



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN ASETAMİNOFEN  
TOKSİSİTESİNDE N-ASETİL SİSTEİN VE RESVERATROL  
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hasan Gazi Uyar

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. Ayşegül Bayır**

**Konya-2016**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN ASETAMİNOFEN  
TOKSİSİTESİNDE N-ASETİL SİSTEİN VE RESVERATROL  
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hasan Gazi Uyar

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Ayşegül Bayır**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından  
15102051 proje numarası ile desteklenmiştir.

**Konya-2016**



S.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Hasan Gazi UYAR tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Selçuk Üniversitesi

Jüri başkanı: Prof. Dr. Ahmet AK  
Selçuk Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Ayşegül BAYIR  
Selçuk Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Başar CANDER  
Necmettin Erbakan Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezuniyet Sonrası Eğitim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca; yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulu 17/08/2016 tarih ve 2016/332 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Serdar GÖKTAŞ  
DEKAN

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandđım değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet AK'a, Doç. Dr. Ayőegöl BAYIR'a ve Yrd. Doç. Dr. Hasan KARA'ya, ayrıca tezimin her aőamasında bana yardımcı olan tez danışmanı hocam Prof. Dr. Ayőegöl BAYIR'a, tezimin biyokimya sonuçları sürecinde beni yalnız bırakmayan Doç. Dr. Abdullah SİVRİKAYA'ya ,tezimin patoloji ile ilgili kısımları incelemede yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Pınar KARABAĞLI'ya ,tezimin deney aőamasında benimle beraber ter dökken ve bundan sonraki hayatımda da yanımdan hiç ayırmayacağım, 4 yılı acısıyla tatlısıyla beraber paylaőtđım asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemőirelerine, personellerine ve bu arada bir abla sıcaklığıyla her zaman yanımda olan kliniğimiz sekreteri Ayőe YILDIZ'a teőekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca bu zor süreçte bana her konuda destek olan sevgili eőim Emine BAŐARAN UYAR'a, anne ve babama sonsuz teőekkür ederim.

Dr. Hasan Gazi UYAR

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1-3
2. GENEL BİLGİLER.....	4-28
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	29-33
3.1. Deneysel Metod.....	29-32
3.2. Biyokimyasal Metod.....	32-33
3.3. Patoloji Metodu.....	33-34
3.4. İstatiksel Metod.....	34
4. BULGULAR .....	35-75
5. TARTIŞMA.....	76-86
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	87
7. KAYNAKLAR.....	88-100
8. ÖZET.....	101-102
9. ABSTRACT.....	103-104
10. EKLER.....	105
11. ÖZGEÇMİŞ.....	106

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ABY: Akut böbrek yetmezliği

İv: intravenöz

APAP:Asetaminofen

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

GSH:Glutasyon

NAPQI:N-asetil-p-benzokumonimin

CYP450:Sitokrom P450 Sistemi

NAC:N-Asetil Sistein

COX:Siklooksijenaz Enzimi

GSSG:Okside Glutasyon

ATP: Adenozin Trifosfat

MPT: Mitokondrial Permeabilite Transizyonel Poru

AIDS:Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu

PT: Protrombin Zamanı

ALP:Alkalen Fosfataz

EKG:Elektrokardiyogram

HSCORE:Histolojik Skarlama Sistemi

ARDS:Akut Respiratuar Distress Sendromu

FHY:Fulminant Hepatik Yetmezlik

# TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN ASETAMİNOFEN TOKSİSİTESİNDE N-ASETİL SİSTEİN VE RESVERATROL TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Asetaminofen (*N*-asetil-*p*-aminofenol veya parasetamol); tüm dünyada yaygın olarak kullanılan analjezik ve antipiretik bir ilaçtır (2). Her yaş grubunda tedavide yaygın olarak reçete edilmesi, kullanılması ve kolay erişilebilirliği nedeniyle asetaminofene (APAP) bağlı intihar eylemleri çok sık görülmektedir. APAP toksisitesi Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiltere’de akut karaciğer yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2000 yılında toksik maruziyet gözetim sistemine göre, APAP’a bağlı toksisitenin tüm toksisitelerin %5’ini oluşturduğu bildirilmiştir. Fakat raporlanmış ölümlerle sonuçlanan toksisitelerin %23’ünü kapsamaktadır (6). APAP’ın karaciğerde hasarlanma yaparak yetmezliğe yol açtığına dair çok sayıda çalışma vardır (1).

Terapötik dozlarda alınmasından itibaren APAP gastrointestinal yoldan hızla ve tamamen emilir ve serum en yüksek düzeylerine genellikle 30 dakika ile 2 saat arasında ulaşır. APAP öncelikle karaciğerde glukouronidasyon ve sulfasyon yoluyla metabolize edilir. Terapötik dozda alınan APAP (<4 gr/gün)’in % 20-46’sı sulfasyon, % 40-67’si ise glukouronidasyon yoluyla karaciğerde metabolize edilir. %5’den az bir kısmı ise doğrudan böbrekten elimine edilir. Normal olarak, küçük bir kısım aynı zamanda cytochrome P450 (CYP450) sistemi ile reaktif bir metabolit olan N-acetyl-P-benzoquinone-imine (NAPQI)’e okside edilir ki bu da hızlı bir şekilde hepatik glutasyon tarafından böbrekten elimine edilen, toksik olmayan asetaminofen-merkaptat bileşiğine detoksifiye edilir. APAP’ın aşırı doz alımı, CYP enzimlerinin induksiyonu, glutasyonun azalması ve/veya glukouronidasyonun inhibisyonunun gerçekleştiği durumlarda NAPQI yeterince detoksifiye edilemez. Yüksek doz APAP uygulanması sonucu konjugasyon yolu doygunluğa ulaştığı için CYP450 yolu ile metabolize edilen APAP miktarı artar ve bu durumu toksik reaktif metabolit oluşum hızında artışla sonuçlanır (3,4). Bu artış hücre içi redukte glutatyonda azalma ile sonuçlanır ve ortamdaki fazla NAPQI hücredeki makromoleküllerle (hücresel proteinler ve hepatosit membranındaki lipit bariyerleri) etkileşerek sentrilobuler

nekroza ve apoptozise neden olur. Erken dönemde mitokondrial disfonksiyon görülürken bunu mitokondrial kollaps ve onkotik nekroz izler. Sonuçta hücre ölümü meydana gelir (5). Hücreyi ölüme getiren olaylar enzimlerin oksidasyonu, DNA kırılması ve mitokondrial hasardır (8).

Glutathion (GSH), kimyasal olarak reaktif toksik bileşikler ya da oksidatif strese karşı en önemli hücresel savunma moleküllerinden biridir (7). Hücrelerde antioksidan savunma ve oksidan üretimi arasındaki dengenin kaybı birçok hastalıkta sekonder bir neden olarak ortaya çıkmaktadır bu da genel olarak oksidatif stres olarak adlandırılır. Antioksidan kapasitenin kaybı, primer olarak GSH da azalmaya ve/veya Okside Glutatyon (GSSG)'da artışa bağlıdır. Sonuç olarak APAP'a bağlı hepatotoksitede oksidatif stres, GSH ve onun prekursoru olan sisteinin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar (9).

APAP toksikasyonunda mevcut tedavi gastrointestinal dekontaminasyon, zamanında antidotunun verilmesi ve destekleyici bakımdan ibarettir. Gastrointestinal dekontaminasyon oral yolla ya da nasogastrik tüpten aktif karbon verilmesini kapsar. Mide lavajı ya da tüm barsak irrigasyonu gibi yöntemler gereksizdir. Çünkü APAP hızla gastrointestinal sistemden emilir. Zehirlenmenin temel tedavisi N-asetil sistein (NAC)'dir. İn vitro ve in vivo çalışmalar NAC'ın bir glutatyon prekürsörü olarak rol oynadığını göstermiştir. NAC karaciğerde glutatyon sentezini artırarak toksik metabolitlerin (NAPQI) detoksifikasyonunu sağlamaktadır. Yüksek doz APAP oral alımından sonraki ilk 8 saat içinde NAC 'ın tedavide kullanılması oldukça etkindir. NAC ın erken dönem APAP toksisitesindeki faydası daha çok glutatyon prekursoru gibi etki etmesine bağlıdır. Oturmuş toksisitede ya da APAP alımı sonrası 24 saatten fazla zaman geçmişse NAC, antioksidan olarak etki etmekte, nötrofil infiltrasyonunu azaltarak, mikrodolaşımda kan akımını artırarak dokulara oksijen sunumunu artırarak hepatik nekrozu azaltmaktadır. NAC intravenöz ya da oral yolla verilebilir (10).

APAP toksisitesinde kullanılan NAC'ın ciddi yan etkileri görülebilmektedir. Bu yan etkiler arasında; anafilaksi, anafilaktik şok, anjioödem ve ürtiker gibi akut alerjik reaksiyonlar vardır. Bulantı kusma gibi sık yan etkiler de gözlenmektedir. Bu yan etkiler, APAP toksitesinde yeni antidotların geliştirilmesi gerektiği düşündürmüştür. Bu yeni antidotlardan biri de resveratroidir.

Resveratrol (3,4,5-trihidroksistilben), üzüm, yer fıstığı, cilek, kiraz gibi meyvelerde bol miktarda bulunan, polifenol yapısında doğal bir antioksidan maddedir (11). Güçlü bir antioksidan olup, reaktif serbest radikalleri tutarak ve metal şelasyonu yaparak oksidatif hasarı önler (12). Resveratrol glutamat-sistein ligaz enzimi aracılığıyla glutasyon seviyesini yükseltir ve serbest radikalleri tutar (13). Resveratrol için; APAP, etanol, karbontetraklorid gibi pek çok hepatotoksik ajana karşı hepatoprotektif etkisi gösterilmiştir (14).

Bu çalışmada; Asetaminofen toksikasyonu modeli oluşturulmuş tavşanlarda NAC ve Resveratrol tedavilerinin etkileri biyokimyasal ve patolojik parametrelerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Asetaminofen**

Parasetamol ve N-asetil-P-aminofenol (APAP) olarak da bilinen Asetaminofen yaygın şekilde kullanılan para-aminofenol türevi analjezik ve antipiretik bir ajandır (15). APAP bu grubun diğer bir üyesi olan fenasetinin aktif metabolitidir. Fenasetinden farklı olarak, APAP herhangi bir şekilde karsinojenik olduğu gösterilememiştir (16).

#### **2.1.1.Tarihçe**

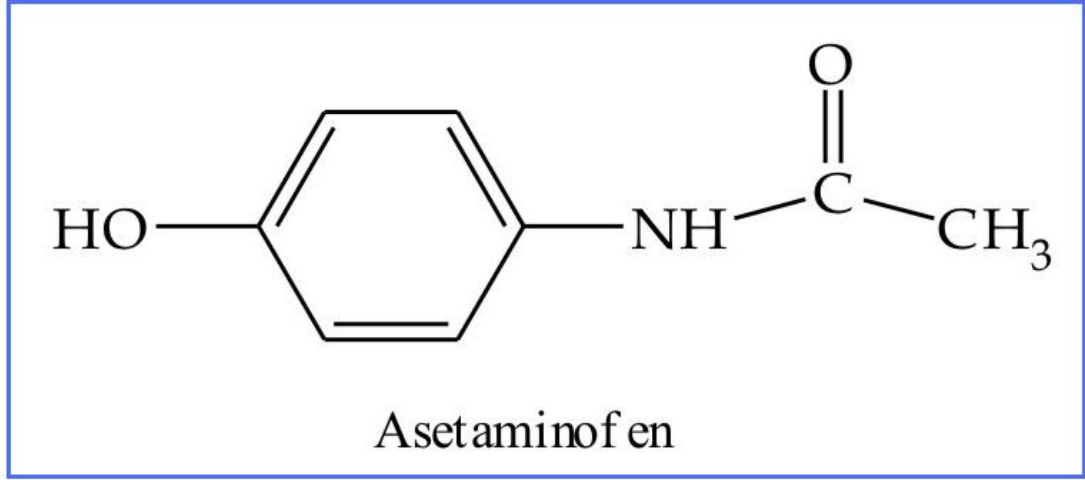
Harmon Northrop Morse 1873 yılında p-nitrofenolü asetik asitle indirgeyerek APAP'ı ilk sentezleyen kişidir. Fakat APAP tıpta kullanıma 1893 de başlanmıştır. Brodie ve Axelrod 1948 yılında APAP'ın asetanilid gibi toksik etkilere sahip olmadığını bildirdiler (17).

APAP ilk kez 1955 yılında 'Tylenol' adı altında ABD'de piyasaya sürüldü. İngiltere'de 1956 yılında 'Panadol' ticari adı ile ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak piyasaya sürüldü. Çocuklar için hazırlanan formu 'Panadol elixir' 1958'de kullanıma girdi. Sonraki yıllarda az yan etkisi olan bir analjezik olarak büyük popülerite kazandı.

#### **2.1.2.Asetaminofenin yapısı ve farmakolojik özellikleri**

APAP'ın kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamid ve moleküler formülü  $C_8H_9NO_2$ 'dir (Şekil 1). Molekül ağırlığı 151.17 g/mol, erime noktası 169 °C, yoğunluğu 1.263 g/cm<sup>3</sup>, sudaki çözünürlüğü 1.4 g/100 ml (20 °C)' dir. Yapısal olarak beyaz, kokusuz kristal toz şeklindedir. Doymuş çözeltisinin pH derecesi 6 olup, oldukça kararlıdır. Fakat bu kararlılık, asit veya alkali ortamlarda azalmakta ve APAP, bu tür ortamlarda yavaş bir şekilde asetik aside ve para aminofenole dönüşmektedir (18).





**Şekil 1:**Asetaminofenin Kimyasal Yapısı

APAP fenasetin ve fenazopridin'nin aktif bir metabolitidir, belirgin antipiretik, bir miktar analjezik ve aspirin veya nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar ile karşılaştırıldığında minimal antiinflamatuvar etki gösterir (19, 20). APAP aspirininkine yaklaşıklık olarak esit derecede analjezik etki yapar. Antipiretik etkisi de aspirininkine yakın güçtedir fakat aspirinden farklı olarak, antiinflamatuvar etkinliği oldukça düşüktür ve bu tür etkinlik gerektiren endikasyonlarda kullanılmaz (21).

NSAİİ ilaçlar ya da opioid analjezikler ile yapılan kombinasyonlarda, daha ciddi ağrıların tedavisi için kullanılırlar. Soğuk algınlığı ve grip tedavilerinde kullanılan çok sayıda kombine ilaç formülasyonunda, APAP majör bir bileşen olarak bulunur (16).

Antitrombotik etkisi zayıftır, kanama zamanını değıştirmez (22, 23). Asetaminofen'in analjezik ve antipiretik etkilerini, merkezi sinir sisteminde bulunan siklooksijenaz-3 (COX-3) enzimi inhibisyonu üzerinden gerçekleştirdiğı düşünölmektedir. Diğer NSAİİ ilaçlar gibi, az miktarda COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yapmakta; fakat antiinflamatuvar etkileri bulunmamaktadır. Merkezi sinir sistemi dışındaki periferik dokularda, iltihabi durumlarda; COX'u inhibe etmemesi, antiinflamatuvar etkisinin olmamasının sebebi olarak düşünölmektedir (24). Asetaminofen, antiinflamatuvar etkinin gerekli olmadığı durumlarda hafifle orta derece arasındaki ağrıların tedavisi için en çok kullanılan ilaçlardan biridir. APAP,

COX'u selektif olarak SSS'nde inhibe etmesi NSAİİ ilaçlardaki gibi gastrointestinal yan etkiler ve platelet inhibisyonu yapmamasını açıklar. Analjezik etkisi self sinerjiktir. APAP, opioid reseptörüne bağlanmaz ve naloksanla analjezik etkisi geriye döndürülmez. Fakat spinal veya supraspinal sinerjiyi azaltır. Bu da opioid yolları aktive etmesi ve spinal kordda sinerjistik etkileşimin analjezik etkisini açıklar (8).

### **2.1.3.Asetaminofenin Farmakokinetiği ve Metabolizması**

Oral alımdan sonra APAP gastrointestinal yoldan hızlı ve neredeyse tamamen absorbe edilir ve ilk geçiş metabolizmasına maruz kalır, erişkinlerde hepatik ekstraksiyon oranı %11-37 dir. Kandaki en yüksek konsantrasyonlarına vücuda alınmasından 30 dk ile 2 saat arasında ulaşır. Olağan oral dozlarını takiben APAP'ın yaklaşık olarak %25'i karaciğerden ilk geçiş yoluyla metabolize edilir. Plazma zirve süresi alınan preparatın türüne göre değişir. Uzun salımlı preparatlarda 1-2 saat, likit preparatlarda 30 dk hızlı salımlı preparatlarda 45 dk-1 saat arasındadır. APAP plazma proteinlerine güçlü şekilde bağlanmaz (%25), relatif şekilde yaygın olarak birçok vücut sıvısında dağılır. Terapotik dozlardan sonra ilacın %90-100'ü ilk gün içinde idrarda tespit edilebilir. Oral biyoyararlılığı %60-89 oranındadır. Dağılım volümü erişkinlerde 1-2 L/kg, çocuklarda ise 0,7-1 L/kg olarak saptanmıştır (19, 25, 26).

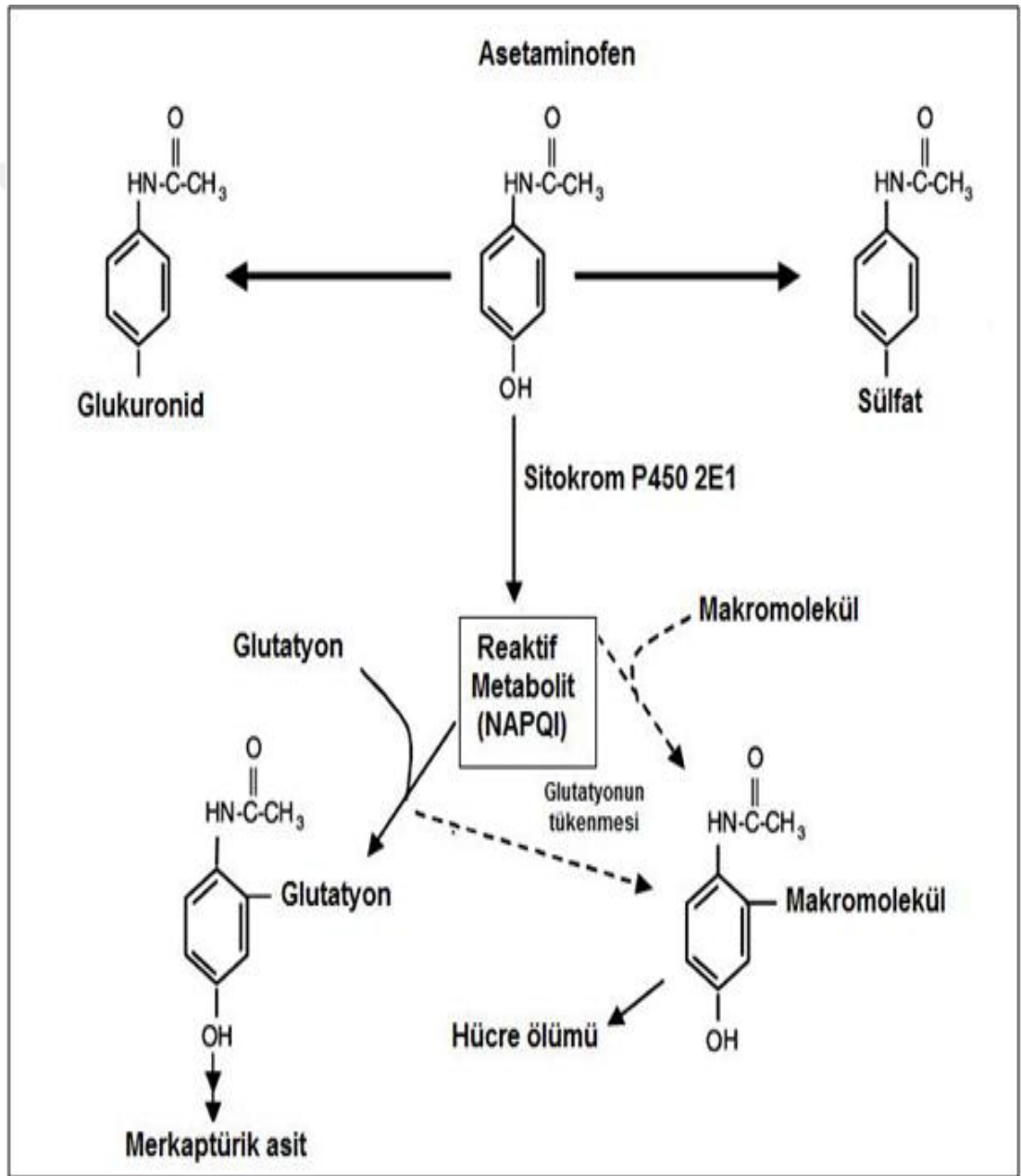
APAP analjezik etkisini 10 mcg/ml düzeyindeki kan konsantrasyonunda gösterirken, antipiretik etkisini 18 mcg/ml düzeyindeki kan konsantrasyonunda gösterir. Bir defada 150 mg/kg/doz yüksek dozlar toksik kabul edilirken 300 mg/kg/doz üzerindeki tek seferlik dozlar ölümcül kabul edilir. APAP yemek sırasında veya yemekten hemen sonra alınırsa biyoyararlanımı belirgin şekilde azalır bu yüzden aç karna alınması önerilir. Ayrıca opioidler ve antikolinergik ilaçlarla beraber alındıklarında en yüksek kan konsantrasyonlarına ulaşmaları gecikir. APAP oral dozuna eşit dozlarda rektal yoldan da verilebilir. APAP erişkinlere ve adölesanlara ağızdan 500-1000 mg dozunda verilir gerekirse bu doz 4-6 saatte bir tekrarlanır, günlük en yüksek dozu genellikle 4 gr olarak kabul edilir. Bazı kaynaklarda günlük en yüksek doz 3 gr hatta 2.6 gr kabul edilir. Böbrek yetmezliği olanlarda ve alkoliklerde doz azaltılmalıdır. Yukarıda belirtilen dozda self-medikasyon için 5-10 günden fazla kullanılması tavsiye edilmez. Çocuklarda, hepatotoksisite potansiyeli daha düşük olduğu için kg başına verilen doz daha

yüksektir; bir defada 10-15 mg/kg dozunda verilebilir, 6-12 yaslar arasında bir defalık dozun 20-30 mg/kg'a çıkartilabileceği Dünya Sağlık Örgütünün bir yayınında bildirilmiştir (27,28,30-32). Mutad dozda APAP yarılanma ömrü 2,4 saattir, lineer olmayan bir eliminasyon kinetiği göstermesi nedeniyle, aşırı dozda yarılanma ömrü 7,3 saate kadar uzayabilir (21, 33).

Asetaminofen karaciğer, böbrek ve barsak olmak üzere üç organda metabolize edilmektedir. Fakat APAP metabolizması esas olarak karaciğerde gerçekleşmektedir. APAP metabolizması glukuronid konjugasyonu, sülfat konjugasyonu ve sitokrom CYP450'ye bağlı mikrozomal oksidasyon olmak üzere üç temel mekanizma ile gerçekleşmektedir (Şekil 2) (4). Asetaminofen terapötik dozlarda uygulandığında, % 80-85'i glukuronid-sülfat konjugasyonu ile, % 10'u CYP450 enzim sistemi ile metabolize edilmekte olup, %5'i ise değişmeden idrarla atılarak uzaklaştırılmaktadır (35, 36). Asetaminofen karaciğerde üridin difosfat glukuronozil transferaz (UDP-glukuronozil transferaz) enzimi tarafından glukronid konjugatına, fenol-sülfotransferaz enzimiyle sülfat konjugatına dönüştürülür. Glukuronid ve sülfat konjugatlarının bir kısmı safraya geçerken, bir kısmı da kan dolaşımına geçer (34).

Mikrozomal oksidasyon enzim sisteminin metaboliti karaciğere toksik bir ürün olan NAPQI'dir. Asetaminofenin, CYP450 enzimi ile oksidasyonu sonucu oluşan NAPQI, GSH ile hızla konjuge olarak zararsız metabolitler olan sistein ve merkaptürik asite dönüşür. Vücut için toksik olmayan bu metabolitler ve APAP'in konjuge olmayan formları idrarla dışarı atılır. Asetaminofen metabolizmasında CYP450 enzim sistemine bağlı 3 enzim rol oynamaktadır. Terapötik dozlarda CYP3A4, toksik dozlarda ise CYP2E1 ve CYP1A2 enzimleri çalışır. Asetaminofen oral yolla alındığında, vücuttaki depo GSH ile zararsız hale getirilir. Yüksek doz APAP alınımında, vücudun detoksifikasyon kapasitesinin sınırlı olması, CYP450 enzimlerinin indüksiyonu, glukuronidasyonun inhibisyonu ve GSH depolarının tükenmesi gibi nedenlerle toksik ürün NAPQI detoksifikasyona uğramaz. NAPQI, karaciğer hepatosit hücrelerine kovalent bağlanarak hücre ölümüne ve karaciğer hasarına neden olur (34, 37, 38). Orta derecede lipitte eriyebilen ve zayıf bir organik asit olan APAP; glomeruler filtrasyon ile bunu takip eden asırı tubüler reabsorbsyona maruz kalır. Yüksek derecede polar olan glukronit ve sülfat konjugatları aktif şekilde

tübüllerden sekrete edilir. Ortalama eliminasyon yarı ömrü prematüre infantlarda artış gösterir, yeni doğanlarda 4-5 saat arasında değişir (25).



Şekil 2:Asetaminofen Metabolizması

APAP'ın solunum, kardiyovasküler sistem ve asit-baz dengesi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Midede iritasyon ve kanama yapmaz. Protrombin sentezini fazla etkilemez. APAP, aspirinden farklı olarak ürik asit atılımını etkilemez ve ürikozürük ilaçların etkinliğini azaltmaz (21).

#### **2.1.4.Asetaminofenin Toksik Etkileri**

Önerilen terapötik dozlarda APAP genellikle iyi tolere edilir. Deri döküntüleri ve benzeri alerjik reaksiyonlar ara sıra meydana gelir. Döküntüler genellikle eritematöz ya da erütikeryaldır fakat daha ciddi de olabilir, ilaç atesi ve mukozal lezyonlar ile birlikte bulunabilir. Nadiren APAP kullanımı nötropeni, trombositopeni ve pansitopeniye neden olabilir. Asetaminofenin yüksek doz kullanımı, şiddetli sentriobüler hepatosellüler nekrozla karakterize karaciğer yetmezliğine neden olur (39). Serum APAP konsantrasyonlarının artması hepatotoksisiteye neden olur.

Terapötik dozlarda alındığında bile karaciğer enzimlerinde ılımlı bir yükselme gözlenirken, yüksek dozlarda karaciğerde ciddi hasar ve nekroza yol açarak ölümcül olabilir. Asetaminofenin toksik dozları bir defada 10 gr ve üzeri veya 150 mg/kg olarak bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda daha düşük dozlarda APAP alınmasının veya 4 g/gün şeklinde kronik kullanılmasının hepatotoksisiteye yol açtığı belirtilmiştir (2, 37). Kronik alkoliklerde karaciğer glutatyon depoları azalmış olduğundan APAP toksisite riski artmaktadır. Klinik ve deneysel çalışmalara göre karaciğer mikrozomal sistemini etkileyen ilaçlar (difenilhidantoin, fenobarbital, valproik asid) toksik metabolit olan NAPQI gelişmesini hızlandırarak APAP toksisitesine karşı duyarlılığı artırır (22-24,30-32,40-42). NAPQI hücrel proteinler (glutamin sentaz, glutamat dehidrogenaz, aldehit dehidrogenaz, N-10 tetrahidrofolat dehidrogenaz gibi) ile kovalent bağlar oluşturabilir, bu proteinlerin yapılarını ve fonksiyonlarını değiştirebilir. Bu hücrel bozukluklar, kalsiyum ATPase aktivitesinde azalmaya yol açar ve sitozolik kalsiyum düzeylerinde artışa yol açar, bu anormal hücrel kalsiyum homeostazisi, hücrenin geçirgenliğini değiştirebilir ve membran bütünlüğünün kaybına yol açabilir (29).

APAP aşırı dozunun hepatotoksositeye neden olmasındaki ana mekanizma, onun toksik metaboliti olan NAPQI'ya dönüşümünden kaynaklanmaktadır. NAPQI hepatik glutasyonu tüketir ve hücrel proteinlere kovalent olarak bağlanır. Hepatik glutasyon depoları % 80-90'ın altına düştüğünde NAPQI detoksifiye edilemez ve hücre hasarı oluşur. Glutasyonun tükenmesi ile hepatosit içerisinde reaktif oksijen ve nitrojen türleri artar, nekrotik değişiklikler oluşmaya başlar. Artmış oksidatif stres, intraselüler kalsiyum homeostazının, sinyal iletiminin, mitokondriyal geçirgenliğin bozulmasına neden olur. Mitokondriyal membran potansiyeli kaybolur ve adenosin trifosfat (ATP) üretimi durur. Tüm bunların sonucunda hücre nekrozu oluşur (43). APAP'a bağlı söz konusu etkilerin açığa çıkışında, son zamanlarda NAPQI'nın yanı sıra lipit peroksidasyon mekanizmasının da yer aldığından bahsedilmektedir. Asetaminofenin aşırı dozlarında, GSH azalması ve antioksidan sistemin etkinliğinin azalması sonucu lipit peroksidasyonunda artış olduğu rapor edilmiştir (44).

APAP gebelerde güvenlidir ve nonsteroid antiinflamatuvarların yaptığı gibi fetal ductus arteriozusun kapanmasını etkilemezler. Aspirinden farklı olarak APAP çocuklarda güvenlidir ve çocuklarda viral hastalıklarla beraber olabilen Reye sendromu riskinde artış yapmazlar. Opioid analjeziklerden farklı olarak parasetamol, öforiye ve ruh halinde herhangi bir değişime neden olmaz. APAP karaciğerde hasar olusturabilmesine karşın; alışkanlık, bağımlılık, tolerans ve geri çekilme gibi yan etkilerinin olmadığı görülmüştür. Özellikle zayıf opioidlerle kombine edildiğinde APAP, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan daha fazla rebound baş ağrısına neden olur fakat bu durum, migren için kullanılan ergotamine ve triptanlara göre daha azdır (16).

## **2.2.APAP ZEHİRLENMESİ**

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

APAP 1960'larda aspirinden daha az toksik, analjezik, antipiretik ajan olarak artan sıklık ile kullanılmaya başlanmıştır. APAP toksisitesi sağlık kuruluşlarının önemli bir is yükünü oluşturmaktadır ve APAP aşırı alımına bağlı hepatotoksosite dünya genelinde önemli bir sorun haline gelmiştir (45). 2003 yılında Amerikan Zehirlenme Kontrol Merkezi yıllık raporlarında APAP ve APAP içeren kombinasyon ilaçlarına bağlı 133.125 maruziyet bildirilmiştir. Bunların 218'inde

ölüm meydana gelmiş ve ölümlerin de hemen hemen yarısı kombinasyon ilaçlarının alımına bağlı olarak ortaya çıkmıştır (46).

Aralık 2005’de Hepatolojinin Sorunları adıyla American Association for the Study of Liver Diseases resmi dergisinde yayımlanan yeni bir çalışmada, APAP zehirlenmesinin ABD’de akut karaciğer yetmezliğinin en yaygın nedeni olduğu rapor edilmiştir. Bazı vakalarda zehirlenmenin suisidal girişimler ile oluşurken, hemen hemen vakaların yarısında kasıtlı olmayan alımların sonucu olarak zehirlenmenin ortaya çıktığı belirtilmiştir. Kasıtlı aşırı doz alan hastalar genelde alımdan sonra erken başvururlar ve NAC ile tedavi edilebilirler ancak yanlışlıkla ilacın aşırı dozunu alan hastalar genelde son zamana kadar tanımlanamazlar. Bunun bir sonucu olarak Larson A. M. ve ark, yanlışlıkla APAP aşırı alımı olan hastaların, kasıtlı aşırı alımı olan hastalara göre daha ciddi hastalığa ve kötü sonuçlara sahip olabileceklerini belirlemişlerdir (47, 48).

### **2.2.2.Farmakoloji ve Patofizyoloji**

Önerilen APAP dozu erişkinlerde her 4-6 saatte 650 ile 1000 mg iken çocuklarda 15 mg/kg’dır. Maksimum önerilen günlük toplam doz erişkinlerde 4 gr ve çocuklarda 75 mg/kg’dır. APAP’ın terapötik kan düzeyleri 10-20 mcg/mL’dir. Terapötik dozların alınmasından itibaren, APAP gastrointestinal sistemden hızla emilir ve en yüksek serum düzeyine 30 dk ile 2 saat arasında ulaşır. Aşırı doz alımında ise en yüksek serum düzeyi 2 saat içinde görülür. Bununla beraber parasetamolün propoksifen ya da difenhidramin gibi gecikmiş salınım kinetikleri olan maddeler ile kombine edilmiş preparasyonlarında aşırı alımı takiben parasetamolün gecikmiş absorpsiyonları rapor edilmiştir (26, 33, 49).

Terapötik dozlarda APAP başlıca sulfasyon (%20-%46) ve glukouronidasyon (%40-%67) yolu ile karaciğerde metabolize olur. %5’den az bir kısmı böbrekten elimine olur. Normal olarak, küçük bir kısım aynı zamanda sitokrom p450 sistemi ile reaktif bir metabolit olan NAPQI ‘ye okside edilir o da hepatik glutatyon tarafından hızlıca toksik olmayan asetaminofen merkapturat bileşiğine detoksifiye edilir.

APAP aşırı dozundan sonra, glukouronidasyon ve sulfasyon yolu doygun hale gelir ve APAP'ın büyük kısmı sitokrom p450 sistemi ile NAPQI'ye metabolize edilir, sonuç olarak intraseluler glutasyon azalır. Hepatik glutasyon depoları normalin %30'un altına inince NAPQI diğer hepatik makromoleküllere bağlanır ve hepatik nekroz söz konusu hale gelir. Hepatotoksisite sitokrom P450 enzim sistemince ortaya çıkarılan reaktif ve toksik metabolitlerin üretimine ve NAPQI'ya bağlı olarak meydana gelir. NAPQI yüksek derecede reaktif, aktif elektrofilik bir ara bileşiktir ve civar karaciğer hücrelerinde oksidatif hasarı tetikler (26, 49, 50). APAP'ın toksik ve elektrofilik metabolitleri normalde hepatik glutasyonla konjuge olurlar, ancak ortamdaki glutasyonun yetersiz kalması makromoleküler karaciğer nekrozunun başlıca nedenidir. NAPQI'nın aşırı oranda birikmesi ya da karaciğer glutasyon depoları tükenmesi durumunda, NAPQI proteinlere ve hepatositlerin lipid tabakasına bağlanarak hepatoselüler ölüme ve sentrolobuler nekroza yol açmaktadır.

NAPQI hücrel glutasyon havuzunu tükettiğinde, plazma membran ve mitokondrisi de dahil olmak üzere hücrel proteinlere bağlanır (51). Bunun sonucunda Ca-ATP'az aktivitesi azalır ve sitozolik kalsiyum düzeyleri artar. Değişen mitokondral proteinler ve kalsiyum alınmasındaki artışın direk etkisiyle mitokondrial solunum ve ATP sentezi azalır. Hücrel ATP'nin azalmasıyla birlikte mitokondri daha fazla miktarda süperoksit üretir. Süperoksit diğer yandan nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek peroksinitriti oluşturur. Hücrel glutasyon olmadığında peroksinitrit aşırı protein oksidasyonu ve nitrasyonu yaparak mitokondrinin fonksiyonel bozukluğunu artırır ve sonunda geri döndürülemeyen hasar, MTP ve hücrel ATP kaybına neden olur. Bu yıkıcı etkilerin birleşmesiyle hepatositlerde onkotik nekroz oluşur. Kesin olmasa da şimdiki bilgilere dayanarak asetaminofenle indüklenen hepatosellüler hasar, reaktif metabolitlerin proteine kovalent bağlanmasıyla başlatılır.

APAP ile indüklenen hücre ölümünde, merkez; mitokondridir.

Mitokondri solunumu inhibisyonu yoluyla, hücrel ATP tüketilir. Mitokondri fonksiyon bozukluğunun bir kısmı mitokondrial enerji kaynaklarıyla geriye döndürülebilir. Mitokondri proteinlerine NAPQI bağlanması da mitokondriyel hasara neden olur (52). Orijinal proteinlere bağlanma sinyalinin büyümesi, mitokondrial



reaktif oksijen türlerinin oluşumuyla olur. Bu oksidan stres, mitokondrial DNA da hasara neden olur ve membranlar arası proteinler saliverilir (sitokrom c, kaspas, endonükleaz G, apoptoz indükleyici faktör AIF) ATP düzeylerinin azalması kaspas aktivasyonunu ve apoptozu engellese de, endonükleaz G ve AIF nükleusa geçer ve nükleer DNA parçalanmasına neden olur. ATP düzeylerinin düşmesi, saliverilen sitokrom C ve kaspas aktivasyonu ve apoptozun önlenmesine neden olur. (53)

Mitokondrial permeabilite transizyonel poru (MPT) hücre ölümünde kritik bir olaydır. Asetaminofen ile indüklenen hepatotoksisitede, mitokondrial oksidatif stres ve mitokondrial permeabilite transisyonu (MPT) indüksiyonu sorumlu tutulmaktadır (54). Oksidan stres ve peroksinitrit oluşumu MPT yoluyla olduğu düşünülmektedir (55). Ancak bu olaylar arasındaki ilişki bilinmemektedir. Bunu çalışmak için Ramacandran ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarında, normal fareye asetaminofen verildiğinde karaciğer nekrozu olduğunu, siklofilin D'si (MPT'nin bir bileşeni) olmayan bir fareye asetaminofen verildiğinde karaciğer hasarından korunduğunu gözlemlenmiştir (52). Hepatik lobül içinde; sitokrom P450 enzim sistemi, terminal hepatik veni çevreleyen hepatositler içinde daha fazla bulunurken, portal triadı çevreleyen hepatositler içinde en az oranda bulunur. Bunun bir sonucu olarak, APAP'a bağlı hepatik hasar klasik olarak Zon III sentrilobüler nekroz şeklinde ortaya çıkar (49).

GSH miktarı normalin % 30'unun altına indiğinde NAPQI'ya bağımlı karaciğer toksisitesi belirgin şekilde meydana gelir. NAPQI karaciğer hücrelerinde bulunan çeşitli sisteinil sülfidril guruplarına kovalen olarak bağlanır, bunun sonucunda çeşitli hücresel fonksiyonlarda rol oynayan kalsiyum gradiyenti bozulur, buna bağlı olarak mitokondriyal fonksiyonlarda hasar, kreps siklusu enzimlerinde inhibisyon ve çeşitli hücresel fonksiyonlarda hasar meydana gelir. NAPQI'nın mitokondriyal proteinlere kovalen olarak bağlanmasının yanısıra diğer bazı mekanizmalarla da parasetamol aşırı alımının, mitokondriyal hasara neden olabildiğine dair kanıtlar vardır. Değişime uğramış mitokondriyal proteinler ve yüksek sitozolik kalsiyumun düzeyleri, mitokodriyal solunumu ve Adenozin Trifosfat (ATP) sentezini baskılayabilir, güçlü bir oksidan ve nitratlanmış ajan olan peroksinitritin artmış üretimi ile mitokondriyal oksidatif stres başlayabilir. Sonuç olarak mitokondriyal membran potansiyeli ve ATP sentezinde bozulma, hücre

sitoplazması içine mitokodriyal proteinlerin salınımı ve hepatositlerin onkotik nekrozu ortaya çıkar. APAP hepatotoksitesisi esnasında karaciğer hasarının ilerlemesinde karaciğerin doğal immün sisteminin majör bir rol oynadığı gösterilmiştir (29, 56).

GSH depoları; diyetten (sebze ve meyvelerden) ya da NAC gibi antidot ilaçlardan sağlanan sülfidril içerikleriyle yerine konur. Yaş, diyet, karaciğer hastalığı ve çeşitli medikal durumlar (uzamış açlık, gastroenterit, kronik alkolizm ya da HDV hastalığına bağlı malnütrisyon gibi) vücuttaki GSH depolarını etkiler. Etanol, izoniyazid (INH), Rifampin, fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi ajanlar CYP2E1 enzimlerini (P450 enzim sisteminin parçası) indükler, bu aktivasyon NAPQI'nın üretimini artırır ve buna bağlı olarak da bu ajanları alan hastalarda hepatoselüler hasarlanma riski artar (26).

APAP toksisitesinin klinik belirtilerinin geç olarak ortaya çıkmasına rağmen hepatik hasar aslında çok erken şekilde meydana gelir. Parasetamol ile hepatik toksisite oluşturulan bir hayvan modelinde, hepatosit hasarına bağlı bulguların maruziyet sonrası 12 saat içinde meydana geldiği gösterilmiştir. Bu durum mikroskopik kanıtların yanısıra hepatositler içindeki NAPQI-hepatik protein boya içeriklerinin immunofloresan boyanmasına bağlı olarak da gösterilmiştir. Hücre yıkımı meydana geldiğinde transaminazlar ve NAPQI-hepatik protein bileşimleri gibi hepatik enzimler dolayım içine salınır ve serumda belirlenebilirler. Bu genellikle insanlarda belirgin klinik toksisitenin gelişimi ile aynı zamana rastlar (49).

Böbrek APAP toksisitesinde karaciğerden sonra ikinci hedef organdır, belirgin hepatotoksitesisi olan vakaların yaklaşık %25'inde ve hepatik yetmezlik gelişen vakaların %50'den fazlasında renal disfonksiyon gelişir. APAP'a bağlı belirgin hepatik hasarlanması bulunan ve renal yetmezlik gelişen hastaların hemen hepsinde hemodiyaliz zorunluluğu vardır. Bununla beraber hepatotoksisite gelişirse de akut APAP aşırı alımından sonra renal hasar meydana gelebilir. Akut olarak parasetamol aşırı alımından sonra gelişen renal bozuklukta ana patofizyolojik olay NAPQI'nın lokal üretimine bağlı tübüler nekroz gelişimidir (25).

### 2.2.3. Klinik Özellikler

Asetaminofen toksisitesi hepatik hasardan hepatik ve renal yetmezliğe kadar uzanan bir toksisiteye neden olabilir. Erken dönemde asetaminofen toksisitesinde hastalarda non spesifik ya da hafif semptomlara neden olabilir (anoreksia, bulantı kusma vs).

Karaciğer hasarı başladığında 8-36 saat içinde AST düzeyleri artmaya başlar. Karaciğer hasarı başladığında, sağ üst kadranda ağrı, hassasiyet ve kusma başlar. AST düzeyi maksimal karaciğer hasarı ile korele olarak 2-4 gün içinde genellikle en yüksek en yüksek konsantrasyonuna ulaşır. AST düzeyindeki artıştan hemen sonra ALT, PT, bilirubin düzeyleri artmaya başlar. Çoğu toksisitede ALT, AST, PT düzeyleri 24 saat içinde artar. Maksimal karaciğer hasarı ile birlikte karaciğer yetmezliğinin semptom ve işaretleri artmaya ve ilerlemeye devam eder (metabolik asidoz, koagülopati, hepatik ensefalopati vs.). Ölüm; hemoraji, sepsis, multi-organ yetmezliği, ARDS ve serebral ödem nedeniyle olur. Renal hasar riski karaciğer hasarı olmayan hastalarda %2'den az, karaciğer hasarı olanlarda ise %25 dir (77).

Eğer hastalar iyileşirse transaminaz düzeyleri 5-7 gün içinde normal aralığa girer. Histolojik düzelme ise ayları alır. Histolojik düzelme sağlandıktan sonra hastalarda uzun dönem sekel kalmaz, uzun dönem hepatik disfonksiyon için risk kalmaz.

**Tablo 1:**Asetaminofen zehirlenmesinde klinik evreleme

Evre	Zaman aralığı	İsim	Semptomlar	Belirtiler
1	0-12(24-36 saate uzayabilir	Hasar öncesi	Bulantı, kusma anoreksia	Asetaminofen düzeyinde artış
2	8-36 saat	Karaciğer hasarı	Bulantı,kusma anoreksia,sağ üst kadranda ağrı ve hassasiyet	Transaminazlarda artış
3	2-4 gün	Maksimum karaciğer hasarı	Kc yetmezliği (metabolik asidoz,koagulopati,hemoraji)	Hemoraji,ARDS, Sepsis,serebral ödem
4	>4 günden fazla	İyileşme	yok	Hepatik histopatolojinin tamamen düzelmesi

Antidot tedavide kullanılan NAC'ın uygun kullanımı ile APAP toksisiteli hastaların mortalite oranında belirgin şekilde düşüş sağlanmıştır. Zamanında kullanılan antidot tedavisi ve uygun destekleyici tedavi ile birçok hasta klinik olarak belirgin bir sekele sahip olmadan iyileşir (26).

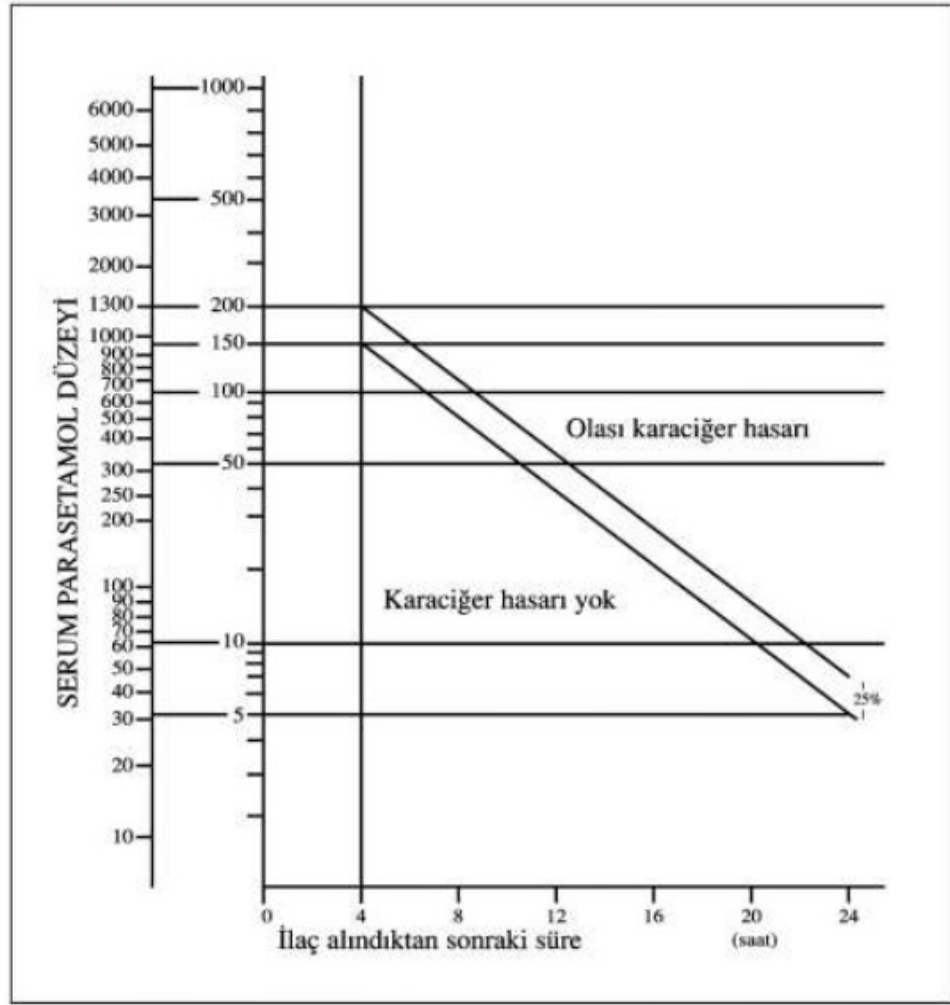
#### 2.2.4. Tanı

Mortalite ve morbiditenin önlenmesi için, APAP toksisitesinin erken dönemde teshis edilmesi zorunludur, ancak APAP toksisitesinin erken döneminde, nonspesifik klinik bulgular nedeniyle tanının konması oldukça zordur. Asetaminofen içeren ürünlerin ulaşılabilirliği,aşırı doz alımı sonrası klinik belirtilerin gecikmesi ve akut toksisitenin ciddi komplikasyonları nedeniyle ,kasıtlı olduğu tahmin edilen her türlü aşırı alım ile acil servis başvuran tüm hastalar için bir asetaminofen düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. Bir erişkin tek seferde 10 gram veya 200 miligram/kg'dan fazla,24 saat içinde 10 gram veya 200 mg/kg'dan fazla,ya da en az iki ardışık gün boyunca 24 saat içinde 6 gram veya 150 mg/kg'dan fazla APAP

alım durumunda toksik bir APAP maruziyeti düşünülür. Alınan miktara dair rakamlara her zaman güvenilmese de, 12 gramdan fazla APAP aldığı belirlen hastalarda 4 saatlik APAP düzeyi 200 mg/dl nin üzerinde olma ihtimali %30 ve hepatotoksisite riski %6 'dır. Çocuklarda tek bir akut alım için APAP'ın minimum toksik dozu 150 mg/kg'dır. Medikal toksikolojistler sağlıklı 1-6 yaş arası çocuklarda bu sınırı 200 mgr/kg a çıkarmayı önermektedirler. Bu yaş grubundaki çocuklar, relatif şekilde geniş hepatik kitleleri ve NAPQI'yı yüksek oranda detoksifiye etme kabiliyetleri nedeniyle, akut APAP toksisitesine bağlı hepatotoksisiteye diğer yaş gruplarına göre daha dirençlidirler. Akut şekilde 250 mg/kg ya da daha fazla alınan APAP çocuklarda hepatotoksisite için belirgin bir risk ortaya çıkarır (26).

Akut APAP zehirlenmesinin kesin tanısı, serum parasetamol düzeyinin ölçülmesine ve alımdan sonra geçen sürenin tahminine bağlıdır (49). Ölçülen APAP düzeyinin anlamı, Rumack-Matthew nomogramında değer işaretlenerek belirlenmelidir. Bu nomogram, APAP aşırı doz alan hastalar ve bu hastaların akıbeti üzerine yapılan retrospektif bir analizler sonucunda oluşturulmuştur. Olası toksisitesi olmayan orijinal nomogram çizgisi, 4. saatteki APAP düzeyinin 200 mikrogram/ml (1300 mikromol/L) olmasına dayanır fakat daha sonradan A.B.D'de FDA tarafından tedavi kararlarının güvenilirliğini artırmak amacıyla 4. saatteki APAP değeri 150 mikrogram/ml (1000 mikromol/L) olarak değiştirilmiştir. Daha da önemlisi, nomogram, sadece tek bir alım sonrasında elde edilen APAP düzeyi veya ilacın alımından itibaren 4 ile 24 saatlik süre arasındaki asetaminofen düzeyine uygulanabilir. Bu 20 saatlik pencerenin dışında alınan APAP düzeyleri için bu nomogram kullanılamaz. Akut aşırı alımı takiben hepatotoksisite bulguları gelişmeyen bir hastada, tekrarlayan APAP düzeylerinin alınması gereksizdir. Uzamış absorpsiyon kinetikleri olan APAP preparasyonlarını alan hastalarda nomogram çizgisinin altında kalan ilk kan APAP düzeyi nadiren çizginin ötesine geçebilir. Benzer şekilde başlangıçta çizginin üzerinde olan bir düzeyin tekrarlanan analizlerle çizginin altına düştüğüne dair klinik veri yoktur (49).

mcM/L mcg/mL



Şekil 3: Rumack-Matthew Nomogramı

Antidot tedavisinin yaygın kullanımından önce elde edilen veriler göz önüne alındığında, orijinal eşik değer (ilaç alınımından sonraki 4. saatte asetaminofen düzeyi 200mikrogram/ml) üzerinde serum asetaminofen düzeyine sahip hastaların hepatotoksisite riski ( $ALT > 1000$  IU/ml) %60, böbrek yetmezliği riski %1 ve mortalite riski %5 olarak bulunmuştur. Ek olarak aşırı yüksek serum APAP düzeyine sahip hastaların (ilaç alınımından sonraki 4. saatte APAP değeri 300 mikrogram/mL veya 2000 mikromol/L'den yüksek) hepatotoksisite riski %90 olarak bulunmuştur. İlaç alınımından sonraki 4. saatteki APAP düzeyi 150 mikrogram/mL altında olan ve antidot tedavi almayan hastalarda bu değer güvenlik değeri olarak belirlenmiş nomograma göre bu değer altında APAP alan hastalarda hepatotoksisite riski %1 iken tüm hastalar komplikasyonsuz olarak iyileşmişlerdir (49).

Karaciğer toksisitesinin klinik ya da biyokimyasal bulguları genelde 1-4 günler içinde meydana gelir, bununla beraber ciddi vakalarda bu bulgular 12 saat içinde de asikar hale gelebilir. Laboratuar çalışmalarında hepatik nekrozun bulguları olarak; yükselmiş AST, ALT, bilirubin düzeyleri, uzamış pıhtılaşma zamanı ve özellikle de uzamış PT gösterilebilir. AST ve ALT düzeyleri asırı alım sonrası 24 saat içerisinde artmaya baslar ve 72 saat civarında en yüksek düzeylerine ulaşır. APAP asırı alımından sonra AST ve ALT 1000 IU/L yi geçtiğinde asetaminofen bağımlı hepatotoksisite teshis edilebilir. Bazı vakalarda AST ve ALT düzeyleri 10.000 IU/L'yi de geçebilir. Alkalen Fosfotaz (ALP)'da daha az bir artış bulunur. Total bilirubin 4 mg/ml ye varabilir. Metabolik bozukluk olarak hipofosfatemi, hipoglisemi ve metabolik asidozis bulunabilir. Genelde hipofosfatemi hepatotoksisite olsun ya da olmasın APAP asırı alımının biyokimyasal bir özelliğidir ve hipofosfateminin düzeyi hastalığın ciddiyetini yansıtır. Hipoglisemi ilk 24 saat içinde meydana gelebilir ve bozulmuş hepatik glukoneogenezisi, hepatik glukojen depolarının mobilize etme yetersizliğini ve dolaşan insülinin yükselmiş düzeylerini yansıtır. Metabolik asidozis asetaminofen asırı alımından sonra hastaların neredeyse yarısında görülür. İlk 15 saat içinde metabolik asidozis karaciğer tarafından laktik asidin metabolizmasının ve geri alımının direkt inhibisyonundan ve laktik asidin hepatik klirensinin bozulmasından kaynaklanır (16, 29).

### **2.2.5. Tedavi**

Genel yaklaşımda; hastalara erken dönemde en az iki intravenöz yol açılmalı ve EKG çekilmelidir. Bilinç değişikliği ile basvuran tüm hastalar için hipoksemi, hipoglisemi ve opiyat kullanımı hızlıca değerlendirilmeli ve dışlanmalıdır (49).

APAP toksisitesinin tedavisi gastrointestinal dekontaminasyon, antidotu olan asetilsisteinin zamanında kullanımı ve destekleyici bakımdan oluşmaktadır. APAP zehirlenmesi olan olguların, yeterli GI dekontaminasyon, erken dönemde oral yoldan veya nasogastrik tüpten aktif kömür verilmesinden ibarettir (49). Ek olarak polietilen glikolle tüm barsak irrigasyonu gibi agresif dekontaminasyon yöntemleri gereksizdir, çünkü asetaminofen 2 saat gibi kısa bir sürede GI sistemden emilir ve

söz konusu zehirlenmenin temel tedavisi asetilsisteindir. Beraberinde alınan ilaçların yüksek hayati risk taşıdığı (Trisiklik Antidepresanlar ya da uzamış salınımlı Kalsiyum Kanal Blokerleri gibi) çoklu ilaç alımı vakalarında agresif gastrointestinal dekontaminasyon düşünülmeli ve bu prosedür alımdan sonra 60 dakika içinde yapılmalıdır (49).

APAP toksisitesinin engellenmesi veya tedavisinde temel nokta asetilsistein tedavisidir. Oral NAC 1985’de, intravenöz NAC ise 23 Ocak 2004’de APAP aşırı alımı sonrası karaciğer hasarlanmasını azaltmak için FDA tarafından onaylanmıştır (33, 56). Güncel asetilsistein protokolleri, başlıca gözlemsel çalışmalar ile geliştirilmiş ve bunların en etkin rejim olup olmadıkları da henüz belli değildir. Etki mekanizmaları tamamiyle anlaşılmış olmasa da asetilsisteinin iki faydalı etkisi olduğu düşünülmektedir. Erken APAP zehirlenmesinde (ilaç alımından itibaren 8 saat içinde) asetilsistein NAPQI’nin hepatik makromolekulere bağlanmasının engelleyerek toksisiteyi önler. Asetilsistein bu etkiyi glutatyon veya sülfat öncülü olarak işlev göreyerek veya NAPQI’yi APAP’a indirgeyerek gerçekleştirmektedir. Oturmuş APAP toksisitesi söz konusu ise veya APAP alımı sonrası 24 saatten fazla süre geçmişse NAC, antioksidan olarak etki ederek, nötrofil infiltrasyonunu azaltarak, mikrodolaşımdaki kan akımını artırarak veya dokulara oksijen sunumunu arttırarak hepatik nekrozu azaltmaktadır.

Eğer akut APAP alımını takiben 8 saat içinde tedaviye başlanırsa, NAC hepatotoksitenin engellenmesinde neredeyse %100 başarılıdır. Alım sonrası tedaviye 8 saatin ötesinde ne kadar geç başlanırsa, hepatotoksiste riski o kadar yüksek olacaktır. Ancak, APAP alımı sonrası 24 saat sonunda dahi asetilsistein tedavisine başlamanın, kontrollerle karşılaştırıldığında hepatotoksiste riskini düşürdüğü gösterilmiştir.

Kılavuzlara göre kullanılan standart 72 saatlik oral NAC rejimi 140 mg/kg yükleme dozunu takiben toplam 17 kez olacak şekilde 4 saatte bir 70 mg/kg NAC idame dozundan ibarettir. Oral asetilsisteinin tedavisinin en önemli komplikasyonları çürümüş yumurta kokusu ve bulantı kusmadır. NAC’ın hoş olmayan kokusu, ilacın kapalı bardaktan bir çubuk ile alınması sağlanarak ya da dozun nazogastrik tüp ile verilmesiyle azaltılabilir. Dirençli bulantı kusması olan



bazı hastalarda i.v ondansetron, metoklopramid veya granisetron gibi anti emetik ilaçlara gereksinim duyulabilir. Aşırı alım sonrası ilk 8-10 saat içinde kullanıldıklarında ve oral yol tolere edilebiliyorsa oral ve intravenöz NAC'ın eşit şekilde etkin olduğu görülmektedir (10, 49).

Birçok durumda, APAP zehirlenmesi için verilen oral NAC 2004'de Amerikada kullanımı onaylanan i.v preparatlar ile yer değiştirmiştir. İntravenöz NAC tedavisini en önemli sınırlılığı, hafif olgularda difenhidraminle ve ağır olgularda ise NAC infüzyonun yavaşlatılması veya durdurulması ile kontrol altına alınan, ilaca bağlı anafilaktoid reaksiyondur. Bu anafilaktoid reaksiyonlar kızarıklık, ürtiker, kaşıntı, bronkospazm, anjioödem, hipotansiyon ve taşikardi şeklinde olabilir. İntravenöz NAC sonrası anafilaktoid reaksiyon görülme sıklığı %4-17 arasında değişmektedir. İntravenöz NAC ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %13 ünde bulantı kusma görülmektedir. Astmatik hastalar diğer hastalara göre, yan etkilere daha fazla eğilimlidirler. Astmatik hastalarda NAC'a bağlı gelişen bronkospazm, lokal histamin salınımına ya da allerjen taşıflaksinin inhibisyonuna bağlı olarak gelişebilir (9, 10, 16, 46, 49).

Ek olarak i.v. NAC APAP'a bağlı fulminan hepatik yetmezliği bulunan hastaların tedavisi için oral NAC'a göre daha çok tercih edilir. İntravenöz formülasyon aynı zamanda 72 saatlik oral tedavi rejimini 20 saate indirerek hastanede yatış süresini kısaltabilir, bu hem hasta hem de refakatçi açısından avantajlı olabilir. İntravenöz NAC standart rejimi 15 dakika ile 1 saat arasında verilecek şekilde 150 miligram/kg yükleme dozunu takiben, ilk 4 saat boyunca 50 miligram/kg lık ilk idame tedavi ve 16 saat süresince 100 miligram/kg'lık ikinci bir idame tedaviden oluşan oluşan 20 saatlik bir tedavi protokoludur.

**Tablo 2:** NAC tedavi protokolü

	Oral	İ.V Erişkin	İ.V Pediatrik(<40 kg)
Preparat	%10'luk ve 20'lik preparatlar halinde mevcut oral tedavi için %5'lik solusyonlara seyreltin	%20'lik solusyonlar halinde mevcut	%20'lik solusyonlar halinde mevcut 450 ml %5 dekstroz içinde 50 ml ekleyerek %2 lik solusyon haline seyreltin
Yükleme Dozu	140 miligram/kg	15-60 dakikada infüzyon şeklinde 200 ml %5 dekstroz içinde 150 mg/kg	15-60 dakikada infüzyon şeklinde 150 mg/kg (7.5.ml/kg )
İdame Dozu	Toplamda 17 doz olacak şekilde 70 miligram/kg	4 saatlik infüzyon şeklinde 500 ml %5 dekstroz içinde 50 mg/kg akabinde 16 saatlik infüzyon şeklinde 1000 ml %5 lik dekstroz içinde 50 mg/kg	4 saatlik infüzyon şeklinde 50 mg/kg (2.5 ml/kg) 16 saatlik infüzyon şeklinde 100 mg/kg (5 ml/kg)
Tedavi Süresi	72 saat	20 saat	20 saat
Yorumlar	Toz içeren karışımlar,meyve suyu veya soda ile seyreltin soğutarak verin	İlaça bağlı yan etkiler anafilaktik reaksiyonlar için takip edin	İlaça bağlı yan etkiler anafilaktik reaksiyonlar için takip edin

İntravenöz NAC, %20 lik solusyonlar halinde ticari olarak mevcuttur ve periferik bir venden verilebilmesi için %2 'lik bir solusyona seyreltilmelidir. Bunun için %5 lik dekstroz kullanılabilir. Gerekli olan sıvı hacmi ve

hipotonikliğinden dolayı sıvı yüklenmesi ve hiponatreminin engellenmesi için tedavi süresince çocuklar ve erişkinler yakın takip edilmelidir. Ağırlığı 30 kg'dan daha az olan hastalarda %20 NAC 40 mg/mL konsantrasyona dilüe edilmelidir, bunun için 50 mL %20 lik NAC'ın 200 mL %5 dekstroz içine eklenmesi gereklidir (250 mL'lik bir torbadan 50 mL atılarak 200 mL %5 dekstroz elde edilebilir). Bu hazırlanan tek torba bütün infüzyon için kullanılabilir. Yükleme dozu 15-30 dakika civarında 3.75 mL/kg (150mgr/kg) hızıyla verilir bunu takiben idame dozu 4 saat civarında 1.25 mL/kg (50mgr/kg) verilecek şekilde devam edilir daha sonra 2.5 mL/kg (100mg/kg) sonraki 16 saat civarında (0.16 mL/kg/saat) verilerek tamamlanır. Serum transaminaz değerleri 20 saatlik infüzyon periyodunun sonunda ölçülmelidir. İnfüzyon protokolü tamamlandığında serum transaminaz düzeylerinin normal olması, daha az olasılıkla hepatotoksisiteye isaret eder. Bununla beraber transaminazlarda yükselmenin olması, sürekli intravenöz NAC tedavisinin, değerlerde düşme eğilimi başlayana kadar idame dozunda devam edilmesi gerekliliğini gösterir (57).

Günümüzde NAC'ın uygun iki formülasyonunun olması nedeniyle diğerinden ziyade birinin neden kullanıldığına dair sorular artmaktadır. Oral yoldan kullanım mümkün olmadığında, intravenöz formülasyon alternatif bir metot sağlar. Oral uygulamaya karşın intravenöz yolun etkinliğini direkt olarak karşılaştıran bir çalışma yoktur. APAP aşırı alımının ilk 8-10 saati içinde verildiğinde oral ve intravenöz NAC eşit şekilde etkin görülmektedir. FDA'nın da onayladığı intravenöz formülasyonun avantajları; daha kısa hastane yatışını mümkün kılan kısa süreli tedavinin yapılabilmesi ve dirençli kusmalara karşın antidot tedavisinin yapılabilmesidir. Tedaviye başlamada optimal zamanın alımdan sonra 8-10 saat içinde olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte birçok hasta bu zaman aralığı içinde başvurmaz. İdeal olan 8-10 saatlik periyottan sonra başvuran hastalarda NAC tedavisini almalıdır. İntravenöz NAC alan böyle hastalarda mortalite oranının %37 buna karşın intravenöz NAC almayan hastalarda mortalite oranının %58 olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. NAC'ın APAP'a bağlı fulminant karaciğer yetmezliğinde iyi sonuçlar vermesi oksijen dağılımını ve tüketimini artırmasına bağlı olabilir (57, 58).

NAC tedavisinin gebelik süresince hem güvenilir hem de etkin olduğunu, gebelerin de normal yetişkinler gibi tedavi edilmesi gerektiğini bildiren oldukça fazla miktarda kanıt mevcuttur.

### 2.2.6. Tedavi kılavuzları

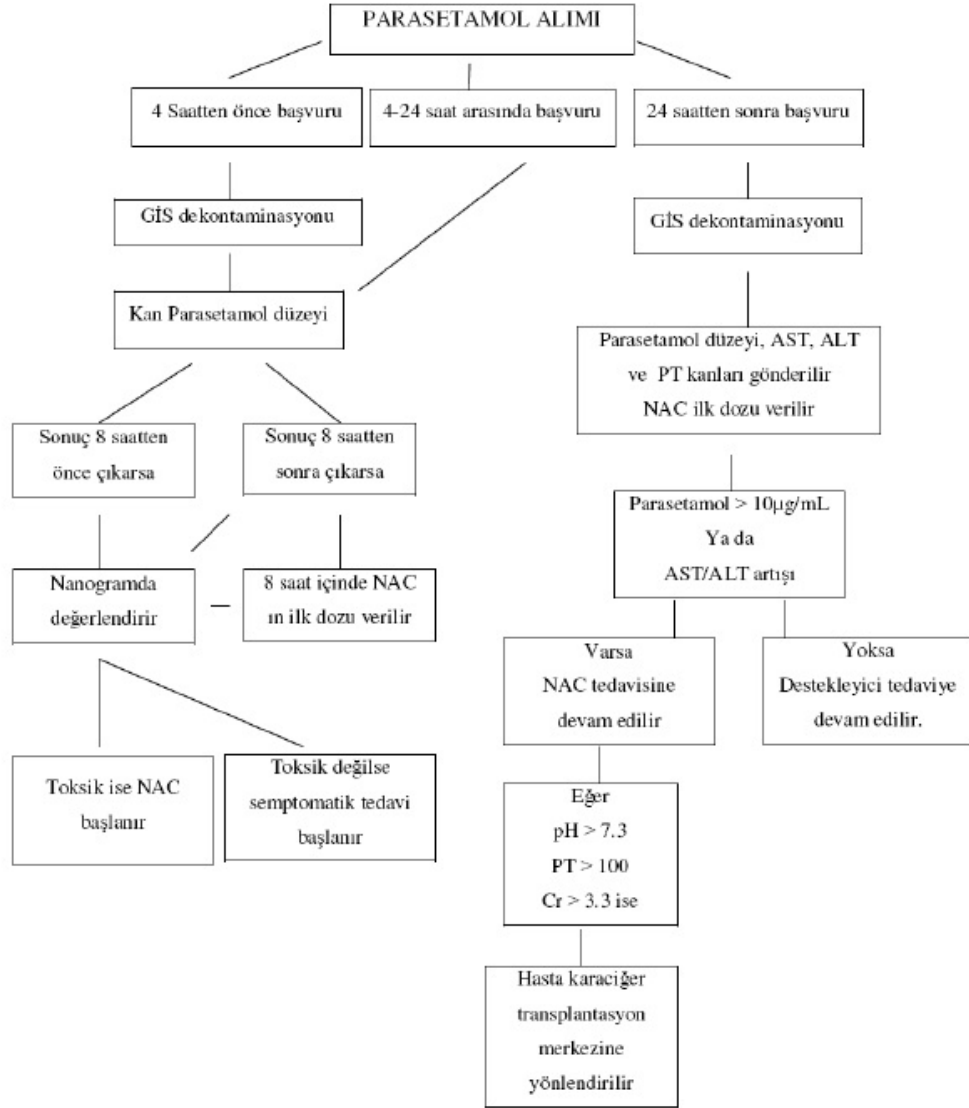
APAP zehirlenmesi için tedavi kılavuzları, ilacın alımını takiben acil servis geliş zamanına dayanmaktadır. Bu zaman dilimleri: 4 saatten az, 4-24 saat arasında ve bilinmeyen bir zaman veya 24 saatten fazla olarak ayrılır (şekil-4). NAC tedavisi ile en iyi sonuç eğer bu ilaç maruziyeti sonrası 8 saat içinde verilirse elde edilmektedir. Böylece tedavi için optimal “karar-zaman penceresi” 4-8 saatlik APAP düzeyidir ve NAC başlanıp başlanılmamasına bu şekilde karar verilir. NAC tedavisi başlanması kararlaştırılırsa, tedavi süreci tamamlanıncaya kadar başka APAP ölçümleri gerekli değildir.

İlk 4 saat içinde acil servise başvuran ve anlamlı düzeyde aşırı doz ilaca maruz kaldığı düşünülen hastalarda tedavi, gastrointestinal dekontaminasyon ile başlar. İlaç alımı sonrası 4. saatteki asetaminofen düzeyi beklenir. Eğer laboratuvar ilk 8 saatte serum APAP düzeyini belirleyecekse, klinisyen NAC gerekip gerekmediğini belirlemek için bu sonucu beklemelidir ve çıkan sonucu nomograma yerleştirmelidir. Eğer APAP düzeyi ilk 8 saatte belirlenemeyecekse ampirik olarak NAC tedavisi başlanmalıdır.

APAP alımı sonrası ilk 4 ile 24 saat arası başvuran hastalarda mümkün olan en kısa zamanda serum APAP düzeyi çalışılmalıdır. Özellikle ek ilaç alımı şüphesi söz konusu ise gastrointestinal dekontaminasyon uygulanabilir fakat başvurunun gecikmesinden dolayı etkinliği kısıtlıdır.

Son olarak APAP alımı bilinmiyorsa ya da 24 saatten uzun süre geçmişse ve klinik bulguları varsa serum ALT, AST, bilirubin INR ve APTT düzeyi gönderilmelidir. Sonuçları beklemeden NAC tedavisi başlanmalıdır. Bu durumdaki hastalarda serum APAP düzeyi >10 mikrogram/ml'in üzerinde ise hastanın hepatotoksisite riski altında olduğunu düşünülür. Benzer şekilde artmış ALT, AST düzeyi devam eden hepatik toksisite belirteçleridir. Bu sebeple eğer APAP düzeyi

>10 mikrogram/ml ve serum ALT, AST düzeyi yüksek ise APAP tedavisine devam edilir. Eğer APAP düzeyi <10 mikrogram/ml ve serum ALT, AST düzeyi normale NAC tedavisi kesilebilir. NAC tedavisine ihtiyaç duyan tüm hastalar tedavi tamamlanana kadar hastaneye yatırılmalıdırlar (49).



Şekil 4: APAP zehirlenmesinde tedavi protokolu

### 2.2.7.Fulminan karaciğer yetmezliği

APAP alan hastaların küçük bir kısmında fulminan karaciğer yetmezliği (FKY) gelişmektedir. FKY, önceden herhangi bir karaciğer hastalığı bulunmaksızın karaciğer fonksiyonlarının aniden ve ciddi bir şekilde bozulmasıyla karakterize, sıklıkla ensefalopatinin eşlik ettiği, potansiyel olarak geri dönüşümlü

olabilen, ancak mortalitesi oldukça yüksek bir klinik sendromdur. FKY olgularının % 60-80'inde etyolojik ajan belirlenebilmekte, ilk sırayı hepatit virüsleri, ikinci sırayı ise toksinler ve basta APAP olmak üzere bazı ilaçlar oluşturmaktadır. APAP zehirlenmesi, ABD'deki akut karaciğer yetmezliğinin %39-46'in sorumludur ve akut karaciğer yetmezliğinin en önde gelen sebeplerindendir. NAC tedavisi uygulanmamış APAP'a bağlı fulminan karaciğer yetmezliği olgularında mortalite riski %5-80 arasında tahmin edilmektedir. Ölümün çoğu ilaç alımını takiben 3 ila 5. günlerde meydana gelmektedir ve beyin ödemi, kanama, şok, akut akciğer hasarı (kardiyojenik olmayan akciğer ödemi veya ARDS) sepsis ya da multiorgan yetmezliği gibi hepatik komplikasyonlara dayanmaktadır. Fulminan karaciğer yetmezliği sonrası hayatta kalan hastalar genelde 5 ila 7. günde iyileşme yönünde bulgular verirler. Hayatta kalanlar herhangi bir karaciğer bozukluğu olmadan tam bir karaciğer rejenerasyonuna sahip olurlar. (29, 49)

APAP bağımlı FKY tedavisinde NAC faydalıdır. Kontrollerle karşılaştırıldığında NAC tedavisi ile hayatta kalma oranı %20' ye karşı %48 artmış, serebral ödem %68'e karşı % 40 azalmış, vazopressör ihtiyacı %682'ye karşı %40 azalmış olarak bulunur. APAP'a bağlı FKY'den kaynaklanan yüksek mortalite riskine sahip olan hastaları belirlemede, bazı prognostik belirleyiciler bulunmaktadır. Bu belirleyiciler sonradan karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç duyabilecek hastalar için erken belirleyiciler olarak da hizmet ederler. Bunlar; sıvı ve hemodinamik resusitasyona rağmen devam eden metabolik asidoz (ph <7.30 veya koagülapti (PT >100 saniye) böbrek yetmezliği (kreatinin >3.3. miligram/dL) ve evre 3-4 hepatik ensefalopati kombinasyonlarıdır. Diğer kötü prognoz belirteçleri arasında ilaç alımı sonrası ikinci günde APACHE 2 skoru >20 olması sıvı resusitasyonu sonrası serum laktatının >3.5 mmol/L olması ve serum fosfat düzeyinin >1.2 mmol/dL (3.75 miligram/Dl) olması yer almaktadır.(29, 49, 59, 60)

**Tablo 3:** APAP toksisiteli hastalarda toksisitenin prediktör göstergeleri

Skor	Tahmini değişkenler	Tahmini sonuçlar
Modifiye kings College criteria	Ph<7.3 ya da kreatitin >3.3 ve INR>5 evre3- 4 hepatik esefalopati	Ölüm ya da transpant
APACHE II	>20	Ölüm ya da transpant
Laktat	Resusistasyon öncesi laktat>3.5 mmol/L	Ölüm ya da transpant

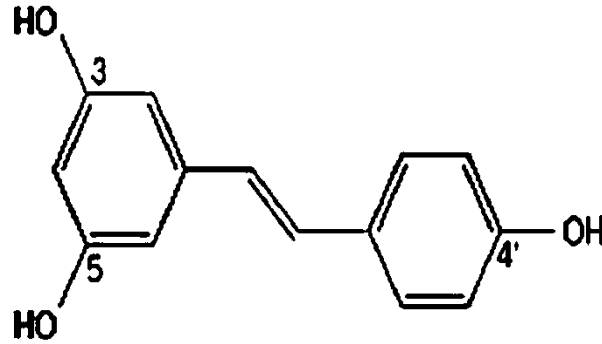
APAP'a bağlı fulminan karaciğer yetmezliği için tedavi; NAC tedavisi, koagülopati ve asidozisin düzeltilmesi ve monitörizasyonunu, serebral ödemin agresif tedavisini ve bir karaciğer transplantasyon merkezine erken sevki içerir. Erken APAP toksisitesinin tedavisinden farklı olarak NAC tedavisi hasta iyilesene kadar, bir karaciğer transplantasyonu yapılanaya kadar veya ölüme kadar 72 saatlik rejimin ötesine geçerek devam ettirilmelidir. Fulminan karaciğer yetmezliği için NAC kullanımını destekleyen tüm klinik çalışmaların intravenöz NAC kullanımını desteklemesi nedeniyle, fulminan karaciğer yetmezliği tedavisi için intravenöz NAC oral NAC'a göre daha fazla tercih edilir. (49-59).

### 2.3. RESVERATROL

Karaciğer hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde doğal ürünlerin populeritesi gün geçtikçe artmaktadır. Bu doğal ürünler arasında resveratrol de bulunmaktadır. Resveratrol doğal polifenol bir bileşiktir (Şekil 5).

Resveratrol başlıca üzüm olmak üzere yer fıstığı, çilek, kiraz gibi meyvelerde bol miktarda bulunmaktadır. Doğada cis ve trans izomerleri şeklinde bulunur. Trans-resveratrol ilk olarak 1976 yılında Langcake ve Pryce tarafından asma yapraklarında tespit edilmiştir ve bileşiğin fungal infeksiyona veya ultraviyole (UV) ışığa maruziyete cevap olarak yaprak dokuları tarafından sentezlendiği gösterilmiştir. Resveratrolun karaciğer hastalıkları dışında kronik çeşitli hastalıklarda (artrit, diabet, neoplastik ve nörodejeneratif hastalık vs.) terapötik etkinliği

gösterilmiştir (68, 71, 72). Resveratrol hepatik glutasyonu arttırdığı, faz 2 hepatik metabolizma enzimlerini indüklediği ve serbest radikalleri temizlediği gösterilmiştir. İnflamatuvar kaskatta yer alan transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa B'yı (NF-kB) inhibe ettiği (69,73) ayrıca NF-kB çekirdek translokasyonunu azaltmak ve transkripsiyonu müdahale ettiği gösterilmiştir (74). Hepatik iskemik reperfüzyon hasarında, etanol toksisitesinde bağlı karaciğer hasarında, yüksek yağlı diyetle bağlı karaciğer hasarında, karbon tetraklorid ve APAP gibi hepatotoksik ajanlara bağlı karaciğer hasarında karaciğer koruyucu etkisi gösterilmiştir (61-68). Bu korumayı açıklamak için ileri sürülmüş mekanizmalar; antioksidan etkiler, antioksidan enzimlerin artması, İnflamatuvar cevabın modülasyonu ve mitokondrial biogenesisin indüksiyonudur (62, 63, 68-70). APAP 'la uyarılan karaciğer hasarında resveratrolun etkisi, nötrofil infiltrasyonu ve lipid peroksidasyonundan koruyucu ve bir antioksidan olarak etki yaparak gösterdiğini belirtmişlerdir (63). Başka çalışmalarda örneğin TNF- $\alpha$  gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokinin ekspresyonunun azalttığı gösterilmiştir (62,75). Resveratrol, glutatmat sistein ligaz enzimi aracılığıyla glutasyon seviyesini yüksek tutar ve ayrıca serbest radikalleri tutar (13).



Şekil 5:Resveratrolun yapısı

Literatürde NAC ile resveratrolun APAP ile indüklenen hepatoksisiteye olan protektif ve terapötik etkisi karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amacımız, deneysel olarak tavşanlarda oluşturulan APAP toksisitesinde; NAC ve resveratrol tedavilerinin biyokimyasal parametreler (ALT, AST, GSH, kan APAP düzeyi) doku düzeyindeki etkilerini karşılaştırmak, resveratrolun APAP toksisitesinde bir alternatif olup olmayacağını belirlemektir.



### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezinden etik kurul onayı alındı (Onay no: 2015/77). Tüm prosedürler Helsinki Deklerasyonunda yer alan laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımına dair hükümlere uygun şekilde gerçekleştirildi.

#### 3.1. Deneysel Metod

Deneyde toplam 34 Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Kontrol grubu 6, diğer 4 grup 7'şer tavşandan oluşuyordu.

**Kontrol Grubu (n=6):** Bu gruptaki deneklerin her birinin dorsal kulak arterinden kan alınması amacıyla 22 G intraket ile damar yolu açıldı. Gruptaki her bir denekten deneyin başlangıcında ALT, AST, total GSH düzeyi bakılması amacı ile kan örneği alındı. Bu gruptaki deneklere herhangi bir ilaç veya tedavi uygulanmadı. 24 saat sonra deneklere yüksek doz ketamin (60-80 mgr/kg) verilerek sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen deneklerden doku apoptozisi incelemek üzere karaciğer doku örnekleri alındı.

**Sham (APAP) Grubu (n=7):** Bu gruptaki deneklere yukarıda anlatılan hazırlık dönemi yapıldıktan sonra 20-40 mgr/kg Ketamin ve 2-5 mg/kg Xylasin arka bacağından intramüsküler olarak verilerek anestezi sağlandı. Deneklere orogastrik tüp takılarak, tüpten 2 gr/kg dozda APAP verildi. APAP intoksikasyonu oluşturuldu. APAP verildikten 1 saat sonra kan APAP düzeyine, ALT, AST ve total GSH düzeyine bakmak için kan örneği alındı. On ikinci saatte yine her bir denekten tekrar kan APAP düzeyine, ALT, AST ve total GSH düzeyine bakmak için kan örneği alındı. Toksikiteden 24 sonra deneklere yüksek doz ketamin (60-80 mgr/kg) verilerek sakrifiye edildiler ve bu esnada biyokimyasal parametrelerin çalışılması için intrakardiak kan örneği alındı. Denekler sakrifiye edildikten sonra karaciğer

dokusundan apoptozun saptanması için karaciğer doku örnekleri alındı.



**Resim 1:**Deneğin kulak dorsal arterinden damar yolu açılması işlemi

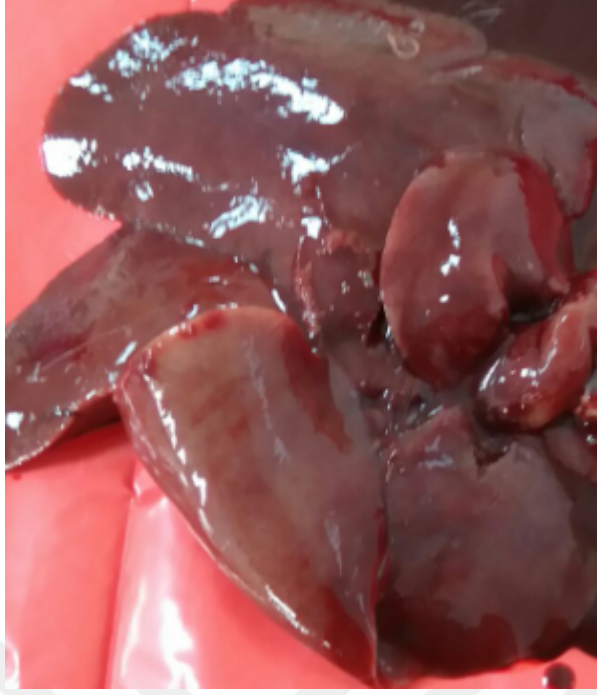
**APAP+NAC Grubu (n=7):** Sham grubunda yapılan işlemlere ek olarak APAP uygulanmasından en az 60 dk sonra İM 150 mg/kg NAC verildi. Deneklerde intoksikasyon oluşturduktan sonra 1. ve 12. saatlerde kan APAP düzeyine, ALT, AST ve total GSH düzeyine bakmak için kan örnekleri alındı. Toksikiteden 24 saat sonra denekler sakrifiye edildi. Arkasından yukarıda anlatıldığı gibi kan ve karaciğer doku örnekleri alındı.

**APAP+Resveratrol Grubu (n=7):** Sham grubunda yapılan işlemlere ek olarak APAP uygulanmasından en az 60 dk sonra orogastrik yoldan 100 mg/kg Resveratrol verildi. Deneklerde intoksikasyon oluşturduktan sonra 1. ve 12. saatlerde kan APAP düzeyine, ALT, AST ve total GSH düzeyine bakmak için kan örnekleri alındı. Denekler toksisiteden 24 saat sonra sakrifiye edildiler. Sonrasında yukarıda anlatıldığı gibi kan ve karaciğer doku örnekleri alındı.

**APAP+NAC+Resveratrol Grubu (n=7):** Sham grubunda yapılan işlemlere ek olarak APAP uygulanmasından en az 60 dk sonra orogastrik yoldan 100 mg/kg Resveratrol ve İM 150 mg/kg NAC verildi. Deneklerde intoksikasyon oluşturduktan sonra 1. ve 12. saatlerde kan APAP düzeyine, ALT, AST ve total GSH düzeyine bakmak için kan örnekleri alındı. Toksikiteden 24 saat sonra denekler sakrifiye edildiler. Arkasından yukarıda anlatıldığı gibi kan ve karaciğer doku örnekleri alındı.



**Resim 2:** Deneğe orogastrik tüp takılması işlemi



**Resim 3:**Denekten elde edilen karaciğer dokusu

### **3.2. Biyokimyasal Metod**

Tavşanlardan EDTA' lı ve jelli düz tüplere arterial kan örnekleri alındı. EDTA'lı tüplere alınan numuneler 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Plazmaları ayrıldıktan sonra, elde edilen eritrosit paketi üzerine serum fizyolojikten (%0,9) kan hacminin yaklaşık beş katı olacak şekilde ilave edilip 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstte kalan kısım döküldü ve tekrar aynı miktar serum fizyolojik ile bu işlem iki kez daha tekrarlandı. Yıkanmış eritrositlerden total GSH düzeyleri Immuchrom (Lot no:IC1800-150828) marka HPLC test kitleri kullanılarak, shimadzu marka prominence model HPLC Sisteminde (Japonya) analiz edildi.

Düz tüplere alınan arterial kan örnekleri ise pıhtılaşma sonrasında 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Bu serum örneklerinden AST, ALT ve parasetamol düzeyleri analiz edildi. Serum AST ve ALT (sırasıyla lot no: 47489UN15, 47820UQ06) düzeyleri abbott marka test kitleri kullanılarak architect-C 16000 otoanalizöründe analiz edildi.

Serum parasetamol düzeyleri ise Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan LC-MS/MS cihazında geliştirilen bir metod ile analiz edildi.

Parasetamol örnek hazırlaması için 100µl plazma üzerine 200µl asetonitril eklenerek 30 sn vortekslendi. Daha sonra 13000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatandan LC-MS/MS cihazına 10 µL enjekte edildi.

Kütle spektrometre analizi, pozitif modda bir elektrosprey iyon kaynağı (ESI) ile ABSCIEX API 3200 triple quadrupole kütle spektrometresi (USA) Shimadzu LC-20-AD (Kyoto, Japan) cihazında gerçekleştirildi. Verilerin hesaplanması ABSCIEX Analyst Software Wizard 1.6.1 programı ile yapıldı. Analitik kolon olarak Phenomenex marka Luna C18 (3µm, 4.6×50mm) kullanıldı. Mobil faz %50 asetonitril/su ( v/v), izokratik pompa kullanılarak yapıldı. Analiz süresi 2 dakika olarak ayarlandı.

### **3.3. Patoloji Metodu**

Tüm deney hayvanları 24 saatin sonunda usulüne uygun bir şekilde anestezi uygulandıktan sonra sakrifiye edildi.

Sakrifiye edilen 34 tavşanın karaciğer dokusu %10 formalin solusyonu içinde, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına gönderildi. Doku takibi sonrası alınan örneklerden hazırlanan parafine gömülü doku blokları laboratuvarında bulunan Leica marka RM2255 model mikrotom cihazıyla 4 mikron kalınlığında kesilerek Poly-L-Lysin kaplı pozitif yüklü lamlara alındı. Kesitler 60 derecelik etüvde 60 dakika deparafinize edildikten sonra yarı otomatik Ventana Benchmark XT immunohistokimya boyama cihazında anti Kaspaz-3 antikoruyla boyandı. Boyama proseduru tablo 4'de belirtilmiştir. Boyanan preparatlar ışık mikroskopunda tarafımdan ve 1 patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Her preparat en az 5 büyük büyütme alanında (x400) incelenerek intranükleer ve/veya intrastoplazmik ekspresyon varlığı ve yoğunluğu değerlendirildi. Deney gruplarının patolojik değerlendirilmesinde histolojik skorlama

(HSCORE) yöntemi kullanıldı. HSCORE pozitif boyanmış hepatositlerin yüzdelerinin toplamı ile boyama yoğunluğunun çarpılması ile elde edilen değerdir.

$$\text{HSCORE} = \sum P_i (I + 1)$$

I, boyama yoğunluğu (0=boyanma yok, 1=hafif, 2=orta ve 3=yoğun )

P<sub>i</sub>, her bir yoğunluk için boyanmanın yüzde oranı.(76)

**Tablo 4:**Anti kaspaz-3 Immunohistokimyasal boyama prosedürü

	Antikorun Özellikleri	Konsantrasyon	Ön İşlem	İnkübasyon Süresi
Anti caspase-3	Polyclonal rabbit Abcam USA ab4051	1/350	36 dk sitrat	60 dk

### 3.4. İstatistiksel Metod

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 18 kullanıldı (SPSS,Inc.,Chicago,USA). Tekrarlayan veriler parametrik şartların sağlanabildiği durumlarda tekrarlayan ölçümler bonferroni düzeltmeli paired t testi ile, parametrik şartların sağlanamadığı durumlarda friedman testi bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi ile analiz edildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında parametrik şartların sağlanabildiği durumlarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) post hocTukey HSD ile birlikte, parametrik şartların sağlanamadığı durumlarda Kruskall Wallis varyans analizi bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi ile birlikte ikili karşılaştırmalar yapıldı. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alındı. (p<0.05)

## 4. BULGULAR

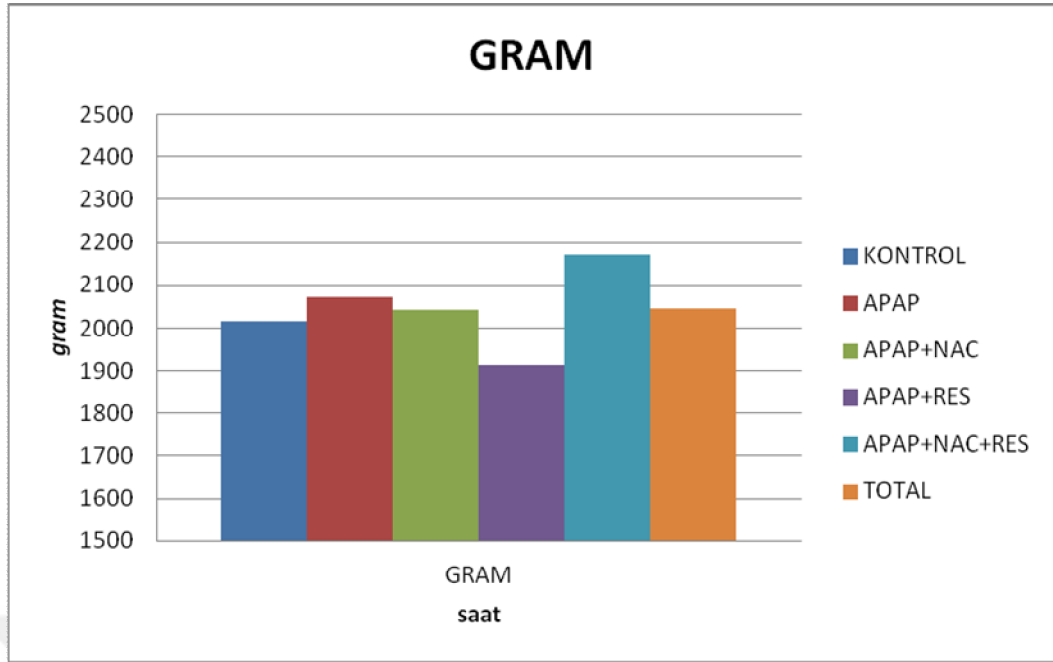
Deney sırasında APAP grubundaki 1 numaralı tavşan deneyin 13. saatinde exitus oldu. Bu yüzden bu denekten 24. saat kan örnekleri alınamamıştır. Diğer denekler deneyi tamamladı.

### 4.1 Grupların Ağırlıkları

Grublardaki deneklerin ortalama ağırlıkları tabloda gösterilmiştir. Tüm deneklerin ortalama ağırlığı 2044 gr olup gruplar arasında ağırlık bakımından istatistiksel bir fark tespit edilememiştir ( $p=,422$ ).

**Tablo 5:** Grupların ortalama ağırlıkları

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean	
				Lower Bound	Upper Bound
KONTROL	6	2016,6667	231,66067	1773,5537	2259,7796
APAP	7	2071,4286	228,86885	1859,7602	2283,0970
APAP+NAC	7	2042,8571	281,99966	1782,0510	2303,6633
APAP+RES	7	1914,2857	318,47853	1619,7422	2208,8292
APAP+NAC+RES	7	2171,4286	111,26973	2068,5212	2274,3359
TOTAL	34	2044,1176	245,18537	1958,5684	2129,6669



**Grafik 1:** Grupların ortalama ağırlıkları

#### 4.2 GSH Düzeyleri

GSH düzeylerine  $\mu\text{mol/L}$  baz alınarak 0.,1., 12.ve 24.saatlerde bakılmıştır.

GSH 0. saat düzeyi en yüksek 38543,5714  $\mu\text{mol/L}$  ile APAP+Resveratrol grubunda, en düşük 9085,6667  $\mu\text{mol/L}$  ile kontrol grubunda tespit edildi. Grupların ortalama GSH düzeyi, 23138,6765  $\mu\text{mol/L}$  olarak tespit edilmiş olup gruplar arası istatiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p= ,027$ ).

Toksisite sonrası 1. saatteki GSH düzeyi en yüksek 9583  $\mu\text{mol/L}$  ile APAP grubunda, en düşük GSH düzeyi 6479,7143  $\mu\text{mol/L}$  ile APAP+NAC grubunda tespit edildi. Ortalama GSH düzeyi ise 8056,7500  $\mu\text{mol/L}$  tespit edilmiş olup istatiksel olarak gruplar arası anlamlı fark yoktu ( $p= ,625$ ).

Toksisite sonrası 12. saat GSH düzeyi en yüksek 4872,7143  $\mu\text{mol/L}$  ile APAP+Resveratrol grubunda, en düşük GSH düzeyi 2308  $\mu\text{mol/L}$  ile APAP+NAC grubunda tespit edildi. Ortalama GSH düzeyi 3363,8929  $\mu\text{mol/L}$  olarak tespit edilmiş olup gruplar arasında 12. Saat ortalama GSH düzeyi bakımından istatiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p= ,010$ ).



Yirmi dördüncü saatteki ortalama GSH düzeyi en yüksek 5617,1429  $\mu\text{mol/L}$  ile APAP+NAC+Resveretrol grubunda, en düşük ortalama GSH düzeyi ise 3815,1667  $\mu\text{mol/L}$  APAP grubunda tespit edildi. Tüm grupların 24. Saatteki ortalama GSH düzeyi ise 4769,0370  $\mu\text{mol/L}$  tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p= ,474$ ).

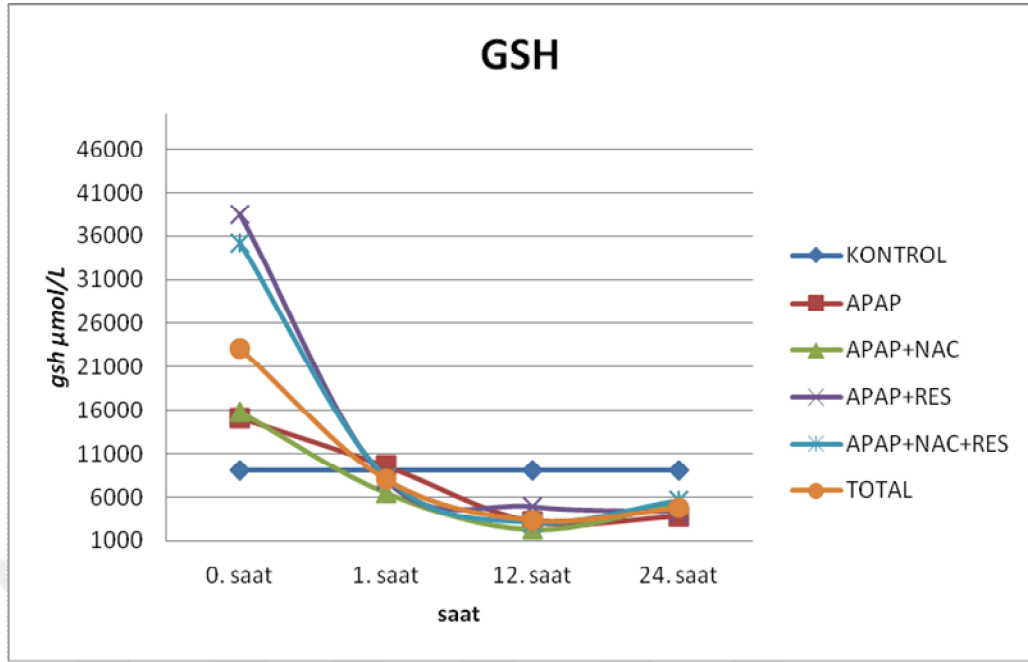
GSH düzeyleri için gruplar arası varyans homojenliği karşılaştırıldığında 0. saatte sağlandığı ( $P= ,000$ ), diğer saatlerde sağlanmadığı görülmüştür.

**Tablo 6:**GSH düzeyleri için gruplar arası varyans homojenliği testi

	Levene statistic	Df1	Df2	Sig.
GSH0	11,631	4	29	0,000
GSH1	2,506	3	24	0,083
GSH12	1,186	3	24	0,336
GSH24	6,216	3	23	0,075

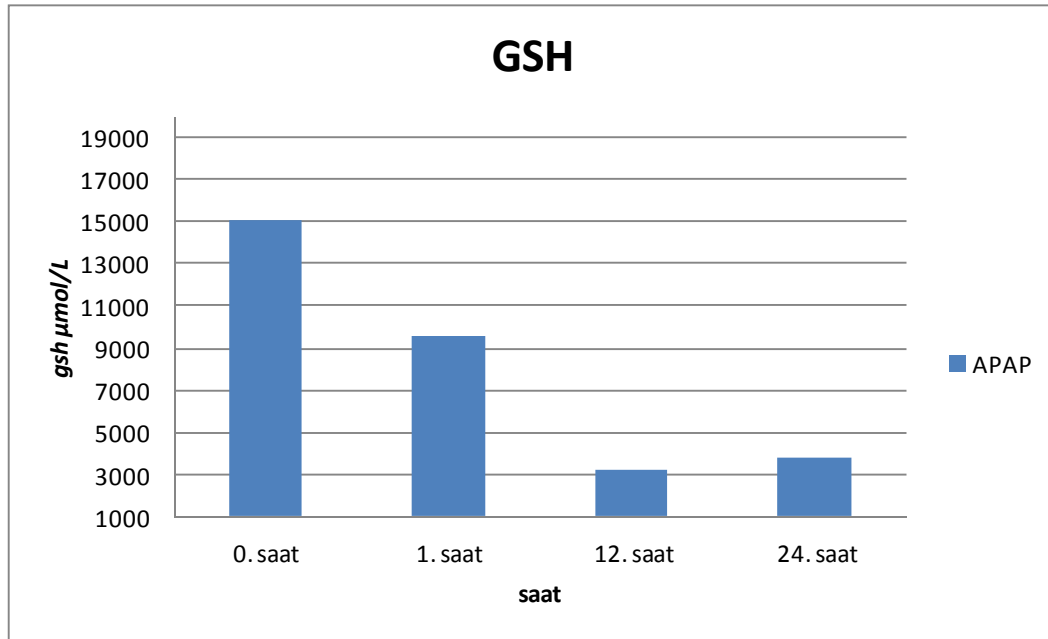
**Tablo 7:** Grupların ölçülen GSH düzeylerinin ortalama değerleri

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean	
				Lower Bound	Upper Bound
GSH0 KONTROL	6	9085,6667	1230,15099	7794,7024	10376,6310
APAP	7	15117,1429	2572,79235	12737,7068	17496,5789
APAP+NAC	7	15770,5714	10160,11845	6374,0291	25167,1138
APAP+RES	7	38543,5714	37891,39029	3499,8802	73587,2626
APAP+NAC+RES	7	35168,8571	14887,51018	21400,2066	48937,5076
TOTAL	34	23138,6765	21532,66373	15625,5749	30651,7780
GSH1					
APAP	7	9583,0000	8060,79378	2128,0091	17037,9909
APAP+NAC	7	6479,7143	1957,20453	4669,6020	8289,8266
APAP+RES	7	7912,4286	1680,46758	6358,2553	9466,6019
APAP+NAC+RES	7	8251,8571	2223,83111	6195,1564	10308,5579
TOTAL	28	8056,7500	4275,62551	6398,8355	9714,6645
GSH12					
APAP	7	3215,1429	937,21385	2348,3646	4081,9211
APAP+NAC	7	2308,0000	965,42944	1415,1267	3200,8733
APAP+RES	7	4872,7143	1751,28236	3253,0482	6492,3803
APAP+NAC+RES	7	3059,7143	1458,85637	1710,4972	4408,9314
TOTAL	28	3363,8929	1570,28866	2754,9985	3972,7872
GSH24					
APAP	6	3815,1667	795,77344	2980,0537	4650,2797
APAP+NAC	7	5239,7143	3225,25532	2256,8506	8222,5780
APAP+RES	7	4267,8571	1885,95488	2523,6398	6012,0745
APAP+NAC+RES	7	5617,1429	2434,75655	3365,3686	7868,9171
TOTAL	27	4769,0370	2289,54417	3863,3235	5674,7505



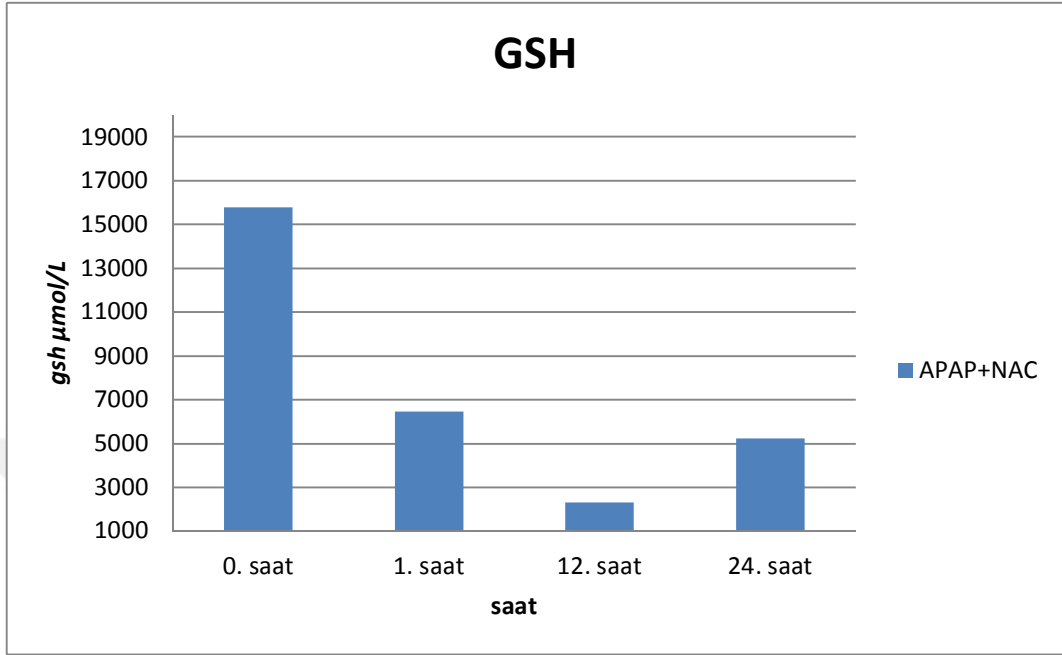
**Grafik 2:** Grupların 0. saat 1. saat 12. saat ve 24. saat GSH düzeyleri

Çalışmada kontrol grubunda 0.saat GSH düzeyi 9055,6667  $\mu\text{mol/L}$  olarak ölçüldü. APAP grubunda 0.saat GSH düzeyi 15117,1429  $\mu\text{mol/L}$ , 1. saat GSH düzeyi 9583  $\mu\text{mol/L}$ , 12. saat GSH düzeyi 3215,1429  $\mu\text{mol/L}$ , 24. saat GSH düzeyi ise 3815,1667  $\mu\text{mol/L}$  olarak ölçüldü.



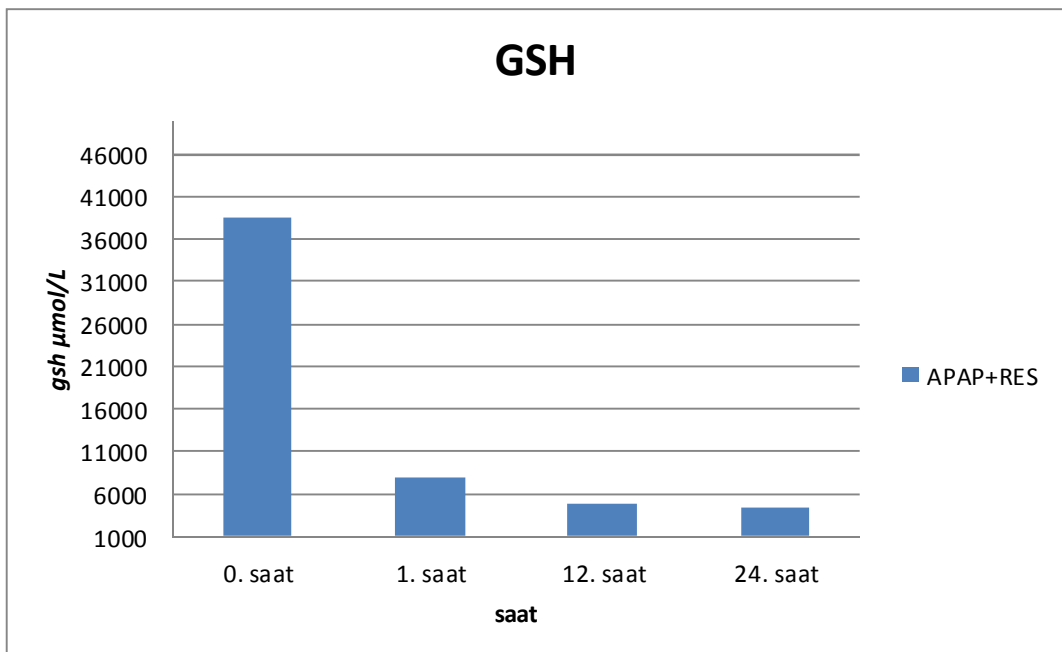
**Grafik 3:** APAP grubunda 0. saat 1. saat 12. saat ve 24. saat GSH düzeylerinin ortalaması

APAP+NAC grubunda 0. saat GSH düzeyi 15770,5714  $\mu\text{mol/L}$ , 1. saat GSH düzeyi 6479,7143  $\mu\text{mol/L}$ , 12. saat GSH düzeyi 2308  $\mu\text{mol/L}$  ve 24. saat GSH düzeyi ise 5239,7143  $\mu\text{mol/L}$  olarak ölçüldü.



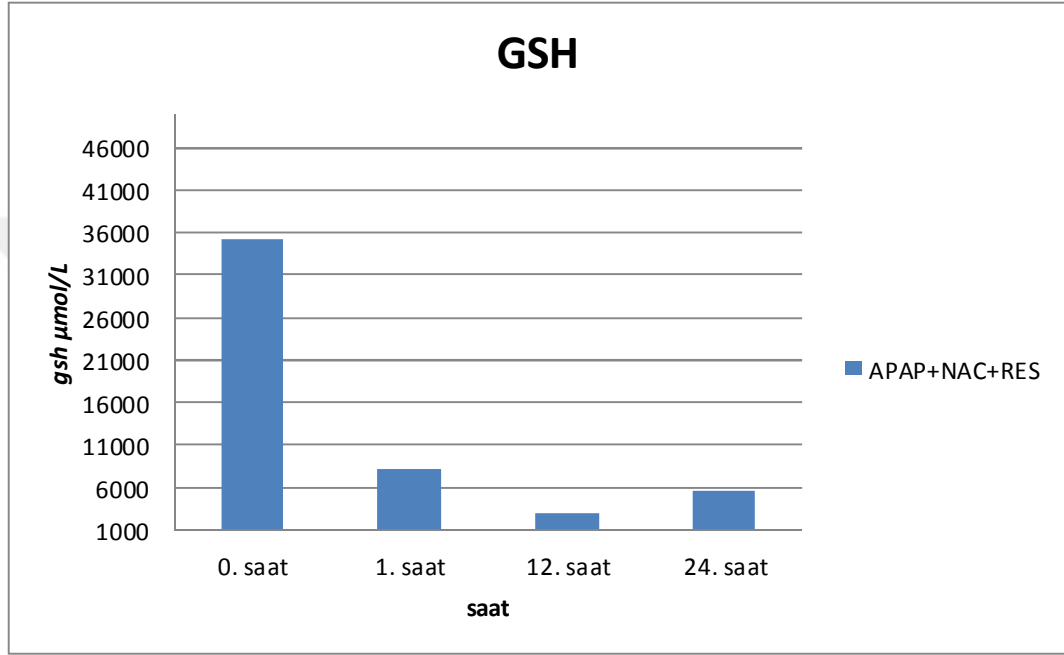
**Grafik 4:** APAP+NAC grubunda 0. saat 1. saat 12. saat ve 24. saat GSH düzeylerinin ortalaması

APAP+RES grubunda 0. saat GSH düzeyi 38543,5714  $\mu\text{mol/L}$ , 1. saat GSH düzeyi 7912,4286  $\mu\text{mol/L}$ , 12. saat GSH düzeyi 4872,7143  $\mu\text{mol/L}$  ve 24. saat GSH düzeyi ise 4267,8571  $\mu\text{mol/L}$  olarak ölçüldü.



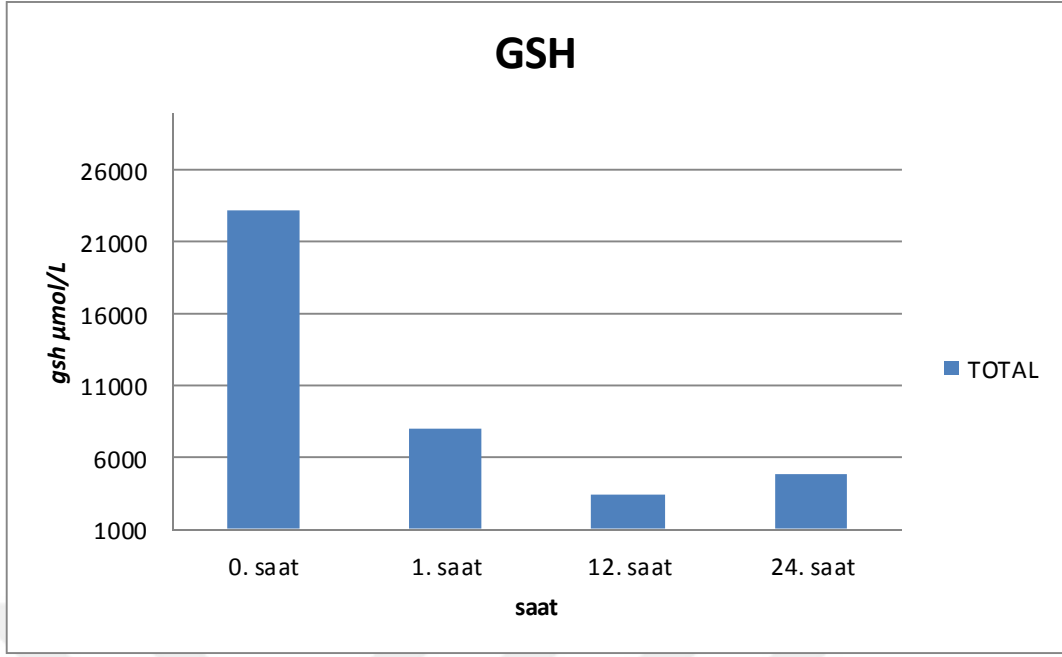
**Grafik 5:** APAP+RES grubunda 0. saat 1. saat 12. saat ve 24. saat GSH düzeylerinin ortalaması

APAP+NAC+RES grubunda 0. saat GSH düzeyi 35168,8571  $\mu\text{mol/L}$ , 1. saat GSH düzeyi 8251,8571  $\mu\text{mol/L}$ , 12. saat GSH düzeyi 3059,7143  $\mu\text{mol/L}$ , 24 saat GSH düzeyi ise 5617,1429  $\mu\text{mol/L}$  olarak ölçüldü.



**Grafik 6:** APAP+NAC+RES grubunda 0. saat 1. saat 12. saat ve 24. saat GSH düzeylerinin ortalaması

Tüm gruplar için ortalama 0. saat GSH düzeyi 23138,6765  $\mu\text{mol/L}$ , 1. saat GSH düzeyi 8056,75  $\mu\text{mol/L}$ , 12. saat GSH düzeyi 3363,8929  $\mu\text{mol/L}$ , 24. saat GSH düzeyi ise 4769,0370  $\mu\text{mol/L}$  olarak ölçüldü.



**Grafik 7:** Tüm grupların 0. saat 1. saat 12. saat ve 24. saat GSH düzeylerinin ortalaması

**Tablo 8:** Grupların bazal (0. saat) ortalama GSH düzeyleri ve GSH düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması.

0.saat (A) GRUP GSH	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
KONTROL	APAP	-6031,47619	,979	-36966,0819	24903,1295
	APAP+NAC	-6684,90476	,969	-37619,5105	24249,7010
	APAP+RES	-29457,90476	,068	-60392,5105	1476,7010
	APAP+NAC+RES	-26083,19048	,130	-57017,7962	4851,4152
APAP	KONTROL	6031,47619	,979	-24903,1295	36966,0819
	APAP+NAC	-653,42857	1,00	-30374,4364	29067,5792
	APAP+RES	-23426,42857	,177	-53147,4364	6294,5792
	APAP+NAC+RES	-20051,71429	,310	-49772,7221	9669,2935
APAP+NAC	KONTROL	6684,90476	,969	-24249,7010	37619,5105
	APAP	653,42857	1,00	-29067,5792	30374,4364
	APAP+RES	-22773,00000	,198	-52494,0078	6948,0078
	APAP+NAC+RES	-19398,28571	,341	-49119,2935	10322,7221
APAP+RES	KONTROL	29457,90476	,068	-1476,7010	60392,5105
	APAP	23426,42857	,177	-6294,5792	53147,4364
	APAP+NAC	22773,00000	,198	-6948,0078	52494,0078
	APAP+NAC+RES	3374,71429	,997	-26346,2935	33095,7221
APAP+NAC+RES	KONTROL	26083,19048	,130	-4851,4152	57017,7962
	APAP	20051,71429	,310	-9669,2935	49772,7221
	APAP+NAC	19398,28571	,341	-10322,7221	49119,2935
	APAP+RES	-3374,71429	,997	-33095,7221	26346,2935

Bazal (0. saat) GSH düzeylerinin gruplar arası çapraz karşılaştırması yapıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 9:** 1.saat GSH düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması

1.saat (A) GRUP GSH	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
APAP	APAP+NAC	3103,28571	,555	-3348,4076	9554,9790
	APAP+RES	1670,57143	,890	-4781,1219	8122,2648
	APAP+NAC+RES	1331,14286	,940	-5120,5505	7782,8362
APAP+NAC	APAP	-3103,28571	,555	-9554,9790	3348,4076
	APAP+RES	-1432,71429	,927	-7884,4076	5018,9790
	APAP+NAC+RES	-1772,14286	,872	-8223,8362	4679,5505
APAP+RES	APAP	-1670,57143	,890	-8122,2648	4781,1219
	APAP+NAC	1432,71429	,927	-5018,9790	7884,4076
	APAP+NAC+RES	-339,42857	,999	-6791,1219	6112,2648
APAP+NAC+RES	APAP	-1331,14286	,940	-7782,8362	5120,5505
	APAP+NAC	1772,14286	,872	-4679,5505	8223,8362
	APAP+RES	339,42857	,999	-6112,2648	6791,1219

Grupların 1. saatteki ortalama GSH düzeyleri birbiri ile çapraz karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 10:** Grupların 12. Saat ortalama GSH düzeylerinin karşılaştırması.

12.saat (A) GRUP GSH	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
APAP	APAP+NAC	907,14286	,583	-1044,2789	2858,5646
	APAP+RES	-1657,57143	,116	-3608,9932	293,8503
	APAP+NAC+RES	155,42857	,996	-1795,9932	2106,8503
APAP+NAC	APAP	-907,14286	,583	-2858,5646	1044,2789
	APAP+RES	-2564,71429	,007	-4516,1360	-613,2926
	APAP+NAC+RES	-751,71429	,715	-2703,1360	1199,7074
APAP+RES	APAP	1657,57143	,116	-293,8503	3608,9932
	APAP+NAC	2564,71429	,007	613,2926	4516,1360
	APAP+NAC+RES	1813,00000	,075	-138,4217	3764,4217
APAP+NAC+RES	APAP	-155,42857	,996	-2106,8503	1795,9932
	APAP+NAC	751,71429	,715	-1199,7074	2703,1360
	APAP+RES	-1813,00000	,075	-3764,4217	138,4217



Grupların 12. saat ortalama GSH düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldığında APAP+RES grubunun ortalama GSH düzeyi, APAP+NAC grubunun ortalama GSH düzeyinden anlamlı yüksek bulundu ( $p= ,007$ ). Gruplar arasında 12 saat GSH düzeyleri için yapılan diğer çapraz karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

**Tablo 11:** GSH 24. saat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması

24.saat (A) GRUP GSH	(B) GRUP	Ortalama farklılık (A-B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
APAP	APAP+NAC	-1424,54762	,687	-4977,4953	2128,4001
	APAP+RES	-452,69048	,985	-4005,6382	3100,2572
	APAP+NAC+RES	-1801,97619	,510	-5354,9239	1750,9715
APAP+NAC	APAP	1424,54762	,687	-2128,4001	4977,4953
	APAP+RES	971,85714	,859	-2441,7046	4385,4189
	APAP+NAC+RES	-377,42857	,990	-3790,9903	3036,1332
APAP+RES	APAP	452,69048	,985	-3100,2572	4005,6382
	APAP+NAC	-971,85714	,859	-4385,4189	2441,7046
	APAP+NAC+RES	-1349,28571	,697	-4762,8475	2064,2760
APAP+NAC+RES	APAP	1801,97619	,510	-1750,9715	5354,9239
	APAP+NAC	377,42857	,990	-3036,1332	3790,9903
	APAP+RES	1349,28571	,697	-2064,2760	4762,8475

Grupların 24. saatteki ortalama GSH düzeylerinin çapraz karşılaştırmasında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

### 4.3. ALT Düzeyleri

ALT'nin U/L baz alınarak ve 0., 1., 12. ve 24. saatlerde düzeylerine bakıldı.

ALT'nin 0. saat düzeyleri en yüksek 45 U/L ile APAP grubunda, en düşük 17,4286 U/L ile APAP+NAC+RES grubunda tespit edildi. Ortalama 0. saat ALT düzeyi 27,8235 U/L olarak ölçüldü. Gruplar arasında ortalama ALT düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p= ,366$ ).

Grupların 1. saat ortalama ALT düzeylerine bakıldığında en yüksek 29,5714 U/L ile APAP+NAC grubunda, en düşük 16,8571 U/L ile APAP grubunda ölçüldü. Grupların ortalama 1. saat ALT düzeyi 22 U/L olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p= ,145$ ).

Grupların ortalama 12. saat ALT düzeyleri en yüksek 261,5714 U/L ile APAP grubunda, en düşük 20,7143 U/L ile APAP+RES grubunda ölçüldü. Tüm grupların ortalama 12. saat ALT düzeyi 83,4643 U/L olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p= ,379$ ).

Grupların ortalama 24. saat ALT düzeyleri en yüksek 28,5714 U/L APAP+NAC grubunda, en düşük 21 U/L ile APAP+RES grubunda ölçüldü. Tüm grupların ortalama 24. saat ALT düzeyi 24,7407 U/L olarak tespit edilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p= ,428$ ).

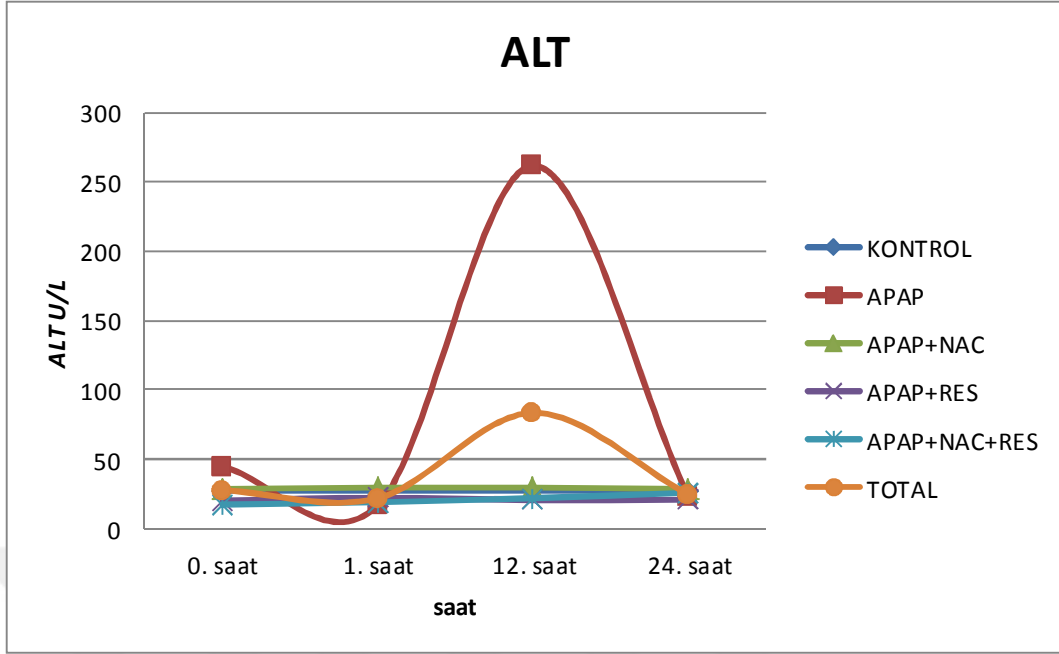
ALT düzeyleri için gruplar arası varyans homojenliği karşılaştırıldığında 0. saat ve 12. saatte sağlanmıştır ( $p= ,026$ ,  $p= ,0005$ ). 1. saat ve 24. saatte sağlanamamıştır.

**Tablo 12:** ALT düzeyleri için gruplar arası varyans homojenliği testi

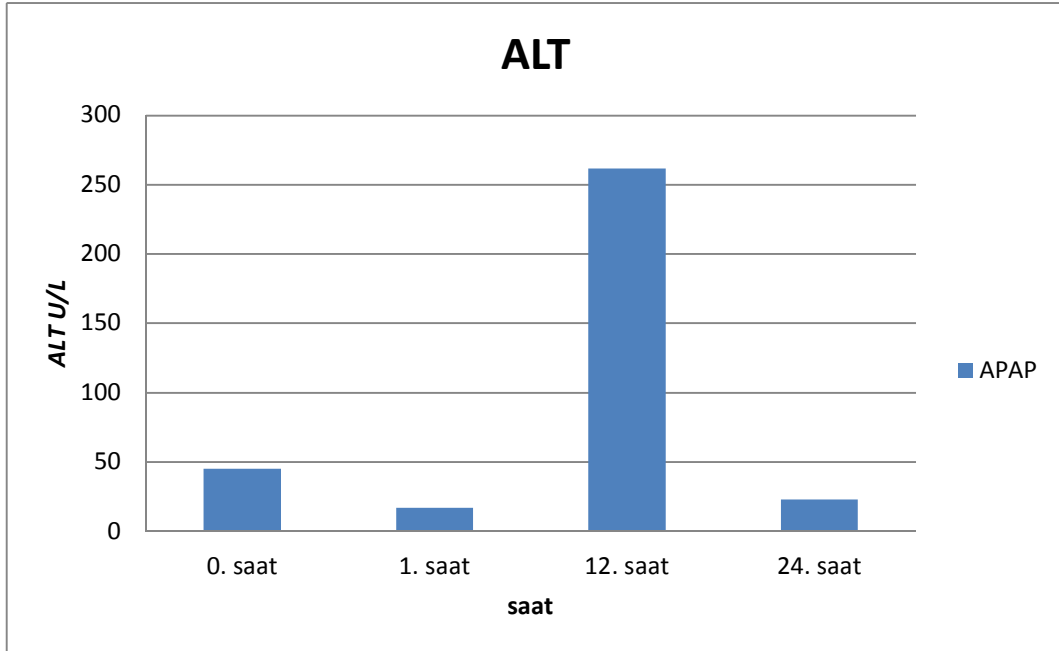
	Levene statistic	Df1	Df2	Sig.
ALT0	3,234	4	29	0,026
ALT1	2,993	3	24	0,051
ALT12	5,522	3	24	0,005
ALT24	0,548	3	23	0,654

**Tablo 13:** Grupların ölçülen ALT düzeylerinin ortalama değerleri

	N	Ortalama	Std. Deviasyon	%95 Güven Aralığı		
				Alt Sınır	Üst Sınır	
ALT0	KONTROL	6	27,3333	16,23166	10,2993	44,3674
	APAP	7	45,0000	54,39363	-5,3057	95,3057
	APAP+NAC	7	28,8571	14,42716	15,5142	42,2000
	APAP+RES	7	20,4286	7,67805	13,3276	27,5296
	APAP+NAC+RES	7	17,4286	4,79086	12,9978	21,8594
	TOTAL	34	27,8235	26,98088	18,4095	37,2376
ALT 1	APAP	7	16,8571	8,39501	9,0931	24,6212
	APAP+NAC	7	29,5714	15,60830	15,1362	44,0067
	APAP+RES	7	22,4286	5,91205	16,9608	27,8963
	APAP+NAC+RES	7	19,1429	9,31716	10,5259	27,7598
	TOTAL	28	22,0000	10,98821	17,7392	26,2608
ALT12	APAP	7	261,5714	606,57092	-299,4131	822,5560
	APAP+NAC	7	29,5714	18,84018	12,1472	46,9957
	APAP+RES	7	20,7143	9,21438	12,1924	29,2362
	APAP+NAC+RES	7	22,0000	5,53775	16,8784	27,1216
	TOTAL	28	83,4643	304,70307	-34,6872	201,6158
ALT24	APAP	6	23,1667	7,02614	15,7932	30,5402
	APAP+NAC	7	28,5714	12,23189	17,2588	39,8840
	APAP+RES	7	21,0000	6,80686	14,7047	27,2953
	APAP+NAC+RES	7	26,0000	8,02081	18,5820	33,4180
	TOTAL	27	24,7407	8,84739	21,2408	28,2407

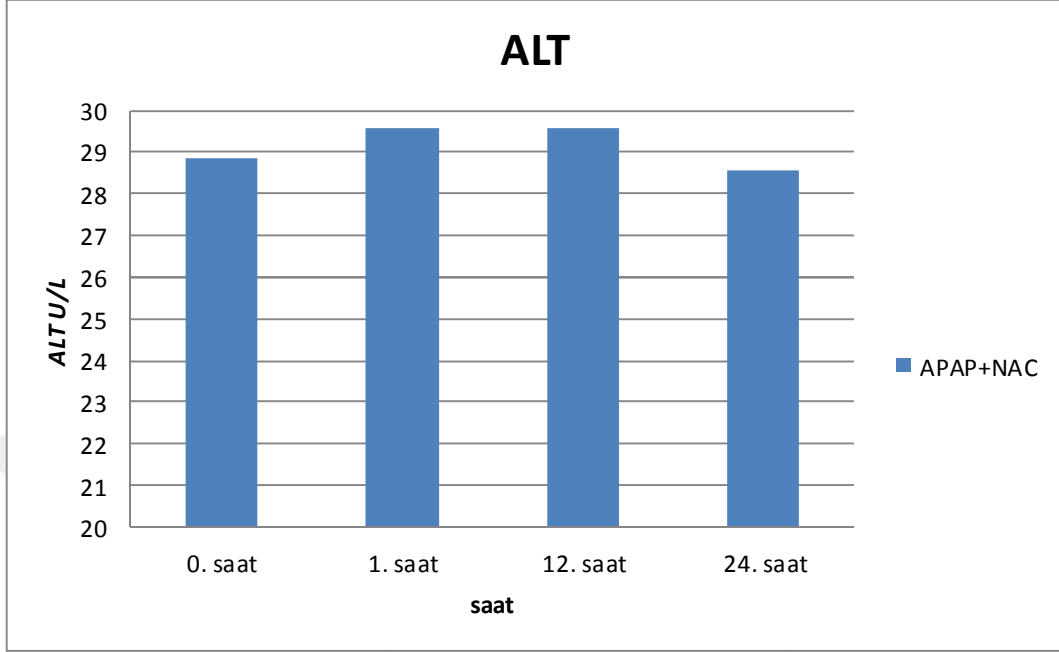


**Grafik 8:** Grupların 0. saat 1. saat 12. saat ve 24. saat ALT düzeyleri  
 Çalışmada kontrol grubunun 0. saat ALT düzeyi 27,33 U/L olarak ölçüldü. APAP grubunda 0. saat ALT düzeyi 45 U/L, 1. saat ALT düzeyi 16,8571 U/L, 12. saat ALT düzeyi 261,5714 U/L, 24 saat ALT düzeyi ise 23,1667 U/L olarak ölçüldü.



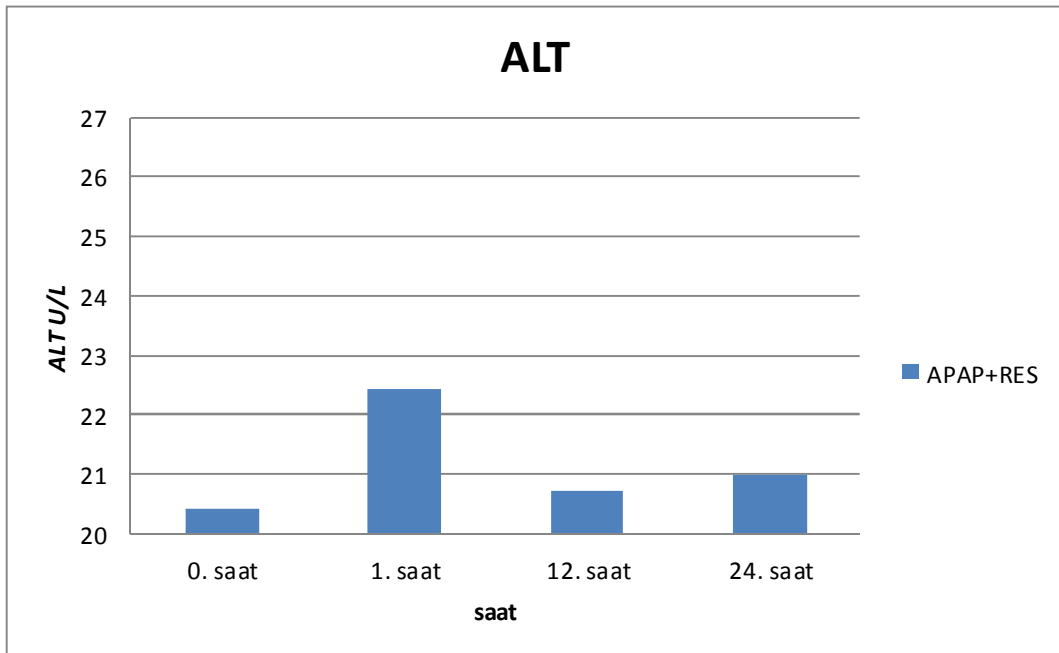
**Grafik 9:** APAP grubunun 0. saat 1. saat 12. saat ve 24. saat ALT değerlerinin ortalamaları

APAP+NAC grubunun 0. saat ALT düzeyi 28,8571 U/L, 1. saat ALT düzeyi 29,5714 U/L, 12. saat ALT düzeyi 29,5714 U/L, 24 saat ALT düzeyi ise 28,5714 U/L olarak ölçüldü.



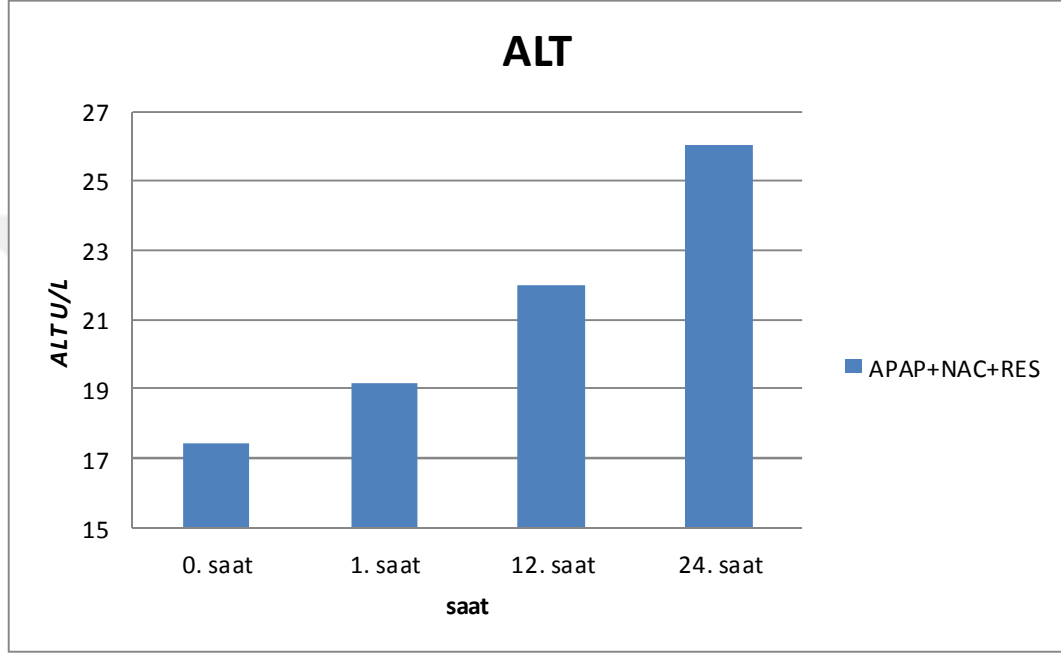
**Grafik 10:** APAP+NAC grubunun 0. saat 1. saat 12. saat ve 24. saat ALT değerlerinin ortalamaları

APAP+RES grubunun 0. saat ALT düzeyi 20,4286 U/L, 1. saat ALT düzeyi 22,4286 U/L, 12. saat ALT düzeyi 20,7143 U/L, 24 saat ALT düzeyi ise 21 U/L olarak ölçüldü.



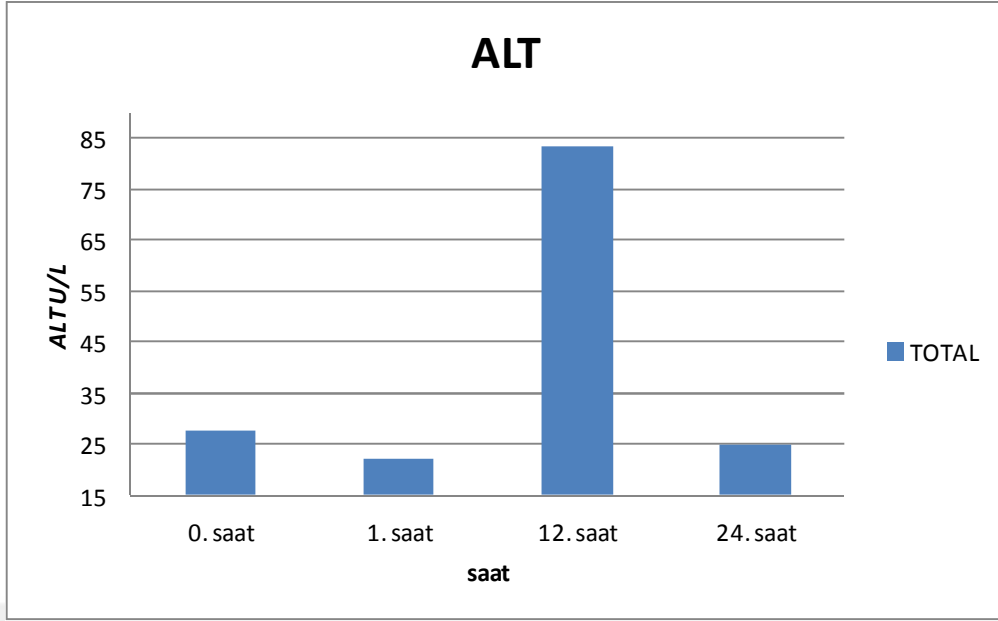
**Grafik 11:** APAP+RES grubunun 0. Saat, 1. Saat, 12. saat ve 24. saat ALT değerlerinin ortalamaları

APAP+NAC+RES grubunun 0. saat ALT düzeyi 17,4286 U/L, 1. saat ALT düzeyi 19,1429 U/L, 12. saat ALT düzeyi 22 U/L, 24. saat ALT düzeyi ise 26 U/L olarak ölçüldü.



**Grafik 12:** APAP+NAC+RES grubunun 0. Saat, 1. Saat, 12. saat ve 24. saat ALT değerlerinin ortalamaları

Tüm grupların ortalama 0. saat ALT değeri 27,8235 U/L, 1. saat ALT değeri 22 U/L, 12. saat ALT değeri 83,4643 U/L, 24. saat ALT değeri 24,7407 U/L olarak ölçüldü.



**Grafik 13:** Tüm grupların 0. Saat, 1. saat, 12. saat ve 24. saat ortalama ALT değerleri

**Tablo 14:** Grupların ortalama 0. saat ALT düzeylerinin karşılaştırılması

0.saat (A) GRUP ALT	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
KONTROL	APAP	-17,66667	,759	-60,9876	25,6543
	APAP+NAC	-1,52381	1,000	-44,8448	41,7971
	APAP+RES	6,90476	,990	-36,4162	50,2257
	APAP+NAC+RES	9,90476	,962	-33,4162	53,2257
APAP	KONTROL	17,66667	,759	-25,6543	60,9876
	APAP+NAC	16,14286	,791	-25,4786	57,7643
	APAP+RES	24,57143	,440	-17,0500	66,1929
	APAP+NAC+RES	27,57143	,327	-14,0500	69,1929
APAP+NAC	KONTROL	1,52381	1,000	-41,7971	44,8448
	APAP	-16,14286	,791	-57,7643	25,4786
	APAP+RES	8,42857	,976	-33,1929	50,0500
	APAP+NAC+RES	11,42857	,929	-30,1929	53,0500
APAP+RES	KONTROL	-6,90476	,990	-50,2257	36,4162
	APAP	-24,57143	,440	-66,1929	17,0500
	APAP+NAC	-8,42857	,976	-50,0500	33,1929
	APAP+NAC+RES	3,00000	1,000	-38,6214	44,6214
APAP+NAC+RES	KONTROL	-9,90476	,962	-53,2257	33,4162
	APAP	-27,57143	,327	-69,1929	14,0500
	APAP+NAC	-11,42857	,929	-53,0500	30,1929
	APAP+RES	-3,00000	1,000	-44,6214	38,6214

Grupların ortalama 0. saat ALT düzeylerini çapraz karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı farklılık tespit edemedik ( $p>0.05$ ).



**Tablo 15:** Grupların ortalama 1. saat ALT düzeylerinin karşılaştırması

1.saat (A) GRUP ALT	B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
APAP	APAP+NAC	-12,71429	,131	-28,1064	2,6778
	APAP+RES	-5,57143	,752	-20,9635	9,8207
	APAP+NAC+RES	-2,28571	,976	-17,6778	13,1064
APAP+NAC	APAP	12,71429	,131	-2,6778	28,1064
	APAP+RES	7,14286	,584	-8,2493	22,5350
	APAP+NAC+RES	10,42857	,268	-4,9635	25,8207
APAP+RES	APAP	5,57143	,752	-9,8207	20,9635
	APAP+NAC	-7,14286	,584	-22,5350	8,2493
	APAP+NAC+RES	3,28571	,934	-12,1064	18,6778
APAP+NAC+RES	APAP	2,28571	,976	-13,1064	17,6778
	APAP+NAC	-10,42857	,268	-25,8207	4,9635
	APAP+RES	-3,28571	,934	-18,6778	12,1064

Grupların ortalama 1. saat ALT düzeylerine çapraz karşılaştırılarak bakıldığında çapraz gruplar arası istatistikî anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 16:** Grupların ortalama 12. saat ALT düzeylerinin karşılaştırması

12.saat (A) GRUP ALT	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
APAP	APAP+NAC	232,00000	,494	-215,4920	679,4920
	APAP+RES	240,85714	,462	-206,6348	688,3491
	APAP+NAC+RES	239,57143	,466	-207,9205	687,0634
APAP+NAC	APAP	-232,00000	,494	-679,4920	215,4920
	APAP+RES	8,85714	1,00	-438,6348	456,3491
	APAP+NAC+RES	7,57143	1,00	-439,9205	455,0634
APAP+RES	APAP	-240,85714	,462	-688,3491	206,6348
	APAP+NAC	-8,85714	1,00	-456,3491	438,6348
	APAP+NAC+RES	-1,28571	1,00	-448,7777	446,2062
APAP+NAC+RES	APAP	-239,57143	,466	-687,0634	207,9205
	APAP+NAC	-7,57143	1,00	-455,0634	439,9205
	APAP+RES	1,28571	1,00	-446,2062	448,7777

Grupların ortalama 12. saat ALT düzeylerinin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 17:** ALT 24. saat düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması

24.saat ALT	(A) GRUP	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
APAP	APAP+NAC	APAP+NAC	-5,40476	,696	-19,0570	8,2475
		APAP+RES	2,16667	,971	-11,4856	15,8189
		APAP+NAC+RES	-2,83333	,939	-16,4856	10,8189
APAP+NAC	APAP	APAP	5,40476	,696	-8,2475	19,0570
		APAP+RES	7,57143	,400	-5,5453	20,6881
		APAP+NAC+RES	2,57143	,948	-10,5453	15,6881
APAP+RES	APAP	APAP	-2,16667	,971	-15,8189	11,4856
		APAP+NAC	-7,57143	,400	-20,6881	5,5453
		APAP+NAC+RES	-5,00000	,720	-18,1167	8,1167
APAP+NAC+RES	APAP	APAP	2,83333	,939	-10,8189	16,4856
		APAP+NAC	-2,57143	,948	-15,6881	10,5453
		APAP+RES	5,00000	,720	-8,1167	18,1167

Grupların ortalama 24. saat ALT düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

#### 4.4. AST Düzeyleri

Grupların AST U/L baz alınarak ve 0. , 1. , 12. ve 24. saat düzeylerine bakıldı.

Grupların ortalama AST düzeyleri 0. saatte en yüksek 37,2857 U/L ile APAP+NAC grubunda, en düşük 19,5714 U/L ile APAP+NAC+RES grubunda tespit edilmiştir. Bütün grupların ortalama 0. saat AST düzeyi 26,8529 U/L ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $p= ,058$ )

Birinci saatte grupların ortalama AST düzeyleri en yüksek 41,4286 U/L ile APAP+NAC grubunda, en düşük 22 U/L ile APAP+NAC+RES grubunda

ölçüldü. Tüm grupların ortalama 1. saat AST düzeyi 31,5714 U/L olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (p= ,150)

AST'nin 12. saat düzeyleri en yüksek 208,7143 U/L ile APAP grubunda, en düşük 17,5714 U/L ile APAP+NAC+RES grubunda ölçüldü. Grupların ortalama 12. saat AST düzeyi 70,6786 U/L olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p= ,184)

Grupların ortalama 24. saat AST düzeyleri en yüksek 31,5714 U/L ile APAP+NAC grubunda, en düşük 22,8571 U/L ile APAP+NAC+RES grubunda tespit edilmiştir. Tüm grupların ortalama 24. saat AST düzeyi 26,33 U/L olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p= ,697)

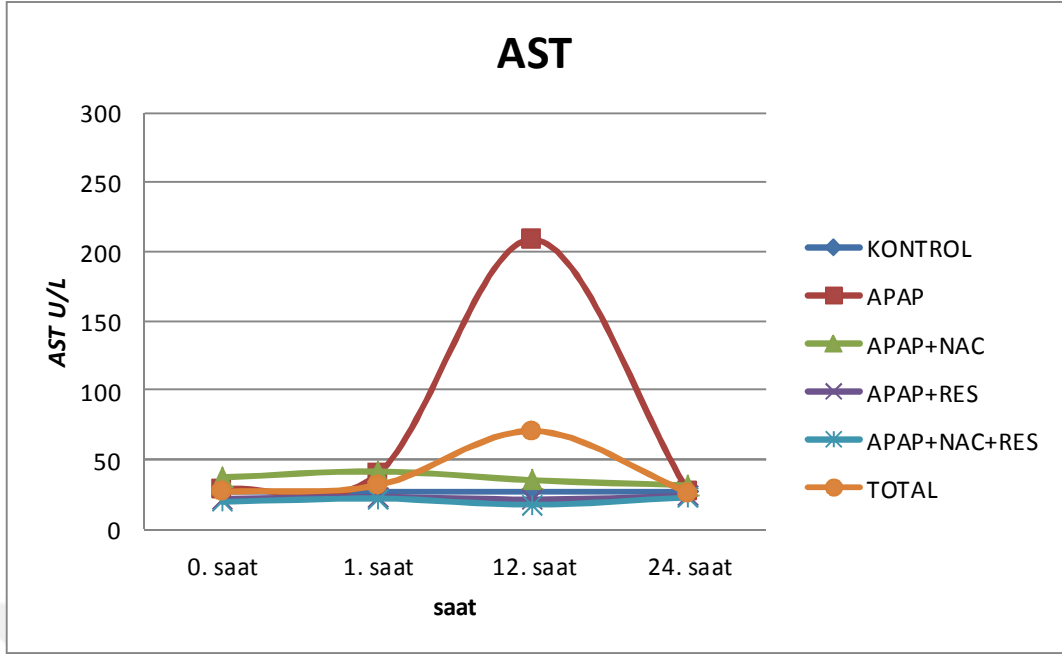
AST düzeyleri için gruplar arası varyans homojenliği karşılaştırıldığında 0. saat ve 12. saatte sağlandığı görüldü. (p= ,038, p= ,007) Birinci saatte ve 24. Saatte ise sağlanamadığı tespit edildi.

**Tablo 18:** AST düzeyleri için gruplar arası varyans homojenliği testi

	Levene statistic	Df1	Df2	Sig.
AST0	2,928	4	29	0,038
AST1	1,793	3	24	0,175
AST12	5,165	3	24	0,007
AST24	0,880	3	23	0,466

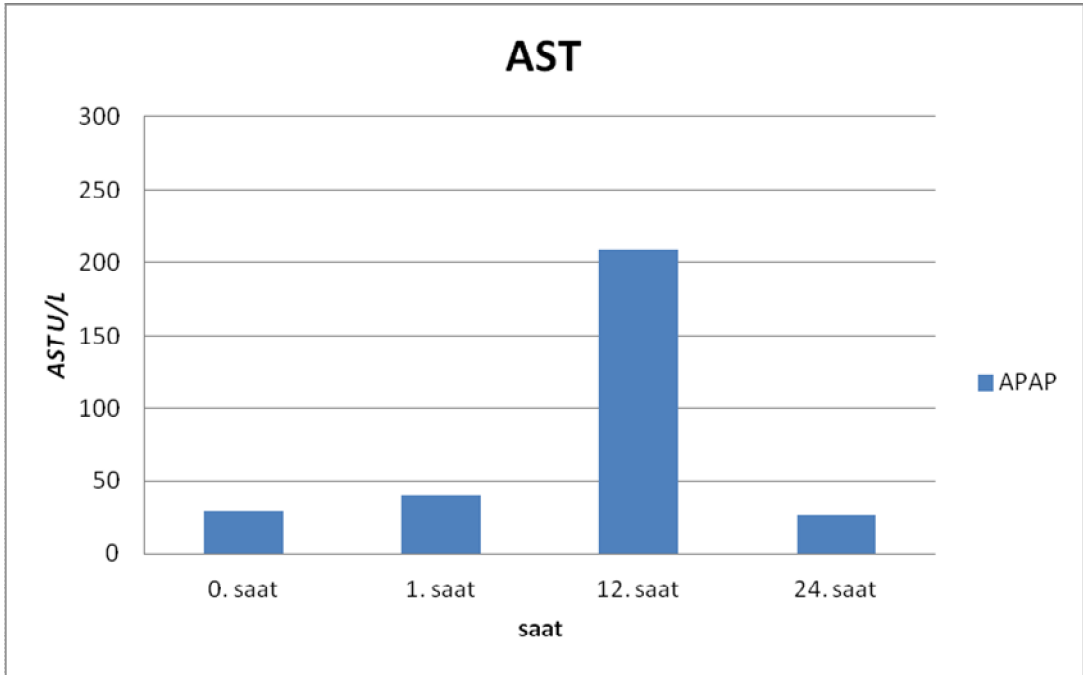
**Tablo 19:** Grupların ölçülen AST düzeylerinin ortalama değerleri

	N	Ortalama	Std. Deviasyon	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
AST0 KONTROL	6	27,0000	8,29458	18,2954	35,7046
APAP	7	28,8571	12,28045	17,4996	40,2147
APAP+NAC	7	37,2857	17,62304	20,9871	53,5843
APAP+RES	7	21,5714	9,51940	12,7674	30,3754
APAP+NAC+RES	7	19,5714	4,99524	14,9516	24,1913
TOTAL	34	26,8529	12,50729	22,4889	31,2169
AST1					
APAP	7	39,7143	20,49158	20,7627	58,6658
APAP+NAC	7	41,4286	32,18104	11,6661	71,1911
APAP+RES	7	23,1429	9,45919	14,3946	31,8911
APAP+NAC+RES	7	22,0000	4,89898	17,4692	26,5308
TOTAL	28	31,5714	20,81386	23,5007	39,6422
AST12					
APAP	7	208,7143	368,48325	-132,0759	549,5045
APAP+NAC	7	35,1429	20,82809	15,8801	54,4056
APAP+RES	7	21,2857	11,19098	10,9358	31,6356
APAP+NAC+RES	7	17,5714	10,70603	7,6700	27,4729
TOTAL	28	70,6786	192,23424	-3,8621	145,2192
AST24					
APAP	6	27,0000	16,97056	9,1905	44,8095
APAP+NAC	7	31,5714	18,29260	14,6536	48,4893
APAP+RES	7	24,0000	11,31371	13,5366	34,4634
APAP+NAC+RES	7	22,8571	11,72502	12,0133	33,7010
TOTAL	27	26,3333	14,35538	20,6545	32,0121



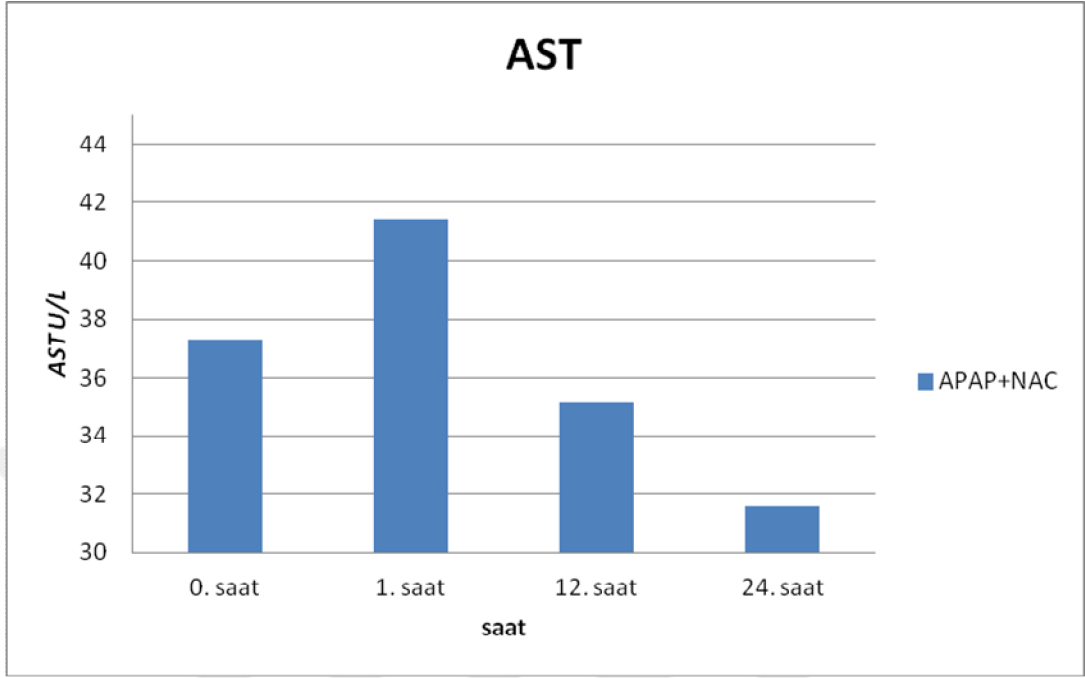
**Grafik 14:** Grupların 0. Saat, 1. saat, 12. saat ve 24. saat ortalama AST düzeyleri

Çalışmada kontrol grubunun 0. saat AST düzeyi 27 U/L olarak ölçüldü. APAP grubunda 0. saat AST düzeyi 28,8571 U/L, 1. saat AST düzeyi 39,7143 U/L, 12. saat AST düzeyi 208,7143 U/L, 24 saat AST düzeyi ise 27 U/L olarak ölçüldü.



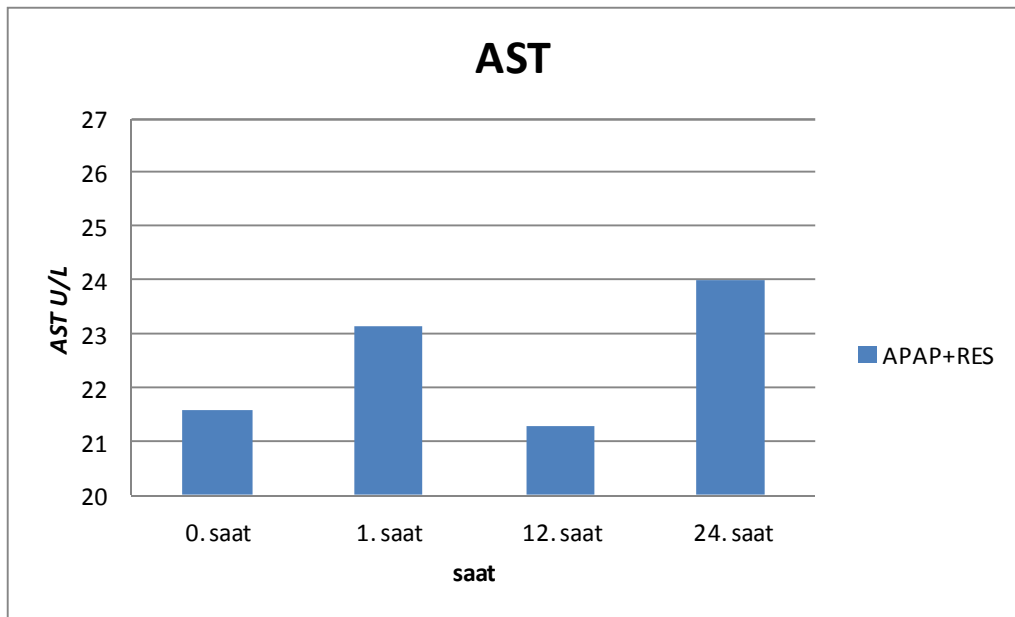
**Grafik 15:** APAP grubunun 0. saat 1. saat 12. saat ve 24. saat ortalama AST değerleri

APAP+NAC grubunda 0. saat AST düzeyi 37,2857 U/L, 1. saat AST düzeyi 41,4286 U/L, 12. saat AST düzeyi 35,1429 U/L, 24. saat AST düzeyi ise 31,5714 U/L olarak ölçüldü.



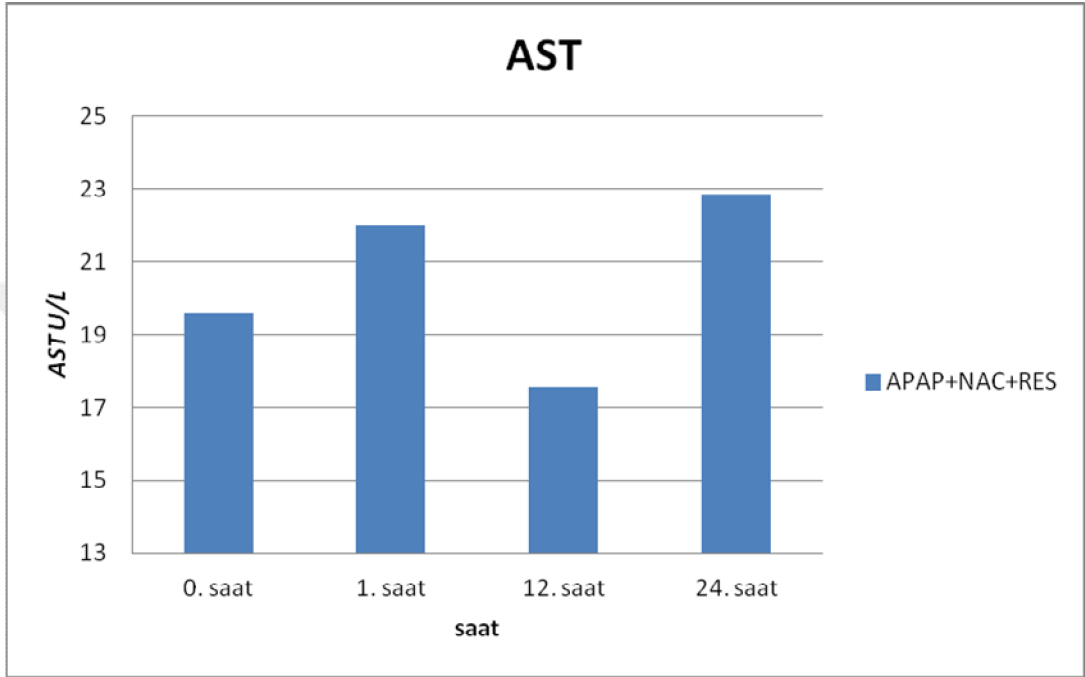
**Grafik 16:** APAP+NAC grubunun 0. Saat, 1. saat 12. saat ve 24. saat ortalama AST değerleri

APAP+RES grubunun 0. saat AST düzeyi 21,5714 U/L, 1. saat AST düzeyi 23,1429 U/L, 12. saat AST düzeyi 21,2857 U/L, 24. saat AST düzeyi ise 24 U/L olarak ölçüldü.



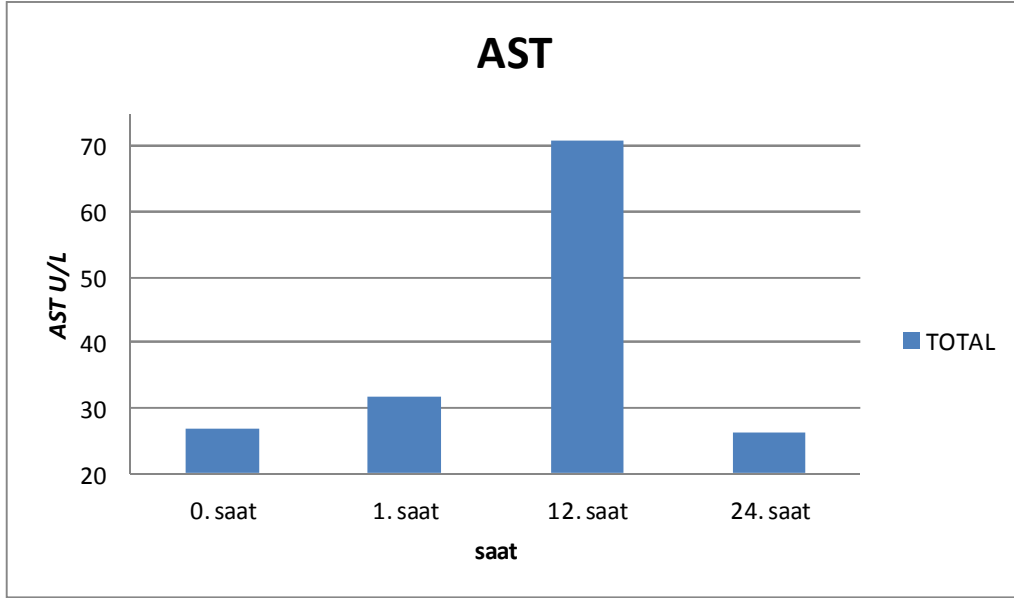
**Grafik 17:** APAP+RES grubunun 0. Saat, 1. Saat, 12. saat ve 24. saat ortalama AST değerleri

APAP+NAC+RES grubunda 0. saat AST d¼zeyi 19,5714 U/L, 1. saat AST d¼zeyi 22 U/L, 12. saat AST d¼zeyi 17,5714 U/L, 24. saat AST d¼zeyi ise 22,8571 U/L olarak ¼l¼ld¼.



**Grafik 18:** APAP+NAC+RES grubunun 0. saat, 1. saat 12. saat ve 24. saat ortalama AST değerleri

T¼m gruplar için ortalama 0. saat AST değeri 26,8529 U/L, 1. saat AST değeri 31,5714 U/L, 12. saat AST değeri 70,6786 U/L, 24. saat AST değeri 26,33 U/L olarak ¼l¼ld¼.



**Grafik 19:** Tüm grupların 0. saat, 1. saat, 12. saat ve 24. saat ortalama AST değerleri

**Tablo 20:** Grupların ortalama 0. saat AST düzeylerinin karşılaştırılması

0.saat (A) GRUP AST	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt sınır	Üst Sınır
KONTROL	APAP	-1,85714	,998	-20,3832	16,6690
	APAP+NAC	-10,28571	,501	-28,8118	8,2404
	APAP+RES	5,42857	,912	-13,0975	23,9547
	APAP+NAC+RES	7,42857	,770	-11,0975	25,9547
APAP	KONTROL	1,85714	,998	-16,6690	20,3832
	APAP+NAC	-8,42857	,647	-26,2279	9,3707
	APAP+RES	7,28571	,757	-10,5136	25,0850
	APAP+NAC+RES	9,28571	,561	-8,5136	27,0850
APAP+NAC	KONTROL	10,28571	,501	-8,2404	28,8118
	APAP	8,42857	,647	-9,3707	26,2279
	APAP+RES	15,71429	,104	-2,0850	33,5136
	APAP+NAC+RES	17,71429	,052	-,0850	35,5136
APAP+RES	KONTROL	-5,42857	,912	-23,9547	13,0975
	APAP	-7,28571	,757	-25,0850	10,5136
	APAP+NAC	-15,71429	,104	-33,5136	2,0850
	APAP+NAC+RES	2,00000	,997	-15,7993	19,7993
APAP+NAC+RES	KONTROL	-7,42857	,770	-25,9547	11,0975
	APAP	-9,28571	,561	-27,0850	8,5136
	APAP+NAC	-17,71429	,052	-35,5136	,0850
	APAP+RES	-2,00000	,997	-19,7993	15,7993



Grupların ortalama 0. saat AST düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

**Tablo 21:** Grupların 1. saat ortalama AST düzeylerinin karşılaştırması

1.saat (A) GRUP AST	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst sınır
APAP	APAP+NAC	-1,71429	,998	-30,9180	27,4894
	APAP+RES	16,57143	,416	-12,6323	45,7751
	APAP+NAC+RES	17,71429	,359	-11,4894	46,9180
APAP+NAC	APAP	1,71429	,998	-27,4894	30,9180
	APAP+RES	18,28571	,332	-10,9180	47,4894
	APAP+NAC+RES	19,42857	,282	-9,7751	48,6323
APAP+RES	APAP	-16,57143	,416	-45,7751	12,6323
	APAP+NAC	-18,28571	,332	-47,4894	10,9180
	APAP+NAC+RES	1,14286	1,00	-28,0608	30,3465
APAP+NAC+RES	APAP	-17,71429	,359	-46,9180	11,4894
	APAP+NAC	-19,42857	,282	-48,6323	9,7751
	APAP+RES	-1,14286	1,00	-30,3465	28,0608

Grupların 1. saatteki ortalama AST düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 22:** Grupların 12 saat ortalama AST düzeylerinin karşılaştırması

12.saat (A) GRUP AST	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
APAP	APAP+NAC	173,57143	,317	-98,7731	445,9159
	APAP+RES	187,42857	,255	-84,9159	459,7731
	APAP+NAC+RES	191,14286	,240	-81,2016	463,4873
APAP+NAC	APAP	-173,57143	,317	-445,9159	98,7731
	APAP+RES	13,85714	,999	-258,4873	286,2016
	APAP+NAC+RES	17,57143	,998	-254,7731	289,9159
APAP+RES	APAP	-187,42857	,255	-459,7731	84,9159
	APAP+NAC	-13,85714	,999	-286,2016	258,4873
	APAP+NAC+RES	3,71429	1,00	-268,6302	276,0588
APAP+NAC+RES	APAP	-191,14286	,240	-463,4873	81,2016
	APAP+NAC	-17,57143	,998	-289,9159	254,7731
	APAP+RES	-3,71429	1,00	-276,0588	268,6302

Grupların 12. saatteki ortalama AST karşılaştırılarak karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

**Tablo 23:** Grupların 24. saatteki ortalama AST düzeylerinin karşılaştırması

24.saat (A) GRUP AST	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
APAP	APAP+NAC	-4,57143	,944	-27,3633	18,2204
	APAP+RES	3,00000	,983	-19,7919	25,7919
	APAP+NAC+RES	4,14286	,958	-18,6490	26,9347
APAP+NAC	APAP	4,57143	,944	-18,2204	27,3633
	APAP+RES	7,57143	,775	-14,3263	29,4692
	APAP+NAC+RES	8,71429	,692	-13,1834	30,6120
APAP+RES	APAP	-3,00000	,983	-25,7919	19,7919
	APAP+NAC	-7,57143	,775	-29,4692	14,3263
	APAP+NAC+RES	1,14286	,999	-20,7549	23,0406
APAP+NAC+RES	APAP	-4,14286	,958	-26,9347	18,6490
	APAP+NAC	-8,71429	,692	-30,6120	13,1834
	APAP+RES	-1,14286	,999	-23,0406	20,7549

AST 24.saat düzeylerine çapraz gruplar karşılaştırılarak bakıldığında çapraz gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

#### 4.5.APAP Düzeyleri

APAP düzeylerini ölçmek için mikrogram/ml birimi kullanıldı. APAP düzeylerine 1., 12. ve 24. saatlerde bakıldı.

APAP 1. saat düzeyi en yüksek 92,3714 mikrogram/ml ile APAP+RES grubunda, en düşük 56,8629 mikrogram/ml ile APAP grubunda tespit edildi. Grupların ortalama 1. saat APAP düzeyi 78,9443 mikrogram/ml olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $p= ,200$ )

APAP'ın 12. saatteki düzeyi en yüksek 31,7943 mikrogram/ml ile APAP grubunda, en düşük 5,2086 mikrogram/ml ile APAP+NAC grubunda tespit edildi. Tüm grupların ortalama 12. saat APAP düzeyi 13,4621 mikrogram/ml ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $p= ,387$ )

APAP'ın 24. saatteki ortalama düzeyi en yüksek 1,5971 mikrogram/ml ile APAP+NAC+RES grubunda, en düşük 1,2086 mikrogram/ml ile APAP+RES grubunda tespit edildi. Tüm grupların 24. Saatteki ortalama kan APAP düzeyi 1,3811 mikrogram/ml olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $p= ,932$ )

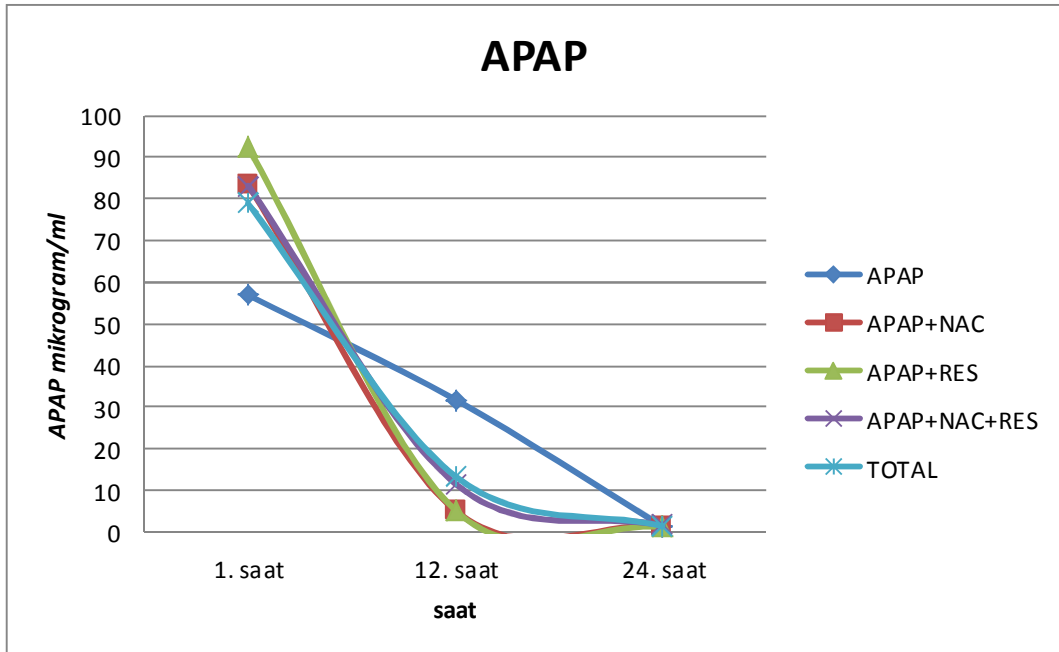
APAP düzeyleri için gruplar arası varyans homojenliği karşılaştırıldığında 1. saat ve 12. saatte homojenliğin sağlandığı görüldü. ( $p= ,038$ ,  $p= ,013$ ) Yirmi dördüncü saatte ise sağlanamamıştır.

**Tablo 24:** APAP düzeyleri için gruplar arası varyans homojenliği testi

	Levene statistic	Df1	Df2	Sig.
APAP1	3,299	3	24	0,038
APAP12	4,449	3	24	0,013
APAP24	1,435	3	23	0,258

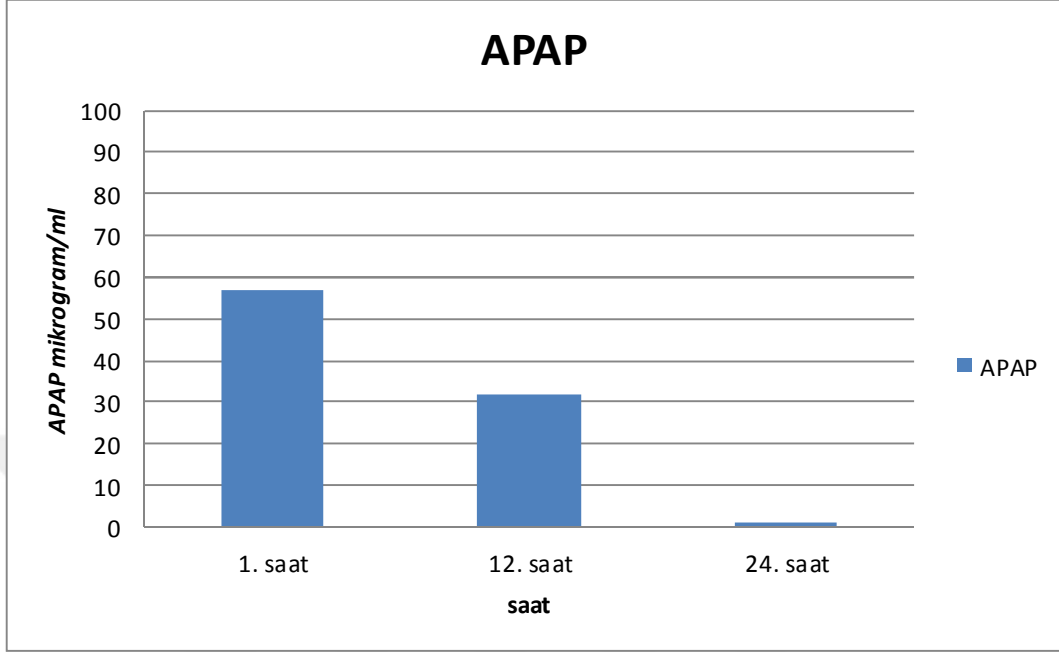
**Tablo 25:** Grupların ölçülen ortalama APAP düzeyleri

	N	Ortalama	Std. Deviasyon	%95 Güven Aralığı		
				Alt Sınır	Üst Sınır	
APAP1	APAP	7	56,8629	30,62845	28,5363	85,1894
	APAP+NAC	7	83,3429	46,95923	39,9128	126,7729
	APAP+RES	7	92,3714	24,63579	69,5871	115,1557
	APAP+NAC+RES	7	83,2000	13,71277	70,5178	95,8822
	TOTAL	28	78,9443	32,52734	66,3315	91,5571
APAP12	APAP	7	31,7943	63,75826	-27,1723	90,7608
	APAP+NAC	7	5,2086	2,36917	3,0175	7,3997
	APAP+RES	7	5,2271	3,79718	1,7153	8,7390
	APAP+NAC+RES	7	11,6186	11,34397	1,1271	22,1100
	TOTAL	28	13,4621	32,55242	,8396	26,0847
APAP24	APAP	6	1,3217	,61408	,6772	1,9661
	APAP+NAC	7	1,3886	1,00022	,4635	2,3136
	APAP+RES	7	1,2086	,67731	,5822	1,8350
	APAP+NAC+RES	7	1,5971	1,76707	-,0371	3,2314
	TOTAL	27	1,3811	1,07296	,9567	1,8056



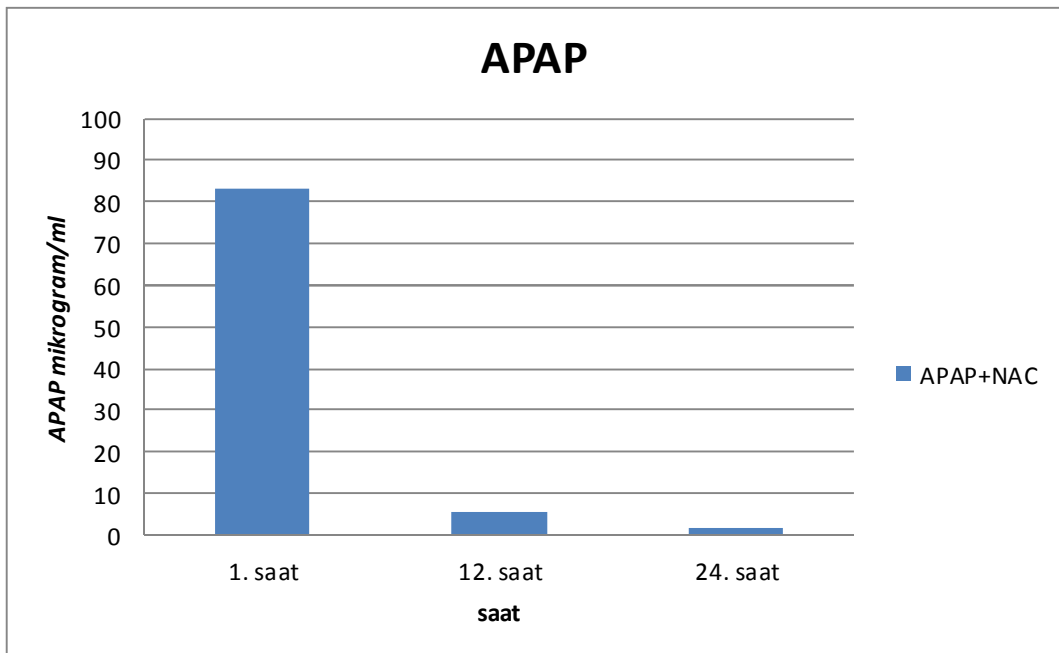
**Grafik 20:** Grupların 1. Saat, 12. Saat, ve 24. saat ortalama APAP düzeyleri

APAP grubunda 1. saat ortalama APAP düzeyi 56,8629 mikrogram/ml, 12. saat ortalama APAP düzeyi 31,7943 mikrogram/ml, 24. saat APAP düzeyi ise 1,3217 mikrogram/ml olarak ölçüldü.



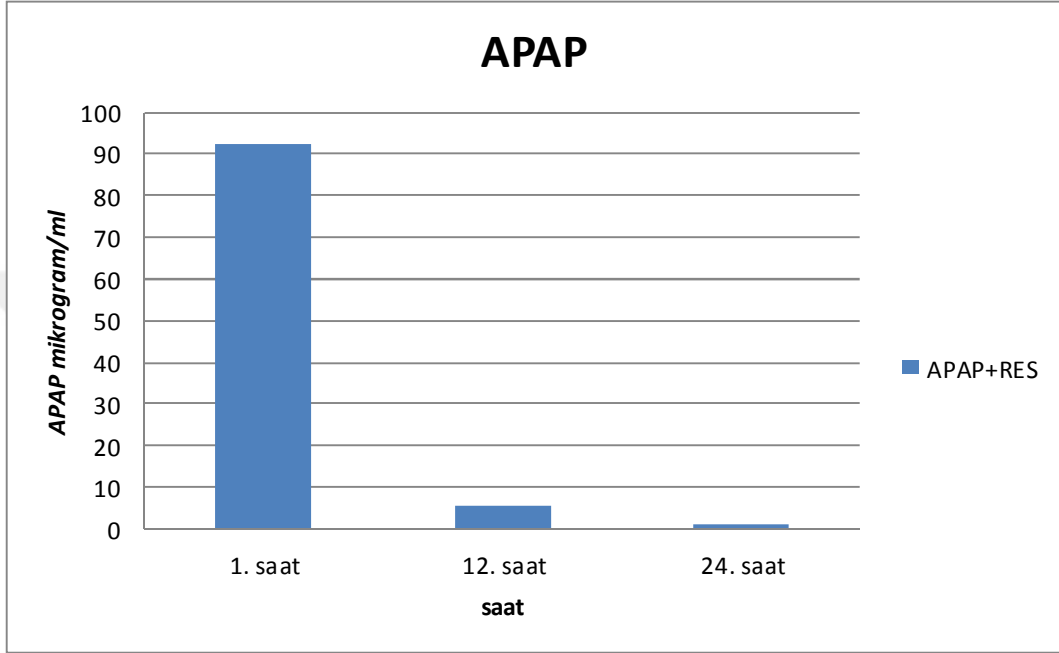
**Grafik 21:** APAP grubunda 1. saat, 12. saat ve 24. saat ortalama APAP düzeyleri

APAP+NAC grubunda 1. saat APAP düzeyi 83,3429 mikrogram/ml, 12. saat APAP düzeyi 5,2086 mikrogram/ml, 24. saat APAP düzeyi ise 1,3886 mikrogram/ml olarak ölçüldü.



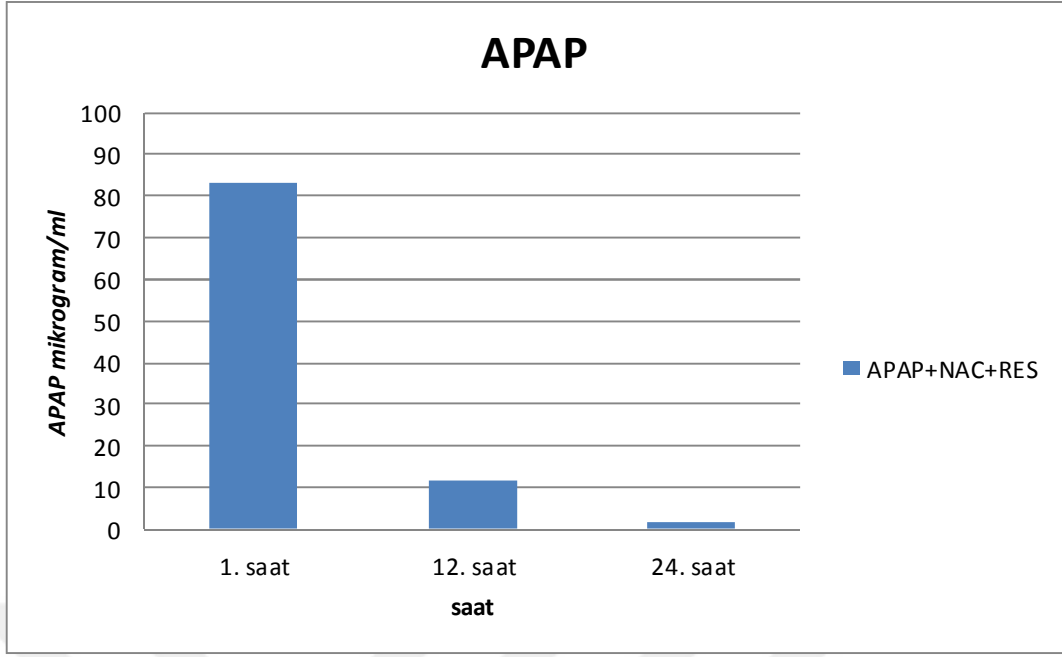
**Grafik 22:** APAP+NAC grubunda 1. Saat, 12. saat ve 24. saat ortalama APAP düzeyleri

APAP+RES grubunda 1. saat APAP düzeyi 92,3714 mikrogram/ml, 12. saat APAP düzeyi 5,2271 mikrogram/ml, 24. saat APAP düzeyi ise 1,2086 mikrogram/ml olarak ölçüldü.



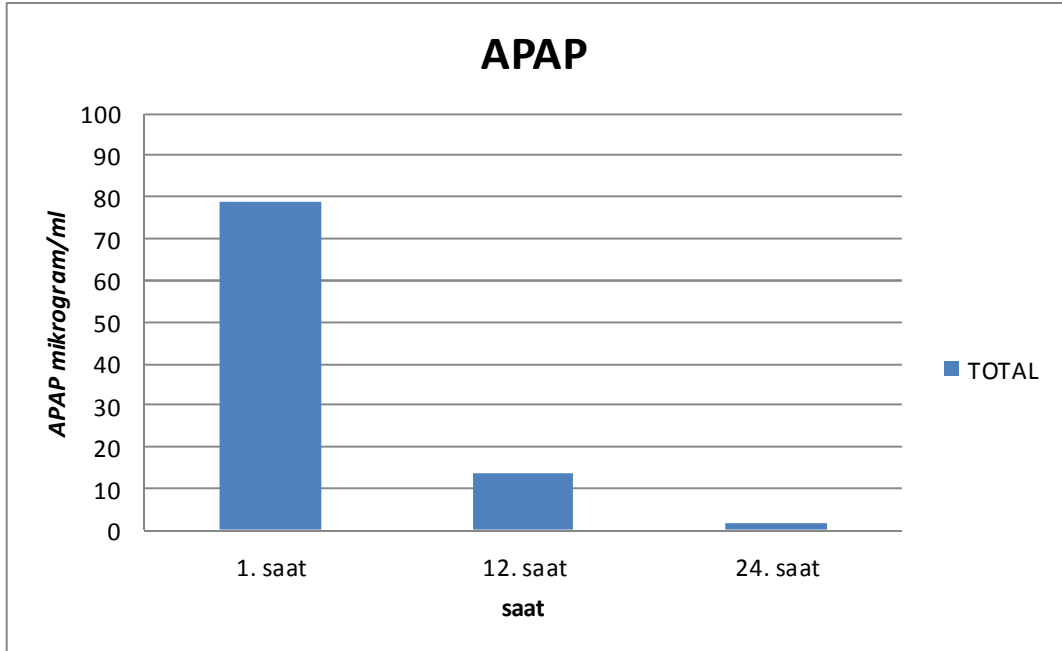
**Grafik 23:** APAP+RES grubunun 1. Saat, 12. saat ve 24. saat ortalama APAP düzeyleri

APAP+NAC+RES grubunda 1. saat APAP düzeyi 83,2 mikrogram/ml, 12. saat APAP düzeyi 11,6186 mikrogram/ml, 24. saat APAP düzeyi ise 1,5971 mikrogram/ml olarak ölçüldü.



**Grafik 24:** APAP+NAC+RES grubunun 1. Saat, 12. saat ve 24. saat ortalama APAP düzeyleri

Tüm gruplar için ortalama 1. saat APAP değeri 78,9443 mikrogram/ml, 12. saat APAP değeri 13,4621 mikrogram/ml, 24. saat APAP değeri 1,3811 mikrogram/ml olarak ölçüldü.



**Grafik 25:** Tüm grupların 1. Saat, 12. saat ve 24. saat ortalama APAP değerleri

**Tablo 26:** APAP'ın 1. saatteki düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması

1.saat (A) GRUP APAP	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A- B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
APAP	APAP+NAC	-26,48000	,409	-72,7476	19,7876
	APAP+RES	-35,50857	,176	-81,7762	10,7590
	APAP+NAC+RES	-26,33714	,414	-72,6047	19,9304
APAP+NAC	APAP	26,48000	,409	-19,7876	72,7476
	APAP+RES	-9,02857	,949	-55,2962	37,2390
	APAP+NAC+RES	,14286	1,00	-46,1247	46,4104
APAP+RES	APAP	35,50857	,176	-10,7590	81,7762
	APAP+NAC	9,02857	,949	-37,2390	55,2962
	APAP+NAC+RES	9,17143	,947	-37,0962	55,4390
APAP+NAC+RES	APAP	26,33714	,414	-19,9304	72,6047
	APAP+NAC	-,14286	1,00	-46,4104	46,1247
	APAP+RES	-9,17143	,947	-55,4390	37,0962

Grupların 1. saatteki ortalama APAP düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

**Tablo 27:** Grupların ortalama 12. saat APAP düzeylerinin karşılaştırması

12.saat (A) GRUP APAP	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A- B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
APAP	APAP+NAC	26,58571	,435	-21,2734	74,4448
	APAP+RES	26,56714	,435	-21,2920	74,4263
	APAP+NAC+RES	20,17571	,655	-27,6834	68,0348
APAP+NAC	APAP	-26,58571	,435	-74,4448	21,2734
	APAP+RES	-,01857	1,00	-47,8777	47,8406
	APAP+NAC+RES	-6,41000	,982	-54,2691	41,4491
APAP+RES	APAP	-26,56714	,435	-74,4263	21,2920
	APAP+NAC	,01857	1,00	-47,8406	47,8777
	APAP+NAC+RES	-6,39143	,983	-54,2506	41,4677
APAP+NAC+RES	APAP	-20,17571	,655	-68,0348	27,6834
	APAP+NAC	6,41000	,982	-41,4491	54,2691
	APAP+RES	6,39143	,983	-41,4677	54,2506



Grupların ortalama 12. saat APAP düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

**Tablo 28:** Grupların ortalama 24. saat APAP düzeyinin karşılaştırması

24.saat APAP	(A) GRUP	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst sınır
APAP		APAP+NAC	-,06690	1,00	-1,8068	1,6730
		APPA+RES	,11310	,998	-1,6268	1,8530
		APAP+NAC+RES	-,27548	,971	-2,0154	1,4645
APAP+NAC		APAP	,06690	1,00	-1,6730	1,8068
		APAP+RES	,18000	,991	-1,4917	1,8517
		APAP+NAC+RES	-,20857	,985	-1,8803	1,4631
APAP+RES		APAP	-,11310	,998	-1,8530	1,6268
		APAP+NAC	-,18000	,991	-1,8517	1,4917
		APAP+NAC+RES	-,38857	,917	-2,0603	1,2831
APAP+NAC+RES		APAP	,27548	,971	-1,4645	2,0154
		APAP+NAC	,20857	,985	-1,4631	1,8803
		APAP+RES	,38857	,917	-1,2831	2,0603

Grupların 24. Saatteki ortalama APAP düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiki anlamlı farklılık tespit edilmedi.

#### 4.6. HSCORE (histolojik skorlama sistemi)

Deney gruplarının patolojik değerlendirilmesinde histolojik skorlama (HSCORE) yöntemi kullanıldı.

HSCORE = pozitif boyanmış hepatositlerin yüzdelerinin toplamı ile boyama yoğunluğunun çarpılması ile elde edilen değer.

$$HSCORE = \sum P_i (I + 1)$$

I, boyama yoğunluğu (0 = boyanma yok, 1 = hafif, 2 = orta ve 3 = yoğun )

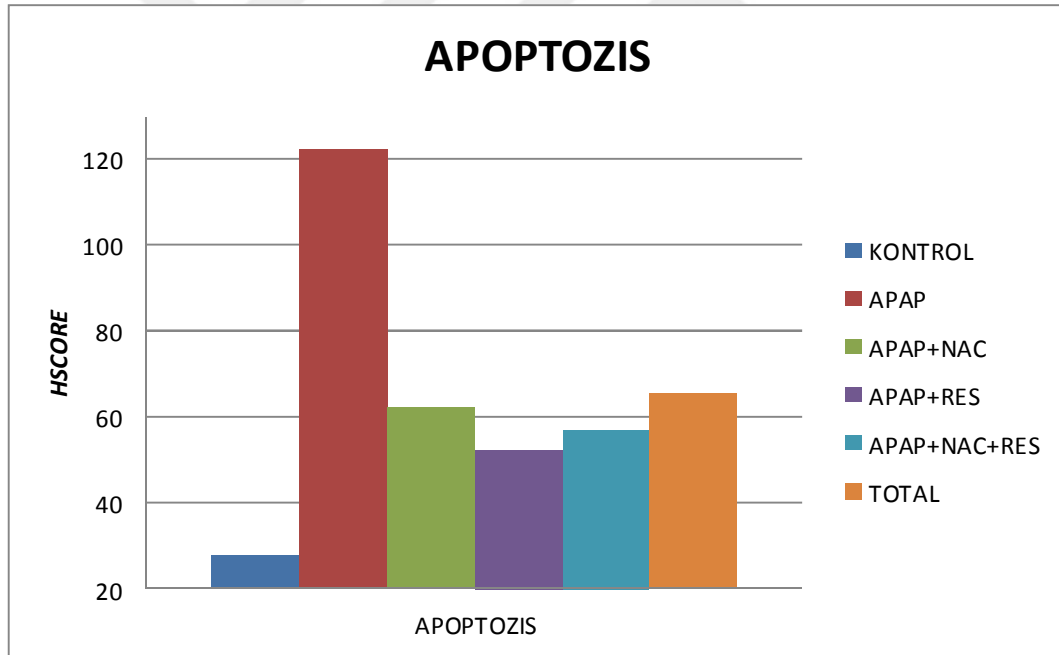
P<sub>i</sub>, her bir yoğunluk için boyanmanın yüzde oranı.

Deneyin sonunda her bir deneğin karaciğer kaudat lobundan örnek alınarak anti kaspaz-3 immunohistokimyasal boyama yöntemi ve HSCORE'u kullanılarak apoptozis incelendi. Gruplar arasında en düşük apoptozis oranı kontrol grubunda en yüksek apoptozis oranı APAP grubunda elde edildi ( $p= ,012$ ).

Gruplar arası homojenite testine bakıldığında gruplar arası homojenlik sağlandı ( $p= ,031$ ).

**Tablo 29:** HSCORE için gruplar arası varyans homojenliği testi

	Levene statistic	Df1	Df2	Sig.
APOPTOZIS	3,086	4	29	0,031



**Grafik 26:** Grupların ortalama HSCORE değerleri

**Tablo 30:** Grupların ortalama HSCORE değerleri

APOPTOZIS	N	ortalama	Std. deviasyon	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	st Sınır
KONTROL	6	27,8333	9,94820	17,3933	38,2733
APAP	7	122	91,6005	37,2836	206,7164
APAP+NAC	7	62,1429	16,4055	46,9702	77,3155
APAP+RES	7	52,5714	14,4436	39,2133	65,9296
APAP+NAC+RES	7	57,1429	33,1231	26,5091	87,7767
TOTAL	34	65,4118	53,0535	46,9005	83,9230

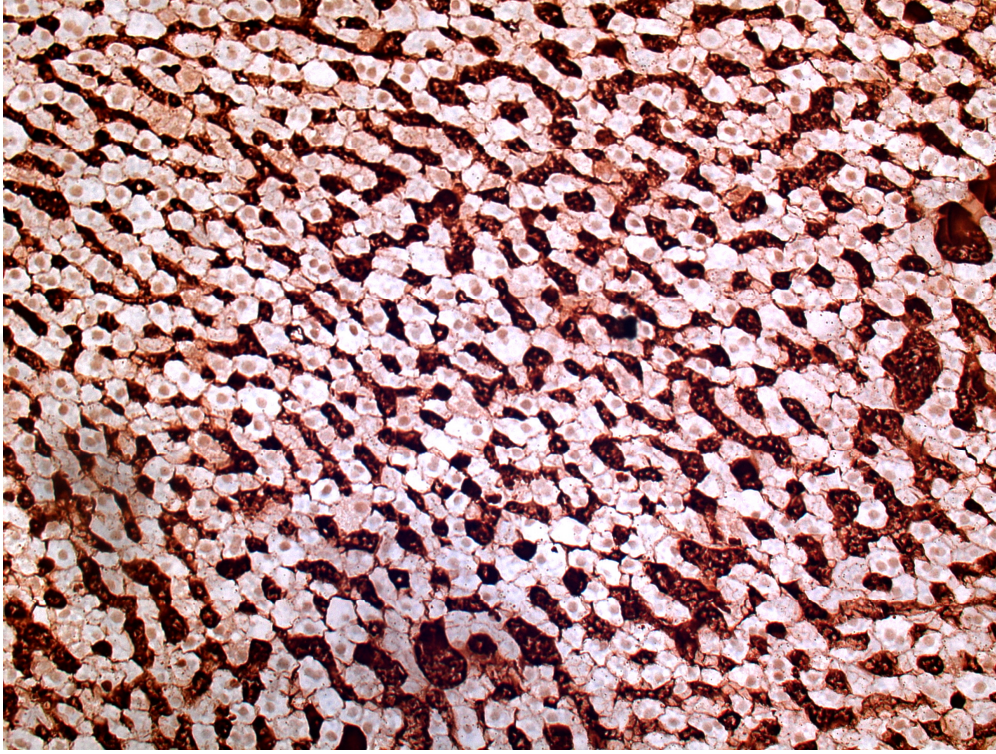
**Tablo 31:** Apoptozis açısından gruplar arası karşılaştırılması

(A) GRUP	(B) GRUP	Ortalama Farklılık (A-B)	Sig.	%95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
KONTROL	APAP	-94,16667*	,007	-167,9031	-20,4302
	APAP+NAC	-34,30952	,662	-108,0460	39,4269
	APAP+RES	-24,73810	,864	-98,4746	48,9984
	APAP+NAC+RES	-29,30952	,776	-103,0460	44,4269
APAP	KONTROL	94,16667*	,007	20,4302	167,9031
	APAP+NAC	59,85714	,129	-10,9866	130,7009
	APAP+RES	69,42857	,057	-1,4151	140,2723
	APAP+NAC+RES	64,85714	,085	-5,9866	135,7009
APAP+NAC	KONTROL	34,30952	,662	-39,4269	108,0460
	APAP	-59,85714	,129	-130,7009	10,9866
	APAP+RES	9,57143	,995	-61,2723	80,4151
	APAP+NAC+RES	5,00000	1,000	-65,8437	75,8437
APAP+RES	KONTROL	24,73810	,864	-48,9984	98,4746
	APAP	-69,42857	,057	-140,2723	1,4151
	APAP+NAC	-9,57143	,995	-80,4151	61,2723
	APAP+NAC+RES	-4,57143	1,000	-75,4151	66,2723
APAP+NAC+RES	KONTROL	29,30952	,776	-44,4269	103,0460
	APAP	-64,85714	,085	-135,7009	5,9866
	APAP+NAC	-5,00000	1,000	-75,8437	65,8437
	APAP+RES	4,57143	1,000	-66,2723	75,4151

Apoptozis açısından gruplar arası çapraz karşılaştırma yapıldığında kontrol grubu ile APAP grubu arasında istatistiki anlamlı farklılık tespit edildi (p: ,007). Diğer gruplar arasında çapraz karşılaştırma yapıldığında istatistiki anlamlı farklılık tespit edilmedi.

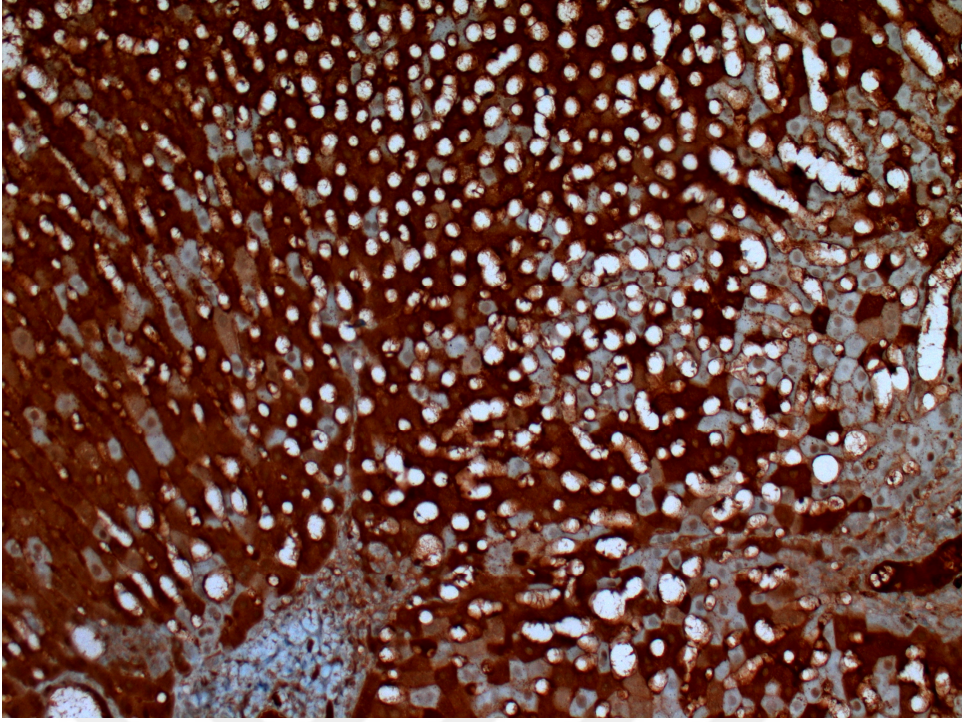
#### 4.7.Mikroskobik Değişiklikler

Kontrol grubunda doku bütünlüğü ve hücrelerin genel görünümü doğal olarak izlendi. Kontrol grubunda anti caspaz 3 ile belirgin boyanma izlenmedi. APAP grubunda hem stoplazmada hem de nükleusta belirgin boyanma izlendi.

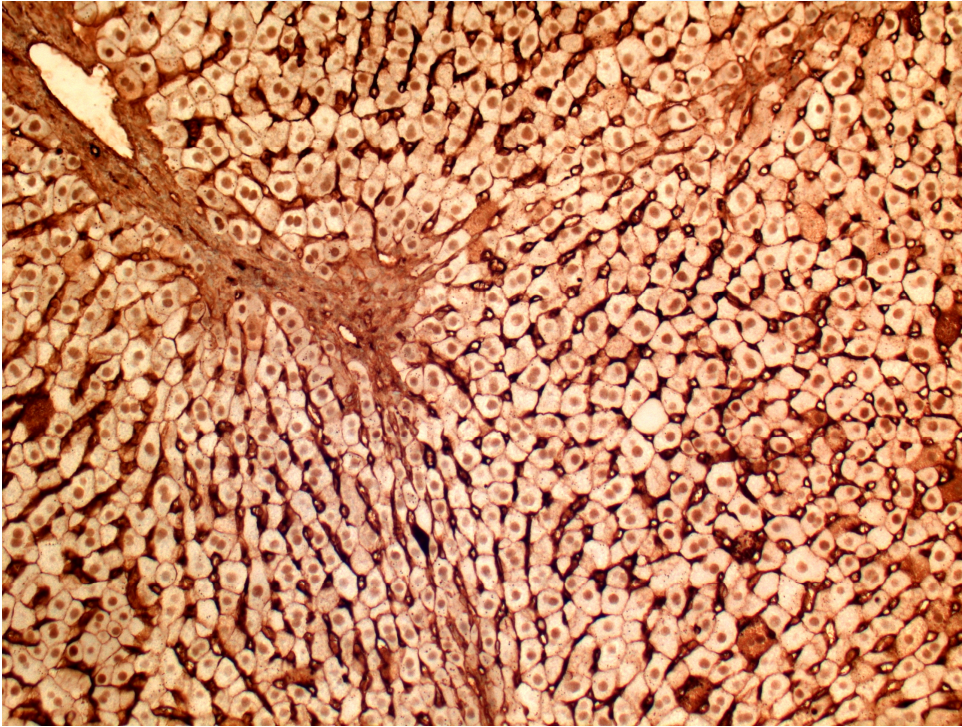


**Resim 4:**Kontrol grubunda bir deneğin anti caspaz 3 yöntemi ile 200 büyütmede görünümü. Kontrol grubundaki bu denekte hepatositlerde gerek stoplazmada gerekse nükleusta belirgin boyanma izlenmedi.



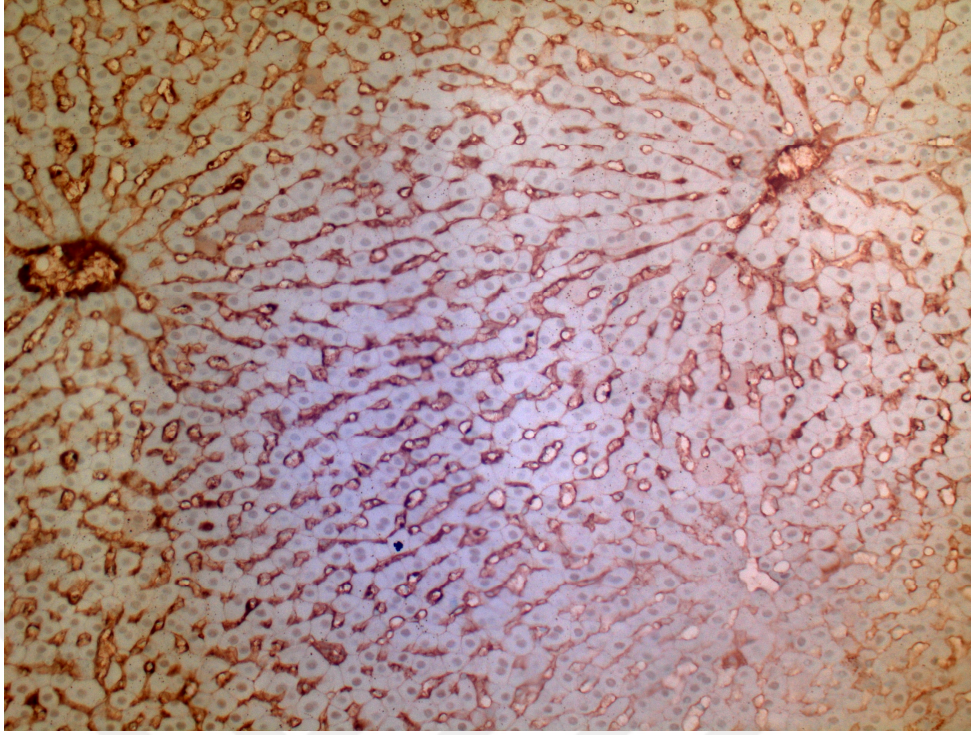


**Resim 5:** APAP grubunda bir deneğin anti kaspaz 3 yöntemi ile 200 büyütmede görünümü. APAP grubundaki bu denekte hepatositlerde hem nukleusta hem de stoplazmada belirgin boyanma görülüyor.

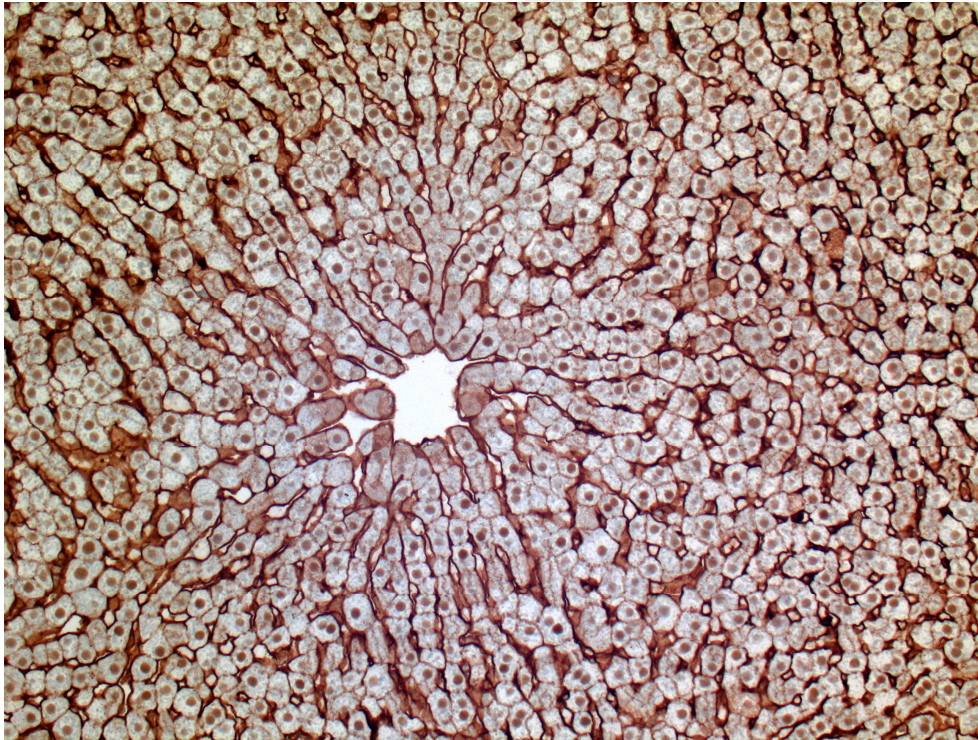


**Resim 6:** APAP+NAC grubunda bir deneğin anti kaspaz 3 yöntemi ile 200 büyütmede görünümü. APAP+NAC grubundaki bu denekte hepatositlerin nukleuslarında belirgin boyanma mevcutken stoplazmalarda da boyanma görülüyor.





**Resim 7:** APAP+RES grubunda bir deneğin anti kaspaz 3 yöntemi ile 200 büyütmede görünümü. APAP+RES grubundaki bir deneğin hepatositinde hem stoplazmada hem de nukleusta boyanma görülüyor.



**Resim 8:** APAP+NAC+RES grubunda bir deneğin anti kaspaz 3 yöntemi ile 200 büyütmede görünümü. APAP+NAC+RES grubundaki bir deneğin hepatositinde nukleuslarda boyanma gözlenirken, stoplazmada belirgin boyanma izlenmemektedir

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda amacımız, APAP toksisitesi oluşturulmuş tavşanlarda Resveratrol tedavisinin, NAC'a alternatif veya üstün olup olmadığını belirlemektir. Çalışmada elde ettiğimiz bulgulara göre; grupların kan GSH düzeylerinin 0. saat ve 12. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi. APAP+NAC grubunun 12. saatteki ortalama kan GSH düzeyi (2308.0 µmol/L), APAP+RES grubunun 12. saatteki ortalama kan GSH düzeyinden (4872.7 µmol/L) anlamlı düşük bulundu. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, 24. saatteki ortalama GSH düzeylerine bakıldığında, en yüksek kan GSH düzeyi APAP+NAC+RES grubunda ölçüldü. Bu bulgular APAP toksisitesinde resveratrol tedavisinin tek başına veya NAC ile birlikte tedaviye olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Apoptoz açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, beklendiği gibi, kontrol grubunda APAP grubuna göre HSCORE'u daha düşüktü. Ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. Yani APAP toksisitesi ile karaciğer dokusunda meydana gelen hasar ile birlikte, apoptozisin de tetiklediği görülmüştür. Çalışmamızda doku düzeyinde yapılan incelemede, kontrol grubundaki deneklerin karaciğer dokusunda anti kaspaz 3 yöntemi ile yapılan boyama sonrası, nükleus ve stoplazmalarında boyanma tespit edilmemişti. APAP+RES grubunun karaciğer dokusuna ait boyanmış doku örneklerinde de kontrol grubuna benzer sonuçlar elde ettik. Yani APAP+RES grubunun da karaciğer dokusuna ait örneklerde nükleus ve stoplazma boyanması tespit edilmedi. Oysa apoptozis göstergesi olan, karaciğer dokusu nükleus ve stoplazma boyanmasını, sadece APAP grubunda değil, APAP+NAC grubunda da tespit ettik. Bu da bize APAP toksisitesinde tedavide kullandığımız resveratrolün karaciğer dokusu üzerinde koruyucu etkileri olduğunu ve bu etkisinin NAC'dan daha üstün olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda grupların ALT düzeyleri 0., 1., 12. Ve 24. saatlerde birbiri ile anlamlı fark göstermemekle birlikte deney boyunca ALT'nin en yüksek seyrettiği ve özellikle de 12 saatte sert bir yükselme gösterdiği grup APAP grubu idi. Buna karşılık deney boyunca APAP+RES ve APAP+NAC+RES gruplarının ALT düzeyinin, APAP+NAC ve APAP grubundan daha düşük seyrettiği görüldü. Hem 12. hem de 24. saatlerde APAP+RES grubunun ALT düzeyleri diğer gruplara göre en düşük düzeyde bulundu. APAP+RES grubunu 12 ve 24. saatlerdeki ALT düzeyi



bakımından APAP+NAC+RES grubu takip etti. Bu da resveratrolün APAP ‘a bağlı karaciğer toksisitesinde koruyucu etkileri olduğu yönünde yorumlanabilir. Aynı yorumu tüm grupların deney boyunca saatlere göre AST düzeylerine bakarak ve grupları AST düzeyleri bakımından birbiri ile karşılaştırarak da yapabiliriz.

Çalışmamızda tedavi ve prognoz açısından önemli bir parametre olan serum APAP düzeyini de ölçtük. Gruplar arasında serum APAP düzeyleri için anlamlı fark bulunmamakla birlikte, APAP+RES, APAP+NAC ve APAP+NAC+RES gruplarında 1. saatle karşılaştırıldığında, 12. saatte görülen sert düşüş, APAP grubunda gözlenmemiştir. Bu da bize resveratrolün de APAP toksisitesi tedavisinde NAC kadar etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak 24. saatte kan APAP düzeyi APAP grubu da dahil olmak üzere tüm gruplarda birbirine çok yakın değerlere inmiştir. Bu sonuç APAP toksisitesi tedavisinde NAC veya herhangi bir başka ilaçla tedavi başlanmasa bile, kan ilaç düzeyinin 24 saat içinde çok düşük seviyelere düşebileceğini göstermektedir.

İlaça bağlı karaciğer hasarı, USA’de akut karaciğer yetmezliği ve karaciğer disfonksiyonunun en sık nedenidir. 1000 den fazla ilaç ve bitkisel ürün ilaca bağlı karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır. Pek çok çalışmada bitkisel ve diğer bileşenlerin hepatoprotektif etkinliğini göstermek için asetaminofen zehirlenmesi modeli kullanılmaktadır. Asetaminofen analjezik ve antipiretik ilaç olarak kullanılmaktadır. Yüksek dozda deney hayvanları ve insanlarda hepatotoksisiteye neden olmaktadır (78). APAP 3 major yolla detoksifiye edilir. Büyük kısmı glukouronid ve sulfatla konjuge edilir. Bir kısmı ise CYP450 CYP2E1 ile detoksifikasyona uğrar. Bu yol NAPQI denen reaktif metabolitin oluşmasına neden olur. NAPQI glutatyonla detoksifiye edilir ve APAP-SG konjugatına dönüşür. (79) GSH ın azaldığı durumlarda bu reaktif metabolit, hücreler ve mitokondrideki proteinlerin sistein gruplarına kovalent bağlanır (80). Bu durum, hücrelerdeki proteinlerde konformasyonel ve görevsel bazı değişikliklere, reaktif oksijen ve nitrojen bileşiklerinin artışına (RNS, ROS) lipoperoksidasyon artışına, membran permabilitesinde artışa ve zar üzerinde transizyon pore açılmasına neden olur. Bu değişiklikler hücre ölümünde anahtar nedenlerdir. Ama toksik mekanizma halen tam olarak bilinmemektedir (81,82). Glutatyonun APAP toksisitesinde hücre bütünlüğü korumak ve hücre içi savunma hattına katkı sağlamak için önemli bir serbest radikal

süpürücü yeteneğe sahip olduğu kabul edilmektedir. Hücre içi GSH'deki azalma tek başına hücre ölümüne neden olmayabilir, ancak GSH'nin tükenmesinin sitotoksositeyi tetiklediği gösterilmiştir. GSH azalmasının reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir. APAP kaynaklı hepatotoksistede, NAPQI adlı reaktif metabolitleri detoksifiye eden GSH'nin tükenmesinin, karaciğer hasarının başlamasında rolü olduğu düşünülmektedir (103,104). Asetaminofen ile oluşturulan toksik hepatitte kan GSH düzeyini inceleyen çalışmalar mevcuttur (4). Yaprak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kan GSH düzeyinin toksik hepatit oluşturulan grupta azaldığı, L-Karnitin tedavisinin kan GSH düzeyinde artış sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmada fareler 2 gruba ayrılmış, bir grupta APAP toksisitesi geliştirilmeden 5 gün önce İntraperitoneal L-Karnitin başlanmıştır. L-Karnitin verilen gruptaki farelerde 24. saatteki GSH'nin, APAP toksisitesi geliştirilen ve tedavi uygulanmayan gruba göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda kan GSH düzeyleri sadece APAP grubunda değil diğer tüm gruplarda progressif bir şekilde düşmekle birlikte, tedavide Resveratrol verdiğimiz gruplarda APAP ve APAP+NAC gruplarına göre daha yüksek düzeyde idi. Bu sonucu resveratrolün karaciğeri koruyucu etkisine bağlayabiliriz. Ancak çalışmamızda deney sonunda GSH düzeyinde hiçbir grupta 0. Saatteki değerine göre yükselme tespit etmedik. Bunun deneyimizdeki takip süresini 24 saatle sınırlandırmamıza ve resveratrol tedavisini toksisite öncesi vermememize bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Günümüzde APAP intoksikasyonlarının tedavisinde NAC kullanılmaktadır. APAP hem akut hem de kronik toksisitesinde kullanılacak farklı alternatiflerin olup olmadığını araştırmak için yapılan birçok çalışmada NAC farklı ilaçlarla karşılaştırılmıştır. Chen ve ark.'nın (99) ratlarda APAP'a bağlı karaciğer hasarında kuvvetli bir antioksidan olan magnololun hepatoprotektif etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, APAP 500 mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada APAP verildikten 0.5 saat sonra, 0.01, 0.1 ve 1 mcg/kg magnolol tedavisi verilen deneklerde karaciğer üzerine hepatoprotektif etkisi histopatolojik olarak gösterilmiştir. Bémeur ve ark.'ı (100) tarafından yapılan bir çalışmada, farelerde APAP'a bağlı olmayan akut karaciğer yetmezliğinde NAC'ın serebral komplikasyonları azaltmadaki antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, farelere intraperitoneal azoksümetan verilerek karaciğer hasarı meydana getirilmiştir. Farelerde hepatik yetmezliğe bağlı karaciğer yetmezliği

geliştikten sonra, beyin dokuları incelenmiş, glutasyon düzeyi, transaminazlar ve proinflamatuvar sitokinler değerlendirilmiştir. Çalışmada tedavi edici olarak NAC'ın 1.2 gr/kg dozda intraperitoneal olarak kullanıldığı grupta, NAC'ın hepatik hasarın göstergesi olan mikroveziküler yağlanmayı ve hemorajik konjesyonu düzelttiği, serum aminotransferaz düzeylerini düşürdüğü ve hepatik infiltrasyonun düzelttiği, transaminazlar, sitokinler ve GSH üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda NAC'ı 150 mg/kg dozunda intramuskuler olarak uyguladık. Bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu bir şekilde NAC tedavisi verilen grupta doku düzeyinde ve biyokimyasal belirteçlerde, yani GSH, transaminazlar ve kan APAP düzeylerinde olumlu yönde etkileri olduğu görüldü.

NAC, yapılan çeşitli hepatotoksisite modellerinde tedavi edici etkilerini değerlendirmek amacı ile değişik dozlarda kullanılmıştır. Şener ve ark. tarafından yapılan çalışmada NAC 150 mg/kg dozunda, zehirlenmeden 30 dk önce profilaktik olarak tek doz intraperitoneal olarak verilmiş ve parasetamol toksikasyonuna bağlı olarak, artan AST ve ALT değerlerinin, NAC tedavisi ile gerilediği tespit edilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da NAC tedavisi verilen grupta kan transaminaz düzeyleri ve GSH düzeylerinde olumlu değişiklikler tespit edilmiştir. Ancak bu değişiklikler Resveratrol ve Resveratrol+NAC tedavisi verilen gruplarda da gözlenmiştir. Şener ve ark. tarafından yapılan çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda NAC toksisite geliştikten 1 saat sonra verilmiştir.

NAC tedavisi APAP intoksikasyonunda tedavisi ve etkinliği ayrıntılı olarak çalışılmış ve antidot etkinliği gösterilmiş olsa da genel kabuller ile çelişen çalışmalar da bulunmaktadır. Bunlarda ilki APAP toksisitesi olan ve ilk 8 saat içinde NAC tedavisi başlanan, 21 saatlik NAC protokolu tamamlanan bir çalışmadır. Bu çalışmada tedaviye rağmen 77 hastada hepatotoksisite gelişme riski %5.2 olarak bulunmuştur. NAC tedavisine rağmen bazı hasta gruplarında yüksek hepatotoksisite oranı bulunmuştur ve bu hasta gruplarında NAC tedavisinin suboptimal olduğu sonucuna varılmıştır. Tran ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada APAP toksisitesi oluşturulan ratlarda, antikonvülzan ilaç inhibitörü stripentol (200 mg/kg) tedavisi, NAC (100 mg/kg) tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada stripentol, NAC ve Stripentol+NAC verilen gruplarda mikroskobik hepatik nekroz anlamlı düşük bulunmuştur. Ayrıca stripentol tedavisi verilen grubun APAP-merkaptoprünat,

APAP-GSH, APAP-sistein ve idrar APAP-merkaptoprünat düzeyinin diğer gruplardan anlamlı düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, stripentol tedavisinin APAP toksisitesinde, NAC tedavisine üstün bir tedavi alternatifi olduğu belirtilmiştir (86).

APAP toksisitesinin biyokimyasal testlerle tespit edilmesinde, çok sayıda çalışmada, farklı parametreler kullanılmıştır. Bhadauria ve ark. (101) ratlarda APAP'a bağlı akut karaciğer hasarında emodin doza bağlı hepatoprotektif etkisini göstermek için yaptıkları çalışmada, ratlara oral 2 gr/kg APAP verildikten 24 saat sonra serum AST, ALT, LDH, ALP, total bilirubin ve protein düzeylerine bakmışlardır. Çalışmada 24. saat sonunda serum transaminazları, LDH, ALP ve bilirubin seviyelerinin yükseldiği bulunmuştur. Bu çalışmada APAP toksisitesi geliştikten sonra değişik dozlarda verilen emodin (30 ve 40 mg/kg), 50 mg/kg oral verilen silymarin ile benzer bir şekilde toksik etkileri geriye çevirdiğini bildirmişlerdir. Chen (99) ve ark.'nın ratlarda 500 mg/kg IP APAP vererek yaptıkları çalışmada da, APAP verildikten 8 ve 24 saat sonra biyokimyasal parametrelerden serum AST, ALT ve LDH düzeylerine bakılmıştır. Çalışmada 24. saat sonundaki AST, ALT ve LDH düzeyleri, 8. Saat AST, ALT ve LDH düzeylerinden daha yüksek bulunmuştur. Jafri (102) ve ark.'ı tarafından ratlara 3 g/kg oral APAP verilerek yapılan çalışmada, APAP verildikten 24 saat sonra serum AST, ALT ve ALP değerlerine bakmışlardır. Bu çalışmada, bakılan biyokimyasal parametreler bazal değerlerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Biz ise çalışmamızda APAP kan pik düzeyine oral alındıktan 1. saat sonra ulaştığı için, 1. saatte 12. saatte ve 24. Saatte baktık. Ve yine ALT AST ve GSH düzeylerine de, APAP verdikten sonra (0.saat) 1. saate,12. saatte ve 24. saatte baktık.

Günümüzde kullanılan NAC'a alternatif diğer çağdaş tedavi yöntemlerini araştıran çalışmaların hemen hepsi hayvan çalışmaları sonrası edinilen bilgilere dayanmaktadır. APAP toksisitesi tedavisi ile ilgili yeni ilaçları veya tedavi yöntemlerini araştıran klinik çalışma sayısı kısıtlıdır.

Hüseyin ve ark. APAP ile toksisite oluşturulmuş 36 adet Wistar albino rat üzerinde, karvakrol ile NAC'ı hepatoprotektif açıdan karşılaştırdıkları çalışmada ratlarda APAP'a bağlı hepatotoksistide, karvakrolün yeterli koruyucu etki

yapmadığını ve karvakrol ile NAC'ın hepatosit hasarını önlemede birbirine üstünlüğünün olmadığını bulmuşlardır (87).

İlker ve ark. ratlarda APAP'a bağlı karaciğer toksisitesinde, thymoquinone'in etkisini araştırmışlar. Ve antioksidan sistemler üzerinden etki ederek tedavide faydalı olduğunu tespit etmişlerdir (88).

Athina ve ark, tavşanlarda oluşturdukları APAP toksisitesinde silibin, simetidin ve NAC'ın tedavi edici etkilerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada APAP 2gr/kg dozunda oral yolla verilmiştir. Tedavide NAC 150 mg/kg dozunda İM uygulanmıştır. Tavşanlar çalışmanın 24. saatinde sakrifiye edilmiş ve doku örnekleri alınmıştır. Bizim çalışmamızda da tedavi saatleri ve dozları ile, kan ve doku örneklerinin alınma süreleri, bu çalışmadaki süre baz alınarak belirlendi (89).

Manda ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, APAP oral yolla verilerek ratlarda zehirlenme oluşturulmuş ve güçlü bir antioksidan olan  $\beta$ -Karotenin tedavi edici etkisi araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada, bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, AST ve ALT değerlerinin, zehirlenme grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde artmış olduğu saptanmıştır (91).

Ahmed ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise parasetamol ratlara oral yolla uygulanarak toksisite oluşturulmuş ve Ambrosia Maritima isimli bir maddenin koruyucu etkileri araştırılmıştır. Yapılan ölçümlerde AST ve ALT düzeyleri zehirlenme grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (92).

Gang li ve ark. APAP verilerek karaciğer hasarı oluşturulan ratlarda curcuminin etkisini araştırmışlardır. Curcuminin APAP ile oluşturulan karaciğer hasarı ve diğer nedenlere bağlı gelişen karaciğer hasarında, anlamlı bir tedavi edici etkisi olduğunu bulmuşlardır (93). Benzer şekilde Kanjana ve ark. da yaptıkları deneysel bir çalışmada, curcumin kullanmışlar ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Curcuminin APAP'a bağlı karaciğer hasarında inflamasyonu ve GSH tüketimini azalttığını bulmuşlardır.

Yine Nelson ve ark. APAP toksisitesi geliştirerek yaptıkları deneysel bir çalışmada, tedavide hepatoprotektif etkisi gösterilmiş olan Diphenyl diselenide adlı organoselenyum içerikli bir madde kullanmışlardır. Bu çalışmada tedavide kullanılan Diphenyl diselenide'in hepatoprotektif etkisi NAC ile karşılaştırılmıştır. APAP verilen grupta oksidatif stres belirteçlerinde kayda değer bir artış görülmüş. APAP'ın mitokondrial ATPaz aktivitesinde kayba, mitokondrial membran potansiyerinde azalmaya ve mitokondrial oksijen tüketiminde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda Diphenyl diselenide'in hepatotoksisiteyi önlediği, ve hepatoprotektif etkisinin NAC ile benzer düzeyde olduğunu bulunmuştur (94).

Mariel ve ark. APAP toksisitesi oluşturulmuş farelerde, bir ACE inhibitörü olan Enalaprilin hepatoprotektif etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada serum ALT, AST, karaciğer katalaz aktivitesi, GSH düzeyi ve miyeloperoksidaz aktivitesi kullanılmıştır. Bu çalışmada karaciğerde histolojik değişiklikleri göstermek için bizim çalışmamızda olduğu gibi kaspaz-3 yöntemini kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda, enalaprilin APAP toksisitesinde profilaktik ve terapötik olarak kullanılmasının, karaciğerde makroskopik ve histolojik değişikliklerde belirgin azalmaya neden olduğu bulunmuştur (96). Bu çalışmada resveratrol kullanılmamakla birlikte, bizim çalışmamızda bulduğumuz gibi doku düzeyinde etkileri benzerdir. Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak NAC tedavisi verilen bir grup yoktur ve NAC tedavisi ile karşılaştırma yapılmamıştır.

Sang-Won Hong ve ark., su yosunlarından elde edilen sulfat polisakkarid yapısında olan fucoidan adlı doğal bileşeni APAP toksisitesi oluşturulmuş farelerde tedavi amacı ile kullanmışlardır. Fucoidan tedavisinin bad, bcl-2 ve kaspaz-3 yöntemi ile yapılan incelemede hepatik apoptozis azaldığını saptamışlardır. Fucoidan'ın GSH düzeyinde artışa neden olduğu, CYP2E1 in ekspresyonunun azaltarak NAPQI in azalmasını sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada inflamatuvar mediatörleri (TNF- $\alpha$ , IL-1 ve NOs gibi) azalttığını saptamışlar. Fucoidan'ın antioksidan etkileri ile ve mitokondrial disfonksiyonu önleyerek APAP'ile induklene karaciğer hasarında hepatoprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir (97).

Irmak ve ark., bir TNF- $\alpha$  blokleri olan infliksimabı farelerde APAP toksisitesi modelinde tedavide kullanmışlardır. Bu araştırmada inflamatuvar mediatorlerden biri olan TNF-  $\alpha$  nın, antidotun kullanılması ile APAP toksisitesinde hepatoprotektif olarak etkin rol oynadığını saptamışlardır (98).

Knight ve ark.'nın ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ratlarda APAP toksisitesi oluşturulmuş, ALT enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre yüksek düzeyde artış gösterdiği bulunmuştur (106). Yousef ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada, retlere oral 650 mg/kg dozunda 15 gün süre ile APAP vererek kronik toksisite oluşturmuşlardır. APAP toksisitesi sonrası, plazma AST, ALT, ALP ve LDH enzim aktivitelerinde yükselme tespit etmişlerdir (107).

Muthulingam ve ark. 3 g/kg APAP verdikleri sıçanlara 250 ve 500 mg/kg *Indigofera tinctoria* (IT) uygulamışlar ve kontrol grubuyla kıyaslandığında APAP grubundaki deneklerin vücut ağırlıkları azalırken, karaciğer ağırlıklarının arttığını görmüşlerdir. APAP+250 mg/kg IT ve APAP+500 mg/kg IT gruplarındaki deneklerde ise vücut ağırlıkları artarken, karaciğer ağırlıkları azalmıştır. Çalışmada dokuda histolojik değişiklikler incelendiğinde, APAP grubundaki deneklerde vakuolizasyon, nekroz, sinüzoidal dilatasyon ve hidropik dejenerasyonun sonucu hücre sınırlarının kaybolduğu gözlenirken; 250 ve 500 mg/kg IT uygulanan gruplardaki deneklerde santral venin çevresinde çok daha az oranda vakuolizasyon ve nekroz gözlenmiştir. Sadece 500 mg/kg IT uygulanan grupta ise karaciğer histolojik yapısının kontrol grubuna benzer şekilde olduğu görülmüştür (108).

Garba ve ark. 500 mg/kg APAP vererek toksisite geliştirilen ratlara, hepatoprotektif olarak oral yolla uyguladıkları 300 mg/kg *Kohautia grandiflora* (KG) ekstraktının etkisini inceledikleri çalışmalarında, KG uygulanan gruplardaki hayvanların ağırlığında bir değişim gözlenmezken, APAP+KG grubundaki deneklerde kilo kaybı görülmüştür. KG'nin karaciğer koruyucu etkisinin, APAP toksisitesinde mikrozomal enzimlere bağlı ortaya çıkan serbest radikalleri süpürücü özelliğinden kaynaklandığını bildirmişlerdir (109).

Waters ve ark. APAP toksisitesinde potansiyel koruyucu olarak rol oynayan bir aminoasit olan Taurin ile yaptıkları çalışmalarında, 800 mg/kg APAP

verilen sıçanlarda ALT, AST seviyelerinde artışın yanı sıra DNA fragmantasyonu ve nekroz tespit etmişlerdir. Taurin APAP'tan 12 saat önce, APAP'la birlikte, APAP'tan 1 ve 2 saat sonra uyguladıklarında ise histolojik hasarın önemli derecede azaldığını, ALT AST değerlerinin de kontrol grubuna yakın hale geldiğini belirlemişler ve Taurin'in APAP hepatotoksitesinde profilaktik ve terapötik etkisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Marotta ve Waters'ın yaptıkları çalışmalarda APAP uygulaması ile oluşan apoptozis, artan DNA fragmantasyonunun yanı sıra nükleus büzüşmesi ile karakterizedir. Apoptozisin oluşum basamaklarında endoplazmik retikulumdan salınan Ca<sup>2+</sup>'un mitokondriyodaki düzeyinin arttığı ve bunun da mitokondriyal apoptotik yolu tetiklediği ileri sürülmektedir (110,111).

Bizim çalışmamızda hepatoprotektif olarak kullandığımız resveratrolu, Wojnarova ve ark. da kullanmıştır. Resveratrol doğal bir SIRT1 aktivatörüdür. SIRT1(silent information regülatör T1 proteini) hücre siklusu, apoptozis ve inflamasyonda görevleri düzenleyen önemli bir moleküldür. Bu çalışmada, sıçanlarda meydana getirilen APAP toksitesinde hepatoprotektif olarak kullandıkları Resveratrolu, yapay bir SIRT1 aktivatörü olan CAY10591 (sentetik selektif sitrulin 1 aktivatörü) ile karşılaştırmışlardır. Resveratrol ve CAY asetaminofen aracılı hepatotoksitesiteyi azalttığı hem in vivo hem in vitro olarak tespit edilmiştir. Ayrıca her iki tedavi ile de, APAP ile azaltılmış olan SIRT1 aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir (95). Bizim çalışmamızda da APAP toksitesinde Resveratrol tedavisinin hücresel düzeyde koruyucu etkileri görülmüştür.

Patojenik durumlar ve çevresel strese karşı bitkiler tarafından üretilen bir fitoaleksindir (105). Çeşitli çalışmalar da resveratrolun hepatoprotektif etkinliğini olduğunu göstermiştir (68,83,84,85). Resveratrol serbest radikaller ve inflamatuvar sitokinler nedeniyle olan karaciğer hasarına karşı koruyucu etkisini antioksidan enzimler ve GSH düzeyini arttırarak göstermektedir. Resveratrol sinyal transduksiyon yolağında değişiklikler yaparak da hepatoprotektif etkide bulunmaktadır.

Resveratrolun karaciğer hastalıkları üzerine koruyucu etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Etanolla induklenen karaciğer hasarı, karbonditrokloridle induklenen karaciğer hasarı, aterojenik diyetle olan karaciğer



hasarıyla, çeşitli kimyasallarla olan karaciğer hasarıyla ve asetaminofenle induklenen karaciğer hasarıyla ilgili koruyucu etkisi gösteren çalışmalar mevcut.

Şener ve ark.'nın APAP toksisitesi geliştirilen farelerde, 30 mg/kg resveratrol kullanarak yaptıkları çalışmada, anti oksidan mekanizmalarla serbest radikalleri tüketerek asetaminofenle induklenen karaciğer hasarında hepatoprotektif etkide bulunduğunu saptamışlardır. Resveratrolun ALT, AST, MDA ve TNF- $\alpha$  düzeylerini düşürdüğü, ve GSH'ı artırdığını tespit etmişler. Resveratrolun nötrofil infiltrasyonunu azaltarak inflamasyonu azalttığını saptamışlardır (63). Bu çalışmada olduğu gibi, bizim çalışmamızda da hem biyokimyasal düzeyde, hem de histopatolojik olarak resveratrolün olumlu yönde etkileri olduğu bulunmuştur.

Masubuchi ve arkadaşları farelerde 75 mg/kg resveratrol kullanarak yaptıkları çalışmada ise ALT, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyini azalttığı böylece hepatoprotektif etki gösterdiğini tespit etmişlerdir (62). Fakat bu çalışmaların hiçbirinde Resveratrolu NAC tedavisi ile karşılaştırmamışlardır.

Bizim bu çalışmada, oral yolla verilen 100 mg/kg resveratrol ile 150 mg/kg İM NAC'ı asetaminofen toksisitesi oluşturulmuş tavşanlardaki hepatoprotektif etkilerini araştırdık. Tedavi gruplarının ALT, AST, GSH ve APAP düzeyini karşılaştırdık.

GSH düzeyleri arasında GSH 0.saat ve 12.saat düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(p= ,027, p= ,010) APAP+NAC grubu APAP+RES grubuna göre 12.saat GSH'dan daha düşük bulundu. GSH düzeyleri 4 grupta da deneyin sonunda başlangıçtaki değerlerine göre anlamlı olarak düşük tespit edildi. Oysa hipotezimize göre APAP+NAC, APAP+NAC+RES ve APAP+RES grubunda GSH düzeylerinde belirgin düşmeden çok yükselme ya da başlangıçtaki düzeyine yakın değer beklemekteydik.

ALT düzeyleri APAP+RES ve APAP+NAC grubunda deneyin başındaki ortalama değerler ile deneyin sonundaki ortalama değerler birbirine yakın saptandı.APAP grubunda ALT 12.saat düzeyi çok yükselmektedir.24.saat düzeyi ise başlangıçtaki düzeyi yaklaşmıştır.Bunda APAP grubundaki 1 numaralı deneğin deneyin 13.saatinde exitus olmasının rolü olabilir.APAP+NAC+RES grubunda ise

ALT düzeyi çok belirgin olmamakla birlikte 0.,1.,12.,24. saatlerde artış göstermektedir.

AST düzeyleri de APAP grubunda benzer şekilde 12.saat düzeyi çok yükselmektedir. 24.saat düzeyi ise başlangıçtaki düzeyi yaklaşmıştır.Bunda APAP grubundaki 1 numaralı deneğin deneyin 13.saatinde exitus olmasının rolü olabilir. APAP+NAC grubunda AST düzeyleri istatistiki olarak anlamlı olmamakla birlikte deneyin sonuna doğru düzeyi azalmaktadır. APAP+RES ve APAP+NAC+RES grubunda deneyin başındaki ortalama değerler ile deneyin sonundaki ortalama değerler birbirine yakın saptandı.

APAP düzeyleri ise 4 grupta da deneyin sonuna doğru gitgide sayısal olarak belirgin azaldı. Bu durum beklediğimiz bir durumdu.

Apoptozis açısından gruplar arası çapraz karşılaştırma yapıldığında kontrol grubu ile APAP grubu arasında istatistiki anlamlı farklılık tespit edildi ( $P=,007$ ). HSCORE'u gruplar arasında en düşük oran kontrol grubunda en yüksek oran APAP grubunda elde edildi ( $p=,012$ ). Diğer gruplar arası fark tespit edilmedi.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar: çalışmada resveratrol tedavisinin toksisite öncesi verilmemesi, takip süresinin 24 saatle sınırlanmış olması, kan örneklerinin 4. Ve 8. Saatlerde de alınmamış olması başlıca kısıtlılıklardır. Ayrıca çalışmada kullanılan hayvanlardan elde edilen sonuçlar insanlar için genellenemez.

## 6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneysel APAP toksisitesi tedavisinde kullanılan resveratrolün kan düzeyinde iyileştirici etkisi NAC ile benzerdir. Buna karşılık karaciğer dokusu üzerindeki hepatoprotektif ve iyileştirici etkisi NAC tedavisinden daha üstündür.

Çalışmamız bundan sonra bu konuda deneysel olarak yapılacak diğer çalışmalar için referans olma niteliğindedir. Takip süresi daha uzun ve kan örneklemeleri daha sık olacak şekilde planlanan farklı deneysel modellerle farklı sonuçlar elde edilebilir.

Ayrıca çalışmamız bu konuda yapılacak klinik çalışmalar içinde önemli sonuçlar içermektedir. Sonuçlarımızın büyük hasta grupları ile yapılacak klinik çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Bonkovsky HL, Kane RE, Jones DP, Galinsky RE, Banner B. Acute hepatic and renal toxicity from low doses of acetaminophen in the absence of alcohol abuse or malnutrition: evidence for increased susceptibility to drug toxicity due to cardiopulmonary and renal insufficiency. *Hepatology* 1994; 19: 1141-8.
2. Bessems, J.G., and Vermeulen. N.P., 2001, Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity:molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches, 31 (1), 55-138 p.
3. Bromer MQ, Black M. Acetaminophen hepatotoxicity, *Clinics in Liver Disease*: 7, 351-367,2003.
4. Yapar K, Kart A, Karapehlivan M, Atakişi O, Tunca R, Erginsoy S,Citil M. Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*:59 (2) :121-128,2007.
5. Vaquero J, Belanger M, James L, Herrero R, Desjardins P, Cote J, Blei A, Butterworth R. Mild hypothermia attenuates liver injury and improves survival in mice with acetaminophen toxicity, *Gastroenterology*:132 ,372-383,2007.
6. Litovitz TL,klein-Schwartz W,White S,et al:2000 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J emergency Med* 19:337,2000.
7. Goksel S, Ahmet O, Sehirli G, Protective effects of melatonin, vitamin E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice: a comparative study. *Journal Pineal Research*. 2003; 35: 61–68.
8. Mattia C, Coluzzi F. *Minerva Anestesiologica* 2009; 75: 644-53.
9. Kondala R. A, John J. M, Leonard A. H, N-Acetylcysteine a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency.*Current Opinion in Pharmacology*. 2007; 7: 355–359.

10. Kanter M. Z, Comparison of oral and I.V. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. American Society of Health-System Pharmacists. 2006; 63: 1821-1826.
11. De La Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications biochem Soc Trans. 2007; 35: 1156-1160.
12. Dernek S., İkizler M., Erkasap N, Ergun B, Koken T, Yılmaz K, Sevin B, Kaygısız Z, Kural T. Cardioprotection with resveratrol pretreatment: improved beneficial effects over Standard treatment in rat hearts after global ischemia. Scand Cardiovasc J. 2004; 84: 245-254.
13. Robb EL, Page MM, Wiens BE, Stuart JA. Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: Specific and progressive induction of MnSOD. Biochem Biophys Res Commun. 2008; 353(4): 39-43.
14. Kuo D, Mitchell R, McGill Yuchao X, Mary LB, Hartmut J. Resveratrol prevents protein nitration and release of endonucleases from mitochondria during acetaminophen hepatotoxicity Food and Chemical Toxicology 81 (2015) 62-70
15. Susan E. F, Emergency Medicine, Toxicity Acetaminophen, emedicine medical reference. 2009 <http://www.emedicine.com//>.
16. Paracetamol From Wikipedia, the free encyclopedia 2009 <http://en.wikipedia.org//>.
17. Brodie BB, Alexrod J. The fate of acetanilide in man. J Pharmacol Exp Ther 1948; 94: 29-39.
18. Brandon G. <http://www.pharmweb.net/pwmirror/pwy/paracetamol/pharmwebpicm.html>.  
*Norfolk, UK: Paracetamol Information Centre (26/ 09/ 2008).*

19. Saccomano S, DeLuca D. A, Too Toxic. Men in Nursing 2007; pp. 42-48  
/www.meninnursingjournal.com.
20. Insel P. A, Analgesic-Antipyretics and Antiinflammatory Agents: Drugs Employed In The Treatment Of Rheumatoid Arthritis and Gout (8. ed) In: Goodman-Gilman A. Rall T. W. Nies A. S. Taylor P. eds. Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 1990; 26: 656-659.
21. Kayaalp S. O, Melli M, Non-Steroidal Antiinflamatuvar ilaçlar. Kayaalp S. O. ed. Tibbi Farmakoloji 2000 9. baskı 2. cilt S: 1039-1042.
22. Dokmeci İ. Farmakoloji Temel Kavramlar. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 2000; 153– 159,406.
23. Lauterburg BH, Corcoran GB, Mitchell JR. Mechanism of Action of N-Acetylcysteine in the Protection Against the Hepatotoxicity of Acetaminophen in Rats In Vivo. JournalClin. İnvest. 1983; 71: 980–991
24. Kayaalp O.S. Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji 11. Baskı 2.Cilt 849-850 *Hacettepe-Taş* 2005.
25. Alfio B, Anna F, Alessandra O, Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. CNS Drug Reviews. 2006; 12: 250–275.
26. Germaine L D, Tucker J. R, Toxicity Acetaminophen 2008  
<http://emedicine.medscape.com/article/>.
27. Dokmeci İ. Toksikoloji. Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi, 4.Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2005; 975–420–432–2.s. 2–14;37–41;50–74;170–172;317–318.
28. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Mudurluğu. Birinci Basamağa Yonelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri. Saha Uygulaması Çalışması 2006; 1–22; 69–73.

29. Chun L. J, Tong M. J, Busuttill R. W, Acetaminophen Hepatotoxicity and Acute Liver Failure. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43: 342–349.
30. Dworkin PD. *NMS Pediatri*. 3. Baskı Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2000; 53
31. Hinson JA. Reactive metabolites of Phenacetin and Acetaminophen. *Environmental Health Perspectives*. University of Melbourne. Australia 1983; 49: 71- 79.
32. Ranganathan S. Sri,Sathiadas MG, Sumanasena S, Fernandopulle M, Lamabadusuriya SP, Fernandopulle BMR. Fulminant hepatic failure and paracetamol overuse with therapeutic intent in febrile children. *The Indian Journal of Pediatrics* 2006; 73, 10: 871–875.
33. Hendrickson R. G, Acetaminophen (8. ed.) In: Flomenbaum, N. E. Goldfrank, L. R. Hoffman, R. S. eds. *Toxicological Emergency* 2006 Chapter 34 pp. 656-659 McGraw-Hill.
34. Heard, K.J., 2008, Acetylcysteine for acetaminophen poisoning, *N Engl J Med*, 359 (3), 285-92 p.
35. Gelotte, C.K., Auiler, J.F., Lynch, J.M., Temple, A.R., Slattery, J.T., 2007, Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults, *Clin Pharmacol Ther*, 81 (6), 840-8 p.
36. Benson, G.D., Koff, R.S., Tolman, K.G., 2005, The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease, *Am J Ther*, 12 (2), 133-41 p.
37. Bartlett, D., 2004, Acetaminophen toxicity, *J Emerg Nurs*, 30 (3), 281-3 p. PMID:15192687

38. Duthie, S.J., 2007, Berry phytochemicals, genomic stability and cancer: evidence for chemoprotection at several stages in the carcinogenic process, *Mol Nutr Food Res*, 51 (6), 665-74 p.
39. Grypioti AD, Kostopanagiotou G, Mykoniatis M. Platelet-activating factor inactivator (rPAF-AH) enhances liver recovery after paracetamol intoxication. *Dig Dis Sci* 2007;52:2580-90.
40. Potter DW, Hinson JA. Mechanisms of Acetaminophen Oxidation to N-Acetyl-P-benzoquinone Imine by Horseradish Peroxidase and Cytochrome P-450. *The Journal of Biological Chemistry* 1987; 262:966-973.
41. Christophersen AB, Levin D, Hoegberg LC, Angelo HR, Kampmann JP. Activated charcoal alone or after gastric lavage: a simulated large paracetamol intoxication. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 312-317.
42. Lynch RM, Robertson R. Activated charcoal: the untold story. *Accident and Emergency Nursing* 2003; 11: 63-67
43. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 2010;(196):369-405.
44. Horton AA, Fairhurst S. Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1987; 18(1): 27-79.
45. Geeta G. G, Chirag R, Parikh F, Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental. *Critical Care* 2002; 20: 155-159, <http://ccforum.com/content>.
46. Lowell G. Acetaminophen toxicity and treatment 2005 <http://pediatrics.uchicago.edu/>.
47. Mazer M, Perrone J, Acetaminophen-Induced Nephrotoxicity: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Journal Of Medical Toxicology*. 2008; 4: 2-5.



48. Larson A. M., Polson J., Fontana R. J. et. al. Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure. *Hepatology*. 2005; 54: 78-96.  
<http://www.interscience.wiley.com>.
49. Oliver L. Acetaminophen (6. ed) In: Judith E. Tintinalli, Gabor D. Kelen, J. Stapczynski S. eds *Emergency Medicine : a comprehensive study guide*. 2004; Chapter 171 pp. 1088-1094 McGraw-Hill.
50. Johnson J. M. Over-the-Counter Overdoses A Review of Ibuprofen, Acetaminophen, and Aspirin Toxicity in Adults. *Advanced Emergency Nursing Journal*. 2008; 30: 369–378.
51. Jaeschke H, Knight T, Bajt M. The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicology letters* 2003;144:279-8.
52. Ramachandran A, Lebofsky M, Baines CP, Lemasters JJ, Jaeschke H. Cyclophilin D deficiency protects against acetaminophen induced oxidant stress and liver injury. *Free Radical Research*, 2010;1-9
53. Saito C, Zwingman C, Jaeschke H. Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-Acetylcysteine. *Hepatology* 2010; 51: 246-54.
54. Kim JS, He L, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 304: 463-70.
55. Bajt M, Farhood A, Lemasters JJ, Jaeschke H. Mitochondrial bax translocation accelerates DNA fragmentation and cell necrosis in murine model of acetaminophen hepatotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 8-14.

56. Marzullo L. An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2005; 17: 239-245.
57. Acetylcysteine for Acetaminophen Overdose <http://uuhsc.utah.edu/poison/> 2005; 7: 1-5.
58. Barton S. Acetylcysteine For Acetaminophen Overdose. Utah Poison Control Center, Utox Update 2005; 7: 1 <http://uuhsc.utah.edu/poison/>.
59. Tan H. H, Chang C. Y, Martin P, Acetaminophen Hepatotoxicity: Current Management. *Mount Sinai Journal Of Medicine* 2009; 76: 75–83.
60. Robert L, Carither J, Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2000; 6: 122-135.
61. Rivera, H., Shibayama, M., Tsutsumi, V., Perez-Alvarez, V., Muriel, P., 2008. Resveratrol and trimethylated resveratrol protect from liver damage induced by CCl<sub>4</sub> in the rat. *J. Appl. Toxicol.* 28, 147–155.
62. Masubuchi, Y., Suda, C., Horie, T., 2005. Involvement of mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced liver injury in mice. *J. Hepatol.* 42, 110– 116.
63. Sener, G., Toklu, H.Z., Sehirli, A.O., Velioglu-Ogunc, A., Cetinel, S., Gedik, N., 2006. Protective effects of resveratrol against acetaminophen-induced toxicity in mice. *Hepatol. Res.* 35, 62–68.
64. Min, Y., Liang, X., Ajmo, J.M., Ness, G.C., 2008. Involvement of mammalian sirtuin 1 in the action of ethanol in the liver. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 294, G892–G898.

65. Ajmo, J.M., Liangm, X., Rogers, C.Q., Pennock, B., You, M., 2008. Resveratrol alleviates alcoholic fatty liver in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 295, G833–G842.
66. Hassan-Khabbar, S., Cottart, C.H.,Wendum, D., Vibert, F., Clot, J.P., Savouret, J.F., et al., 2008. Postischemic treatment by trans-resveratrol in rat liver ischemiareperfusion: a possible strategy in liver surgery. *Liver Transpl.* 14, 451–459.
67. Plin, C., Tillement, J.P., Berdeaux, A., Morin, D., 2005. Resveratrol protects against cold ischemia-warm reoxygenation-induced damages to mitochondria and cells in rat liver. *Eur. J. Pharmacol.* 528, 162–168.
68. Bishayee, A., Darvesh, A.S., Politis, T., McGory, R., 2010. Resveratrol and liver disease: from bench to bedside and community. *Liver Int.* 30, 1103–1114.
69. Baur, J.A., Pearson, K.J., Price, N.L., Jamieson, H.A., Lerin, C., Kalra, A., et al., 2006. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444, 337–342.
70. Lagouge, M., Argmann, C., Gerhart-Hines, Z., Meziane, H., Lerin, C., Daussin, F., et al., 2006. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 127, 1109–1122.
71. Saiko P, Szakmary A, Jaeger W, et al. Resveratrol and its analog: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad? *Mutat Res* 2008; 658: 68–94.
72. Mann CD, Neal CP, Garcea G, et al. Phytochemicals as potential chemopreventive and chemotherapeutic agents in hepatocarcinogenesis. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18: 13–25.
73. Muriel P. NF-kB in liver diseases: a target for drug therapy. *J Appl Toxicol* 2008; 29: 91–100

74. Pendurthi UR, Williams JT, Rao LV. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells: a possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 419–26.
75. Wadsworth TL, Koop DR. Effects of the wine polyphenolics quercetin and resveratrol on pro-inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 941–9.
76. McCarty KS Jr, Miller LS, Cox EB, et al. Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:716–21.
77. Rosen's emergency medicine textbook chapter 146 acetaminofen
78. Brune K, Renner B, Tiegls G: Acetaminophen/paracetamol: a history of errors, failors and faile decisions. *Eur J Pain* 19: 953-963, 2015.
79. Kucera O, Rousar T, Stankova P, Hanackova L, Lotkova H, Podhola M, Červinkova Z: Susceptibility of rat non-alcoholic fatty liver to the acute toxic effect of acetaminophen. *J Gastroenterol Hepatol* 27: 323-330, 2012.
80. Jaeschke H, Williams CD, McGill MR, Xie Y, Ramachandran A: Models of drug-induced liver injury for evaluation of phytotherapeutics and other natural products. *Food Chem Toxicol* 55: 279-289, 2013.
81. Kaplowitz N: Acetaminophen hepatotoxicity: what do we know, what don't we know, and what do we do next? *Hepatology* 40: 23-26, 2004.
82. Rousar T, Parik P, Kucera O, Bartos M, Červinkova Z: Glutathione reductase is inhibited by acetaminophen-glutathione conjugate in vitro. *Physiol Res* 59: 225-232, 2010.

83. Wang Z, Jiang Y, Fan X, Tan H, Zeng H, Wang Y, Chen P, Hepatoprotective effect of resveratrol against acetaminophen-induced liver injury is associated with inhibition of CYP-mediated bioactivation and regulation of SIRT-p53 signaling pathways. *Toxicol Lett* 236: 82-89, 2015.
84. Farghalı H, Kutınova Canova N, Lekıç N: Resveratrol and related compounds as antioxidants with an allosteric mechanism of action in epigenetic drug targets. *Physiol Res* 62: 1-13, 2013.
85. Černý D, Kutınova Canova N, Martınek J, Horınek A, K Monıckova E, Zıdek Z, Farghalı H:  
Effects of resveratrol pretreatment on tert-butylhydroperoxide induced hepatocyte toxicity in immobilized perfused hepatocytes: Involvement of inducible nitric oxide synthase and hemoxygenase-1. *Nitric Oxide* 20: 1-8, 2009.
86. Tran A, Tréluyer JM, Rey E, et al. Protective effect of stiripentol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 170: 145-152.
87. Hüseyin C.Turgut,Aydn Erden et al. Assesment of Carvacrol effects on acetaminophen related hepatotoxicity and its comparison with N-acetyl cystein *Anestezi Dergisi* 2014; 22(1): 13-17
88. İlker Öngüç Aycan,Adnan Tüfek et al. Thymoquinone treatment against acetaminophen-indecided hepatotoxicity in rats *International Journal of Surgery* 12 (2014): 213-218
89. Athina zira,Emmanuel Mikros et al. Acute liver acetaminophen toxicity in rabbits and the use of antidotes:a metabonomic approach in serum *Journal of Applied Toxicology* 2009;29:395-402
90. Yurumez Y, Yavuz Y, Birdane Y. O, Buyukokuroglu M. E, Beneficial Effect of N-Acetylcysteine against Organophosphate Toxicity in Mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2007; 30: 490-494.

91. Manda K, Bhatia A. L, Role of  $\beta$ -carotene against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Nutrition Research*. 2003; 23: 1097–1103.
92. Ahmed M. B, Khater M. R, Evaluation of the protective potential of *Ambrosia maritima* extract on acetaminophen-induced liver damage. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001; 75: 169–174.
93. Li G et al . Curcumin and acetaminophen-induced hepatic injury *World Journal of Gastroenterology* 2013 November 14; 19(42): 7440-7446
94. R. Carvalho et. Al New Therapeutic Approach: Diphenyl Diselenide Reduces Mitochondrial Dysfunction in Acetaminophen- Induced Acute Liver Failure *PLOS ONE* December 2013 Volume 8 Issue 12
95. L.Wojnarova,N.Kutinova et al. Sirtuin 1 Modulation in Rat Model of Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity *Physiol.Res.*64(suppl.4): 477-487,2015
96. Mariel R.et al. Effects of Treatment with Enalapril on Hepatotoxicity Induced by Acetaminophen in Mice *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*(2012) 385:933-943
97. Sang-Won Hong et al. Protective Effect of Fucoidan Against Acetaminophen-induced Liver Injury *Archives of Pharmacal Research* Vol 35,no 6,1099-1105 2012
98. Irmak Ferah,Zekai et al. The role of infliximab on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats *Immunopharmacology and Immunotoxicology*,2013;35(3):373-381
99. Chen YH, Lin FY, Liu PL, et al. Antioxidative and hepatoprotective effects of magnolol on acetaminophen-induced liver damage in rats. *Arch Pharm Res* 2009; 32:221-8.

100. Bémeur C, Vaquero J, Desjardins P, Butterworth RF. N-acetylcysteine attenuates cerebral complications of non-acetaminophen-induced acute liver failure in mice: antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. *Metab Brain Dis* 2010; 25:241-9.
101. Bhadauria M. Dose-dependent hepatoprotective effect of emodin against acetaminophen-induced acute damage in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2010; 62:627- 35.
102. Jafri MA, Jalis Subhani M, Javed K, Singh S. Hepatoprotective activity of leaves of *Cassia occidentalis* against paracetamol and ethyl alcohol intoxication in rats. *J Ethnopharmacol* 1999; 66:355-61.
103. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 2010;(196):369-405.
104. Jaeschke H, McGill MR, Williams CD, Ramachandran A. Current issues with acetaminophen hepatotoxicity-A clinically relevant model to test the efficacy of natural products. *Life Sci* 2011;88(17-18):737-45.
105. Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol: Multi Target Agent for age-associated chronic diseases. *Cell Cycle* 2008;7:1020-37
106. Knight, T.R., Fariss, M.W., Farhood, A., Jaeschke, H., 2003, Role of lipid peroxidation as a mechanism of liver injury after acetaminophen overdose in mice, *Toxicol Sci*, 76 (1), 229-36 p.
107. Yousef, M.I., Omar, S.A., El-Guendi, M.I., Abdelmegid, L.A., 2010, Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat, *Food Chem Toxicol*, 48 (11), 3246-61 p.

108. Muthulingam, M., Mohandoss, P., Indra, N., Sethupathy, S., 2010, Antihepatotoxic efficacy of *Indigofera tinctoria* (Linn.) on paracetamol induced liver damage in rats, *Int J Pharm Biomed Res*, 1, 1, 13-18 p.
109. Garba, S.H., Sambo, N. and Bala, U., 2009, The effect of the aqueous extract of *Kohautia grandiflora* on paracetamol induced liver damage in albino rats, *Nigerian Journal of Physiological Sciences* 24, 1, 17 –23 p.
110. Manna, S.K., Mukhopadhyay, A., Van, N.T., 1999, Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kB, c-Jun N-terminal kinase and apoptosis, *J. Immunol* 163, 6800-6809.
111. Waters, E., Wang, J.H., Redmond, H.P., Wu, Q.D., Kay, E., Hayers, D.B., 2001, Role of Taurine in preventing acetaminophen-induced hepatic injury in the rat, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 280, 1274-1279 p.



## 8.ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Dr Hasan Gazi Uyar

### Acil Tıp Anabilim Dalı TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2016

**Giriş ve Amaç:** Asetaminofen (APAP)tüm dünyada yaygın olarak kullanılan antipiretik ve analjezik bir ilaçtır. APAP terapötik dozlarda kullanıldığında efektif ve güvenli bir ilaçtır fakat yüksek dozlarda akut karaciğer hasarı ve karaciğer yetmezliğine neden olmaktadır. Ulaşımı kolay olduğu için suicidal amaçlı çok sık kullanılmaktadır.. Asetaminofen intoksikasyonunda günümüzdeki tedavisinde NAC kullanılmaktadır. Resveratrolun,bazı asetaminofen intoksikasyonu modellerinde NAC'a alternatif olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada amaç, asetaminofen intoksikasyonunda NAC ile resveratrol tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 34 yeni Zelanda tavşanı çalışmamızda kullanıldı.Toplam 5 gruba bölündü.Bu tavşanların 6 sı kontrol grubunda olmak üzere,diğer herbir grup için 8 tavşan kullanıldı.Kontrol grubuna herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmadı.APAP grubunda her bir hayvana 2 gr/kg asetaminofen orogastrik tüp aracılığıyla oral yoldan verildi.APAP+NAC grubunda her bir hayvana 2 gr/kg asetaminofen orogastrik tüp aracılığıyla oral yoldan verildi takibinin 1.saatinde 150 mg/kg NAC i.m(intramuskuler) olarak uygulandı.APAP+RES grubunda her bir hayvana 2 gr/kg asetaminofen orogastrik tüp aracılığıyla oral yoldan verildi takibinin 1.saatinde orogastrik tuple 100 mg/kg resveratrol verildi.APAP+NAC+RES grubunda ise her bir hayvana 2 gr/kg asetaminofen orogastrik tüp aracılığıyla oral yoldan verildi takibinin 1.saatinde orogastrik tuple 100 mg/kg resveratrol verildi ve150 mg/kg NAC i.m(intramuskuler) olarak uygulandı. ALT,AST,total GSH ve kan asetaminofen

düzeyleri çalışıldı. Her bir hayvan 24.saatte sakrifiye edildi.Karaciğer dokusu histopatolojik inceleme için kullanıldı.

**Bulgular:** Sonuçlarımıza göre GSH 0.saat ve 12.saat düzeyleri sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p: ,027, p: ,010) 12.saat GSH düzeyi APAP+NAC grubunda APAP+RES grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( p: ,007) Histopatolojik çalışmada ,apoptozis için kullandığımız HSCORE düzeyi kontrol grubunda APAP grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük tespit edildi. ( p: ,007) Bu sonuç asetaminofen toksisitesi karaciğer hücrelerinde apoptozisi tetiklediğini gösteriyor.

**Sonuç:** Resveratrol asetaminofen toksisitesi tedavisinde yeni bir seçenek bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar da resveratrolun asetaminofen toksisitesinde NAC'a alternatif olabileceğini düşündürüyor. İleri çalışmalara ihtiyaç var.

**Anahtar Sözcükler:** Resveratrol,Asetaminofen ,NAC,Toksosite

## 9. ABSTRACT

**Aim and Introduction:** Acetaminophen (APAP) is widely used in antipyretic and analgesic drug all over the world. APAP drug when used in therapeutic doses is effective and safe but high doses cause acute liver damage and liver failure. Easy to reach acetaminophen is commonly used agents suicidal purposes. The treatment of acetaminophen intoxication is NAC. Resveratrol has been shown to be an alternative to NAC in some acetaminophen intoxication model. The aim of this study is comparison of the treatment of resveratrol therapy with N-acetylcysteine(NAC) at acetaminophen toxicity.

**Material and Method:**Thirty-four New Zealand rabbits were used for the study.(five groups,6 rabbits for control group 8 rabbits for other each groups.)Animals in the control group were given any medication.In the APAP group each animals were given one times 2 gr/kg acetaminophen by orogastric tubes orally.APAP+NAC group each animals were given one times 2 gr/kg acetaminophen orally by orogastric tubes then 1 hour later 150 mg/kg NAC i.m single dose enjected. In APAP+RES group each animals were given one times 2 gr/kg acetaminophen orally by orogastric tubes then 1 hour later 150 mg/ kg resveratrol were given by orogastric tube . In APAP+NAC+RES group each animals were given one times 2 gr/kg acetaminophen orally by orogastric tubes then 1 hour later 150 mg/ kg resveratrol were given by orogastric tube and 150 mg/kg NAC i.m single dose enjected.AST levels,ALT levels,total GSH levels and blood acetaminophen levels were measured in rabbits blood.All animals were sacrificed at the 24<sup>th</sup> hour.Liver tissues, for histopathological examination was also performed.

**Results:** In our results,GSH levels respectively 0.hour and 12.hour were significant for statistically . (p: ,027, p: ,010) 12.hour GSH levels,in APAP+NAC group were found be higher than APAP+RES group.It is significant for statistically. ( p: ,007) In histopathological examinations,apoptosis in control group HSCORE level were found to be lower than APAP group. It is significant for statistically. ( p: ,007).This result thinks that acetaminophen toxicity triggers apoptosis in liver cells.

**Conclusion:** Resveratrol treatment may have new choice for acetaminophen toxicity. In our study,our findings suggest that Resveratrol may be an alternative therapeutic agent to NAC in APAP toxicity.There are requirement for future studies.

**Key words:** Resveratrol,acetaminophen,NAC,toxicity



## 10.EKLER



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜ

Sayı : 41475755-2015/77  
Konu : Etik Kurulu Onayı

14.07.2015

**Sayın Doç. Dr. Ayşegül BAYIR**

“Tavşanlarda oluşturulan Asetaminofen toksisitesinde NAC ile Resveratrol tedavilerinin karşılaştırılması” isimli ve 2015/77 sayılı projeniz 14.07.2015 tarihinde yapılan Etik Kurul Toplantısında kabul edilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Nilse OKUDAN  
ETİK KURUL BAŞKANI

## 11. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Hasan Gazi UYAR 06.12.1985 yılında Konya’ da doğdu. İlkokulu Orgeneral Bedrettin Demirel ilkokulu’nda, ortaokulu ve liseyi Meram Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2004 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’ nde başladığı tıp eğitiminden 2011 yılında mezun oldu.2011 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı’ nda eğitime başlamıştır. Halen aynı anabilim dalında uzmanlık eğitimine devam etmektedir.



















