

157323

**T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MORFOLOJİ ANABİLİM DALI
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Müberra UYGUN

**ASETAMİNOFEN İLE OLUŞTURULAN KARACİĞER
HASARLARI ÜZERİNE (-)-EPİKATEŞİN ETKİSİNİN
IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOPİK DÜZEYLERDE
İNCELENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Melike SAPMAZ

TÜBAP: 475

Tez No : 82

EDİRNE – 2004

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Histoloji ve Embriyoloji Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki Jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınav Tarihi: 12.01.2004

Yrd. Doç. Dr. Yeşim Hülya UZ
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Gülnur KIZILAY
Üye

Prof. Dr. Recep MESUT
Üye

Yrd. Doç. Dr. Bülent S. CİGALİ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU
Üye

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Doç. Dr. Hakan KARADAĞ
Müdür Vekili

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin ve tez çalışmam süresince emeğini ve katkısını esirgemeyen, beni yönlendiren, tecrübelerinden yararlandığım değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Müberra UYGUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Tez çalışmam boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Yeşim Hülya UZ'a ve Yrd. Doç. Dr. Gülnur KIZILAY'a, ilgi ve yardımları için araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin gerçekleşmesine büyük emeği geçen sevgili Laborant Zeliha POYRAZ'a, ayrıca çalışmamızın gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ASETAMİNOFEN.....	3
(-)-EPİKATEŞİN.....	6
GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	8
BULGULAR.....	10
RESİMLER.....	15
TARTIŞMA.....	34
SONUÇ.....	39
TÜRKÇE ÖZET.....	40
İNGİLİZCE ÖZET	42
KAYNAKLAR.....	44
RESİMLEMELER LİSTESİ.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	55

SİMGE VE KISALTMALAR

ATPaz	:	Adenozin trifosfataz
Ca⁺⁺	:	Kalsiyum iyonu
DER	:	Düz endoplazmik retikulum
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
GER	:	Granüllü endoplazmik retikulum
GSH	:	Redükte glutatyon
GSSG	:	Okside glutatyon
H⁺	:	Hidrojen iyonu
ip	:	İntraperitoneal
K⁺	:	Potasyum iyonu
LPO	:	Lipid peroksidasyonu
Mg⁺⁺	:	Magnezyum iyonu
Na⁺	:	Sodyum iyonu
NADPH:		Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NAPQI	:	N-asetil-p-benzokinonimin
-OH	:	Hidroksil grubu
OsO₄	:	Osmium tetraoksit

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada ve ülkemizde, reçetesiz satılan ilaçlardan, özellikle aspirin, asetaminofen, ibuprofen gibi, narkotik olmayan analjezikler oldukça sık kullanılmaktadır (1). Örneğin aspirin; kalp hastaları tarafından kullanıldığı gibi, artrit tedavisinde, orta şiddetli baş ağrılarında ve ateş düşürücü ajan olarak da yaygın bir kullanım alanına sahiptir (2,3). Ancak bu kullanımlar esnasında bir takım yan etkiler göstermesi, aspirine alternatif olarak, başka analjeziklerin de kullanımını gerektirir.

Asetaminofen de, aspirine benzer sahalarda kullanılan bir analjeziktir. Ancak, antiinflamatuvar etkinliği oldukça düşüktür. Buna karşın, midede iritasyon ve kanama oluşturmaz, antitrombotik etkinliği çok zayıftır. Bronkospazm gösteren aspirin alerjili kişilerde, peptik ülserlilerde, hemofililerde, ayrıca kimyasal yapı olarak, suda kolay çözünüp, stabil kaldığından, özellikle bebek ve çocuklar için hazırlanan eliksir, süspansiyon ve benzeri sıvı preparatların yapımında kullanılır (3). Asetaminofen; önerilen doz ve zaman aralığında kullanıldığında güvenilir ve etkin bir analjezik-antipiretik ilaçtır (1-5).

Asetaminofen; 50'den fazla preparatta tek başına etkin madde olarak, ayrıca 200'den fazla farmasötik preparat içerisinde de diğer maddelerin yanında yer alması dolayısıyla, oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir (1,4-8).

Analjezik olarak en sık baş ağrılarında kullanılır. Son 10 yılda, dünyada pek çok kişinin kronik baş ağrısından yakındığı, sağlık kuruluşlarına da bu nedenle başvurduğu görülmektedir. Genelde, bu hastaların şikayetlerinin "analjezik rebound" olduğu ifade edilmektedir; problemin temelinde, hastanın ilk baş ağrılarında "ağrı kesici" kullanması yatar. İlaç alımının ardından ağrı kesilir; hastaya göre uygulama başarılıdır. Ancak sonraki ağrılar daha şiddetli olarak ortaya çıkacağından, hasta, dozu artırma yoluna gider. Zamanla da "ilaçsız yapamaz" hale gelir. Neticede ilaç, "ağrıyı dindirmek" anlamında başarısızdır (1,9).

Bunun gibi, farkına varılmadan, çeşitli nedenlere karşı alınan preparatlarla organizmada birikmiş asetaminofen, başta metabolize olduğu karaciğerde olmak üzere çeşitli organ ve sistemlerde bozukluklara sebep olabilir (1,5,10).

Pek çok patolojik olguda karşılaşıldığı gibi, asetaminofen toksisitesinin de reaktif oksijen radikallerinden ve lipid peroksidasyonundan (LPO) kaynaklandığı düşünülmektedir (5,10). Önerilen doz aralıklarında alındığında, patolojik belirtileri kısa sürede ortaya çıkmadığı için, yüksek doz ve kronik kullanımında asetaminofen toksisitesi genellikle fark edilmez (1). Oysa; minimum terapötik dozunda bile, karaciğer enzim seviyesinde az da olsa artış gözlenmektedir (2). Uzun süreli ve maksimum günlük doz kullanımı göz önüne alındığında, karaciğer enzim seviyesinde yükselmenin, LPO ve reaktif oksijen radikalleri oluşumunda artışın ortaya çıkacağını düşünmekteyiz.

Reaktif oksijen radikalleri pek çok hastalığın nedeni olmaya başladığından beri, antioksidanlara olan ilgi de artmıştır. Özellikle uzun süreli ilaç kullanmak zorunda olan kişilerin ek olarak antioksidan preparatlar kullanması olumlu sonuçlar vermektedir (1).

Doğal kaynaklı antioksidanların en geniş sınıfından birini flavonoidler oluşturur. Bu grupta bulunan polifenollerin, güçlü radikal süpürücü özellikleri bilinmektedir. Gerek mevcut oksijen radikallerini yok etmek, gerekse oluşumlarını engellemek suretiyle, hücreyi oksidatif stresten korurlar. Son 10 yılda en çok dikkat çeken flavonoid grubu, güçlü antioksidan özelliğe sahip, doğal olarak en fazla yeşil çayda bulunan kateşinlerdir (11-14). Yaptığımız kaynak araştırmalarda saflaştırılmış flavonoidlerin antioksidan özelliklerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11). (-)-Epikateşin; suda kolay çözünen, kolay absorbe olan, başta yeşil çay, olmak üzere bir çok sebze ve meyvede bulunan, dağılım sahası oldukça geniş saflaştırılmış bir kateşin türevidir (15-17).

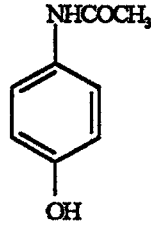
Yaptığımız kaynak taramalarda; ilacın yüksek doz kullanımından ortaya çıkmış, akut karaciğer hasarı bulgularına oldukça sık rastlamamıza rağmen, terapötik dozda ve kronik kullanımın karaciğer histolojisinde ne gibi değişikliklere neden olduğu, özellikle bu değişikliklerin herhangi bir antioksidan ile düzeltilme yoluna gidilip, gidilmediğine pek rastlamadık.

Bu konuya açıklık getirmek amacıyla, insan metabolizmasına benzerlik gösteren, denek grubu olarak da oldukça ekonomik, Wistar albino erkek ratlara 3 ay boyunca, maksimum terapötik dozda asetaminofen vermeyi, karaciğerlerinde ortaya çıkacak değişiklikleri ışık ve elektron mikroskopik seviyelerde gözlemlemeyi, deneklerin bir grubuna ise (-)-epikateşin vererek, karaciğerde ortaya çıkan bu değişikliklerin önlenip önlenemeyeceğini görmeyi planladık.

GENEL BİLGİLER

ASETAMİNOFEN

Asetaminofen (parasetamol, N-asetil-p-aminofenol, APAP), non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)ın para-aminofenol türevleri grubunda yer alır. Güçlü analjezik ve antipiretik etkiye sahip olmasına rağmen, antiinflamatuvar etkisi oldukça zayıftır (2,3,18). Kimyasal yapısı aşağıda görüldüğü gibidir (Şekil 1) (19).



Şekil 1. Asetaminofenin kimyasal yapısı.

Asetaminofen, 1800'lü yılların sonunda sentezlenmiş olup, Mering tarafından 1893'te tıpta kullanılmış, popüler bir ilaç haline gelmesi ise fenasetinin aktif bir metaboliti olduğunun anlaşılmasıyla başlamıştır (8,18). Reçetesiz elde edilebilir olması, kullanım alanının daha da genişlemesine neden olmuştur .

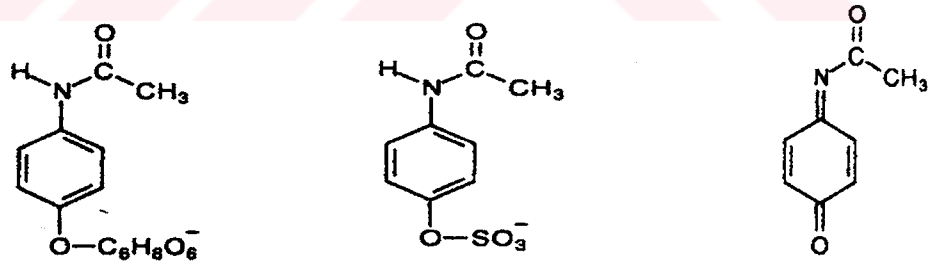
Asetaminofen, özellikle çocuklarda ve aspirin kullanımı kontrendike hastalarda, orta şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan, oldukça güvenilir bir ilaçtır (2,3,18). Yetişkinde önerilen

total oral dozu 4 g/gün olup, bu doz 4 veya 6 defada uygulanabilir. Ağrı giderici amaçla, 5-10 günden fazla kullanılmaması önerilmektedir (3,19).

Oral yolla alınan asetaminofen, mide ve bağırsaklardan hızla absorbe edilerek (3,6,23), karaciğerde, ilacın yaklaşık % 94'ü glukuronik asit (Şekil 2a) (26) ve sülfata (Şekil 2b) (26) dönüşerek, %4'ü mikrozomal sitokrom P450 enzim sistemi ile glutatyona konjuge olarak, kalan %2'lik kısmı ise değişmeden böbrekler yoluyla atılır (3,6,8,20). Safra yoluyla eliminasyonu doza bağımlı olarak gerçekleşmektedir (21).

Benzeri ilaçlardan farkı, peroksitten fakir ortamlarda (örneğin: hipotalamus ve omurilik gibi), prostaglandin sentezi ve salınımını araziidonat siklooksijenaz enzimi üzerinden, selektif olarak inhibe ederek, analjezik ve antipiretik etki göstermesidir (3,18,19). Peroksitten zengin iltihabi perifer dokularda, siklooksijenaz enzimini inhibe edememesi, antiinflamatuvar etkisinin olmamasını açıklayabilir (3).

Yüksek dozda alındığında, akut sentrolobuler karaciğer nekrozunun görülmesi, sitokrom P450 enzim sistemi aracılığı ile ortaya çıkan, "N-asetil-p-benzoquinonimin" (NAPQI) (Şekil 2c) (26) metabolitinden kaynaklanır (3-5,8,18,22-25). Terapötik dozlarda, NAPQI , glutatyon ile konjuge olarak, asetaminofen-glutatyon formunu, bu da asetaminofen-sistein, asetaminofen-merkapturat ve son olarak asetaminofen-thiometil formlarına dönüşerek böbrek yoluyla atılmakta, bağlamaya glutatyonun yetmediği geri kalan NAPQI ise toksik etkiyi oluşturmaktadır (22-24).



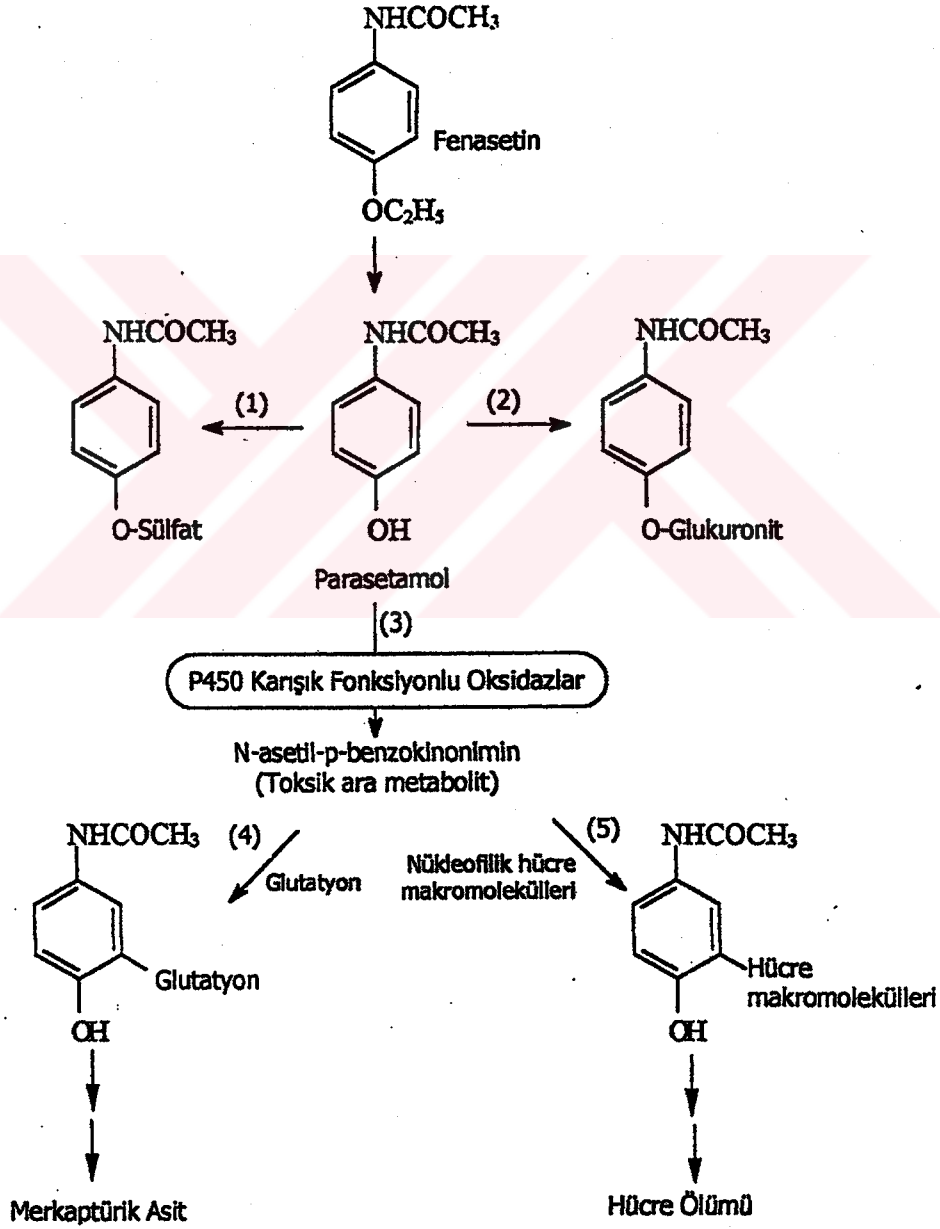
Şekil 2. a. APAP-glukuronik asit, **b.** APAP-sülfat, **c.** Toksik metabolit NAPQI.

Asetaminofenin yaptığı karaciğer hasarının iki toksisite mekanizmasından olduğu ileri sürülür:

a)- Oksidatif stres teorisi: Yüksek doz asetaminofen alımında; NAPQI hücrelerde reaktif oksijen ürünleri oluşumuna, bu da lipid peroksidasyonuna neden olduğundan, glutatyon eksikliğine, dolayısıyla hepatositte protein sentezi ve hücre içi kalsiyum (Ca^{++}) dengesi bozukluğunun ortaya çıkmasına neden olur (5,27-34).

b)- Kovalent bağlanma teorisi: Asetaminofen yüksek dozda alındığında, karaciğerin detoksifikasyon sistemleri doymuş hale geçeceğinden, bağlayıcı glutatyon bitecek, aşırı NAPQI ortaya çıkacak, bu da deoksiribonükleik asit (DNA) ve protein thiol gruplarına kovalent bağlanmak suretiyle, hepatositlerde hasar oluşturacaktır (22,23,35-38).

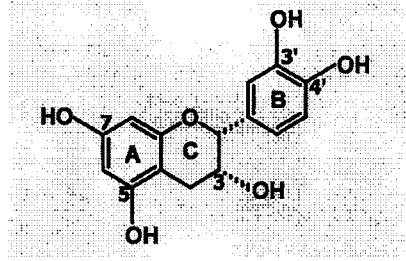
Asetaminofen, fenasetinin N-asetillenmiş türevi olup, metabolizasyonu aşağıdaki şekilde olduğu gibi gerçekleşir (Şekil 3) (19).



Şekil 3. Asetaminofenin, metabolizasyonu düşük dozlarda; 1 ve 2 numaralı yollarla, yüksek dozlarla ise; 3 ve 4 numaralı yollar aracılığıyla olur, hücre ölümü gerçekleşir.

(-)-EPİKATEŞİN

(-)-Epikateşinin kimyasal yapısı aşağıda görüldüğü gibidir (Şekil 4) (39).



Şekil 4. (-)-Epikateşinin kimyasal yapısı.

(-)-Epikateşin (EC); vitamin P olarak da bilinen flavonoidlerin flavanol grubundan olup, monomerik forma sahiptir. Bu forma; yeşil çay, kırmızı şarap, kakao ürünleri ve çeşitli meyvalarda rastlanır (39).

(-)-Epikateşinin en fazla bulunduğu yer olan yeşil çay, *Camellia sinensis* yapraklarından elde edilir. Bu çay yaprakları fermente olmamış yapraklar olup, enzimlerinin inaktivasyonu için buhara tabi tutulur, düşük dereceli bir fermentasyon işleminden sonra kurutulur. Fermentasyon derecesinin artışı, ekstrenin polifenol içeriğini azaltır, ancak buna ters orantılı bir şekilde ekstrenin kafein oranı artar. Bir bardak yeşil çayda yaklaşık 50-150 mg polifenol bulunur (12,40). Bilindiği gibi polifenoller suda kolay çözünen ve kolaylıkla oksitlenebilen güçlü antioksidanlardır (11).

Flavonoidlerin, C vitamini fonksiyonunu artırdıkları bilinmektedir. Ayrıca E ve C vitaminleri ile sinerjik olarak çalışarak, toplam antioksidan etkinliği daha da güçlendirdikleri kanıtlanmıştır (16,41).

Her tür diyetle yer alan (-)-epikateşin, üyesi olduğu flavonoid ailesi gibi etkilerini, H⁺ vericisi olmasına ve radikal süpürücü yeteneğine borçludur. Ayrıca oksidan enzimler üzerinde inhibitör etkiye de sahiptir (42,43).

(-)-Epikateşinin radikal süpürücü etkisi strüktürel yapısına bağlı olarak şu şekilde açıklanabilir:

* B halkası: -o- dihidroksil (kateşol) yapıya sahip olup, radikal formlara yüksek stabilite sağlar ve elektron delokalizasyonuna katılır.

* C halkası: B halkasından gelen elektron delokalizasyonundan sorumludur. Bu halkada 4-oxo- fonksiyonu ile bağlantıda olan 2, 3 çifte bağ önemli süpürücü güce sahiptir.

* A halkası: A ve C halkalarındaki 4-oxo- fonksiyon ile 3 ve 5 hidroksil grupları maksimum radikal süpürücü güç göstermektedir (42,43).

Antioksidan etki, doza bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır. Oksidan-antioksidan arasındaki dengenin bozulduğu durumda; kateşinler, “prooksidan” olarak rol oynayabilmektedir. Kateşinlerin antioksidan etkinliği, hidroksil (-OH) gruplarının sayısı ile orantılı olduğundan esterleşmiş formlarının daha da güçlü antioksidanlar olduğu düşünülür (42,44,45).

(-)-Epikateşin, organizmada bağırsaklar yoluyla absorbe edilerek, portal ven yoluyla karaciğere gelir. Karaciğerden, glukuronid, sülfat ve metil konjugatlar halinde kana verilir. Konjuge formların antioksidan yeteneği, serbest (-)-epikateşinin antioksidan yeteneği ile kıyaslandığında, konjuge formlarda bu yeteneğin çok daha az olduğu görülür. Konjuge formları, yüksek polariteye sahip olmalarından dolayı, kandan hızlı bir şekilde safra ve böbreklere taşınarak, vücuttan hızla uzaklaştırılırlar (46-48).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nden temin ettiğimiz, aynı soydan gelen 18 adet, 3,5 aylık Wistar albino, erkek rat kullandık. Aynı biyolojik ve fizyolojik koşullar altında tutulan denekler optimum laboratuvar şartları (ısı; 21⁰C, bağıl nem; %40-60, günlük ışık periyodu; 12/12 saat aydınlık/karanlık, uygun havalandırma sistemi) altında, günlük içme suyu ve %21 ham protein içeren pelet yemlerle (Purina) beslenerek, yaklaşık 1 ay boyunca ortam şartlarına uyumları sağlandı. Deneye başlamadan önce deneklerin vücut ağırlıkları tartıldı. Her biri yaklaşık 250 g olan 18 adet denek, her grupta 6'şar tane olacak şekilde kafeslere yerleştirilerek, biri kontrol olmak üzere 3 deney grubu oluşturuldu.

1. grup deneklerimizi; kontrol grubu olarak belirledik.
2. grup deneklerimize; önerilen günlük maksimum yetişkin insan dozunu baz alarak (4 g/gün), 12 hafta süreyle her gün, aynı saatte, intraperitoneal (ip) yoldan 66 mg/kg asetaminofen (Fluka) verdik. Bunun için; kontrol grubu hariç, diğer deneklerimize uygulanacak toplam asetaminofen miktarını belirleyip, 40⁰C'ye kadar, benmari usulüyle ısıtılmış, serum fizyolojik içinde, mililitresinde 30 mg ilaç (19,23,49,50) bulunduracak şekilde hazırladık. Çözelti sıcaklığının vücut sıcaklığına düşmesini bekledik ve asetaminofenin, çözelti içinde çökmesini engellemek amacıyla, toplam çözeltiliye 2-3 damla Tween80 (Sigma) (7,10,51) damlatıp, homojen dağılımı sağladık.
3. grup deneklerimize ise; yine günlük alınması önerilen polifenol miktarını baz alarak (150 mg/gün), 12 hafta süreyle her gün, aynı saatte ve aynı miktar asetaminofen ile birlikte; ip yoldan 2,5 mg/kg (-)epikateşin (Sigma) uyguladık.

(-)-Epikateşini; serum fizyolojik içinde, mililitrede 2,5 mg bulunacak şekilde hazırlayıp, vücut sıcaklığına getirerek deneklerimize uyguladık.

12. hafta sonunda, eter anestezisi altında, tüm deneklerin aynı karaciğer bölgelerinden, biyopsi materyalleri aldık. Aldığımız biyopsi materyallerini ikiye bölerek, ışık ve elektron mikroskopik incelemelerimiz için işlemlendirdik.

Işık mikroskopik gözlemlerimizde kullanacağımız biyopsi materyallerini, Bouin fiksatoründe fikse ettikten sonra, parafin inklüzyonu ve bloklama işlemlerini gerçekleştirdik.

Elde edilen bloklardan 5 µ kalınlığında kesitler alarak karaciğer dokusunun histolojik özelliklerini ortaya koyacak H+E, Masson'un trikrom boyası ve PAS+HL boyalarını uyguladık (52,53).

Elektron mikroskopik gözlemlerimiz için ise, aldığımız biyopsi materyallerinin diğer yarılarını kullanarak, doku örneklerimizi pH'sı 7,3 olan % 3'lük glutaraldehit fosfat tampon solüsyonunda 1,5 saatlik prefiksasyona, tamponda yıkandıktan sonra, bu tamponun %1'lik OsO₄ solüsyonunda 1 saatlik postfiksasyona tabi tuttuk. Tamponda yıkanan parçaları yükselen alkol serilerinden geçirerek dehidrate ettik. Propilen oksitte saydamlaştırma işlemlerinden sonra araldit inklüzyonu uyguladık. Aralditin polimerizasyonu için, 3 gün kapsüllerin açık uçları yukarı gelecek şekilde, 2 gün de ters çevirerek 60°C'lik etüvde beklettik. Aldığımız 1 µ kalınlığındaki yarı ince kesitleri toluidin mavisi ile boyayıp, kesim bölgeleri belirlenen bloklardan 40 nm kalınlığında ince kesitler aldık. Grid üzerine aldığımız kesitlere, uranil asetat ve Reynold'un kurşun sitrat boyalarını uyguladık (54). Elektron mikroskopik gözlemlerimizi Jeol-1010 elektron mikroskobunda yaptık.

BULGULAR

KONTROL GRUBUNA AİT BULGULARIMIZ

Işık Mikroskopik Bulgular

Kontrol grubuna ait kesitlerimizde, hepatositler, V. centrolobularis çevresinde, düzenli ışınsal bir yerleşim sergileyerek, Remak kordonlarını oluşturmuşlardı. Hücreler, mononükleer, kese tarzında, yuvarlak nükleuslu olup, belirgin bir nükleolus içermekte idiler (Resim 1-5). Asidofil hücre sitoplazmalarında, kaba tanecik şeklinde Berg cisimciklerine (Resim 2,4) ve ince partiküller halinde, glikojen taneciklerine (Resim 3,5) rastlanmakta idi.

Hepatositlerin vasküler yüzünde, Dissé aralığındaki bağ doku, normal görünümde olup, üzerinde yer alan sinuzoid duvarı düzenli bir yapıya sahipti (Resim 2,4). Sinuzoid duvarında, nükleusları lümeneye doğru çıkıntı yapmış endotel ve Kupffer hücrelerine rastlanıyordu (Resim 2-5).

Periportal sahalarda, normal görünümlü gevşek bağ doku içerisinde, V. porta, A. hepatica'nın dalları ve safra kanallarının izoprizmatik epitelden yapılmış lümen hücreleri göze çarpıyordu (Resim 4,5).

Elektron Mikroskopik Bulgular

Kontrol grubuna ait elektron mikroskopik gözlemlerimizde, hepatositlerin; unit membranlı, ökromatik, kese tarzında nükleusları gözleniyordu (Resim 6). Hepatosit sitoplazmasında; normal görünümde sisternalı granüllü endoplazmik retikulum (GER) yaygın

olarak yerleşmiş idi (Resim 7,8). Mitokondri oval veya hafifçe uzamış, lamellar kristalı olup, homojen bir matriks içeriyordu (Resim 7,8,10). Rozet tarzında yerleşmiş α -glikojen partikülleri, ince partiküller şeklinde görülen β -glikojen tanecikleri tüm sitoplazmaya yayılmış, ancak α -glikojen partikülleri diğerlerine oranla sayıca daha fazla ve belirgin görülmekteydi (Resim 6-8,10).

Komşu hepatositlerin hepatositer yüzlerinde, hücre membranlarının çeşitli tipte bağlantı kompleksleri oluşturdukları (Resim 7,8), bilier yüzlerinde ise, komşu hepatosit membranlarının içe doğru çökerek mikrovilli oluşturdukları, bu kanalikülün her iki yanında ise, zonula occludenslere sahip oldukları gözlemlendi (Resim 7,10).

Hepatositlerin sinuzoide bakan vasküler yüzünde; Dissé aralığına uzanan mikrovillinin parmaklı çıkıntılar şeklinde olduğu görülmekteydi (Resim 7-9,10). Dissé aralığı üzerinde, sinuzoid lümenini oluşturan endotel hücre sitoplazmasının lümene doğru çıkıntı yaparak, gevşek kromatinli nükleusunun yer aldığı apikal yüzünde, mikropinositotik veziküllerinin bulunduğu, tüm sitoplazmada küçük, oval veya hafifçe uzamış şekilli, kristalları belirgin mitokondrionların yer aldığı görüldü (Resim 9).

Portal sahada yer alan A. hepatica, V. porta dalları normal ultrastrüktürel yapıya sahipti. Safra kanalı hücreleri, karşılıklı lateral yüzleri vasıtasıyla çeşitli bağlantı kompleksleri ve interdiyasyonlar yapmış olup, apikal sitoplazmik yüzleriyle kanal lümenine doğru bir takım sitoplazmik mikrovillimsi çıkıntılar oluşturmaktaydı. Hücre sitoplazmaları, organelden zengin olup, gevşek kromatinli çentikli bir nükleusa sahip görülmekteydiler (Resim 11).

ASETAMİNOFEN VERDİĞİMİZ DENEY GRUBUNA AİT BULGULARIMIZ

Işık Mikroskopik Bulgular

Bu deney grubu kesitleri, kontrol grubu kesitleriyle kıyaslandığında, organda yer alan histolojik elemanların düzeninde bazı değişikliklerin ortaya çıktığı görüldü.

V. centrolobularis çevresinde hepatositler düzenli ışınal yapıya sahipti. Ancak lobulus periferinde çoğunlukla Remak kordonlarının birleştiği görülmekteydi (Resim 12). Hepatositler zaman zaman binükleer karakter sergiliyordu; bu özellik lobulus periferinde daha da belirgin bir durum almıştı (Resim 12,19).

Hücrelerin Dissé aralığına bakan yüzlerinde yer yer sitoplazma konsantrasyonunun azaldığı, bazı vakuolümsü yapıların ortaya çıktığı (Resim 13,16,17), glikojen içeriğinin ortadan kalktığı görüldü (Resim 14,18,19).

Dissé bağ dokusundaki artış ve sinuzoid duvar yapısındaki kalınlaşma nedeni ile sinuzoid lümenlerinin genişleyerek, Remak kordonlarının birbirlerinden uzaklaştığı saptandı (Resim 12-19). Kupffer hücrelerinin hacimlerinin arttığı, özellikle çok genişlemiş sinuzoid duvarlarında içerikleri nedeniyle, yoğun PAS (+) boyandıkları görüldü (Resim 14,18,19).

Portal sahada, bağ doku hücrelerinin yanı sıra, bu bölgeye gelmiş infiltrasyon hücreleri de vardı (Resim 15,17,19).

Elektron Mikroskopik Bulgular

Bu deney grubuna ait elektron mikroskopik bulgularımız, ışık mikroskopik bulgularımızla paralel histolojik değişiklikler gösteriyordu.

Çoğunlukla hepatosit nükleus çaplarında küçülme, heterokromatin yapısında artışın meydana geldiği görülmüyordu (Resim 22). Sitoplazmada, GER miktarı azalmış olmakla birlikte, nükleus çevresinde varlığını korumaktaydı. Çoğu mitokondri oval şekilli olup, lamellar kristal yapıya sahip olmakta, ancak bazı hepatositlerde mitokondrionun büyüyüp, oldukça uzadığı görülmüyordu (Resim 22). Sitoplazmada, farklı çapta ve içeriği farklı yoğunlukta lizozomlara, myeloid figürlere ve lipid damlacıklarına rastlandı (Resim 20-23).

Hepatositlerin gerek vasküler, gerekse hepatositer yüzlerinde genişlemiş, çoğunlukla saydam görünümlü vakuollerin ortaya çıkmış olması dikkat çekiyordu (Resim 20,22,24).

Hepatositer yüzlerde bağlantı komplekslerinin yapıları bozulmuş, hepatositler arasında ilişki azalmış, yer yer interselüler genişlemeler ortaya çıkmıştı (Resim 20,21). Safra kanalikülü çevresinde yer alan zonula occludensler normal görünümünü korurken, kanalikül duvarını oluşturan hepatositer mikrovillinin kısalmış, sayıca azalmış ve kalınlaşmış olduğu gözlemlendi (Resim 20,21).

Hepatositin vasküler yüzünde de mikrovilli sayıca azalmış, kalınlaşmış ve kısalmış idi, hatta bazı hepatositlerde mikrovillinin hemen hemen silinerek, hepatositer yüzün düzleştiğini gözledik (Resim 21-24).

Dissé aralığı üstünde yer alıp, sinuzoid duvarını oluşturan çoğu endotel hücresinde, heterojen yapıda, iri lizozomların ve lipid damlalarının görülmesi ilgi çekiyordu (Resim 23). Endotel hücresinin apikal yüzünde pinositotik veziküllerin silinerek, yerlerinde vakuolümsü yapıların ortaya çıktığı, apikal yüze yakın bazı mitokondri kristallarının silindiği, matriks içeriğinin homojenitesini kaybettiği görüldü. Ancak hücre GER, polizom ve iyi gelişmiş Golgi aygıtına sahip idi (Resim 23).

Kesitlerdeki Kupffer hücreleri, iyi gelişmiş hücre organellerine sahip olup, sitoplazmalarında farklı yoğunluk ve içerikte, büyük hacimli lizozomlar içeriyorlardı (Resim 24).

Portal alanda, gevşek bağ doku içinde, mononükleer hücre infiltrasyonu ve lifsel artış, A. hepatica, V. porta dallarının bazal membranlarında kalınlaşma gözlemledik. Safra kanalı hücreleri arasındaki interdijitasyonlar, kontrol grubuna oranla oldukça azalmıştı. Lümen hücreleri sitoplazmasında, dilate olmuş düz endoplazmik retikulum (DER) ve lizozomlar görülmekteydi (Resim 25).

ASETAMİNOFEN İLE BİRLİKTE (-)EPİKATEŞİN VERDİĞİMİZ DENEY GRUBUNA AİT BULGULARIMIZ

Işık Mikroskopik Bulgular

Bu grup deneklerimizde, Remak kordonları oldukça düzenli görünümde (Resim 26-31), hepatosit nükleusları eşit çapta, kese tarzında, belirgin nükleoluslu olup, diğer deney grubuna kıyasla daha az sayıda binükleer hücre sergiliyordu (Resim 26,31). Hücre sitoplazmalarında, bazofil görünümlü kaba partiküllerin yoğunluğu dikkati çekiyordu (Resim 26-28). Hepatositlerde nadiren bir kaç glikojen taneciğine rastlanıyordu (Resim 27,31).

Hepatositlerin vasküler yüzünde, diğer deney grubuna kıyasla, sinuzoid duvarında çok az bir kalınlaşmaya rastlanmakta, sinuzoid lümenlerinde zaman zaman hafif bir genişleme gözlenmekte idi (Resim 26,28,30).

Portal alanlarda, gevşek bağ doku içerisinde yer alan V. porta ve A. hepatica'nın dalları ile safra kanalı normal görünümde olup, infiltrasyon hücresi görülmemekte idi (Resim 29-31).

Elektron Mikroskopik Bulgular

Bu gruba ait hepatositlerde; belirgin nükleoluslu ökromatin nükleus gözleniyor (Resim 32), sitoplazmada iyi gelişmiş ve miktarı asetaminofen verdiğimiz gruba göre artmış GER'e rastlanıyordu (Resim 32-35). Mitokondri yuvarlak veya oval şekilli olup, lamellar krista yapılarını korumakta idi (Resim 32,34-36). Hepatositin vasküler yüze bakan sitoplazmasında, iri lipid damlacıklarına (Resim 34-36), çok sayıda multiveziküler cisimciklere (Resim 32,36),

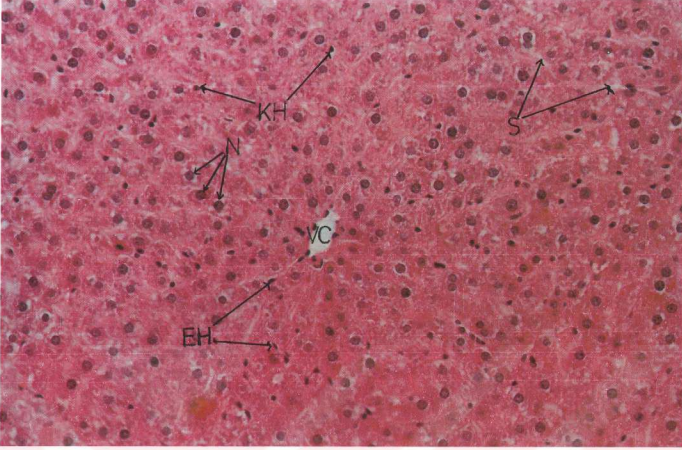
içerisinde bir miktar elektron opak maddenin yer aldığı vakuolümsü yapılara rastlanıyordu (Resim 34).

Komşu iki hepatositin hücre membranlarının karşılıklı çökmesi ile ortaya çıkan safra kanaliküllerinin zonula occludensleri sıkı görünümde olup, kanalikül lümenini oluşturan hepatositer sitoplazmik çıkıntılar düzenli bir görünüm sergilemekte idiler (Resim 32,33,35).

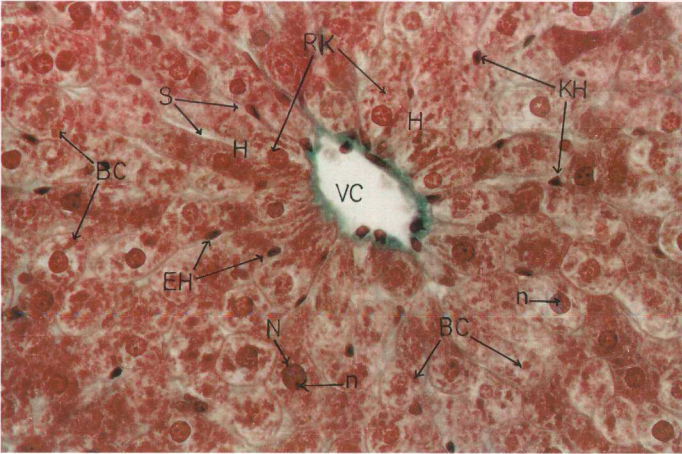
Hepatositin vasküler yüzünde, Dissé aralığına uzanan hepatositer mikrovilli; ince, uzun olup, sayıca artmış görünüme sahipti (Resim 35,36). Dissé aralığının üstünde yer alarak, sinuzoid lümen duvarını oluşturan endotel hücresi; apikal yüzünde mikropinositotik veziküller içeren, hücre organellerinden zengin bir yapı sergiliyordu (Resim 35). Sinuzoid duvarında bulunan Kupffer hücreleri de iyi gelişmiş hücre organellerine ve büyük hacimli lipid damllarına sahipti (Resim 36).

Portal saha bağ dokusunda yer alan yapılar normal karakterlerini taşımakta olup, safra kanalları, düzenli ve ince bir bazal membran üzerine oturan, birbirine bağlantı kompleksleriyle tutunan epitel hücrelerinden oluşmakta idi. Lümeneye bakan apikal yüzlerinde birkaç mikrovilli oluşturmuş bu hücreler, pinositotik veziküller de içeriyorlardı (Resim 37).

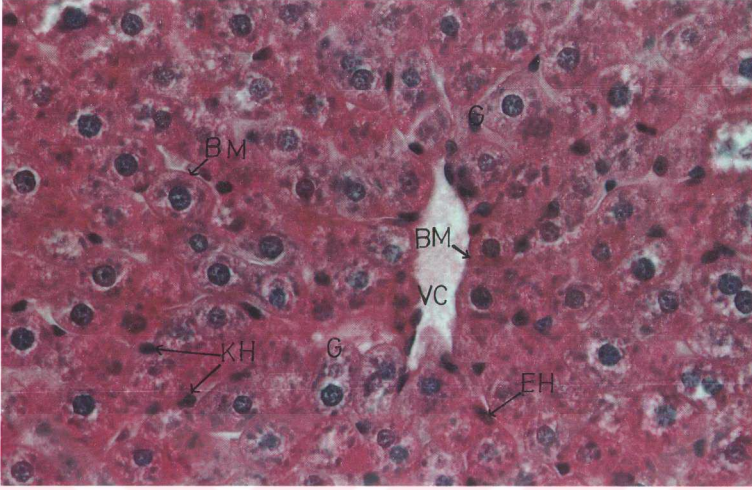
KONTROL GRUBUNA AİT GÖZLEMLERİMİZ



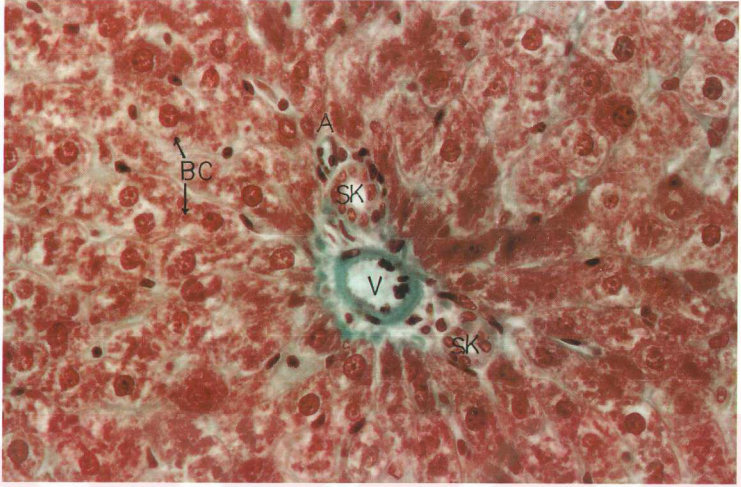
Resim 1. Kontrol grubuna ait bu karaciğer kesidinde, V. centrolobularis (VC) çevresinde, düzenli ve mononükleer (N) hepatositlerin yer aldığı Remak kordonları ile kordonlar arasında yer alan sinuzoid (S) duvarlarındaki endotel (EH) ve Kupffer hücreleri (KH) gözlenmektedir. H+E, x20.



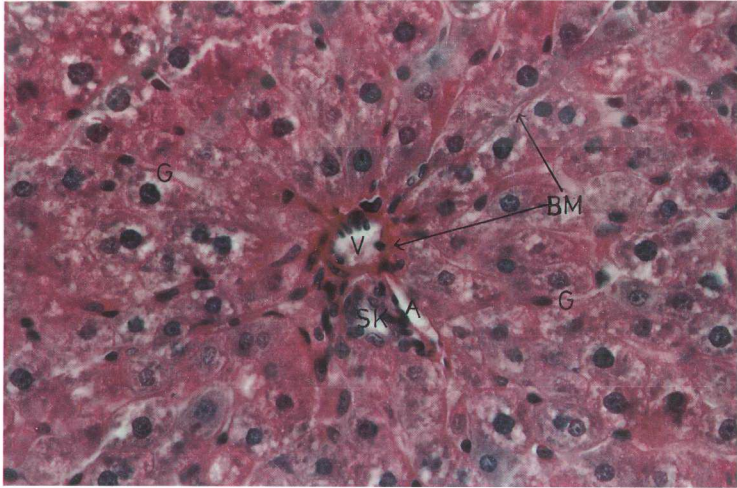
Resim 2. V. centrolobularis (VC) ve Remak kordonları (RK) ile hepatositlerin (H) kese tarzı, gevşek kromatinli ve belirgin nükleolusu (n) çekirdekleri (N), sitoplazmalarındaki bazofil yapılı Berg cisimciklerinin (BC) yanı sıra, sinuzoid (S) duvarlarında yer alan endotel (EH) ve Kupffer hücreleri (KH) izlenmektedir. Masson'un Trikrom boyası, x40.



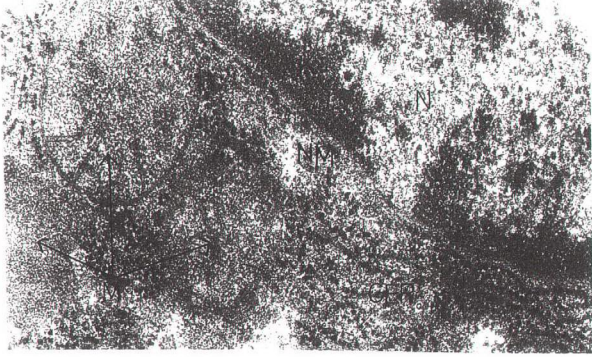
Resim 3. V. centrolobularis (VC) ve sinuzoid bazal membranlarının (BM) ince, düzenli yapısı izlenmekte olup, sinuzoid duvarında yer alan endotel (EH) ve Kupffer hücreleri (KH) normal sayı ve boyutlarda görülmektedir. Hepatosit sitoplazmaları içerisinde, ince partiküller halinde, homojen dağılmış glikojen tanecikleri (G) ayırt edilmektedir. PAS+HL, x40.



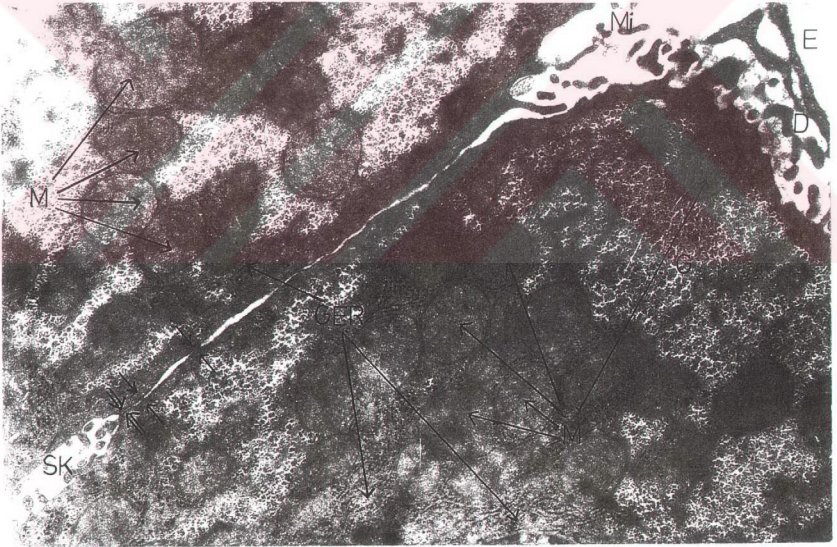
Resim 4. Portal saha içerisinde, A. hepatica (A), V. porta (V) dalları ve lümenini kübik epitel hücrelerinin döşediği safra kanalı (SK) izlenmektedir. Portal saha dışında ışınsal yerleşimli Remak kordonlarını oluşturan hepatosit sitoplazmaları içerisinde bazofilik Berg cisimcikleri (BC) ayırt edilmektedir. Masson'un Trikrom boyası, x40.



Resim 5. Portal sahada yer alan A. hepatica (A), V. porta (V) dalları ile safra kanalı (SK) bazal membranları (BM); portal saha dışında ise sinuzoid bazal membranları ince ve düzenli görünümde olup, hepatosit sitoplazmalarında homojen dağılımlı glikojen tanecikleri (G) izlenmektedir. PAS+HL, x40.



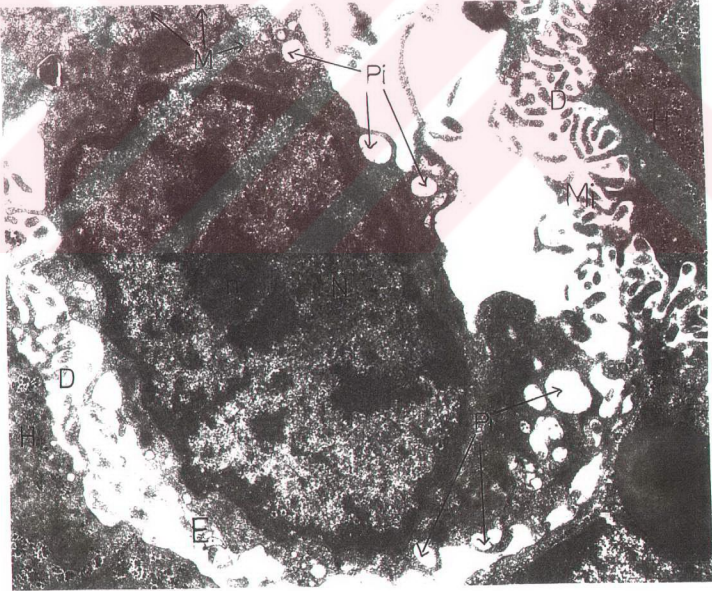
Resim. 6. Kontrol grubuna ait bu kesitte, unit membranlı, ökromatin, kese tarzında hepatosit nükleusu (N), sitoplazmasında iyi gelişmiş GER (GER), belirgin kristallara sahip mitokondri (M) görülmektedir. NM: Nükleus membranı. K: Kromatin. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x25000.



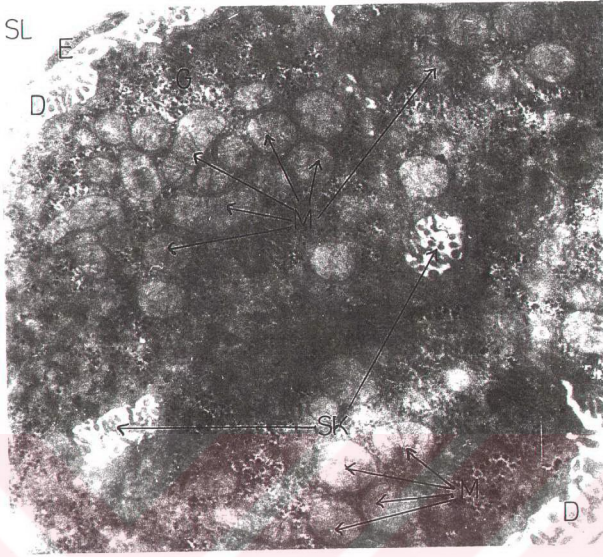
Resim. 7. Hepatositlerin birbirine bakan lateral yüzlerinde, hepatositer yüze ait bağlantı kompleksleri ($\rightarrow\leftarrow$) ve bu yüzlere ait sitoplazmik çöküntülerin oluşturduğu safra kanalikülü (SK) izlenmektedir. Hepatositin vasküler yüzünde, normal görünümlü mikrovillinin bulunduğu Dissé aralığı (D) ve sinuzoid lümeninde yer alan endotel hücre (E) görülmektedir. M: Mitokondri, Mi: Mikrovilli, G: Glikojen tanecikleri, GER: Granüllü endoplazmik retikulum, ($\Rightarrow\Leftarrow$): Z. occludens. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x8000.



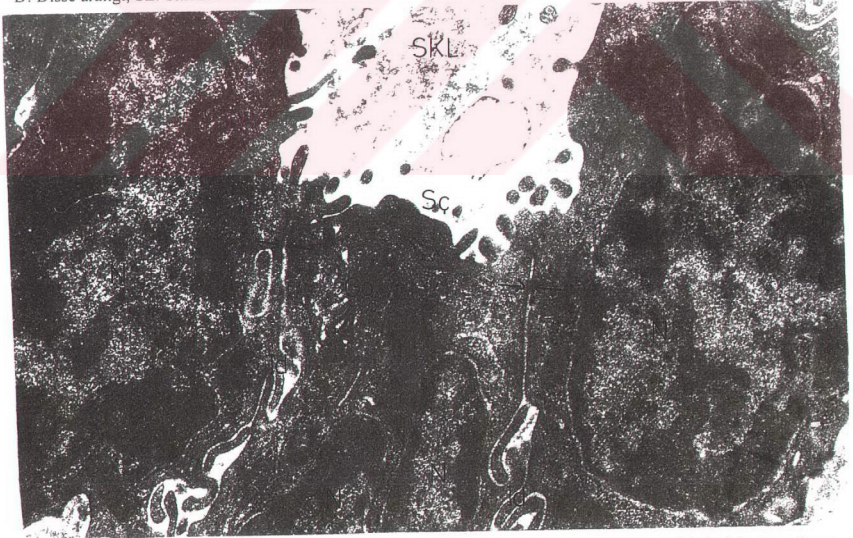
Resim 8. Karşılıklı hepatositer yüzlerde, Dissé aralığına kadar devam eden normal görünümlü bağlantı kompleksleri (→→) ve Dissé aralığı mikrovillisi (Mi) görülmektedir. G: Glikojen tanecikleri, GER: Granüüllü endoplazmik retikulum. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x20000.



Resim 9. Hepatositlerin vasküler yüzde oluşturmuş oldukları mikrovilli (Mi), sık yerleşimli ve ince, parmaklı çıkıntılar şeklinde olup, endotel hücresi (E) ve hepatosit (H) arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. Sinuzoid duvarında yer alan endotel hücresi, normal görünümlü bir nükleus (N) ve nükleolusa (n) sahip olup, sitoplazmasında çok sayıda pinositotik veziküller (Pi) bulundurmaktadır. D: Dissé aralığı, M: Mitokondri. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x8000.

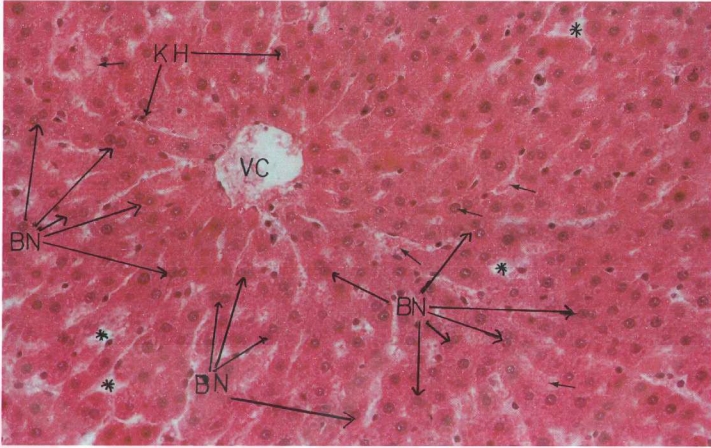


Resim 10. Karşılıklı hepatosit membranlarının çökmesiyle oluşan safra kanalikülleri (SK) ve belirgin kristallara sahip mitokondrionların (M) normal yapıda olduğu izlenmektedir. G: Glikojen tanecikleri, (E): Endotel hücresi, D: Dissé aralığı, SL: Sinuzoid lümeni. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x6000.

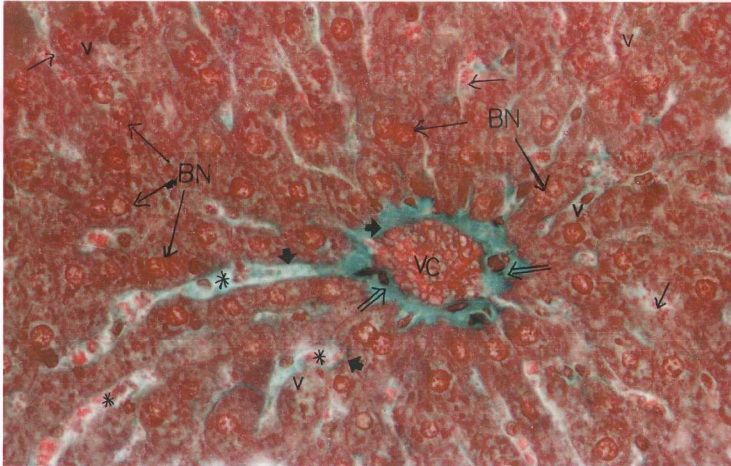


Resim 11. Safra kanalında yer alan lümen hücrelerinin lateral yüzlerinde, bağlantı komplekslerinin (→←) ve interdijitasyonların (Id) yer aldığı, sitoplazmalarının hücre organellerinden zengin olduğu, hücrelerin apikal yüzlerinde ise, sitoplazmik çıkıntılarının (Sç) varlığı görülmektedir. SKL: Safra kanalı lümeni, Go: Golgi aygıtı, N: Nükleus. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x12000.

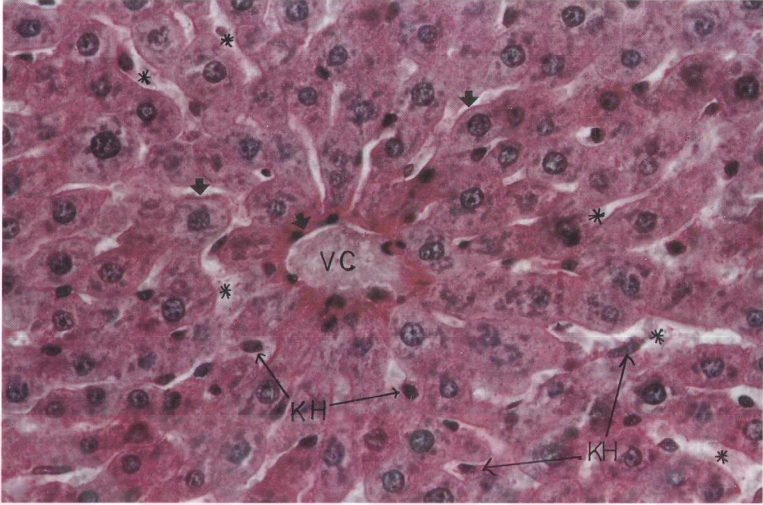
ASETAMİNOFEN VERDİĞİMİZ DENEY GRUBUNA AİT GÖZLEMLERİMİZ



Resim 12. Bu kesitte, V. centrolobularis (VC) çevresindeki Remak kordonlarında yer alan hepatositlerin çoğunun, binükleler (BN) özellik kazandığı ve sinuzoid lümenlerinin genişlediği (*), eritrositlerle dolu olduğu (→) gözlenmektedir. EH: Endotel hücresi. H+E, x20



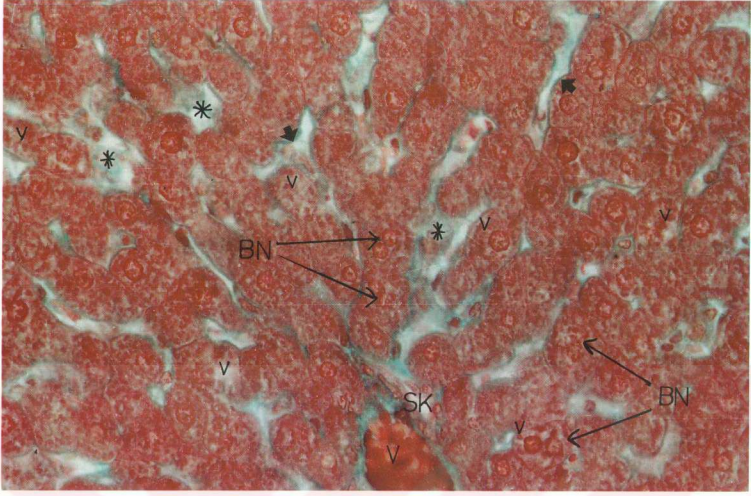
Resim 13. V. centrolobularis (VC) ve sinuzoid duvarında bazal lamina kalınlaşmasının (▀) yanı sıra, sinuzoid lümenlerinde genişleme (*), binükleler hepatositlerin (BN) ortaya çıkışı ve bazı hepatosit sitoplazmalarının Dissé aralığına bakan yüzlerinde, vakuölümsü yapılar (v) izlenmektedir. (→): Eritrosit dolu sinuzoid, (⇨): Lifsel artış. Masson'un Trikróm boyası, x40.



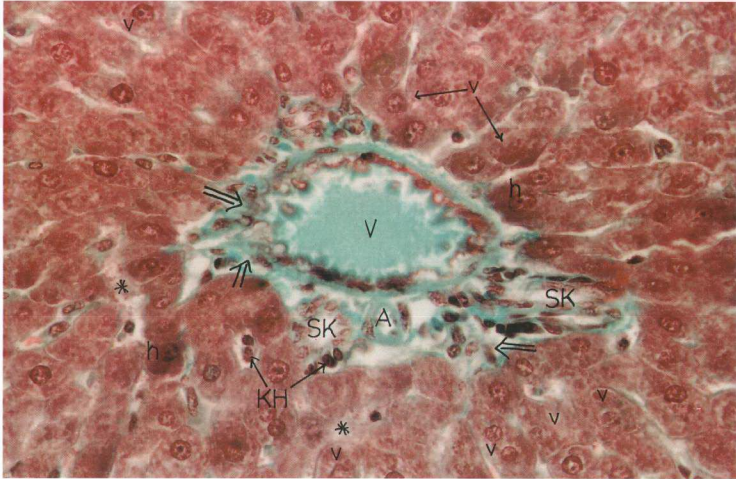
Resim 14. V. centrolobularis (VC) ve sinuzoid bazal membranında kalınlaşmalar (➡), lizozom içeriği nedeniyle yoğun PAS pozitivite gösteren Kupffer hücreleri (KH) ve genişlemiş sinuzoid lümenleri (*) görülmektedir. Hepatosit sitoplazmaları içerisinde glikojen taneciklerine rastlanmamaktadır. PAS+HL, x40.



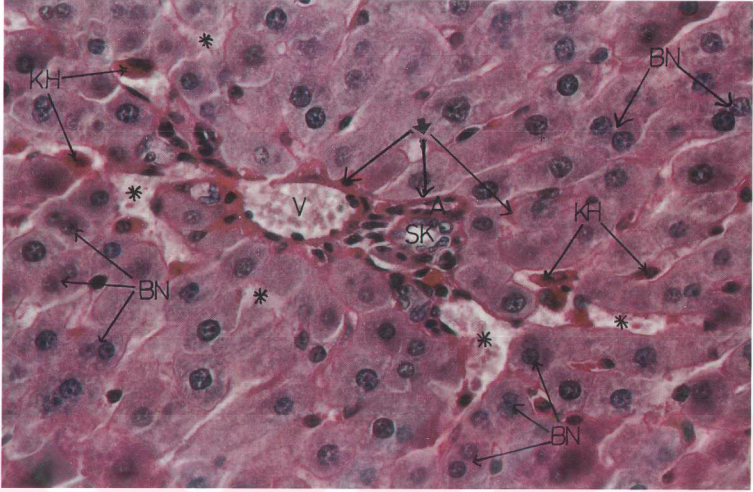
Resim 15. Portal sahada çok sayıda infiltrasyon hücresi (İH), kontrol grubuna oranla sitoplazması daha eozinofilik ve iri hepatositler (h), genişlemiş sinuzoid lümenleri (*) ve lümen içerisinde çok sayıda eritrositin (→) varlığı göze çarpmaktadır. BN: Binükleer hücre, A: a. hepatica, V: v. porta, SK: Safra kanalı. H+E, x40.



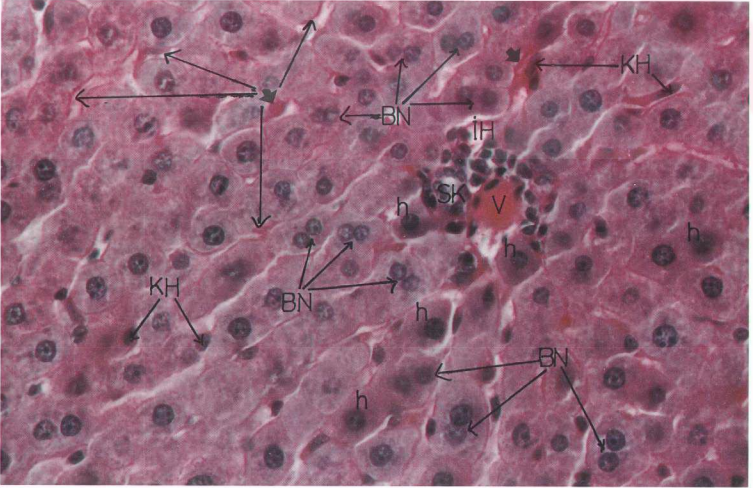
Resim 16. Periportal sahaya ait bu kesitte, yer yer binükleer (BN) hepatositler ve hepatositlerin sinuzoid lümenine yakın yüzlerindeki vakuol oluşumlarının (v) yanı sıra, sinuzoid duvarındaki kalınlık (➤) dikkati çekmektedir. V: v. porta, (*): Genişleşmiş sinuzoid lümenleri, SK: Safra kanalı. Masson'un Trikróm boyası, x40.



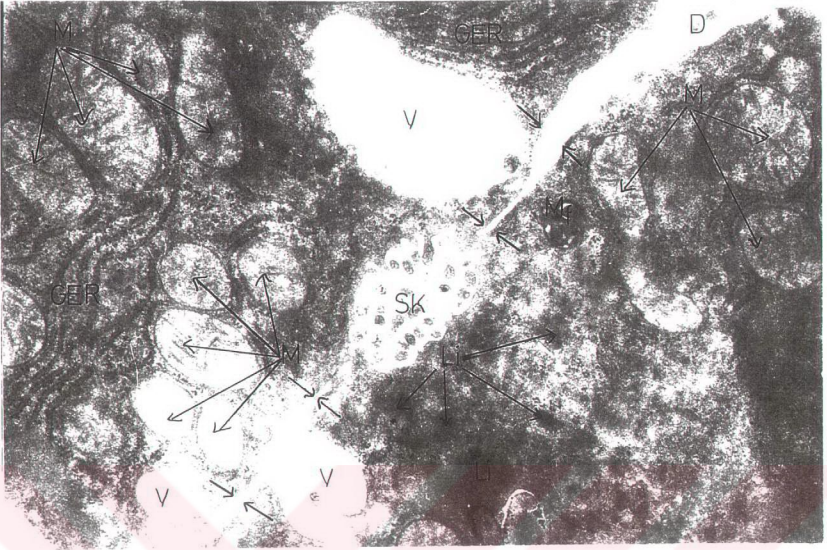
Resim 17. Portal bağ dokunun hücresel ve lifsel artışı (⇒) ile, portal alana yakın Kupffer hücrelerinin (KH) sayısında da belirgin bir artışın söz konusu olduğu izlenmektedir. A: a. hepatica, V: v. porta, SK: Safra kanalı, h: İri hepatositler, v: Vakuolümsü yapılar. (*): Genişleşmiş sinuzoid lümenleri. Masson'un Trikróm boyası, x40.



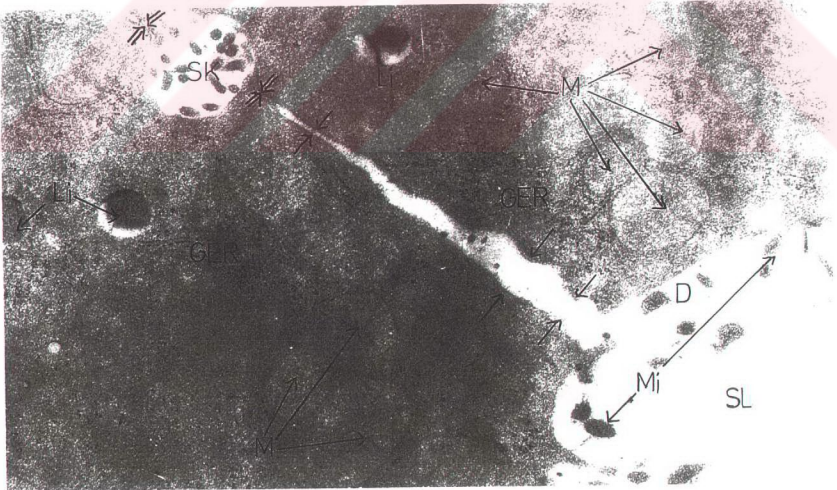
Resim 18. Özellikle portal sahaya yakın bölgede, genişlemiş sinuzoidlere (*), bu sinuzoid duvarlarında yer alan, içerikleri dolayısıyla belirgin bir PAS pozitiviteye sahip Kupffer hücrelerine (KH), gerek sinuzoid gerekse damarsal yapılarda bazal membran kalınlaşmalarına (➡) rastlanmaktadır. A: a. hepatica, V: v. porta, SK: Safra kanalı, BN: Binükleer hücre. PAS+HL, x40



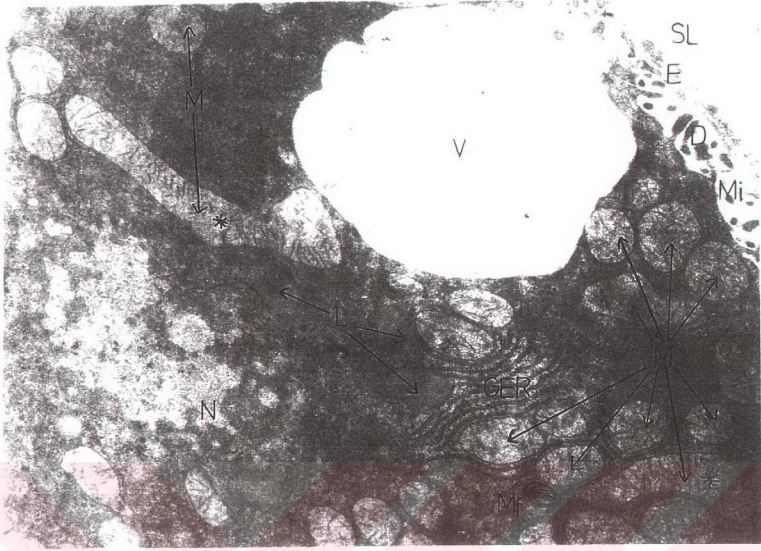
Resim 19. Portal saha içerisinde infiltrasyon hücrelerinin (İH) ortaya çıktığı, portal saha dışında ise sinuzoid duvarlarının kalınlaştığı (➡), hepatositlerde glikojen içeriğinin kaybolduğu ve binükleer hücre (BN) sayısının arttığı görülmektedir. Sinuzoid duvarında yer alan Kupffer hücrelerinin (KH) normal boyutlarının üzerinde olup, lizozom içerikleri dolayısıyla belirgin PAS pozitivite gösterdikleri izlenmektedir. V: v. porta, SK: Safra kanalı, h: İri hepatositler. PAS+HL, x40



Resim 20. Hepatositer yüzde bağlantı komplekslerinin (\leftrightarrow) birbirlerinden ayrılarak, hücreler arası mesafeyi artırdığı, farklı çaplarda vakuol oluşumları (V), lizozom (Li) ve myeloid figürlerin (Mi) varlığı dikkati çekmektedir. Mitokondri (M) genellikle normal şekillerini ve krista yapılarını korumakla beraber, zaman zaman matris yoğunluklarının azalmış olduğu görülmektedir. D: Dissé aralığı, GER: Granüllü endoplazmik retikulum. SK: Safra kanalikülü. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x12000.



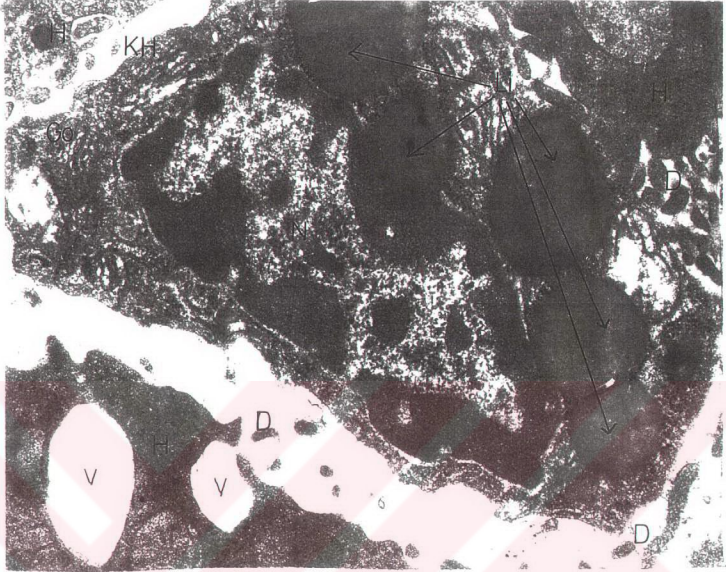
Resim 21. Safra kanalikülünden (SK) Dissé aralığına (D) kadar, interselüler aralığın oldukça genişlemiş olduğu, hepatosit sitoplazmasında farklı yoğunluk ve çaplarda lizozomlar (Li) ve azalmış (GER) izlenmektedir. Dissé aralığında mikrovilli yapısı (Mi) hemen hemen kaybolarak apikal yüzün düzleşmiş, safra kanalikülüne ait sitoplazmik çıkıntılarının da sayıca azalmış ve boyları kısalmış olduğu gözlenmektedir. M: Mitokondri. SL: sinuzoid lümeni, (\leftrightarrow): Bağlantı kompleksleri, (\Rightarrow): Z. occludens. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x12000.



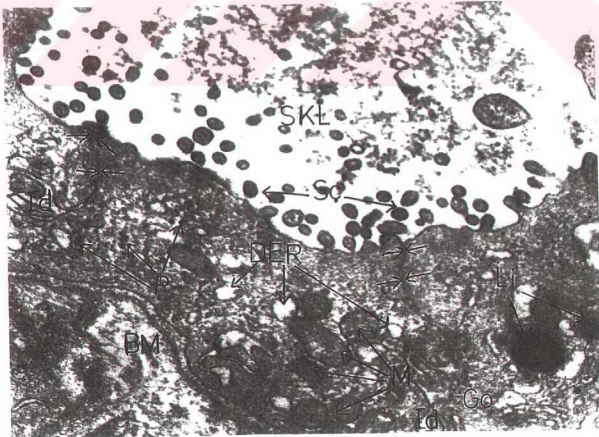
Resim 22. Vasküler yüze ait bu kesitte, oldukça iri vakuol oluşumları (V), boyları uzamış mitokondrionlar (* M), yağ damlacıkları (L) ve myeloid figürler (Mf) görülmektedir. N: Nükleus, GER: Granüllü endoplazmik retikulum, SL: Sinuzoid lümeni, E: Endotel hücresi, D: Dissé aralığı, Mi: Mikrovilli, Uranyl asetat + Kurşun sitrat, x8000.



Resim 23. Dissé aralığında (D) mikrovillinin (Mi) seyredildiği, endotel hücre sitoplazmasında ise, sayıca artmış lizozomlar (Li), lipid damlacıkları (L) ile matris yoğunlukları azalmış mitokondrionlar (M) gözlenmektedir. V: Vakuol, SL: Sinuzoid lümeni, N: Nükleus, Go: Golgi aygıtı, P: Polizom, GER: Granüllü endoplazmik retikulum. Uranyl asetat + Kurşun sitrat, x15000.

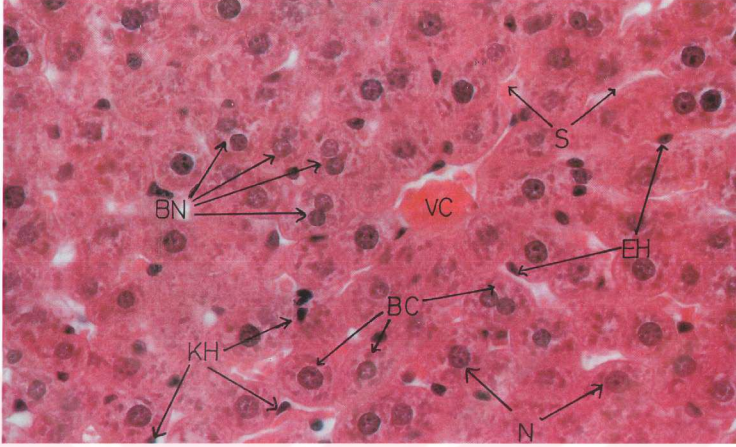


Resim 24. Sinuzoid duvarında yer alan Kupffer hüresinin (KH) farklı çaplarda lizozomlara (Li) ve iyi gelişmiş hücre organellerine sahip olduğu, ayrıca hepatositin (H) vasküler yüzünün düzleşmiş olduğu görülmektedir. V: Vakuol, D: Dissé aralığı, Go: Golgi aygıtı, N: Nükleus. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x12000.

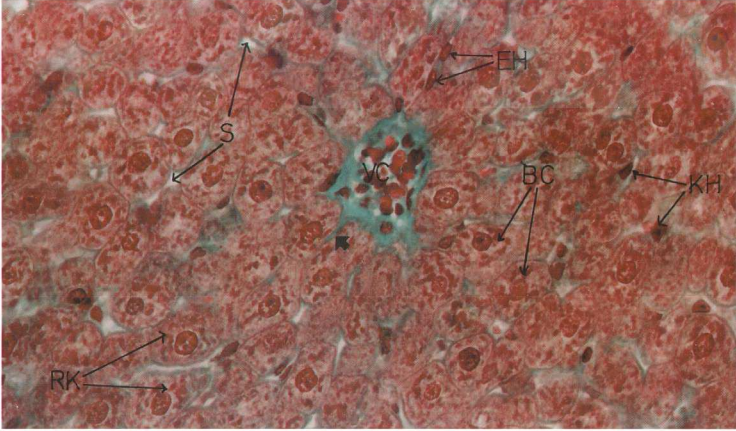


Resim 25. Safra kanalına ait bu kesitte, kanal hücreleri arasındaki interdijitasyonların (Id) kalınlığı, apikal yüzde sitoplazmik çıkıntılar (Sc), sitoplazmalarında düz endoplazmik retikulum (DER), lizozomlar (Li), polizom (P) ve mitokondriye (M) rastlanmaktadır. Go: golgi aygıtı, BM: Bazal membran, SKL: Safra kanalı lümeni, (→←): Bağlantı kompleksleri. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x12000.

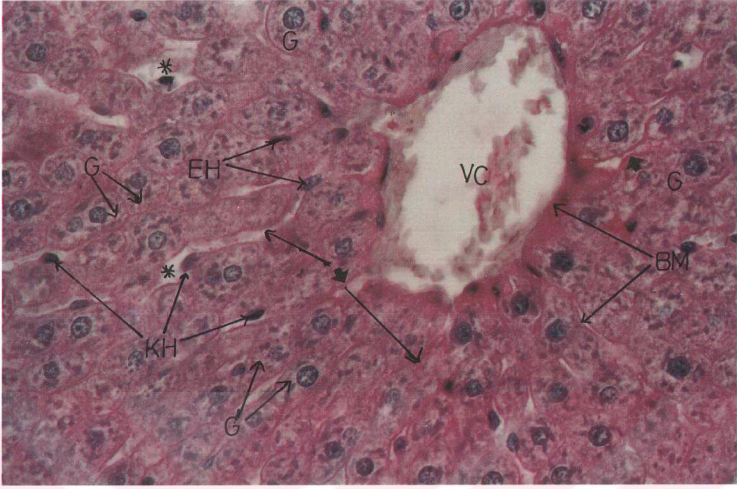
ASETAMİNOFEN İLE BİRLİKTE (-)EPİKATEŞİN VERDİĞİMİZ DENEY GRUBUNA AİT GÖZLEMLERİMİZ



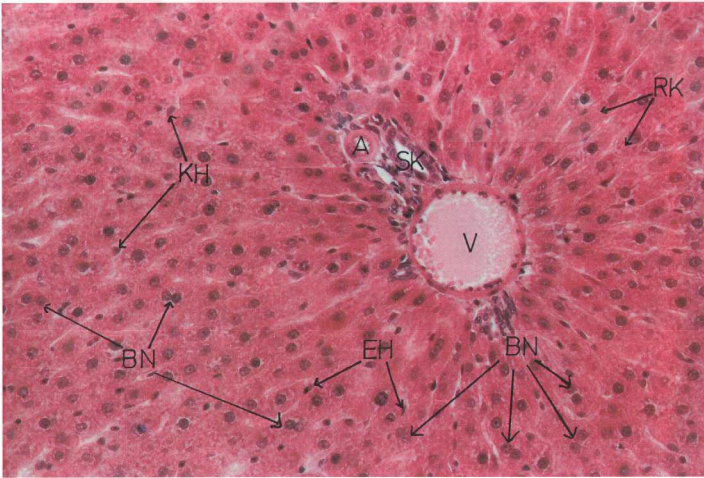
Resim 26. V. centrolobularis (VC) çevresinde düzenli yerleşimli Remak kordonlarını oluşturan hepatositlerin, nükleus (N) çaplarının birbirine eşit olduğu, hücre sitoplazması içinde GER tarafından oluşturulan, Berg cisimciklerinin (BC) bazofilik kümeler şeklinde yer aldığı izlenmektedir. Sinuzoid (S) duvarında yer alan endotel (EH) ve Kupffer hücrelerinin (KH) normal sayı ve boyutta oldukları izlenmektedir. BN: Binükleer hücre. H+E, x40



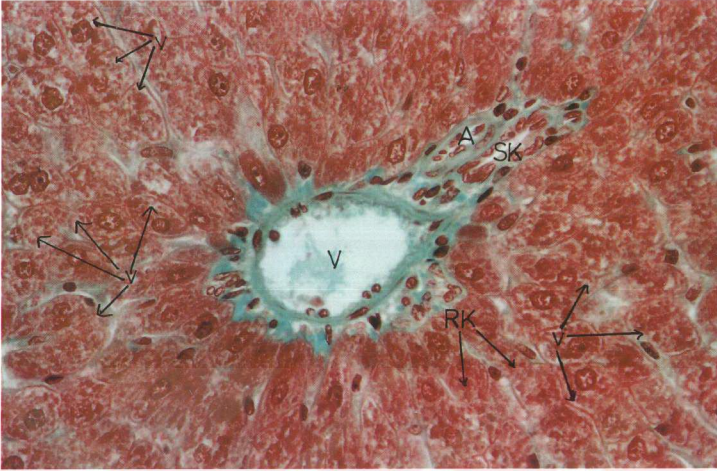
Resim 27. V. centrolobularis (VC) ve çevresinde ışınsal yerleşimli Remak kordonları (RK) izlenmekte olup, gerek V. centrolobularis bazal membranında gerekse sinuzoid (S) duvarlarında hafif bir kalınlaşmaya (■) rastlanmaktadır, ancak aşırı bir lümen genişlemesi izlenmemektedir. Bazofil boyanmış Berg cisimcikleri (BC), sitoplazmada yaygın olarak bulunmaktadır. EH: Endotel hücresi, KH: Kupffer hücresi. Masson'un Trikrom boyası, x40.



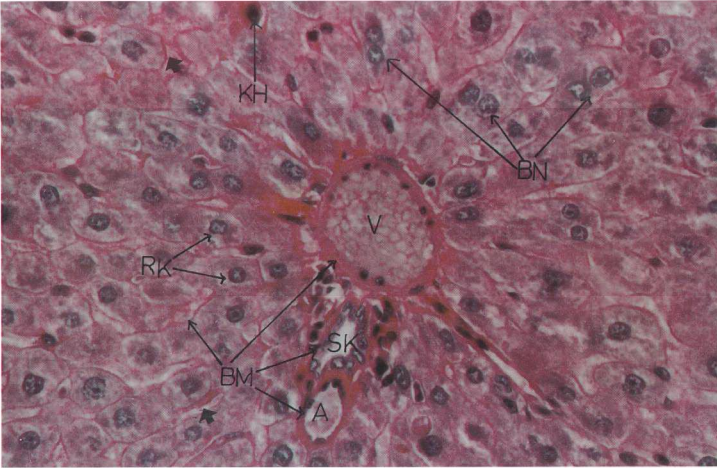
Resim 28. V. centrolobularis (VC) ve sinuzoid bazal membranları (BM) oldukça incelmış ve düzenli yapıda olup, Remak kordonlarını oluşturan hepatosit sitoplazmaları içerisinde, glikojen taneciklerine (G) az da olsa rastlanmaktadır. Sinuzoid bazal membranlarında hafif bir kalınlaşma (*) ile hafif lümen genişlemeleri (*) görülmektedir. EH: Endotel hücresi, KH: Kupffer hücresi. PAS+HL, x40.



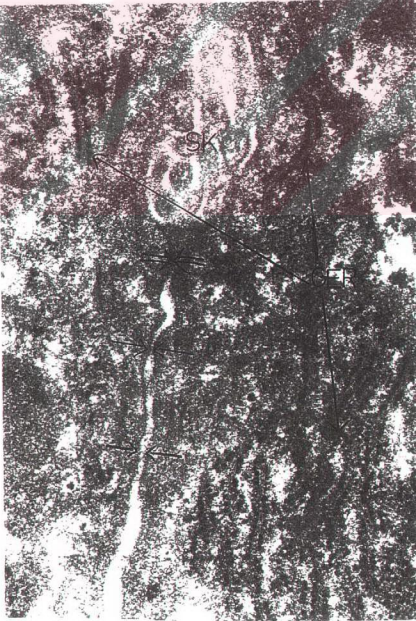
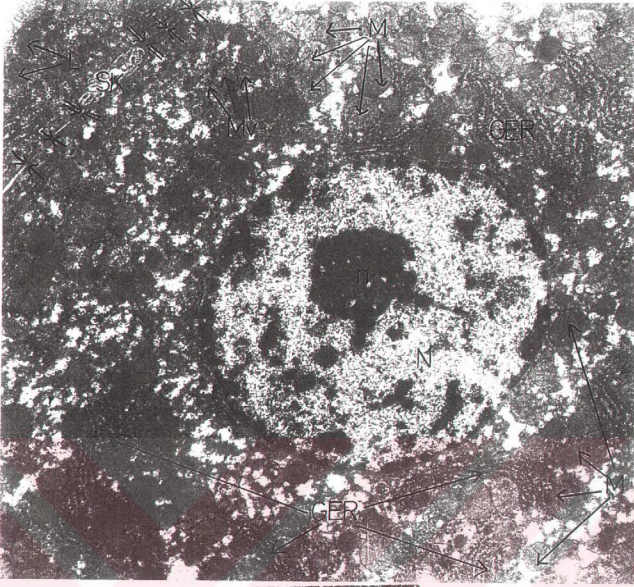
Resim 29. Portal alan ve çevresinde yer alan düzenli yerleşimli Remak kordonları (RK) ile sinuzoidler izlenmektedir. Portal alandaki; a. hepatica (A), v. porta (V) ve safra kanalının (SK) düzenli yapılarını korudukları görülmektedir. BN: Binükleer hücre, EH: Endotel hücresi, KH: Kupffer hücresi. H+E, x20.



Resim 30. Portal alan çevresindeki düzgün Remak kordonlarını (RK) gördüğümüz kesitte; sinuzoid genişlemelerinin ve bazal membran kalınlaşmalarının azaldığı, portal saha içerisinde; a. hepatica (A), v. porta (V) ve safra kanallarının (SK) yapısal bütünlüklerinin korunduğu, bağ dokusal yapının normal olduğu gözlenmektedir. Bunun yanı sıra, bazı hücrelerde hala vakuolümsü yapılarına (v) rastlanmaktadır. Masson'un Trikrom boyası, x40.



Resim 31. Portal alanda , a. hepatica (A), v. porta (V) ve safra kanalı (SK) bazal membranları (BM) ile periportal Remak kordonlarının (RK) önündeki sinuzoid bazal membranlarında hafif bir kalınlaşma (➡) gözlenmektedir. KH: Kupffer hücresi, BN: Binükleer hücre. PAS+HL, x40.

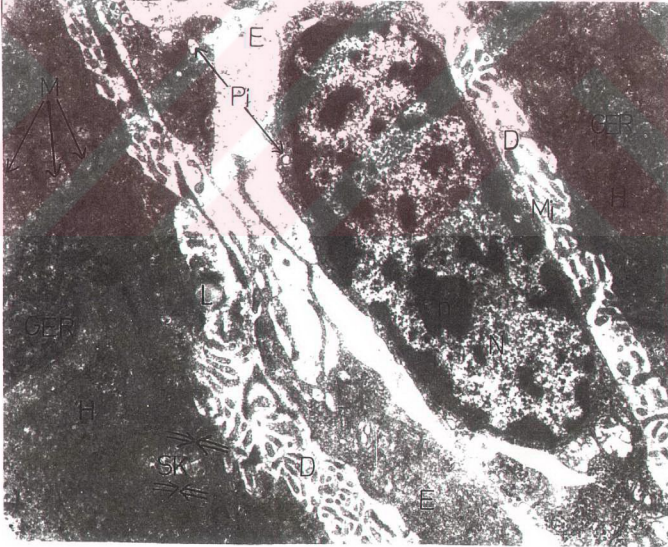


Resim 32. Ökromatin nükleus (N) ve belirgin nükleolusunun (n) gözleendiği hepatosite ait bu kesitte, sitoplazmada GER miktarının asetaminofen verdiğimiz gruba oranla oldukça artmış olduğu, yuvarlak şekil ve belirgin krista yapısına sahip mitokondri (M), bilier yüzde multiveziküler cisimcikler (Mv) ve lipid damlacıkları (L) görülmektedir. Hepatositer yüze ait bağlantı kompleksleri ($\rightarrow\leftarrow$) sıkı yapılarını korumaktadır. ($\Rightarrow\Leftarrow$): Z. occludens, SK: Safra kanalikülü. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x4000.

Resim 33. Safra kanalikülünün (SK) yanında yer alan zonula occludens ($\Rightarrow\Leftarrow$) ve hepatositer yüze ait bağlantı kompleksleri ($\rightarrow\leftarrow$) düzenli bir yapı sergilemektedir. GER: Granüllü endoplazmik retikulum. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x25000.



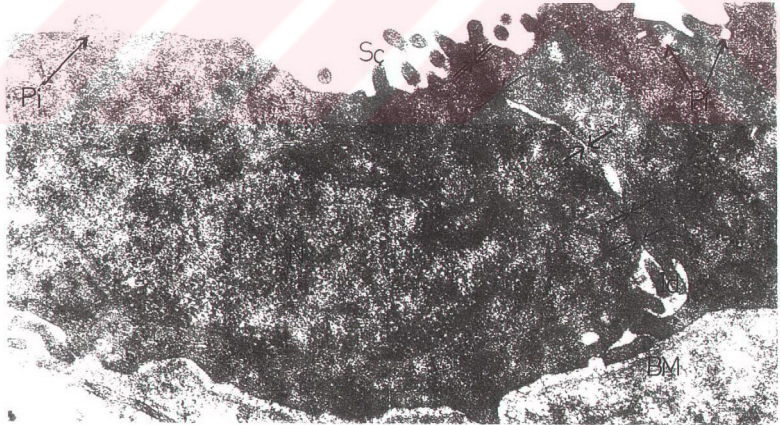
Resim 34. Vasküler yüze ait bu kesitte, gerek hepatosit (H) gerekse endotel hücresi (E) sitoplazması farklı çaplarda lipid damlaları (L) içermektedir. Ayrıca hepatosit sitoplazmasında, içerisinde bir takım elektron opak maddenin bulunduğu vakuoller (V) de görülmektedir. GER: Granüllü endoplazmik retikulum, D: Dissé aralığı, M: Mitokondri. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x10000



Resim 35. Dissé aralığı (D), oldukça sık yerleşimli, ince ve uzun şekilli mikrovilliden (Mi) oluşmuş olup, hücre organellerinden zengin endotel hücresinin (E), düzenli bir şekilde sinuzoid duvarını sardığı görülmektedir. H: Hepatosit, N: Nükleus, n: Nükleolus, GER: Granüllü endoplazmik retikulum, M: Mitokondri, L: Lipid damlacığı, Pi: Pinositotik vezikül, SK: Safra kanalikülü, ($\Rightarrow\Leftarrow$): Zonula occludens. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x6000.



Resim 36. Hepatositin vasküler yüzünde çok sayıda multiveziküler cisimcik (Mv) ve lipid damlacığı (L) izlenmekte olup, sinuzoid duvarında üçgen şekilli, ökromatin nükleusu (N) ve sitoplazmasında yer alan lipid damlacıklarıyla Kupffer hücresi (KH) görülmektedir. D: Dissé aralığı, H: Hepatosit, M: Mitokondri, GER: Granülü endoplazmik retikulum, Mi: Mikrovilli. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x10000.



Resim 37. Düzenli, ince bir bazal membran (BM) üzerine oturan safra kanal epitel hücreleri ve hücreleri birbirlerine bağlayan bağlantı kompleksleri (→→) bütünlüklerini korumakta, ancak interdijitasyonların (Id) kontrol grubuna oranla azalmış olduğu görülmektedir. N: Nükleus, Pi: Pinositotik veziküller, Sc: Sitoplazmik çıkıntı, (⇒⇐): Z. occludens. Uranil asetat + Kurşun sitrat, x15000.

TARTIŞMA

Asetaminofen, terapötik dozlarda güvenilir ve etkili bir analjezik-antipiretik ajan olmasının yanı sıra, kullanım alanı oldukça geniş ancak, reçetesiz satılımı dolayısıyla suistimal edilen ilaçların başında gelmektedir (1,4,6,10).

İnsanlar için, tek dozda 10-15 g asetaminofen alımının karaciğer nekrozuna neden olduğu, 20 g ve üstü dozların ise ölümlü sonuçlandığı bildirilmiştir (1-3,6,8,18). Klinikte asetaminofen zehirlenmelerinde antidot olarak, sülfhidril donörü bir antioksidan olan N-asetil-sistein kullanılmaktadır (23-25,56-59). Önerilen günlük maksimal doz 3-4 g'dır.

İlaç, insan mikrozomlarında, NADPH bağımlı sitokrom P450 enzim sistemine ait, sitokrom P450 2E1 ve 1A2 ile biyoaktivasyona uğrar. Meydana gelen aktif metaboliti (NAPQI) ise, karaciğer hasarından sorumludur (22,25,29,59-61).

NAPQI, düşük konsantrasyonlarında glutatyon ile konjuge olur. Yüksek dozlarda ise, azalan glutatyon nedeniyle hücresel makromoleküllere atakta bulunur. Bu olay asetaminofen toksisitesinde ilk basamak olarak kabul edilmektedir (30,58). Sonraki basamaklar için önerilen pek çok görüş vardır. Bunlar; tiol eksikliği, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, Ca^{++} iyon dengesinin bozulması, nitrik oksit, mitokondrial disfonksiyon, kovalent bağlanma ve apoptozistir (25,29,58).

Asetaminofenin yüksek doz alımı ile sentrolobuler nekroz gelişmektedir (3,5,7,18,29,33,62,63). Bununla birlikte, supratherapötik dozlarda, kronik ilaç uygulaması ile karaciğerde farklı seviyelerde sentrolobuler nekrozun görüldüğü (64), ayrıca zamana bağımlı olarak, hasarın karaciğer lobulusunun diğer bölümlerine sıçradığı bildirilmiştir (23,25,58).

Anundi ve arkadaşları (59), yüksek doz asetaminofen uygulamasının ardından, hücre kültüründe periportal ve perivenöz (sentrolobuler) hepatotoksisiteyi çalışmışlardır. İnsanlarda,

sitokrom P450 2E1 enziminin daha çok sentrolobuler bölgede üretildiği, bu yüzden sentrolobuler hasarın periportal alana göre daha şiddetli seyrettiğini görmüşlerdir .

Poulsen ve Thomsen (64), ilacı 18 hafta günlük maksimal dozda uygulamış ve hasarın sentrolobuler alanda giderek arttığını saptamışlardır.

Asetaminofenin toksik metabolitini oluşturan NAPQI'nin çeşitli translokasyon enzimlerine kovalent olarak bağlandığı düşünülmektedir. Bu enzimlerin aktivite kaybı, hücre içi Ca^{++} seviyesini artırır (65,66). Hücre içi Ca^{++} artışı ise endonükleazların artmasına neden olmaktadır (10,53,66). Ayrıca NAPQI'nin, nükleus iç membranında yer alan yapısal proteinlerinden ve nükleus membranını yapan üç ara filamentten biri olan Lamin-A ile de kovalent bağ oluşturduğu bildirilmiştir (67). Gözlediğimiz nükleer değişikliklerde, bu kovalent bağlanmanın da önem taşıdığı kanısındayız.

Çalışmamızda, gerek periportal, gerekse sentrolobuler bölgede gördüğümüz binükleer hücre sayısındaki artış, rejenerasyon yeteneği yüksek olan karaciğerin hasara karşı oluşturduğu bir cevap olarak kabul edilebilir.

Gerson ve arkadaşları (33), okside glutatyon (GSSG)dan, redükte glutatyon (GSH) oluşumunda rol oynayan glutatyon redüktaz inhibisyonunun hepatositleri oksidatif strese karşı daha duyarlı hale getirdiğini, Nicholls ve arkadaşları (68) ile Tsokos-Kuhn ve arkadaşları (69) ise, asetaminofen toksisitesinde, Ca^{++} iyon denge bozukluğunun ve oksidatif stresin etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Birge ve arkadaşlarına (70) göre; NAPQI, elektrofilik özelliği nedeniyle kovalent bağlanarak ya da semikinon radikaline dönüşüp, oksidatif stres oluşturarak asetaminofen toksisitesinde bifonksiyonel rol oynamaktadır.

Davies ve arkadaşları (71), NAPQI etkisiyle oksidatif stresin oluşumunun kesinlik taşımadığını ancak, sitoplazmik Ca^{++} dengesinin kontrolünü yapan; plazma membranında Ca^{++}/Mg^{++} -ATPaz, endoplazmik retikulumda ATP bağımlı Ca^{++} ayırıcı sistem enzimleri ve mitokondride NAD(P)H- dehidrogenazın thiol gruplarının oksitlenerek, söz konusu enzimlerin inaktive olduğunu bildirmişlerdir.

Asetaminofen toksisitesinde ilk değişiklikler mitokondride gözlenir (5,23,25,29,59,72). Birçok çalışmada asetaminofen alımının ardından mitokondride şişme, krista kaybı ve matriks yoğunluk azalması gözlenmiştir (7,10,37,73).

Jaeschke ve arkadaşları (74), mitokondrial disfonksiyonun direkt kovalent bağlanma ile ya da indirekt olarak, sitoplazmik Ca^{++} seviyesinin artışıyla olabileceğini bildirmişlerdir.

Tek başına asetaminofen verdiğimiz grupta gördüğümüz mitokondrial bozuklukların, asetaminofen toksisitesi dolayısıyla mitokondride, buna bağlı olarak solunum zincirinde,

dolayısıyla enerji üretiminde aksamalara neden olduğunu, toksisiteyle birlikte hücrede ortaya çıkan enerji gereksiniminin, mitokondri boy ve hacimlerinde artışa neden olduğu kanısındayız.

Hücrede açığa çıkan enerji ihtiyacı nedeniyle glikojen yıkımı söz konusu olacaktır. Bulgularımızda kaynaklara da paralel olarak (34,75), hepatositlerde glikojen partiküllerine rastlamadık.

Mitokondride, enerji üretimi eksikliği sonucu, endoplazmik retikulumlarda protein sentezi yavaşlamış ve hatta durmuş olacaktır. Diğer taraftan, oksidatif stres ve LPO'ya bağlı olarak, membran permeabilite bozulmaları ile birlikte GER sisternalarında şişme, sayılarında azalma görülebilecektir.

DER'de, sitokrom P450 ile gerçekleşen metabolizasyon sonucu biriken asetaminofen metabolitlerinin ve haraplanan hücresel komponentlerin uzaklaştırılması için, lizozom sayısında ve myeloid figür oluşumunda artışın gerçekleştiğini düşünmekteyiz. Bazı lizozom membranlarının ise gerek LPO, gerekse kovalent bağlanma nedeniyle haraplanarak proteolitik enzimlerin sitoplazmaya dağıldığını, bunun da protein denatürasyonuna neden olarak, ışık mikroskopik bulgularımızda rastlanan, eozinofilisi artmış hepatositlerin görülmesine sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Safra tuzlarının, trigliseridlerin ve detoksifikasyon enzimlerinin yer aldığı DER (77); gerek LPO, gerekse mikrozomal proteinlerin oksidasyonu nedeniyle gerilemiştir.

Asetaminofen toksisitesinde görülen vakuollerin DER'e su girişiyle ortaya çıkan, hidrofilik dejenerasyondan dolayı kaynaklanmış olduğu ileri sürülmektedir (34,78). Bulgularımızda gözlenen hidrofilik bazı vakuoltimsü yapıların da bu şekilde ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Walker ve arkadaşları (79), asetaminofenin "konjuge olmuş bilirubinin safra kanalikülüne taşınmasını inhibe ettiğini" ileri sürerler. Bengocheo ve arkadaşları (80), safra akımının hücre içi Ca^{++} denge değişikliklerine, ATP eksikliği ve mitokondrial hasara bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Hepatositin bilier yüzünde, kanalikül genişlemeleri, mikrovilli boyunun kısalması, kalınlaşması ve sayısının azalması da bu nedenlere bağlanabilir.

Hepatositin vasküler yüzünde, enerji fonksiyonu ile ilgili inorganik iyonlar mevcuttur. Bu iyonlardan özellikle Na^+/K^+ -ATPaz iyon pompası aktif transport için büyük önem taşıyor (77). Hücrede meydana gelen enerji açığı, transportun da yapılamamasına neden olmakta, dolayısıyla hepatositin Dissé aralığına bakan yüzündeki mikrovilli yapısı bu durumdan etkilenmektedir. Bulgularımızda görülen hepatosit mikrovillisinin düzleşmesi, hepatositlerin

bu durumdan ne kadar etkilendiğini ve sinuzoid ile ilgisinin ne oranda bozulduğunu göstermektedir.

Asetaminofenin toksik metaboliti olan NAPQI, serbest radikalleri oluşturarak, LPO'yu ortaya çıkararak ve kovalent bağlanarak hepatositin membran bütünlüğünü bozmaktadır. Bunun sonucunda, hepatositte görülen hücre organellerindeki gerilemeler ortaya çıkmakta, hücre fonksiyonunu ve diğer hücrelerle ilişkisini kaybederek, bağlantı komplekslerinde artan derecelerde bozulmalara ve açılmalara, Dissé aralığında düzleşmelere ve kopmalara, sinuzoiddeki kandan yeterince faydalanamamaya başlar. Bu da, giderek kötü tablonun ilerlemesine neden olur.

Laskin ve arkadaşları (81), asetaminofen uygulamasının ardından, sentrolobuler bölgede Kupffer hücre akümülyasyonu ve aktivasyonu gözlemişlerdir. Bu çalışmaya göre, hasarlanan hepatositler, Kupffer hücrelerini ve monositleri aktive edici kemotaktik faktörler salarlar. Böylece hasarlanan bölgede Kupffer hücre akümülyasyonu görülür.

Ayrıca, Kupffer hücrelerinin süperoksit anyonu gibi oksijen radikallerini de üreterek, asetaminofen ile oluşturulan karaciğer hasarında rol oynadıkları düşünülmektedir (7,74,81,82).

Çalışmamızda, Kupffer hücrelerinin gerek sentrolobuler gerekse periportal alanda, sayıca ve hacimce artmış olmalarının yanı sıra, yoğun bir PAS pozitiviteye sahip olduklarını gördük. Her iki nedenden dolayı, bulgularımızda Kupffer hücre artışının bu çalışmalara uyum gösterdiğini düşünmekteyiz.

Endotel hücresi; serbest radikalleri süpürme ve denatüre olmuş proteinleri ortadan kaldırma fonksiyonuna sahiptir (77,83). Deneklerimizin sinuzoid duvarında yer alan endotel hücreleri, hepatosit-kan arasında alışverişi sağlamaları nedeniyle, asetaminofen toksisitesinde bazı morfolojik değişiklikler sergilediler. Endotel hücrelerinin apikal yüzünde yer alan pinositotik veziküllerin artmasının, bir kısmının ise genişleyerek vakuolümsü yapılara dönüşmesinin ayrıca, mitokondrial krista silinmelerinin radikal hasardan kaynaklandığı kanısındayız.

Bazı çalışmalarda, asetaminofen verilen deneklerin karaciğerlerinde sentrolobuler konjesyonun ortaya çıktığı, eritrosit yığılmalarından dolayı, damar duvarlarının kollabe olduğu, daha sonra da karaciğer hasarlarının ortaya çıktığı öne sürülmüştür (80,84).

Çalışmamızda görülen sinuzoid genişlemelerinin buna bağlı olarak açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Smith ve arkadaşları (28), asetaminofen toksisitesinde, myeloperoksidaz aktivitesini ölçmek suretiyle, nötrofil yoğunluğunun özellikle geniş damarlar etrafında olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda, özellikle büyük portal alanlarda infiltrasyon odaklarına rastladık. Buralarda görülen bağ doku hücre artışının da infiltrasyon hücrelerinden kaynaklanmış olabileceği görüşündeyiz.

Asetaminofen ile birlikte (-)-epikateşin uyguladığımız deney grubunda, hepatositlerin vasküler, bilier ve hepatositer yüzlerinin genelde normal yapılarını koruduklarını gözledik. Bu (-)-epikateşinin, LPO ve serbest radikallerin oluşturduğu hasarlara karşı etkili olduğunu göstermektedir.

Vallas-Bellés ve arkadaşları (85), (-)-epikateşinin hücre membranlarında lipid tabakalarına yakın yerleşerek, hücre içi GSH ve katalaz seviyesinin korunmasına yardımcı olduğunu, ayrıca LPO, DNA hasarı ve serbest radikalleri ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir.

Ayrıca Ruch ve arkadaşları (86) da, yeşil çay kateşinlerinin hücrede meydana gelen hidrojen peroksit ve süperoksit radikallerini ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir.

Yine bazı çalışmalarda, (-)-epikateşinin membran fosfolipidlerini LPO'ya karşı dirençli hale getirdiği ileri sürülmektedir (42,43,87,88).

Luper (12), kateşinlerin hepatoprotektif etkisinin sadece direkt antioksidan özelliklerinden kaynaklanmadığını, buna ilave olarak karaciğerde redoks potansiyelini koruyan protein thiollerinin devamını sağlayarak etkili olduklarını iddia eder.

Asetaminofen ile birlikte (-)-epikateşin uyguladığımız deney grubunda, hepatositlerde vakuol oluşumlarına daha az rastlanmasının, hepatositer ve vasküler yüzlerde yer alan mikrovilli oluşumunun daha düzenli olmasının, yer yer glikojen taneciklerine rastlanmasının, mitokondrial yapının normale yakın bir görünüme sahip olmasının, (-)-epikateşinin LPO ve radikal hasarlarına karşı koruyucu etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ancak lipid damlacıklarına, multiveziküler cisimciklere rastlanması, asetaminofen toksisitesindeki oksidatif hasarın bir kısmının (-)-epikateşin tarafından kaldırıldığını, ancak NAPQI miktarı fazlalığından dolayı, kovalent bağlanma etkisiyle, bazı bozuklukların hepatosit ve endotel hücrelerinin aşırı aktivasyonu ile ortadan kaldırılmaya çalışıldığı izlenimi verdi. Gerek hepatositlerdeki mikrovillinin incilmesi, uzaması ve sayısının artması, GER miktarındaki artış, gerekse endotel hücresinde görülen organel zenginliği, Kupffer hücresindeki ultrastrüktürel yapı, bu izlenimi destekliyordu.

SONUÇ

Asetaminofen verimi ile oluşacak hepatotoksisiteyi ve bu toksisitenin, asetaminofen ile birlikte (-)-epikateşin verilerek, ne derece önlenebileceğini incelemek amacı ile yaptığımız çalışmada, karaciğerin gerek sentrolobuler, gerekse periportal alanlarında morfolojik değişiklikler gözlemledik.

Bu değişikliklerin, asetaminofenin toksik metaboliti, NAPQI'nin hücre içerisinde GSH düzeyini azaltarak, oksidatif stres ve hücre makromoleküllerine kovalent bağlanarak oluşturduğunu, asetaminofen ile birlikte (-)-epikateşin verdiğimiz deney grubunda ise, doku hasarının daha az olduğunu ancak, hücrede bazı yapısal ve fonksiyonel aksaklıkların bulunduğunu gözledik.

Bu nedenle, oldukça yaygın ve kontrolsüz kullanımı söz konusu olan asetaminofenin, maksimal terapötik dozda uzun süre alımının karaciğer hasarına neden olabileceği göz önüne alınarak, analjezik ve antipiretik kullanımının sınırlandırılması ve en düşük dozda tutulması kanısındayız.

Uzun süre asetaminofen kullananlarda, (-)-epikateşin gibi bir antioksidan alımının, bazı yan etkileri ortadan kaldırabileceği, ancak uygulama dozunun günlük dozun üzerinde seçilmesinin, karaciğer toksisitesine karşı daha önleyici rol oynayacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Asetaminofen, oldukça güvenilir ve etkili bir analjezik-antipiretik ilaçtır. Yüksek dozlarda ve kronik kullanımı, toksik metaboliti N-asetil-p-benzokinonimin birikimi nedeniyle, karaciğerde hasara neden olmaktadır.

Bu çalışmada, asetaminofenin uzun süre, maksimal günlük dozda uygulanmasıyla oluşturulan karaciğer hasarında, doğal kaynaklı antioksidanlardan biri olan (-)-epikateşinin morfolojik açıdan ne ölçüde koruma sağlayabileceği, ışık ve elektron mikroskopik düzeylerde incelendi.

Bunun için, her biri yaklaşık 250 g olan, 18 adet Wistar albino türü erkek rat, 6'şar denek içeren 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplar aynı biyolojik ve fizyolojik koşullar altında tutuldu. I. grup, kontrol grubu olarak ayrılıp, II. grup deneklere, 66 mg/kg asetaminofen, III. grup deneklere ise, 66 mg/kg asetaminofen ile birlikte 2,5 mg/kg (-)-epikateşin, 12 hafta süreyle her gün, intraperitoneal yoldan uygulandı.

12. haftanın sonunda, deneklerin karaciğer biyopsi materyalleri alınarak, ışık ve elektron mikroskopik gözlemler için işlemlendirildi.

I. grup deneklerde; karaciğer dokusunun normal ultrastrüktüre sahip olduğu görüldü.

II. grup deneklerde, lobulus genelinde Remak kordon düzeninde bozulma, sinuzoidlerde genişleme, V. centrolobularis bazal membranında ve sinuzoid duvarlarında kalınlaşma, hepatositler arası mesafe ve binükleer hepatosit sayısında artış, glikojen ve granüllü endoplazmik retikulumda azalma, Dissé aralığı mikrovillusinde düzleşme, safra kanalikülü mikrovilli boyunda kısalma, gerek hepatosit gerekse endotel hücresinde ise; vakuolizasyon, çeşitli çaplarda lipid damlacıkları ve lizozomlarda artış, mitokondride krista

kayıpları ve matriks yoğunluk azalması, Kupffer hücre sayı ve hacminde artış ile portal alanda infiltrasyon hücreleri gözlemlendi.

III. grup deneklerde, II. grupta görülen bozuklukların azalmasının yanı sıra, granüllü endoplazmik retikulumun oldukça iyi geliştiği, hepatositer mikrovillinin ve bağlantı komplekslerinin düzenli yapısını koruduğu izleniyordu.

Sonuç olarak; asetaminofenin uzun süre ve yüksek doz kullanımı gerektiğinde, tedaviye günlük dozun üzerinde (-)-epikateşin eklenmesinin, asetaminofenin neden olduğu karaciğer hasarını azaltabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Asetaminofen, (-)-epikateşin, karaciğer, sıçan, ultrastrüktür.

ULTRASTRUCTURAL EFFECTS OF (-)-EPICATECHIN ON ACETAMINOPHEN-INDUCED LIVER DAMAGES

SUMMARY

Acetaminophen is one of the most reliable and effective analgesic-antipyretic drug. Because of the aggregation of its metabolite, N-acetyl-p-benzoquinoneimine, in chronic usage and high doses causes damage in liver.

In this study, it was examined that if the natural sourced antioxidant (-)-epicatechin can prevent the liver damage that has been obtained by applying long term, maximal daily dose acetaminophen, in light and electron microscobic levels at the point of morphology.

18 Wistar albino male rats, approximately 250 g, divided into three groups of six indivudial. All groups were in same biologic and physiologic condition. The first group was seperated as the control group, 66 mg/kg acetaminophen to the second group , 66 mg/kg acetaminophen and 2,5 mg/kg (-)-epicatechin together to the third group, everyday during 12 weeks applicated intraperitoneal ways. At the end of the 12th week, biopsy materials of the livers of the animals were operated for light and electron microscopic observations.

Liver tissue were observed to have a normal ultrastructure in the animals of the firsth group.

In the second group; damages in the Remak cord regularity, dilation in sinusoids, thickness in sinusoid's wall and basement membrane of V. centrolobularis, increasing in the space between the hepatocytes and amount of the binuclear hepatocytes, decreasing in the glycogen and rough endoplasmic reticulum, smoothness in the Disse space microvilli, length of bile canaliculi shortness, and in both hepatocyte and endothelium cells; vacuolization,

different diameters of lipid drops and lysosomes, loses of crista and decreasing density of matrix in mitochondri, increasing of number and size of Kuppfer cells and infiltration cells in portal area were observed.

In the third group, beside the decrease of the defects that observed in the second group, the rough endoplasmic reticulum was well devoloped, and the conservation of the hepatocyter microvilli and intercellular junctions structure were observed.

As a result; we think that when long term and high dose usage of acetaminophen is necessary, over the daily dose (-)-epicatechin addition to the treatment can be decrease the liver damage which acetaminophen causes.

Key words: Acetaminophen, (-)-epicatechin, liver, rat, ultrastructure.



KAYNAKLAR

1. <http://www.lef.org/books-media/dispreport.html>. Acetaminophen Poisoning.
2. Katzung BG. (Çeviri Ed: Prof.Dr. Z. Özüner) Temel ve Klinik Farmakoloji, Cilt 2. İstanbul: Barış Kitabevi; 1995; 731-732.
3. Kayaalp O. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002: p: 973-974.
4. http://www.thrombosis-consult.com/articles/Textbook/121_Acetaminophen.html.
5. Mirochnitchenko O, Lefkowitz MW, Reuhl K, Chen L, Yang C, Inouye M. Acetaminophen toxicity. Opposite effects of two forms of glutathione peroxidase. J Biol Chem. 1999; 274(15): 10349-10355.
6. Farrel SE. Acetaminophen toxicity. eMedicine Journal. 2002: 3(1). <http://www.emedicine.com/emerg/topic819.htm>.
7. Dephour AR, Zahedi H, Akhgari MA, Abdollahi M. Effects of Glycrrhiza derivatives against acetaminophen-induced hepatotoxicity. Irn j Med Sci. 1999; 24(1-2): 26-31.
8. Poklis A. Clinical toxicology. In: Klaassen CD. (Ed.). Casarett&Doull's Toxicology. Fifth Edition. NY: The McGraw Hill Co.; 1996: p: 974.
9. Bayramoğlu F, Doğanay F, Yürüten B, İlhan S. İlaç kötü kullanımı başağrısı. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi. 1999; 5(1): 21-23.

10. El-Ridi MR., Rahmy TR. Action of vitamin C against acetaminophen-induced hepatorenal toxicity in rats. *J Toxicol-Toxin Reviews*. 2000; 19(3&4): 275-304.
11. Miller AL. Antioxidants Flavonoids: structure, function and clinical usage. *Alt Med Rev*. 1996; 1(2): 103-111. <http://www.thorne.com/altmedrev/fulltext/liver4-3.html>.
12. Luper S. Review of plants used in the treatment of liver disease: Part two. *Alt Med Rev*. 1999; 4(3): 178-189. <http://www.thorne.com/altmedrev/fulltext.html>.
13. Okuda T, Kimura Y, Yoshida T, Hatano T, Okuda H, Arichi S. Studies on the activities of tannins related compounds from medicinal plants and drugs. I. inhibitory effects on lipid peroxidation in mitochondria and microsomes of liver. *Chem Pharm Bull*. 1983; 31(5): 1625-1631.
14. Moure A. et al. Natural antioxidants from residual sources. <http://www.kyungam.ac.kr/biotech/Review.htm>
15. Urquiaga I, Leighton F. Plant Polyphenol antioxidants and oxidative stress. *Biol Res*. 2000; 32(2).
16. Cai YJ, Ma LP, Hou LF, Zhou B, Yang L, Liu ZL. Antioxidant effects of green tea polyphenols on free radical initiated peroxidation of rat liver microsomes. *Chem Phys Lipids*. 2002; 120; 109-117.
17. Terao J, Piskula M, Yao G. Protective effects of epicatechin, epicatechin gallate and quercetin on lipid peroxidation in lipid bilayers. *Arch Biochem Biophys*. 1994; 308(1): 278-84.
18. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Drug therapy of inflammation. In: LS Goodman, A Gilman. Goodman (Eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. VI. Edition, USA; Macmillan Publishing Co.; 1980: p: 701-705.
19. Çavuşoğlu S. Paraquatın Nefrotoksik Etkisine Asetaminofenin Katkısının Sıçanlarda Enzimüri ile İzlenmesi (tez). İzmir: EÜ. Tıp Fak; 2000.

41. Wang HK. The therapeutic potential of flavonoids. *Exp Opin Invest Drugs*. 2000; 9(9): 2103-2119.
42. Hirano R, Sasamoto W, Matsumoto A, Itakura H, Igarashi O, Kondo K. Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2001; 47: 357-36.
43. Schewe T, Kuhn H, Sies H. Flavonoids of cocoa inhibit recombinant human 5-lipoxygenase. *J Nutr*. 2002; 132(7): 1825-29.
44. Kondo K, Kurihara M, Miyata N, Suzuki T, Toyoda M. Mechanistic studies of catechins as antioxidants against radical oxidation. *Arch Biochem Biophys*. 1999; 362(1): 79-86.
45. Heim, KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid Antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. (Review). *J Nutr Biochem*. 2002; 13: 572-584.
46. Miyazawa T. Absorbtion, metabolism and antioxidative effects of tea catechin in humans. *BioFactors*. 2000; 13: 55-59.
47. Natsume M. et al. Structure of (-)-Epicatechin Glucuronide Identified From Plasma and Urine after oral Ingestion of (-)-Epicatechin Differences Between Human and Rat. *Free Radical Biology & Medicine*. 2003; 34(7): 840-49.
48. Piskula MK, Terao J. Accumulation of (-)-epicatechin metabolites in rat plasma after oral administrstion of conjugation enzymes in rat tissues. *J Nutr*. 1998; 128(7): 1172-78.
49. Potter WZ, Thorgerirsson SS, Jollow DJ, Mitchell JR. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. V. Correlation of hepatic necrosis, covalent binding and glutathione depletion in hamsters. *Pharmacology*. 1974;12(3):129-43.
50. Kocaoğlu Ş, Karan A, Berkan T, Başdemir G, Akpınar R. Sıçanlarda akut asetaminofen nefrotoksisitesi ve üriner gamma-glutamil transferaz aktivitesi. *Ege Tıp Dergisi*. 1997; 36: 9-12.

20. Ioannides C, Steele CM, Parke DV. Species variation in the metabolic activation of paracetamol to toxic intermediates: Role of Cyt P450 and P448. *Toxicol Lett.* 1983; 16(2-1): 55-61).
21. Siegers CP, Schütt A. Dose-dependent biliary and renal excretion of paracetamol in the rat. *Pharmacology.* 1979; 18: 175-179.
22. Zaher H. et al. Protection against acetaminophen toxicity in CYP 1A2 and CYP 2E1 Double- Null mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998; 152; 193-99.
23. Waters E, Wang JH, Redmond HP, Wu QD, Kay E, Hayers DB. Role of taurine in preventing acetaminophen-induced hepatic injury in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 280: 1274-79.
24. Tran A. et al. Protective effect of stiripentol on acetaminophen induced hepatotoxicity in rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001; 170: 145-152.
25. Nelson SD. Molecular Mechanism of the hepatotoxicity caused by acetaminophen.(Review). *Semin Liver Dis.* 1990 Nov;10(4):267-78.
26. Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics. In: Klaassen CD. (Ed.). *Casarett&Doull's Toxicology. Fifth Edition.* NY: The McGraw Hill Co.; 1996: p: 133.
27. Aniya Y, Yokamakura T, Yonamine M, Nagamine T, Nakanishi H. Protective effect of the mold *monascus anka* against acetaminophen-induced liver toxicity in rats. *Jpn J Pharmacol.* 1998; 78; 79-82.
28. Smith GS, Nadig DE, Kokoska ER, Solomon H, Tiniakos DG, Miller TA. Role of neutrophils in hepatotoxicity induced by oral acetaminophen administration in rats. *J Surg Res.* 1998; 80(2): 252-8.
29. Farber JL, Gerson RJ. Mechanism of cell injury with hepatotoxic chemicals. *Pharmacol Rev.* 1984; 36(2): 71-75.
30. Beales D, Hue DP, McLean AE. Lipid peroxidation, protein synthesis and protection by calcium EDTA in paracetamol injury to isolated hepatocytes. *Biochem Pharm.* 1985; 34(1): 19-23.

31. Younes M, Siegers CP. The role of iron in the paracetamol- and - CCl₄ - induced lipid peroxidation and hepatotoxicity. *Chem-Biol Interactions*. 1985; 55: 327-334.
32. Atamer Y, Koçyiğit Y, Atamer A, Mete N, Canoruç N. Significance of lipid peroxides, glutathione and antiperoxidative enzymes in ethanol and acetaminophen toxicity in the rat. *Türk J Gastroenterol*. 2000; 11(1): 54-60.
33. Gerson RJ, Casini A, Gilfor D, Serroni A, Farber JL. Oxygen-mediated cell injury in the killing of cultured hepatocytes by acetaminophen. *Biochem Biophys Res Commun*. 1985; 126(3): 1129-1137.
34. Jaya DS, Augstine J, Menon VP. Role of lipid peroxides, glutathione and antiperoxidative enzymes in alcohol and drug toxicity. *Indian J Exp Biol*. 1993; 31: 453-9.
35. Sanyal AJ, Stravitz RT. Acute liver failure. Zakim D. - Boyer T. (Eds.). *Hepatology*. Vol I. Fourth edition. USA: Elsevier Science; 2003: p: 452-454.
36. Potter WZ, Davis DC, Mitchell JR, Jollow DJ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. III. Cytochrome P-450-mediated covalent binding in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 1973; 187: 203-210.
37. Nazareth WMA, Sethi JK, McLeam AE. Effect of paracetamol on mitochondrial membrane function in rat liver slices. *Biochem Pharmacol*. 1991; 42(4): 931-936.
38. Slattery JT, Wilson JM, Kalhorn TF, Nelson SD. Dose-dependent pharmacokinetics of acetaminophen: evidence of glutathione depletion in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1987; 41(4): 413-18.
39. ABD EL Mohsen MM. et al. Uptake and metabolism of epicatechin and its access to the brain after oral ingestion. *Free Radic Biol&Med*. 2002; 33(12): 1693-1702.-1702.
40. Nakagawa K. et al. The catechin supplementation increases antioxidant capacity and prevents phospholipid hydroperoxidation in plasma of human. *J Agric Food Chem*. 1999; 47: 3967-3973.

41. Wang HK. The therapeutic potential of flavonoids. *Exp Opin Invest Drugs*. 2000; 9(9): 2103-2119.
42. Hirano R, Sasamoto W, Matsumoto A, Itakura H, Igarashi O, Kondo K. Antioxidant ability of various flavonoids against DPPH radicals and LDL oxidation. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2001; 47: 357-36.
43. Schewe T, Kuhn H, Sies H. Flavonoids of cocoa inhibit recombinant human 5-lipoxygenase. *J Nutr*. 2002; 132(7): 1825-29.
44. Kondo K, Kurihara M, Miyata N, Suzuki T, Toyoda M. Mechanistic studies of catechins as antioxidants against radical oxidation. *Arch Biochem Biophys*. 1999; 362(1): 79-86.
45. Heim, KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid Antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. (Review). *J Nutr Biochem*. 2002; 13: 572-584.
46. Miyazawa T. Absorption, metabolism and antioxidative effects of tea catechin in humans. *BioFactors*. 2000; 13: 55-59.
47. Natsume M. et al. Structure of (-)-Epicatechin Glucuronide Identified From Plasma and Urine after oral Ingestion of (-)-Epicatechin Differences Between Human and Rat. *Free Radical Biology & Medicine*. 2003; 34(7): 840-49.
48. Piskula MK, Terao J. Accumulation of (-)-epicatechin metabolites in rat plasma after oral administration of conjugation enzymes in rat tissues. *J Nutr*. 1998; 128(7): 1172-78.
49. Potter WZ, Thorgeirsson SS, Jollow DJ, Mitchell JR. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. V. Correlation of hepatic necrosis, covalent binding and glutathione depletion in hamsters. *Pharmacology*. 1974;12(3):129-43.
50. Kocaoğlu Ş, Karan A, Berkan T, Başdemir G, Akpınar R. Sıçanlarda akut asetaminofen nefrotoksitesisi ve üriner gamma-glutamil transferaz aktivitesi. *Ege Tıp Dergisi*. 1997; 36: 9-12.

51. Burdan F. Et al. Embriyotoxicity of apap in experimental in vivo model. Ann Univ Mariae Curic Sklodowske [Med] 2001;56:89-94.
52. Demir R. Histolojik Boyama Teknikleri. Ankara: Palme yayıncılık;.2001.
53. Gabe M. Les principes Gënëraux de la technique histologique. Mason and Cie: Paris: 1968: 10-30.
54. Hayat M.A Principles and Techniques of Electron Microscopy Biological Applications. Vol I. Van Nostrand Reinhold Company, 1970 NY, U.S.A.
55. Dökmeci İ. Zehirler ve zehirlenmeler. Toksikoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001: p: 442-444.
56. Fairhurst S, Barber DJ, Clark B, Horton AA. Studies on paracetamol-induced lipid peroxidation. Toxicology. 1982; 23(2-3): 249-59.
57. Lauterburg BL, Corcoran GB, Mitchell JR. Mechanism of action of N-Acetylcysteine in the protection against the hepatotoxicity of acetaminophen in rats in vivo. J Clin Invest. 1983; 71(4): 980-991.
58. Manov I, Hirsh M, Iancu TC. Acetaminophen hepatotoxicity and mechanisms of its protection by N-acetylcysteine: a study of Hep3B cells. Exp Toxicol Pathol. 2002; 53(6):489-500.
59. Anundi I, Lahteenmaki T, Rundgren M, Moldeus P, Lindros KO. Zonation of acetaminophen metabolism and cytochrome P450 2E1-mediated toxicity studied in isolated periportal and perivenous hepatocytes. Biochem Pharmacol. 1993; 45(6): 1251-9.
60. Birge RB. et al. Acetaminophen hepatotoxicity: correspondence of selective protein arylation in human and mouse liver in vitro, in culture, and in vivo. Toxicol Appl Pharmacol. 1990; 105(3): 472-82.
61. Raucy JL, Lasker JM, Lieber CS, Black M. Acetaminophen activation by human liver cytochromes P450IIE1 and P450IA2. Arch Biochem Biophys. 1989; 271(2): 270-83.

62. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973; 187(1): 211-7.
63. Nelson SD, Trimenstein MA, Rashed MS, Myers TG. Acetaminophen and protein thiol modification. *Adv Exp Med Biol.* 1991; 283: 579-88.
64. Poulsen HE, Thomsen P. Long-term administration of toxic doses of paracetamol (acetaminophen) to rats. *Liver.* 1988; 8(3): 151-6.
65. McCloskey P, Edwards RJ, Tootle R, Selden C, Roberts E, Hodgson HJF. Resistance of three immortalized human hepatocyte cell lines to acetaminophen and N-acetyl-p-benzoquinoneimine toxicity. *J Hepatol.* 1999; 31(5): 841-51.
66. Kumar, Cotran, Robins (Çeviri: U. Çevikbaş. Ed.). *Temel Patoloji.* İstanbul: Nobel Kitabevi; 1995: p: 5-6.
67. Cohen SD et al. Selective protein covalent binding and target organ toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* (Review). 1997; 143(1): 1-12.
68. Nicholls AW, Caddick S, Wilson ID, Farrant RD, Lindon JC, Nicholson JK. High resolution NMR spectroscopic studies on the metabolism and futile deacetylation of 4-hydroxyacetanilide(paracetamol) in the rat. *Biochem Pharmacol.* 1995; 49(8): 1155-64.
69. Tsokos-Kuhn JO, Todd EL, McMillin-Wood JB, Mitchell JR. ATP-dependent calcium uptake by rat liver plasma membrane vesicles. Effect of alkylating hepatotoxins in vivo. *Mol Pharmacol.* 1985; 28(1): 56-61.
70. Birge RB et al. Dissociation of covalent binding from the oxidative effects of acetaminophen. Studies using dimethylated acetaminophen derivatives. *Biochem Pharmacol.* 1988; 37(18): 3383-93.
71. Davies DS, Fawthrop P, Nasser-Sina P, Wilson JW, Hardwick SJ, Boobis AR. Paracetamol toxicity and its prevention by cytoprotection with iloprost. (Review). *Toxicol Lett.* 1992; 64-65.

72. Li QL, Bessems JGM, Commandeur JNM, Adams B, Vermeulen NPE. Mechanism of protection of ebselen against paracetamol-induced toxicity in rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 1994; 48(8): 1631-1640.
73. Fujimura H, Kawasaki N, Tanimoto T, Sasaki H, Suzuki T. Effects of acetaminophen on the ultrastructure of isolated rat hepatocytes. *Exp Toxicol Pathol.* 1995; 47(5): 345-51.
74. Jaeschke H, Knight TR, Bajt ML. The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity. (Review). *Toxicol Lett.* 2003; 144(3): 279-88.
75. Dixon MF, Dixon B, Aparicio SR, Loney DP. Experimental paracetamol-induced hepatic necrosis: a light- and electron-microscope, and histochemical study. *J Pathol.* 1975 May;116(1):17-29.
76. Poli G, Albano E, Dianzani MU. The role of lipid peroxidation in liver damage. *Chem Phys of Lipids.* 1987; 45: 117-142.
77. Saxene R, Zucker SD, Crawford JM. Anatomy and Physiology of the Liver. In: Zakim D. - Boyer T. (Eds). *Hepatology. Vol I. Fourth edition.* USA: Elsevier Science; 2003: p: 17.
78. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973; 187(1): 185-94.
79. Walker RM, Racz WJ, McElligott TF. Scanning electron microscopic examination of acetaminophen-induced hepatotoxicity and congestion in mice. *Am J Pathol.* 1983;113(3): 321-30.
80. Bengochea L et al. Drug glucuronidation and hepatic lipid microsomal membrane profile in cholestatic rats followed paracetamol intoxication. *Pharmacol Res.* 1999; 40(4): 369-76.

81. Laskin DL, Pilaro AM, Ji S. Potential role of activated macrophages in acetaminophen hepatotoxicity. II. Mechanism of macrophage accumulation and activation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1986; 86(2): 216-26.
82. Bauer I et al. Transcriptional activation of heme oxygenase-1 and its functional significance in acetaminophen-induced hepatitis and hepatocellular injury in the rat. *J Hepatol.* 2000; 33(3): 395-406.
83. Moslen MT. Toxic responses of the liver. In: Klaassen CD. (Ed.). *Casarett&Doull's Toxicology. Fifth Edition.* NY: The McGraw Hill Co.; 1996: p: 405.
84. Lim SP, Andrews FJ, O'Brien PE. Acetaminophen-induced microvascular injury in the rat liver: protection with misoprostol. *Hepatology.* 1995; 22(6): 1776-81.
85. Valls-Bellés V, Muñiz P, González P, González –Sanjosé ML, Beltran S. Mechanism of protection by epicatechin against *tert*-butylhydroperoxide induced oxidative cell injury in isolated rat hepatocytes and calf thymus DNA. *Process Biochem.* 2002; 37: 659-664.
86. Ruch RJ, Cheng SJ, Klaunig JE. Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogenesis.* 1989; 10(6): 1003-8.
87. Richelle M, Tavazzi I, Offord E. Comparison of the antioxidant activity of commonly consumed polyphenolic beverages (coffee, cocoa, and tea) prepared per cup serving. *J Agric Food Chem.* 2000; 49(7): 3438-42.
88. Baba S, Osakabe N, Natsume M, Muto Y, Takizawa T, Terao J. Absorption and urinary excretion of (-)-epicatechin after administration of different levels of cocoa powder or (-)-epicatechin in rats. *J Agric Food Chem.* 2001; 49(12): 6050-6.

RESİMLEMELER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Asetaminofenin kimyasal yapısı.....	3
Şekil 2. Asetaminofen metabolitlerinin kimyasal yapısı.....	4
Şekil 3. Asetaminofen metabolizması.....	5
Şekil 4. (-)-Epikateşinin kimyasal yapısı.....	6
Resim 1. Kontrol grubu, H+E, x20.....	15
Resim 2. Kontrol grubu, Masson'un Trikrom boyası, x40.....	15
Resim 3. Kontrol grubu, PAS+HL, x40.....	16
Resim 4. Kontrol grubu, Masson'un Trikrom boyası, x40.....	17
Resim 5. Kontrol grubu, PAS+HL, x40.....	17
Resim 6. Kontrol grubu, Uranil asetat+ Kurşun sitrat, x25000.....	18
Resim 7. Kontrol grubu, Uranil asetat+ Kurşun sitrat, x8000.....	18
Resim 8. Kontrol grubu, Uranil asetat+ Kurşun sitrat, x20000.....	19
Resim 9. Kontrol grubu, Uranil asetat+ Kurşun sitrat, x8000.....	19
Resim 10. Kontrol grubu, Uranil asetat+ Kurşun sitrat, x6000.....	20
Resim 11. Kontrol grubu, Uranil asetat+ Kurşun sitrat, x12000.....	20
Resim 12. Asetaminofen grubu, H+E, x20.....	21
Resim 13. Asetaminofen grubu, Masson'un Trikrom boyası, x40.....	21
Resim 14. Asetaminofen grubu, PAS+HL, x40.....	22
Resim 15. Asetaminofen grubu, H+E, x40.....	22
Resim 16. Asetaminofen grubu, Masson'un Trikrom boyası, x40.....	23
Resim 17. Asetaminofen grubu, Masson'un Trikrom boyası, x40.....	23

Resim 18. Asetaminofen grubu, PAS+HL, x40.....	24
Resim 19. Asetaminofen grubu, PAS+HL, x40.....	24
Resim 20. Asetaminofen grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x12000.....	25
Resim 21. Asetaminofen grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x12000.....	25
Resim 22. Asetaminofen grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x8000.....	26
Resim 23. Asetaminofen grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x15000.....	26
Resim 24. Asetaminofen grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x12000.....	27
Resim 25. Asetaminofen grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x12000.....	27
Resim 26. Asetaminofen + EC grubu, H+E, x40.....	28
Resim 27. Asetaminofen + EC grubu, Masson'un Trikrom boyası, x40.....	28
Resim 28. Asetaminofen + EC grubu, PAS+HL, x40.....	29
Resim 29. Asetaminofen + EC grubu, H+E, x20.....	29
Resim 30. Asetaminofen + EC grubu, Masson'un Trikrom boyası,x40.....	30
Resim 31. Asetaminofen + EC grubu, PAS+HL, x40.....	30
Resim 32. Asetaminofen + EC grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x4000.....	31
Resim 33. Asetaminofen + EC grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x25000.....	31
Resim 34. Asetaminofen + EC grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x10000.....	32
Resim 35. Asetaminofen + EC grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x6000.....	32
Resim 36. Asetaminofen + EC grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x10000.....	33
Resim 37. Asetaminofen + EC grubu, Uranil asetat+Kurşun sitrat, x15000.....	33

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Muğla-Köyceğiz’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Dalyan’da tamamladıktan sonra, 1996 yılında Akdeniz Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’ne girdim. 2000 yılında mezun olarak, 2001 yılı bahar döneminde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Morfoloji Anabilim Dalı, Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım. 2002 yılından bu yana, aynı bilim dalında Dekanlık araştırma görevlisi kadrosunda çalışmakta olup, halen eğitime devam etmekteyim.




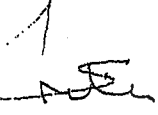
T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

YISI : 05

Karar Tarihi : 15 04.2002

emiz Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalınca yapılacak olan ve Dr.Müberra UYGUN'un yürütücüsü olduğu "Asetaminofen ile Oluşturulan Karaciğer Hasarları Üzerine (-)-Epikateşin Etkisinin Işık ve Renk Mikroskopik Düzeylerde İncelenmesi" adlı Biyolog Melike UYGUN'un tez çalışması incelendi. Çalışmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler açısından, etik kurallara uygun olarak hazırlandığına kanaat getirildiği ve bilimsel değerine ulaşabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Başkan 
Prof.Dr.Ahmet R. KARASALİHOĞLU
Dekan


İsmet GÜLEN
Üye

Prof.Dr.Gültaç ÖZBAY
Üye


Prof.Dr.Aydın ALTAN
Üye