



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇÖREK OTU YAĞININ SIÇAN KARACİĞER
GELİŞİMİNE ETKİSİ**

Mehmet ŞAHİN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ

‘ Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
TF.10.28 no’lu proje ile desteklenmiştir.’

GAZİANTEP

2012

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇÖREK OTU YAĞININ SIÇAN KARACİĞER
GELİŞİMİNE ETKİSİ**

Mehmet ŞAHİN

Tez Savunma Tarihi:12.04.2012

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof.Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr. Mehmet YÜNCÜ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Mehmet YÜNCÜ
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Prof.Dr. Mehmet YÜNCÜ

Prof.Dr. İbrahim SARI

Yrd.Doç.Dr. Ayhan ERALP

İmzası

BEYAN

Bu tez çalışmanın kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

12.04.2012

Mehmet ŞAHİN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince değerli bilgi ve yardımlarıyla beni yönlendiren başta hocam ve tez danışmanım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Mehmet YÜNCÜ' ye,

Yüksek lisans eğitimim süresince ve tezim esnasında bilgilerini ve hiçbir konuda yardımını esirgemeyen, yol gösteren hocalarım Sayın Yrd.Doç.Dr. Ayhan ERALP'e, Sayın Yrd.Doç.Dr. Mehmet TÜRKER'e Sayın Uzm.Dr.Nuray BAYAT'a,

Bu çalışmamda samimi destekleri ile yardımcı olan Sayın Prof.Dr. Serap İNALÖZ DEMİR'e

Ayrıca tezimin histopatolojik değerlendirmesinde bilgi ve yardımlarını esirgemeyen, Sayın Prof.Dr. İbrahim SARI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca sabır gösteren iş arkadaşlarım, eşim Arzu ŞAHİN'e, ve biricik oğlum Muhammed Esat'a benim yetişmemde ve bugünlere gelmemde desteğini ve dualarını esirgemeyen annem ve babama teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
GRAFİK ve RESİM LİSTESİ	VIII
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Çörek Otunu Tarihçesi	5
2.2. Çörek Otunun Genel Özellikleri	6
2.2.1. Çörek otunun bitki sistematığındeki(taksonomideki) yeri	6
2.2.1.1. Ranunculaceae familyasının özellikleri	7
2.2.1.2. Cins özellikleri	7
2.2.1.3. Nigella sativa L.nin özellikleri	8
2.2.1.4. Çörek otu çeşitleri	9
2.2.1.5. Çörek otunun günlük hayatta kullanım yerleri	9
2.2.1.6. Çörek otunun yan etkisi	10
2.3. Çörek Otunun Kimyasal İçeriği	10
2.3.1. Sabit yağ	10
2.3.2. Doymamış yağ asitleri	11
2.3.3. Doymuş yağ asitleri	11
2.3.4. Kinonik bileşikler	11
2.3.5. Uçucu yağ	12
2.3.6. Proteinler	12
2.4. Çörek otu ile İlgili Yapılan Çalışmalar	13
2.4.1. Biyolojik etkiler	13
2.4.2. Antifungal etki	13
2.4.3. Santral sisteme etkisi	14
2.4.4. Antiülser etki	15
2.4.5. Antibakteriyel etki	15

2.4.6. Antitümör etki	16
2.4.7. Antidiyabetik etki	17
2.4.8. İmmunomodülatör etki	17
2.4.9. Antienflamatuar etki	18
2.4.10 Analjezik etki	18
2.4.11. Antiviral etki	18
2.4.12. Antihiperlipidemik etki	18
2.4.13. Hepatoprotektif etki	19
2.4.14. Antiaoksidan etki	19
2.4.15. Antihistaminik etki	20
2.4.16. Antihelmintik etki	20
2.4.17. Antihipertansif etki	21
2.5 Karaciğer	21
2.5.1. Karaciğerin anatomisi	21
2.5.1.1. Rat karaciğerin anatomisi	23
2.5.2. Karaciğerin gelişimi	24
2.5.3. Karaciğerin kan dolaşımı	25
2.5.4. Karaciğerin histolojisi	26
2.5.4.1. Stroma	27
2.5.4.2. Parankima	28
2.5.4.2.1. Klasik karaciğer lobülü	28
2.5.4.2.2. Portal lobül	28
2.5.4.2.3. Portal asinüs (Hepatik asinüs)	29
2.5.5. Karaciğerin yapı elemanları	31
2.5.5.1. Hepatositler	31
2.5.5.1.1. Sinüzoidal yüz	32
2.5.5.1.2. Kanaliküler yüz	32
2.5.5.1.3. İntersellüler yüz	32
2.5.5.2. Sinüzoidler	32
2.5.5.2.1. Endotelial hücreler	33
2.5.5.2.2. Kupffer hücresi	33
2.5.5.3. Perisinüzoidal aralık	34
2.5.5.4. Safra yolları	35
2.5.5.5. Lenf boşlukları	35

2.5.5.6. Ekstrasellüler matriks	35
2.5.6. Karaciğerin yenilenmesi (Rejenerasyon)	36
2.5.7. Karaciğerin fonksiyonları	37
2.5.7.1. Karaciğerin depo fonksiyonu	37
2.5.7.2. Karaciğerin metabolik fonksiyonu	38
2.5.7.3. Karaciğerin diğer metabolik fonksiyonları	39
2.5.7.3.1 Vitaminlerin depo edilmesi	39
2.5.7.3.2. İlaçların,hormonlarınve diğer zararlı maddelerin karaciğer tarafından detoksifiye edilmesi	39
2.5.7.3.3. Kan pıhtılaşması ile karaciğerin ilişkisi	39
2.5.7.3.4. Demir depo edilmesi	40
2.5.7.3.5. Safranın sentezlenip salgılanması	40
2.5.8. Karaciğerdeki bazı patolojik durumlar	42
2.5.8.1 Karaciğer fibrozisi	42
2.5.8.2. İlaçlarla oluşan karaciğer hasarı	43
2.5.8.3. Yağlı değişiklik (Steatozis)	44
2.5.8.4 Hidropik dejenerasyon (Hücre sel şişme)	44
2.5.8.5. Konjesyon	45
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. Gereç	46
3.2. Yöntem	46
3.3. Dokunun Hazırlanması	47
3.3.1. Kesitlerin boyanması	47
3.4. Histopatolojik Değerlendirme	47
3.5. İstatistiksel Analizler	48
4. BULGULAR	49
4.1. Klinik Gözlem	49
4.2. Histopatolojik Bulgular	49
4.2.1. Kontrol grubu	49
4.2.2. Deney grubu	50
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	56
KAYNAKLAR	59
EK 1 HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAYI	70
ÖZGEÇMİŞ	71

KISALTMALAR

ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
CCl ₄	Karbon Tetra Klorür
DTQ	Ditimokinon
DOX	Doksorubisin
ESM	Ekstra Sellüler matriks
GSH	Glutatyon
HE	Hemotoksilen Eozin
LPS	Lipopolisakkarit
MT	Masson Trikrom
NO	Nitrit Oksid
PTZ	pentylenetetrazol
TQ	Timokinon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Nigella sativa bitkisinin sistematığı	6
Tablo 2: Yavru hayvanların ağırlıkları	49
Tablo 3: Kontrol ve deney grubundaki histopatolojik bulguların skor ortalamasının karşılaştırılması	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil1:;örek otunun görünümü	6
Şekil 2: Çörek otu tohumunun görünümü	8
Şekil 3: Çörek otu çeşitleri	9
Şekil 4: Çörek otu yağının kimyasal bileşikleri	12
Şekil 5: Rat karaciğerinin anatomisi	23
Şekil 6: Karaciğer lobülündeki kan akışı	26
Şekil 7: Karaciğer lobülü	26
Şekil 8: Karaciğer lobülündeki periferik bölgeler	31

V.RESİM DİZİNİ

Resim 1: Kontrol grubuna ait kesitte karaciğerin normal yapısı; vena centralis ve belirli bölgelerde hemopoetik alanlar görülmekt	51
Resim 2: Kontrol grubuna ait kesitte karaciğerin normal yapısı; vena centralis ve etrafında hepatositler görülmektedir	51
Resim 3: Deney grubuna ait kesit; belirli bölgede hemopoetik alanın devam ettiği görülmektedir	52
Resim 4: Deney grubuna ait kesit; sinuzoidlerde genişleme ve konjesyon gözükmemektedir	52
Resim 5: Deney grubuna ait kesit: Portal ven konjesyonu ve ven çevresinde iltihabi hücre infiltrasyonu gözükmemektedir	53
Resim 6: Deney grubuna ait doku kesitlerimizde santral ven konjesyonunun görünümü	53
Resim 7: Deney grubuna ait doku kesitlerimizde santral ven konjesyonu görünümü	54
Resim 8: Deney grubuna ait kesit: portal alan ve çevresinde iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir	54
Resim 9: Deney grubuna ait histopatolojik bulgularımızda hidropik dejenerasyon görülmektedir	55

ÖZET

ÇÖREK OTU YAĞININ SIÇAN KARACİĞER GELİŞİMİNE ETKİSİ

Bio. Mehmet ŞAHİN,
Yüksek Lisans Tezi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Tez danışmanı;
Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ
Nisan 2012 70 sayfa

Çörek otu ve çörek otu yağı halk arasında sıklıkla kullanılmaktadır. Fakat gebelerin kullanımında yavruya toksik etkisi bilinmemektedir. Biz bu çalışmada çörek otu yağının rat fetüslerinde karaciğer gelişimine etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 4 tanesi kontrol, 6 tanesi deney grubu olmak üzere 10 adet dişi rat kullanıldı. Ratlar gebe bırakıldıktan sonra kontrol grubuna gebelik süresince 2,5 ml/kg/gün serum fizyolojik, deney grubuna ise 2,5 ml/kg/gün çörek otu yağı orogastrik yolla verildi. Gebelerin doğumlarını takiben yavru ratlar tartılıp servikal dislokasyonla sakrifiye edildi.

Yavru ratlardan alınan karaciğerler tesbit ve doku takibi işlemlerinden geçirildi. Karaciğer bloklarından alınan kesitler Hemotoksilen-Eozin ve Masson Trikrom boylarıyla boyanıp ışık mikroskopunda incelendi.

Gruplar karşılaştırıldıklarında deney grubuna ait yenidoğan karaciğer dokularındaki histopatolojik bulguların, hidropik dejenerasyon dışında, kontrol grubundan istatistiki olarak farklı olmadığı görüldü. Sonuç olarak; gebelikte kullanılan çörek otu yağı, fetüste karaciğer üzerinde toksik bir etki yapmamıştır.

Anahtar sözcükler: Karaciğer, rat, yenidoğan, çörek otu yağı,

ABSTRACT

EFFECTS OF NIGELLA SATIVA OIL ON DEVELOPMENT OF RAT LIVER

Biolog Mehmet SAHIN

High Licence Thesis

Department of Histology and Embryology

Consultant of thesis

Prof. Dr. Mehmet YUNCU

April 2012 70 pages

Nigella Sativa and its oil is frequently consumed among the common people. However its toxic effect on fetus isn't known when it is consumed by pregnant. In this study we aimed to research the effect of nigella sativa oil on development liver of rat fetus.

We took ten female rats, four of them were control group and six of them were experimental group. After pregnancy is provided 2,5 ml/kg/day serum physiologic treated to control group and 2,5 ml/kg/day nigella sativa oil treated to another group by orogastric way. After deliveries newborn rats were weighed in and sacrificed by cervical dislocation.

Livers had been obtained from newborn rats were treated for fixation and tissue following procedures. Hemotoksilen-Eozin and Masson Trikrom colors were treated to sections obtained from liver blocks, afterwards preparations were examined by light microscope.

When comparing groups there was no statistically difference between groups in histopathological findings of liver tissues of infants except hydrophic degeneration.

In conclusion nigella sativa oil treated through pregnancy have not toxically effected liver of fetus.

Keywords: Liver, rat, newborn, nigella sativa oil.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanlar hastalandıklarında ilk başvurdukları kaynak bitkiler olmuştur (1). Uzun yılların tecrübesi sonucu, insanlar bazı bitkilerin hastalıklara iyi geldiğini, bazı bitkilerin ise tedavi edici olmadığını hatta zehirli olduğunu tespit etmişlerdir (2). Günümüzde çeşitli bitkiler, destekleyici ve tıbbi yardım olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya devam etmekte ve “Alternatif Tıp” gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatı'nın tahminlerine göre dünya üzerinde 20.000'den fazla bitki türü tıbbi maksatlı kullanılmaktadır (3). Tıbbi amaçlı kullanılan bitkiler arasında Ranunculaceae (Düğün çiçekgilleri) familyasına ait bir tür olan Nigella Sativayla (çörek otu) ilgili olarak son zamanlarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, bu bitkinin birçok terapötik etkilerinin yanında antikanserojen hepatoprotektif ve immunmodülatör etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur (4-7).

Karaciğer, vücudun hemen hemen bütün sistemleriyle ilişkili son derece karmaşık ve önemli fonksiyonları olan, en büyük metabolik merkezidir. Karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında önemli görevleri vardır. Karaciğer ayrıca safra salgılanmasında, kandaki besin maddelerinin depolanmasında, kanda bulunan birçok plazma proteininin yapımında, vücuda girmiş ilaçların ve zehirlerin meydana getirdiği toksik etkinin ortadan kaldırılmasında (detoksifikasyon) görev alır. Karaciğer ilaç ve toksinlerin biyotransformasyonunda önemli bir rol oynar. Bu nedenle ilaçlarla oluşan hasarların ana hedefidir. Karaciğer hasarınının bu tipini tanımak zor olmasına rağmen klinisyenler ve patologlar açısından önem taşır. Karaciğer hasarına yol açan ve hemen hemen her tür karaciğer hasarı tablosuyla sonuçlanabilen 600'den fazla farklı ilaç vardır. Gerçek nedeni belirlemek tedavi açısından çok önemlidir. Uygulanan tedavinin kesilmesiyle ilaç reaksiyonlarına bağlı hasarın çoğu iyileşir. Eğer tedaviye devam edilirse hasar genellikle daha da ilerler ve şiddetlenir. İlaçla oluşan karaciğer hasarı nadir bir durum olmayıp hastaneye yatan ikterli hastaların %2'sinde, fulminan hepatit ve karaciğer yetersizliği olanların %25'inde ve patoloji laboratuvarına gönderilen tüm karaciğer biyopsilerinin %5-10'unda ilaçların rolü olduğu belirlenmiştir (8,9).

Çörek otu yağının (*Nigella sativa* L.) özellikle hamilelerde hekim kontrolünün dışında kullanılması ve belli bir doz standardının olmaması nedeniyle yavrulara etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda gebelik süresince çörek otu yağı verilen ratların yavrularında karaciğerleri üzerindeki etkisine bakmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çörek Otunun Tarihçesi

Ranunculaceae familyasına ait olan nigella sativa bitkisi çok ilginç bir tarihsel ve dinsel geçmişe sahiptir (10). Çok eskiden beri bilinen bu kültür bitkisi ülkemizde; ekmek, çörek ve bazı peynir çeşitlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tarihsel olarak, Nigella sativa'nın eski Mısır ve Yunan hekimleri tarafından baş ağrısı, burun tıkanıklığı, diş ağrısı ve bağırsak kurtlarını tedavi etmek için ve ayrıca, menstürasyonu düzenleyici ve süt artırıcı olarak reçetelendiği kaydedilmiştir (10). Astım, bronşit, baş ağrısı, dizanteri, enfeksiyonlar, şişmanlık, sırt ağrısı, hipertansiyon ve mide barsak yolları problemleri dahil geniş bir hastalık grubunun tedavisinde geleneksel ilaç olarak Orta Doğu ve Uzak Doğuda halk arasında uzun süredir kullanılmaktadır. Egzama ve deri hastalıklarında kullanılması da dünya genelinde yaygın olarak benimsenmiştir (10). Firavunların özel doktorları daima bir kâse çörekotunu hazır bulundurup, gerek ölçüsüz yemek ziyafetlerinden sonra hazmı kolaylaştırmak amacıyla gerekse soğuk algınlığı, baş, diş ağrıları ve iltihaplarda ilaç olarak yararlanmışlardır. Hippokrates ve Dioscorides eserlerinde çörekotundan Melanthion adıyla söz etmişlerdir. Eski Mısır kralı Tutankhamen'nin mezarında çörek otu tohumlarına rastlanmıştır. Kleopatra çörek otu yağını güzel ve sağlıklı görünmek için kullanmıştır. Özellikle Tıbbi Nebevi'de geçtiği için, İslam ülkelerinde özel bir öneme sahiptir. Hz. Muhammed'in bir hadislerinde "*Çörekotuna kıymet verin, zira o ölümden başka her derde şifadır*" demiştir (11). Ortaçağ'ın başlarında çörekotu Avrupa ülkelerinde de önem kazanmış olup, Alman krallarından Büyük Karl ve Ludwig der Fromme 9. yüzyılda ülkelerinde çörek otu tarımının yapılmasını sağlamışlardır. Bin otuz bir yılında büyük Türk tıp bilgini ve filozofu olan İbn-i Sina eserlerinde çörek otunun tedavi edici çok yönlü etkilerini açıklamıştır. Onsekizinci yüzyıla kadar çörek otu halk arasında, kuduz ve yılan ısırıkları ile tümörlerin tedavisinde, antienflamatuvar ve süt artırıcı olmak üzere birçok amaçla kullanılmıştır. Batılı ülkelerde üzerinde pek durulmayan çörek otunun önemi 20. yüzyılın sonunda tekrar artmıştır (12,13). Çörek otu taneleri ayrıca farenjit, grip, paralizi, karın ağrısı ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (14).

2.2. Çörek Otunun Genel Özellikleri



Şekil1: Çörek otunun görünümü

2.2.1. Çörek otunun bitki sistematigindeki (taksonomideki) yeri

Tablo 1: Nigella sativa bitkisinin sistematigi (15).

Bölüm	:	Spermatophyta
Altbölüm	:	Angiospermae
Sınıf	:	Dicotyledonae
Takım	:	Ranales
Familya	:	Ranunculaceae
Cins	:	Nigella
Tür	:	Nigella sativa L.

2.2.1.1. Ranunculaceae familyasının özellikleri

Kuzey yarım kürenin ılıman ve soğuk yörelerinde yetişen, bir veya çok yıllık, çoğu otsu, bir kısmı çalı formunda veya tırmanıcı, nemli yerleri seven bitkilerdir. Yapraklar alternan dizilişli, bazen opozit veya hepsi tabanda toplanmıştır. Lamina tam, az veya çok parçalı, pennat veya palmat damarlıdır. Çiçekler aktinomorf veya zigomorf, hermafrodit, parçaları asiklik dizilişlidir. Periant, ya kaliks-korolla şeklinde ayrılmıştır ya da petaloittir; üyeleri serbesttir. Çoğunlukla nektaryum görülür, bazen petaller bazen stamenler nektaryum şekline dönüşmüştür; entemogamdır. Reseptakulum konveks ve uzamıştır. Stamenler çok sayıdadır. Ovaryum bir veya çok karpelli ve apokarp, ovüller tek veya çok sayıdadır. Bu familyada, folikül (Helleborus), nuks (Anemone), kapsula (Nigella) ve bakka (Actea) gibi değişik meyva tiplerine rastlanır. Nuks tipindeki meyvalarda, uzun ve tüylü stilüs görülebilir (Pulsatilla) veya meyva üzerinde çengeller vardır (Ranunculus arvensis). Bazı nuks meyvalarda rüzgarda uçmayı, suda yüzmeyi kolaylaştırıcı kanatlar gelişmiştir. Yeryüzünde 35 Anadolu'da 17 cinsi yetişen, zehirli bitkilerin bulunduğu çok zengin ve önemli bir familyadır (15-16).

2.2.1.2. Cins özellikleri

Yeşilimsi açık mavi çiçeklerin altında ince involukrum'ları bulunan, 30-40 cm boyunda otsu, tek yıllık bitkilerdir. Çiçek örtüsü perigon şeklindedir, dış dairede açık mavi ve oval 5 adet, iç dairede loplulu ve nektaryum'lu 5-8 adet tepal bulunur. Stilüs altta birleşmiş, uçta birkaç parçalı ve dışa kıvrıktır (16).

2.2.1.3.Nigella sativa L.'nin özellikleri



Şekil 2: Çörek otu tohumunun görünümü

Orta ve Batı Anadolu' da kültürü yapılan bitkinin çiçekleri açık mavi ve aktinomorf olan tek yıllık bir türdür. İnvolutrum filiform parçalıdır. Stiluslar foliküllerin tepesinde kalıcıdır. Tohumlar çok sayıda, siyah renkli ve köşelidir. Çalı tipinde, kendiliğinden dalları olan, beyaz veya soluk renkten, koyu mavi renge değişen çiçeklere sahiptir. Kendi kendini döller ve çok sayıda beyaz ve üç kenarlı olan bir meyve kapsülü oluşturur (10-15). Bitkinin kapsül içerisindeki tohumu, besin olarak kullanılır (2). Bitki, ismini tohumlarının siyah renginden almıştır. 'Nigella' kelimesi Latince siyahımsı anlamına gelen 'nigellus'dan türetilmiştir. Nigella sativa bitkisinin Türkçe karşılığı olarak çörek otu; kara çörek otu, siyah kimyon ve bereket tohumu gibi isimler kullanılmaktadır (2). Çörek otunun ana vatanı Doğu Akdeniz ülkeleri ile Doğu ve Güney Avrupa'dır. Çörek otu diğer ülkelere buradan yayılmıştır. Bu bitkinin ikinci vatanının Kuzey Afrika, Hindistan ve Türkiye olduğu söylenebilir. Bu bitki, Türkiye'de bilhassa Afyon, Burdur, Isparta, Kütahya, Konya ve Çukurova yörelerinde yetiştirilmektedir (2). Güney Avrupa, Rusya, Kuzey Afrika, Ortadoğu ülkeleri ve Hindistan'da çörek otu büyük ölçüde üretilmekte ve tüketilmektedir (17). Çörek otu, bu bölgelerde doğal tıbbi ilaç olarak 2000 yılı aşkın bir süredir tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

2.2.1.4. Çörek otu çeşitleri



Şekil 3: Çörek otu çeşitleri

Çörek otunun bilinen 16 türü varsa da, bunların sadece üçü yaygın olarak bilinir: Mısır çörekotu, Şam çörekotu ve kır çörekotu. Mısır çörekotu 40–60 cm. boyunda beyaz çiçeklidir. Tohumları parmaklar arasında ovalandığında muskat, biberiye ve anason karışımı benzeri koku verir. Anadolu kökenli olan şam çörekotu 70–80 cm. boyundadır ve çiçekleri parlak mavi renklidir. Tohumlarının kokusu çilek ve ananası andırır. Kır çörekotu 15–20 cm. boyundadır, çiçekleri kirli mavi yeşildir ve yabani olarak kendiliğinden yetişir. Kır çörekotu zehirlidir, kullanılmamalıdır (18). Türkiye’de en çok bilinen türleri: *N.sativa*, *N.damascane* ve *N.arvensis*’tir (19).

2.2.1.5. Çörek otunun günlük hayatta kullanım yerleri

Çörek otu bazı unlu gıdalarda süs unsuru olarak kullanılırken, aynı zamanda aromatik (kokulu) özellikleri dolayısıyla bazı gıdalarda da lezzet vermesi amacıyla kullanılmaktadır. Çörek otunun tohum özsuğu ve yağının; böceklere, virüslere ve bakterilere karşı etkili olduğu, aynı zamanda Orta Asya da akrep, örümcek sokmalarına, kedi, köpek ısırıklarına karşı da kullanıldığı bildirilmektedir (20-22). Çörek otu

tohumunda bulunan ss-sitosterol'ün salgı aktivitesini artırma, kandaki kolesterol seviyesini düşürme gibi özellikleri olduğu ve prostat büyümesinde tedavi edici ilaç olarak kullanıldığı belirtilmektedir (23).

2.2.1.6. Çörek otunu yan etkisi

Nigella sativa'nın yüksek dozlarda kullanımına dair bir yan etkisi olduğu rapor edilmemiştir. Bazen hemoglobin metabolizmasını değiştirdiği, lökosit ve trombosit oranını düşürdüğü saptanmıştır (24). Bunun nedeninin kesin olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte, *Nigella sativa*'nın yapısında bulunan Timokinon (TQ)' den kaynaklandığı sanılmaktadır.

2.3. Çörek Otunun Kimyasal İçeriği

Çörek otu tohumları; uçucu yağ (% 0,38-0,49), sabit yağ (% 30-40), protein (% 20-30), saponin, melantin, nigellin ve tanen içermektedir. Çörek otu tohumunun kimyasal içeriği bitkinin hasat mevsimine, çeşidine ve yetiştirildiği iklime göre değişmektedir. Kahire yakınlarında yetiştirilen çörek otu tohumlarından elde edilen uçucu yağın, 67 bileşik ihtiva ettiği ve bu bileşenlerin miktarca en önemlilerinin: p-simen, TQ, a-pinen ve β-pinen olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan bir araştırmada; çörek otu tohumlarında % 6,4 su, %4 kül, % 32 yağ, % 20,2 ham protein, % 6,6 ham lif ve % 37,4 karbonhidrat bulunduğu belirlenmiştir. Sabit yağın; % 1,2 miristik, % 8,4 palmatik, % 2,9 stearik, %17,9 oleik, % 60,8 linoleik, az miktarda araşidik ve % 1,7 eikosadienoik asitlerden oluştuğu bildirilmiştir (25). Çörek otu tohumunda ayrıca az miktarda B₁, B₂ ve B₆ vitamini, proteinlerin yapı taşı olan aminoasitler; iz elementler olarak bilinen ve organizmada pek çok önemli metabolik faaliyetlerde rol alan, besin ve su ile dışarıdan alınması gereken demir, kalsiyum, magnezyum, çinko ve selenyum gibi mineraller de vardır. Çörek otu tohumlarındaki etkin madde nigellon ancak 1959'da kristal halinde izole edilebilmiştir (26).

2.3.1. Sabit Yağ

Nigella sativa L. tohumları %32-40 sabit yağ içermektedir (27). Bu yağ doymamış ve esansiyel yağ asitleri açısından zengindir. Toplam lipitlerin kimyasal karakteristikleri ve

yağ asidi profili, en önemli doymamış yağ asidinin linoleik asit olduğunu ve ardından oleik asit geldiğini ortaya koymuştur. Ayrıca sabit yağ β -sitosterol bakımından zengindir (10,28,29). Sabit yağın kimyasal analizlerinde yağın % 85' inin doymamış yağ asitleri olduğunu göstermiştir (30).

2.3.2. Doymamış Yağ Asitleri

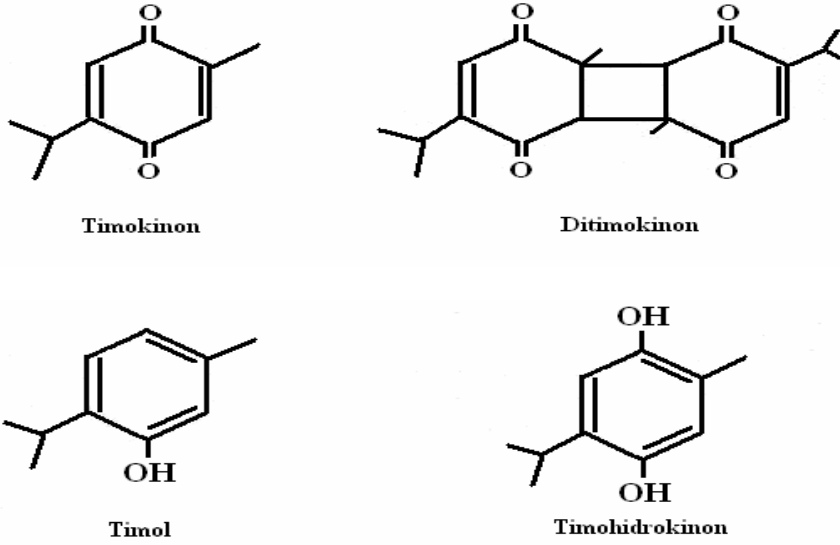
Nigella sativa sabit yağı; %21,9 oleik asit, %60,8 linoleik asit, %1,7 eikosadienoik asit, eser miktarda araşidonik asit ve linolenik asit içermektedir (25,27).

2.3.3. Doymuş Yağ Asitleri

Nigella sativa sabit yağı; doymuş yağ asidi olarak %1,2 miristik asit, %11,4 palmitik asit ve %2,9 stearik asit içermektedir (25).

2.3.4. Kinonik Bileşker

Nigella sativa tohumlarında TQ, ditimokinon (DTQ), timohidrokinon ve timol bileşikleri majör bileşikler olarak kabul edilmiştir. Nigella sativa sabit yağında HPLC (Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi) analizi sonucu timokinon 5.26×10^{-2} , timohidrokinon 7.76×10^{-4} ve timol 9.12×10^{-3} oranında saptanmıştır (31). Nigella sativa tohumlarının majör bileşiği olan TQ ilk olarak 1959 yılında sentez edilmiştir (32). Timokinon; 5-izopropil-2-metil-1,4-benzokinon yapısındadır. Uçucu yağda %27,8-57,0 oranında bulunur (33).



Şekil 4: Çörek otu yağının kimyasal bileşikleri

2.3.5. Uçucu Yağ

Nigella sativa tohumu %0,4-2,5 oranında uçucu yağ ihtiva etmektedir (33). Uçucu yağın yapılan GC-MS (Gaz kromatografisi-Kütle Spektrometresi) analizi sonucu; p-simen (%7,1-15,5), karvakrol (%5,8-11,6), t-anetol (%0.25-2,3), 4-terpineol (%2,0-6,6) ve longifolin (%1,0-8,0) içerdiği saptanmıştır (27,34).

2.3.6. Proteinler

Tüm Nigella sativa tohumlarının protein elektroforez yöntemi SDS-PAGE (sodyum dodesil sülfatpoliakrilamid jel elektroforezi) kullanılarak yapılan fraksiyonlanması sonucu moleküler kütlesi 10 ila 94 arasında değişen bir dizi protein bandı bulunduğu görülmüştür (35). Nigella sativa tohumlarında ham protein oranı %20 - %27 arasında bulunmuştur (28). Dokuz temel (esansiyel) amino grup asitten 8 'i bulunmakta olup bu amino grup asitler arjinin, glutamik asit, lösin, lisin, metionin, trosin, prolin ve treonin' dir (10.27.36).

2.4. Çörek Otu ile İlgili Yapılan Çalışmalar

2.4.1. Biyolojik etkisi

Çörek otu tohumları iştah açıcı, süt artırıcı, adet düzenleyici, sarılık giderici, gaz giderici, idrar söktürücü (diüretik) gibi amaçlar için kullanılmaktadır (37). Halk arasında kuvvetlenmek, bronşları açmak, bağışıklık sistemini güçlendirmek için tohumları havanda iyice dövülüp, balla karıştırılarak yaygın olarak alınmaktadır. Ayrıca çörek otu yağı saç kıran ve hemorit tedavisinde kullanıldığı da bilinmektedir (37). Çörek otunun etkin maddesi olan TQ'nun aynı zamanda izole rat hepatositlerinde tetra-bütil hidroperoksid ile indüklenmiş oksidatif hasara karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve intrasellüler glutatyon (GSH) üretimini arttırdığı kantitatif olarak saptanmıştır (38). Yapılan araştırmalarda; çörek otunun çeşitli kanser hücrelerini öldürdüğü ve tümöre karşı özel antikorların üretimini uyardığı, ayrıca makrofaj hücrelerinin sayısı ve aktivasyonunda da artışa neden olduğu saptanmıştır (39,40). Çörek otu ekstraktının kemik iliğinde bağışıklık sistemi ile ilgili hücrelerin sayılarında artışa neden olduğu, ayrıca myelopoezisi uyardığı gösterilmiştir (40). Çörek otunun normal hücrelere toksik etkisinin olmadığı da belirlenmiştir (40). Çörek otu tohumunda bulunan β -sitosterol'un vücutta salgı aktivitesini artırdığı ve kandaki kolesterol seviyesini düşürdüğü, prostat büyümesinde tedavi edici özellikte olduğu belirtilmiştir (22). Çörek otunun uçucu yağ asitlerinin; bakteri, mantar ve halk arasında şerit olarak bilinen sestodlara karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (41,42).

2.4.2. Antifungal etki

Nigella sativa tohumunun etkili bileşiği olan TQ'nün antifungal etkisi *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidormophyton floccosum* ve *Microsporum canis*'e karşı test edilmiştir. Bu testlerin sonucunda antifungal bir ilaç kaynağı olarak *Nigella sativa*'nın kullanılabileceğini göstermiştir ve mantar enfeksiyonlarında halk ilacı olarak kullanılmasını desteklemiştir (43). Fareler, *Candida albicans* ile enfekte edildiğinde karaciğer, dalak ve böbreklerde koloniler oluşturmaktadır. Böyle bir model kullanılarak *Nigella sativa* tohumlarının sulu ektresininin antifungal etkisi incelendiğinde, *Candida albicans* enfeksiyonundan 24 saat sonra başlayarak 3 gün süreyle enfeksiyonlu farelerin her gün muayene edilmesi

sonucu, incelenen bütün organlarda mantar büyümesinin belirgin bir şekilde inhibe olduğu gözlemlenmiştir (44).

2.4.3. Santral sinir sisteme etkisi

Bir çalışmada *Nigella sativa* tohumlarının sulu ve metanollü ekstresi, genel davranış biçimlerinde bir değişiklik, anlık hareketlilikte önemli azalışlar, vücut sıcaklığında düşüş, hot plate ve basınç testlerinde önemli analjezik etki, santral sinir sisteminde sakınleştirici etki ve kas gevşetici gibi santral sinir sistemini baskılayıcı etkileri saptanmıştır (45).

Başka bir çalışmada farelerdeki pentylenetetrazol (PTZ) modelinde *Nigella sativa* uçucu yağının antikonvülsan etkisi araştırılmıştır (46). *Nigella sativa* uçucu yağı; farelerde PTZ'nin konvülsif etkisini baskılamak ve PTZ enjeksiyonundan önce profilaktik amaçla verildiğinde beyin dokusundaki PTZ'nin indüklediği oksitlenmeden kaynaklanan yaralanmayı azaltmak için test edilmiştir. Kontrol olarak antiepileptik bir ilaç olan Valproate kullanılmıştır. Her iki madde de, PTZ grubuna kıyasla, farenin beyin dokusundaki oksijenden kaynaklanan zedelenmeyi belirgin olarak azalttığı görülmüştür. Ayrıca *Nigella sativa* uçucu yağının Valproate' a kıyasla PTZ'nin yol açtığı nöbetleri önlemede daha etkin olduğu tespit edilmiştir. *Nigella sativa* yağı, uyarılan farenin PTZ'nin öldürücü ve kasıcı etkilerine karşı duyarlılığını düşürdüğü için antiepileptogenik özellikler de göstermiştir. Elde edilen veriler *Nigella sativa*'nın sinirsel koruyucu işlevinin; bitkinin sadece oksijen radikallerinin oluşmasını engelleme kabiliyeti ile kalmayıp aynı zamanda nöbet oluşumu ile de bağlantılı olabileceği hipotezini desteklemektedir (46).

Yapılan başka bir çalışmada, *Nigella sativa* tohumlarının majör bileşiği olan TQ'nün spazm önleyici etkisi; PTZ ve maksimal elektroşok ile indüklenmiş nöbet modelleri kullanılarak araştırılmıştır (33). Ayrıca pentobarbital tarafından indüklenen hipnoz, lokomotor aktivite ve motor koordinasyonu da incelenmiştir. PTZ tarafından indüklenen nöbette, 40 ve 80 mg/kg dozlarda TQ'nün periton içine enjekte edilmesi nöbet başlangıcını uzatmıştır ve miyoklonik nöbetleri azaltmıştır. Bu sonuçlar TQ'nün hafif epilepside antikonvülsan olarak kullanılabileceğini göstermektedir (33).

2.4.4. Antiülser etki

Nigella sativa tohumlarının majör bileşeni olan TQ'nün farelerdeki akut gastrik ülseri önlemede yararlı etkiler yapma kabiliyetinin olup olmadığını saptamak amacıyla etanol ile gastrik yaralar oluşturulup, TQ'nün antiülser ve antioksidan etkileri incelenmiştir (43). Elde edilen sonuçlar malondialdehit seviyesinde, süperoksit dismutaz seviyesinde, lipid peroksidasyonunda artış olduğunu gösterirken, fare mide dokusunda GSH seviyesinde azalma olduğunu göstermiştir. Timokinon (20 mg/kg/gün) verilmesi ülser belirtisini ve malondialdehid seviyesini azaltmış olup GSH salımını tersine çevirmiştir. Bununla birlikte, etanol tarafından indüklenen süperoksit dismutaz etkinliğini istatistiksel olarak değiştirmemiştir. Bu sonuçlar etanol tarafından indüklenen gastrik ülserin gelişimini TQ'nin engelleyebileceğini ve bu gastroprotektif etkinliğinin kısmen antioksidan özelliğine bağlı olduğunu göstermiştir (47). Bir başka çalışmada Nigella sativa yağının gastrik sekresyon ve farelerde etanol ile indüklenen ülser modelindeki etkileri de araştırılmış ve Nigella sativa yağının farelerde etanolün neden olduğu ülsere karşı koruyucu bir etki sağladığı sonucuna varılmıştır (48).

2.4.5. Antibakteriyel etki

Timokinon, Gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etki göstermiş ve Nigella sativa'nın dietileter ekstresi ise, Gram-pozitif bakteri olan Staphylococcus aureus ve Gram-negatif bakteriler olan Pseudomonas aeruginosa ve Escherichia coli karşısında konsantrasyona bağlı bir inhibisyon göstermiştir (10). Buna ilave olarak, Nigella sativa'nın eter ekstresi birçok antibiyotik ile sinerjik ve additif antibakteriyel etki göstermiştir. Nigella sativa'nın eter ekstresi, V. cholera, E. coli ile Shigella dysenteriae'nin tüm türleri dahil ilaca dirençli bakteriler için daha etkilidir. Nigella sativa tohumu dietil eter ekstresi stafilokok enfeksiyonunu başarılı bir şekilde ortadan kaldırmıştır (10).

Listeria monocytogenes; besinlerin taşıdığı önemli bir patojendir. Gıdalardaki L. monocytogenes'leri etkin şekilde azaltma yöntemi: listeriaların gıdalar tarafından taşınan çoğalmalarının ortaya çıkması ihtimalini azaltacak ve gıda sanayisindeki ekonomik kayıpları düşürecektir. Yapılan bir çalışmada L. monocytogenes üzerinde Nigella sativa yağının gentamisinden daha fazla antibakteriyel bir etki yaptığı gösterilmiştir (49).

2.4.6. Antitümör etki

Genel olarak, tümör hücrelerinin fibrinolitik potansiyelinin hücrelerin malinite fenotipine bağlı olduğu kabul edilir. Nigella sativa yağının fibrosarkoma hücrelerinin fibrinolitik potansiyelinin modülasyonu ile bu yağın antitümör etkinliğinin incelendiği bir araştırmada; Nigella sativa yağının doku tipi plasminojen aktivatör (t-PA), ürokinaz-tipi plasminojen aktivatör (u-PA) ve plasminojen aktivatör inhibitör tip I (PAI-I)'in konsantrasyonuna bağlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu çalışma ile ayrıca Nigella sativa yağının insan fibrosarkoma hücre kültürlerinde, fibrinolitik potansiyeli in-vitro ortamda azalttığı ve bu mekanizma ile tümör ve metastazını inhibe ettiği saptanmıştır (50).

Nigella sativa uçucu yağının majör bileşeni TQ' nün bir siklofosfamid analogu olan ifosfamid tarafından meydana getirilen fanconi sendromu üzerindeki etkisi ve antitümör etkinliği sıçan ve fareler üzerinde araştırılmıştır (51). Bu çalışmada ifosfamidin neden olduğu böbrek hasarını iyileştiren TQ; fosfatüri, glikozüri, serum kreatinin seviyesini yükseltmiş ve üre yükselmesini belirgin olarak düzeltmiştir (51). İn-vitro ve in-vivo ortamda yapılan araştırmalar, Nigella sativa tohumlarının etkili bileşenlerinin antitümör etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir. Nigella sativa'nın uçucu yağının farklı tipteki insan kanserli hücrelerinde etkisi araştırılmıştır. MCF-7 meme kanserli hücrelerin sulu veya alkollü ekstraktlara maruz bırakılması sonucu hücre büyümesi tamamen inaktive olmuştur (10). Nigella sativa yağının ve etkin bileşeni olan TQ'nun ve DTQ'nin rapor edilen in-vitro antitümör etkilerinin farklı in-vivo tümör modellerinde de geçerli olduğu saptanmıştır (10). Nigella sativa'nın topikal uygulanması, farelerde 7,12- dimetilbenz (α) antrasen/kroton yağı ile indüklenen deri karsinogenesis'ini inhibe etmiştir (10). Bu olayda, papilloma oluşumu geciktirilmiş ve ortalama papilloma sayısı azalmıştır. Nigella sativa'dan elde edilen yağ asitleri, Ehrlich ascites carcinoma'sını ve Dalton's lymphoma ascites hücrelerini tamamen inhibe etmiştir. Nigella sativa kolon karsinomasında da etkindir (10). Nigella sativa yağının taşıdığı α -hederin'in lösemiye ve akciğer karsinomasına karşı in-vivo ortamda antitümör aktivite göstermekte ve tümürlü farelerin ömrünü uzatmaktadır (52).

Nigella sativa yağının antitümör etkisi, TQ'nin etkisine bağlanabilir. Çünkü: TQ'nün içme suyu ile verilmesi, benzopinen ile indüklenen ön mide kanserinde etkindir (10).

Aynı şekilde, TQ'nin, 2-metilklonatren ile indüklenen yumuşak doku fibrosarkomasının tümör insidansı ve tümör yoğunluğunu anlamlı derecede inhibe etmiştir (10). Ayrıca, Ehrlich ascites karsinoma ksenograftı taşıyan farelere oral TQ verilmesi, ifosfamid'in antitümör etkisini büyük ölçüde artırmış ve bu duruma daha az vücut ağırlık kaybı ile daha az ölüm oranı eşlik etmekte olup doksorubisin (DOX) ile indüklenen kardiyotoksositeye karşı koruma sağlamıştır (10). Bu gözlemler TQ'nin, profilaktik ve terapötik antitümör tesirlerine ilave olarak, standart kemoterapide potansiyel bir kemoterapötik ajan olabileceğini göstermekte ve standart kemoterapik ilaçlarının antitümör etkinliğini artırırken kullanılacak kemoterapötik dozlarını azaltabileceği iddia edilmektedir (10).

2.4.7. Antidiyabetik etki

Streptozotosin (65 mg/kg intraperitoneal) ile diyabet oluşturulmuş farelere verilen *Nigella sativa* yağının (400 mg/kg dozda) hipoglisemik etki oluşturduğu ve bunun da kısmen hepatik glikojenezisdeki bir azalıştan kaynaklandığı rapor edilmiştir (53). Streptozotosin ve Nikotinamid verilerek diyabet oluşturulmuş farelerde *Nigella sativa* yağının muhtemel insulintropik (insulin salgılanmasını artıran) özellikleri araştırılmış ve dört hafta süre ile *Nigella sativa* yağı ile yapılan tedavinin serum insulin seviyesinde belirgin artışla birlikte kan glikoz seviyesinde belirgin düşüş gözlemlenmiştir (54).

2.4.8. İmmunomodülatör etki

Timokinon'un fare periton makrofajları tarafından üretilen nitrit oksit (NO) üzerindeki immunomodülatör rolünü tespit etmek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Bazı şartlar altında makrofajlar ve diğer bazı hücreler L-arjinin prekürsörlerinden nitrit oksit sentetaz kanalıyla yüksek konsantrasyonda NO meydana getirebilirler. Timokinon, NO sentezi için bir parametre olan zamana bağlı olarak Lipopolisakkarit (LPS) tarafından uyarılan makrofajlar da nitrit üretimini azaltmıştır. Periton makrofajlarındaki nitrit oksit sentetaz protein seviyesi de konsantrasyona bağlı olarak TQ tarafından düşürülmüştür. Sonuçta inflamasyonlu ve otoimmün hastalıklarının iyileştirilmesinde TQ'nin makrofajlarda NO üretimini azaltarak yararlı olabileceği saptanmıştır (55). *Nigella sativa* tohumunun, T lenfosit ve total lökosit değerlerinde anlamlı bir artış yaptığı gösterilmiş ve buna dayanarak çörekotu tohumunun insan bağışıklık sistemini güçlendirebileceği sonucuna varılmıştır (56). Yine başka bir çalışmada hem *Nigella sativa* yağı hem de

TQ; T lenfosit hücrelerine ve immün cevaba aracılık eden Natural killer hücrelerinin artışı sağlanarak önemli oranda immünomodülatör etki yaptığı saptanmıştır (10).

2.4.9. Antienflamatuar etki

Nigella sativa'nın sulu ekstresi karragen ile indüklenen pençe ödemi testi ile antienflamatuar etkinliği yönünden araştırılmıştır. Ekstrenin 3 saat içinde pençe ödeminde önemli oranda düşüşe yol açtığı saptanmıştır (32). Yapılan klinik bir çalışmada romatoid artritli hastaların *Nigella sativa* yağı ile 2 ay süre ile 2 g/gün doz tedavisinde hastaların, eritrosit sedimentasyon hızında, plazmada Cu, ürik asit, kreatinin, Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde düşüş görülmüş. Plazmanın Zn, vitamin E ve vitamin C değerlerinde ise artış gözlemlenmiş ve antienflamatuar aktivite saptanmıştır (57).

2.4.10. Analjezik etki

Nigella sativa'nın sulu ekstresinin farelerde hot-plate yöntemi ile analjezik etkisi ölçülmüş ve ekstrenin anlamlı derecede analjezik etkisinin olduğu saptanmıştır (32). Timokinon; yalnızca ağrının erken safhasında etkili olmayıp, geç safhalarında da etkisini göstermiştir. (58).

2.4.11. Antiviral etki

Murin cytomegalivirus (MCMV) model olarak kullanılmak sureti ile *Nigella sativa* yağının antiviral etkisi araştırılmıştır. Viral yüklenme ve Natural killer hücrelerinin innat immunitesi ile bağışıklık sistemi incelenmiştir. Murin cytomegalivirus enfeksiyonlu farelerin peritonu içine verilen *Nigella sativa* yağının belirgin şekilde enfeksiyonun 3. gününde dalak ve karaciğerdeki virüs kümelerini inhibe ettiği gözlenmiştir (59).

2.4.12. Antihiperlipidemik etki

Timokinon'un DOX tarafından indüklenen hiperlipidemik nefropatideki etkisi farelerde araştırılmıştır. DOX' un 6 mg/kg dozda i.v olarak enjekte edilmesi serum hipalbuminüri, hipoproteinemi, serumda üre artışı, hiperlipidemi, idrarda yüksek

protein çıkması, albuminüri ve N-asetil-β-D glikozaminidaz ile bağlantılı nefrotik sendromlar meydana getirmiştir. Ayrıca trigliserid, total kolesterol ve lipid peroksidlerde önemli artış olmuştur. Farelerin DOX'dan 5 gün önce başlanarak TQ (10 mg/kg/gün) ile tedavisi serumdaki üre, total trigliserit ve total kolesterolu belirgin olarak düşürmüştür (60).

2.4.13. Hepatoprotektif Etki

Timokinon'un, izole edilmiş farelerin hepatositlerinde tersiyer butil hidroperoksit toksisitesine karşı hepatoprotektif etkisi incelenmiştir. Tersiyer butil hidroperoksit ile hepatositlerde oksidatif hasar oluşmuş, hücre içindeki GSH'nun boşalmasına, ALT, AST azalması ile hücre canlılığında kayıplar olmuştur. Timokinon verilmesi ile azalan ALT ve AST değerlerinde düzelme olmuştur (38). *Nigella sativa* uçucu ve sabit yağın hepatoprotektif etkisi karbon tetraklorür (CCl₄) ile indüklenen modelde test edilmiştir. Karaciğerin histopatolojik incelenmesi sonucu da belirgin bir hepatoprotektif etki saptanmıştır (6).

2.4.14. Antioksidan etki

Biyolojik yapılarda oluşan oksitleyici hasarlar, özellikle kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi birçok hastalığın nedenidir. Bu hasarın sebebi serbest radikallerdir. Oksidan bileşikler ve aşırı oksitleyici stresin sebep olduğu serbest radikal üretiminin artması veya vücuttaki süpürme kabiliyetinin azalması nedeniyle, oksidatif hasar oluşur. Serbest radikaller olan; O₂, OH⁻ ve NO⁻ elektriksel olarak yüklü olup, hücre membranı içinden geçerek hücrelere saldırır ve vücuttaki nükleik asitler, proteinler ve enzimler ile reaksiyona girerek yıkım oluşturur. İn-vitro araştırmalar, *Nigella sativa* tohum ekstresinin yılan ve akrep zehirlerinin hemolitik etkisini önlediğini, eritrositleri lipid peroksidasyonuna, protein denaturasyonuna, H₂O₂'nin sebep olduğu artan ozmotik kırılabilirliğe karşı koruduğunu ve laringeal karsinoma hücrelerini, LPS veya kortisol tarafından indüklenen apoptosisten koruduğunu göstermiştir (10).

Nigella sativa yağı, CCl₄ ile indüklenen toksisitede, artan serum potasyum ve kalsiyum seviyelerini azaltarak ve azalmış olan eritrosit, lökosit ve hemoglobin seviyelerini iyileştirerek, yükselen karaciğer enzim seviyelerini azaltarak ve azalan antioksidan enzim seviyelerini artırarak, hepatotoksisiteye karşı düzelme sağlamaktadır. Ayrıca,

Nigella sativa yağı ile yapılan tedavi, antioksidan statüsünü düzenlemek suretiyle farelerde CCl₄ ile indüklenen karaciğer fibrozisini önlemiştir. Gentamisin ile indüklenen toksisitede Nigella sativa yağı ile yapılan tedavi, nefrotoksisitenin biyokimyasal ve histolojik parametrelerinde doza bağımlı bir iyileşme sağlamış, bu iyileşmeye, renal korteksteki GSH konsantrasyonu ve toplam antioksidan düzeyinde artış eşlik etmiştir. Bu bulgular bir arada ele alındığında, Nigella sativa tohumlarının ham ekstre veya yağ biçiminde kullanıldığında antioksidan özelliklerinin aracılık ettiği potansiyel antitoksik tesiri olduğu anlaşılmaktadır (6,61-64).

2.4.15. Antihistaminik etki

Histamin, bronşiyal astım gibi durumlarla ilgili allerjik reaksiyonlar oluşturacak şekilde vücut dokuları tarafından salıverilir. Nigella sativa tohumunun etkin bileşenlerinin, histaminin aracılık ettiği inflamatuvar hastalıklar üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Nigella sativa tohumunun uçucu yağından izole edilen DTQ bileşiğinin, bronşiyal astımlı olan bazı hastalara ağız yoluyla verildiğinde bu hastaların çoğunda semptomları bastırdığı görülmüştür (10).

Etkili bileşiklerden nigellon bronşiyal astım tedavisinde çocuklar ve erişkinlere tatbik edilmiş ve her hangi bir toksisite görülmeksizin başarılı sonuçlar alınmıştır. Allerjik rinit, bronşiyal astım, atopik ekzema dahil allerjik hastalıklara sahip hastaların tedavisinin yürütüldüğü klinik bir çalışmada, Nigella sativa yağının allerjik hastalıklar tedavisinde adjuvan olarak etkinliği kanıtlanmıştır (65). Nigella sativa sulu ekstresi, kobay nefes borusu üzerinde gevşetici ve antihistaminik etkiler göstermiştir (66).

2.4.16. Antihelminetik etki

Schistosomiasis mansoni dünya ve ülkemizde yaygın olan tropikal parazitik bir hastalık ajanıdır. Schistosomiasis mansoni enfeksiyonlu farelerin, Nigella sativa yağı ile tedavisi karaciğerdeki S. mansoni kurtçuklarının sayısında azalma sağlamış ve bu duruma hem karaciğerdeki hem de bağırsaklardaki yumurta miktarında azalma eşlik etmiştir. Ayrıca Nigella sativa yağı, schistosomiasis'in tedavisinde tercih edilen ilaç olan praziquantal ile birlikte additif etkiler göstermiştir (67). Nigella sativa tohum ekstreleri ve TQ, S.mansoni enfeksiyonuna karşı potansiyel koruyucu etkiler göstermiştir (68).

2.4.17. Antihipertansif etki

Nigella sativa tohumlarının diklorometan ekstresi hipertansiyonlu farelerde hipotansif etkisi araştırılmıştır. Farelere 0,6 mL/kg/gün dozda oral olarak *Nigella sativa* ekstresi 15 gün boyunca verilmiş olup sonuçta; idrar sıklığını % 16-30 oranında artırdığı; Cl⁻, Na⁺, K⁺ ve ürenin idrarla atılması da arttığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda arteryel kan basıncının % 22 oranında düştüğü saptanmıştır. *Nigella sativa* tohumlarının hipotansif etkisinin kısmen diüretik özelliğinden kaynaklanabileceği rapor edilmiştir (69).

2.5. Karaciğer

2.5.1. Karaciğerin anatomisi

Karaciğer, sindirim kanalından emilen besinlerin işlendiği ve vücudun diğer kısımları tarafından kullanılmak üzere depolandığı bir organdır. İnce bağırsaklarda emilen maddelerin çoğu vena porta yoluyla karaciğere ulaşır, sadece kompleks lipitler (şilomikronlar) lenf damarlarıyla taşınır (70,71). Karaciğer vücut ağırlığının yaklaşık 1/50'ini kapsamaktadır (72). Erişkinde vücut ağırlığının %2'si, yeni doğanlarda ise %5'i kadardır. Bu nedenle çocukların karnı biraz daha şiş görünür. Kırmızımtırak kahverengi bir rengi olan karaciğer, sağlam ve elastiki olmasına rağmen, gevrek ve kolaylıkla parçalanabilen bir yapıya sahiptir. Çok damarlı olması nedeniyle yaralanmaları büyük kanamalara neden olur (73,74). Karında sağ üst kadranı doldurur. Karaciğerin büyük bir bölümü göğüs kafesi ile korunmaktadır. Karaciğer peritonla kaplı bir organ olmakla beraber safra kesesi yatağı, porta hepatis ve arka yüzeyde vena cava inferior'un sağ komşuluğundaki diyafram ile temas halinde olan bölge (çıplak alan) peritonsuzdur. Bu periton elastik ve kollejen liflerden oluşan güçlü bir bağ dokusu halindedir ve bu şekilde Glisson kapsülü olarak adlandırılan kapsülü oluşturur (75). Peritonun karaciğer üzerinden yansıdıktan sonra oluşturduğu katlantılara ligaman denir. Periton diafragmatik ve visseral yüzeyden ilerler ve posteriorda diyafram ile komşu olan çıplak alana geldiğinde kendi üzerinde dönerek sırasıyla anterior ve posterior koroner ligamanları oluşturur. Bu iki yaprak şeklindeki ligaman sağda ve solda birleşerek sağ ve sol triangular ligamanları oluşturur. Anterior koroner ligaman karaciğer yüzeyi ile anterior karın duvarı arasında uzanan bir katlantı yapar ve falsiform ligamanı oluşturur. Falsiform ligaman karın ön duvarına, umblikusa ve diyaframa doğru uzanmaktadır. Bu ligamanın yaprakları arasında embriyojenik dönemde aktif olan umblikal venin kalıntısı

olan yuvarlak ligamanı (ligamentum teres) oluşturur (75). Yukarıda tanımlanan koroner ligamanlar, triangular ligamanlar, falsiform ligaman ve ligamentum teres, karaciğeri diyafram ve karın ön duvarına asmaktadır. Karaciğer üzerinden devam eden periton portal hilusuda içine alacak şekilde duodenum ve mide küçük kurvaturuna doğru uzanır. Bu iki yapıya sırasıyla hepatoduodenal ve hepatogastik ligaman denir. Bu iki ligamana birlikte küçük omentum (omentum minus) denir (76).

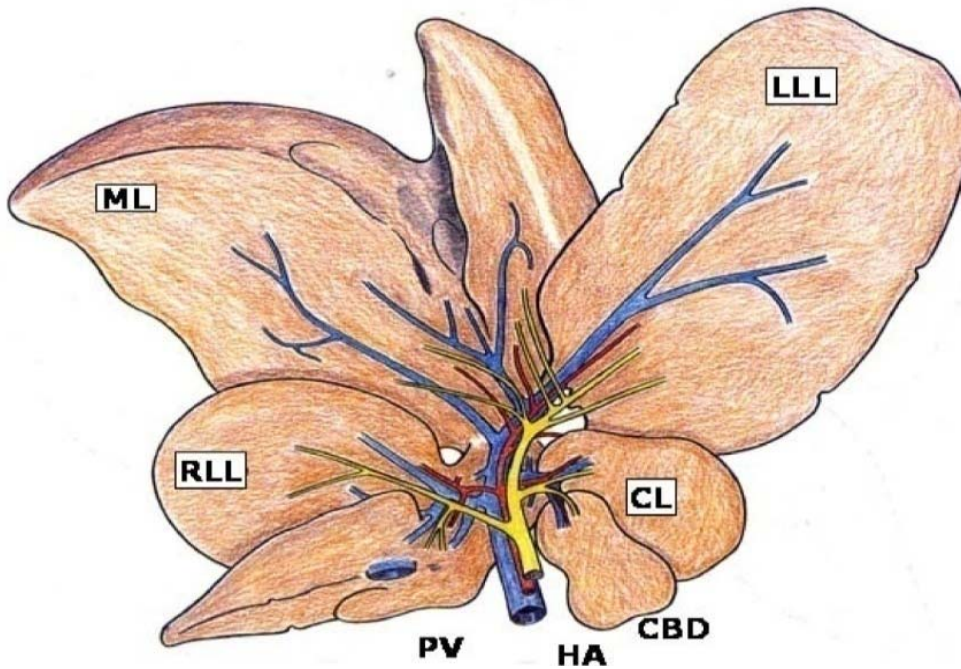
Karaciğer, kardiyak atımın yaklaşık %25'ini alır, böylece 1500 ml/dk kanla sulanır. Bu kan, karaciğerin beden fonksiyonlarını sağlamada ciddi rol oynayan venöz akım kaynağı portal ven ve biliyer sistemi besleyen ve karaciğer oksijenizasyonunda temel rol alan hepatik arter olmak üzere iki ana sistem tarafından sağlanır. Karaciğer içinde portal venüllere ve oradan da sinüzoidlere boşalır. Bundan sonra santral vene ulaşan kan akımı, hepatik ven dallarına nihayetinde inferiyor vena cava'ya ulaşarak karaciğeri terk eder (77). Portal kan akımı tüm ince barsakların venöz drenajını sağlar. Böylece ince bağırsakta besin değeri zengin maddeleri ve beraberinde ilaçları ve zehirli maddeleri karaciğere taşır. Pankreatik drenajıda karaciğere girmeden önce sağlar. Hepatik arter karaciğere gelen kanın yaklaşık olarak % 25'ini sağlayan çölyak arterin bir koludur. Hepatik arter dallanarak interlobüler arterleri oluşturur. Kan klasik olarak karaciğer lobülünün çevresinden merkeze doğru akar (77).

Karaciğer vücudun en büyük lenf kaynaklarından birisidir ve total lenf hacminin yaklaşık % 15-20'sini oluşturur. Sinüzoidal endotelial hücrelerden "Disse mesafesi", portal sistemden ve hepatik ven çevresinden oluşan karaciğer lenfası yüzeysel ve derin lenf yolları ile lenf düğümlerine taşınır. Yüzeysel lenfa yollarının bir kısmı ligamentum falsiform içindedir. Bu lenfa diyafragmaı geçerek mediasten lenf düğümlerine ulaşır. Diğer bir kısmı ise göğüs içinde inferiyor vena cava'yla buradaki lenf düğümlerinde sonlanır. Derin lenfa yolları ise portal alanlardadır, bunlar hilus civarındaki lenf düğümlerine gelir. Buradan da sisterna şili yolu ile duktus torasikusa aktarılır (74). Karaciğer zengin sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir. Sinir lifleri torasik gangliyo, çölyak pleksus, vagus, safra yolu, portal ven ve hepatik arter pleksusunu oluşturan sağ frenik sinirden meydana gelir. Arterler daha çok sempatik lifler, safra yolları hem sempatik hem de parasempatik liflerle innerve olur. Miyelinize olmayan sempatik lifler hepatositlere dalcıklar gönderir (78).

2.5.1.1. Rat karaciğerin anatomisi

Ratların karaciğerleri; sol lateral - sol medial, sağ lateral - sağ medial ve kaudal loblardan oluşmaktadır. Karaciğer kapsülü, her lobu ayrı ayrı sarmakta olup loblar sadece porta hepatis düzeyinde birleşmektedirler. Kaudal lob, sol lateral lobun inferior yüzeyine bir periton yaprağı ile yapışmaktadır. Portal ven, hepatik arter ve safra kanalları, her lob için porta hepatis düzeyinde ve karaciğer parankiminin hemen dışında dallanmaktadır. Ratlarda, safra kesesi yoktur ve uzun bir safra kanalı, pankreas üzerinden duodenuma dökülür (79). Sol lob ve orta lob, tek lob şeklindedir ve orta lob round ligamanının yapıştığı derin bir çentiğe sahiptir. Sağ lob, 2 küçük alt loba ayrılır. Kaudal lob ise, parakaval ve spiegel loblarına ayrılır. Sağ - sol ve kaudal lob, 1 portal dala sahipken; orta lob 2 portal dala sahiptir. Sol lob ile sağ lobun bir kısmı, kaudal lob, bir büyük hepatik vene drene olurken, orta lob 3 hepatik vene drene olmaktadır (79). Rat karaciğeri ve insan karaciğerinin temel yapıları, benzerlik gösterir. Rat karaciğerinin lobları, insan karaciğerindeki şu segmentlere benzetilebilir (79):

- Sol lob: Segment 2
- Orta lob: Segment 3, 4, 5, 8
- Sağ lob: Segment 6,7



Şekil 5: Rat karaciğerin anatomisi

2.5.2. Karaciğerin gelişimi

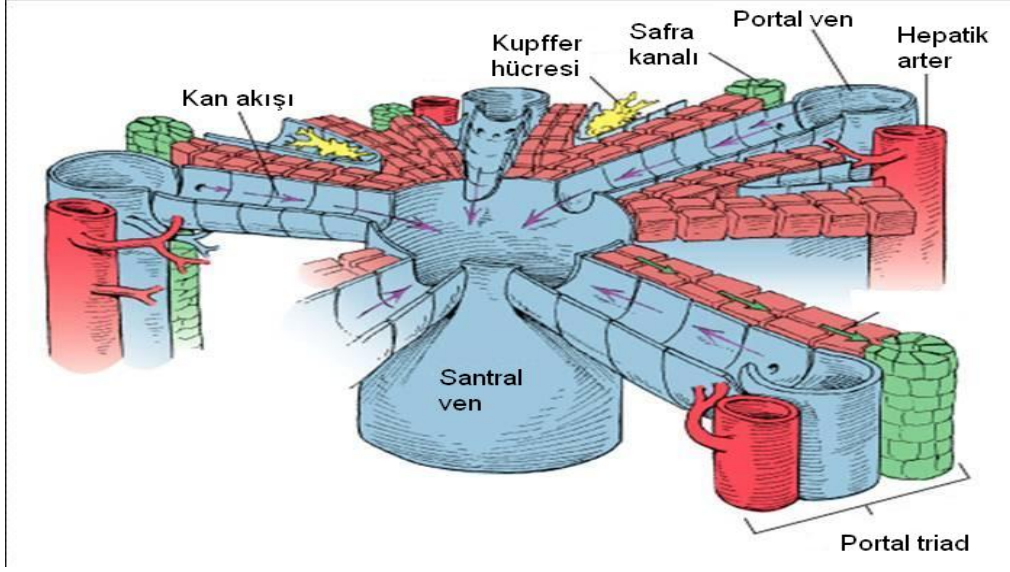
Karaciğer safra kesesi ve safra kanal sistemi, dördüncü haftada ön bağırsağın kaudal kısmından, ventral dışa doğru bir çıkıntı olarak gelişir. Karaciğer tomurcuğu ya da karaciğer divertikulumu, gelişen kalp ile orta bağırsak arasındaki splanik mezoderm kitlesine, septum transversum'a doğru uzanır. Septum transversum, diyaframın bir kısmını ve ventral mezenteriy yapar. Karaciğer divertikulumu, ventral mezenteriy yaprakları arasında büyürken iki kısma ayrılır (80,81). Divertikulum'un kranial yöndeki daha büyük parçası, karaciğer taslağıdır. Çoğalan endoderm hücreleri karaciğer hücre kordonları ağını ve safra sistemini intrahepatik kısmının epitel örtüsünü meydana getirir (81). Bu hepatik hücre kordonları, endotelle döşeli boşlukların çevresinde ağ oluşturarak karaciğer sinüzoidlerinin taslaklarını meydana getirirler (80). Hematopoetik hücreler, Kupffer hücreleri ve bağ dokusu hücreleri septum transversum mezoderminden köken alır (82). Karaciğer hızla büyür ve beşinci haftadan onuncu haftaya kadar, karın boşluğunun büyük bir kısmını doldurur. Oksijenden zengin kan miktarının, v.umbilikalisten karaciğere akması karaciğerin geliştiğini ve bölünmesini gösterir. Başlangıçta sağ ve sol lob, aynı büyüklüktedir ancak; sağ lob, kısa zamanda daha büyük olur (81). Altıncı haftada başlayan hematopoez, karaciğere parlak kırmızı bir renk verir; karaciğerin yedinci ve dokuzuncu haftalar arasındaki büyüklüğünden de bu hematopoetik aktivite sorumludur. Dokuzuncu haftaya kadar fetusun toplam ağırlığının % 10'unu karaciğer oluşturur (80).

Hematopoetik aktivite, gebeliğin son iki ayında yavaş yavaş azalır ve doğumda geride ancak birkaç hematopoetik hücre adası kalır. Artık asıl hematopoetik aktiviteyi kemik iliği yapmaya başlar (83). Artık karaciğer ağırlığı hücre ağırlığının %5'i kadardır (82). Onikinci haftada, karaciğer hücreleri safra yapmaya başlarlar (80). Karaciğer divertikulumunun küçük kaudal parçası, safra kesesini ve bunun sapı ise sistik kanalı oluşturur (81). Başlangıçta ekstra hepatik safra yolları epitel hücreleri ile tıkanmışken, bu hücrelerin dejenerasyonu ile vakuolizasyon oluşur ve kanallar açılır. Hepatik kanal ve sistik kanalı duodenuma bağlayan kordon, koledok kanalına dönüşür (80). Böylece üretilen safra bağırsağa akabilme imkanını bulmuş olur (82). Onüçüncü haftadan sonra safra kanalı yoluyla duodenuma giren safra, bağırsak içeriklerine (mekonyum) koyu yeşil bir renk verir (81). Duodenumun pozisyonunda meydana gelen değişiklikler

sonucu koledokun duodenuma giriş yeri başlangıçtaki anterior pozisyonundan posteriora doğru yer değiştirir ve sonuçta koledok duodenumun arkasından geçer (82).

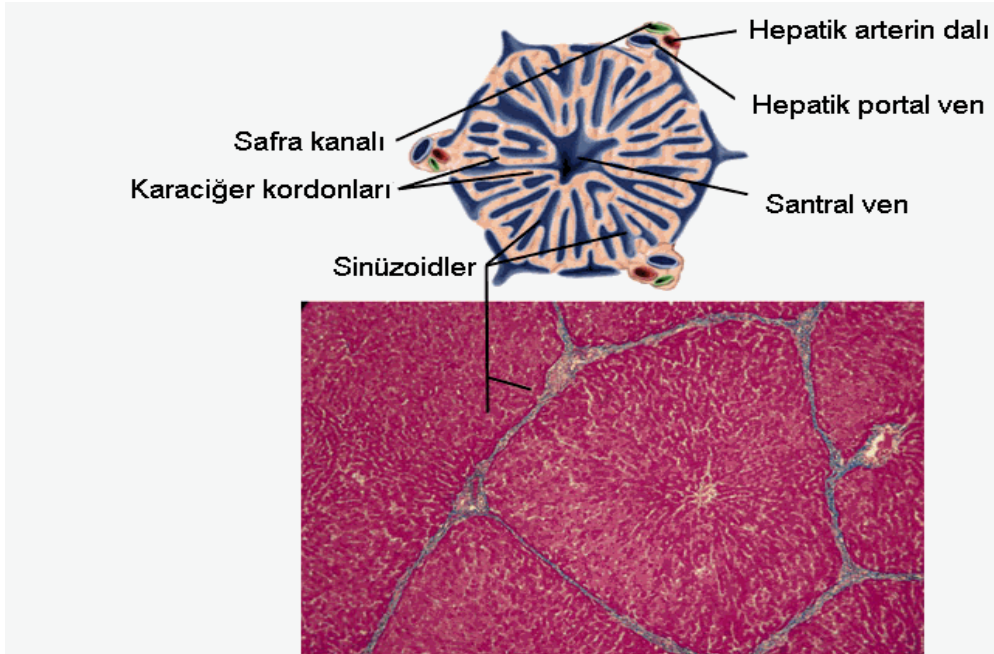
2.5.3. Karaciğerin kan dolaşımı

Karaciğer, alışılmışın dışında kendisine gelen kanı iki kaynaktan alır. Bunun %80'ini sindirim yolu, dalak ve pankreastan gelen kanı taşıyan portal venden alırken, %20'sini ise oksijenden zengin kanı sağlayan çölyak damarın bir dalı olan hepatik arterden alır (84,85). Portal ven ve hepatik arter organın hilumundan bir bağ dokusu kılıfıyla sarılı olarak organın içerisine birlikte girerler. Önce sağ ve sol loba giden, A.V. interlobarislere dallanırlar. Daha sonra gittikçe incelen dallar halinde lobüllerin kesiştikleri portal alanlarda, A.V. interlobularis adını alırlar. Lobüllerin sınırları boyunca dağıtıcı arteriyol ve venül adlarıyla da incelen dallar halinde lobülün sınırlarını dolaşırlar (86). Dağıtıcı damarlardan ayrılan hem arteriyel hem de venöz kan birbirine karışarak özelleşmiş bir kapiller türü olan sinüzoidlere akar (85). Sinüzoid içerisindeki kan karaciğer lobülünün ortasına yerleşen santral vene akar. Santral venler birleşerek sublobüler venleri, onlar da hepatik venleri oluştururlar. Hepatik venler bir araya gelerek vena kava inferior aracılığıyla sağ atriyuma dökülür (84,85). Santral ven her bir karaciğer lobülünün tam ortasında bulunur. Kendisine dökülen sinüzoidler ise, santral venden lobülün etrafına doğru ışınal bir biçimde düzenlenme gösterir. Lobülün içinde sinüzoidlere paralel olarak ve ışınal bir biçimde uzanan bir yada iki hücre kalınlığında hepatositlerin oluşturduğu plaklara karaciğer hücre kordonları denir (86). Kan karaciğer lobülünde çevreden merkeze doğru akar. Sonuç olarak oksijen ve metabolitler ile bağırsaklardan emilen bütün toksik olan ve olmayan maddeler önce lobülün çevresindeki hücrelere, daha sonra merkezindeki hücrelere ulaşır (84).



Şekil 6: Karaciğer lobülündeki kan akışı

2.5.4. Karaciğerin histolojisi



Şekil 7: Karaciğer lobülü

Karaciğer, dolaşım sistemi ile sindirim sistemi arasında alış verişi sağlayan bir geçiş bölgesidir. Vücuda sindirim sistemi ile giren sıvı, elektrolit ve gıda maddeleri karaciğer tarafından işlenerek hücreler ve dokuların kullanımına uygun hale getirilir. Bu maddelerin depolanıp gerektiğinde kana verilmesi esnasında oluşan metabolitler ile

açığa çıkan toksinlerin nötralizasyonu ve atılması aşamasında da kilit rol oynar. Bu görevleri yapabilmesi için sindirim sistemi ile dolaşım sisteminin birleşim noktasında bulunur (87). Karaciğer, vücudun deriden sonra en büyük organı ve en büyük bezidir. Ağırlığı yaklaşık 1500 gr'dır. Diyafragmanın altında abdominal boşlukta yerleşmiştir (88-90). Safra kanalları yoluyla salgısını duodenuma boşalttığından ekzokrin, sentezlediği maddeleri doğrudan kana verdiği için endokrin bir bez niteliğini taşır (91). Karaciğer diğer pek çok organ gibi parankima ve stromadan oluşur. Bir organın kendine özgü fonksiyonlarını yerine getiren hücre ve yapıların oluşturduğu organ içindeki küçük düzenlemelerin tümüne, parankima adı verilir. Bunun yanı sıra parankimayı oluşturan hücre ve diğer yapılara desteklik sağlayan ve çoğu kez organın çatı ve iskeletini oluşturan; kapsül ve trabekül gibi bağ dokusundan oluşan yapılar ve bu yapılar içerisinde organın içerisine girip dağılan damar ve sinirlerin oluşturduğu destek yapıların tümüne de stroma denir (86).

2.5.4.1. Stroma

Periton örtüsünün altında karaciğeri, fibröz bağ dokudan yapılmış olan Glisson kapsülü tamamen sarar (92). Hilus bölgesinde Glisson kapsülü içeriye doğru girer ve organı lobüllere ayırır. Dört lobdan oluşan karaciğeri lobüllere ayıran bağ dokusu insanlarda çok az geliştiğinden lobül sınırları kolayca seçilmez. Lobüllerin birbirleriyle birleştiği bölümlerde bağ dokusu artarak, enine kesitlerde üçgen biçiminde seçilen alanlar oluşturur. Arter, ven ve safra duktusu içeren bu bağ dokusu alanlara Portal aralık, Glisson üçgeni ya da Kiernan aralığı denir. İnsanda herbir karaciğer lobülünde 3-6 portal alan bulunur ve her bir portal alanda portal venin bir dalı olan venül, hepatik arterin dalı olan bir arteriyol, bir safra kanalı ve lenfatik damarlar bulunur (84). Portal alanda yerleşim gösteren bu üç önemli yapıya, 'Portal üçgen veya portal triat' adı verilir. Bu üçlü yapıdan venül, genellikle en büyük olanıdır, duvarı ince ve lümeni düzensizdir. Arter ise, venüle göre daha küçük, daha kalın duvarlı ve daha düzgün lümenlidir. Safra kanalı tek katlı kübik epitelyuma sahiptir (86,93). Safra yolları hepatositlerin arasındaki ince safra kanalikülleriyle başlar. Bunlar komşu hepatositler arasındaki oyuk benzeri girintilerden meydana gelen hücrelerarası küçük kanallar olup, en iyi elektron mikroskopuyla görülür. Kanaliküller her bir lobülün çevresine ulaştıklarında, basit kübik epitelle döşeli olan ve Hering kanalları olarak da bilinen küçük kanallara açılır. Bu kanallar portal alandaki büyük safra kanallarına boşalır.

Kanallar genişledikçe, lümeni döşeyen kübik epitel uzamaya başlar (93). Lobül içindeki bağ dokusunda yalnızca retiküler fibriller bulunur. Gümüşleme yöntemiyle karaciğer stromasındaki lobülleri çevreleyen ince retiküler fibriller gösterilebilir (86,94). Lobül içindeki bağ dokusunda yalnızca retiküler fibriller bulunur. Karaciğer hücreleri ile sinüzoid kan damarları arasında yer alan retiküler fibriller karaciğer parenkimasını taşıyıcı görev yapmaktadır (91).

2.5.4.2. Parankima

Karaciğer, parankim hücreleri olan hepatositlerden meydana gelir. Parankim, birbirleriyle bağlantılı ve bir-iki hücre kalınlığında olan ve bir binanın duvarlarını andıran tabakaların ağını içerir. Her bir tabakadaki hepatositler bu duvarın tuğlalarına ve karaciğer sinüzoidleri de duvardaki boşluklara benzetilebilir. Karaciğer parankiminin organizasyonu ile ilgili üç önemli karaciğer lobül modeli vardır (93).

2.5.4.2.1. Klasik karaciğer lobülü

Bu lobül yapısında; ortada santral ven, santral venden periferik doğru uzanan karaciğer hücre kordonları ve bu kordonların arasında yer alan sinüzoidlerden oluşur. Karaciğer hücre kordonlarını, santral ven çevresinde birbirleriyle anastomozlaşan karaciğer hücreleri oluşturur. Bu kordonlara aynı zamanda Remark kordonları da denir (85,94).

2.5.4.2.2. Portal lobül

Bu yapıda safra salgılanışı göz önüne alınmıştır. Üç klasik karaciğer lobülünün santral venlerinin birleştirilmesiyle portal lobülün sınırları çizilir (86,94). Burada portal triad merkezde yer alır ve etrafı saran hepatosit parankimasından safrayı toplamaktadır (85). Bu modele göre üç lobülde oluşan safra, ortada yer alan portal alandaki safra kanalına ortak olarak akmaktadır (86). Safra karaciğer hücrelerince sentezlenir ve birbirine komşu iki karaciğer hücresi arasındaki safra kanalikülleri olarak adlandırılan dar hücrelerarası boşluklara salınmaktadır (85). Kanaliküller 1-2 µm çapında tübüler boşluklardır. Bu alanlar sadece iki karaciğer hücresinin plazma zarlarıyla sınırlıdır ve içinde az miktarda mikrovillus bulunur. Safra kanalikülleri karaciğer lobülünün plakları boyunca anastomoz yapan karmaşık bir ağ oluştururlar (84). Rutin incelemelerde

seçmek çok güçtür. Gümüşleme ile ya da alkalen fosfataz reaksiyonu ile (kanalikül duvar membranı ATPase ile pozitif reaksiyon verir) seçilebilirler (94). Lobülün periferinde, safra kanaliküllerinin duvarını oluşturan karaciğer hücreleri, sitoplazması soluk boyanan, koyu nükleuslu, organelce fakir kübik hücrelere dönüşür. Bu hücreler belirgin bir bazal membrana oturmaktadırlar. Bu bölgeye Hering kanalları adı verilir. Hering kanalı da sonuçta portal alandaki interlobüler safra kanalına akar. Görüldüğü gibi safranın akışı kan akımının tersine merkezden çevreye doğrudur (84-86,94).

Safra kanallarının epitel yapısı kübik epitelden prizmatik epitele doğru değişik yapı gösterebilir ve belirgin bir bağ dokusu kılıfına sahiptir (84). Bu yapı elastik lifler ve bazen de düz kas hücreleri içerir (86). Ana interlobüler safra kanalı (portal alanlardaki interlobüler safra kanallarının birleşmesiyle oluşur) karaciğer hilusunda lobar safra kanalına açılır. Sağ ve sol lobar safra kanalları hilusta birleşerek duktus hepaticus kommissi oluşturur. Karaciğerden çıkan duktus hepaticus kommissi safra kesesinden gelen sistik kanalla birleşerek duktus koledokus aracılığı ile duodenuma boşalır (84,86). Bu kanalın epiteli tek katlı kübik epitelden prizmatik epitele doğru değişiklik gösterebilir. Epitel hücreleri oval bir çekirdek, iyi gelişmiş golgi kompleksi ve mitokondriye sahiptir. Sitoplazma mikropinositik veziküller, bazen de kolesterol kristalleri içerir. Epitel hücreleri belirgin bir bazal lamina üzerine oturmuşlardır ve apikal yüzlerinde bol miktarda mikrovillus bulunur (86).

2.5.4.2.3. Portal asinüs (Hepatik asinüs)

İki komşu klasik lobül içerisindeki aynı interlobüler venden kanlanan hücre grupları hepatic asinüs olarak adlandırılırlar. Karaciğer asinüsünde sınırlar karaciğer parankiminin portal venin uç dallarından ve hepatic arterden beslenmesiyle bağlantılı olarak belirlenmiştir (85,93). İki komşu klasik lobül içerisindeki dağıtıcı arteriyol ve venülden kanlanan hücre gruplarından oluşur. Komşu iki lobülün portal alanları ile santral venlerinin birleştirilmesiyle oluşan baklava dilimi şeklindeki bir modeldir (86). Karaciğer asinüsünde sınırlar, bir hepatic arterin son dalı ile belirlenmektedir. Hepatositler; arterden gelen kanın, venöz sinüzoidler boyunca akışı, oksijenlenmede ve beslenmede farklı içerik ve kanlanmaya göre periferik zon, santral zon ve ara zon olarak üç bölgeye ayrılırlar (85,94).

i. Periferik bölge (Zon I)

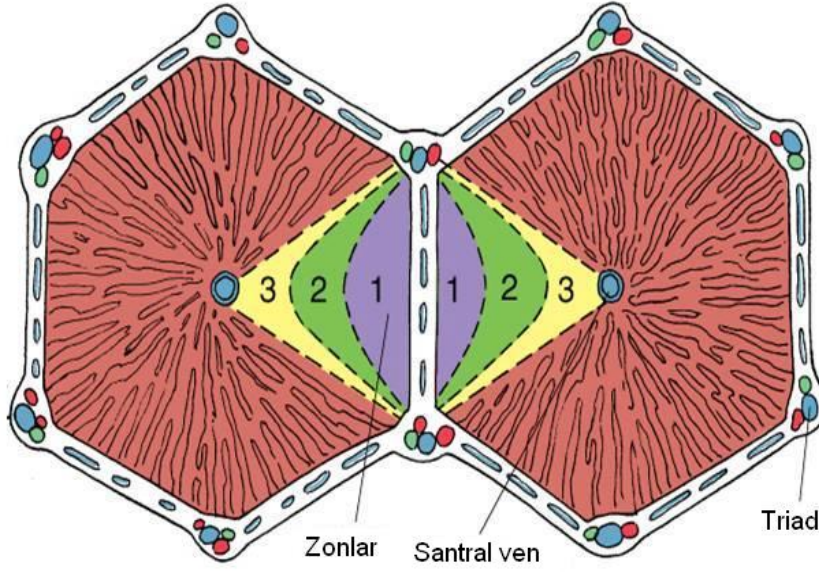
Portal venül ve hepatik arteriyol, lobülün çevresinden merkezine doğru ilerlediğinden, bu bölge kandaki oksijenin ve besin maddelerinin ilk alındığı yer olup, hepatositler sürekli aktivite gösterirler. Glikojenin depolanması ve plazma proteini üretiminin en fazla olduğu hücreler bu zondaki hücrelerdir (93). Kandaki zararlı maddelerden de ilk etkilenen bu hücrelerdir. Glikojen en çok bu hücrelerde depolanır, daha az olarak da iç zonlarda birikir. Açlık durumunda ilk önce çevredeki hücreler glikojeni boşaltmaktadırlar. Bu zonda glikojen tükenene kadar diğer zonlardaki hücrelerden glikojen verilmez (93). Bu zondaki hücrelerde granüllü endoplazmik retikulum ve bol kristal mitokondriler dikkati çekecek şekilde iyi gelişmişlerdir. Bu zondaki hücreler dolaşım bozukluklarında en geç ölen ve rejenerasyonun ilk izlendiği hücrelerdir (95).

ii. Ara bölge (Zon II)

Orta bölgedeki hücrelerdir. Oksijen ve besin maddeleri açısından ara bir durumdadır. Bu zonun sınırlarını kesin olarak ayırdetmek mümkün değildir (85).

iii. Santral bölge (Zon III)

Santral veni çevreleyen en içte kalan hücre gruplarından oluşur. Periferik zondaki hücrelere göre daha az aktiftirler. Organelleri daha az gelişmiştir. Özellikle düz endoplazmik retikulumdan zengindir (86,93). Bu zondaki hücreler perfüzyon azaldığı zaman iskemik nekroza uğrayan ve patolojik ve fizyolojik yağ birikiminin ilk görülmeye başlandığı yerdir (95). Santral bölge ilaç metabolize eden enzimleri en yüksek yoğunlukta içerir, viral, toksik ve anoksik karaciğer hasarına en çok maruz kalan bölgedir (86).



Şekil 8: Karaciğer lobülündeki periferik bölgeler

2.5.5. Karaciğerin yapı elemanları

2.5.5.1. Hepatositler: Karaciğer parankim hücresi olan hepatositler, çeşitli işlevlerinden dolayı çok farklı özellikler gösterir (96). Organellerin sitoplazmadaki dağılımı da hücrenin lobül içindeki yerine ve işlevine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Hepatositler çapları 20-30 mikron olan geniş poligonal hücrelerdir. Karaciğerdeki hücrelerin yaklaşık %80 ini hepatositler oluştururlar. Hücrelerin merkezinde 1 ya da 2 adet oval, ökromatik ve çoğunlukla poliploid kromatin içeren nükleus bulunur (96). Nükleuslar içerisinde iki ya da daha fazla nükleolus belirgin olarak gözlenebilir. Hepatosit bol miktarda endoplazmik retikulumuna sahiptir. Kaba endoplazmik retikulumu sitoplazma içine saçılmış kümeler oluşturur, bunlar bazofilik cisimler olarak adlandırılır. Düz ve granüllü endoplazmik retikulumların vezikül ve tübüleri Golgi kompleksi ile devamlılık gösterir. Sitozolde bol miktarda serbest ribozom bulunur. Glikojen içeriği sıklıkla düz yüzlü endoplazmik retikuluma ve Golgi kompleksi'ne bağlı olarak bulunur (96). Lizozomlar çeşitli boyutlarda ve bol miktarda bulunur. Bunlardan bazıları lipofuksin ve lamelli proteinler içerir, genellikle kanaliküler yüze yakın bulunurlar. Her bir hepatosit temel işlevi toksik H_2O_2 'nin yıkımı olan 200-300 adet peroksizom içerir. Mitokondriler her hücrede ortalama 100 adet ve sitoplazma içinde dağınık halde bulunur. Hepatositlerin içerdiği mitokondri sayısı bazen 2000'e kadar çıkabilir. Mitokondriler Hemotoksilen Eozin (HE) kesitlerde eozinofil boyanan alanlar

şeklinde gözlenir (96). Hepatositler üç önemli yüze sahiptir. Bunlar; sinüzoidal, kanaliküler ve intersellüler yüzlerdir:

2.5.5.1.1. Sinüzoidal yüz: Disse aralığıyla hepatositlerin sinüzoidlerden ayrıldığı yüzüdür, hepatositlerin bu aralığa bakan kısımları kısa ve düzensiz mikrovilluslar içerir ve böylece hepatositlerin bu yüzleri 6 kat genişletilerek, sekresyon ve absorpsiyon için geniş bir yüzey alanı oluşmuş olur. Bu yüz bir hepatositin toplam yüzünün % 70'ini oluşturur ve bu yüz ile sinüzoidler ve hepatositler arasındaki madde alış verişi gerçekleşir (97).

2.5.5.1.2. Kanaliküler yüz: Kanaliküler yüz vasıtasıyla hepatositlerde yapılan safra kanaliküllere boşaltılır, bu yüz toplam hepatosit yüzünün % 15'ini oluşturur. Hepatosit sitoplazmasının bu yüze yakın sitoplazma kısımları aktin filamantlerinden zengindir. Bu filamentler muhtemelen kanalikülün çapını artırıp safra akış hızını artırmaktadır. Kanaliküler lümenin etrafındaki hücre zarı ise alkalın fosfataz, adenozin trifosfataz enzimlerinden zengindir (97).

2.5.5.1.3. İntersellüler yüz: Bu yüz iki komşu hepatositin birbirine bakan yüzleridir. Hepatositlerin sitoplazması genelde asidofil olmakla birlikte; HE ile boyanan parafin kesitlerde, sitoplazmada granüllü endoplazmik retikulum ve serbest ribozomlardan kaynaklanan bazofil boyanan alanlar gözlenir. Bu alanlar ergasitoplazma olarak adlandırılır. Düz yüzlü endoplazmik retikulum özellikle periportal hepatositlerde bol miktarda bulunur. Bu organelin sisternalarında detoksifikasyon işlemi gerçekleşir. Bazı ilaç ve toksinlere maruz kalma, hepatositlerin düz yüzlü endoplazmik retikulum içeriğinin artmasına neden olur. Ayrıca hepatositler glikojen içeriği bakımından zengindir ve bu içerik elektron mikroskobuyla rozetler şeklinde gözlenir (98).

2.5.5.2. Sinüzoidler: Hepatosit kordonları arasında yerleşmiş olan hepatik sinüzoidler, ince ve kesintili bir endotel ile örtülüdür. Bu kesintili sinüzoidal endotelin altında yer alan bazal membran da kesintilidir. Hepatik sinüzoidlerin duvarında bir çeşit makrofaj olan Kupffer hücreleri bulunur. Sinüzoidler, portal ven ve hepatik arterin terminal

dallarından kanlanırlar. Kan içeriği hepatositlerde modifiye edildikten sonra bu kanı terminal hepatik venüllere boşaltırlar. Sinüzoidler kapillerlerden daha geniştir ve daha düzensiz bir yapıya sahiptir (97). Sinüzoidlerde yer alan hücreler aşağıda özetlenmiştir:

2.5.5.2.1. Endotelyal hücreler: Sinüzoid duvarını döşeyen yassı epitel (endotel) hücreleridir. Pinositoz aktivitelerinden dolayı vital boyalarla boyanabilirler. Bu aktiviteden dolayı elektron mikroskobunda hem adluminal hem de abluminal yüzeylerde pinositotik veziküller gözlenir. Hücreler arasında sitoplazmik açıklıklar bulunmakla birlikte elektron mikroskobunda bazal lamina içeriğinin miktar açısından farklılık gösterdiği saptanmıştır. Örneğin bazı hücrelerde kesintili sinüzoidal epitel hiç bazal lamina içermez. Özetle bazı hücreler tamamen birbirinden ayrı bulunabildiği gibi bazı hücreler de sitoplazmik delikler yardımıyla başka endotel hücrelerine tutunmuş halde bulunabilir (99).

2.5.5.2.2. Kupffer hücresi: Bu hücreler Kupffer tarafından 1898'de altın impregnasyon metoduyla boyanarak tanımlanmıştır. Mononükleer fagositik sistemin bir üyesi olan Kupffer hücreleri hepatik sinüzoidlerin duvarına tutunmuş ve lümene doğru sarkmış şekilde bulunurlar. Bu hücreler sıklıkla yıkılmış eritrositleri içerirler ve demir pigmentlerini depolarlar. Fagosite ettikleri materyali ise kana verirler. Lityum, Karmin ya da Tripa Blue gibi vital boyalarla iyi boyanırlar. Aynı zamanda karbon ve toryumdioksit partiküllerini de fagosite ettikleri için bu maddelerle de gösterilebilirler. Sinüzoid endoteline bağlanmak için herhangi bir bağlantı kompleksi oluşturmazlar. Düzensiz hücre yüzeyleri ile sinüzoid lümeninde bulunan kan ile temas halindedirler. İnce bir glikokaliksine sahip oldukları belirlenmiştir. Hücre membranları sitoplazmik invaginasyonlar gösterir (97). Vücutta yer alan en sabit makrofaj grubudur. Genelde, büyük ve daha yüksek aktiviteye sahip olanlar lobül periferinde portal sahalara yakın yerleşim gösterirken küçük olanları santral ven'e yakın lokalize olur (100). Temel olarak A vitamini, yağ depolanması ve hücreler arası ilişkilerde rol oynar. Kupffer hücresi, uzantıları aracılığı ile sinüzoid içerisinde bulunan tüm hücreler (pit hücreleri, endotel hücreleri) ve endotelde bulunan fenestrasyonlar yolu ile hepatosit ve yağ depolayan hücreler ile temas eden membranlara sahiptir. Kupffer hücreleri ve sinüzoid endotelial hücreler Fc reseptörlerine sahiptir ve immun komplekslerin temizlenmesinde rol oynarlar. Prostoglandinle, interlökinler, tümör nekrosis factor gibi sitokinler

salgılar. Endotoksinlerden olan LPS'lerin temizlenmesi, anafilotoksin olan C5a'ya etkisi ile prostaglandin ve tromboksan salgılanması, atrial natriüretik peptidin fagositik aktivitesinin artırılması, tümör hücrelerinin fagositozu gibi etkilere sahiptir (100,101).

2.5.5.3. Perisinüzoidal Aralık (Disse Aralığı): Karaciğerde tanımlanan yapılardan bir diğeri de perisinüzoidal aralıktır (Disse aralığı). Bu yapı ancak elektron mikroskopunda gözlemlenebilir ve sinüzoidlerdeki kan ile karaciğer hücreleri arasında materyal değişim yeridir. Bu değişimin etkinliği önemli ölçüde hepatositlerin bu aralığa bakan yüzlerinde bulunan mikrovillüslara bağlıdır. Bu bölgede miyelinsiz aksonlar bulunur. Ayrıca yine bu bölgede kollagen ve retiküler fibrillerin olduğu bildirilmiştir. Bu boşluk ayrıca lenf dolaşımı açısından da önemlidir. Perisinüzoidal boşlukta kalan plazma, periportal bağ dokusu ile klasik lobülü en dıştan çevreleyen hepatosit dizisi arasında kalan ve ancak elektron mikroskopuyla görülebilen Mall aralığına boşalır (102). Perisinüzoidal aralıkta yer alan hücreler aşağıda özetlenmiştir:

i. Hepatik stellat hücre (Karaciğer yıldız hücreleri): Subendotelyal bölgede hepatositlerin üzerinde yer alan yıldızimsı uzantıları olan mezenkimal kökenli bir hücredir. Tüm karaciğer hücrelerin %15'ini oluştururlar (103). Disse aralığında yer alır ve normal karaciğerde vitamin A'nın esas depo yeridir. Kronik karaciğer hasarını takiben proliferer olurlar (104). Bu hücreler "A vitamini depolayan hücre, liposit, İTO hücreleri" olarak da bilinir. Fonksiyonları arasında; ekstrasellüler matriks (ESM) komponentlerinin sentezi, bunların yıkımında rol alan Matriks Metallo Proteinaz'ların ve inhibitörlerinin sentezi, ESM'in yapılanması, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin sentezi, sinüzoid lümenin kontraksiyon ve dilatasyonu ile kan akımı ve portal basıncın düzenlenmesi, karaciğer rejenerasyonu ve yara iyileşme cevabında fibröz matriksin oluşması bulunur (105). Stellat hücreler herhangi bir uyarı ile aktive olmadan önce (sessiz formu), sitoplazmik yağ damlacıkları, retinoid depoları içeren uzun sitoplazmik çıkıntıları ile sinüzoidleri saran, bazal membran tipi matriks sentezi yapan hücrelerdir (103,106). Aktive olduğunda ise kontraktile, proliferasyon, fibröz matriks üretimi, normal matriks yıkımı, diğer hücrelerin kemotaksisi gibi özellikler kazanan myofibroblastlara dönüşür. Sitoplazmik uzantılarını, vitamin A ve yağ depolayıcı özelliğini kaybederler (103).

ii. Pit hücreleri: Perisinüzoidal aralıkta bulunan bu hücreler bu bölgedeki endotel hücrelerine tutunurlar. Kısa psödopodlar ve sitoplazmik granüller taşıyan bu hücrelerin natural killer hücreleri olabilecekleri düşünülmektedir. Taşıdıkları bu sitoplazmik granüller açısından gastrointestinal epitelin enteroendokrin hücrelerine benzemektedirler. Fare ve sıçanlarda tanımlanan bu hücrelerin insan karaciğerinde bulunup bulunmadığı da henüz bilinmemektedir (107).

2.5.5.4. Safra yolları: Safra yollarının en küçük dalı hepatositlerin özelleşmiş yan yüzleri arasında kalan ve safra salgısını içine boşalttıkları safra kanalikülüdür. Kanalikül duvarını hepatositler oluşturur ve kanalikül içine hepatositlerden düzensiz mikrovilluslar uzanır. Bu kanalcıklarla safra, lobülün periferindeki küçük, terminal safra kanallarına (Hering kanalı) akar ve bu kanallar da portal alanda bulunan interlobüler safra kanallarına boşalır. Portal alanlardaki safra kanalları sağ ve sol lob içinde lobar safra kanallarını oluştururlar, bu lobar kanallar da hilusta birleşerek ductus hepaticus communis'i oluşturur. Ductus hepaticus communis ve ductus cysticus birleşerek ductus choledocus'u oluştururlar. Ductus choledocus da safrayı duodenuma götürür. Bu kanal duodenumun ampulla bölgesine açılır. Bu bölgede duodenumun muskularis eksternasının kalınlaşarak oluşturduğu bir yapı olan Oddi sfinkteri bulunur ve bu yapı Ductus choledocus ve pankreatik kanalı çevreleyerek safranın ve pankreatik sıvının duodenuma akmasında iş görür (108).

2.5.5.5. Lenf Boşlukları: Karaciğer vücutta üretilen total lenf miktarının yaklaşık 1/4'ünü üretir. Hepatik lenf, içerdiği yüksek orandaki albumin ve globulin gibi plazma proteinleri açısından vücuttaki diğer lenf sıvılarından farklıdır. Lenf damarları histolojik olarak gözlenmez. Lenf sıvısının Disse aralığından lobülün periferine iletiildiği düşünülmektedir (109).

2.5.5.6. Ekstrasellüler matriks (ESM): Sinüzoidleri döşeyen endotel ile hepatosit hücrelerinin arasını dolduran, portal alan ve santral ven çevresinde bulunan jelatin yapısında bir destek dokusudur (110). Sinüzoidlerin çevresindeki ESM, kan akımı ve parankim arasındaki öncül bölgedir. Bu nedenle ESM'de oluşan değişiklikler karaciğerin yapı ve fonksiyonlarını önemli ölçüde etkiler (111). Sinüzoidlerle ilişkisi

olan tüm hücreler matriksin yapımına katkıda bulunurlar. Karaciğerdeki her hücre, hücre dışı matriks üretebilse de stellat hücre, sinüzoid endotelial hücreler ve safra kanalikülü epitel hücreleri matriksin öncül hücreleri olarak tanımlanmıştır. Fakat en çok stellat hücreler matriks sentezlerler. Mekanik olarak destek dışında ESM hücrel biyolojik fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunur. Hücre proliferasyonu, migrasyonu, farklılaşması, madde transportu, çeşitli mediyatörlerin depolanması, özelleşmiş hepatoselüler fonksiyonların örneğin gen ekspresyonu ve sinüsoidlerin fenestrasyonlarının oluşmasını ESM sinyalleri düzenler. Karaciğer dejenerasyonunda ESM önemli rol oynar (112,113). Ekstrasellüler matriks yapımı ve yıkımı denge halindedir. Matriks metalloproteinazlar matriks yıkımından sorumludur. Dokuda bulunan matriks metalloproteinaz inhibitörleri ise oluşan matriksin yıkımının engellenmesini sağlarlar. Matriks metalloproteinazlar ve matriks metalloproteinazların doku inhibitörü, matriksin yapım ve yıkımını sürekli denge halinde tutarlar.

Matriks metalloproteinazlar;

1. İnterstisyel kollajenazlar
2. Jelatinazlar
3. Stromelizin
4. Membran tipi
5. Metalloelastaz olmak üzere subtiplere ayrılır (114).

Ekstrasellüler matriks; kollajenler, glikokonjugatlar (glikoproteinler, proteoglikanlar) ve glikozaminoglikan (hyalüronat) gibi makromoleküllerden oluşur.

2.5.6. Karaciğerin yenilenmesi (Rejenerasyon)

Karaciğer olağanüstü bir yenilenme yeteneğine sahiptir. Karaciğer dokusunun cerrahi yolla çıkarılmasından ya da hepatotoksik maddelerin (CCl₄, kloroform) verilmesinden kısa bir zaman sonra organ normal ağırlığını yeniden kazanır (84). Sıçanlarda karaciğerin %75'i çıkarılırsa bir ay içinde kaybedilen dokunun yerine konduğu görülür. İnsanlarda bu özellik biraz daha sınırlıdır (86). Rejenerasyon geride kalan hepatositlerin mitozu ve büyümeleri ile sağlanır. Rejenere olan karaciğerde parankimal hücrelerin normalden büyük olduğu ve binükleer hücrelerin çoğaldığı görülür. Hepatositlerde meydana gelen mitoz kanda dolaşan şalon (Chalon) denen mitoz inhibitörü maddelerle

kontrol edilir. Doku hasarında yada karaciğerin bir parçasının çıkarılmasıyla kandaki şalon miktarı düşer, mitoz baskısı kalktığından hızlı bir mitoz görülür. Rejenerasyon ilerledikçe, yapılan şalon miktarı artar, mitoz giderek azalır (94). Sürekli ve tekrarlanan karaciğer hasarlarında karaciğer hücre rejenerasyonu ile birlikte bağ dokusu artımı da hızlandığından, giderek karaciğer bağ dokusu artar ve siroz denen patolojik bir durum ortaya çıkar (95).

2.5.7. Karaciğerin fonksiyonları

Karaciğerin organizmada üstlendiği fonksiyonları ve bunların organizma için ne kadar vazgeçilmez işlevler olduğunun anlaşılabilmesi için, kanlanmasına ve genel dolaşım içerisinde yerleştiği stratejik konuma bakmak yeterlidir. Özofagusun abdominal parçasından itibaren, mide duodenum-jejenum-ileum, kalın bağırsakların tümü ve hatta dalak ve pankreasın tüm venöz kanı, içindikilerle beraber kalbe dönmeden önce işlenmek üzere karaciğerden geçmek zorundadır. Bu durum karaciğeri, organizmada aralıksız olarak sürdürülen metabolik faaliyetlerin merkezi ve can damarı konumuna getirmektedir (86).

Karaciğerin temel görevleri:

- Kanın depolanması ve filtrasyonu ile ilgili vasküler işlevi,
- Metabolik sistemin büyük bölümü ile ilgili olarak metabolik işlevleri,
- Safra kanalları ile gastrointestinal kanala akan safranın oluşumu ile ilgili salgılama fonksiyonudur (115).

2.5.7.1. Karaciğerin depo fonksiyonu

Karaciğer genişleyebilen bir organ olduğu için, kendi kan damarlarında büyük miktarlarda kan depolayabilir. Hepatik venlerdeki ve hepatik sinüslerdeki kan ile birlikte karaciğer normal volümü 450 ml yani yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin %10'u kadardır. Sağ atriyumda basınç yükseldiği zaman karaciğerde de basınç artar ve karaciğer genişleyerek 0,5 ile 1 lt ekstra kan hepatik venler ve sinüslerde depo edilir. Bu özellikle periferik konjesyonlu kalp yetersizliğinde meydana gelir.

Böylece; karaciğer kan hacmi azaldığında ekstra kan sağlama yeteneği olan ve kan hacmi aşırı şekilde arttığında ise kan deposu olarak görev yapabilen venöz bir organdır (115).

2.5.7.2. Karaciğerin metabolik fonksiyonu:

i. Karbonhidrat metabolizması

Karaciğer özellikle kanda normal glikoz konsantrasyonunun devamı bakımından önemlidir. Glikoz, fruktoz, galaktozu glikojene çevirerek depo eder (glikojenezis). Gıda alınmadığı hallerde (ya da kan şekeri düştüğünde, hipoglisemide), karaciğer glikojeni parçalayarak enerji gereksinimini karşılamak üzere kan glikozunun normal kalmasını sağlar (glikojenolizis). Hepatosit, lipidlerin gliserol parçalarından ve aminoasitleri glikoneogenezis denilen karmaşık bir enzimatik yolla glikoz haline dönüştürür (Şiddetli egzersizlerde kaslar için glikoza gereksinim olur) (86).

ii. Protein Metabolizması

Karaciğer karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki fonksiyonlarının çoğunu yapmasa bile vücut canlı kalmaya devam edebilir. Öte yandan vücut karaciğerin protein metabolizmasındaki işlevlerinden vazgeçemez (115). Karaciğerin protein metabolizmasındaki fonksiyonları şöyle sıralanabilir:

Yeni amino asitlerin yapımı,

Üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması,

Plazma proteinlerinin oluşumu,

Vücuttaki metabolik olaylar için önemli amino asitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleri,

Esansiyel olmayan aminoasitlerin sentezi (86).

Albumin ve globülin gibi plazma proteinlerinin sentezi,

Gama globulinlerin bir bölümü dışında hemen bütün plazma proteinleri, karaciğer hücrelerinde yapılırlar. Bu plazma proteinlerin % 90'ıdır. Geri kalan gamaglobulinler antikorlardır ve başlıca lenfatik dokudaki plazma hücrelerinde yapılırlar (115).

iii. Yağ Metabolizması

Karaciğerin lipit metabolizması ile ilgili fonksiyonları şöyle özetlenebilir:

Diğer vücut fonksiyonları için enerji sağlayacak yağ asitlerinin büyük bir hızla oksidasyonu,

Lipoproteinlerin sentezi,

Kolesterol ve fosfolipit sentezi,

Karbonhidrat ve proteinlerin lipitlere dönüştürülmesi,

İnce bağırsaklarda yağların emilmesinde rolü olan safra tuzları karaciğerde yapılır (86,115).

2.5.7.3. Karaciğerin diğer metabolik fonksiyonları:

2.5.7.3.1. Vitaminlerin depo edilmesi

Karaciğerin iyi bir vitamin kaynağı olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Özellikle A vitamini başta olmak üzere, D ve B₁₂ vitaminleri de depolanır. Karaciğerde depolanan A vitamini on ay, D vitamini üç-dört ay, B₁₂ vitamini ise en az bir yıllık ihtiyacı karşılayabilir (115).

2.5.7.3.2. İlaçların, hormonların ve diğer zararlı maddelerin karaciğer tarafından detoksifiye edilip atılması

Karaciğerdeki aktif kimyasal ortamın çeşitli ilaçları zehirsizleştirerek safra ile vücuttan uzaklaştırdığı iyi bilinmektedir. Aynı şekilde iç salgı bezlerinden salgılanan östrojen, kortizol, aldosteron gibi tüm steroid hormonlar ve tiroksin de karaciğer tarafından ya kimyasal olarak değiştirilir ya da dışarı atılır. Böylece karaciğer harabiyetinde, çok defa bu hormonlardan birinin ya da daha fazlasının vücut sıvılarında birikmesi, hormonal sistemin aşırı faaliyetine yol açar (115).

2.5.7.3.3. Kan pıhtılaşması ile karaciğerin ilişkisi

Kanda koagülasyon işleminde kullanılan maddelerin çoğu karaciğerde yapılır. Bu maddeler fibrinojen, protrombin, globulin, faktör V, faktör VII, faktör IX ve faktör

X'dur. K vitamini yokluğunda bu maddelerin konsantrasyonu çok düştüğünden pıhtılaşma hemen hemen tamamen ortadan kalkar (86,116).

2.5.7.3.4. Demir depo edilmesi

Vücutta kandaki hemoglobinde bulunan demir dışında, demirin büyük kısmı normalde karaciğerde ferritin şeklinde depolanır. Karaciğer hücrelerinde, demirle az ya da çok miktarlarda birleşebilen bir protein olan apoferritin bol miktarda bulunur. Böylece vücut sıvılarında demir miktarı arttığı zaman, apoferritinle birleşerek ferritini oluşturur ve gerektiğinde başka bir yerde kullanılmak üzere saklanır. Dolaşımdaki vücut sıvılarında demir düşük bir düzeye indiğinde ferritin demiri serbestlenir. Böylece, karaciğerdeki apoferritin-ferritin sistemi bir demir deposu görevi yapar (115).

2.5.7.3.5. Safranın sentezlenip salgılanması

Karaciğerin önemli fonksiyonlarından biri de; günde 500 – 1000 ml safra salgılamaktır. Safranın iki önemli işlevi vardır. Bunlardan birincisi, yağların sindiriminde ve emiliminde önemli bir rol oynar. İkinci işlevi ise kandan önemli yıkım ürünlerinin atılmasında rol oynamaktadır. Bunlar arasında özellikle, hemoglobin parçalama ürünü olan bilirubin ve karaciğer hücrelerinde sentezlenen kolesterol yer alır (117). Safra su ve elektrolitlere ek olarak safra tuzları, safra pigmentleri kolesterol, inorganik tuzlar, yağ asitleri, bilirubin, lesitin ve birkaç esansiyel komponent de içerir. Safranın bileşiminde en fazla miktarda bulunan madde safra tuzlarıdır (115).

Safra asitleri ve tuzları

Safra asitinin insanda bulunan dört yapısı vardır. Bunlar kolit asit, kenodeoksikolik asit, deoksikolik asit ve litokolik asittir. Kolit asit ve kenodeoksikolik asit karaciğerde kolesterolden sentezlenen primer safra asitleridir. Bunlar glisin ya da taurin aminoasitleri ile konjuge olmuş sodyum tuzları formunda safraya salgılanırlar. Primer safra asitleri bağırsak lümeninde bakteriler tarafından dehidroksile edilerek deoksikolik asit ve litokolik asit denilen sekonder safra asitlerine dönüştürülürler (86,117). Deoksikolik asit geri emilip enterohepatik dolaşıma girer, karaciğere gelir ve tekrar salgılanır. Litokolik asitin çoğu dışkıyla atılır. Safra tuzları bağırsak kanalında iki

önemli etkiye yol açarlar. İlki besindeki yağ partikülleri üzerinde deterjan etkileri vardır. Bu etki ile partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak yağ partiküllerinin küçük parçalara ayrılmasına imkan sağlayan karıştırmayı sağlar. Buna safra tuzlarının emülsifiye edici veya deterjan fonksiyonu denir. İkinci olarak, safra tuzları yağ asitlerinin, monogliseridlerin, kolesterol ve diğer lipidlerin barsak kanalından emilimine yardım ederler. Bunu lipidlerle kompleks oluşturarak yaparlar. Oluşan komplekslere miçel adı verilir. Miçeller safra tuzlarının elektriksel yükleri nedeniyle ileri derecede çözünür maddelerdir. Lipidler bu yapı içinde mukozadan geçebilir özellik kazanırlar ve daha sonra absorbe olurlar. Bağırsakta safra tuzları olmadığında, lipidlerin % 40'ı feçesle kaybedilir ve kişide buna bağlı olarak metabolik yetmezlik gelişir (115). Bu durumda yağda eriyen vitaminlerin ciddi malabsorbsiyonu da gelişir. Terminal ileum rezeksiyonu veya ince bağırsağın bu bölümdeki bir hastalık nedeniyle safra tuzlarının geri emilimi engellendiğinde, dışkıda yağ yine artar, çünkü enterohepatik dolaşımın engellendiği bu koşullarda karaciğer, safra tuzu yapım hızını, karşılamaya yetecek derecede arttıramaz (117).

Bilirubin oluşumu

Bilirubin: Hem (demir) metabolizmasının son ürünü olup karaciğer ve dalakta yıkılan yaşlı kırmızı kan hücrelerinden kaynaklanmaktadır (90). Hemoglobini oluşturan hem ve globulin yapısı ayrılır. Globulin genel protein havuzuna dahil olurken hem'den demirin ayrılmasıyla bilirubin oluşur. Daha sonra ayrılan bu demir tekrar kullanılır. Bilirubin yaklaşık % 80'i mononükleer fagositik sistemde hem'in yıkılmasıyla oluşurken, geri kalan kısmı da olgunlaşmamış kırmızı kan hücrelerinden miyoglobulin ve sitokromlar gibi kimyasal olarak hemoglobinle ilişkili bileşiklerden kaynaklanır (86).

İndirek bilirubin: Bilirubin lipofiliktir ve salınmadan önce hepatik enzimlerle konjuge hale gelmelidir. Serbest bilirubin plazmada proteine, başlıca albumine bağlı olarak taşınır. Bilirubin plazmada proteine bağlanması onun dokularca tutulmasına engel olur. İndirek bilirubin olasılıkla karaciğer hücrelerinin membranlarındaki reseptöre bağlandıktan sonra hücre içine alınır. Hücre içi proteinlere, özellikle ligantine bağlanır. Ligantin bilirubini glukuronil transferaz ile konjuge edilerek bilirubin diglukuronit'e çevrildiği endoplazmik retikulumla taşır. Daha ileri aşamada enerji gerektiren bir işlemle

bilirubin glukuronit (konjuge = direkt = suda çözünebilen bilirubin) safra kanaliküllerine salınır. Direkt bilirubin polardır bu nedenle ince bağırsaktan emilemez. Kolonda bakterilerce indirgenerek ürobilinojen denen renksiz bileşiğe dönüşür. Ürobilinojenin çoğu bağırsak bakterileri tarafından okside edilerek sterkobilin'e dönüştürülür. Dışkının rengini veren madde sterkobilindir. Ürobilinojenin çok az bir kısmı kolon mukozasından emilerek portal dolaşıma aktarılır ve böbreğe gelir. Burada sarı renkli ürobiline çevrilerek atılır ve idrarın rengini bu madde verir. Bilirubin, serumdaki düzeyi 35-40 µmol/l'den fazla olduğu zaman deri ve skleranın rengini bozan sarı bir pigmenttir. Bu halde idrar çay gibi koyu renklidir (bilirubinüri), İndirekt bilirubin suda erimediğinden idrara da geçemez. (85,86,115,117).

Safra taşları

Kolelitiazis, (safra taşı) oluşması, sık rastlanan bir durumdur (117). Safra taşı, böbrek taşlarının aksine kalsiyum içermez (sadece % 10'u radyopak olan kalsiyum içerir). Safra taşlarının ana bileşeni kolesteroldür (86). Safra taşlarının oluşumunda üç etmen sorumlu tutulabilir. Bunlardan biri safra stazıdır; bu durumda safra taşları, safra yollarında akan safradan çok, kesede biriken safrada oluşur. İkincisi, safranin kolesterolle aşırı doymasıdır. Kolesterol safra içinde çözünmeyerek, safra tuzları ve lesitinin sadece belirli derişimlerinde, çözeltide miçeller içinde bulunur (117). Safra taşları safra akımını bloke edebilir ve safra kanalikülleri çevresindeki sıkı bağlantıların parçalanmasıyla sarılığa neden olabilir (86,117).

2.5.8. Karaciğerdeki bazı patolojik durumlar

2.5.8.1. Karaciğer fibrozisi

Fibrozis, parankimal organlarda bağ dokusunun aşırı birikimini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Karaciğerin fibrozisi ise, karaciğer de hasar oluşturan tekrarlayıcı veya kronik uyarılara sekonder gelişen, bağ dokusunun progresif birikimiyle sonuçlanan yara iyileşmesi benzeri karmaşık ve dinamik bir süreçtir (105,118). Karaciğer hasarına yol açan bütün etkenler karaciğerde inflamasyon ve nekrozla birlikte fibrozise yol açarlar. Akut olaylarda geri dönüşümlü olan fibrozis, kronik zedelenme sürecinde rejenerasyon nodülleri ve fibröz bantların oluşumu ile portal hipertansiyon ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun komplikasyonları ile

seyreden siroza kadar ilerler. Karaciğer fibrozisine yol açan etkenler arasında; viral hepatitler, (B, C, D) metabolik nedenler, (hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, galaktozemi, tirozinemi, Tip IV glikojen depo hastalığı) hepatik venöz obstrüksiyonu, toksinler, ilaçlar, (alkol, amiodaron, metotreksat vs.) primer biliyer, siroz, nonalkolik steatohepatit, otoimmün hepatit, helmintler, (şistozomiazis) ve kriptojenik sirozlar sayılabilir (119). Karaciğer fibrozisinde, hem ESM'nin kendisi hem de aktive olmuş hücrelerin salgıladığı sitokinler aracılığı ile meydana gelen bir dizi olay ESM yapımında artış ve içeriğinde değişime yol açar. Bu değişim sonucunda kollajen birikimi gözlenir (120). Fibrozis sürecinde birçok hücre tipi ve değişik faktörler rol oynamaktadırlar. Hepatik stellat hücreler ve kupffer hücreleri fibroziste rol oynayan esas hücrelerdir (118).

2.5.8.2. İlaçlarla oluşan karaciğer hasarı

Karaciğer ilaç ve toksinlerin biyotransformasyonunda önemli bir rol oynar. Bu nedenle ilaçlarla oluşan hasarların ana hedefidir. Karaciğer hastalığının bu tipini tanımak zor olmasına rağmen klinisyenler ve patologlar açısından önem taşır. Karaciğer hasarına yol açan ve hemen hemen her tür karaciğer hastalığı tablosuyla sonuçlanabilen 600'den fazla farklı ilaç vardır. Gerçek nedeni belirlemek tedavi açısından çok önemlidir. Uygulanan tedavi ortadan kaldırıldığında ilaç reaksiyonlarına bağlı hasarın çoğu iyileşir. Eğer tedaviye devam edilirse hasar genellikle daha da ilerler ve şiddetlenir. İlaçla oluşan karaciğer hasarı nadir bir durum olmayıp hastaneye yatan ikterli hastaların %2'sinde, fulminan hepatit ve karaciğer yetersizliği olanların %25'inde ve patoloji laboratuvarına gönderilen tüm karaciğer biyopsilerinin %5-10'unda ilaçların rolü olduğu belirlenmiştir (8,9).

i. Mekanizma

İlaçla oluşan karaciğer hasarının mekanizması konusunda bilgiler sınırlıdır. Geleneksel olarak, tahmin edilebilen ve idiosenkratik olmak üzere iki patogenetik grup tanımlanmıştır (121). Tahmin edilebilen hasar doza, ilacın intrensek toksisitesine veya onun metabolitlerinden birine bağlıdır. Serbest radikaller ve elektrofillerden oluşan bu metabolitler, özellikle sitokrom P-450 sistemi tarafından yapılırlar. İdiosenkratik hasar önceden tahmin edilemez, doza bağlı değildir ve hayvan modellerine uygulanamaz.

Döküntü, ateş, artralji ve eozinofili gibi bulgular sıklıkla birlikte görüldüğünden patogeneizde hipersensitivite sıklıkla düşünülmüştür (122).

ii. Histolojik paternler

İlaçla oluşan karaciğer hasarları geniş bir morfolojik spektrumu kapsar ve karaciğer hastalığının hemen hemen tüm histolojik paternleri görülebilir. Bu paternler: hepatit (akut, kronik), konfluent nekroz (zonal, multilobüler), kolestaz (akut, kronik), yağlı değişiklik, (makroveziküler, mikroveziküler) granülomlar, fibrozis, siroz, vasküler bozukluklar (Budd-Chiari sendromu, hepatoportall skleroz, peliosis hepatit, sinuzodal dilatasyon, venookluziv hastalık), ve neoplazmlardır (hepatosellüler adenom, hepatosellüler karsinom, kolanjiokarsinom, anjiosarkom) (123,124).

2.5.8.3. Yağlı değişiklik (Steatozis)

Yağ damlalarının büyüklüğüne bağlı olarak steatozis, mikroveziküler ve makroveziküler olmak üzere iki histolojik gruba ayrılabilir. Makroveziküler yağlı değişiklikte tek büyük lipid globülü sitoplazmayı tamamen doldurur ve nükleusu periferde iter. Bu tablonun nedenleri başta alkol olmak üzere; kortikosteroidler, metotreksat, L-asparajinaz, total parenteral beslenme, CCl₄ ve fosforlardır. Mikroveziküler yağlı değişiklikte, multiple küçük yağ damlacıkları hepatositi doldurur fakat nükleus santralde yer alır. Hafif kanaliküler kolestazla birlikte olabilir ve nadiren parankimal nekroz veya inflamasyonla komplike olabilir. Bu tabloya yol açan nedenler arasında, valproik asit, yüksek dozlarda parenteral tetrasiklin, şiddetli salisilat intoksikasyonu sayılabilir (125,126).

2.5.8.4. Hidropik dejenerasyon (Hücresel şişme)

Zedelenen hücrelerin hemen hemen hepsinde ortaya çıkan ilk belirtidir. Hücrelerin iyon ve sıvı hemeostazını sürdürmede yetersiz kaldığı zaman ortaya çıkar. Işık mikroskobu ile fark edilmesi güç olabilen morfolojik değişiklik organ seviyesinde daha belirgin olabilir. Bir organdaki tüm hücreler etkilendiğinde organın rengi solar, turgor ve ağırlığı artar. Mikroskobik olarak, sitoplazmada küçük berrak vokuoler görülebilir; bunlar endoplazmik retikulumun şişen parçalarını gösterir. Bu tip öldürücü olmayan

irreversible zedelenme hidropik dejenerasyon (vakuoler dejenerasyon) olarak algılanır. Toksik ya da immunolojik olarak meydana gelebilir (127).

2.5.8.5. Konjesyon

Venöz kanın dokudan uzaklaşmasında yetersizlik sonucu ortaya çıkan pasif bir durumdur (127).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Bu çalışma Gaziantep üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 13.04.2010 tarih ve 04-.2010-23 sayılı karar onayı alınarak yapıldı. Çalışmaya alınan sıçanlarda deneylerin tüm aşamalarında hayvan hakları evrensel bildirgesi kurallarına uyuldu.

Bu çalışmada ortalama ağırlıkları 200–250 gr arasında olan 10 adet Wistar-Albino cinsi dişi sıçan kullanıldı. Deney hayvanları Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Merkezinden temin edildi. Çalışmaya başlamadan önce hayvanlar $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsü olan bir ortamda tutuldu. Hayvanlar deney süresince standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslendiler.

Çörek otu yağı olarakta turkuaz life kozmetik firmasında soğuk presleme yöntemiyle elde edilen T Life çörek otu yağı kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

Hayvanlar 6 adet deney ve 4 adet kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Deney grubundaki hayvanlar her biri üçer adet olmak üzere iki ayrı kafese konuldu. Kontrol grubundaki hayvanlar bir kafeste kaldı. Daha sonra her kafese bir adet erkek sıçan bırakıldı. Hayvanlara hergün vaginal smear yöntemiyle gebelik muayenesi yapıldı. Hem deney hem de kontrol grubundan gebe olanlar ayrı kafeslere alındı. Deney grubundaki gebe hayvanlara gebeliğin ilk gününden itibaren gebelik süresince 2,5 ml/kg/gün olmak üzere çörek otu yağı orogastrik yolla verildi. Kontrol grubuna ise gebelikten itibaren gebelik süresince 2,5 ml/kg/gün orogastrik yolla serum fizyolojik verildi. Daha sonra gebe hayvanların doğumları beklendi. Her bir anneden doğan yavruların 5'er tanesi çalışma için ayrıldı, diğer yavrular ve anneler deney hayvanları merkezine iade edildi.

3.3. Dokunun Hazırlanması

Çalışmaya alınan yenidoğan yavrular tartılarak ağırlıkları kaydedildi. Servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Yavruların batınları usulüne uygun olarak açılarak karaciğerleri alınıp fiksasyon için hemen % 10 formalin içine konuldu. Fiksasyonda 48 saat bekletildi. Karaciğerlerden 6-7 mm kalınlığında doku blokları alındı. Bloklar rutin histolojik doku takibi metodlarına göre takibe alınarak; sırasıyla dereceli alkol serilerinden, ksilol ve parafin inklüzyonundan geçirilip son olarak parafin doku blokları hazırlandı. Parafin bloklardan 5-6 µ kalınlığında kesitler alınarak HE ve masson trikrom (MT) ile boyama yapıldı.

3.3.1. Kesitlerin boyanması

Histopatolojide kullanılan genel doku boyası; HE ve MT boyama işlemi aşağıdaki sıraya göre yapılmıştır:

1. Deparafinizasyon
2. Dehidratasyon
3. Boyama
4. Saydamlaştırma
5. Kapama

Kesitler 50 - 60° C'lik etüvde 1 saat, ardından ksilolde yarım saat bekletildi ve deparafinizasyon işlemi tamamlandı. Dehidratasyon işlemi için dereceli alkol serileri kullanıldı. Bu işlemin amacı dokunun sudan uzaklaştırılarak tespit edilmesidir. Bu amaçla deparafinize dokular saf alkolden %70'lik alkole doğru yoğunluğu giderek azaltılmak sureti ile alkol serilerinden yeterli süre ile geçirildi. Ksilol serilerinden geçirilerek saydamlaştırma (şeffaflandırma) yapıldı. Hemotoksilen-Eozin boyası ve MT ile boyandı. Materyaller entellan ile kapatıldı ve ışık mikroskobunda değerlendirildi.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

BX50 model Olympus marka araştırma mikroskobu ile yapıldı ve gözlenen bulgular Nikon marka fotoğraf makinesi ile görüntülendi. Bulgular her hayvanın doku bloklarından ayrı bölgelerinden alınan üç kesitte değerlendirildi ve üç sonucun

ortalaması alındı. Preparatlar Knodell skorlamasına göre 4 puan üzerinden değerlendirildi. Bulguların değerlendirilmesinde: 0: Herhangi bir patolojik hasarın olmaması, 1: Az ya da zayıf hasar, 2: Orta derecede hasar, 3: Dikkate değer derecede hasar, 4: Çok şiddetli hasar

3.5. İstatistiksel Analizler

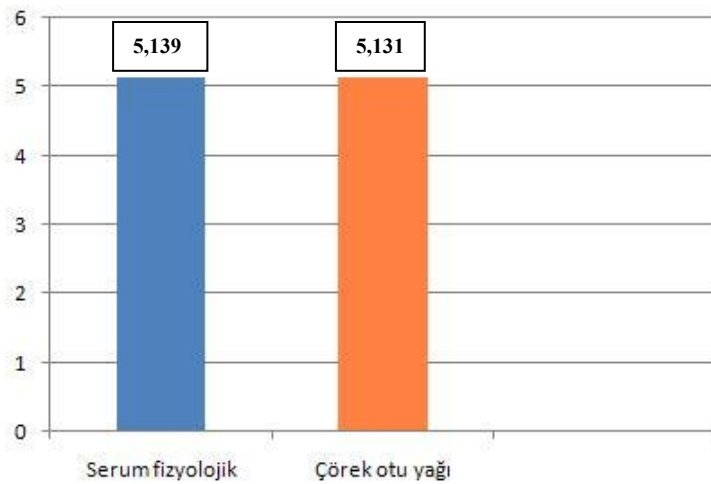
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, veriler normal dağılımda Mann Whitney U ve student t testiyle istatistiksel analizleri yapıldı. Yapılan karşılaştırmalarda $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Gözlem

Deney grubundaki hayvanlar ile kontrol grubundaki hayvanlar arasında görünüm olarak bir fark gözükmedi. Her iki grubun doğan yavrularında ağırlık olarak anlamlı bir fark yoktu. Deney grubundaki hayvanlardan doğan yavru sayıları 5-9 (ort:7) kontrol grubundaki hayvanlardan doğan yavru sayısı 4-8 (ort: 6) arasındaydı. Kontrol grubundaki yavruların ortalama ağırlıkları 5,139 deney grubundan doğan yavruların ağırlık ortalamaları ise 5.131 dir (Tablo 2). Ortalama ağırlıklar arasında da önemli bir fark yoktu.

Tablo 2: Yavru hayvanların ağırlıkları



4.2. Histopatolojik Bulgular

4.2.1. Kontrol grubu:

Kontrol grubuna ait doku kesitlerinde normal karaciğer dokusu gözlemlendi (Resim 1). Belirli alanlarda hemopoetik alan içeren yapılar, sinüzoidal genişleme, hidropik dejenerasyon, portal ven ve santral ven konjesyonu gözlemlenmiştir. Bazı kesitlerimizde de iltihabi hücre infiltrasyonu görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak ($P < 0.05$) anlamlı değillerdi (tablo 3). Histokimyasal olarak MT boyamasında da normal karaciğer yapısı gözlemlendi (Resim 2).

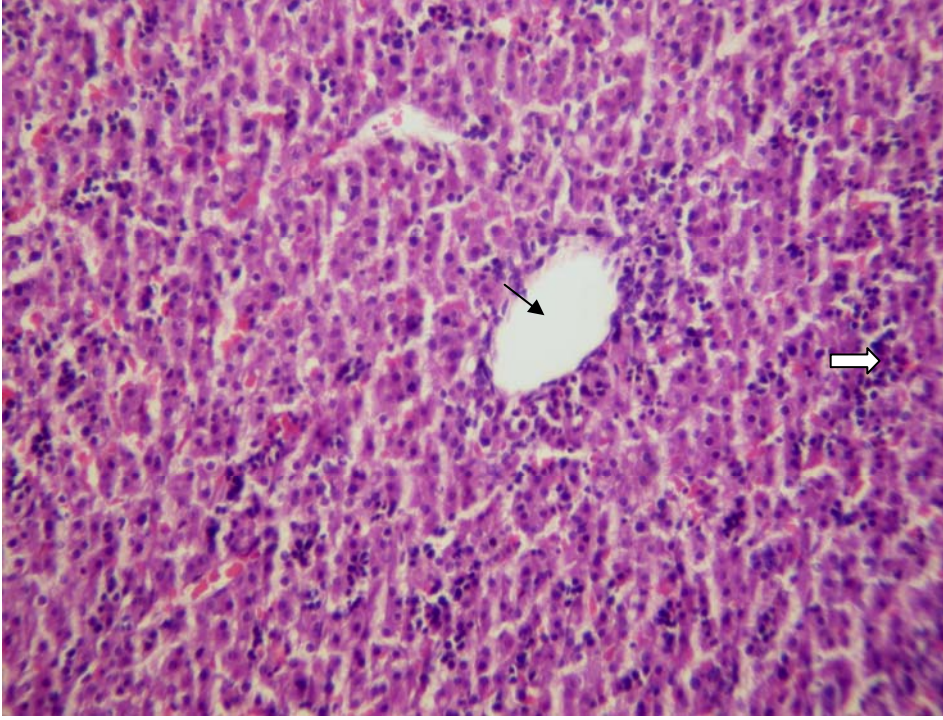
4.2.2. Deney grubu:

Deney grubuna ait doku kesitlerinin ışık mikroskopik incelemesinde yer yer hemopoetik alanlar görüldü ancak istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı değildi (Resim 3). Bununla beraber deney grubuna ait doku kesitlerimizde histopatolojik bulgu olarak sinüzoidal genişleme (Resim 4), portal ven konjesyonu (Resim 5), santral ven konjesyonu (Resim 6-7) ve İltihabi hücre infiltrasyonuna (Resim 8) rastlandı. Tüm bulgular kontrol grubuna göre daha şiddetli iolsa da istatistiksel olarak anlamlı değillerdi (Tablo 3).

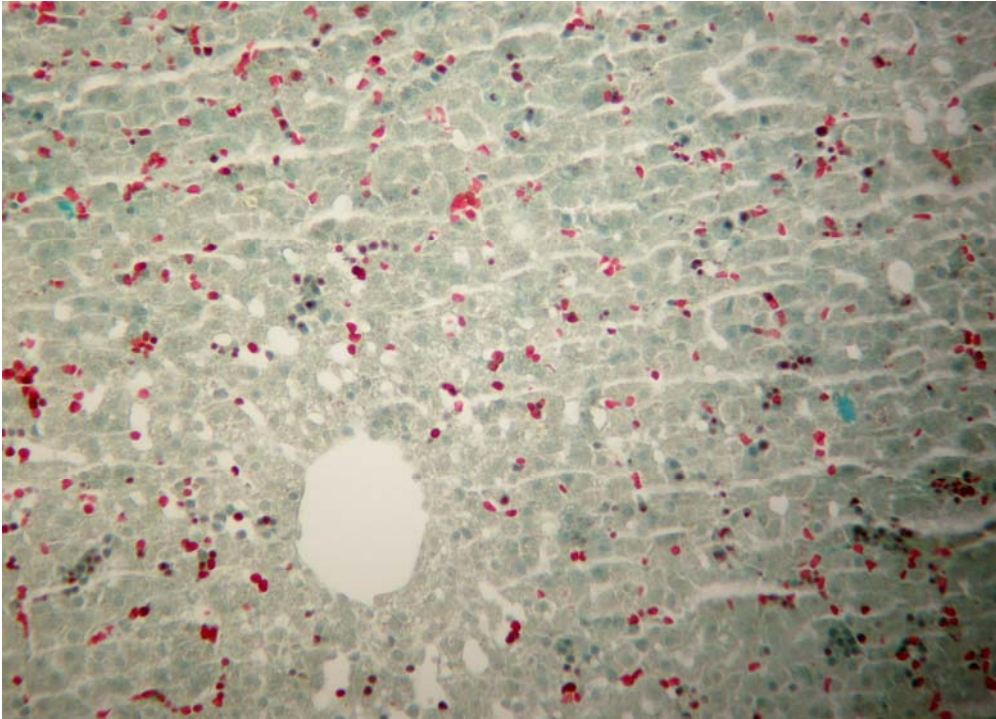
Histopatolojik bulgularımızdan sadece Hidropik dejenerasyon (Resim 9) istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0.05$) çıkmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Kontrol ve deney grubundaki histopatolojik bulguların skor ortalamasının karşılaştırılması

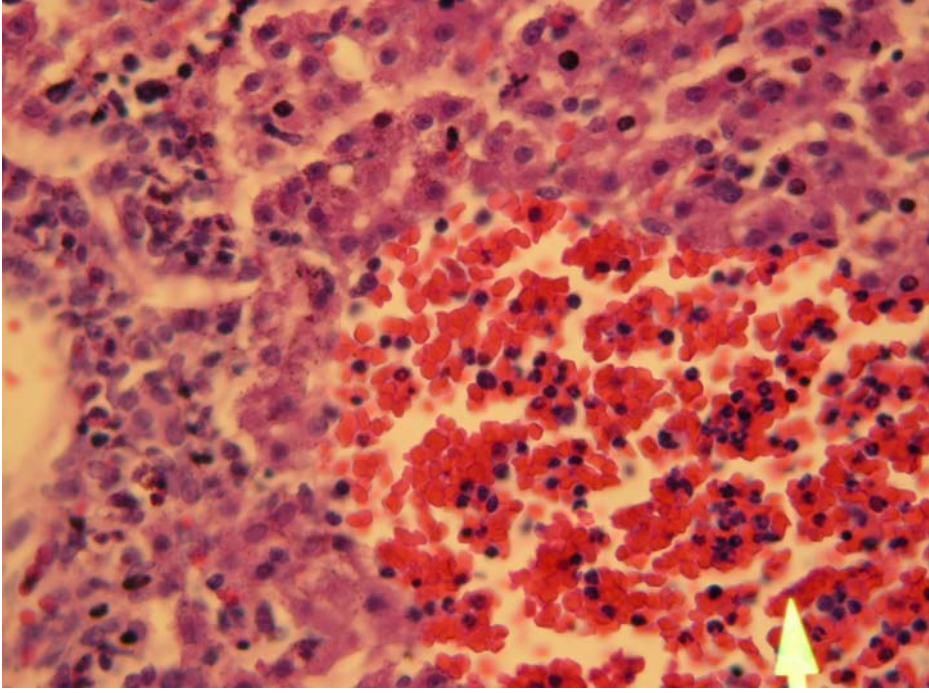
BULGULAR	KONTROL GRUBU		DENEY GRUBU		İSTATİSTİKSEL ANLAM
	Ortalama±SEM	n	Ortalama±SEM	n	
Hidropik Dejenerasyon	1.00 +0.725	20	1.63 + 1.066	30	P=0.016
Hemopoetik Alan	2.5 + 0.946	20	2.77 + 0.817	30	P=0.294
Portal Ven konjesyonu	1.60 + 0.503	20	1.90 + 0.845	30	P=0.123
Santral Ven Konjestonu	1.00 + 0.562	20	1.17 +0.699	30	P=0.357
İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu	1.00 + 0.725	20	1.00 +0.743	30	P=1.00
Sinuzoidal Genişleme	1.00 +0.527	20	1.27 + 0.691	30	P=0.141



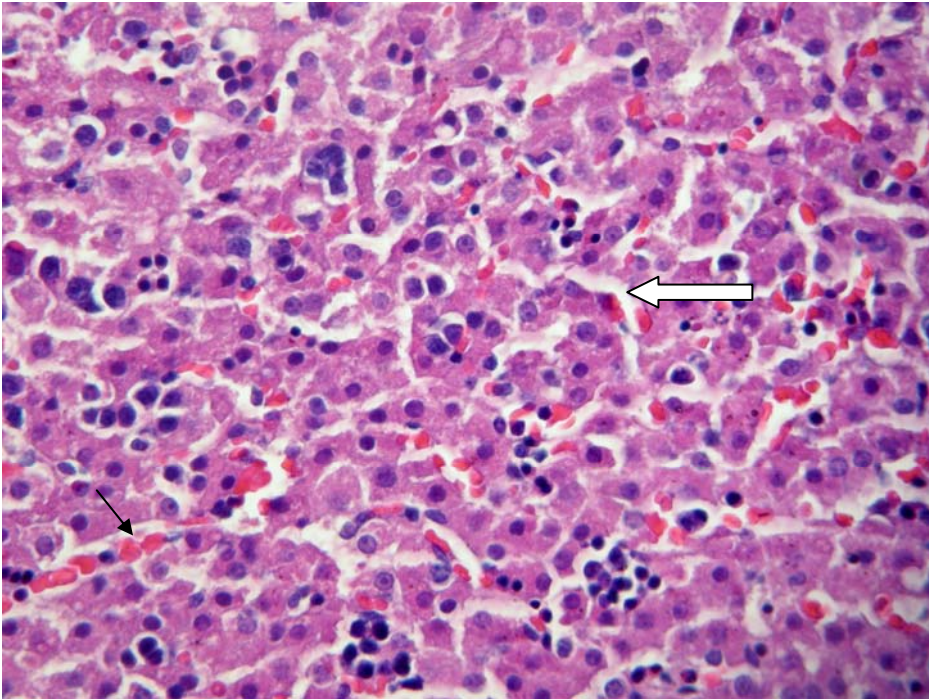
Resim 1: Kontrol grubuna ait kesitte karaciğerin normal yapısı; vena centralis (siyah ok) ve belirli bölgelerde hemopoetik alanlar görülmektedir (Beyaz ok) (HE×20)



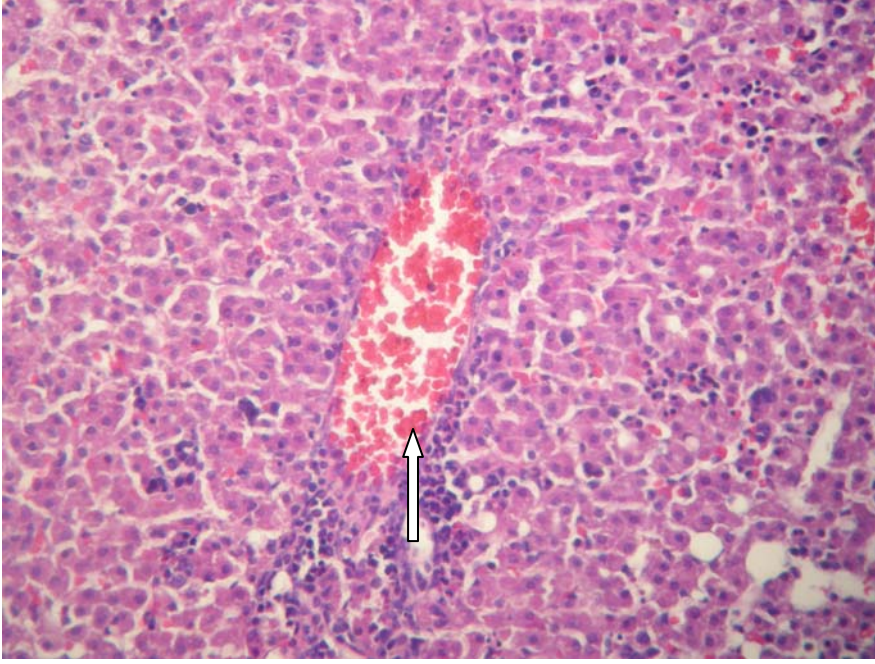
Resim 2: Kontrol grubuna ait kesitte karaciğerin normal yapısı; vena centralis ve etrafında hepatositler görülmektedir (MT ×20)



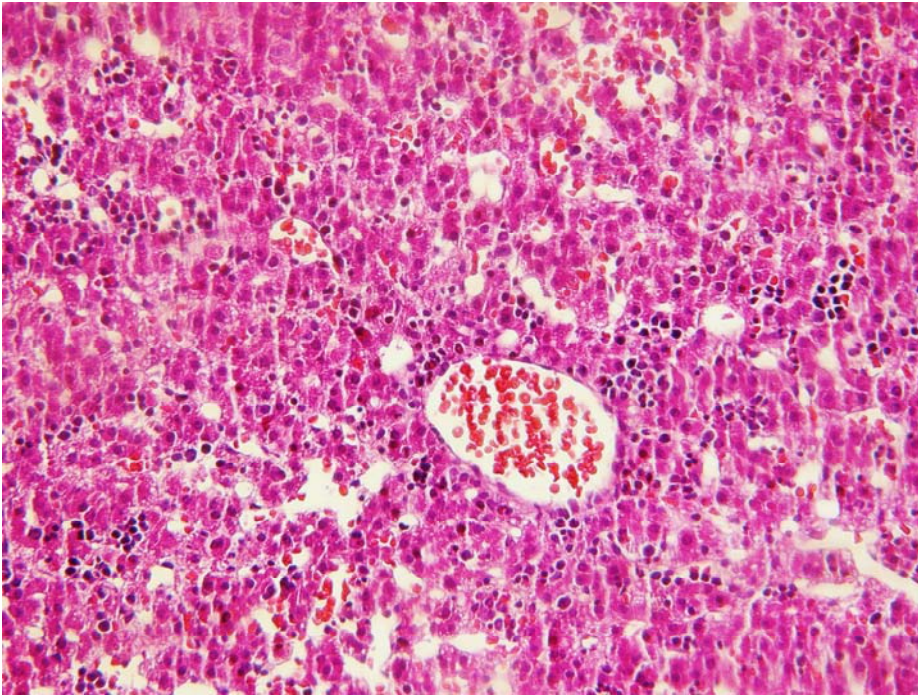
Resim 3: Deney grubuna ait kesit; belirli bölgede hemopoetik alanın devam ettiği görülmektedir (HE×40)



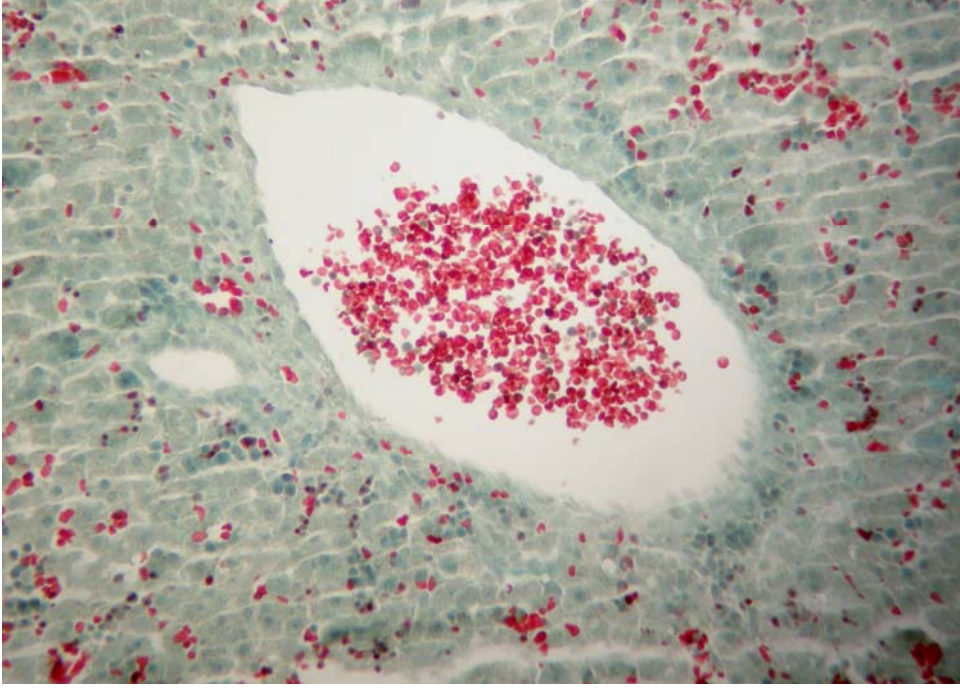
Resim 4: Deney grubuna ait kesit; sinuzoidlerde genişleme (beyaz ok) ve konjesyon (siyah ok) gözükmemektedir (HE×40)



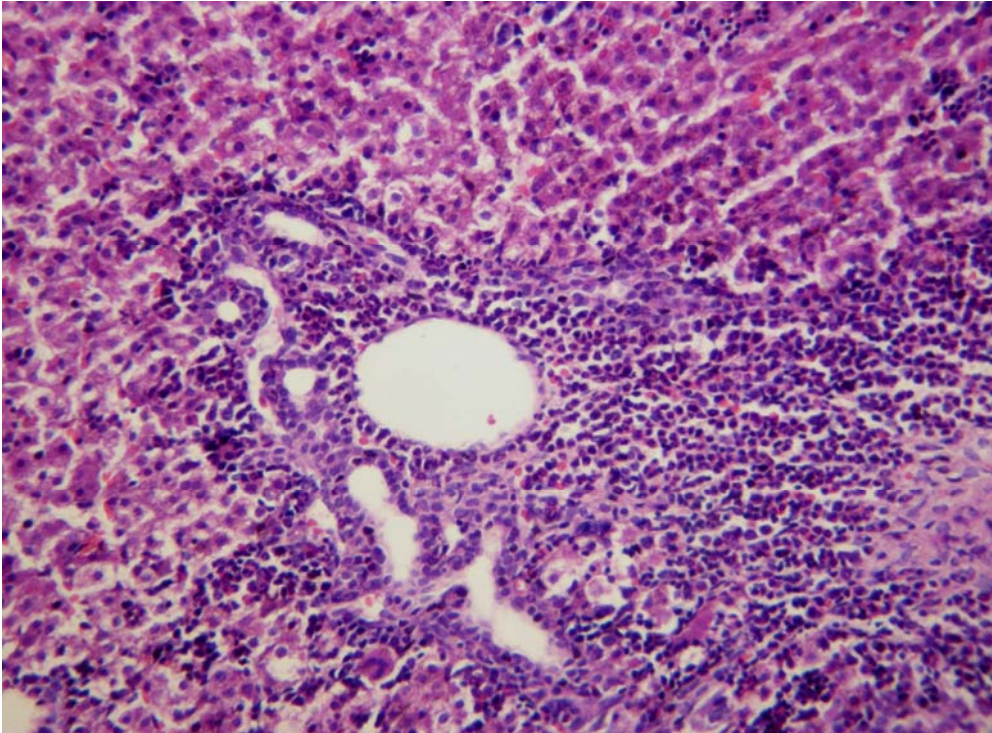
Resim 5: Deney grubuna ait kesit: Portal ven konjesyonu ve ven çevresinde iltihabi hücre infiltrasyonu gözükmemektedir.(HE×20)



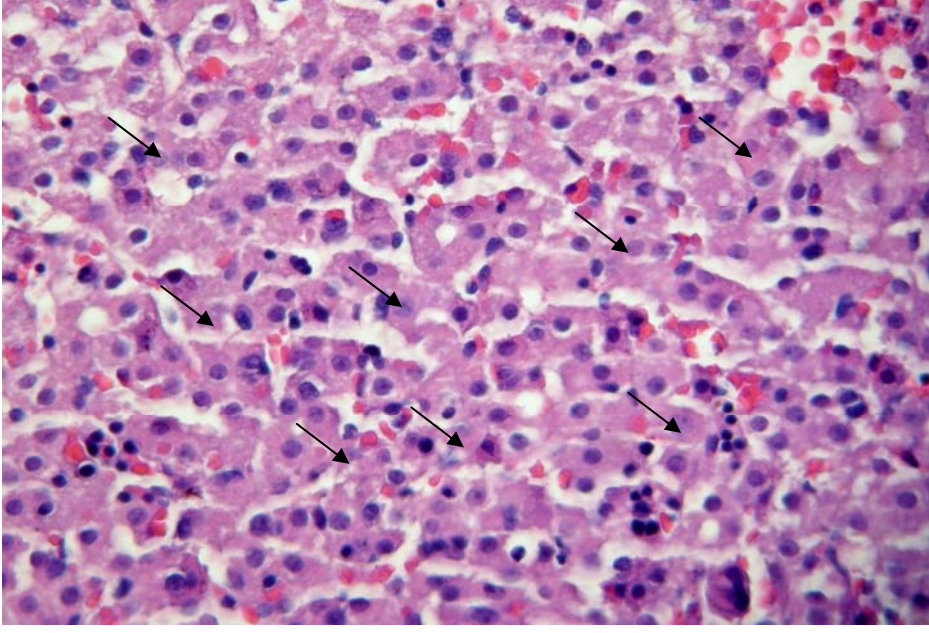
Resim 6: Deney grubuna ait doku kesitlerimizde santral ven konjesyonunun görünümü (HE×20)



Resim 7: Deney grubuna ait doku kesitlerimizde santral ven konjesyonu görünümü (MT×20)



Resim 8: Deney grubuna ait kesit: portal alan ve çevresinde iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir (HE×20)



Resim 9: Deney grubuna ait histopatolojik bulgularımızda hidropik dejenerasyon görülmektedir. (HE×40)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer ilaç ve toksinlerin biyotransformasyonunda önemli bir rol oynar. Bu nedenle ilaçlarla oluşan hasarların başlıca ana hedefidir. Karaciğerde oluşan hasar klinisyenler ve patologlar açısından önem taşır. Karaciğer hasarına yol açan ve hemen hemen her tür karaciğer hastalığı tablosuyla sonuçlanabilen 600'den fazla farklı ilaç vardır. Gerçek nedeni belirlemek tedavi açısından çok önemlidir. Uygulanan tedavi ortadan kaldırıldığında ilaç reaksiyonlarına bağlı hasarın çoğu iyileşir. Eğer tedaviye devam edilirse hasar genellikle daha da ilerler ve şiddetlenir. İlaçla oluşan karaciğer hasarı nadir bir durum olmayıp hastaneye yatan ikterli hastaların %2'sinde, fulminan hepatit ve karaciğer yetersizliği olanların %25'inde ve patoloji laboratuvarına gönderilen tüm karaciğer biyopsilerinin %5-10'unda ilaçların rolü olduğu belirlenmiştir (8,9).

Tıbbi amaçlı kullanılan bitkiler arasında Ranunculaceae familyasına ait bir tür olan *Nigella Sativay* ile ilgili olarak son zamanlarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda, bu bitkinin birçok terapötik etkilerinin yanında özellikle antikanserojen hepatoprotektif ve immunomodülatör etkilerinin olduğu ortaya konmuştur (4-7). Çörekotu çok eskiden beri bilinen bir kültür bitkisi olup, ülkemizde, ekmek, çörek ve bazı peynir çeşitlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. *Nigella sativa* bitkisi ilginç bir tarihsel ve dinsel geçmişe sahiptir (10). Tarihsel olarak, *Nigella sativa*'nın eski Mısır ve Yunan hekimleri tarafından baş ağrısı, burun tıkanıklığı, diş ağrısı ve bağırsak kurtlarını tedavi etmek için ve ayrıca, menstürasyonu düzenlemek ve süt artırıcı olarak reçetelendiği kaydedilmiştir (10). Ditimokinon, Gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etki göstermiş ve *Nigella sativa*'nın dietileter ekstresi ise, Gram-pozitif bakteri olan *Staphylococcus aureus* ve Gram-negatif bakteriler olan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* karşısında konsantrasyona bağlı bir inhibisyon göstermiştir (10). Buna ilave olarak, *Nigella sativa*'nın eter ekstresi birçok antibiyotik ile sinerjik ve additif antibakteriyel etki göstermiştir. *Nigella sativa*'nın eter ekstresi, *V. cholera*, *E. coli* ile *Shigella dysenteriae*'nin tüm türleri dahil ilaca dirençli bakteriler için daha etkilidir. *Nigella sativa* tohumu dietileter ekstresi stafilokok enfeksiyonunu başarılı bir şekilde ortadan kaldırmıştır (10). İn-vitro ve in-vivo ortamda yapılan araştırmalar, *Nigella sativa* tohumlarının etkili bileşenlerinin antitümör etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir. *Nigella sativa*'nın uçucu yağının farklı tipteki insan kanserli hücrelerinde etkisi

araştırılmıştır. MCF-7 meme kanserli hücrelerin sulu veya alkollü ekstrelere maruz bırakılması sonucu hücre büyümesi tamamen inaktive olmuştur (10). *Nigella sativa* yağının taşıdığı α -hederin'in de lösemiye ve akciğer karsinoma'sına karşı in-vivo antitümör aktivite göstermekte ve tümörlü farelerin ömrünü uzatmaktadır (52). Streptozotosin (65 mg/kg intraperitoneal) ile diyabet oluşturulmuş farelere verilen *Nigella sativa* yağının (400 mg/kg dozda) hipoglisemik etki oluşturduğu ve bunun da kısmen hepatik glikojenezis' deki bir azalıştan kaynaklandığı rapor edilmiştir (53). *Nigella sativa*'nın sulu ekstresi karragen ile indüklenen pençe ödemi testi ile antienflamatuar etkinliği yönünden araştırılmıştır. Ekstrenin 3 saat içinde pençe ödeminde önemli oranda düşüşe yol açtığı saptanmıştır (32). Farelerin DOX'dan 5 gün önce başlanarak timokinon (10 mg/kg/gün) ile tedavisi serumdaki üre, total trigliserit ve total kolesterol' u belirgin olarak düşürmüştür (60). Timokinon' un, izole edilmiş farelerin hepatositlerinde tersiyer butil hidroperoksit toksisitesine karşı hepatoprotektif etkisi incelenmiştir. Tersiyer butil hidroperoksit ile hepatositlerde oksidatif hasar oluşmuş, hücre içindeki GSH 'un boşalmasına, ALT ve AST azalması ile hücre canlılığında kayıplar olmuştur. Timokinon verilmesi ile azalan ALT ve AST değerlerinde düzelme olmuştur (38). *Nigella sativa* tohumlarının hem ekstre hem de yağ biçiminde kullanıldığında antioksidan özelliklerinin aracılık ettiği potansiyel antitoksik tesiri olduğu anlaşılmaktadır (6,61-64). *Nigella sativa* tohumlarının diklorometan ekstresi hipertansiyonlu farelerde hipotansif etkisi araştırılmıştır. Farelere 0,6 mL/kg/gün dozda oral olarak *Nigella sativa* ekstresi 15 gün boyunca verilmiş ve idrar sıklığını % 16-30 oranında artırdığı; Cl^- , Na^+ , K^+ ve ürenin idrarla atılması da artırdığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda arteriyel kan basıncının % 22 oranında düştüğü saptanmıştır. *Nigella sativa* tohumlarının hipotansif etkisinin, kısmen diüretik özelliğinden kaynaklanabileceği rapor edilmiştir (69). Çörek otu taneleri ayrıca farenjit, grip, paralizi, karın ağrısı ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (14).

Tüm bitkisel ilaçlar gibi çörek otu da zararsız olarak algılanmakta ve bu nedenle belirli bir doz standardının olmaması ve hekim kontrolü dışında özellikle gebeler de çörek otunu bilinçsizce kullanmaktadır. Fakat gebelikte kullanımı sonucu fetüs üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Çörek otu ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup bu çalışmalar genel olarak sistem, organ ve dokuya bir kimyasal maddenin verilip oradaki hasara karşı çörek otunun koruyuculuğu veya kimyasal maddenin etkisini azaltmaya ve tedaviye

yönelik olmuştur. Fakat çörek otu veya yağının gebelik esnasında alınımının fetüs üzerindeki toksik etkisi ile ilgili yeterli bir bilimsel çalışma yapılamamıştır.

Biz bu çalışmamızda ratlar gebe kaldıkları günden itibaren deney grubuna orogastrik yolla 2,5 ml/kg/gün çörek otu yağı ve kontrol grubuna ise aynı miktarda ve aynı yolla serum fizyolojik verdik. Doğumlarını takiben yavru ratlar sakrifiye edilip karaciğerleri alınıp tartıldı. Çörek otu yağının karaciğerin gelişimi üzerindeki etkisine baktık. Ayrıca karaciğer histopatolojik incelemeye tabi tutularak çörek otu yağının karaciğer üzerindeki toksisitesine bakıldı.

Yapılan çalışmamızın sonucunda deney grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hidropik dejenerasyon istatistiksel olarak anlamlı ($P<0.05$) bulundu (Resim 9). Ancak bu sonuç hayvanların bağışıklık sisteminin verdiği bir tepki veya toksisiteden kaynaklanabilir (127). Diğer bulgularımızda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Aynı zamanda karaciğerlerin ağırlıkları arasında da bir fark yoktu.

Yapılan çalışmamızda çörek otu yağının bir toksisitesi görülmemiştir. Ancak literatürde yeterli bir çalışmanın olmaması da gözönüne alınarak bu çalışmamın doğrulanması için daha fazla çalışma yapılması gerekir. Biyokimyasal, immünohistokimyasal ve elektron mikroskobu gibi daha ileri teknolojilerin kullanıldığı ve farklı doz miktarlarıyla daha detaylı çalışmalar yapılarak çörek otu yağının karaciğer ve diğer organlara etkisini daha açıkça ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Arslan N. Tıbbi bitkilerin kültürü ve önemi. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Dergi.1994; s.53,7-8
2. Baytop T. Türkiye’de bitkiler ile tedavi. 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi İstanbul 1999: s.189
3. Wagner H, Fransworth NR. Economic and medicinal plant research, vol. 4, plants and traditional medicine. Academic Press, London, 1990
4. Salomi NJ, Nair SC, Jayawarahanan KK, Varghese C.D. Antitumor principles from *Nigella sativa* Seeds. Johns Hopkins Alumni.1992; 63: 33-36.
5. Türkdoğan MK, Ağaoğlu Z, Yener Z, Sekeroğlu R, Akkan HA, Avcı ME. The role of antioxidant vitamins (C and E), selenium and *Nigella sativa* in the prevention of liver fibrosis and cirrhosis in rabbits. New Hopes. Dtsch. Tierartzl. Wschr. 2001;108: 71-73.
6. Türkdoğan MK, Özbek H, Yener Z, Tuncer, Uygan, Ceylan E. The role of *Urtica dioica* and *Nigella sativa* in the prevention of carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats. Phytotherapy Researc,2003; 17: 942-946.
7. El-kadi A, Kandil O. The Black Seed (*Nigella sativa*) as a natural immune enhancer (Abstract) First international conference on scientific miracles of Quran and Sunnah. Islamabad, Pakistan.1997.
8. Jick H, Walker AM, Porter J. Drug-induced liver disease. J Clin Pharmacol 1981; 21: 359-364
9. Lee MG, Hanchard B, Williams NP. Drug-induced acute liver disease. Postgrad Med J 1989; 65:367-370
10. Salem ML. Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. International imunopharmacology 2005;5;1749-1770
11. Çağırın Ö, Tıbbi Nebevi, 1. Baskı, Boğaziçi Yayınları, İstanbul 1996.
12. Atta–ur–Rahman MS, Choudhary MI, Rahman H. Nigellimine–N–oxide–a new isoquinoline alkaloid from the seeds of *Nigella sativa*. Heterocycles.1985; 23: 953–955.
13. Grondel JL, Nouws JF M, Van Muiswinkel W B. The influence of antibiotics on the immun system: immunopharmakokinetic investigations on the primary anti–SRBC

response in carp *Cyprinus carpio* L. after oxytetracycline injection. *Journal Fish Diseases*.1987;10: 35–43.

14. Kanter M, Coşkun Ö, Budancamanak M. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, Antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol*. 2005;42:6684-6688.

15. Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. *Farmasötik Botanik*. Ankara Üniversitesi Yayınları 2004; 88: 199.

16. Zeybek N. *Farmasötik Botanik*, Ege Üniversitesi Basmevi, İzmir, 1985

17. Türker L, Bayrak A. Çörek Otu (*Nigella sativa* L)'nun Sabit ve Uçucu Yağı Kompozisyonunun Arastırılması.1997; 430: 128-137.

18. Dr. Ahmet Toptaş. Çörekotu Tepeden tırnağa şifa deryası. İstanbul: Gonca Yayınevi, 2008;978.

19. Bilgehan H. *Klinik mikrobiyolojik tanı*. 3. Baskı,Fakülteler kitabevi Barış Yayınları, İzmir, 2002;133.

20. Salemai ML, Hossainb, MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol*. 2000; 22:729-740.

21. Topozada HH, Mazloun HA, El-dakhakhny H. The antibacterial properties of *Nigella sativa* seeds active principle with some clinical applications. *J Egypt Med Ass*,1965; 48:187.

22. El-fatatry HM. Isolation and structure assignment of an antimicrobial principle from the volatile oil of *Nigella sativa* L. *Seeds. Pharmazie*, 1975;30:109-111.

23. Şener B, Küsmenoğlu S, Mutlugil A, Bingöl F. A study with the seed oil of *Nigella sativa*. *Gazi Ecz Fak Der*,1985; 2: 1-8.

24. 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.

25. Nergiz C, Ötles S. Chemical composition of *Nigella sativa* L. *Seeds. Food Chem*.1993; 48:259-261.

26. Mahfouz M, El-dakhkhny M. Isolation of a crystalline active principle from *Nigella sativa* L. Seeds. *J. Pharmaco. Sci. U.A.R.*1960; 1:1.
27. Randhawa MA, Al-Ghamdı M S. A review of the pharmaco-therapeutic effects of *Nigella sativa*. *Pakistan Journal Medicine Research* 2002; 41:2.
28. Atta Mohamed Bassım. Some characteristics of *Nigella* (*Nigella sativa* L.) seed cultivated in Egypt and its lipid profile. *Food Chemistry*, 2003; 83: 63–68.
29. Ramadan FM, Mörşel J T. Analysis of glycolipids from black cumin (*Nigella sativa* L.), coriander (*Coriandrum sativum* L.) and niger (*Guizotia abyssinica* Cass.) oil seeds. *Food Chemistry*, 2003;80:197–204.
30. Şahin A, Yener Z, Dağoğlu G, Dede S, Oto G, Akan M. Karbontetraklorid (CCl₄) ile Deneysel Olarak Karaciğer Nekrozu Oluşturulan Ratlarda Vitamin E + Selenyum ve *Nigella sativa* (çörekotu)'nın Karaciğer Yıkımını Engelleyici Etkileri. *Turk J Vet Anim Sci*, 2003; 27:141-152.
31. Omar A, Ghosheh, Abdulghanı A, Houdı A, Crookscor P A. High performance liquid chromatographic analysis of thpharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 1999; 19:757– 762.
32. Al-Ghamdı M S. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2001; 76: 45-48.
33. Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *Nigella sativa* seeds in mice. *Phytomedicine*, 2004;11: 56–64.
34. Alı BH. Blunden G. Pharmacological and Toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research*, 2003;17: 299–305.
35. Haq A, Lobo PI, Al-Tufail M, Rama NR, Al-Sedairy ST. Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* proteins fractionated by ion Exchange chromatography. *Int J Immunopharmacol*, 1999; 21: 283– 95.
36. Babayan VK, Koottungal D, Halaby GA. Proximate analysis, fatty acid and amino acid composition of *Nigella sativa* L seeds. *Journal of Food Science*,1978; 43: 4.
- 37 Baydar H. Tıbbi, Aromatik ve keyf bitkileri bilim ve teknolojisi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Yayın No:51, Isparta, 2005; s.157-159.

38. Daba MH, Abdel-Rahman MS. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicol. Lett*, 1998; 95: 23-29.
39. Swamy SM, Tan BK. Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. Seeds. *J. Ethnopharmacol*, 2000; 70:p 1-7.
40. Medenica R, Mukerjee S, Huschart T, Koffskey J, Corbit W. *Nigella sativa* plant extract increases number and activity of immune component cell in humans. *Exper Hematology*, 1993; 21:p.1186.
41. Rathee PS, Mishra SH, Kaushal R. Antimicrobial activity essential oil, Fixed oil and unsaponifiable matter of *Nigella sativa* L. *Indian J. Pharma. Sci*, 1982; 44: 8-10.
42. Akhtar MS, Riffat S. Field trial of saussurea lappa roots against nematodes and *Nigella sativa* Seeds against cestodes in children. *J. Pak. Med. Assoc*, 1991; 41:185-187.
43. Aljabre SHM, Randhawa MA, Akhtar N, Alakloby OM, Alqurashi AM, Aldossary A. (2005). Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *Journal of Ethnopharmacology* 101:116–119
44. Khan MA, Ashfaq M K, Zuberi HS, Mahmood MS, Gilani AH. The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. *Phytotherapy Research*, 2003; 17:183– 6.
45. Al-Naggar TB, Gomez-Serranillas M P, Carretero ME, Villar AM. Neuropharmacological activity of *Nigella sativa* L. extracts. *Journal of Ethnopharmacology*.2003; 88: 63-68
46. İlhan A, Gürel A, Armutcu F, Kamlı S, Iraz M. Antiepileptogenic and antioxidant effects of *Nigella sativa* oil against pentylenetetrazol-induced kindling in mice. *Neuropharmacology*. 2005; 49 : 456-464
47. 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
48. El-Dakhkhny M, Barakat M, Abdel-Halim M, Aly SM. Short communication effects of *Nigella sativa* oil on gastric secretion and ethanolinduced ulcer in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2000; 72: 299-304

49. Nair MKM, Vasudevan P, Venkitanarayanan K. Antibacterial effect of black seed oil on *Listeria monocytogenes*. *Food Control*, 2005; 16:395–398
50. Awad EM. In vitro decreases of the fibrinolytic potential of cultured human fibrosarcoma cell line, HT1080, by *Nigella sativa* oil. *Phytomedicine*, 2005; 12:100-107
51. Badary OA. Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 1999; 67:135–142
52. Kumara SS, Huat BT. Extraction, isolation and characterisation of antitumor principle, alpha-hederin, from the seeds of *Nigella sativa*. *Planta Medica*, 2001; 67:29-32.
53. Fararh KM, Atoji Y, Shimizu Y, Shina T, Nıkami H, Takewaki T. Mechanisms of the hypoglycaemic and immunopotentiating effects of *Nigella sativa* L. oil in streptozotocin-induced diabetic hamsters. *Research in Veterinary Science*. 2004; 77:123–129
54. Fararh KM, Atoji Y, Shimizu Y, Takewaki T. Insulinotropic properties of *Nigella sativa* oil in Streptozotocin plus Nicotinamide diabetic hamster. *Research in Veterinary Science*. 2002; 73: 279–282
55. El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan MA, Shimizu Y, Elsayed MG, Minamoto N, Takewaki T. Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. *International Immunopharmacology*. 2002; 2:1603–1611
56. Kaya MS, Karal M, Özbek H. Çörek otu (*Nigella sativa*) tohumunun insan hücre sel bağışıklık sisteminin CD3+, CD4+, CD8+ hücreleri ve toplam lökosit sayısı üzerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi*. 2003; 13(3):109-112
57. Al-Okbi SY, Ammar NM, Soroor KA, Mohammed DA. Impact of natural oils supplements on disease activity and antioxidant state of Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences*. 2000; 13(4):161-171
58. Abdel-Fattah A, Matsumoto K, Watanabe H. Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component thymoquinone in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2000; 400:89–97

59. Salem ML, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *International Journal of Immunopharmacology*. 2000; 22: 729-740
60. Badary OA, Abdelnaim AB, Abdel-Wahap MH, Farid MA, Hamada FMA. The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology*. 2000; 143:219–226
61. Nagi MN, Alam K, Badary OA, Al-Shabanah OA, Al-Sawaf HA, Al-Bekairi AM. Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism. *Biochemistry and Molecular Biology International*. 1999; 47:153-159.
62. Meral I, Yener Z, Kahraman T, Mert N. Effect of *Nigella sativa* on glucose concentration, lipid peroxidation, anti-oxidant defence system and liver damage in experimentally- induced diabetic rabbits. *Journal of Veterinary Medicine A Physiology Pathology Clinical*. 2001; 48:593- 599.
63. Meral I, Kanter M. Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on selected mineral status and hematological values in CCl₄-treated rats. *Biological Trace Element Research*. 2003; 96:263- 270
64. Türkdoğan MK, Özbek H, Yener Z, Tuncer I, Uygan I, Ceylan E. The role of *Urtica dioica* and *Nigella sativa* in the prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Phytotherapy Research*. 2003; 17:942-946
65. Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smekalova A, Lichius JJ, Kiesewetter H. Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytotherapy Research*. 2003; 17:1209-14.
66. 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
67. Mahmoud MR, El-abhar HS, Saleh, S. The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J Ethnopharmacology*. 2002; 79:1–11.

68. Aboul-Ela EI. Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping. *Mutation Research Genetic Toxicology and Environmental Mutaenesis*. 2002; 516: 11–17.
69. Zaoui A, Cherrah Y, Lacaille-Dubois M, Settaf A, Amrouch H, Hassar M. Diuretic and hypotensive effects *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat. *Therapie*, 2000; 55(3):379-382
70. Kierszenbaum AL. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş*. Demir R (Çev. Ed.) Ankara: Palme Yayıncılık, 2006;p.459-69
71. Sauders WB. *Cecil essential of medicine*. Tuzcu M (Çev. Ed.)Talat matbaası, İstanbul, 1995; p.320-22,
72. Sielaff TD, Curley SA. Liver. In: Bruchinardi FC, Anderson DK, Billiar TR (eds), *Schwartz's principles of surgery*. 8th ed. Mc Graw Hill; Philadelphia 2004; p.1139-1186.
73. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 3. Baskı (2. Cilt), Ankara: Günes Kitabevi, 1997: 265 272.
74. Dere F. *Anatomi*. 3. Baskı, Adana: Okullar Pazarı Kırtasiye, 1994: 633-640.
75. D'Angelica M, Fong Y. The Liver. Ed Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston textbook of surgery*. 17. edition. Philedelphia: Elsevier Saunders, 2004;1513-69.
76. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ, Çeviri: Seven R, Yatlı T, Erbil Y, Değerli Ü. *Cerrahi Anatomi ve Teknik*. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 531-72.
77. Scherlock S, Dooley S. *Anatomy and function*. In: Scherlock S, Dooley S (eds). *Diseases of the liver and biliary system*. 11th edition, Blackwell Publishing, Milan, İtalya 2002; p.1-17.
78. Wanless IR. *Anatomy, histology, embroyology, and developmental anomalies Of the liver*. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Ed. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management*, 8th ed. Philadelphia: Elsilver, Saunders; USA 2006; 1543-1585.
79. Kogure et al, *Acomporative study of the anatomy of rat and human livers*. *J.Of Hep. Panc. Bil. Surg*.1999; 6:171-175

80. 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
81. Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3. baskı. Tıp teknik yayıncılık Ltd. Şti. Ankara 1998:301-302.
82. Sadler TW. Karaciğer ve safra kesesi. In: Başaklar C. Langman's Medikal Embriyoloji, Ankara: Palme Yayıncılık, 2005
83. Lauren JS. Formation of Liver, In: Hiram T.G. (ed) Basic Concepts in Embryology: A Students Survival Guide, United States, McGraw- Hill Companies,1998
84. Junqueira LC, Carneiro J. Karaciğer, In: Aytakin Y. Solakoğlu S. (eds) Temel Histoloji: Text & Atlas, Nobel Matbaacılık, 2003
85. Abraham LK. Karaciğer In: Demir R. (ed) Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş, Ankara, Palme Yayıncılık, 2006
86. Karaöz E. Sindirim Sistemi Histolojisi, In: Karaöz E. (ed) Özel Histoloji, SDÜ Basımevi, Isparta, 2002
87. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology 10th ed. Lange, Connecticut 2002; p.307-20.
88. Erbeni T. Histoloji 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1990: 98-110.
89. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. In: Aytakin Y, Solakoğlu S, Ahışhalı B, e d. 8. Baskı, İstanbul, Barış Kitabevi, 1998: p.307-20.
90. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. A text and atlas with cell and molecular biology. Fourth Edition, Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 532-48.
91. Kalaycı G. Histoloji 1.Baskı, Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1986: 361-72.
92. Yurdakul U, Uçankuş NL, Ömeroğlu S, Hatipoğlu MT. Değişik yaş gruplarındaki rat karaciğer dokusunda bağ dokusu liflerinin dağılımı. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2005; 3: 15-20.
93. William KO, Patrick CN. Karaciğer, In: Müftüoğlu S, Kaymaz M, Atilla P. (eds) Netter's Essential Histology, Ankara: Güneş Kitabevi, 2009

94. Paker Ş. Karaciğer, In: Paker Ş. (ed) Histoloji, Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı Yayınları, Bursa, 1993
95. Yağmurca M. Karaciğer Histolojisi (1nd ed).In: Dilek O.N. (ed) Karaciğer. AKÜ Yayınları, Afyon, 2003
96. Welsch U. Sobotta/Hammersen. Tekelioğlu (çeviri) M. Histoloji. İstanbul. Beta AŞ, 1994; 168-173.
97. Fawcett DW. Bloom and Fawscett. A textbook of histology. Eleventh edition. W.B Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto-Mexico-Rio de Janerio-Sydney-Tokyo-Hong Kong, 1986; 652-684.
98. Bejarano PA, Garcia MT, Rodriguez MM, Ruiz P, Tzakis AG. Liver glycogen bodies: ground-glass hepatocytes in transplanted patients. *Virchows Arch* 2006; 449(5): 539-545.
99. Lefkowitch JH, Haythe JH, Regent N. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis. *Mod Pathol* 2002;15: 699-704.
100. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006; 26:1175-86.
101. Valkova M. Hepatic fibrogenesis. *Bratisl Lek Listy* 2002; 103(2):76-85.
102. Niuro GK, O'Morchoe CC. Pattern and distribution of intrahepatic lymph vessels in the rat. *Anat Rec* 1986; 215(4): 351-360.
103. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275(4):2247-50.
104. Burt AD, Griffiths MR, Schuppan D, Voss B, MacSween RN. Ultrastructural localization of extrasellular matrix proteins in liver biopsies using ultracryomicrotomy and immuno-gold labelling. *Histopathology* 1990; 16:53-8
105. Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: Newinsights and prospects of therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(7):618-33
106. Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and

injured liver. *Semin Liver Dis* 2001; 21(3):337-49

107. 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.

108. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Çeviri: Çavuşoğlu H. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Kitap Evi, 2001; 797-802.

109. Trutmann M, Sasse D. The lymphatics of the liver. *Anatomi and Embryology (Berl)* 1994; 190:201-209.

110. Aydın O, Yıldız L, Kefeli M, Barış S, Kandemir B. Kronik viral hepatitlilerde Ishak modifiye histolojik aktivite indeksinin tek gözlemci ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliği. *Türk Patoloji Dergisi*. 2005; 21(3-4): 58-61.

111. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*. 2001; 21(3): 351-72.

112. Eng FJ, Friedman SL. Fibrogenesis I. New insights in to hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 279(1): 7-11.

113. Lindquist JN, Marzluft WF, Stefanovic B. Fibrogenesis. III. Posttranscriptional regulation of type I collagen. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000; 279(3): G471- 476.

114. Reel B. Matriks Metalloproteinaz Enzimleri ve Ateroskleroz. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2006; 26: 527-537.

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

116. Şendur N, Karaman G, Şavk H, Şahinkarakaş E. Akut metotreksat toksisitesinin erken belirtisi; Deri Ülserleri. *T Klin Tıp Bilimleri*. 2002; 22: 593-596.

117. Ganong WF. Karaciğer ve safra sistemi, In: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. (eds) *Ganong Tıbbi Fizyoloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002

118. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis role of oxidative stres. *Molecular Aspects of Medicine* 2000; 21:49-98

119. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Sage PB, Balabaud C, Desmouliere A. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo) fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38(2):135–51.
120. Rockey DC, Friedman SL. Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (Eds.). *Zakim and Boyer's Hepatology: A textbook of liver disease*. Hepatology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2006: 87-109.
121. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals in the liver*. Appleton-Century-Crofts, New York, 1978.
122. Kaplowitz N, Aw TY, Simon FR. Drug induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1986;104:826-839
123. Foulis PR, Sandrof BH, Gottfried M. Drug induced morphologic changes in the liver. *Ann Clin Lab Sci* 1988;18:215-228
124. Stricker BHC, Blok APR, Desmet VJ. Pathology of drug-induced hepatic injury. In Stricker BHC, ed: *Drug-induced hepatic injury*, ed 2, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1992
125. Peters RL, Edmondson HA, Mikkelsen WP, Tatter D. Tetracycline-induced fatty liver in nonpregnant patients. A report of six cases. *Am J Surg*. 1967;113:622-632.
126. Starko KM, Mullick FG. Hepatic and cerebral pathology findings in children with fatal salicylate intoxication: further evidence for a causal relation between salicylate and Reye's syndrome. *Lancet* 1983 ;1:326-329.
- 127 Kumar V, Cotran R, Robbins Basic pathology. Çevikbaş U (Editör) pediatri'de. İstanbul: Nobel kitabevi, 2003: s.24,82

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Gaziantep’te doğdu. İlköğrenimini Gaziantep’te, lise öğrenimini Kilis’te Sağlık Meslek Lisesi’nde okudu.2002-2004 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Laboratuvar Bölümü ve 2004-2007 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünde okudu. 2002’de devlet memurluğu hayatına başlayarak 2007’ye kadar İstanbul Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde sağlık memuru olarak görev yaptı. 2009’da Gaziantep Üniverisitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Ana Bilim Dalı’nda Yüksek lisansa başladı. 2007’den bu yana Av.Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi’nde biyolog olarak görev yapmaktadır.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
UNIVERSITY OF GAZİANTEP, ANIMAL EXPERIMENTS LOCAL ETHICS COMMITTEE
GAZİANTEP-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL NO	
	ARAŞTIRMA ADI	Sıçanlarda Çörek Otu Yağının Organ Gelişimlerine Etkisi
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ADI/BİRİMİ	Prof.Dr.Mehmet YÜNCÜ G.Ü.Tıp Fak.Histoloji ve Embriyoloji A.D.
	DİĞER ARAŞTIRICILARIN UNVANI/ADI/BİRİMİ	- Doç.Dr.Hülya ERBAĞCI G.Ü.Tıp Fak.Anatomi A.D. - Doç.Dr.Piraye KERVANCIOĞLU G.Ü.Tıp Fak.Anatomi A.D. - Yrd.Doç.Dr.Neşe KIZILKAN G.Ü.Tıp Fak.Anatomi A.D. - Yrd.Doç.Dr. Ayhan ERALP G.Ü.Tıp Fak.Histoloji ve Embriyoloji A.D. - Yrd.Doç.Dr.Mehmet BOŞNAK G.Ü.Tıp Fak.Fizyoloji A.D. - Dr. Nuray BAYAT G.Ü.Tıp Fak.Histoloji ve Embriyoloji A.D. - Biyolog Mehmet Şahin G.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü
KOORDİNATÖR MERKEZ		
DESTEKLEYİCİ		

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarih
	DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI	Var/ 09-17 Kasım 2009
	BAŞVURU TAAHHÜTNAMESİ	Var/ 12.04.2010

ÇALIŞMA ESASI	İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI KLAVUZU
----------------------	--------------------------------------

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 04.2010-23	Tarih: 13.04.2010
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Mehmet YÜNCÜ'nün sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen hayvan deneyleri araştırma amaçlı başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 13.04.2010 tarihli Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul toplantısında incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik-sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı /Adı/ Soyadı Etik Kurul Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr.Celalettin CAMCI Başkan	Tıbbi Onkoloji	Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof.Dr.Tuncay DEMİRYÜREK Başkan Yardımcısı	Farmakoloji	Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr.Şükran YAĞCI YÜCEL Üye	Biyoloji	Fen-Ed.Fak. Biyoloji Bölümü	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr.Ahmet ERBAĞCI Üye	Üroloji	Tıp Fakültesi Üroloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç.Dr.Neşe KIZILKAN Üye/Eğitim Sorumlusu	Anatomi	Tıp Fakültesi Anatomi A.D.	K	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	 Araştırmacı
Yrd.Doç.Dr.Ayhan ERALP Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D.	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	 Araştırmacı
Yrd.Doç.Dr.Oral SÖKÜCÜ Üye/Raportör	Diş Hekimliği	Diş Hekimliği Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Avukat Murat GÜNERİ Üye	Avukat	Serbest Avukat	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	 Katılmadı
M.Celal ÖZSÖYLER	Veteriner Hekim	Sivil Üye	E	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E	