları, ← : Hemapoietik kök hücre) (Toluidin blue, X40).



Resim 24. 10 g/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen yavru sıçanların karaciğer dokusunun ışık mikroskopik görünümü. Yağ damlacıkları (++) izlenmektedir. (Ç: Çekirdek, En: Endotel Hücresi, H: Hepatosit, KH: Kupffer Hücresi, Si: Sinüzoidal Aralık, SV: Santral ven. Yd: Yağ Damlacıkları) (Toluidin blue, X40).

3.3. Elektron Mikroskopik İnceleme

Elektron mikroskobu ile 6 gruba ait anne ve yavruların karaciğer doku örnekleri incelendi.

3.3.a. Anne Sıçanların Karaciğer Dokularının Elektron Mikroskopik İncelemesinde;

Kontrol grubunda yer alan sıçanların karaciğer hücrelerinin elektron mikroskopik incelenmesinde hepatositlerin çekirdek ve sitoplazmik organellerinin normal yapıda oldukları gözlemlendi. Glikojen ve yağ damlacıkları normal olarak izlendi. Safra kanalları da normal görünümündeydi (Resim 25).

5 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen sıçanların ince yapısında karaciğerde hepatositlerde çekirdek ve çekirdekçik yapıları ile hepatositlerin oluşturduğu kordonlar normal görünümündeydi. Hücrelerde mitokondriyon ve diğer organeller normal yapıda izlendi. Hücre içerisinde yağ damlacıkları ve glikojen tanecikleri (+) olarak gözlemlendi (Resim 26).

10 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen grupta, hepatositlerde hücrenin şekli ve içindeki çekirdek ve hücre organelleri normal görünümündeydi. Ekstraselüler matriks yapılarında hafif değişiklikler gözlemlendi. Hücre içerisinde glikojen miktarı (++) olarak gözlemlendi. Disse aralığına bakan yüzde mikrovilluslar normal yapı ve şekillerini korumaktaydı (Resim 27).

Timokinon verilen grupta, karaciğer hücrelerinde çekirdek ve sitoplazmik organellerin normal yapısal bütünlükleri korunmuştu. Glikojen ve yağ damlacıkları bu grupta az sayıdaydı (Resim 28).

5 mg/kg/gün trimetobenzamid ve timokinon verilen grupta, karaciğer örneklerinin incelenmesinde, karaciğer epitel hücre şekli, çekirdek ve çekirdekçikleri normal görünümündeydi. Organel bazında herhangi bir dejenerasyon ve hipertrofiye rastlanmadı (Resim 29).

10 mg/kg/gün trimetobenzamid ve timokinon verilen grupta karaciğer hücrelerinin bazılarında glikojen gruplarına (+) olarak rastladık. Epitel hücresinin çekirdek ve çekirdekçikleri normal görünümündeydi. Hipertrofik mitokondriyonlarda sayıca (+) olarak tespit edildi (Resim 30).

3.3.b. Yavru Sıçanların Karaciğer Dokularının Elektron Mikroskopik İncelemesi;

Kontrol grubundaki yavru sıçan karaciğerlerinin elektron mikroskopik incelenmesinde, karaciğer epitel hücrelerinde çekirdek ve çekirdekçiği normal görünümündeydi. Hücre sitoplazmasındaki glikojen dağılımı ile mitokondriyon ve diğer organellerin görünüşleri normaldi. Mikrovillus yapılarında herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Sinüzoidal yapılar normal görünümündeydi (Resim 31).

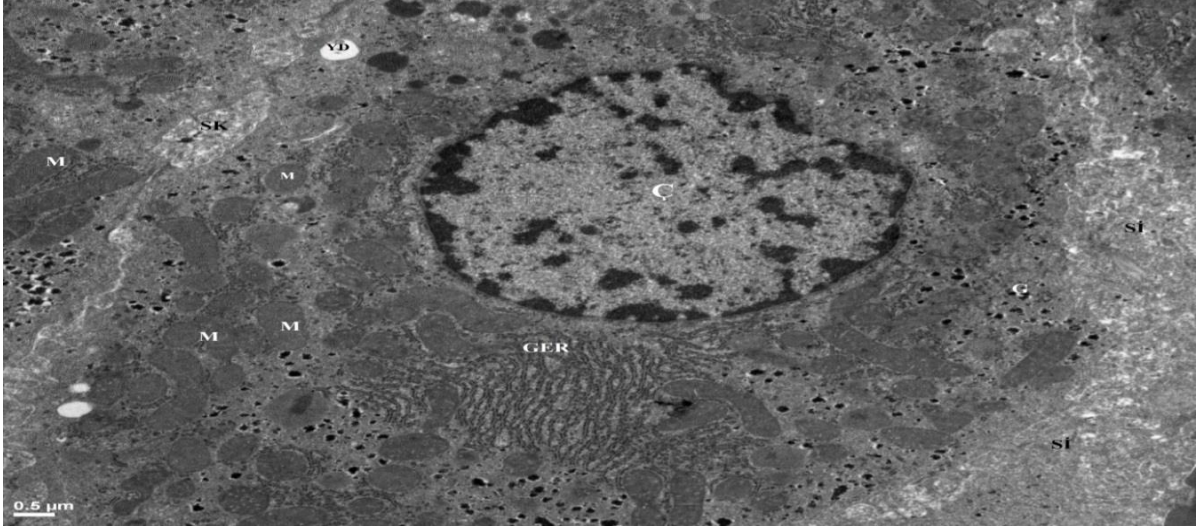
5 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen grupta, karaciğer hücrelerinde yağ damlacıkları sayıca (+) olarak belirlendi. Karaciğer epitel hücresi şekilce normaldi ayrıca çekirdek ve çekirdekçik normal görünümündeydi. Hipertrofik mitokondriyonlara rastlandı (Resim 32).

10 mg/kg/gün trimetobenzamid verilen grupta, karaciğer epitel hücreleri normal görünümündeydi. Yağ damlacıkları sayıca (+++) olarak gözlemlendi. Ayrıca hipertrofik mitokondriyonlara sıklıkla rastlandı. Mitokondriyon kristallerinde şekil bozuklukları görüldü. Hepatosit içerisinde (+++) olarak glikojen gruplarına rastlandı. Nadiren apoptoza giden hücreler tespit edildi. Mikrovillus yapılarının kaybolduğu gözlemlendi (Resim 33).

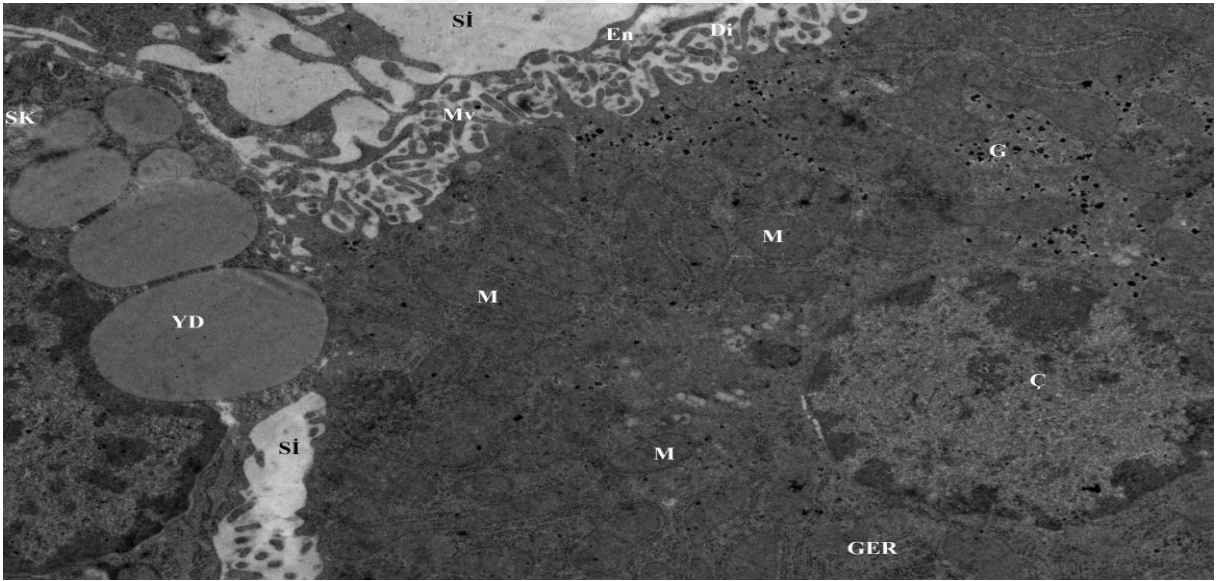
Timokinon verilen grupta, yavru sıçanların karaciğer hücresine ait çekirdek ve çekirdekçik yapıları normal görünümündeydi. Sitoplazma içerisinde glikojen miktarları normal olarak izlendi. Yer yer yağ damlacıklarına rastlandı. Mitokondriyonlar normal görünümündeydi (Resim 34).

5 mg/kg/gün trimetobenzamid ve timokinon verilen grupta, yavru sıçanların karaciğer epitel hücresinin çekirdek ve çekirdekçik yapıları normal görünümündeydi. Sitoplazmada glikojen gruplarına rastlanmadı. Hipertrofik mitokondriyonlar (+) olarak tespit edildi. Bazı hepatositlerde sayıca (+) olarak yağ damlacıklarına rastlandı. Sinüzodial yapılar normal görünümündeydi (Resim 35).

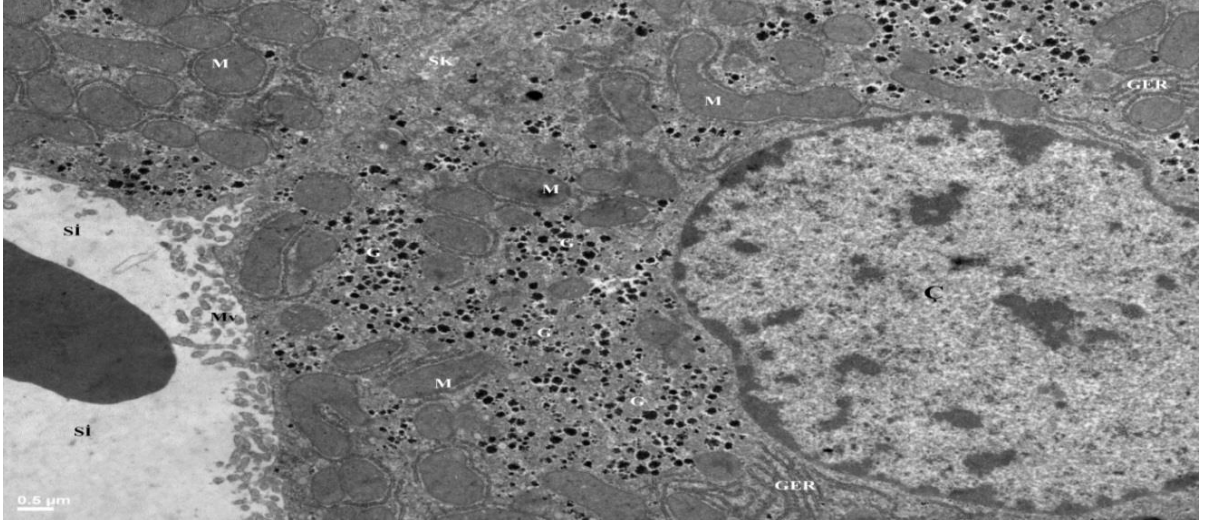
10 mg/kg/gün trimetobenzamid ve timokinon verilen grupta, sıçanların karaciğer epitel hücrelerine ait çekirdek ve çekirdekçik yapıları normal görünümündeydi. Yağ damlacıkları sayıca (++) olarak gözlemlendi. Mitokondriyonlarda hipertrofi tespit edildi. Glikojen kümelerine rastlanmadı. (Resim 36).



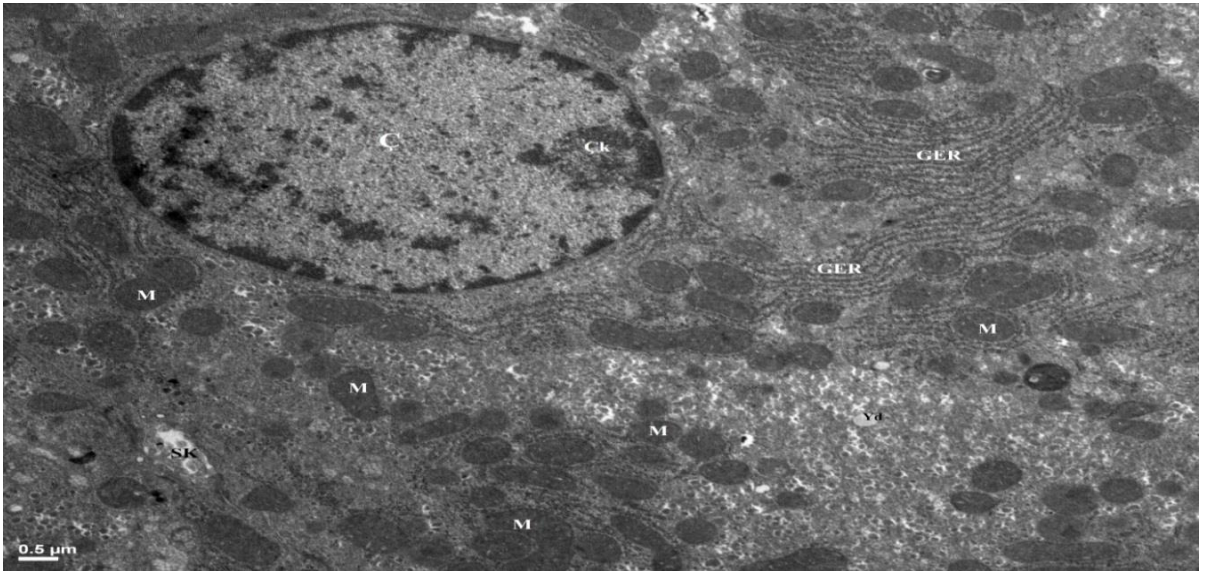
Resim 25. Anne kontrol grubuna ait sıçan karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü. (Ç: Çekirdek, G: Glikojen, GER: Granüler endoplazmik retikulum, M: Mitokondriyon, Si: Sinüzoidal aralık, Yd: Yağ damlacığı.) (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm).



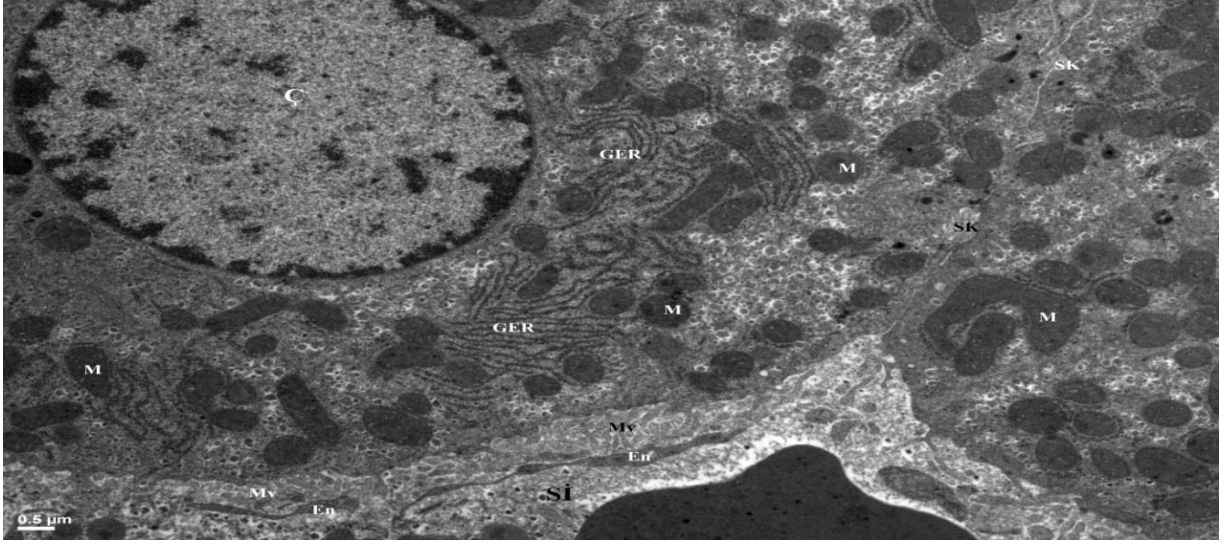
Resim 26. 5mg/kg/gün trimetobenzamid verilen anne grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Yağ damlacıkları ve glikojen tanecikleri (+) olarak görülmektedir. (Ç: Çekirdek, Di: Disse aralığı, En: Endotel hücresi, G: Glikojen, GER: Granüler endoplazmik retikulum, M: Mitokondriyon, Mv: Mikrovillus, SK: Safra kanalikülü, Si: Sinüzoidal aralık, Yd: Yağ damlacığı) (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm).



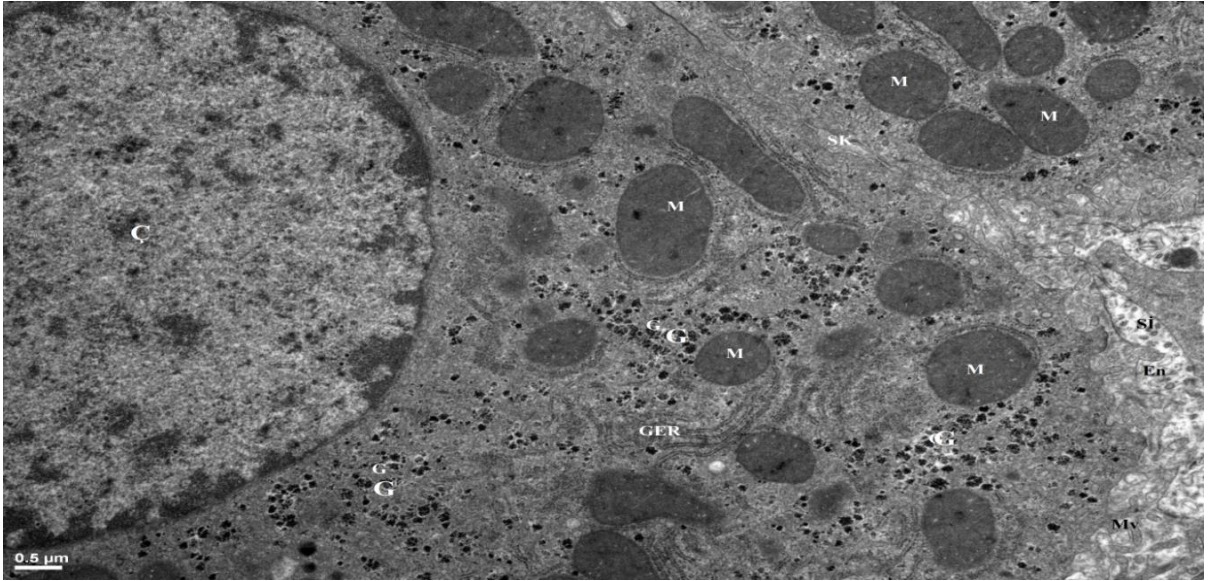
Resim 27. 10mg/kg/gün trimetobenzamid verilen anne grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Ekstraselüler matriks yapılarında kayıplar ve glikojen gruplarda (++) olarak izlenmektedir. (Ç: Çekirdek, G: Glikojen, GER: Granüler endoplazmik retikulum, M: Mitokondriyon, Mv: Mikrovillus, SK: Safra kanalikülü, Si: Sinüzoidal aralık) (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm).



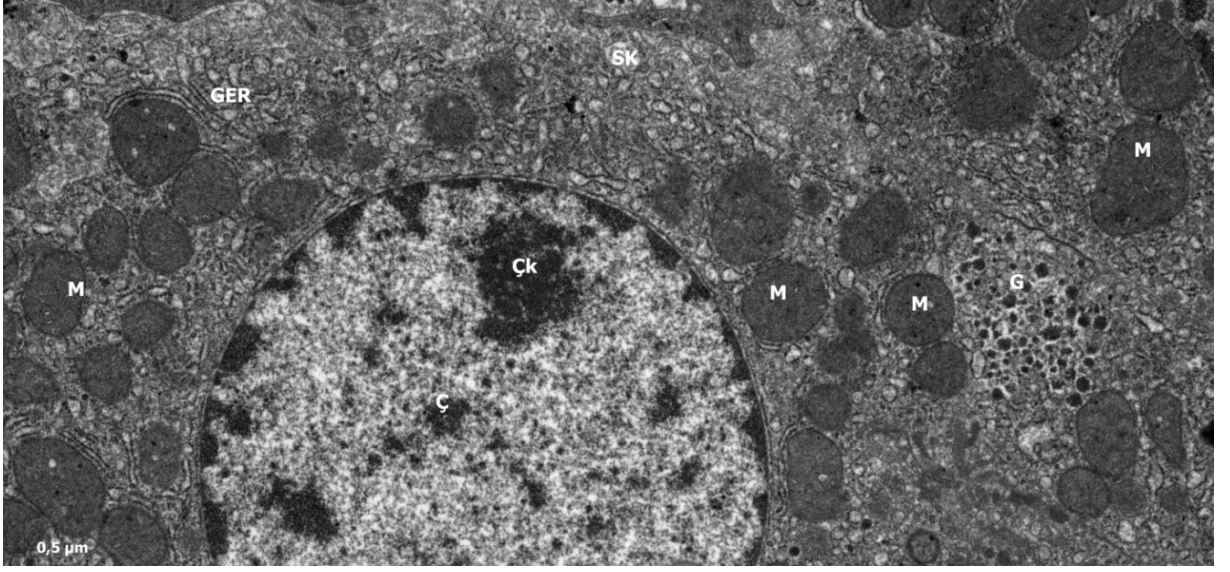
Resim 28. TQ verilen anne grubunun karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü, (Ç: Çekirdek, Çk: Çekirdekçik, G: Glikojen, GER: Granüler endoplazmik retikulum, M: Mitokondriyon, SK: Safra kanalikülü, Yd: Yağ damlacığı). (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm).



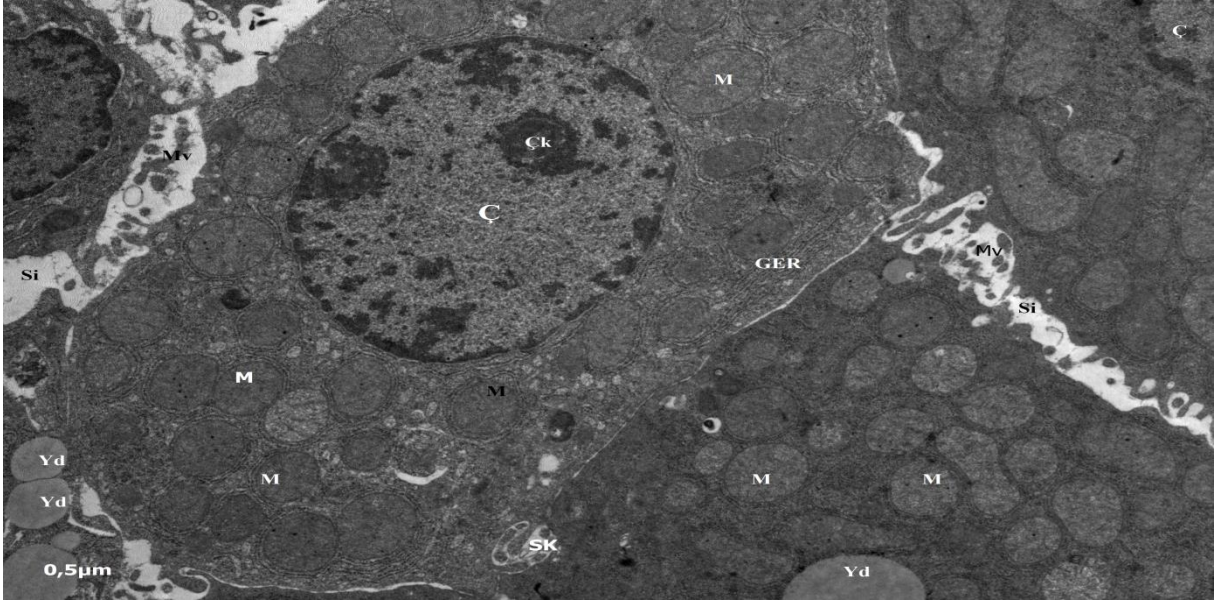
Resim 29. 5mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen anne grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü. (Ç: Çekirdek, En: Endotel hücresi, GER: Granüler endoplazmik retikulum, M: Mitokondriyon, Mv: Mikrovillus, SK: Safra kanalikülü, Si: Sinüzoidal aralık) (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm)



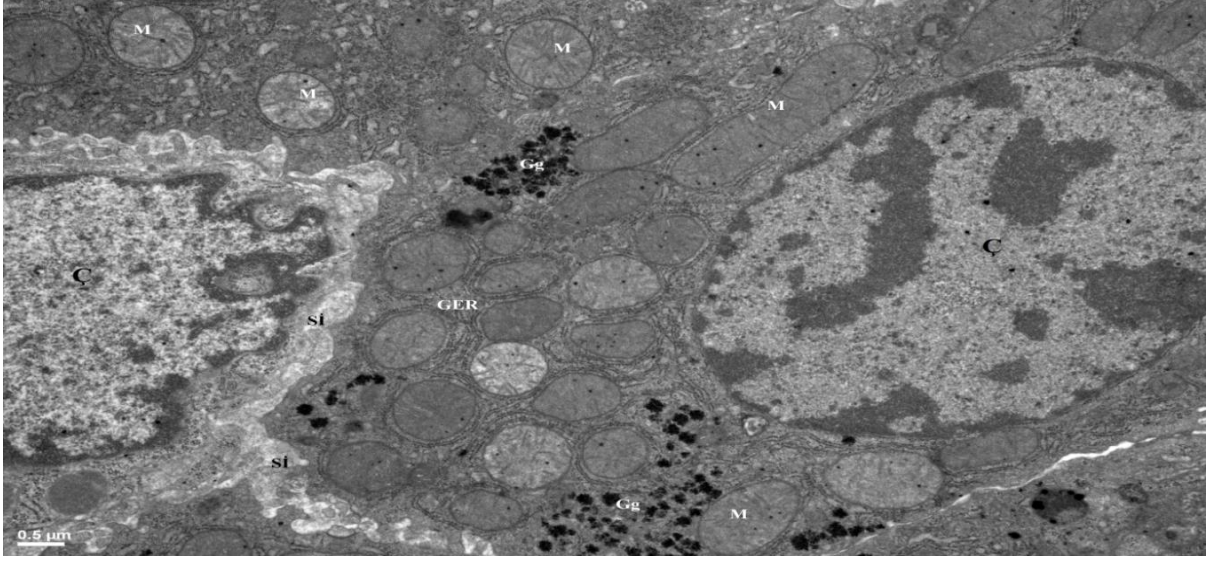
Resim 30. 10mg/kg/gün trimetobenzamid+TQ verilen anne grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Hipertrofik mitokondriyonlar ve glikojen grupları (+) görülmektedir. (Ç: Çekirdek, En: Endotel hücresi, G: Glikojen, GER: Granüler endoplazmik retikulum, M: Mitokondriyon, Mv: Mikrovillus, SK: Safra kanalikülü, Si: Sinüzoidal aralık) (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm).



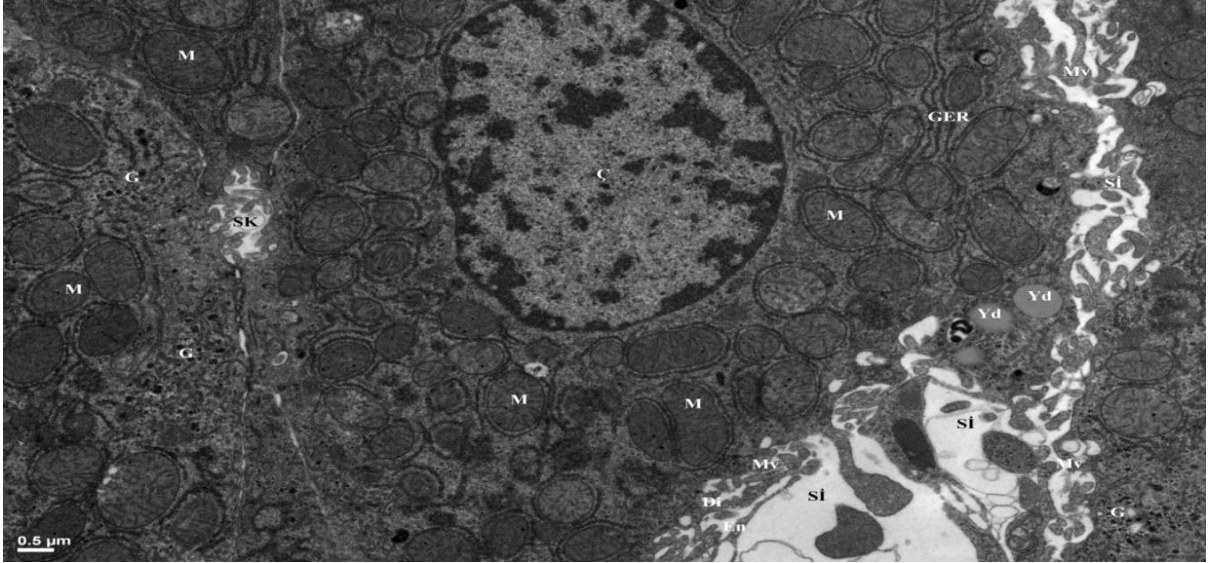
Resim 31. Kontrol yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü, (Ç: Çekirdek, Çk: Çekirdekçik, G: Glikojen, GER: Granüler endoplazmik retikulum, M: Mitokondriyon, SK: Safra kanalikülü) (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm).



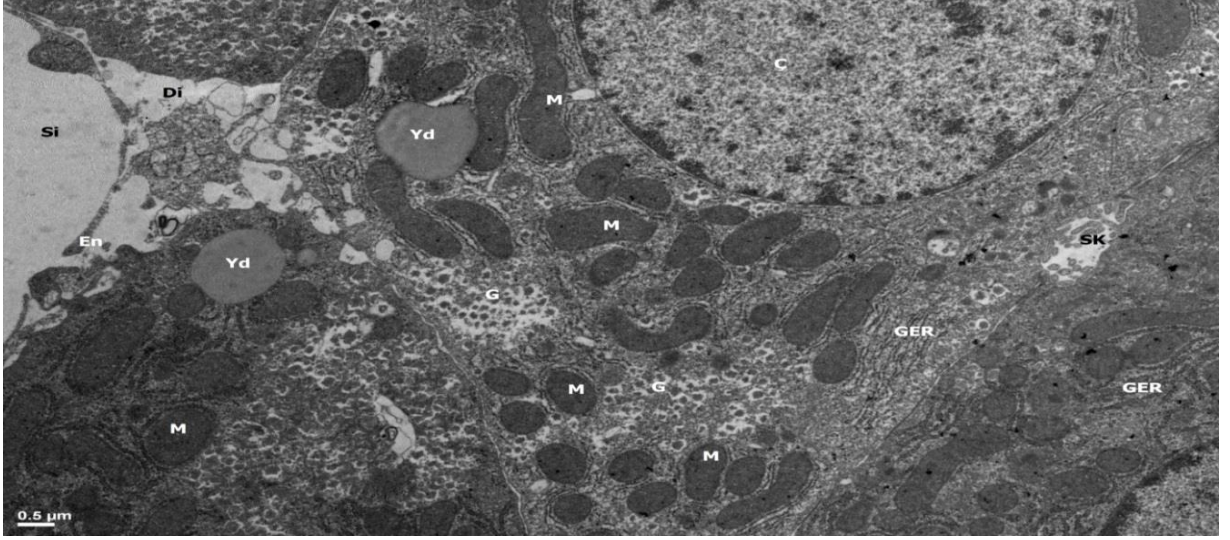
Resim 32. 5mg/kg/gün trimetobenzamid verilen yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Yağ damlacıkları (+) izlenmektedir. (Ç: Çekirdek, Çk: Çekirdekçik, GER: Granüler endoplazmik retikulum, M: Mitokondriyon, Mv: Mikrovillus, SK: Safra kanalikülü, Si: Sinüzoidal aralık, Yd: Yağ damlacığı) (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm).



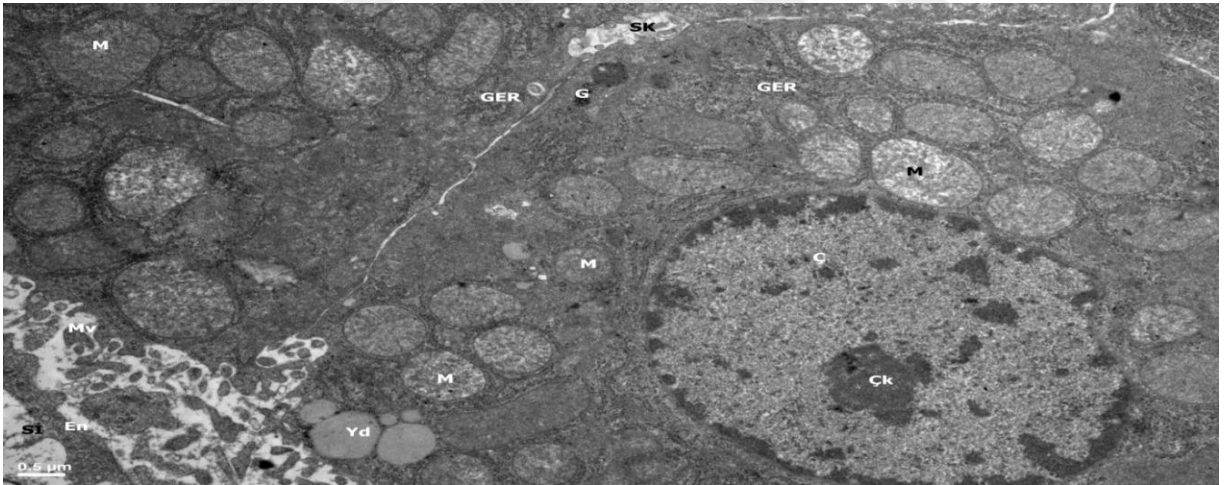
Resim 33. 10mg/kg/gün trimetobenzamid verilen yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Yağ damlacıkları ve glikojen gruplarının (+++) artmış olduğu dikkati çekmektedir. (Ç: Çekirdek, **Gg**: Glikojen grupları, **GER**: Granüler endoplazmik retikulum, **M**: Mitokondriyon, **Si**: Sinüzoidal aralık) (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm).



Resim 34. TQ verilen yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü. (Ç: Çekirdek, **Di**: Disse aralığı, **G**: Glikojen, **GER**: Granüler endoplazmik retikulum, **M**: Mitokondriyon, **Mv**: Mikrovillus, **SK**: Safrakanalikülü, **Si**: Sinüzoidal aralık. **Yd**: Yağ damlacıkları) (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm).



Resim 35. 5mg/kg/gün Trimetobenzamid+TQ verilen yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü. (Ç: Çekirdek, Di: Disse aralığı, G: Glikojen, GER: Granüler endoplazmik retikulum, M: Mitokondriyon, Mv: Mikrovillus, SK: Safrakanalikülü, Si: Sinüzoidal aralık. Yd: Yağ damlacıkları) (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm).



Resim 36. 10mg/kg/gün Trimetobenzamid+TQ verilen yavru grubuna ait karaciğer dokusunun elektron mikroskopik görünümü. Yağ damlacıkları sayıca (++) izlenmektedir. (Ç: Çekirdek, Çk: Çekirdekçik, En: Endotel Hücresi, GER: Granüler endoplazmik retikulum, M: Mitokondriyon, Mv: Mikrovillus, SK: Safrakanalikülü, Si: Sinüzoidal aralık. Yd: Yağ damlacıkları) (Kurşun sitrat-Uranil asetat; Bar: 0,5µm)

Tablo 1. Kontrol ve deney gruplarına ait anne karaciğerlerinin ışık ve elektron mikroskopik ile incelenmesinde; **H.E:** hematoksilen-eozin, (-) : yok, (+): az, (++) : orta, (+++): çok, olarak değerlendirildi.

Işık Mikroskopunda Anne Karaciğer Kesitlerinin H-E ile Boyanması:

GRUPLAR	Kontrol	I	II	III	IV	V
Glikojen kümeleri	–	–	–	–	–	–
Yağ damlacık sayısı	–	–	–	–	–	–
Vakuoler ve granüler dejenerasyon	–	+	++	–	–	–
Sinüzoidal dilatasyon	–	+	+	–	–	+
Mononükleer hücre infiltrasyonu	–	–	+	–	+	–
Hipertrofik mitokondriyon	–	–	–	–	–	–

Anne Karaciğer Örneklerinin Elektron Mikroskopunda İncelenmesi:

GRUPLAR	Kontrol	I	II	III	IV	V
Glikojen kümeleri	–	+	++	–	–	+
Yağ damlacık sayısı	–	+	–	–	–	–
Vakuoler ve granüler dejenerasyon	–	–	–	–	–	–
Sinüzoidal dilatasyon	–	–	–	–	–	–
Mononükleer hücre infiltrasyonu	–	–	–	–	–	–
Hipertrofik mitokondriyon	–	–	–	–	–	+

Tablo 2. Kontrol ve deney grubundaki yavru sıçanların karaciğerlerinin ışık ve elektron mikroskobu ile incelenmesinde; **H.E:** hematoksilen-eozin, (-) : yok, (+): az, (++) : orta, (+++): çok.

Işık Mikroskobunda Yavru Karaciğer Kesitlerinin H-E ve Toluidin Blue İle Boyanması,

GRUPLAR	Kontrol	I	II	III	IV	V
Glikojen kümeleri	-	-	-	-	-	-
Yağ damlacık sayıları	-	++	+++	+	+	++
Vakuoler ve granüler dejenerasyon	-	+	+++	-	++	+
Sinüzoidal dilatasyon	-	++	+	+	+	-
Hemapoietik seri hücre	++	+	+	-	+	+
Mitokondriyon hipertrofisi	-	-	-	-	-	-
Apoptoz görülen hücreler	-	-	-	-	-	-
Nekroza giden hepatositler	-	-	+	-	-	-

Yavru Karaciğer Örneklerinin Elektron Mikroskobunda İncelenmesi,

GRUPLAR	Kontrol	I	II	III	IV	V
Glikojen kümeleri	-	-	+++	-	-	-
Yağ damlacık sayıları	-	++	+++	+	+	++
Vakuoler ve granüler dejenerasyon	-	-	-	-	-	-
Sinüzoidal dilatasyon	-	-	-	-	-	-
Hemapoietik seri hücre	-	-	-	-	-	-
Mitokondriyon hipertrofisi	-	+	+	-	+	-
Apoptoz görülen hücreler	-	-	+	-	-	++
Nekroza giden hepatositler	-	-	-	-	-	-

3.4. Biyokimyasal Analizler

Sıçanlardan alınan kan örneklerinde alanin transaminaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) değerleri belirlendi. Karaciğer doku örneklerinde malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzim aktivite düzeyleri ölçüldü. Ayrıca doğum gerçekleşikten sonra yavruların ağırlıkları belirlendi. Sonuçlar birlikte değerlendirildi ve standart sapmaları belirlendi. Deney gruplarına ait bulgular tablo 3, tablo 4, tablo 5 ve şekil 16, şekil 17, şekil 18. te gösterildi.

3.4.1. Yavru Sıçanların 3. Gün Doğum Ağırlıkları

Çalışma sonunda gruptaki yavru sıçanların vücut ağırlıkları tablo 3 ve şekil 16'da görülmektedir. Yavru sıçanların ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi.

Kontrol grubu; II, IV ve V grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). Buna karşın, kontrol grubu; I ve III. grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuca rastlanmadı.

I. grup ile IV. gruba ait istatistiksel analiz sonucu, IV. grubun vücut ağırlığı I. gruba göre azaldığı tespit edildi ($p<0,001$).

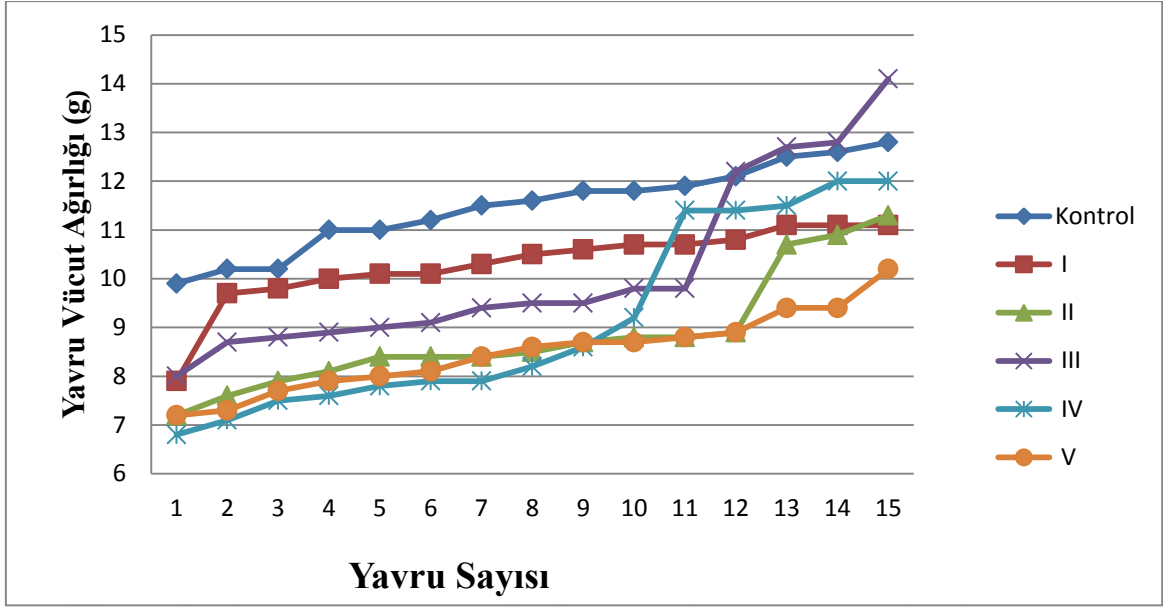
Diğer gruplarında kendi aralarında karşılaştırılması sonucu istatistiksel olarak anlamlı değerlere rastlanılmadı.

Tablo 3. Yavru Ağırlık Değerleri

Grup	Kontrol	I	II	III	IV	V	p
Yavru Ağırlığı (gr)	11,6 (11-12) ^a	10,5 (10-10,8)	8,5 (8,1-8,9) ^b	9,5 (8,9-12,2)	8,2 (7,6-11,4)	8,6 (7,9-8,9)	<0,001

^a Kontrol grubu; II. IV. ve V. gruplarından farklıdır.

^b II. grup ile V. grup birbirinden farklıdır.



Şekil 16. Kontrol grubu ve deney gruplarındaki yenidoğan yavru sıçanların vücut ağırlıkları gösterilmiştir.

3.4.2. Karaciğer Katalaz (CAT), Süperoksit Dismutaz (SOD), Malondialdehit (MDA) Değerleri

Gruplara ait süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) enzimlerinin değerleri Tablo 4, şekil 17 ve şekil 18’ de verilmiştir.

Kontrol grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, karaciğer dokularında CAT değeri III. grupta arttığı görüldü ($p < 0,05$).

Kontrol grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında, karaciğer dokularında sıçana ait SOD değeri IV. grupta istatistiksel olarak artış gösterdi ($p < 0,05$).

Diğer grupların istatistiksel olarak SOD ve CAT değerlerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı farklar tespit edilmedi.

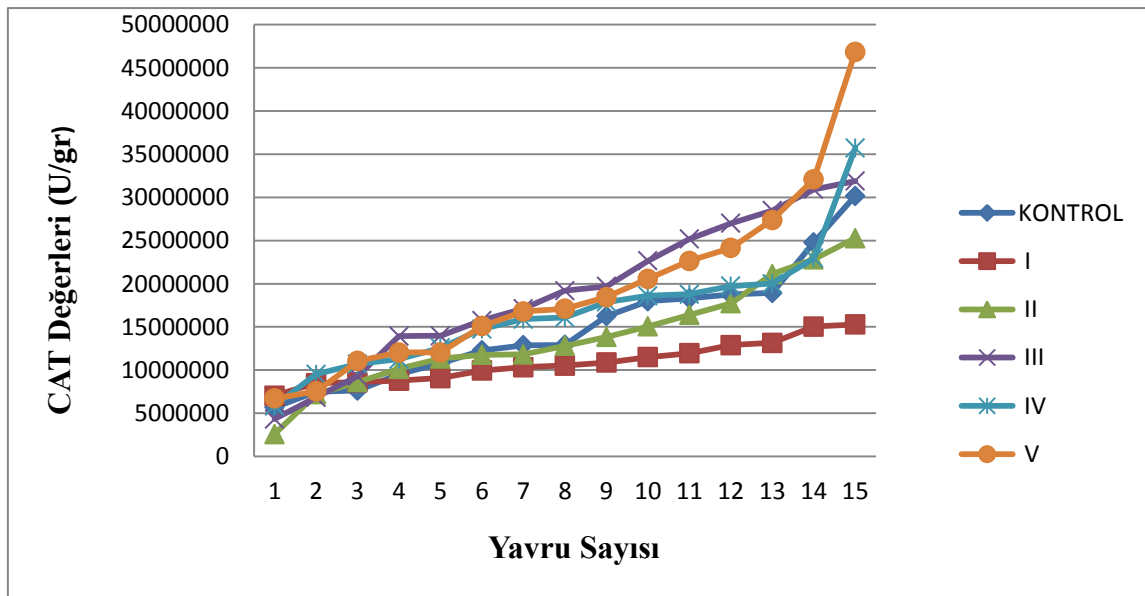
MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0,05$).

Tablo 4. Süperoksit Dismutaz, Katalaz, Malondialdehit Değerleri

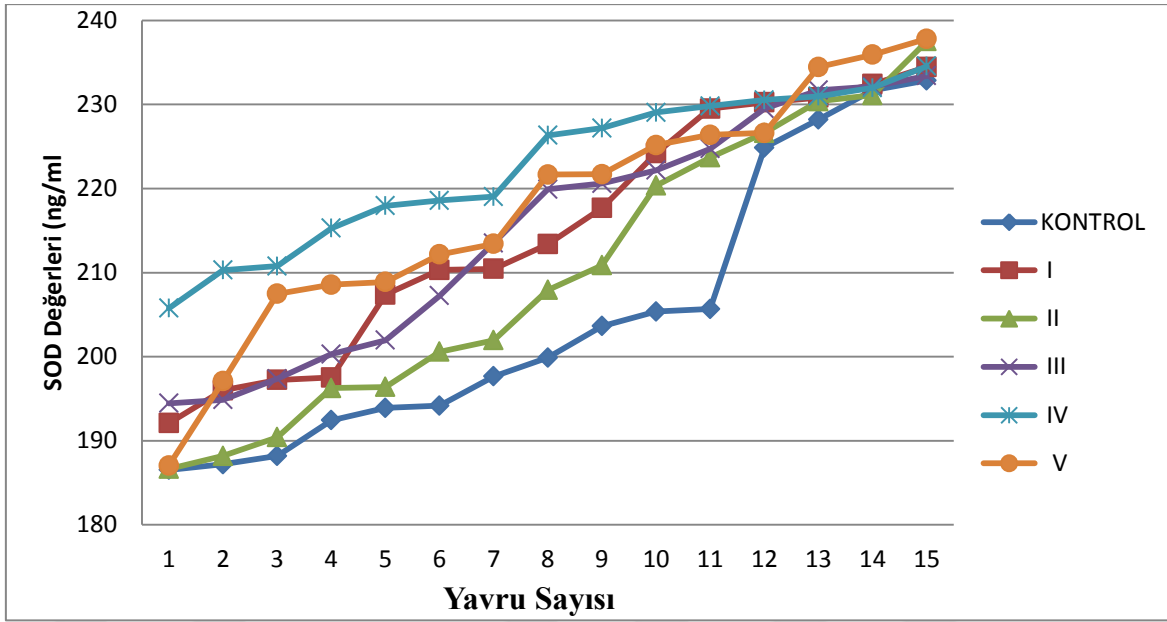
Grup	Kontrol	I	II	III	IV	V	p
CAT (U/gr)	14,95 ± 6,75 ^a	10,9 ± 2,42	13,9 ± 6,06	19,08 ± 8,6	16,68 ± 7	20,7 ± 14,62	<0,05
SOD (ng/ml)	204,81 ± 16,57 ^b	214,91 ± 14,83	209,93 ± 17,16	214,92 ± 14,42	222,53 ± 9,14	217,62 ± 14,48	<0,05
MDA (μmol/L)	385,16 (236-451)	270,16 (210-613)	310,16 (228-445)	363,5 (235-430)	461,83 (276-586)	328,5 (238-431)	0,424

^a Kontrol grubu ile III. grup birbirinden farklıdır.

^b Kontrol grubu ile IV. grup birbirinden farklıdır.



Şekil 17. Kontrol ve Deney gruplarındaki yenidoğan sıçanların CAT değerleri görülmektedir.



Şekil 18. Kontrol ve Deney gruplarındaki yenidoğan sıçanların SOD değerleri görülmektedir.

3.4.3. Yavru Sıçanların Serum Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) Değerleri

Gruplara ait Serum Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) değerleri tablo 5’ te verilmiştir.

Çalışmamızda, tüm gruplar karşılaştırıldığında; III. grubun değerlerinin, kontrol, I. ve II. gruplara göre ALT değerlerinin istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Diğer grupların, ALT değerlerinin karşılaştırılması sonucu anlamlı fark gözlenmedi.

III. grubunun AST değerlerinin; kontrol, I. ve II. gruplara göre fazla olduğu belirlendi ($p<0,001$). V. grubunda AST değerlerinin, istatistiksel olarak kontrol ve II. gruba göre anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Tablo 5. Serum Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) Değerleri

Grup	Kontrol	I	II	III	IV	V	p
ALT	69 (62-76)	59 (49-67)	73 (53-83)	145 (85-198) ^a	80 (56-105)	67 (61-103)	<0,001
AST	323 (281-351)	345 (292-412)	347 (268-366)	808 (553-913) ^b	383 (372-457)	422 (381-621) ^c	<0,001

^a III. grup; kontrol, I. ve II. gruplardan farklıdır.

^b III. grup; kontrol, I. ve II. gruplardan farklıdır.

^c V. grup; kontrol ve II. gruplardan farklıdır.

4. TARTIŞMA

Karaciğer, vücudumuzda işlevce önemi fazla olan bir organdır. Karaciğerin işlevlerinden ilaç ve toksinlerin biyotransformasyonu önemlidir. Dolayısıyla ilaçlarla gelişebilecek yapısal hasarların olduğu başlıca hedef organdır. Karaciğer hasarlanmasına yol açan yaklaşık 600'den fazla ilaç bildirilmiştir (Jick H ve ark.1981, Hanchard B. ve ark.1989).

Karaciğerin, sindirim sistemi ve dolaşım sistemiyle bağlantısından dolayı pek çok zararlı etkenlerle karşılaştığından yapısal hasarlanma risk oranı yüksektir. Toksik maddeler (karbon tetraklorür, fosfor, manganez, kloroform, arsenik, kömür, katran vb.), alkol kullanımı, ilaçlar, viral hepatitler, metabolik hastalıklar gibi birçok etken; akut ve kronik karaciğer hasarlanmasına neden olmaktadır. Bu hasarlanma olayı karaciğerin rejenerasyon yeteneğiyle asgari düzeye inebilmektedir. Eğer rejenerasyon gerçekleşmezse, karaciğerin normal yapısı bozulmakta ve böylece karaciğerde görülen olumsuzluklar, vücuttaki birçok organı da etkilemektedir. Bu bağlamda “hasar gören karaciğer deneysel araştırma modelleri” günümüzde sıklıkla çalışılmaktadır (Aşıcıoğlu Y. 2005; Tür L. 2008; Çetinkaya 2009).

Diğer taraftan gebelik sırasında dikkatli ilaç kullanımı gerekir. Özellikle gebelikte organogenezis döneminde ilaç kullanımının, yenidoğan üzerine oluşturabileceği yan etkiler ve yapısal anomaliler yönünden dikkat edilmesi gerekliliği araştırmalarda vurgulanmıştır. Buna göre gebelik döneminde ilaç kullanımının tehlikelerini belirlemek için yıllar süren çalışmalar sonrası ve kullanılan ilaçların risk oranları belirlenmiştir. FDA'nın yaptığı çalışmalar sonucunda en az riskliden en çok riskliye kadar A, B, C, D ve X olarak gruplandırma yapılmıştır. Gebelikte kullanılan ilaçların annede ve yenidoğanda oldukça önemli etkileri rapor edilmiştir. (Tüzün ve Karaaslan 1997; Briggs ve ark 2005).

Bazı gebeliklerde gözlenen aşırı bulantı ve kusma olgularında, gebelik esnasında tedavi amaçlı antiemetik ilaçlar kullanılabilir. Antiemetik tedavinin gebelikte bulantıyı azalttığı ve plaseboya göre üstün olduğu bildirilmiştir. Yapılan araştırmalarda, bu tedavilerin fetüste oluşturabilecek zararlı etkilerinden korunmak için 12-14. haftadan önce bu ilaçların kullanılmaması tavsiye edilmiştir. Klorpromazin, proklorperazin, prometazin, trimetobenzamid, ondansetron, droperidol tedavi amacıyla kullanılan başlıca antiemetik ilaçlardır (Nelson-Piercy C,1998; Desdicioğlu K. 2010).

Yukarıda belirtilen ilaçlardan trimetobenzamidin gebelikte kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (Göksu A. 2004; Ross ve ark 2003; Heinonen ve ark (1977); Milkovich ve Van Den Berg 1976; Bayhan ve ark, 2005). Yapılan bir çalışmada (Göksu A. 2004) 5 mg/kg ve 10 mg/kg olarak trimetobenzamid sıçanlara verilmiştir. (Bayhan ve ark. (2005))ise sıçanların gebelikleri boyunca 17 mg/kg, 34 mg/kg ve 51 mg/kg olmak üzere 3 farklı dozda subkutan yolu ile trimetobenzamid'i uygulamışlardır. Ayrıca trimetobenzamid kullanımı ile ilgili insan çalışmaları da vardır. Bunun için antiemetik ilaç olarak kullanılan trimetobenzamidin gebelikte kullanımı sonucu yapılan araştırmalarda, sınırlı karaciğer enzim testleri, elektron mikroskopik araştırmaları yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda trimetobenzamid'in anne karaciğer dokularında yapısal değişikliklere sahip olup olmadığını ışık mikroskopunda değerlendirdik. Trimetobenzamid'in olası yapısal değişikliklerine karşı antioksidan etkili olabileceğini düşünerek, TQ kullanmştık. Böylece trimetobenzamid'in karaciğerde meydana gelen yapısal değişikliklere karşın TQ'un etkinliğini araştırmayı amaçladık. Ayrıca sunulan çalışmada SOD, CAT, MDA, ALT ve AST düzeylerinin araştırılması ile geniş bir analiz sonuçları elde edildi.

Çalışmamızda kullandığımız trimetobenzamid, FDA'nın yaptığı çalışmalar sonucunda kategori C sınıfına ait olduğu tespit edilmiştir. Antiemetik ilaçlar gebelik sürecinde bulantı ve kusmanın görüldüğü olgularda sıklıkla kullanılmaktadır. Embriyo gelişiminin kritik dönemi olan organogenezis aşamasında anne adayının teratojenik ajanlara maruz kalması embriyoda çeşitli malformasyonlara ya da gelişimsel bozukluklara neden olabilmektedir. Bunun yanında etkilerin görülebilmesi, bireyin genetik yapısı ile çevresel etkenler arasındaki etkileşimde bağlıdır. Dolayısıyla, bu ilaçlara maruz kalınan gelişim basamağı oldukça önemlidir. İmplantasyondan önce ilaçlara maruz kalınması embriyo ölümüne yol açarken, gebelik gerçekleştikten sonraki evrelerde verilmesi de büyümede yavaşlamalara, işlevsel bozukluklara yol açmaktadır. Bu konuda ileri araştırmaların yapılmasına gereksinim duyulmaktadır (Bailey ve ark 2005; Briggs ve ark 2005; Law ve ark 2010).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda trimetobenzamid'in etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Fakat beyindeki kusma merkezini etkilediği ve böylece kusma, bulantı şikayetlerini azaltıldığı tespit edilmiştir. Zayıf dopamin D₂ reseptör baskılayıcı etkisi olan trimetobenzamid antihistaminiklere yapısal olarak benzemektedir (Babaoğlu ve Kayaalp 2009). Yapılan hayvan çalışmaları, trimetobenzamid'in ve metabolitlerinin başlıca karaciğere, böbreklere ve akciğerlere geçiş yaptığı rapor edilmiştir. Trimetobenzamid, tek bir

doz verildikten sonra kandan 2 saat sonunda atıldığı ancak bazı hastalarda 24 saat sonunda dahi ilaç konsantrasyonunun varlığı tespit edilmiştir. İnsanlarda, kesin metabolizma yolunun halen tam olarak açıklanamadığı kabul edilmektedir (Healthkonline.com 2010).

Çalışmamızda trimetobenzamid'i gebe sıçanlara iki farklı dozda, gebeliklerinin ilk trimesterinde uygulandı. Deney sonunda anne ve yeni doğan yavru sıçanların karaciğer dokularının mikroskopik incelemelerinde karaciğer hücrelerinde bozukluklar belirlendi. Göksu A. (2004) tarafından yapılan çalışmada da trimetobenzamidin yavru karaciğerde çalışmamıza benzer hasara yol açtığını bildirmiştir. Bu çalışmada gebelikte kullanılan bu ilacın anne ve yavru karaciğer üzerindeki hasarı azaltmak amacıyla TQ kullanıldı. Gebelik boyunca anne ve yavru karaciğeri üzerine olan etkisini gözlemledik. Trimetobenzamid ve TQ etkisinin, anne vücut ağırlıkları, yavru vücut ağırlıkları, ışık mikroskopik incelemeleri, ince yapı düzeyinde değerlendirme ile biyokimyasal olarak karaciğer fonksiyon testleri, antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri araştırmaları ile sonuçlar araştırıldı.

Ross ve ark (2003) tarafından 243 adet gebe anne ile yapılan bir çalışma sonucu gebelik sürecinde kullanılan trimetobenzamidin etkilerine bakılmış. Gebelik döneminde kullanılan bu ilacın, çalışmada 18 aydan küçük lösemi olan bebeklerin üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Ancak karşılaştırılan vaka sayısı çok fazla olmadığı için daha fazla vaka-kontrol çalışmaları yapılması gerektiği belirtilmiştir (Ross ve ark 2003).

Heinonen ve ark (1977) tarafından yapılan bir araştırmadan, gebeliklerinin ilk dört ayında trimetobenzamid HCl ile tedavi edilmiş 340 kadının bebekleri ve gebeliğinin herhangi bir döneminde trimetobenzamid HCl kullanmış 700 kadının doğum sonrası bebekleri takibe alınmıştır. Takip sonrasında, bebeklerde anomali değerlerinin birbirinden farklı olmadığı rapor edilmiştir (Heinonen ve ark. 1977).

Milkovich ve Van Den Berg (1976) tarafından, bazı antiemetik ilaçların teratojenitesinin araştırıldığı çalışmada, trimetobenzamid HCL, ilk trimester dönemi olarak 84 gün boyunca 193 gebeye verilmiş, tedaviyi takiben anne ve çocuklar 5 yıl süreyle takip edilmiştir. Sonuçta hiç ilaç almayan kadınların çocuklarında konjenital anomali oranı % 3,5 iken, trimetobenzamid HCl almış kadınların çocuklarında % 5,8 olarak tespit edilmiştir. Konjenital anomalilerin gerçek oranları, preimplantasyon döneminden itibaren gerçekleşen kayıplarda olduğu rapor etmişlerdir. Böylece Trimetobenzamid HCl almış olan annenin

çocuklarında konjenital anomali yüksek olması preimplantasyon döneminde, ilacın gelişim üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir (Milkovich ve Van Den Berg 1976).

Çalışmamızda gebeliklerinin ilk trimesterinde 5 mg/kg ve 10 mg/kg olarak 2 dozda verilen trimetobenzamid etkisini araştırmak için 90 adet yenidoğan sıçan kullanıldı. Milkovich ve Van Den Berg (1976), Heinonen ve ark (1977) ve Roos ve ark (2003)' in yaptığı çalışmalar insanlar üzerinde yapılmış olup, bizim çalışmamız sıçanlar üzerinde anne ve yavrularının birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda yeni doğan sıçanların mikroskopik ve biyokimyasal analizlerinde bazı değişiklikler belirlenmiş olsada, makroskopik incelemelerinde ve tedavi uygulandığında herhangi bir anomali tipine rastlanmadı.

Bayhan ve ark (2005), gebe sıçanlar üzerine yaptıkları çalışmada trimetobenzamid HCl'nin teratojenik etkisini araştırmışlar, sıçanlara gebelikleri boyunca 17 mg/kg, 34 mg/kg ve 51 mg/kg olarak 3 farklı dozda subkutan yoldan trimetobenzamid uygulamışlardır. Deneyin 20. gününde yavrular alınmış ve yavruların vücut ağırlıklarının düşük olduğu tespit edilmiştir. Yüksek doz verilen yavru sıçanların vücut ağırlıkları; düşük doz ve kontrol grubuna göre daha düşük doz olduğunu bildirilmişlerdir. Bu sonuca göre yavruların kemik ve kıkırdak dokularında yüksek doza bağlı olarak gelişme geriliği olduğu, sıçanların vücut ağırlıklarında azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Milkovich ve Van Den Berg (1976), yaptığı çalışmada konjenital anomali oranlarının belirlenmesinde, preimplantasyon döneminden itibaren olduğunu söylemişlerdir. Böylece trimetobenzamid'in de gebeliğin ilk günlerinde verilmesi kemik ve kıkırdak yapısını etkilediği ve vücut ağırlığını rapor etmişlerdir.

Kemik-kıkırdak gelişimi hakkında daha detaylı bilgi edinilmek için Bayhan ve ark (2005), çalışmalarında Alizarin Red S boyasını kullanmışlar. Çalışmaları sonucunda yavru sıçanların kemik ve kıkırdak yapılarının mavi ve kırmızı renge boyandığı tespit edilmiştir. Çalışmada sıçanlardaki gelişimsel geriliğin kaburga, omurlar, alt ve üst ekstremitelerde olduğu kırmızı renk boyanarak gösterilmiştir. Sonuçta trimetobenzamid ile tedavi edilen annenin fetüslerinde özellikle omurlarda ve ekstremitelerde anomalilerin olabileceği ortaya konulmuştur (Bayhan ve ark. 2005).

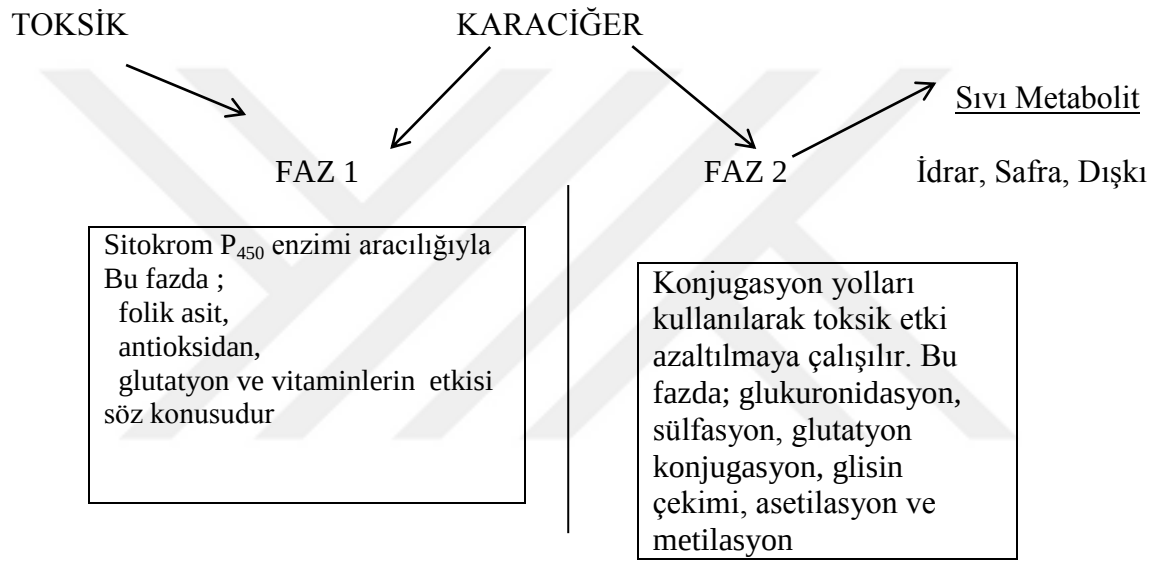
Çalışmamızda, sıçanlarda gebelik tespitinden sonra trimetobenzamid verildi ve bu şekilde gebe sıçanların ilk trimesterları sonlanana kadar 5 mg/kg ve 10 mg/kg olarak 2 dozda ilacı intramuskuler olarak uygulanmıştır. Gebelik sonrasında yeni doğan yavruların vücut ağırlıklarını ölçüldü. Sonuçta; 10 mg/kg trimetobenzamid, 5mg/kg trimetobenzamid+TQ ve

10 mg/kg trimetobenzamid+TQ verilen gebe sıçanların yavru vücut ağırlıklarının, kontrol grubundaki yavru sıçanların vücut ağırlıklarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu belirlendi ($p<0,001$). 10 mg/kg trimetobenzmaid verilen yavru sıçanların vücut ağırlıklarının, 5mg/kg trimetobenzamid verilen sıçanların vücut ağırlıklarına göre düşük olduğu dikkati çekti. Trimetobenzamid'in düşük ve yüksek dozlarda verilmesi, vücut ağırlıklarında farklılıklara yol açtığı gibi, kemik ve kıkırdak gelişiminde farklı etkilere yol açtığı söylenebilir. Böylece Bailey ve ark (2005) ile Bayhan ve ark (2005) yapmış olduğu çalışmalarda belirttikleri sonuçların nedenlerinin buna bağlı olduğu açıktır. Diğer taraftan, trimetobenzamid'in yavru sıçanların vücut ağırlıklarında azalma ve sıçanların büyümelerinde de geçikmeye neden olduğu rapor edildi. Gebelik döneminde TQ'un 5 mg/kg ve 10 mg/kg trimetobenzamid ile birlikte verilmesi her ne kadar hepatosit yapı ve fonksiyonel değerlendirmesinde olumlu etki gözlene de, vücut ağırlığı artışında herhangi bir iyileştirici etkisi olmamıştır.

Borda ve ark (1967) tarafından yapılan bir çalışmada, radyoterapi uygulanan meme kanserli bir hastada, 2 ay süreyle trimetobenzamid kullanılmasıyla, hepatit geliştiği rapor edilmiştir. Yapılan histolojik incelemelerde, vak'anın karaciğer dokusunda nekrotik akut hepatit bulguları gösterdiği tespit edilmiş, hepatositlerinde fokal nekroz, lobüler düzensizlik ve dejenerasyon ile safra kanalikülüllerinde ve portal kanallarda genişleme, ayrıca akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu rapor edilmiştir. (Borda ve ark 1967, Sonsuz A. 2007).

Sunulan çalışmada yavru sıçanların karaciğer dokularındaki portal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonları kaydedildi, 10 mg/kg dozda trimetobenzamid verilen anne sıçanların karaciğer dokularının portal alanlarında (+) olarak mononükleer hücre infiltrasyonları rapor edildi. Anne sıçanlarda 10mg/kg trimetobenzamid+TQ verilen grupta TQ'un yapısal olarak bir etkisini gözlemedik. Yüksek doz ilaç verilen grupta, karaciğerde meydana gelen hasar sonucu portal alanlarda bu metabolitlerin olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir (Healthonline.com 2010). 10 mg/kg trimetobenzamid verilen anne karaciğerindeki metabolitlerin toksik etki yaptığı düşünülmektedir. Böylece intramuskuler olarak verilen trimetobenzamid karaciğerde biyotransformasyonda önemli 2 fazdan geçer ve sıvı metabolit şeklinde idrar, safra ve dışkı şeklinde dışarıya atılır. 1. fazda karaciğere gelen ilaçların toksik etkilerinin giderilmesinden sorumlu sitokrom P₄₅₀ enzimi etki eder. 1. fazda folik asit, antioksidan, glutatyon ve vitaminler sayesinde ilacın toksik etkisi azalmaya başlar. 2. fazda ise konjugasyon olarak adlandırılan fazdır. Bu fazda biyolojik

olarak transforme ara maddeler glukuronik asit, sülfat, glutatyon, glisin, taurin yada metil grupları gibi moleküllerde ekleme yapılarak toksik etkiden uzaklaştırılır. 2. fazdaki bu yollara glukuronidasyon, sülfasyon, glutatyon konjugasyon, glisin çekimi, asetilasyon ve metilasyon denilmektedir. Oksidasyon, metilasyon ve konjugasyon olayları GER’de meydana gelmektedir. Bu şekilde karaciğerdeki 2 fazdan geçerek metabolitler oluşur. İlaçın zararlı etkisini kaybederek idrar, safra ve dışkı şeklinde dışarıya atıldığı bildirilmektedir (Current Drug Metabolism, <http://sanjosefuncmed.com/successful-aging-part-7c-chemical-exposure-problem/>).



Şekil 19. Karaciğer biyotransformasyonu (Current Drug Metabolism).

Dolayısıyla yukarıda anlattığımız mekanizmada, gebe sıçanlara verilen trimetobenzamid’in etkileri karaciğer tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Metabolizma sonucunda büyük ihtimalle mononükleer hücre infiltrasyonları bu mekanizmaya karşı reaksiyon olarak oluşturduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca karaciğerdeki metabolizma sırasında ortaya çıkan mononükleer hücre infiltrasyonlarının onarılması için antioksidan olan TQ kullanmıştık böylece TQ’un faz I’de etkili olduğunu tespit ettik.

Yapılan insan çalışmalarında, 6-22 haftalık insan embriyo ve fetüsünde karaciğer organının hemapoiyetik fonksiyonu bulunmaktadır. Karaciğerin bu işlevi, intrauterin içerisinde kalışının son iki ayında azalmaya başlar ve doğumda sadece hemapoiyetik (bazofilik yapılı kök hücreler) adacıklar halinde kaldığı rapor edilmiştir (Dornaus W, 1962; Lauren JS. 1998; T.W. Sadler 2011).

Bizim çalışmamızda da, üç günlük yavru sıçanların karaciğerlerinin H-E ve toluidin blue ile boyanmasıyla yapısal incelemelerinde hemapoetik hücre grupları belirlendi. 5 mg/kg trimetobenzamid, 10 mg/kg trimetobenzamid, 5 mg/kg trimetobenzamid+TQ ve 10 mg/kg trimetobenzamid+TQ verilerek oluşturulan yavru sıçanların gruplarındaki karaciğerde hemapoetik hücre gruplarının kontrol grubuna göre sayıca daha az olduğunu tespit edildi. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçla ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Fakat deney gruplarındaki hemapoetik hücrelerindeki bu azalışının, yavru sıçan vücut ağırlıkları ile alakalı olabileceği kanısına vardık. Kemik ve kıkırdak gelişim geriliğinin gerçekleşmesi sonucu kemik iliği miktarında da azalma olacağı, hemapoetik hücre miktarlarında da azalma oluşturabileceği kanaatine varıldı.

Çalışmamızda anne sıçanların karaciğer dokularının ışık ve elektron mikroskop incelemelerini yapmıştık. Kontrol grubundaki annelerin karaciğer yapılarında herhangi bir yapısal değişiklik tespit edilmedi. Işık mikroskopik incelemelerde anneye ait 5 mg/kg ve 10 mg/kg trimetobenzamid verilen gruplarında birbirlerine benzer yapısal değişiklikler gözlemlendi. Bu iki grupta da vakuoller ve granüller dejenerasyonla birlikte sinüzoidal dilatasyonu (+) olarak gözlemlendi. Elektron mikroskopik incelemeler sonucunda anneye ait 10 mg/kg trimetobenzamid verilen grupta glikojen miktarları (++), 5 mg/kg trimetobenzamid verilen grupta ise (+) olarak tespit edildi. Bu durumun iki gruba da farklı dozlarda ilaç verilmesiyle ilgili olabileceği düşünüldü.

Özmen İ ve ark (2004) yaptıkları çalışmada trimetobenzamid HCL 'ün glukoz metabolizmasında gerekli G6PD enzimi üzerine etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (Özmen İ. ve ark 2004). Anne karaciğer dokularında glikojen kümelenmesinde artış olmasında birden fazla faktörün etkili olabileceği söylenebilir. Bu faktörlerden bir tanesi şüphesiz ki glukoz metabolizmasında kullanılan G6PD enzimidir. Böylece trimetobenzamid G6PD enzimini baskılayarak glukozun parçalanmasını engelleyerek hepatositlerde depolanmış glikojen yığınlarının hücre dışına verilmesini engellemektedir (Özmen İ. ve ark. 2004).

Diğer taraftan anneye ait 5 mg/kg trimetobenzamid+TQ ve 10 mg/kg trimetobenzamid+TQ verilen gruplarda glikojen kümelerinin azaldığı gözlemlendi. Böylece TQ'un karaciğerde glikojenolizise yol açarak, karaciğerde bulunan glikojen miktarlarını azalttığı kanısına varıldı. TQ'un glikojenolizisin gerçekleşmesi için pankreastan salınan glukagonun üzerine etkili olabileceği söylenebilir. Karaboğa A.'nın yapmış olduğu bir çalışmada TQ'un pankreastaki insülin sentez eden beta hücrelerini hücrelerin fonksiyonunu

uyararak, kandaki glukoz miktarını düşürdüğü rapor edilmiştir. Bu çalışma bizim çalışmamızdan farklı sonuçlar göstermektedir (Wikipedia, Karaboğa A.2012, www.corekotu.gen.tr).

Kontrol grubundaki yavruların karaciğer yapılarında herhangi bir hasara rastlanmadı ancak yavru kontrol grubunda gözlemiş olduğumuz hemapoetik hücrelerin normal görünümde olduğu tespit edildi. Yavruya ait 5 mg/kg ve 10 mg/kg trimetobenzamid verilen grupların ışık mikroskopik incelenmeleri sonucunda, 10 mg/kg trimetobenzamid verilen grubun yağ damlacıklarının ve granüler dejenerasyonun fazla olduğunu gözlemlendi. 10 mg/kg trimetobenzemid verilen yavru sıçanların karaciğer hücrelerindeki glikojen miktarlarının da diğer gruplara göre yüksek olduğu tespit edildi. Böylece anne de olduğu gibi yavruda da trimetobenzamid, glukoz metabolizmasında kullanılan G6PD enzimi üzerine etki etmektedir. Bu durum yavru sıçan hepatositlerinde glikojen gruplarının oluşmasına yol açmaktadır. G6PD enzimi X kromozomu üzerinde yerleşik bir gen olarak bulunmaktadır (Tan İ. 2009). Böylece yavru vücudunda ilk andan itibaren bulunmakla birlikte kordon kanında G6PD aktivitesi yüksek olduğunu gözlemlemiştirler (Beutler E. 1994). Glikojen kümelerindeki artışla birlikte çalışmamız sonucunda trimetobenzamid'in yağ damlacıklarını da arttırdığını tespit edildi. Bu durum glikojen miktarının ve yağ damlacıklarının fazla olması oksidatif strese yol açarak, hücrelerde serbest oksijen radikallerin miktarlarında artışa yol açmaktadır. Böylece serbest oksijen radikal miktarındaki artış trimetobenzamid'in karaciğer hasarlanmasına neden olabileceğini düşünmekteyiz. TQ verilen grupta ise sinüzodial dilatasyon gerçekleşmiş. 5 mg/kg trimetobenzamid+TQ ve 10 mg/kg trimetobenzamid+TQ verilen gruplarda yağ damlacıklarında ve granüler dejenerasyonda azalma olduğunu gözlemlemiştik. Yavru sıçan karaciğerlerinde TQ'un pankreastaki glukagon üzerine etki ederek glikojen gruplarının miktarını azalttığını bununla birlikte yağ damlacıklarını azaltarak serbest radikaller üzerine etki ettiğini belirlemiştik. Serbest radikallerin üzerine etki ederek etkinliğinin azaltılması sonucunda karaciğer hasarlanmasının asgariye düşürdüğü kanaatine vardık (Anderson WR ve ark. 1990; Blaha V. ve ark. 1990; Degertekin H. ve ark. 1986).

Sitoplazmik bir enzim olan alanin aminotransferaz enzimi (ALT) hepatositlerde bulunmaktadır. Zar geçirgenliğinde oluşan bozukluklar sonucu hücrelerde ölümler meydana gelir. Bu durum enzimin serumda yüksek bulunmasına yol açar (Lu ve ark 2002). ALT' de olduğu gibi karaciğer hücrelerinde bir hasar meydana geldiğinde bu hasarı gösteren diğer bir

enzim de aspartat aminotransferaz (AST) dır (Lu ve ark 2002). Serum ALT ve AST değerleri erken akut karaciğer hasarının işaretçileri olarak kullanılmaktadır.

Timokinon ile yapılan bir çalışmada, mısır yağında özünmüş CCl₄, 20μl/kg dozda intraperitoneal olarak farelere verilmiş ve testler sonucunda ALT ve AST değerlerinin artmış olduğu görülmüştür. ALT ve AST değerini düşürmek için antioksidan özelliğinde olan TQ farelere içme suyuyla birlikte 16 mg/kg dozda verilmiş. Böylece ALT ve AST enzim değerlerini düşürerek hepatosisteyi iyileştirdiğini bildirilmiştir (Mansour 2000).

Çalışmamızda yeni doğan sıçanların ALT ve AST değerlerinin belirlenmesiyle; kontrol grubu, 5 mg/kg ve 10 mg/kg trimetobenzamid verilen yavru sıçanların ALT ve AST değerlerinin, TQ verilen yavru sıçanlara göre istatistiksel olarak azalma gösterdiği görülmüştü (p<0,001). 10 mg/kg trimetobenzamid+TQ verilen yavru sıçanların AST değerlerinin, 5mg/kg trimetobenzamid ve 10 mg/kg trimetobenzamid verilen sıçan yavrularına göre istatistiksel olarak artmış olduğunu tespit edilmişti (p<0,001). Gavaj yolu ile sadece TQ verilen grubun ALT ve AST sonuçlarına baktığımızda verilerin yüksek olduğunu görmüştük.

Ksenobiyotik (ekzobiyotik) organizmaya çeşitli yollarla dışarıdan giren (alınan) ilaçlar dahil tüm yabancı maddelere denir. Vücut için gerekli olmayan ama sanayileşme ya da evre ve besin kirlenmesine yol açan maddelerin dolaylı bir şekilde vücuda alınırlar (yem ve besin katkı maddeleri, parfümeri ürünleri, ilaç kalıntıları, sigara dumanı gibi). Kan dolaşımına giren ilaç moleküllerinin bir kısmı serbest halde bulunurken, önemli bir kısmı plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar. Proteine bağlı ilaç oranını üç faktör etkiler; protein miktarı, serbest ilaç yoğunluğu ve ilaç moleküllerinin proteine bağlanma ilgisi. Proteine bağlanma ilacın dağılımını, biyotransformasyonunu ve atılmasını yavaşlatırken, yarılanma ömrünü uzatır. Bu durum dolaşım sisteminde ilaç deposu olarak iç görmeye hizmet eder. Sadece serbest olan ilaç etkinlik gösterdiği ve yıkımlandığı için, bu kısmın oranı azaldıkça proteine bağlı olan ilaç moleküllerinin bir kısmı ayrılarak etkili ilaç yoğunluğu sürdürölür. İlaçların etkisini değiştiren faktörlerden bazıları yaş ve gebeliktir. Yeni doğanlarda ve gebelerde plazma proteinlerinin oranı düşük olduğundan ilaçların serbest kısımlarının oranı yükselir ve buna bağlı olarak ilaçların istenmeyen etkileri artabilir ya da toksik etki gösterebilirler (Kaya S. 2009). Yenidoğan sıçanların damar içerisindeki plazma proteinlerinin az olmasından dolayı yararlı olarak bildiğimiz TQ'un zararlı bir etki yapmış olabileceği tahmin edilmektedir. Böylece ALT ve AST değerlerinin artmış olabileceği düşünölmektedir. Çalışmamızda TQ verilen 3 günlük yenidoğandan alınan kan örneklerindeki ALT ve AST değerlerinin kontrol grubundaki yavru

sıçanlara göre fazla olduğu, histolojik olarak bakıldığında ise bu gruplarda normal bir durum olduğu tespit etmiştik. Böylece bizim çalışmamızda tüm yenidoğan kanlarının ve karaciğerlerinin alınması 3.günde gerçekleştirilerek sonuca gidilmiştir. Fakat bundan sonraki çalışmalarda yeni doğanları farklı zaman aralıklarında (örneğin 15. ve 25. Günlerde) yapısal ve biyokimyasal (ALT ve AST) analizlerin çalışması gerekliliğini savunuyoruz.

Farklı ilaç dozlarının uygulanması ile ilacın biyotransformasyonunda ve atılmasında önemli rol oynayan karaciğer ve böbrek doku örneklerinde oksidatif hasar belirteçlerinden SOD (U/mg doku protein) ve CAT (k/mg doku protein) enzim aktiviteleri ve MDA konsantrasyonların da (nmol/mg doku protein) olası etkileri belirtilmektedir. SOD enzimi katalizörlüğünde süperoksit ($O_2^{\cdot -}$) anyonunun H_2O_2 'ye dismutasyonu gerçekleştirilir. Bu tepkime ile oksidatif strese karşı bir reaksiyon başlatılmış olur. SOD enzimi fagosite edilmiş bakterilerin hücre içi olarak öldürülmesinde de önemli rol oynadığından granülosit işlevinde önemli bir role sahiptir (Kosat E. 2011) Organizmada substrat olarak serbest radikal olarak kullanan tek enzim SOD'dur (Gürdöl F. ve Ademoğlu E. 2010). SOD hücrelerin antioksidan savunmasında görevli bir enzimdir. Hepatositlerde sitozolik SOD ve mitokondriyal SOD olarak iki izoformda bulunmaktadır (Rolo ve ark. 2012; Musso ve ark. 2009).

Çalışmamızda yavru sıçan karaciğerinde SOD enzim aktivitelerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucunda; kontrol grubundaki SOD değerinin, 5mg/kg trimetobenzamid+TQ verilen grubundaki SOD değerine yakın sonuçlar elde edilmişti. Trimetobenzamid ve TQ verilen gruplarda etkilenmediği kanaatine vardık

Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun sekonder bir ürünü olup, lipidlere ait peroksidasyonun belirlenmesinde kullanılan önemli bir parametredir (Ohkawa ve ark, 1979). Lipit hidroperoksitlerinin yıkımı ile oluşan aldehidler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler ya da hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar (Aleynik ve ark. 1997, Yılmaz S. ve ark 2000). Sunulan çalışmada MDA sonuçları istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p>0,005$).

CAT genellikle peroksizomlarda bulunur ve hiçbir ekstraselüler sıvıda bulunmaz (Ahmad, 1995). Trimetobenzamid'in, yapmış olduğu karaciğer hasarlarının onarılması için TQ'u çalışmamızda kullanıldı. CAT enzimi analizi sonuçlarında 5 mg/kg trimetobenzamid+TQ ve 10 mg/kg trimetobenzamid+TQ verilen grupta CAT değerlerinin kontrol grubuna yakın sonuçlar verdiği belirlendi.

5. SONUÇ

Sonuç olarak, gebeliğin ilk trimesterinde 10mg/kg dozda verilen trimetobenzamid anne karaciğerinde yapısal değişiklik olarak vakuoler ve granüler dejenerasyona ayrıca mononükleer hücre infiltrasyonuna neden olmuştur. Yavru sıçanların karaciğerlerinde 10 mg/kg dozda verilen trimetobenzamid sonucunda yağ damlacıkları sayıca artmış olduğu ayrıca vakuoler ve granüler dejenerasyon olduğunu gözlemledik. Antioksidan olan TQ anne karaciğerlerindeki hasarlanmayı düzeltmektedir. Yavru karaciğerinde ise hasarlanmayı azaltmakla birlikte biyokimyasal analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi.



KAYNAKLAR

- Aboutwerat A, Pemberton PW, Smith A**, Oxidant Stress is a Significant Feature of Primary Biliary Cirrhosis. *Biochim Biophys Acta* 2003;1637,142-150.
- Avis JP, Ojeda SR**. Acute and delayed effects of anterior pituitary transplants in inducing precocious puberty in female rat. *Biol. Reprod.* 1979; 20:879–887.
- Ahmad S**, Oxidative Stress and Antioxidant Defenses in Biology. Chapman and Hall, New York, 1995;447 s.
- Akkuş T**. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya, Mimoza Yayınları, 1995:1-80
- Al-Ghamdi M S**. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2001; 76: 45-48.)
- Alsaif MA. 2007**. Effect of thymoquinone on ethanol-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *J of Med Sci*, 7(7): 1164-1170
- Aleynik SI, Leo MA, Ma X, Aleynik MK, Lieber SC**. Polyenylphosphatidylcholine prevents carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation while it attenuates liver fibrosis. *Jhepatol.* 1997; 27, 554-561
- Al-Gharably N, Badary O, Nagi MN, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA, Al-Rikabi AC, Al-Bekairi AM. 1997**. Protective effect of thymoquinone against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Res Commun Pharmacol Toxicol*, 1997; 2: 41-50.
- Amorim AM, Gasques MD, Andreus J, Scharf M**. The application of catalase for the elimination of hydrogen peroxide residues after bleaching of cotton fabrics. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 2002, 74: 433-436
- Anderson WR, Zieve L, Lindblad S**. Ultrastructural study of hepatic regeneration following one-lobe, two-lobe and subtotal hepatectomy in the rat. *Exp Pathol.* 1990;38(1):61-72
- Arıncı K ve Elhan A**. *Anatomi 2*. Cilt, 4. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2006, 281-282.
- Arslan SO, Gelir E, Armutcu F, Coşkun Ö, Gürel A, Sayan H, Çelik IL**. The protective effect of thymoquinone on ethanol-induced acute gastric damage in the rat. *Nutrition Research*. 2005; 25: 673–680

Aslan E, Şimşek E, Kılıçdağ E, Bolat F, Nursal TZ, Haydardedeoğlu B. Hiperemesis gravidarum ayırıcı tanısında mide kanseri: Olgu sunumu. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2008; 5(1): 36-39.

Aşıcioğlu Y. Sıçanlardaki Kronik Alkolik KaraciğerHasarına Likopenin Etkisi, T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Uzmanlık Tezi, İstanbul-2005

Aydın A., Sayal A., Işimer A. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ayın Kitabı, 2001

Aydın H. Bazı Baharatların Farklı Ekstraktlarının Antioksidan Özelliklerini Belirlenmesi Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi Edirne-2011;16-24.

Aytekin Y, Solakoğlu S, Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul, 2006;332-334

Babaoğlu MÖ ve Kayaalp SO, Emetik, antiemetik ve prokinetik ilaçlar, Tıbbi Farmakoloji, Pelikan Yayıncılık, 12. Baskı, Ankara, 2009;1394-405.

Badary OA, Abd-Ellah MF, El-Mahdy MA, Salama SA, Hamada FM. Anticlastogenic activity of thymoquinone against benzo(a)pyrene in mice. Food Chem Toxicol. 2007;45:88-92

Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. Am J Obstet Gynecol. 2005; 193(3 Pt 1): 811-814

Bayır Y. Sıçanlarda Isoprotrenol Öle Oluşturulan Miyokard infarktüsü Modelinde DNA Hasarı ve Oksidatif Stres Üzerine Lasidipin, Ramipril ve Valsartan'ın Etkilerinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Erzurum, Atatürk Üniversitesi, 2008

Bayhan G, Askar I, Ketani A. Teratogenic effect of trimethobenzamide: An experimental study. Biotechnol & Biothechnol Eq. 2005;134-137.

Baker DEJ. JP, Vickery BH. Rats and Mice. In: Hafez ESE, editor. Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals, Philadelphia, Lea and Febiger; 1970. p. 299–315

Baker DEJ. Reproduction and breeding. In: Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH editors. The Laboratory Rat, Volume 1, New York: Academic Press;1979. p. 153–168.

- Bailey J, Knight A, Balcombe J.** The Future of Teratology research is in vitro. *Biogenic. Amines.* 2005;19:97-145.
- Becker Em, Nissen Ls, Skibsted Lh,** “Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects.” *European Food Research and Techonology*, 2004;10.107/s00217-004-1012-4.
- Beck F, Lloyd JB.** Comparative Placental Transfer. In: *A handbook of teratology*, Vol. III, Ed. Wilson JG and Fraser FC, New York, Plenum Press, 1977;155-186.
- Benzie IFF.** Evolution of dietary antioxidants. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A*, 2003;136:113-126
- Bejarano PA, Garcia MT, Rodriguez MM, Ruiz P, Tzakis AG.** Liver glycogen bodies: ground-glass hepatocytes in transplanted patients. *Virchows Arch*, 2006.
- Beutler E.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613- 3636.
- Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL.** Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006;26:1175-86
- Biringer A.** Antinauseants in pregnancy: teratogens or not? *Can Fam Physician.* 1984;30: 2123-25.
- Blaha V, Simek J, Zivny P, Sobotka L, Zadak Z.** Effect of paremteral administration of carnitine on liver regeneration in partially hepatectomized rats. *Physiol Bohemoslov.* 1990;39(3):233-42.
- Borda I, Jick H** Hepatitis following the administration of trimetobenzamide hydrochloride. *Arch Intern Med.* 1967 Sep; 120(3):371-3
- Boskabady MH, Shirmohammadi B, Jandaghi P, Kaini S.** Possible mechanism(s) for relaxant effect of aqueous and macerated extracts from *Nigella sativa* on tracheal chains of guinea pig. *BMC Pharmacology.* 2004; 4:3-9
- Brent RL, Beckman DA, and Landel CP.** Clinical teratology. *Curr Opin Pediatr* 1993;5(2):201-211
- Broussard CN, Richter JE.** Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998; 27(1): 123-151
- Brzoska vd. 2003 Briggs GG, Freeman RK and Yaffe SJ.** *Drugs in pregnancy and lactation*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 7. Edition, 2005;980-81
- Cam M, Hisil Y, Durmaz Y.** *Food Chemistry*, 2009;112,721–726.

Carrie McMahon, MS, CGC and Eugene Pergament, MD, PhD. The Treatment of Nausea and Vomiting in Pregnancy (NVP). February 2001;Vol.8,No.2.

Chandra Prakash, Current Drug Metabolism, Editor-in- Chief, USA , Bentham science Cilt 17, 2016.

Çetinkaya A. Ratlarda N-asetil sistein ve L-karnitin'in karbon tetraklorür ile oluşturulan akut karaciğer hasarı üzerine etkileri. Yan Dal Uzmanlık Tezi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye. 2009.

Daba MH, Abdel-Rahman MS. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. Toxicol. Lett, 1998; 95: 23-29.

Davies KJA. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life, 2000;50, 279-289

Degertekin H, Akdamar K, Yates R, Chen IL, Ertan A, Vaupal R. Light and electron microscopic studies of diet-induced hepatic changes in mice. Acta Anat (Basel). 1986;125(3):174-9.

Desdicioğlu K, Cankara N, Evcil EH, Desdicioğlu R, Kapucuoğlu N, Malas MA. Gebe ratlarda kullanılan dimenhidrinat ve ondansetronun postnatal dönemdeki yavru ratların organlarında oluşturacağı etkilerin histopatolojik yönden araştırılması. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst. 2010;20(3):149-54.

Dobrucalı A. ve Stj. Can E, Primer biliyer siroz, Gastroenteroloji, <http://www.drahmetdobrucali.com/hastaliklar/primer-biliyer-siroz/> .

Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. Obstet Gynecol. 2006; 107: 285-292.

Doğukan C. Nigella sativa L. Etanol Ekstresinin ratlarda parasetamolle indüklenen akut böbrek toksisitesi üzerine etkilerinin araştırılması, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı 2014

Dornaus W. New antiemetic “Tigan”.Appl Ther. 1962 Mar;4:265-8

Dursun N, Veteriner Anatomi II. Medisan Yayınevi, Ankara, (7.Baskı), 200163-70.

Dural EAÖ. Farmakoloji, Nobel Tıp Kitabevleri 3. Baskı, İstanbul, 2002;395-7.)

Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. J Obstet Gynaecol Can. 2009; 31(9): 803-807.

El-Dakhakhny M, Barakat M, El-Halim M, Aly SM. Effects of *Nigella sativa* oil gastric secretion and ethanol-induced ulcer in rats. J Ethnopharmacol. 2000;72:299-304.

El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan MA, Shimizu Y, El-Sayed MG, Minamoto N. Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. Int Immunopharmacol. 2002;2:1603-1611

Fang YZ, Yang S, Wu G; Free radicals, antioxidants, and nutrition. Nutrition, Review 2002,18(10):872-9,

Fawcett DW. Bloom and Fawscett. A textbook of histology. W.B Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto-Mexico-Rio de Janerio-Sydney-Tokyo-Hong Kong, Eleventh edition 1986; 652-684.

Fausto N. ve ark, Journal of Hepatology, Eylül 2012 Cilt 57, Sayı 3, Sayfa 692-694

Gartner L. Hiatt J. Color Testbook of Hitology. 2001;422.

Gerald G ve ark. Fetal ve neonatal risk yönünde referans rehberi, 2001.

Gochee PA, Johnsson JR, Clouston AD. Steatozis in Chronic Hepatitis C: Association with increased Messenger RNA Expression of Collagen I, Tumor Necrosis Factor-Alpha and Cytochrome P450 2E1. J ; Gastroenterol Hepatology 18, 2003 ;386-392.

Gokcimen A, Ozan E. Ratlarda karaciğer lobektomisi sonrasında karnitin ve E vitamininin karaciğer rejenerasyonu üzerinde etkilerinin ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde incelenmesi. F.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi 11(1), 161-9.

Guyton AC, Hall JE. Bir organ olarak karaciğer, In: Çavuşoğlu H. (ed)Tıbbi Fizyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1999

Güneş A. Trichloroethylene ile Oluşturulmuş Karaciğer Hasarı Üzerine Thymoquinone'un Etkileri ve Heat Shock Protein70'in İmmün Reaktivitesi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2012; 33-38

Gürdöl F, Ademoğlu E. Biyokimya, 1.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 829-836.

- Günay İ**, Effect of G6PD deficiency on neonatal hyperbilirubinemia, Klinik araştırma, Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi, İzmir, 2011; 1(3):115-120
- Halliwell B, Gutteridge JM** . Production of hydroxyl radicals in living systems. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford, Clarendon Press, 1989: 254-300.
- Hawkins Cl., Davies Mj.**, “Degradation of hyaluronic acid, poly- and mono-saccharides, and model compounds by hypochlorite: Evidence for radical intermediates and fragmentation.” Free Radical Biology and Medicine, 1998;24(9), 1396- 1410
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S.** Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, Mass.Publishing Sciences Group. 1977;323-489.
- Healthonline.com.** Group Health Incorporated, healthonline.com, updated 2010.<http://www.ghi.healthonline.com/modules/goldstandard/monograph.asp?cpnum=1602&name=Trimethobenzamide>.Erişim Tarihi Mayıs 2010.
- Hogan S, Zhang L, Li J, Zoecklein B, Zhou K,** *Food Science and Technology*, 2009;42, 1269–1274
- Horowitz M, Su YC,** Gastroparesis: prevalence, clinical significance and treatment. Can J Gastroenterol 2001;15:805-13.
- İlter T, Saruç M.** Bulantı, kusma ile başvuran hastaya yaklaşım. Gastroenteroloji TGV Yayını Gastroenteroloji 2003;69-76
- Ismail SK, Kenny L.** Review on hyperemesis gravidarum. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007; 21(5): 755-769.
- Jick H, Walker AM, Porter J.** Drug-induced liver disease. J Clin Pharmacol 1981; 21: 359-364
- Junqueira LC, Carneiro J.** Temel Histoloji: Text & Atlas, Nobel Matbaacılık, 2009.
- Jueckstock JK, Kaestner R, Mylonas I.** Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. BMC Med. 2010; 8: 46.
- Karaboğa A,** Kahramanmaraş'ta Halk Arasında Kullanılan Bitkiler, Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı Bitirme Ödevi, Kayseri, Mayıs 2012.
- Kaya S, Pirinççi İ, Ünsal A, Traş B, Bilgili A, Akar F,** Veteriner Farmakoloji Kitabı, Medisan yayıncılık, Ankara, 2009.

K. C. Hickling, J. M. Hitchcock, J. K. Chipman, T. G. Hammond ve J. G. Evans, Induction and Progression of Cholangiofibrosis in Rat Liver Injured by Oral Administration of Furan, *Toxicologic Pathology*, 38: 213-229, 2010.

Kevser T. Ratlarda Tiyoasetamidle indüklenen karaciğer hasarına karşı nigelle sativa(çörek otu) yağının etkisi, yüksek lisans tezi, tıbbi biyokimya ABD. İnönü üniversitesi, Malatya 2011

Khan MA. Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* Linn. *Inflammopharmacology*. 1999;7:15-35.

Khan MA, Ashfaq MK, Zuberi HS, Mahmood MS, Gilani AH. The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. *Phytother Res*. 2003;17:183-186.)

Abraham L, Kierszenbaum AL. MD, PhD. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Ankara: Palme Yayınevi; 2006. 447-474.

Kogure et al, Acomparative study of the anatomy of rat and human livers. *J.Of Hep. Panc. Bil. Surg.*1999; 6:171-175

Kohn DF, Clifford CB. Biology and diseases of rats. In: Anderson LC, Leow FM, Quimby FW, editors. *Laboratory Animal Medicine*, San Diego: Academic Press; 2002. p. 121–165
Kocatepe Tıp Dergisi, The Medical Journal of Kocatepe Afyon Kocatepe Üniversitesi, 5: 29-34 Mayıs 2004

Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J*. 2002; 78(916): 76-79

Kurt H, Başaran A, Musmul A. Sıçanlarda Karbon Tetraklorit (CCl₄)’in Oluşturduğu Oksidatif Stresin Kateşin ile Önlenmesi, *Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Eskişehir* 2002.

Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance? *Can Fam Physician*. 2010;56(3):239-41

Lacasse A, Rey E, Ferreira Buettner GR, Ng CF, Wang M, Rodgers VGJ, Schafer FQ. A new paradigm: manganese superoxide dismutase influences the production of H₂O₂ in cells and thereby their biological state. *Free Radical Biology Medicine* 2006; 41: 1338–1350

Lauren JS. Formation of Liver, In: Hiram T.G. (ed) *Basic Concepts in Embryology: A Students Survival Guide*, United States, McGraw- Hill Companies,1998

- Lee MG, Hanchard B, Williams NP.** Drug-induced acute liver disease. *Postgrad Med J* 1989; 65:367-370
- Lefkowitz JH, Haythe JH, Regent N.** Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis. *Mod Pathol* 2002;15: 699-704.
- Li D, Friedman SL.** Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: New insights and prospects of therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(7):618-33
- Lohmiller JJ, Swing SP.** Reproduction and Breeding. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, editors. *The Laboratory Rat*. Burlington: Elsevier Academic Press; 2006. p. 148-159.
- Lu KL, Tsai CC, Ho LK, Lin CC, Chang YS.** Preventive effect of the Taiwan folk medicine *Ixeris laevigata* var. *Oldhami* on a-naphthyl-isothiocyanate and carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Phytotherapy research* 2002; 16: 45-50.
- Magee LA, Mazzotta P, Koren G.** Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186 (5 Suppl Understanding):256-61.
- Mansour M.A.** Protective Effects of Thymoquinone and Desferrioxamine Against Hepatotoxicity of Carbon Tetrachloride in Mice. *Life Sci*, 2000; Vol: 66, No.26, 2583-2591.
- Malagelade JR,** Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2000;3:335-40.
- McCull JD.** Dimenhydrinate in Pregnancy. *Can Med Assoc J.* 1963;88(16):861.
- Milkovich L, Van Den Berg BJ.** An evaluation of the teratogenicity of certain anti-nauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol.* 1976 May 15;125(2):244-8.
- Moore KM.** Karaciğer Safra Kesesi ve Safra Yollarının Gelişmesi, In: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. (eds) *Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002
- Morin C, Berard A.** Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(1): 71-77.
- Musso G, Gambino R, Cassader M,** Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Progress in Lipid Research* 2009;48:1-26.

- Nakatani K, Kaneda K, Seki S, Nakajima Y.** Pit cells as liver-associated natural killer cells: morphology and function. *Med Electron Microsc.* 2004;37(1): 29-36.
- Nagi ve Almakki 2009 Nagi MN, Almakki HA.** 2009. Thymoquinone supplementation induces quinone reductase and glutathione transferase in mice liver: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Phytother Res*, 23: 1295-1298).
- Nelson-Piercy C.** Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. When should it be treated and what can be safely taken? *Drug Saf.* 1998; 19(2): 155-164.
- Nelson-Piercy C, Fayers P, de Swiet M.** Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2001; 108(1): 9-15
- Oba G, Aslan S, Kaymaz M.** Gebelik ve siklus dönemlerinin belirlenmesi amacıyla ratlarda vajinal sitolojinin kullanılması. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.* 2001; 48:51- 57.
- Ohkawa H., Ohisimi N., Tagi K.,** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Chemistry*, 1979,95: 351-358.
- Onat T, Emerk K, Sözmen EY.** İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara. 2002.
- Ovalle WK, Nahirney P.** Netter Temel Histoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri,2009.311-332
- Ozerkan K, Küçükkömürcü Ş, Özdil M, Arslan E, Saraydaroglu Ö.** Hiperemesis Gravidarum ve Mide Kanseri. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2007; 17(3): 224-227.
- Ökten A,** Türkiye’de Karaciğer Sirozunun Etyolojisi. *Hepotolojide Güncel Gelismeler Sempozyum Kitabı*, 1998; 67.
- Ökten A.,** Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi Gastroenterohepatoloji İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, 2001;311-314
- Özmen İ, Kürevioğlu İ.** Effects of antiemetic drugs on glucose 6-phosphate dehydrogenase and some antioxidant enzymes, *Biotechnology Application and Research Center, Atatürk University, Pharmacological Research, Erzurum*, 50 (2004) 499–504
- Pari L, Sankaranarayanan C.** Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci.* 2009;85:830-834
- Paker Ş.** Karaciğer Histoloji, Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları, Bursa, 1993.

Park Young, Role of Experimental Research as a Hepatobiliary Surgeon, Department of Surgery, School of Medicine, The Catholic University of Korea, Bucheon, Korea, 2013 Aug;33(3):150-153.

Pfaff DW. Estrogens and Brain Function. New York, Springer; 1980.

Placer Z.A, Cushman L, Johnson B.C. Estimation of products of lipid peroxidation in biological fluids. Anal. Biochem, 1996. 16,359–364.

Quigley LM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. Gastroenterology 2001;120:263-86

Rockey DC, Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. Semin Liver Dis 2001; 21(3):337-49.

Ross MH, Pawlina W. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. Ankara, Palme Yayınevi; 2013. 628-662.

Rouhou SC, Besbes S, Hentati B, Blecker C, Deroanne C, Attia H. *Nigella sativa* L. chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. Food chem, 2007;101: 673-681.

Ross JA, Xie Y, Davies SM, Shu XO, Pendergrass TW, Robison LL. Prescription medication use during pregnancy and risk of infant leukemia (United States). Cancer Causes Control. 2003;14(5):447-51.

Rolo AP, Teodoro J, Palmeira CM. Role of Oxidative Stress in The Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. Free Radical Biology and Medicine 2012;52: 59-69

Russell LD. Normal development of the testis. In: Mohr U, Dungworth DL, Capen CC, editors. Pathobiology in the Aging Rat, Volume 1, Washington, D.C: ILSI Press; 1992. p. 395–405.

Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. Int Immunopharmacol. 2005;5:1749-1770

Scibior D, Czeczot H. Catalase: structure, properties, functions. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 2006; 60: 170-180.

Setchell BP. Spermatogenesis and spermatozoa. In: Austin CR, Short RV, editors. Reproduction in Mammals, Volume 1, New York: Cambridge University Press; 1982. p. 63–101.

Sentürk H, Serbest Radikal Hasarının Hepatobilier Sistem Hastalıklarındaki Rolü. Kocatepe Tıp Dergisi 5, 2004;1-8.

Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3. baskı. Tıp teknik yayıncılık Ltd. Şti. Ankara 1998:301-302.

Sharp PE, LaRegina MC. The Laboratory Rat. New York, CRC Press; 1998. p. 15–19
Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System, Milan: Blackwell Science, 2002;11.

Shimizu I, Ma YR, Mizobuchi Y, Effects of Sho-Saiko-To, A Japanese Herbal Medicine on Hepatic Fibrosis in Rats. Hepatology 1999;29, 149-160.t.

Swamy SM, Tan BK. Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. Seeds. J. Ethnopharmacol, 2000; 70:p 1-7.

Solomon EP. İnsan anatomisi ve fizyolojisine giriş. İstanbul: Birol Kitabevi; 1997

Sodeman's Pathologic Physiology.(Sodeman's Fiziopatoloji),Mechanism's of disease. Cilt II. Bölüm 4.

Sun Y, Oberley L.W, Li Y. 1998. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin. Chem. 34, 497–500

Tan İ. Hastanemiz Yenidoğan Ünitesinde İndirekt Hiperbilirubinemi Nedeniyle Yatan Gebelik Haftası 35 ve Üzerinde Olan Yenidoğan Bebeklerin Klinik, Laboratuvar Verileri ve Etiyolojik Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi, Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık tezi, İstanbul 2009.

T.W.Sadler, Karaciğer ve Safra Kesesi, Langman Medikal Embriyoloji, Ankara, Palme Yayıncılık, 2011,219-220

Tür L. Karbon Tetraklorür İle Karaciger Hasarı Oluşturulan Ratlarda *Matricaria Chamomilla* L.'nin Karaciğer Üzerine Koruyucu Etkilerinin Araştırılması, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Afyonkarahisar, 2008;10

Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. Int J Gynaecol Obstet. 1996; 55(3): 231-235.

Tola E. Hiperemesis gravidarumda tedavi modaliteleri Current approaches in hyperemesis gravidarum treatment, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Isparta, SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi 2014;Cilt 5/Sayı 2.

Tulunay Ö, Kılıçturgay K. Kronik Viral Hepatit Patolojisi, Viral Hepatit, İstanbul, 2001;317

Valkova M. Hepatic fibrogenesis. Bratisl Lek Listy 2002; 103(2):76-85.

Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, Van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2011; 118(11): 1302-1313

Victor P. ve Eroschenko, Difiore'nin histoloji atlası, ,palme yayıncılık bölüm 4 sistemler, 2013;372.

Videla LA, Fernandez V, Tapia G, Oxidative Stress Mediated Hepatotoxicity of iron and Copper Role of Kupffer Cells. Biometals, 2003;16, 103-111

WEB_2009, Digestive System Erişim:12 Ekim 2009, [http://www.mc.vanderbilt.edu/histology/labmanual2002/labsection3/ Pancreas Liver Gallbladder 03.htm](http://www.mc.vanderbilt.edu/histology/labmanual2002/labsection3/Pancreas%20Liver%20Gallbladder%2003.htm))

WEB..menstrual...<http://oslovet.veths.no/> Homepage.. Examination of vaginal smears in the rat. Accessed: 09.09.2010. Available from: <http://oslovet.veths.no/teaching/rat/oestrus/>..

Web: www.wikipedia.org. Trimetobenzamid Tanımı 2007.

Web: www.Drugs.com. Timokinon tanımı 2010.

Web: <http://sanjosefuncmed.com/successful-aging-part-7c-chemical-exposure-problem/>

Yanbeyi S. Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. Doktora Tezi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye. 1999. s. 88.

Yavaşer R. Doğal ve Sentetik Antioksidan Bileşiklerin Antioksidan kapasitelerinin Karşılaştırılması. Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans tezi, Aydın, 2011.

Yıldırım M, Resimli sistematik anatomi kitabı, nobel yayınları, 2013;514

Yılmaz İ. Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2010;17(2); 143-153

Yılmaz S, Bahçecioğlu, İ.H. Karbontetraklorür ile siroz oluşturulmuş ratlarda lipid peroksidasyonu, antioksidant enzim ve pirüvat kinaz aktiviteleri. Turk J Vet Anim Sci. 24,25-28.

Yurdakul U, Uçankuş N.L, Ömeroğlu S, Hatipoğlu M.T, Değişik yağ gruplarındaki sıçan karaciğer dokusunda bağ dokusu liflerinin dağılımı. Düzce Tıp Fak. Derg, 2005; 3:15-20.).

Yüncü M, Şahin M, Bayat N, Sarı İ. Effects of Nigella sativa oil on rat liver development, Gaziantep Tıp Derg 2013;19(3): 180-184

Zhang L, Yuan B, Wang H, Gao Y. Therapeutic effect of agaricus brasiliensis on phenylhydrazine-induced neonatal jaundice in rats, ISSN: 2314-6133, cilt: 2015, sayı. sayfa: 651.218.

Zerrin M, Karakılıç A, Nazlıgül Y, Bitiren M. Özardalı H. ve Musa D. Protective Role Of Nigella Sativa Oil On Experimental Liver Injury İn Rats, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:598-602

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı, Soyadı: Meltem DEDEOĞLU

Doğum Tarihi ve Yeri: 13/02/1991- Osmangazi/BURSA

Uyruğu: T.C

Tel. No: +90 537 396 24 30

E-mail: metlemdedeoglu@hotmail.com / meltem.dedeoglu12@gmail.com

Eğitim

Yüksek Lisans: Adnan Menderes Üniversitesi, Histoloji- Embriyoloji (TIP) Anabilim Dalı
Aydın (2014/2016)

Lisans: Uludağ Üniversitesi/ Biyoloji Bölümü, Bursa (2009-2013)

Ön Lisans: Anadolu Üniversitesi/ Sağlık Kurumları İşletmeciliği, Eskişehir (2013-2015)

Lise: Hasan Ali Yücel Lisesi/ Bursa (2005-2009)

İlk öğretim: Sakarya İlk Öğretim Okulu/ Bursa (1997-2005)

Sertifikalar

2016: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, 1. Kök Hücre ve Biyoetik Sempozyumu, Katılım
Belgesi, Muğla

2014: Uluslararası ‘Scientific Writing& Stereology Workshop’ kongresi Poster Sunumu, On
Dokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Türkiye

2014: Adnan Menderes Üniversitesi, Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, Aydın

2014: Soranus Tüp Bebek Merkezi staj, Bursa