



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN ASETAMİNOFEN
HEPATOTOKSİTESİ ÜZERİNE FLUMAZENİLİN
ANTIOKSİDAN AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI VE
HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep ORHAN

KAYSERİ-2011



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN ASETAMİNOFEN
HEPATOTOKSİTESİ ÜZERİNE FLUMAZENİLİN
ANTIOKSİDAN AKTİVİTESİNİN ARAŞTIRILMASI VE
HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep ORHAN

Danışman

Prof. Dr. Halit MADENOĞLU

KAYSERİ-2011

TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık Eğitimim süresince,
bilgi ve deneyimlerinden daima yararlandığım ve mesleğimi kazanmamda emeği geçen,
başta Anabilim Dalı Başkanımız

Prof. Dr. Adem Boyacı

olmak üzere

tüm hocalarıma,

Tez çalışmalarım esnasında,

bilgi ve deneyimlerini paylaşan, fikirleriyle bana her zaman yol gösteren,
destekleyen ve yüreklendiren hocam, tez danışmanım,

Prof. Dr. Halit Madenoğlu'na,

Kıymetli vakitlerini tez çalışmam için ayıran ve laboratuvarlarının kapılarını açan,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Kemal Deniz ve

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Gülden Başkol'e

Tükenmeyen sevgi ve dostluklarıyla uzmanlık eğitimim süresince bana destek olan ve
onlarla çalışmaktan her zaman keyif aldığım

tüm asistan arkadaşlarıma,

anestezi ve yoğun bakım ekibine,

Hayatımın her aşamasında yardım ve desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim

Dr. Okan Orhan'a

bana gösterdiği sabır için bir tanecik oğlum

Arif Erdem Orhan'a

teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞER	3
2.1.1. Karaciğerin Embriyolojisi	3
2.1.2. Karaciğerin anatomisi	3
2.1.4. Karaciğerin Fizyolojisi	4
2.1.5. Karaciğerin Görevler	4
2.2. ZEHİRLENMELER	5
2.3. ASETAMİNOFEN (N-asetil-p-aminofenol, C ₈ H ₉ NO ₂)	5
2.3.1. Asetaminofenin Tarihçesi:	5
2.3.2. Asetaminofenin Yapısı ve Özellikleri	6
2.3.3. Asetaminofenin Etki Mekanizması	7
2.3.4. Asetaminofenin Farmakokinetiği, Biyotransformasyon ve Biyoaktivasyon Mekanizması	10
2.3.5. Asetaminofenin Terapötik Kullanımı	13
2.3.6. Asetaminofen Zehirlenmesi	14
2.3.6.1. Klinik	14
2.3.6.2. Asetaminofen Toksisitesinde Medikal Tedavi	22
2.4. FLUMAZENİL (88-90)	26

3. MATERYAL VE METOD	29
3.1. Deney Hayvanları ve Bakımı.....	29
3.2. Deneyde kullanılan ilaç dozları ve veriliş yolları	29
3.3. Deneysel işlemler.....	31
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	51
KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz, alanin aminotransferaz
AST	: Aspartik transaminaz, aspartat aminotransferaz
AOPP	:Advanced oxidised protein products, İleri düzey protein oksidasyonu
ATP	: Adenozin trifosfat
AM404	: N-açilfenolamine
Asetaminofen	: N-acetyl-p-aminophenol, APAP
BUN	: Kan üre azotu
cAMP	: Siklik adenozin monfosfat
COX	: Siklooksijenaz
DEKAM	: Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
FAAH	: Yağ asid amid hidrolaz
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GSH	: Redükte glutatyon
HPLC	: İzokratik yüksek performans likid kromatografi
INR	: İnternational normalized ratio
IP	: İnteraperitoneal
IV	: İntravenöz
LDH	: Laktik dehidrogenaz

LDL	: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein
MDA	: Malondialdehit
MPO	: Myeloperoksidaz
NAC	: N-asetilsistein
NAPBQI	: N-acetyl-para-benzoquinoneimine
NAPQI	: N-acetyl-p-benzoquinonine
NAPSQI	: N-asetil-p-benzosemiquinone
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrikoksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuar ilaç
PAR-CG	: Parasetamolün sisteinilglisin konjugatı
PAR-Cys	: Parasetamolün sistein konjugatı
PAR-GLUC	: Parasetamolün glukuronid konjugatı
PAR-SG	: Parasetamolün glutatyon konjugatı
PAR-SULP	: Parasetamolün sülfat konjugatı
PGES	: Prostaglandin endoperoksid sentaz enzimi
PTF	: Pentoksifilin
P450-MFO	: Mixed-function oksidaz = karma fonksiyonlu oksidaz sistemi
Serotonin	: 5-hydroxytryptamine; 5-HT
SOR	: Serbest oksijen radikalleri

SSSS : Stock Stabilized Standart Solution

TAS : Total antioksidan kapasite

TOS : Total oksidan kapasite

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Ön çalışmadaki 24. ve 72. saat sonunda grupların hücresele inflamasyon ve karaciğer nekrozunun histopatolojik skorlaması.....	35
Tablo 2. İlaç verildikten 72 saat sonra grupların serum AST, ALT, LDH, ALP, Total bilirubin ve direkt bilirubin değerleri.....	36
Tablo 3. İlaç verildikten 72 saat sonra grupların MDA, AOPP, Tiyol, TAS ve TOS değerleri.....	37
Tablo 4. Çalışmanın 72 saat sonrasında grupların hücresele inflamasyon yönünden değerlendirilmesi.....	40
Tablo 5. Çalışmanın 72 saat sonrasında gruplardaki hücresele inflamasyonun histopatolojik olarak derecelendirilmesi	41
Tablo 6. Çalışmanın 72 saat sonrasında grupların karaciğer nekrozu değerlendirilmesi.....	42
Tablo 7. Çalışmanın 72 saat sonrasında gruplardaki karaciğer nekrozunun histopatolojik derecelendirilmesi	42

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

Şekil 1. Asetaminofenin Açık Kimyasal Formülü.....	6
Şekil 2. Asetaminofen Molekülünün Üç Boyutlu Görüntüsü.....	7
Şekil 3. Asetaminofenin İnsanlarda Dağılımı ve Metabolizması	12
Şekil 4. Asetaminofen Metabolizması.....	20
Resim 1. Asetaminofenin orogastrik sonda yardımıyla verilmesi.....	30
Resim 2. Flumazenilin intraperitoneal uygulanması	30
Resim 3. Gastrik sonda ve oral verilmeye uygun hale getirilen asetaminofen.....	31
Resim 4. Normal karaciğer dokusu	38
Resim 5. Karaciğer dokusunda hafif derecede inflamasyon ve hafif derecede nekroz..	38
Resim 6. Karaciğer dokusunda orta şiddette inflamasyon ve orta şiddette nekroz	39
Resim 7. Karaciğer dokusunda şiddetli inflamasyon ve şiddetli nekroz.....	39

**RATLARDA OLUŞTURULAN ASETAMİNOFEN HEPATOTOKSİTESİ
ÜZERİNE FLUMAZENİLİN ANTİOKSİDAN AKTİVİTESİNİN
ARAŞTIRILMASI VE HİSTOPATOLOJİK İNCELENMESİ**

ÖZET

Amaç: Terapötik dozlarda güvenli bir analjezik ve antipiretik olarak kullanılan asetaminofen yüksek dozlarda kullanıldığında hepatik nekrozla sonuçlanacak kadar toksik olabilmektedir. Benzodiazepin doz aşımında kullanılan ve parsiyel agonist etkili bir benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumazenil ile ilgili daha önce kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasında, asetaminofen intoksikasyonunda yükselen karaciğer enzimlerinin flumazenil tarafından düşürülebildiği yönünde bulgular elde edilmiştir.

Bu çalışmada, yüksek doz asetaminofen verilerek oluşturulan hepatotoksisite üzerine flumazenilin etkisini hem biyokimyasal, hem de histopatolojik olarak incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Araştırmada ağırlıkları 180-220 gr arasında değişen Wistar türü 60 rat kullanıldı. Ratlar her grupta 10 adet olacak şekilde rasgele 6 gruba ayrıldı.

Grup K (kontrol Grubu, n=10)'deki ratlara gastrik sonda yardımıyla 3 ml % 0.9 serum fizyolojik verildi.

Grup A (n=10)'daki ratlara 3.5 gr/kg dozda gastrik sonda yardımıyla asetaminofen uygulandı.

Grup F (n=10): Bu gruptaki ratlara intraperitoneal olarak 1 mg/kg dozunda flumazenil uygulandı.

Grup N (n=10)'deki ratlara 1 gr/kg dozunda intraperitoneal olarak N-asetilsistein verildi.

Grup AF (n=10): Bu gruptaki ratlara 3.5 gr/kg dozunda asetaminofen gastrik sonda yardımıyla verildikten 1 saat sonra 1 mg/kg dozunda flumazenil intraperitoneal verildi.

Grup AN (n=10)'deki ratlara 3.5 gr/kg dozunda asetaminofen gastrik sondayla verildikten 1 saat sonra intraperitoneal yolla 1 gr/kg N-asetilsistein uygulandı.

Tüm gruplardaki ratlardan 72 saat sonra biyokimya testleri için kan örnekleri ve histopatolojik değerlendirmenin yapılacağı karaciğer doku örnekleri alındı.

Bulgular: Çalışmamızda asetaminofen verilen gruplarda serum bilirubin ve laktik dehidrogenaz değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Flumazenil ya da N-asetilsistein verilmesiyle serum bilirubin ve laktik dehidrogenaz düzeylerinde azalma bulundu. Aspartik transaminaz, alanin transaminaz ve alkalen fosfataz değerleri için gruplar incelendiğinde anlamlı fark bulunmadı. Oksidatif hasar belirteçlerinden olan malondealdehit, total antioksidan kapasite ve tiyol değerleri açısından gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Ancak ileri düzey protein oksidasyon ürünleri değerleri gruplar arasında incelendiğinde asetaminofen grubunda anlamlı derecede düşmüş; asetaminofen sonrası flumazenil ve N-asetilsistein verilen gruplarda ise anlamlı derecede yükselmiş olduğu bulundu. Asetaminofen grubundaki total oksidan kapasite değerinde kontrol grubuna göre anlamlı olmayan yükselme gözlenirken; asetaminofene sonrası flumazenil ya da N-asetilsistein eklenen gruplarda asetaminofen grubuna göre anlamlı düşüş oldu.

Asetaminofen verilen grupların tamamında karaciğer nekrozu görüldü. Asetaminofen sonrası flumazenil verilen gruptaki ratların karaciğer dokusunda inflamasyon % 50, nekroz oranı % 70 bulunurken, N-asetilsistein verilen grupta inflamasyon ve nekroz % 30 bulundu.

Sonuç: Flumazenilin yüksek doz asetaminofene bağlı karaciğer hasarına karşı hepatoprotektif etkisinin olduğu, ancak N-asetilsisteinin hepatoprotektif etkisinin ise flumazenile göre daha iyi olduğu gözlenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında bu etkinin antioksidan yol üzerinden olabileceğini düşünmekteyiz. Asetaminofen intoksikasyonunda flumazenil tedavisi de standart olarak kullanılan N-asetilsistein ile kombine edilerek ya da flumazenilin farklı dozları kullanılarak asetaminofen intoksikasyonunda alternatif seçenek olarak kullanılabilmesi için daha geniş deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Asetaminofen, biyokimyasal testler, flumazenil, hepatotoksisite, histopatoloji, N-asetilsistein.

**INVESTIGATION OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF FLUMAZENIL
AND HISTOPATHOLOGIC EXAMINATION ON ACETAMINOPHENE
INDUCED HEPATOTOXICITY IN RATS**

SUMMARY

Aim: Acetaminophen which is used as a safe analgesic and antipyretic in therapeutics doses can be toxic and result with hepatic necrosis when used in high doses. In a thesis study which was done in our clinic about flumazenil which is a partial benzodiazepine receptor agonist and used for benzodiazepine overdose, it was reported that increased liver enzymes due to acetaminophen intoxication could be decreased by flumazenil.

In this study, we aimed to investigate both biochemical and histopathologically the effects of flumazenil on high dose acetaminophen induced hepatotoxicity.

Material and Method: Sixty Wistar rats were used in the study weighted between 180-220 grams. Rats have been divided into 6 random groups as 10 rats in each group.

Group K (Control Group, n = 10) 3 ml of % 0.9 serum physiologic has been given to all rats through a gastric tube.

Group A (n = 10) 3.5 gr/kg of acetaminophen has been given to all rats through a gastric tube.

Group F (n = 10) 1 mg/kg of flumazenil has been given to all rats intraperitoneally.

Group N (n = 10) 1 gr/kg of N-acetylcysteine has been given to all rats intraperitoneally.

Group AF (n = 10) 1 gr/kg of acetaminophen has been given to all rats through a gastric tube. After 1 hour; 1 mg/kg of flumazenil has been given intraperitoneally.

Group AN (n = 10) 1 gr/kg of acetaminophen has been given to all rats through a gastric tube. After 1 hour; 1 gr/kg of N-acetylcysteine has been given intraperitoneally.

After 72 hours; blood samples for biochemical tests and liver tissue samples for histopathological examination have been taken.

Results: In the study; in the group which acetaminophen has been given the serum bilirubin and lactic dehydrogenase values have been found significantly high. By adding flumazenil or N-acetyl cysteine, the levels of serum bilirubin and lactic dehydrogenase values have decreased. When the groups are investigated for aspartic transaminase,

alanin transaminase, alkaline phosphatase no significant differences could be found. When the groups are investigated in terms of malondealdehyde, total antioxidant capacity and thiol values which are among the oxidative damage determiners values, no significant differences could be found. But when advanced protein oxidation products are investigated among groups, these have been found significantly decreased in acetaminophen group, and in the group which N-acetylcysteine and flumazenil have been added to the acetaminophen it has been found as significantly increased .While no significant increase is seen in the total oxidant capacity value of acetaminophen group according to control group, to the groups which N-acetylcysteine or flumazenil is added to acetaminophen , a significant decrease has been seen in these groups.

Liver necrosis have been seen in all the group which acetaminophen have been given. In the liver tissues of the rats group which flumazenil have been added to acetaminophen, inflammation rate was 50 %, necrosis rate was 70 % and in the group which N-acetylcysteine have been added to acetaminophen, inflammation and necrosis rate was 30 %.

Conclusion: There is a hepatoprotective effect of flumazenil against liver damage occurred because of high dose acetaminophen but it has shown that hepatoprotective effect of N-acetylcysteine is better than flumazenil. In the illumination of the results that we have obtained, we think that this effect can occur via antioxidant tract. There is a need of making larger experimental studies for deciding to use flumazenil in combination with N-acetylcysteine which is used as standard in the acetaminophen intoxications, or different doses of flumazenil in acetaminophen intoxications.

Key Words: Acetaminophen, biochemical tests, flumazenil, hepatotoxicity, histopathology, N-acetylcysteine.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1878'de Morse tarafından bulunan ve 1893'te tıbbi kullanıma giren asetaminofen, teropatik dozda kullanıldığında güvenli bir analjezik ve antipretiktir. Asetaminofenin etki mekanizmasını ortaya koymak için günümüze kadar pek çok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır (1-6).

Asetaminofen (N-acetyl-p-aminophenol) birçok ülkede en çok kullanılan analjezik ajandır ve intihar amacıyla sıklıkla kullanılır. Uzun zamandan beri asetaminofenin yüksek dozlarında karaciğer ve böbrek hasarı olduğu, hatta ölümlerle sonuçlandığı gösterilmiştir. Hepatorenal hasarın mekanizması tam olarak kesinlik kazanmamakla birlikte ençok oksidatif hasar üzerinde durulmaktadır. Asetaminofen toksik reaktif metaboliti olan N-acetyl-p-benzoquinone (NAPQI)'ne metabolize olur. Yüksek doz asetaminofen alımında aktif metabolit glutatyona bağlanamaz, dokularda sitozol proteinlere bağlanarak hücrel nekroz oluşturur (7).

N-asetilsistein (NAC) glutasyon prekürsörüdür ve asetaminofen toksisitesinde klinik tedavide kullanılmaktadır. Hastaların tedavisinde kızarıklık, döküntü-kaşıntı, anjioödem, bronkospazm, bulantı-kusma, hipotansiyon, taşikardi ve solunum sıkıntısı görülebilir. Avustralya'da 1749 asetaminofen intoksikasyonu vakası retrospektif olarak incelenmiştir. Bu olguların 399 tanesine intravenöz (IV) NAC ile tedavi başlanmış, bazılarında çok ciddi olmak üzere 37'sinde anafilaktik reaksiyonla karşılaşmış, hastaların 5 tanesi kaybedilmiştir. Ratlarda stiripentolün asetaminofen intoksikasyonunda koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada da asetaminofen intoksikasyonu sonrası NAC verilen grupta mortalite oranı %38 bulunmuştur (8). Günümüzde halen asetaminofen toksisite tedavisinde ilk seçenek olarak NAC

kullanılmasına rağmen, muhtemel yan etkilerinden ve mortaliteden dolayı asetaminofen intoksikasyonunda kullanılabilir alternatif tedavi seçenekleri araştırılmaktadır (9,10).

GABA (Gama-amino bütirik asit) reseptörleri etkilerini, spinal sistemde subsinaptik membranda yer alan klorür kanallarına yapışarak bir GABA reseptör-klorid kanal kompleksi oluşturarak gösterirler. Bir benzodiazepin reseptör antagonisti olan flumazenil, GABA reseptörleri için benzodiazepinle kompetitif ilişkiye girerek bu reseptörler üzerinden pür antagonist etki gösterir (11).

Kliniğimizde 2007 yılında asetaminofenin etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla Madenoğlu ve ark.'ı tarafından yapılan çalışmada asetaminofenin inhibe ettiği nosiseptif impuls iletimini flumazenilin geri çevirdiği ve bunu da GABA reseptörünü kullanarak gerçekleştiriyor olabileceği ileri sürülmüştür (12). Literatürde asetaminofenin seratonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) üzerinden santral antinosiseptif etki gösterdiğini savunan çalışmalar mevcuttur (1). Ancak asetaminofenin GABA reseptörü yolunu kullandığını gösteren çalışmaya rastlanmamıştır.

Asetaminofenin antinosiseptif etkilerini antagonize ettiği gösterilen flumazenilin, yüksek doz asetaminofenle oluşturulan hepatotoksisite üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla 2009 yılında Bozoğlu tarafından bir tez çalışması yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda karaciğer enzimlerinin flumazenil verilen gruplarda daha düşük olduğu gösterilmiştir (13).

Çalışmada birincil amacımız flumazenilin toksik dozlardaki asetaminofenin neden olduğu karaciğer hasarına karşı koruyucu olup olmadığını histopatolojik olarak araştırmaktır. İkincil amacımız ise flumazenilin hepatoprotektif etkinliği bulunursa bunu asetaminofenin karaciğer hasarında en çok tartışılan nedenlerinden birisi olan oksidatif hasara karşı antioksidan etkinlik göstererek mi yapmaktadır sorusuna cevap bulmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER

2.1.1. Karaciğerin Embriyolojisi

Karaciğer, ön barsağın (foregut) endoderminden ve septum transversumun mesoderminden köken alır. Dört haftalık embriyoda, ön barsağın daha sonra duodenumun geliyeceği ventral bölgesinde bir divertikül meydana gelir. Divertikülün kaudal bölümü duktus sistikus ve safra kesesi şeklinde gelişir. Kranial bölümden ise karaciğer meydana gelir (14).

2.1.2. Karaciğerin anatomisi

Karaciğer vücut ağırlığının yaklaşık 1/5 ini oluşturmaktadır. Karaciğer peritonla kaplı bir organ olmakla beraber safra kesesi yatağı, porta hepatis ve arka yüzeyde inferior vena cavanın sağ komşuluğundaki diafram ile temas halinde olan bölge peritonsuzdur. Bu periton güçlü bir bağ dokusu halindedir ve bu şekilde Glisson kapsülü olarak adlandırılan kapsülü oluşturur. Karaciğerin fonksiyonel anatomisinde her biri kendi portal pedikülüne sahip sekiz segment bulunmaktadır (15,16).

2.1.3. Karaciğerin Fonksiyonel Histolojisi

Karaciğerin temel yapısını hepatositler oluşturur. Bu, epitelyal kökenli hücreler, karaciğerin en küçük yapısal birimi olan lobülleri oluştururlar. Lobüller yaklaşık 0,7 x 2 mm boyutlarında poligonal yapılardır. Lobüller arasındaki yakın komşuluğa rağmen her bir lobülün çevresinde bir portal boşluk bulunur. Bu boşlukta her bir lobül için 3-6 adet portal triad yer alır. Portal triad venül, arteriol ve safra kanalı içerir. Ek olarak lenfatikler de bu portal boşlukta yer alır.

Lobülün ortasında bir santral ven yer alır ve hepatositler bu venden portal boşluğa doğru bir veya iki kat hücreden oluşan ışmsal bir dizilim gösterir. Bu hepatosit dizileri arasında kapiller ağ içeren sinüzoidler bulunur. Hepatositler ile kapiller endotel hücreleri arasında Disse aralığı bulunur. Hepatositlerin mikrovillusları bu aralığa uzanırken, kapiller endotel yüzeyindeki porlar bu aralığa açılır. Bu özel porlu yapı sayesinde hepatositler ile kapiller damarlar arasında makromolekül transferi gerçekleşebilmektedir. Endotel tabakası hücreleri arasında aktif fagositoz görevi olan Kuppfer hücreleri bulunur. Bu hücreler endotel hücrelerinin lümenine bakan yüzeyinde yerleşmiştir. Kupper hücreleri tipik makrofajlardır. Ayrıca Disse aralığında A vitamini metabolizması ve depolanmasında etkinliği olan İto hücreleri bulunmaktadır (14).

2.1.4. Karaciğerin Fizyolojisi

Karaciğer fizyolojik olarak birçok göreve sahiptir. Bunların başında kandan gelen besin maddelerinin alımı, depolanması ve dağılımı gelir. Ayrıca vücudun normal işlevleri için gerekli birçok endojen ve eksojen substratların sentezlenmesi, metabolizması ve atılımı ile vücuda zararlı toksinlerin temizlenmesi gibi fonksiyonlara da sahiptir.

2.1.5. Karaciğerin Görevler

Karaciğer vücuttaki tüm sistemleri ilgilendiren önemli görevler üstlenmiştir.

Karaciğerin temel görevleri şu şekilde sıralanabilir.

- Vasküler rezervuar fonksiyonu: Genişleyebilen bir organ olduğundan hepatik venler ve sinüsler içinde normalde var olan 450 ml' lik kan rezervuarına duruma göre ekstra 500-1000 ml daha kan ekleyebilir.
- Filtre fonksiyonu: Portal sistemde barsaklardan gelen mikroorganizmalar hepatik sinüslerde bulunan makrofajlar (Kuppfer hücreleri) aracılığı ile filtrelenmiş olur.
- Metabolik fonksiyonu: Karaciğer karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında kritik görevler gerçekleştirir. Aynı zamanda vitamin, mineral ve enerji yedeği oluşturacak glikojen gibi maddelerin depolanmasında ve koagülasyon faktörlerinin sentezinde de görev alır.
- Detoksifikasyon fonksiyonu: Dışarıdan alınan ilaçların, dışarıdan alınan veya endokrin sistemde üretilen hormonların fazlasının veya kalsiyum gibi minerallerin fazlasının detoksifikasyonunu veya safra ile atılımını sağlar.

- Sekretuvar fonksiyonu: Safra üretimi ve gastrointestinal sisteme aktarılması işlevi vardır. Bu şekilde sindirim sistemi içinde de görev alır (17).

2.2. ZEHİRLENMELER

Türkiye’de yapılan bir araştırmada acil servise başvuran hastaların % 59.6’sının ilaç zehirlenmeleri olduğu, bunların ise % 43’ünün ağrı kesici ilaç kullanımı ile gerçekleştiği belirtilmiştir. İlaç dışı nedenlerin % 26.2’si temizlik maddeleri, % 7.3’ü hidrokarbonlar,% 7’si besinler, % 6.7’si insektisidler, % 1.7’si karbonmonoksit ve % 5.9’u diğer nedenlerdir (18).

Evlerde yaygın kullanımı ve reçetesiz kolaylıkla alınabilmesi gibi sebeplerle, asetaminofen içeren ilaçlarla intihar veya kaza sonucu ölümler sıklıkla görülmektedir. Hawton ve ark.’nın 80 olguda yaptığı çalışmada, intihar olgularında sıklıkla neden asetaminofenin tercih edildiği konusunda şu sonuçlar elde edilmiştir: Olgulardan % 50’si bu ilaca erişimin kolay olması, % 29’u tehlikeli olması, % 4’ü ise ucuz olmasıdır (19).

2.3. ASETAMİNOFEN (N-asetil-p-aminofenol, C₈H₉NO₂)

2.3.1. Asetaminofenin Tarihçesi:

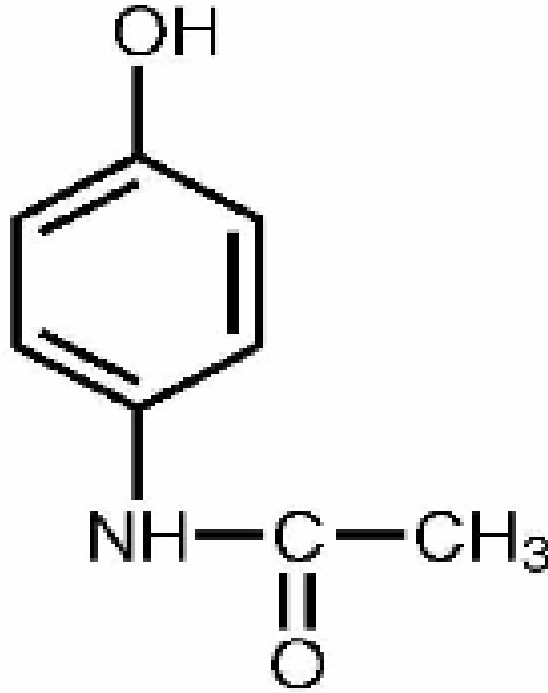
Asetaminofen içeren ilaçların temeli asetanilidin kullanımı ile artmıştır. 1878’de Morse tarafından sentezlenen asetaminofen ilk kez tıp dünyasına, 1886’da antipretik etkisini tesadüfen keşfeden Cahn ve Hepp tarafından “Antifebrin” adıyla kazandırılmış ama fazlasıyla toksik olduğu gözlenmiştir. Daha az toksik bileşenler arayışıyla, vücudun bu bileşene, asetanilidi oksidize ettiği düşüncesiyle para-aminofenol denenmiştir. Bunun sonucunda toksisitenin azalmadığı gözlenmiştir. Daha sonra para-aminofenolün kimyasal türevleri denenmiştir. Bunlardan birisi olan fenasetin (asetofenetidin) uygun görülerek 1887’de terapiye sunulmuştur. Fenasetin nefropatiyle ilişkilendirilene kadar analjezik karışımlarda yoğun biçimde kullanılmıştır. 1893’te Von Mering, parasetamolün fenasetin içinde bulunmaması gerektiğini belirten bir bildiri yayınlamıştır. Bunun üzerine fenasetin asetaminofenden ayrıldı. Popülaritesi 1949’da hem asetanilidin hem de fenasetinin temel aktif metaboliti olduğunun anlaşılması ile artmıştır (1,20).

Asetaminofen ilk kez 1955 yılında “Tylenol” adı altında Amerika Birleşik Devletleri’nde piyasaya sürüldü. İngiltere’de 1956 yılında “Panadol” ticari adı ile ağrı

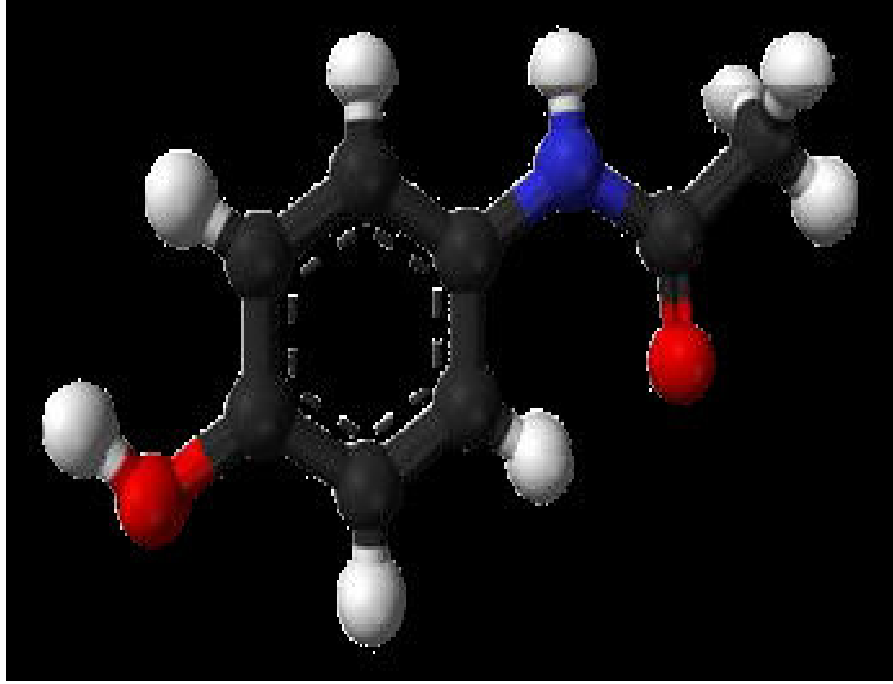
ve ateş düşürücü olarak piyasaya verildi. Çocuklar için hazırlanan formu ‘‘Panadol elixir’’ 1958’ de kullanıma girdi. Sonraki yıllarda az yan etkisi olan bir analjezik olarak büyük popülarite kazandı.

Dünyada birçok ülkede reçetesiz satılan ilaç, ülkemizde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavi dozlarında çocuk ve erişkinlerde güvenilir bir ilaç olarak kabul edilmektedir (1, 21).

2.3.2. Asetaminofenin Yapısı ve Özellikleri



Şekil 1. Asetaminofenin Açık Kimyasal Formülü



Şekil 2. Asetaminofen Molekülünün Üç Boyutlu Görüntüsü

Asetaminofen sentetik non-opioid bir p-aminofenol derivesidir. Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, APAP isimleriyle de bilinir. Fenasetinin aktif metabolitidir. Kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamid olup moleküler formülü $C_8H_9NO_2$ 'dir (Şekil 2). Bu kimyasal yapısından dolayı asetaminofen olarak adlandırılır. Molekül ağırlığı 151.17, erime noktası $169\text{ }^{\circ}\text{C}$, yoğunluğu 1.263 g/cm^3 , sudaki çözünürlüğü 1.4 g/100 ml ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$)'dir (3).

Oral solüsyonun pH'sı 3.8-6.1, süspansiyonunun pH'sı 5.4-6.9 arasında değişir. Bir grup ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip ilacın da etken maddesidir. Analjezik ve antipiretik etken olarak aspirine etkili bir alternatiftir, aspirinden farklı olarak antiinflamatuvar etkisi zayıftır. Asetaminofen akut doz aşımında, hepatik ve/veya renal hasar sonucu ölüme yol açabilmektedir (3,21).

2.3.3. Asetaminofenin Etki Mekanizması

Bulunuşunun üzerinden yüzyıldan fazla zaman geçmesine rağmen asetaminofenin etki mekanizması hala tam anlamıyla bilinmemektedir. Uygulandıktan sonra analjezik etkisinin periferik veya santral yoldan olup olmadığı hala tartışma konusudur. Potansiyel etki mekanizmaları siklooksijenaz izoenziminin inhibisyonu, endojen

opioid yolağı ile etkileşim, serotoninergik bulbospinal yolağın aktivasyonu, nitrit oksit yolağıyla ilişkisi ve kannabinoid /vanilloid tonusu arttırması şeklinde olabilir (3,22-26).

Asetaminofen zayıf antiinflamatuvar özelliğindedir. Bunun nedeni olarak, vücutta antiinflamatuvar etki gösteren bileşiklere dönüşümü sağlayan araşidonik asidin prostaglandin H₂'ye dönüşümünden sorumlu, siklooksijenaz (COX) enzimlerinin okside formunun asetaminofen tarafından inhibe edilmemesi gösterilmiştir. Klasik NSAİİ (non-steroid antiinflamatuvar ilaç)lar, bu basamağı bloke ederek etkilerini gösterirler.

Asetaminofenin analjezik etkisi NSAİİ'a benzer olup ilk açıklanan mekanizması siklooksijenaz (COX) inhibisyonudur. Flower ve Vena asetaminofenin beyinde antiyetik etkisini prostoglandin sentez inhibisyonu ile yaptığını göstermişlerdir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların hedeflerinde olan ve araşidonik asidin prostoglandin, tromboksan ve prostosikline çevrilmesini katalizleyen iki siklooksijenaz enziminin (COX-1 ve COX-2) fizyolojik ve farmakolojik özellikler 1990'larda keşfedilmiştir (1).

Prostoglandinler ateş, ağrı ve inflamasyon mediatörleridir. Her iki COX enziminin de siklooksijenaz ve peroksidaz aktivitesi bulunmaktadır. Asetaminofenin COX'a afinitesi yoktur, enzimin aktif oksidize formunu azaltarak inaktif hale getirir. Asetaminofen plateletler gibi yüksek oksidan durumlardan daha çok endotel hücresi gibi düşük oksidanlı durumlarda COX inhibisyonu yapar. Bu COX'un santral sinir sisteminde selektif inhibisyonu asetaminofenin neden diğer NSAİİ'da görülen gastrik yan etkileri ve platelet aktivasyon inhibisyonunu yapmadığını açıklar. Bununla birlikte selektif COX-2 inhibitörlerinin invivo etkilerini araştıran bazı araştırmacılar romatoid artrit gibi bazı şiddetli inflamasyonlu hastalıklarda çok fazla baskılamasada antiinflamatuvar etki gösterdiğini belirtmektedirler (3,27,28).

Diğer bir hipoteze göre asetaminofen COX izoform enzimini kısmi olarak inhibe etmektedir. Bu izoform köpek beyinde klonlanmış ve COX-3 olarak tanımlanmıştır. COX-3 beyin ve kalp gibi spesifik dokularda bulunur. Asetaminofenin COX-1 ve COX-2'yi etkilemeden nasıl analjezi sağladığı ve insan dokularında anlaşılması zor istenmeyen etkileri nasıl gösterdiğini COX-3'e bağlanmıştır (29,30).

Son bulgular asetaminofenin analjezik etkisini endojen opioid yolağı etkileyerek spinal ve supraspinal bölgeler arası self sinerjistik etkiyle sağladığını göstermektedir. Buna

rağmen kombine uygulandığı zaman hem spinal hem de subkütan naloxan verilmesi oluşan sinerjistik antinosisepsiyonu geri çevirir. Asetaminofen opioid reseptörlerine bağlanmaz ve naloksan tek bölgede analjezik etkisini geri çevirmez, ancak sadece spinal/supraspinal sinerjiyi hafifletir (23, 31).

Birçok çalışma asetaminofenin santral antinosiseptif etkisini seratonin üzerinden gösterdiği hipotezini savunur. Seratonin ve noradrenalin analjezi sistemi olarak bilinen inen ağrı inhibitör ara yolağının iki önemli endojen nörotransmitteridir. Bu analjezik sistemin orjini orta beyinde periaquaduktal gri cevherde ve medullada magnus raphe çekirdeğinde bulunmaktadır. Rat beyinde asetaminofenin antinosiseptif etkisi seratoninerjik sistemdeki değişikliklerle beraberdir. Ratlarda asetaminofen uygulamasından sonra frontal kortekste 5-HT₂ reseptörüne bağlanmasına cevap olarak seratonin (5-HT) salınır; bu da analjezide majör rol oynayan mekanizmadır. Farelerde uygulanan hot-plate testi, intraperitoneal uygulanan asetaminofenin antinosiseptif aktivitesinin 5-HT_{1A} ve 5-HT_{1B} reseptörlerinin selektif blokajının artmasıyla olduğunu göstermektedir. Bu reseptörler selektif agonistlerin uygulanmasıyla antagonize olmaktadır. İntrapalmar formalin enjeksiyonunu takiben IV ve oral asetaminofen verilen ratlarda ısırma ve yalama duyusu azalmıştır. 5-HT_{1A} reseptör antagonistlerinin intratekal uygulanması ile asetaminofenin antinosiseptif etkisi tamamen bloke olmaktadır. Bunun tersi asetaminofenin intraplantar enjeksiyonunda testin erken fazında sadece yüksek dozda antiinflamatuvar etki ve nosiseptif davranışlar azalır. Bu da asetaminofenin lokal etkisinden kaynaklanmaktadır. Bir potent 5-HT₃ reseptör antagonisti olan tropisetronun ratlarda yapılan paw pressure testinde asetaminofenin antinosiseptif etkisini bloke ettiği gösterilmiştir. Diğer yandan ondansetron ve granisetron gibi diğer 5-HT₃ reseptör antagonistleri intratekal uygulandıklarında bu etkiyi bloke etmişlerdir. Bunun tahmin edilen nedeni spesifik spinal tropisetron sensitif reseptörü asetaminofenin antinosiseptif etki mekanizmasına dahil olabileceğidir. Bu bulgular asetaminofenin inen seratoninerjik inhibisyon yan yolağının santral etkili bölümünü açıklar (24,32-36).

Asetaminofenin diğer bir analjezik etki mekanizması da nitrikoksit (NO) yan yoludur. L-arjinin-NO yan yolu substance P ve N-metil-D-aspartat (NMDA) ile aktive olur. Bu aktivasyon sonunda nosiseptif iletim sağlanır. Asetaminofen hiperanaljezi mediatörü

substance P'yi inhibe eder. Daha sonra nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörlerinin aktif hale gelmesiyle antinosisepsiyon sağlanır ve asetaminofenin analjezik etkisi artar (25).

Son çalışmalar asetaminofenin analjezik etkisinin kannabinoid CB1 reseptörünün indirekt aktivasyonuna bağlı olduğunu göstermektedir (21,37,38). Asetaminofen beyin ve spinal kordda deasetilasyonu takiben primer amin (p-aminophenol) ve yağ asid amid hidrolazın (FAAH) aktivasyonu ile araşidonik aside konjuge olur ve biyoaktif metaboliti olan N-açilfenolamine (AM404) çevrilir. AM404 COX-1 ve COX-2'yi doza bağlı olarak inhibe eder. Çünkü prostoglandin üretimini azaltan araşidonik asidin tüketimi sözkonusudur. Bu asetaminofenin beyinde prostoglandin üretimini inhibe etmesini açıklamaktadır. Nosisepsiyon inhibisyonunun yanında kannabinoidler CB1 reseptörleri düşük vücut sıcaklığında aktive etmektedir. Böylece kannabinoid sistem potansiyel olarak parasetamolün antipiretik etkisini açıklamada yardımcı olmaktadır.

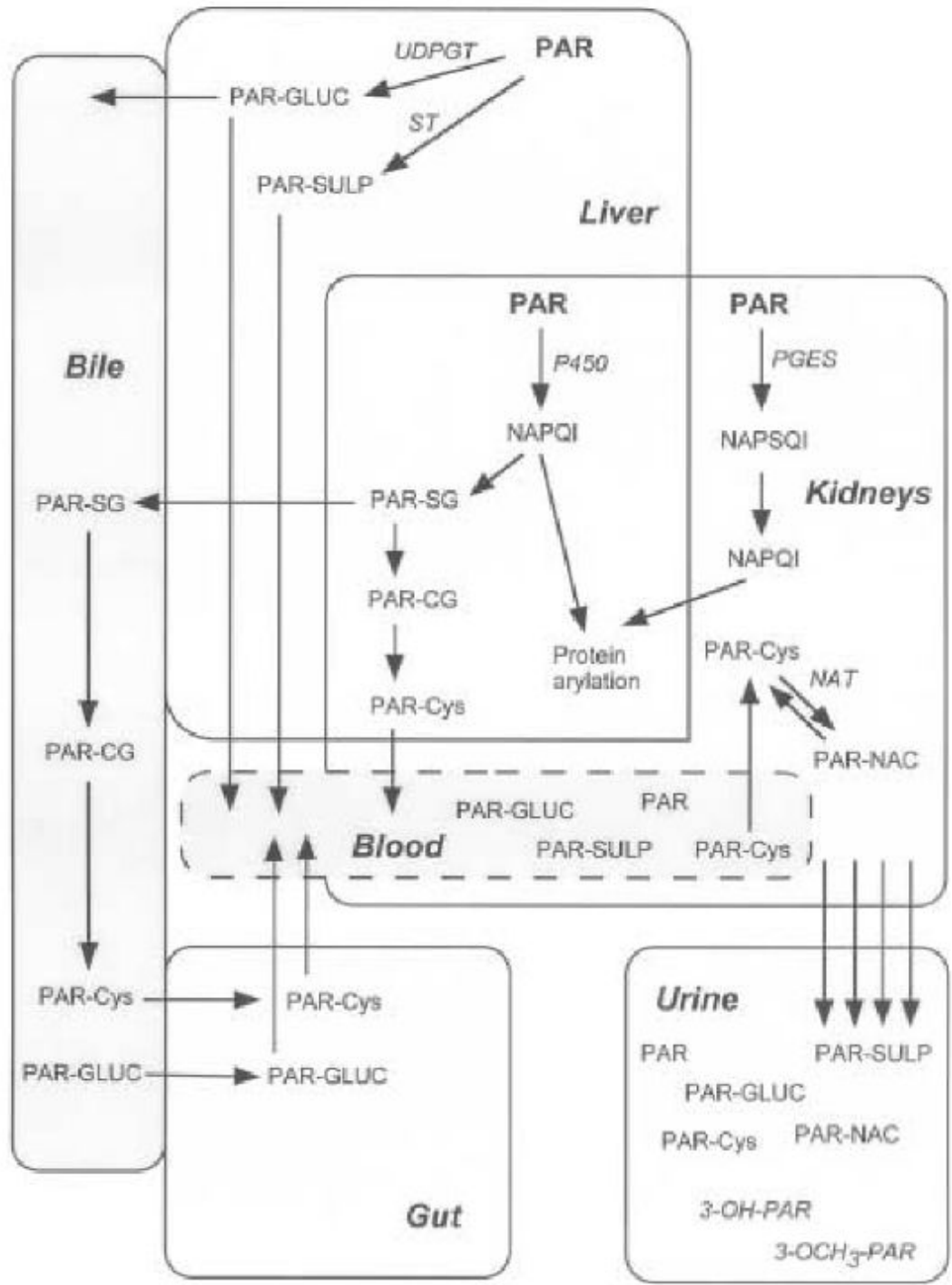
2.3.4. Asetaminofenin Farmakokinetiği, Biyotransformasyon ve Biyoaktivasyon Mekanizması

Asetaminofen, oral yolla alındığında gastrointestinal bölgede hızla ve tamamen emilir. Plazmadaki konsantrasyon 30-60 dakikada zirveye ulaşır ve yarılanma ömrü terapötik dozdan sonra 2-4 saat kadardır. Oral yolla alımında biyoyararlılığı %80 olarak bildirilmiştir. Rektal yolla alımında da oldukça iyi fakat yavaş absorbe edildiği ve biyoyararlılığının %30-40 olduğu bildirilmektedir. Asetaminofen çoğu vücut sıvılarına eşit olarak dağılır. Dağılım hacmi 0.9 L/kg olarak bildirilmiştir (39).

Asetaminofenin biyotransformasyonu ve biyoaktivasyonu büyük ölçüde karaciğerde ve bir kısmı da böbrekte üç temel mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlar glukronidasyon, sülfasyon ve mikrozomal oksidasyondur (sitokrom P450'ye bağlı oksidasyon). Buna göre karaciğere gelen asetaminofenin bir kısmı üridin difosfoglukronil transferaz enzimi kullanılarak asetaminofenin glukronid konjugatına (PAR-GLUC), sülfotransferaz enzimi ile de sülfat konjugatına (PAR-SULP) dönüştürülür. Karaciğerde oluşan bu konjugatların bir kısmı safraya bir kısmı kan dolaşımına geçer. Sitokrom P450 enzimi kullanılarak karaciğerde oluşan N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) adlı toksik metabolitin bir kısmı oluşturur bir kısmı ise glutasyon konjugatına (PAR-SG) dönüşerek safraya gönderilir. Oluşan glutasyon konjugatının bir kısmı ise asetaminofenin sisteinilglisin konjugatına (PAR-CG) ve daha sonra da asetaminofen sistein konjugatına (PAR-Cys) dönüşerek kan dolaşımına geçer.

Böbreklere ulaşan asetaminofen ise prostoglandin endoperoksit sentetaz enzimi (PGES) kullanılarak NAPSQI (N-asetil-p-benzosemiquinone)'e dönüştürülür. Oluşan bu radikal böbreklerde NAPQI'ya dönüşür (Şekil 3. Asetaminofenin insan vücudunda dağılım metabolizma ve şeması) (39-41).

Glukronidasyon ve sülfasyon konjugasyonu sonucu oluşan metabolitler ve ilacın konjuge olmayan formları, vücut için toksik olmayıp idrarla dışarı atılmaktadır. Sitokrom P450'ye bağlı oksidasyonda oluşan aktif metabolit NAPQI reaktif elektrofilik yani serbest radikal oluşumuna neden olma özelliğine sahiptir ve toksiktir. Asetaminofen terapötik dozda alındığında, NAPQI glutatyon ile bağlanarak detoksifiye edilmekte ve merkaptürik asit ve sistein konjugatları olarak idrarla atılmaktadır (40).



Şekil 3. Asetaminofenin İnsanlarda Dağılımı ve Metabolizması (Bessems ve ark.2001) (37).

Glutasyon aminoasitlerin grup translokasyonu ve membrandan taşınmalarında da görevlidir. Böylece dokuları peroksidatif zarardan korur ve içerdiği sülfür grubu ile detoksifikasyona da katılır. Toksik dozlarda asetaminofen alımından sonra detoksifikasyon kapasitesi sınırlı olduğu için sitokrom P450'ye bağlı oksidasyonu ile oluşan NAPQI oluşumu artar. NAPQI, vücuttaki depo glutasyon ile zararsız hale getirilmeye çalışılır. Bu arada glutasyon depoları tükenir. Arta kakan serbest haldeki NAPQI eritrositlerdeki demire ve karaciğer hücrelerindeki makromoleküllere bağlanarak methemoglobinemi, alyuvar patalojisi ve sentrilobüler karaciğer hasarına yol açar. Hepatik toksisite için karaciğer glutasyon depolarının %70'inden fazlasının kaybolması gerektiği bildirilmiştir (3,21,39-41).

2.3.5. Asetaminofenin Terapötik Kullanımı

Asetaminofenin plazma konsantrasyonu ile analjezik etki gücü arasında direkt bir korelasyon mevcuttur. Analjezik etkisinin oluşması için 10 µ/ml plazma konsantrasyonu yeterlidir. Minimum efektif doz için alınması gereken oral doz 1 gr iken maksimum etki 1.5-2 g ile sağlanabilir. 6-8 saatte bir alınan ortalama doza rağmen istenilen analjezik düzeye ulaşamayabilir. Günlük doz ise 60-90 mg/kg ile sınırlandırılmalıdır. Kronik alkoliklerde ve izoniazid tedavisi alanlarda doz %30 ila %50 arasında azaltılmalıdır (42,43).

Asetaminofen inflamasyonun söz konusu olmadığı hafif ve orta şiddetli baş ağrısı, diş ağrısı, miyalji, dismenore, nevralsi, eklem ağrıları ve postoperatif ağrıların azaltılmasında kullanılır. Terapotik etkisi çabuk başlar ve kısa sürer. Trombosit fonksiyonunu etkilemez ve kanama zamanını uzatmaz. Kardiyovasküler ve solunum sistemine ilişkin toksik etkiler göstermez. Asit baz dengesini bozmez. Oral antikoagülan kullanan hastalarda daha iyi bir alternatif olabilir. Antiinflamatuvar etkinliğin gerekmediği endikasyonlarda kullanılabilir. Asetaminofen analjezik ve antipiretik etki için günde 3-4 kez 0.5-1 gr dozda kullanılır (3).

Asetaminofen ayrıca kafein, efedrin, kodein ve antihistaminiklerle kombine edilerek antigribal olarak; kodein, tramadol ve oksikodon ile kombine edilerek kronik ağrıda kullanılmaktadır (20).

Terapötik dozda, asetaminofen genellikle iyi tolere edilir. Analjezik veya antipiretik amaçlı kullanımlarda aspirin yerine kullanılabilir. Aspirin kullanamayan hastalarda

(örneğin peptik ülseri olanlar veya aspirinin kanamayı artıracığı durumlarda) özellikle değerlidir (40).

Asetaminofen gebelikte klinik dozlarda kullanılabilir. NSAİİ gibi fetal duktus arteriosusun kapanmasını etkilemez. Viral infeksiyon geçiren çocuklarda asetilsalisilik asit örneğinde olduğu gibi REYE sendromuna yol açmaz (44).

2.3.6. Asetaminofen Zehirlenmesi

2.3.6.1. Klinik

Asetaminofen zehirlenmesinin semptom ve bulguları nonspesifiktir. Kolaylıkla gözden kaçabilir veya çoklu ilaç zehirlenmelerinde diğer ajanların dramatik etkileriyle maskelenebilir. Karaciğer hasarının biyokimyasal delilleri 24-36 saate kadar görülmeyebilir. Yüksek doz asetaminofen alan tüm hastalarda, hepatotoksisitenin semptom ve bulguları beklenmeden antidot tedaviye başlanmalıdır (45).

Asetaminofen zehirlenmesi ölümcül karaciğer hasarı ile sonuçlanabilir. Eğer 24 saat içinde N-asetilsistein (NAC)'le antidot tedaviye başlanılırsa karaciğer hasarı azaltılabilir ve karaciğer nekrozu önlenir (46).

Asetaminofen zehirlenmesinde klinik dört dönemde olur:

1. Dönem: Bu faz asetaminofen alımının 12-24. saatinde sonra görülür. Bulantı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal belirtilerin yanında terleme ve kızarıklık görülebilir. Tanı koydurucu spesifik bulgular görülmez. Bu fazın muhtemel sebebi olarak glutatyon depolarının henüz doyurulmaması ve böbrek yoluyla atılabilen inaktif konjugatları üreten bir karaciğerin varlığıdır (45,46).

2. Dönem: Alımın 24-48. saatleri arasında gerçekleşir. Karaciğer toksisitesinin semptom, bulgu ve laboratuvar delilleri görülür. Geçici klinik düzelme görülebilir. Birinci safhadaki semptomlar kaybolur ve hastalar asemptomatik hale gelebilir. Hastada karaciğer büyümesi ile sağ üst kadranda ağrı ve hassasiyet görülebilir. Bazı hastalarda pankreatit bulguları olabilir. Hepatik enzim seviyeleri, bilirubin düzeyi, protrombin zamanı ve international normalized ratio (INR) yükselmeye devam eder. Yükselen aspartat amino transferaz (AST) yüksek doz APAP'a sekonder karaciğer toksisitesinde en spesifik markerdir. Son çalışmalar transaminaz seviyeleri 1000'in üzerine çıktığı zaman karaciğer toksisitesi olduğunu göstermektedir. Hastalara bu dönemde veya daha erken NAC başlanırsa karaciğer fonksiyon testleri normale döner. Dehidratasyon veya

asetaminofenin nefrotoksisitesine bağlı akut tübüler nekroz olabilir. Hastaların %25'inde böbrek fonksiyon bozukluğu ve karaciğer hasarı birlikte olabilir (45,46).

3. Dönem: Alımdan 3-5 gün sonra görülür. Bu dönemde bulantı kusma daha azdır. Ancak stupor ve konfüzyon görülebilir. Karaciğer fonksiyon bozukluğunun en fazla olduğu safhadır. AST ve alanin transaminaz (ALT) düzeyleri genellikle 10.000.000 IU/ml'den yüksektir. Serum bilirübin seviyesi (zellikle indirekt bilirubin) artabilir. Protrombin zamanı uzayabilir ve koagülasyon bozulabilir. Serebral dem, çoklu organ yetmezliği ve sepsisle karakterize fulminan hepatik yetmezliğe bağlı ölüm görülebilir. Böbrek toksisitesi oluğan hastalarda; proteinüri, glikozüri, hematüri, piyüri ve granülosit silindirleri ile serum kan üre azotu (BUN) ve kreatinin seviyelerinde artma görülür (46).

4. Dönem: İyileğme, progresyon veya ölümle sonuçlanabilir. Bu safhada süre iki haftaya kadar uzayabilir. İyileğen hastalarda karaciğer fonksiyonu normale döner. Altta bağka hastalığı yoksa karaciğer biyopsisinde histoloji normale dnmğtir. Myokardial hasarı dğndren elektrokardiyografi değiğiklikleri ortaya çıkabilir (46).

Kronik zehirlenme

Kronik zehirlenme ciddi bir sendromdur. Karaciğer toksisitesi ile böbrek toksisitesinin birlikte olması yüksek doz alımlara bağlı olabileceği gibi terapötik dozlardaki alımlardan sonra da görülebilir. Uzun süre (14 yıl) 6 gr/gün dozda asetaminofen kullanımının karaciğerde fibrozisle sonuçlanabileceğini gösteren alığmalar mevcuttur. Child A evrede olan hastada ilacın kesilmesinden 3 ay sonra karaciğer enzimleri normale dnmğ ve sirotik değiğiklikler Child A'ya gerilemiğtir (47).

Özellikle ocuklarda, akut açlıkta veya kronik malnutrisyonda birkaç gün sık aralıklarla alınan hafif yüksek dozlarda bile toksisite görülebilir. Bu durumda hastanın klinik gidiğatı akut zehirlenmedeki gibidir (48).

Asetaminofenin Toksik Etkileri

Asetaminofenin yetiğkinlerde, uygun oral dozu 325-1000 mg'dır (rektal alınırsa 650 mg). Günlük toplam doz 4 gr'ı geçmemelidir. Yağa ve kiloya bağlı olarak 24 saatte 6 dozdan fazla verilmemelidir (46,49).

Oral alımı takiben toksisite oluğturan minimal doz çocuklarda 140 mg/kg ve yetiğkinlerde total 7.5 gr'dır. nemli toksisitenin olduğu ağırı miktar alım, 350 mg/kg'dır (46).

Ciltte döküntü, allerjik ilaç ateşi, böbrek yetmezliği, hematolojik bozukluklar ve hipoglisemi görülebilir. Bilinç bozukluğu plazma asetaminofen düzeyi 1 mg/ml'nin üzerinde olduğunda gözlenir (50).

Hepatik glutasyon kaynaklarında kişisel farklılıklar, glutasyonun yeniden yapıma kapasitesi, p450-MFO (mixed-function oksidaz =karma fonksiyonlu oksidaz sistemi) aktivitesi ve spontan kusmalar toksisiteyi etkiler. Kronik uygulamada antihistaminikler, fenitoin, barbitürat ve diğer sedatifler p450-MFO sistemini uyararak toksisiteyi artırabilir. Bunların aksine simetidin kullanımı bu sistemi inhibe eder ve toksisiteden korur (51).

Hepatotoksitenin yanında akut renal toksisite ve buna bağlı renal tübüler nekroz da gözlenebilir. Kronik düşük dozlarda hedef organ böbrektir. PGES, N-deasetilaz ve P450'ler, asetaminofenin yüksek dozda alımı ya da uygulanmasından sonraki renal toksisite mekanizmasında yer alırlar. Deneysel çalışmalarda renal toksisitede asetaminofenin sitokrom P450'ye bağlı biyoaktivasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir. Asetaminofen uzun süreli kullanımlarında analjezik nefropati riskini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada, sağlıklı kişilerde asetaminofenin böbreklerden atılımı, idrar akış hızına bağlı, fakat idrar pH'sından bağımsız olarak 20 mg/kg oral olarak alındığında 13 ml/dakika olarak belirtilmektedir. Yılda 366 tablet (0.5 g'lık) veya daha fazla kullananlarda bu riskin 2.1 kez arttığı gözlenmiş ve bir incelemede son dönem böbrek hastalığı olgularının %8-10'nunun kronik asetaminofen ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (52-54).

Laboratuvar çalışmaları

Son yıllarda geliştirilen duyarlı yöntemler, düşük miktarlarda analitlerin tayinlerine imkan vermektedir. Miktar tayini amacıyla kullanılan yöntemler arasında spektrofotometrik yöntemler, farklı dedektör sistemlerinin kullanıldığı kromatografik yöntemler, elektrokimyasal yöntemler vb. sayılabilir (55-57).

Tek seferde yüksek miktarlarda asetaminofen alımlarında 4. saatte veya daha sonraki saatlerde serum asetaminofen düzeyi tedavi planlanmasında rehber olarak Rumack-Matthew Nomogramı'nda kullanılabilir. Farklı zamanlarda toksik miktarda asetaminofen alımında veya birden fazla ilaç alımında Rumack-Matthew Nomogramı

güvenli değildir. Güvenli anamnez alınamayacağı durumlarda serum asetaminofen düzeyi bize yardımcı olabilir (45,58).

Alımdan 24 saat sonra serum AST ve ALT seviyeleri yükselmeye başlar ve 48-72. saatte pik yapar. Şiddetli toksisitede 1000 İU/L'den daha yüksek düzeyde saptanabilir. Serum laktik dehidrogenaz (LDH) ve alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri de yükselir. Plazmada total protein, albumin ve globulin azalırken bilirubin düzeyleri yükselir. Protrombin zamanı ve INR uzar. Kusmaya veya karaciğer yetmezliğine bağlı metabolik asidoz ve hiperlaktatemi saptanabilir (59-62).

Total lökosit sayısı, total eritrosit sayısı ve hemoglobin artabilir. Hipoglisemi ve APAP'ın antidiüretik etkisine bağlı oligüri, proteinüri, hematüri ve akut tubuler nekroz görülebilir. Kreatinin >3.4 mg/L olması kötü prognoz göstergesidir (46,61,63).

Oksidatif Hasarın Biyokimyasal Göstergeleri

İnsanlarda birçok hastalığın etyopatogenezinde, lipid peroksidasyonunun uyarılması ile organ ve dokularda açığa çıkan hücre membranı hasarı suçlanmaktadır. Lipid peroksidasyonuna neden olan serbest oksijen radikalleri, eksojen ya da endojen kaynaklı olabilir.

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan son ürünler aldehitler, hidrokarbon gazları ve malondialdehit (MDA)'dir. Mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşik olan MDA, laboratuarda doku, kan komponentleri ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

Malondealdehit, üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri (SOR) ile peroksidasyonu sonucunda oluşmaktadır. Diğer lipid peroksidasyon ürünleri ile uzak bölgelere diffüze olabilmektedir. Oluşan bu MDA ve diğer ürünler hücrede geçirgenlik ve inflamasyon artışına ve araşidonik salınımına neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak organellerde şişme ve membran rüptürü oluşmaktadır. DNA'da da bazlar ile reaksiyona girerek zincir kopmalarına yol açmaktadır (64).

İleri düzey protein oksidasyonu (AOPP, advanced oxidised protein products) ilk kez 1996'da Witko-Sarsat ve ark.'ı tarafından üremik hastalarda tanımlanmıştır. AOPP, vücutta oluşan kloronize oksidanların proteinlerle aktivasyonu ile oluşur. AOPP'nin biyokimyasal karakteristiği, protein oksidasyonunda çapraz bağlı final oksidasyon

ürünü olduğunu düşündürmektedir. Myeloperoksidaz (MPO) kaynaklı kloronize oksidanların oksidasyona uğramış düşük molekül ağırlıklı lipoprotein (LDL) oluşumundaki rolü gösterilmiştir. Oksidatif protein hasarının belirteci olarak görülen AOPP hem in vitro hem in vivo şartlarda bir inflamatuvar mediatör kadar etkili bir şekilde monosit aktivasyonunu artırır. Sonuç olarak plazma proteinleri ve kloronize oksidanlar arası reaksiyonla oluşan AOPP, oksidanların zararlı aktiviteleri konusunda yeni bir moleküler temel oluşturmuş ve oksidatif strese proinflamatuvar etkili mediyatör gibi davrandığı ve immundisregülasyona katkısı olduğu düşünülmüştür. Oluşan AOPP moleküllerinin neden olduğu hasarın giderilmesinde en önemli antioksidan ajanın ise organizmada bulunan tiyol gruplarının olduğu belirtilmektedir (65).

Plazmada bulunan antioksidanlar içerisinde, tiyol gruplarının en yüksek konsantrasyona sahip olması, erişkinlerde plazma protein seviyelerinin yüksek olmasıyla açıklanmaktadır. Çünkü plazmada bulunan tiyol gruplarının başlıca kaynağı, redükte glutasyon (GSH)'un yanı sıra, başta albümin olmak üzere protein yapılarında bulunan sistein ve metiyonin amino asitleridir (9). Plazma tiyol düzeylerinin tayini, proteinlerin SOR aracılı oksidasyondan ne denli etkilendiklerini göstermesi bakımından önem taşımaktadır (66).

Total antioksidan kapasite (TAS) ölçümü plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların kümülatif etkisini yansıtmaktadır. Böylece ölçülebilen antioksidanların ayrı ayrı toplamından daha bütün bir değerdir. Bilinen ve bilinmeyen antioksidan kapasiteyi ve sinerjik etkileşimi ölçtüğünden dolayı invivo oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki hassas dengeyi kavramayı sağlar. Bu yöntem ile özellikle lipid, protein, DNA gibi biyomoleküllerin oksidatif hasarına yol açan serbest radikal reaksiyonlarına karşı olan TAS ölçülmektedir. Serum ya da plazmadaki oksidan moleküllerin konsantrasyonlarını ayrı ayrı ölçebilmek mümkündür. Ancak oksidan etkileri birbiri üzerine eklenebilir olan bu moleküllerin tek tek ölçülmesi pratik değildir. Bu düşünceden yola çıkılarak tüm oksidanların durumunu yansıtabilecek bir yöntem olan total oksidan kapasite (TOS) ölçümü geliştirilmiştir (67).

Asetaminofen Kaynaklı Hepatotoksisite

Serum asetaminofen konsantrasyonunun artması hepatotoksisiteye neden olmaktadır. Bununla birlikte kronik doz aşımında toksisite oluşması için gerekli doz miktarı, sıklığı

ve süresi bilinmemektedir. Akut aşırı dozda, asetaminofenin en ciddi yan etkisi, doza bağlı potansiyel olarak ölümcül hepatik nekrozdur (46).

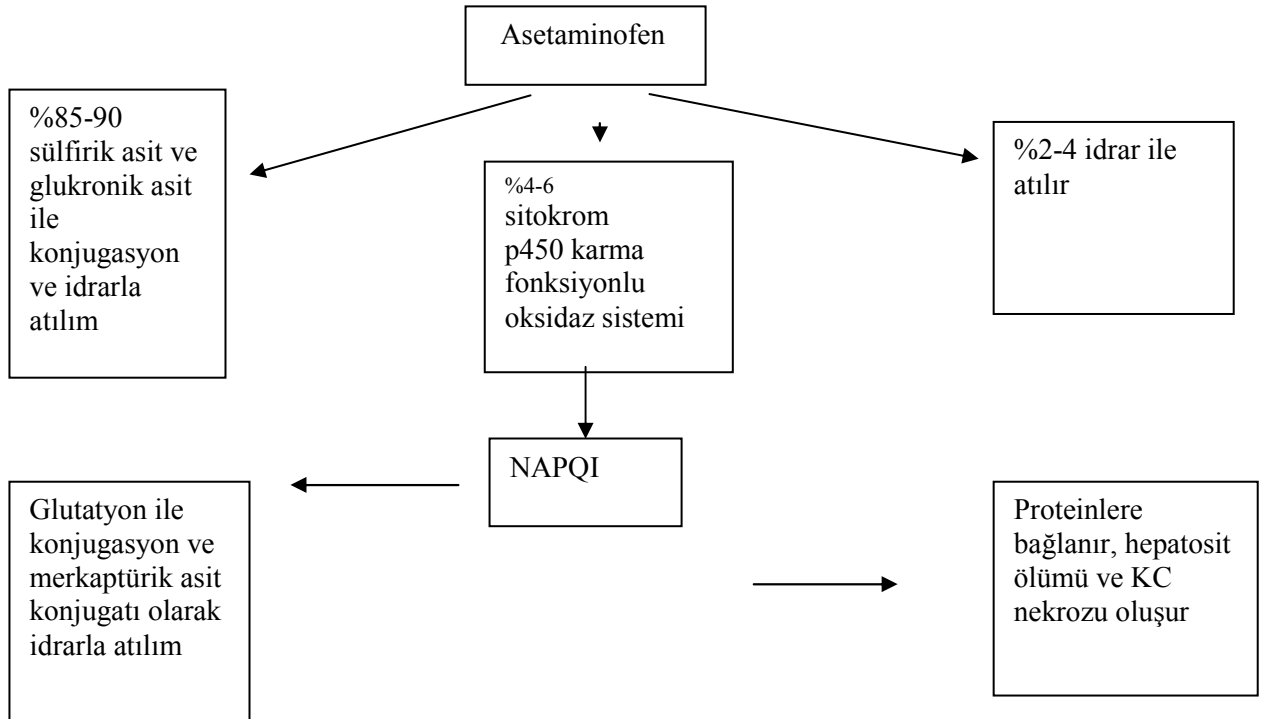
Asetaminofenin aşırı dozunun hepatosellüler yaralanmaya veya ölüme yol açtığı durumlarda oluşan mekanizma, onun toksik reaktif metabolitine NAPQI, N-asetilbenzoquinoneimine dönüşümünü içerir. Aktif metabolit, glutatyona bağlanarak atılamadığından dokulardaki sitozol proteinlerine bağlanarak hücrel nekroz oluşturur (7).

Asetaminofen başlıca sülfat (%93) ve glukuronid konjugasyonu şeklinde atılır. Yüksek dozda ise asetaminofenin, sülfat havuzunun tükenmesinden dolayı sülfat konjugatının oranı düşerken (%43), glukuronid konjugasyonu oranı daha çok artar. Ancak glukuronidasyon hızı da sınırlı olduğundan, minör biyotransformasyon yolu önem kazanır ve sonuçta sitokrom P450 (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4) sisteminin etkisi ile N-hidroksiasetaminofen ve bunun rezonans şekli olan aktif kinonimin metaboliti (NAPQI) oluşur. Normal koşullarda bu ara ürün GSH ile konjugasyon yaparak elimine edildikten sonra merkaptürik asite metabolize olarak idrarla atılır. Ancak glutasyon havuzu sınırlıdır ve tükendiğinde bu elektrofilik ara metabolit hücrenin nükleofilik makromolekülleri ile kovalent bağla bağlanır. Bu bağlanma asetaminofenin artan serum konsantrasyonu ile açıklanır. Sonuçta hepatotoksik etki ortaya çıkar. Doz aşımından 4 saat sonra ölçülen 200 mcg/ml ve üzerinde serum asetaminofen miktarı hepatotoksisitenin göstergesi olabilir. Hepatik hasarın klinik belirtileri toksik dozların emiliminin 2-4. gününde de ortaya çıkabilir. Plazmadaki hepatik enzim (AST, ALT, LDH vb) ve bilirubin konsantrasyonu da artabilir. Bu değerlere bakılarak hepatotoksisitenin şiddeti değerlendirilebilir. Tedavi edilmeyen zehirlenmiş hastaların %10'unda karaciğer hasarı meydana gelir. Bunların %10-20'si hepatik yetersizlikten ölür. Histolojik olarak hepatik nekroz en fazla P450-MFO aktivitesinin görüldüğü sentrolobüler bölgede oluşur (3,21,40,46,59).

Kovalent bağ ile bağlandıktan sonra hücre ölümü ile sonlanan olaylar serisinin mekanizması tam olarak bilinmemekte, ancak bazı olası mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. NAPQI'nın mitokondriye kovalent olarak bağlanması ile mitokondrial solunumun inhibisyonu gerçekleşir. Bu fonksiyonel yetersizliğin, hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. NAPQI'nın hem NADH hem de süksinat dehidrogenaz fonksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Asetaminofene bağlı hepatotoksisitede homeostazisin bozulmasının da büyük rolü olduğu düşünülmektedir. Kalsiyumu

düzenleyen proteinlerin bozulduğu, bunun sonucu olarak hücre içi kalsiyum biriktiği gösterilmiştir. Hücre içi kalsiyum artması ile hücre ölümüne neden olan katabolik enzimler artar. Reaktif oksijenler, nitrik oksit, lipid peroksidasyonu ve apoptozis karaciğer toksisitesinde rol oynar. Hücresel fonksiyon bozukluğu, mitokondrial hasar, ATP tüketimi ve DNA parçalanması gözlenmiştir. Peroksinitrit türleri ve protein nitratlarının patofizyolojide önemli roller oynadığı kabul edilmektedir (59,61,68,69).

Etanol alımının asetaminofen toksisitesine olan etkisi değişkendir. Etanol p450-MFO enzimi yoluyla metabolize edilir. Her iki ajanın akut alımında bu yolda yarışma meydana gelmekte ve karaciğer hasarı olasılığı azalmaktadır. Kronik etanol tüketiminde p450-MFO enzimi azalmakta karaciğer hasarı olasılığı artmaktadır. Kötü beslenme glutatyon kaynaklarının ve glutatyonun yenilenme kapasitesinin azalmasına neden olup karaciğer hasarını artırabilir. Kronik alkoliklerde, kronik hastalıklarda ve anoreksiyalı hastalarda terapotik ve düşük dozlarda toksisite gelişebilir. Hipofosfatemi, hipokalemi, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemoliz ve agranülositoz nadiren görülebilir. Kistik fibrozisli ve AIDS'li hastalar risk altındadır (45,70).



Şekil 4. Asetaminofen metabolizması

Asetaminofen Toksisitesinde Histopatoloji

Karaciğer biyopsisi veya otopsisinin hisopatolojik görünümü, yağlanma olmaksızın ve relatif bir inflamasyonun görüldüğü sentrizonal nekrozdur. Ciddi vakalarda, submasif veya masif nekroz görülür. Fibrozis olmaksızın, iyileşme tam olarak gerçekleşir (71,72).

Yapılan çalışmalarda asetaminofen ve kokainin histopatolojik incelemelerinde benzer lezyonlar gözlenmiştir. Bunun sebebi her iki maddenin metabolizmasında yer alan sitokrom P450 enzimlerinin karaciğerin bölge 3 (zone 3) adı verilen kısmında yer almasıdır (59).

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda viral hepatitler, alkolik hepatitler, Reye Sendromu, iskemik hepatit, hepatobilier hastalıklar ve diğer ilaç intoksikasyonlarına bağlı hepatitler düşünülmelidir. Akut asetaminofen zehirlenmesi akut ve progresyon gösteren çok yüksek aminotransferaz yüksekliği ve protrombin zamanının uzaması ile karakterizedir. Diğer hepatitlerde nadiren aminotransferaz 500 IU/L'den daha fazla olabilir ve nadiren başlangıç ve progresyon hızlıdır. Akut asetaminofen zehirlenmesi AST/ALT oranı ile alkoliklerde kronik asetaminofen zehirlenmesi ve alkolik hepatitten ayırt edilebilir (59,73).

Mortalite ve morbidite

Zamanında ve uygun müdahale yapılırsa, ciddi sonuçlar ortaya çıkmaz. Toksik dozda asetaminofen alan hastaların %4'ünde ciddi hepatik yetmezlik ve bu hastaların da yarısından daha azında, karaciğer transplantasyonu gerekmekte veya ölüm görülmektedir. N-asetilsistein alanlarda, almayanlara oranla koma gelişme olasılığı daha az bulunmuştur (51,74).

Yapılan bazı çalışmalar şayet glutatyon depoları normalin %30'u kadar azalırsa yüksek doz ilaç alımında NAPQI'nun aşırı üretiminin serbest radikaller aracılığıyla ekstrasellüler karaciğer hasarı yaptığını ortaya koymuştur. Glutatyon depolarının azaldığı malnutrisyon, kronik alkol tüketimi ve kanser gibi predispoze durumlarda daha hızlı toksisite görülebilir ve bu durumlarda morbidite riski yüksektir (45). Kullanılan diğer ilaçlarla asetaminofenin etkileşimi konusunda yapılan çalışmalarda da uzun vadeli karbamazepin, fenitoin, izoniazid ve troglitazon kullanımında CYP'lerin indüklendiği p450 enzim aktivitesi azaldığı için hepatotoksisitenin arttığı bildirilmektedir. Beş

yaşından küçük çocuklarda glutasyon deposu ve asetaminofen konjugasyon kapasitesi daha fazla olduğu için asetaminofen zehirlenmesinde prognoz daha iyidir (46,68,69).

Literatürde toksisiteyi arttıran etkenler olarak; glutasyon tüketimi (diyetle ön tedavi, düşük protein diyeti), hepatik sitokrom P450'nin indüklenmesi (alkol tüketimi, fenobarbital kullanımı), oksidatif strese hepatik cevabın azalması (E vitamini azalması) bildirilmiştir. Toksikiteyi azaltan etkenler ise; antioksidanlar (E vitamini), hepatik enzim inhibitörleri (simetidin), redükleyici ajanlar (askorbik asit) olarak belirtilmektedir (75).

Asetaminofen, alkoliklerde, alkol kullanmayanlara göre daha az tolere edilebilir. Bunun sebebi ise alkolün, asetaminofen metabolizmasında önemli rol oynayan hepatik sitokrom P450 enziminin aktivitesini arttırarak, asetaminofenin toksik metabolitinin birikimini hızlandırması ve böylece daha çabuk toksisiteye neden olmasıdır (45,76).

2.3.6.2. Asetaminofen Toksikitesinde Medikal Tedavi

Hasta alımdan hemen sonra gelmişse ilk yaklaşım kusturma veya gavaj olmalıdır. Gastrik dekontaminasyon, aktif kömür, barsak irrigasyonu, antidot ve eliminasyon gibi tedavi uygulamaları değerlendirilir (45).

1. Aktif kömür ve oral N-asetilsistein

Aktif kömür asetaminofen absorpsiyonunu engeller. Çalışmalar aktif kömürün asetaminofenin yüksek doz alımından sonraki ilk 1-4 saatte uygulanmasının faydalı olabileceğini desteklemektedir. Asetaminofen zehirlenmesi ile gelen hastalarda yapılan çalışmaların çoğunda mide lavajı sonrası aktif kömür vermekle, tek başına aktif kömür verme arasında fark bulunmazken, mide gavajı sonrası aktif kömür verilmesinin daha faydalı olacağını söyleyen çalışmalarda mevcuttur. Asetaminofen intoksikasyonunda aktif kömür kullanımı ile NAC inaktive olabilmektedir. Aktif kömürün NAC'ın absorpsiyonunu azaltarak onun etkinliğini azalttığını ileri süren görüşler vardır. Tekrarlanan dozlarda aktif kömür verilecekse; NAC verilmesi ile aktif kömür verilmesi arasında 2 saat geçmesi tavsiye edilir. Eğer NAC alımından sonra 1 saat içinde kömür verilirse verilen ilacın ancak %50'si antidot olabilir (45).

Asetaminofen zehirlenmelerine hepatik glutasyon tüketimi neden olmaktadır. Uygulanacak tedavide, glutasyon hepatositler içine geçmediği için, hepatik glutasyonu yerine koymak yerine hepatik glutasyon tüketiminin veya asetaminofenin toksik metabolitine dönüşmesinin engellenmesi sağlanmalıdır (46).

Hücre içi glutatyonunun membran ve hücre iskeleti bütünlüğünün sağlanması, protein ve nükleik asit biyosentezi ve enzim aktivitesinin düzenlenmesi gibi çeşitli kritik fizyolojik olaylara katıldığı gözlenmiştir (77).

2. N-asetilsistein (45,46, 74,78-80)

N-asetilsistein; L-sisteinin amino grubuna asetil eklenmesiyle oluşan bir amino asit türevidir (Şekil 3). İlk olarak 1960'larda mukolitik bir ajan olarak tanımlandı. Daha sonraları akut asetaminofen zehirlenmesinde hücre koruyucu etkileri ortaya çıkarıldı.

N-asetilsisteinin farmakokinetik özellikleri iyi bilinmektedir ve toksisitesi düşüktür. NAC'ın oral olarak 100-600 mg'luk dozunun verilmesinden sonra, emilimi oldukça hızlıdır. IV uygulamalardan sonra eliminasyon yarı ömrü, 2-6 saattir ve dozun %20-30'u değişmeden idrarla atılır.

N-asetilsistein oral alımı takiben hızlıca absorbe olan sülfidril grupları içeren bir bileşiktir. Sindirim sistemi ve karaciğerde deasetile edilir ve disülfid protein peptidaz ile birleşir. Zirve plazma seviyesine yaklaşık bir saatte ulaşır ve on iki saat sonra tamamen yıkılır. Biyoyararlılığı %4-10 olmasına rağmen NAC'ın oral uygulanımı klinik olarak etkilidir. NAC'ın biyolojik aktivitesi sülfidril grubu ile bağlantılıdır.

N-asetilsistein öncelikle bronşitli ve kistik fibrozlu hastalarda mukolitik ilaç olarak ve asetaminofen başta olmak üzere çeşitli ilaçların oluşturduğu hepatotoksistide antidot olarak kullanılmaktadır. Ayrıca ağır metal zehirlenmelerinin tedavisinde, siklofosamid ve diğer kemoteropatik ajanların neden olduğu hemorajik sistit tedavisinde ve romatoid artrit tedavilerinde yer almaktadır. Sjögren Sendromu'nda, sigarayı bırakmada, influenza, hepatit C, AIDS ve myoklonik epilepside de kullanılabileceği gösterilmiştir.

Mutlifokal aksiyon mekanizmasına sahip NAC asetaminofen intoksikasyonunda halen tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. N-asetilsistein hücreye girdikten sonra sisteine metabolize olur. Sistein bir glutatyon prekürsörüdür. Glutatyon miktarını artırarak N-acetyl-para-benzoquinoneimine (NAPBQI) ile direkt olarak bağlanmasını sağlayabilir veya NAPBQI oluşumunu önleyebilir. N-asetilsistein sülfat prekürsörü olarak da rol oynar ve sülfat konjugasyon yolunun doymasını önler. N-asetilsisteinin asetaminofen toksisitesinde etkili non spesifik mekanizması belki de antiinflamatuvar, antioksidan, inotropik ve vazodilatatör etkilerine bağlıdır.

Asetaminofen alımı ve NAC başlanması arasında geçen sürenin azalması ölümün ve hepatotoksisitenin önlenmesinde etkilidir. İlaç alımından sonraki ilk 6 saat içinde başlanılan NAC toksisiteyi büyük ölçüde önleyebilir. Toksikolojistler şayet karaciğer fonksiyon testleri normal ve AOPP düzeyi 5 mcg/ml'nin altındaysa oral NAC alımını 30 saat uyguladıktan sonra kesilmesi eğilimindedirler.

N-asetilsistein oral veya IV iki formda kullanılabilir. Her iki formun da kullanım, fiyat ve hasta toleransı ile alakalı avantaj ve dezavantajları vardır. Günümüzde tedavide başlıca oral yol tercih edilir. N-asetilsisteinin kimyasal yapısında bulunan sülfidril grubundan kaynaklanan keskin kokusu bulantı ve kusmayı tetikleyebilir. Narkotik veya alkol kullanan hastalarda mental durum değişikliği olabilir. Aspirasyon riskinin yüksek olmasından dolayı bu hastalarda oral uygulamadan kaçınılmalıdır. İntravenöz NAC aktif GİS kanaması, koroziv madde alımı ve inatçı kusmalar gibi oral alımın mümkün olmadığı durumlarda, geç kalınmış vakalarda, çok yüksek dozda kronik zehirlenmelerde, karaciğer yetmezliğinde, mental retarde hastalarda ve hava yolu kontrolünün zor sağlanacağı hastalarda kullanılabilir.

İntravenöz formunun uygulama dozu oral uygulamadan biraz farklılık gösterse de benzer zaman rejimleri uygulanır. N-asetilsistein oral yolla 140 mg/kg yükleme dozunu takiben her 4 saatte bir 70 mg/kg dozunda toplam 17 kez uygulanırken, IV NAC 150 mg/kg dozunda 1L %5 dexroz içinde 1 saat infüzyon olarak verilir. İlk yükleme dozundan sonra yaklaşık %1 oranında anafilaktik tipte reaksiyon görülebilir. Hastaların %10'unda infüzyonu takiben kızarıklık, döküntü-kaşıntı, anjioödem, bronkospazm, bulantı-kusma, hipotansiyon, taşikardi ve solunum sıkıntısı görülür. Bu reaksiyonlara genelde infüzyon kesilince cevap alınır ve antihistaminikle tedavi edilir. Ciddi olgularda subkutan adrenalin ve kortikosteroid gerekebilir. İdamesinde %5 dextroz içinde 500 ml %20'lik solüsyonu 4 saatte 50 ml/kg dozunda ve sonra da 1000-1750 ml %5 dextroz içinde %20'lik solüsyonu 16 saatte 100 mg/kg dozunda uygulanır.

3- Metionin: Metionin hücre içi glutatyonun yenilenmesinde etkili olur. Böylece NAC gibi diğer hücre koruyucu mekanizmalarda rol oynar. Metionin asetaminofen zehirlenmesinde oral yolla 6 saatte bir 2.5 gr şeklinde kullanılır. Şayet hastaya oral aktif kömür veriliyorsa veya hastanın kusmaları varsa etkinliği azalır. Metionin tedavisinin de, NAC tedavisinde olduğu gibi asetaminofen alımından sonraki ilk 1 saat içinde etkinliği yüksektir (74,81).

4-Simetidin: Asetaminofen intoksikasyonunda simetidin'in koruyucu rolü yıllardır tartışmalıdır. Teorik olarak simetidin'in p450 izoenzimlerinin direkt olarak inhibisyonu ile toksik metabolit olan NAPQI'nın oluşumunu azalttığı ve hepatotoksisitenin daha az olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. İnsanlarda simetidin'in asetaminofen kinetiği üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda asetaminofen yarılanma ömründe ve klirensinde bir değişiklik saptanmamıştır (82).

5-Diğer

Pentoksifilin (PTF) genellikle periferik damar hastalıklarının tedavisinde ve intermitant kladikasyoda kullanılan bir ajandır. Farmakolojik etkisini fosfodiesteraz inhibisyonu ve dolayısıyla cAMP (siklik adenosin monofosfat) artışı yoluyla göstermektedir. PTF uygulaması sonrasında trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumunda azalma, prostasiklin ve doku plazminojen aktivatörü salınmasında artma ve tromboksan A2 sentezinde azalma olur. Vazodilatör etkisinin etki mekanizması tartışmalı olmakla birlikte, cAMP artışı endotel hücrelerinden daha çok prostasiklin ve/veya nitrik oksit üretilmesine yol açar. Ayrıca PTF'in nötrofil aktivasyonunu ve süperoksit radikallerinin artışına yol açan inflamatuvar mediyatör salınımını azalttığı gösterilmiştir (83). Çalışmalar, fosfodiesteraz inhibitörlerinin sintigrafik olarak kronik karaciğer hastalarında ve sağlıklı kişilerde karaciğer perfüzyonunu artırdığını göstermiştir. PTF'in karaciğer kan akımını düzenleyerek, TNF- α üretimini inhibe ederek ve lipopolisakkaride bağlı sitokrom p450 enzim down regülasyonunu önleyerek karaciğeri koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca PTF'in karaciğer fibrozisini önleyici etkisi deneysel modellerde tanımlanmıştır (84).

Geliştirilen hayvan modelleri ile araştırılan maddelerden bir başkası ise fruktozdur. Sıçan, fare, hamster karaciğer kesitlerinde, izole hepatositlerde, doku kültürlerinde, mitokondriya ve mikrozomda yapılan çalışmalar fruktozun asetaminofenin oluşturduğu karaciğer hasarına karşı koruyucu olduğunu ortaya koymuştur. Bu koruyucu mekanizma fruktozun glikolitik ATP (adenozin trifosfat) sağlamasına bağlıdır. Asetaminofenin hücre ölümüne neden olan mekanizmadaki bir kademenin de mitokondriyal fonksiyonların yetmezliği olduğu bilindiğinden, fruktozun glikolitik substrat olma özelliği yetmezliği önleyerek hücre ölümünü engellemektedir. Buna bağlı artan ATP konsantrasyonu ve ATP/ADP oranının değişmesi kompanzasyonu sağlamaktadır. Hücre hasarının gelişmesindeki önemli etkenlerden birinin de ATP düzeyindeki düşüş olduğu düşünülmektedir. Düşük ATP düzeyi kalsiyum pompasına gereken enerjiyi

sağlıyamadığından hücre içi kalsiyum düzeyinde artış olabilir. Bu da ikincil olarak membran fosfolipidlerinin parçalanmasına neden olan fosfolipazları aktive edebilir (85).

Alternatif antidot tedavisinde kullanılmak üzere araştırılan bir diğer madde Metirapon 300 mg/kg dozda farelere verildiğinde asetaminofenin hepatotoksik etkisini ortadan kaldırmakla birlikte kortizol üretimini azalttığı için kullanılmamaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda glutation tüketilmesi ve asetaminofen metabolitlerinin hepatik proteinleri arılmasının hepatotoksik etkinin oluşmasında önemli faktör olduğu ortaya konulmuştur. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda hücre içi kalsiyum dengesindeki değişimlerin hasar oluşturmada temel mekanizma olduğunu ileri sürmektedirler. Bu nedenle kalsiyum kanal blokerlerinin asetaminofenin oluşturacağı karaciğer hasarını önlemede etkinliğini araştırmak için bazı çalışmalar yapılmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerini hem maruziyetten önce hem de sonra vererek yapılan bir çalışmada CCl₄, tiyasetamid veya asetaminofene maruz kalan sıçanlarda karaciğer harabiyetinin önlenebileceği gösterilmiştir (86).

Eğer akut karaciğer yetmezliği gelişirse, destek tedavisi yanında karaciğer transplantasyonu için de hazırlıklar yapılmalıdır. Komada olan hastalar yoğun bakım ünitelerinde takip ve tedavi edilmelidir. Ensefalopati gelişirse laktuloz ve neomisin sülfat verilmeli ve protein kısıtlanmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliğindeki hastalarda girişimsel bir işlem yapılacaksa veya aktif kanama olursa koagulopati, taze donmuş plazma ile tedavi edilmelidir. Hipoglisemi, enfeksiyon, elektrolit bozuklukları ve gastrointestinal sistem kanaması açısından uyanık olunmalıdır. Asetaminofenin aşırı dozunda karaciğer transplantasyonunu düşündürecek kriterler asidoz şiddetine, koma derecesine, protrombin zamanı uzunluğuna ve serum kreatinin düzeylerinin yükselmesine bağlıdır. Eğer transplantasyon kararı verildi ise gecikilmemelidir. Karaciğer transplantasyonu sonrası 1 yıl yaşam oranı %65 olarak bildirilmiştir (74,87).

2.4. FLUMAZENİL (88-90)

Flumazenil, bir 1,4-imidazodiazepin türevidir, 1979 yılında sentezlenmiştir. Yapısında midazolama ve diğer fenil grubu olmayan klasik benzodiazepinlere benzer karbonil grubu bulunur. Gerçekte agonist etkinliği düşük olan, parsiyel agonist etkili bir antagonisttir. Benzodiazepin agonistlerinin etkilerini kompetitif olarak antagonize eder. İntravenöz uygulamayı takiben benzodiazepin antagonizması genellikle 1-5 dakika içinde oluşur. Bununla birlikte eliminasyon yarı ömrü 1 saat civarındadır. Benzodiazepin aşırı dozuyla komaya girmiş olgularda 10 mg IV dozunun 1-2 dakika

içinde etki gösterdiği saptanmıştır. Kısa etki sürelidir; etkisi 3-5 saat sürer. Benzodiazepin zehirlenmelerinde tekrarlayan dozlarda verilmesi gerekebilir. Oral olarak alınan 200 mg flumazenilin diazepamın psikomotor performans üzerine yaptığı bozucu etkiyi düzelttiği gösterilmiştir. Flumazenil benzodiazepin reseptörlerine bağlı olarak çekilme sendromu yapar.

Flumazenil, benzodiazepin reseptör agonistleriyle karşılaştırınca yüksek klirens ve düşük eliminasyon yarı ömrü bulunan kısa etkili bir ajandır. Plazma yarılanma ömrü 1 saattir. Bu kısa yarı ömrün anlamı, potansiyel antagonist etkisi temizlenince yeterli konsantrasyonda olan agonist etkinin geri dönmesi ve tekrar sedasyon yapabilmesidir. Flumazenilin kandan temizlenmesi hepatik kan akımına bağlıdır. Proteine bağlanması azdır, serbest fraksiyonu %54-64 oranındadır.

Flumazenilin oral tek doz 200 mg uygulanması sonrasında ortalama 255 µg/L plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ortalama 41 dakikadır. İlk geçiş metabolizması sonucu ve yüksek hepatik klirens nedeniyle oral biyoyararlanımı % 16'dır. Flumazenil genel olarak IV uygulanır ve doz aralığı 2.5-40 mg'dır.

Flumazenil genellikle karaciğerde metabolize edilir ve % 0.12'lik bir kısmı IV uygulamadan yaklaşık 12 saat sonra böbreklerden değişmeden atılır. N-desmetilflumazenil, N-desmetilflumazenil asit ve flumazenil asit olmak üzere üç metaboliti vardır. Flumazenil inaktif serbest glukronik asit ve karboksilik aside çevrilerek metabolize edilir. Genel anestezide kullanılan benzodiazepinleri reverse etmek gerektiğinde ve sürekli infüzyonla benzodiazepin verilmişse doz tekrarı gerekebilir. İnfüzyon oranı 30-60 mg/kg (0.5-1 mg/kg/dk)'dır.

Flumazenil başarılı bir şekilde midazolam, diazepam, lorezepam ve flunitrozepamın etkisini geri çevirebilir. Flumazenil benzodiazepin reseptörüne yerleşir. Benzodiazepinlerin oluşturduğu solunum depresyonunu, sedasyon, amnezi ve psikomotor disfonksiyonu düzeltir.

Flumazenilin respiratuar ve kardiyovasküler depresan etkisi yoktur. Agonistlerin yaptığı solunum depresyonunu geri çevirir. Eğer opioidlere bağlı solunum depresyonu olursa flumazenil tarafından reverse edilmez.

Benzodiazepin bağımlılarında flumazenil enjeksiyonu yoksunluk sendromuna neden olur. Zayıf antagonist etkinlik gösterir. Bu nedenle epileptik hastalarda ve

benzodiazepinlerle birlikte trisiklik antidepresan ilaç olarak zehirlenmiş olgularda konvülsiyon oluşturabilirler. Flumazenilin karaciğer hastalığına bağlı ensefalopatide santral sinir sistemi depresyonu belirtilerini azalttığı bildirilmiştir.

Flumazenil dozu istenilen şuur seviyesine göre bireysel olarak ayarlanır. Genel olarak 0.3-0.6 mg IV uygulama benzodiazepinlerle anestetize ve sedatize hastaların sedasyonunu azaltmaya yetmektedir. Benzodiazepinlerin tedavi edici dozunu reverse etmek için 0.5-1 mg flumazenil yeterlidir. İntravenöz 5 mg flumazenil yapılmasına rağmen yeterli etkinin görülmemesi organik bir bozukluğa işaret eder.

Flumazenilin terapötik en üst dozu 5 mg'dır. Nadiren bulantı ve kusma olabilir. Baş dönmesi ve baş ağrısı da görülebilir. Epilepsi, bradikardi, taşikardi ve aritmi nadir görülen yan etkileridir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Çalışmaları Etik Kurulu'nun 11.11.2009 tarihli ve 09/63 sayılı Onayı ile, Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) gerçekleştirildi.

3.1. Deney Hayvanları ve Bakımı

Çalışmada ağırlıkları 180-240 gram arasında değişen Wistar-albino türü 70 rat kullanıldı. Standart plastik kafeslerde aynı ortamda tutulan ratlar, standart rat yemi ile beslendi. İçme suyu olarak çeşme suyu kullanıldı. Ratların bulunduğu ortam, ortalama 20 °C olacak şekilde ısıtıldı ve klima ile havalandırıldı. Ortam nemi %40-50 arasında tutuldu. Ratların buldukları oda 12 saat aydınlık (07⁰⁰-19⁰⁰) ve 12 saat karanlık (19⁰⁰-07⁰⁰) olacak şekilde ışıklandırıldı.

3.2. Deneyde kullanılan ilaç dozları ve veriliş yolları

Asetaminofen, 3.5 g/kg dozunda gastrik sonda yardımıyla, Flumazenil 1 mg/kg ve N-asetilsistein (NAC) 1 g/kg dozlarında intraperitoneal (IP) olarak uygulandı (Resim 1-2).



Resim 1. Asetaminofenin gastrik sonda yardımıyla verilmesi



Resim 2. Flumazenilin intraperitoneal uygulanması

3.3. Deneysel işlemler

Bu çalışmada karaciğer hepatotoksitesinin en etkin kaçınıcı saatte olduğunu ortaya koymak için bir ön çalışma yapıldı. Bunun için 10 rat rastgele beşerli iki gruba ayrıldı.

Grup A24 (n=5) ve Grup A72 (n=5)deki tüm ratlara 3.5 gr/kg dozunda asetaminofen gastrik sonda yardımıyla 3ml olacak şekilde % 0.9'luk serum fizyolojik (SF) ile sulandırılarak verildi. Grup A24'teki ratlar 24. saatte, Grup A72deki ratlar ise 72 saat sonra sakrifiye edildi ve karaciğer doku örnekleri alındı. Ratların karaciğer dokusundan histopatolojik olarak ışık mikroskopunda değerlendirmek için hazırlanan preparatlar patoloji laboratuvarında körlenmiş bir patolog tarafından değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda 72.saatte hazırlanan preparatların tamamında nekroz görüldü. Bunun üzerine çalışmada 72.saati esas alınarak devam edilmeye karar verildi.

Çalışmada kullanılacak diğer 60 rat, her grupta 10 rat olacak şekilde rastgele 6 gruba ayrıldı. Deneyin ilk aşamasında gruptaki ratların ağırlıkları ölçülerek elde edilen değerlere göre uygulanması gereken ilaç dozları hesaplandı. Hayvan odasından alınan ratlar, deneye başlanmadan önce laboratuvar ortamında bir saat bekletilerek ortama alışmaları sağlandı. Toz halde temin edilen asetaminofen her bir rat için toplam 3 ml olacak şekilde SF'le sulandırıldı (Resim 3).



Resim 3. Gastrik sondayla verilmeye uygun hale getirilen asetaminofen

Grup K (kontrol grubu, n=10)'deki ratlara gastrik sonda yardımıyla 3 ml SF verildi.

Grup A (n=10): Ratlara 3.5 gr/kg dozda gastrik sonda yardımıyla asetaminofen uygulandı.

Grup F (n=10): Bu gruptaki ratlardan intraperitoneal olarak 1 mg/kg dozunda flumazenil uygulandı.

Grup N (n=10) Ratlara 1 gr/kg dozunda intraperitoneal olarak NAC verildi.

Grup AF (n=10) Bu gruptaki ratlara 3,5 mg/kg dozunda, SF ile eritilmiş 3 ml asetaminofen gavaj yardımıyla verildikten 1 saat sonra 1 mg/ kg dozunda flumazenil IP verildi.

Grup AN (n=10)deki ratlara 3.5 gr/kg dozunda, SF ile eritilmiş 3 ml asetaminofen gastrik sondayla verildikten 1 saat sonra IP yolla 1 gr/kg NAC uygulandı.

Tüm gruplardaki ratlardan uygulamadan sonraki 72.saatte sakrifiye edildi, kan örnekleri ve karaciğer doku örnekleri alındı.

Ratlar kan örnekleri alınmadan önce IP 50 mg/kg ketamin + 10 mg/kg xyilazin ile sedatize edildi. Kan örnekleri enjektör yardımıyla intrakardiyak yoldan alındı. Laparotomi yapılarak karaciğer bütün olarak çıkarıldı. %10'luk formol solüsyonuna konuldu. Karaciğerden 4-5 mm'lik kesitler alınarak hazırlandı. Hazırlanan örnekler %10'luk formol içinde saklamaya bırakıldı. Birer kez kullanılan ratlar deney sonrasında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi.

Alınan kan örneklerinin bir kısmı plazma elde etmek için tam kan sayımı tüplerine, bir kısmı da biyokimya tüplerine konuldu. Hazırlanan tüpler 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum ve plazmalar -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü oda ısısında çözünen serumlarda AST, ALT, ALP, LDH, Total bilirubin ve Direk bilirubin düzeyleri Konelab 60i (Thermo Clinical LabSystems, Espoo, Finland) otoanalizatör cihazında ölçüldü.

Alınan serumların bir kısmı AOPP, TAS, TOS ve plazmaların bir kısmı MDA ve tiyol çalışılmak üzere Araştırma Biyokimya Laboratuvarına gönderildi.

AOPP tayini; Witko-Sarsat ve ark.'ı (90) tarafından gerçekleştirilen spektrofotometrik yöntemle, 340 nm'de absorbe olan potasyum iyodid bulunan kloramin-T solüsyonuyla kalibre edilerek gerçekleştirildi.

MDA'nın derivatizasyon reaktifi ile fluoresan ürünlere dönüşmesini takiben, reaksiyon solüsyonu eklenerek ortamın pH'sı optimum değerlere getirildi. MDA'nın oluşturduğu fluoresans, izokratik yüksek performans likid kromatografi (HPLC) sisteminde,

spektrofluorometrik detektörle 553 nm (emisyona) ve 515 nm (eksitasyon)'de immünoagnostik marka kit ile ölçüldü (91).

Tiyol tayini; Hu ML ve ark.'nın geliştirdiği metodla ölçüldü. Serbest tiyol gruplarının 5,5-ditiyo bis (2-nitrobenzoik asit) (DTNB) ile oksitlenmesi sırasında oluşan koyu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanmaktadır (92).

Total oksidan kapasitenin manuel çalışmayla değerlendirilebilmesi için standart bir solüsyon hazırlandı. Stock Stabilized Standart Solution (SSSS) 40 bin kez deiyonize suyla dilüe edildi. Birinci basamak dilüsyonda 50 mikrolitre SSSS'e 10 ml deiyonize su eklendi. Bu solüsyondan alınan 50 mikrolitreye 10 ml deiyonize su eklenerek ikinci basamak dilüsyon yapıldı. Son konsantrasyonla standart çalışma solüsyonu 20 mikromolar H₂O₂ oldu.

- Bir hücreye konulan 500 mikrolitre ajanın üzerine 75 mikrolitre hazırlanan standart solüsyon eklendi. Başlangıç absorbant noktası 530 nm olarak okundu.
- Hücreye reajan 2'den 25 mikrolitre eklendi ve oda sıcaklığında 10 dk veya 37 derecede 5 dk. inkübasyona bırakıldı. İkinci absorbans süresi 530 nm okundu (93).

Total antioksidan kapasitenin manuel ölçümünde;

- Bir hücreye konulan 800 mikrolitre ajanın üzerine 50 mikrolitre hazırlanan standart solüsyon eklendi. Başlangıç absorbant noktası 660 nm olarak okundu.
- Hücreye reajan 2'den 125 mikrolitre eklendi ve oda sıcaklığında 10 dk veya 37 derecede 5 dk inkübasyona bırakıldı. İkinci absorbans süresi 660 nm okundu (67).

Karaciğer dokusuna kesitler yapıp 0.5 cm kalınlığında doku örnekleri alındı. Alınan örnekler %10'luk formol solüsyonu ile fikse edildi. Rutin doku takip işlemi sonrası parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve hematoksilin eozin ile boyandı. Işık mikroskopi incelemesinde inflamasyon ve doku nekrozu incelendi. İnflamasyon, 0:yok, 1:hafif, 2:orta ve 3:şiddetli skorları verilerek semikantitatif olarak değerlendirildi. Nekroz, 0: hasar yok, 1: zon 3 te az sayıda izole hepatosit nekrozu (hafif), 2: zon 3te konflüent hepatosit nekrozu (orta), 3: zonal nekroz veya submasif nekroz (şiddetli) olarak değerlendirildi. (94, 95).

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 15 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma (ort \pm SD) olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle bakıldı. Gruplar arası karşılaştırma tek yönlü varyans analizi ANOVA veya Kruskal-Wallis testleri kullanılarak gerçekleştirildi. Olası farklılıkların hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Dunn's ve Tukey testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırılan MDA, AOPP, Tiyol, TAS ve TOS verilerinin ikili karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Gruplar arası anlamlılık Bonferroni düzeltmesi yapılarak karşılaştırıldı. Grupların histopatolojik değerlendirmeleri ise Ki-kare testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Ön çalışmada 24. saatte değerlendirilen 5 rattan 4'ünde hücrel inflamasyon ve karaciğer nekrozu saptanırken 72. saatteki ratların tümünde inflamasyon ve nekroz bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Ön çalışmadaki 24. ve 72. saat sonunda grupların hücrel inflamasyon ve karaciğer nekrozunun histopatolojik skorlaması.

	KC iflamasyon			KC nekroz		
	Yok	Hafif	Şiddetli	Yok	Hafif	Şiddetli
A ₂₄ (n=5)	1	1	3	1	1	3
A ₇₂ (n=5)	-	2	3	-	2	3

Çalışmada gruplar arasında AST, ALT, LDH, ALP ve total bilirubin değerleri balımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$) (Tablo 2).

Grup K, Grup F ve Grup N'deki AST ve ALT değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Grup A, Grup AF ve Grup AN'deki AST ve ALT değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).

Grup A, Grup F, Grup N ve Grup AN'deki LDH değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Ancak Grup AF ve Grup AN'deki LDH yüksekliği Grup A'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$).

Grup A, Grup F, Grup AF, Grup N ve Grup AN'deki ALP değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$).

Grup A'daki total bilirubin değerleri kontrol grubu ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Direkt bilirubin değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. İlaç verildikten 72 saat sonra grupların serum AST, ALT, LDH, ALP, Total bilirubin ve direkt bilirubin ortalama değerleri.

Grup	Grup K (n=10)	Grup A (n=10)	Grup F (n=10)	Grup AF (n=10)	Grup N (n=10)	Grup AN (n=10)	P
AST (IU/L) (X±SS)	67,5±3,2	166,6±107,6*	71,3±16,6	129,3±53 *	70,1±21,9	148,3±167,7*	<0,001
ALT (IU/L) (X±SS)	57,8±3,1	180,5±177,0*	57,2±6,5	178±111,4 *	61,6±11,2	207,5±393,9*	<0,001
LDH (IU/L) (X±SS)	114,3±10,9	520,7±420,3*	364,6±163,2*	164,1±105,4 ^a	299±1899*	238,2±63,5 ^a	<0,001
ALP (IU/L) (X±SS)	131,5±12,5	193,4±79,8 *	201,1±41,*	219,2±51,6*	220±47,5*	188,6±37,4 *	0,001
TB (mg/dl) (X±SS)	0,10±0,00	0,29±0,11*	0,11±0,03	0,11±0,03 ^a	0,13±0,04	0,13±0,06 ^a	<0,001
DB (mg/dl)	0,10±0,00	0,11±0,03	0,10±0,00	0,10±0,00	0,10±0,00	0,11±0,03	0,540

* $p<0,05$ kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik.

^a $p<0,05$ A grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük.

Grupların karşılaştırmasında MDA (p=0.312), tiyol (p=0.434) ve TAS (p=0.527) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). (Tablo 3).

Grup A, AF ve AN'deki AOPP değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.001). (Tablo 3). Asetaminofen grubuna göre AF, AN, F ve N gruplarındaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). (Tablo 3).

Kontrol grubuna göre NAC grubunda TOS değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0.002). Asetaminofen grubuna göre AF, AN ve N grubundaki düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.004).(Tablo 3).

Tablo 3. İlaç verildikten 72 saat sonra grupların MDA, AOPP, Tiyol, TAS ve TOS değerleri.

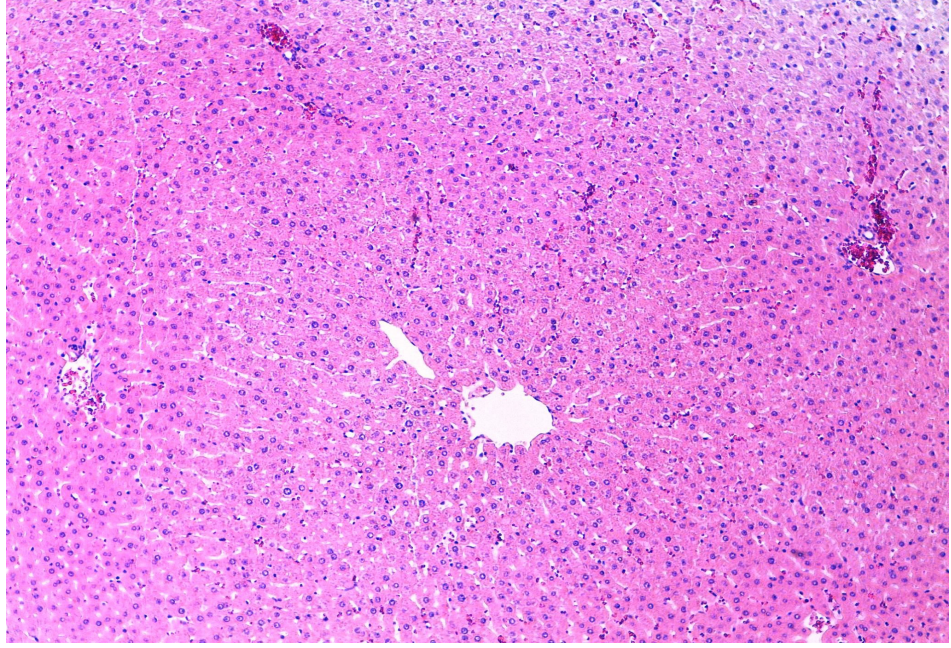
Grup	Grup K (n=10)	Grup A (n=10)	Grup F (n=10)	Grup AF (n=10)	Grup N (n=10)	Grup AN (n=10)	P
MDA (X±SS)	10,8±5,0	9,07±2,36	9,7±3,8	7,6 ±2,4	8,2±2,0	10,6±6,2	0,312
AOPP (X±SS)	381,2±132,2	136,5±58,7*	284,0±152,3 ^α	261,6±165,1* ^α	447,4±141,5 ^α	222±93,2* ^α	<0,001
TİYOL (X±SS)	228,6±78,2	209,7±54,5	274,2±72	210,6±53,5	560,3±986,1	182,6±96,2	0,434
TAS (X±SS)	0,59±0,22	0,52±0,18	0,47±0,17	0,59±0,24	0,57±0,22	0,60±0,26	0,527
TOS (X±SS)	0,09±0,11	0,25±0,21	0,22±0,19	0,09±0,20 ^β	0,02±0,03* ^β	0,04±0,08 ^β	0,002

*p<0,05 kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük

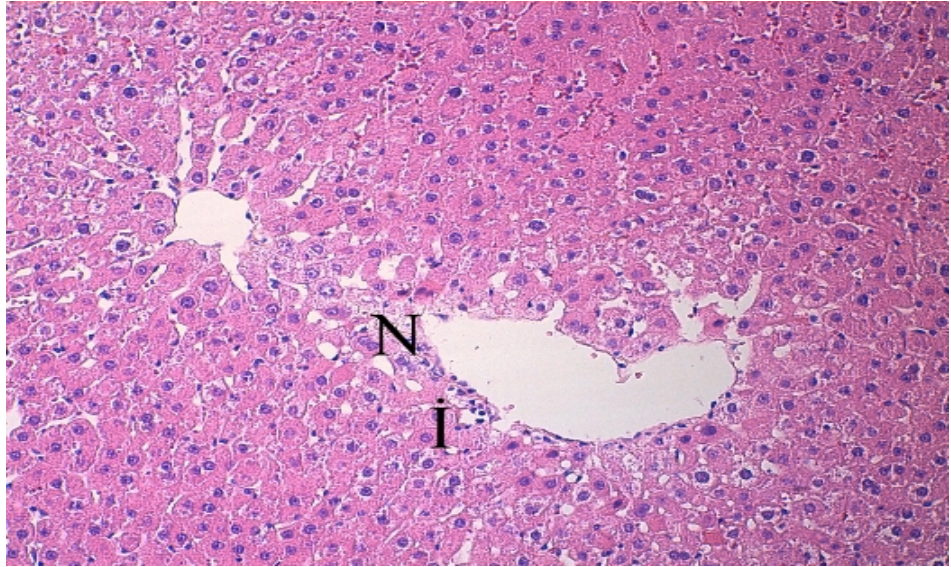
^α p<0.05 Asetaminofen grubuna göre anlamlı yükseklik

^β p<0.05 Asetaminofen grubuna göre anlamlı düşüklük

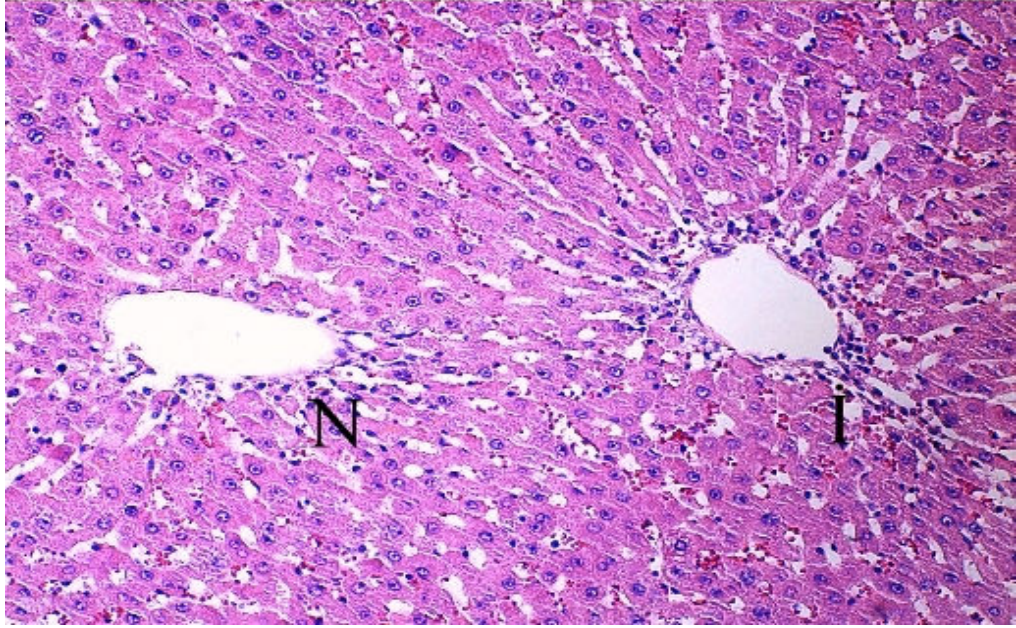
Grupların karaciğer dokularının histopatolojik karşılaştırılmasında: normal karaciğer dokusu, hafif, orta ve şiddetli karaciğer inflamasyonu ve hafif, orta ve şiddetli karaciğer nekrozu esas alındı (Resim 4-7).



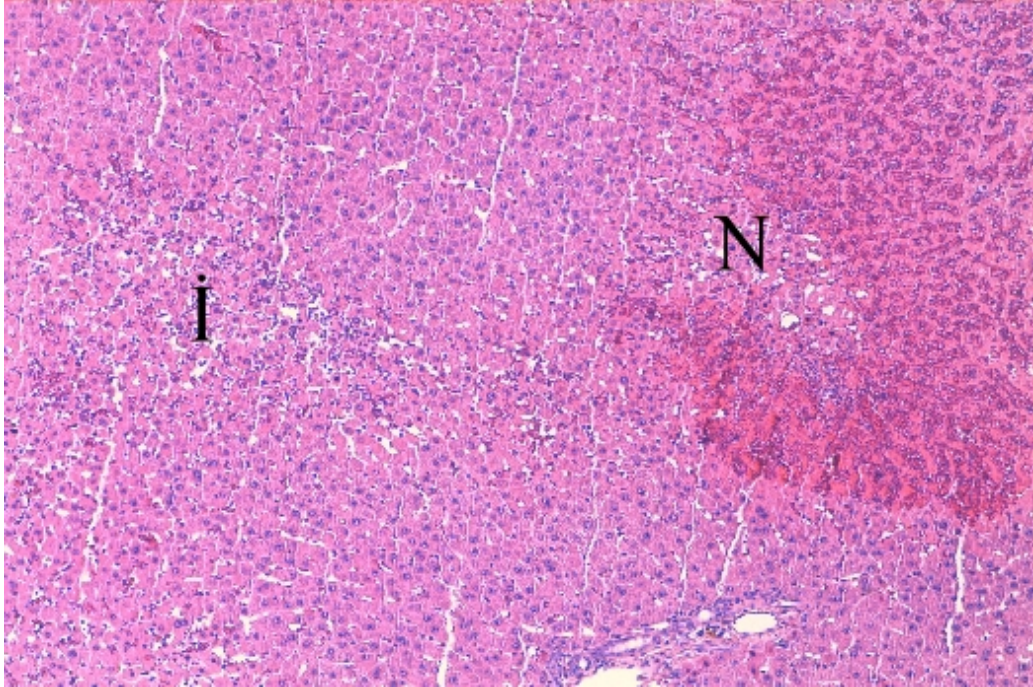
Resim 4. Normal karaciğer dokusunun ışık mikroskopunda görünümü (hemotoksilen eozin, x100)



Resim 5. Karaciğer dokusunda hafif derecede inflamasyonun (İ) ve hafif derecede nekrozun (N) ışık mikroskopunda görünümü (hemotoksilen eozin, x200).



Resim 6. Karaciğer dokusunda orta şiddette inflamasyonun (İ) ve orta şiddette nekrozun (N) ışık mikroskopunda değerlendirmesi (hemotoksilen eozin, x200).



Resim 7. Karaciğer dokusunda şiddetli inflamasyonun (İ) ve şiddetli nekrozun (N) ışık mikroskopunda değerlendirmesi (hemotoksilen eozin, x100).

Grup K, Grup F ve Grup N'deki karaciğer doku örneklerinde inflamasyon yoktu. Grup AF'de 2 (% 20) ratta şiddetli, 3 (% 30) ratta hafif inflamasyon varken 5 (% 50) ratta inflamasyon yoktu. Grup AN'de 7 (% 70) ratta inflamasyon yokken sadece 3 (% 30) ratta şiddetli inflamasyon görüldü. Grup A da ise 5 (% 50) rat hafif 5 (% 50) ratta ise şiddetli olmak üzere tüm ratlarda inflamasyon vardı. Kontrol grubuna göre Asetaminofen ve AF gruplarında inflamasyon görülmesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken ($p<0.001$), AN grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.221$). Asetaminofen grubuna göre ise AF ve AN gruplarında görülen inflamasyondaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.013$) (Tablo 4,5).

Tablo 4. Çalışmanın 72 saat sonrasında grupların hücresel inflamasyon yönünden değerlendirilmesi

Gruplar	KC inflamasyon	
	Yok n (%)	Var n (%)
Grup K (n=10)	10	0
Grup F (n=10)	10	0
Grup N (n=10)	10	0
Grup A (n=10)	0	10
Grup AF (n=10)	5 (%50)	5 (%50)
Grup AN (n=10)	7 (%70)	3 (%30)
P	<0.001	

Tablo 5. Çalışmanın 72 saat sonrasında gruplardaki hücresel inflamasyonun histopatolojik olarak derecelendirilmesi

Gruplar	KC iflamasyon		
	Yok n (%)	Hafif n (%)	Şiddetli n (%)
Grup K (n=10)	10	0	0
Grup F (n=10)	10	0	0
Grup N (n=10)	10	0	0
Grup A (n=10) ^α	0	5 (%50)	5 (%50)
Grup AF (n=10) ^{αβ}	5 (%50)	3 (%30)	2 (%20)
Grup AN (n=10) ^β	7 (%70)	0	3 (%30)
p	<0.001		

^α p<0.005 kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik

^β p<0.005 asetaminofen grubuna göre anlamlı düşüklük

Grup AF'de 1'i (% 10) şiddetli olmak üzere 7 (% 70) ratta nekroz tesbit edildi; 3 (% 30) ratta nekroz yoktu. AN grubunda 3 (% 30) ratta hafif nekroz vardı. Grup K, Grup F ve Grup N'de ise nekroz yoktu (Tablo 6).

Kontrol grubuna göre Grup A ve Grup AF'dekaraciğer nekrozu görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p< 0.001). Grup A ile Grup AN arasında ki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002), Grup A ile Grup AF arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.056) (Tablo 7).

Tablo 6. Çalışmanın 72 saat sonrasında gruptaki karaciğer nekrozu açısından değerlendirilmesi.

	KC nekroz	
	Yok n(%)	Var n(%)
Grup K (n=10)	10	0
Grup F (n=10)	10	0
Grup N (n=10)	10	0
Grup A (n=10)	0	10 (%100)
Grup AF (n=10)	3 (%30)	7 (%70)
Grup AN (n=10)	7 (%70)	3 (%30)
p	<0.001	

Tablo 7. Çalışmanın 72 saat sonrasında gruptaki karaciğer nekrozunun histopatolojik derecelendirilmesi

	Yok n (%)	KC nekroz	
		Hafif n (%)	Şiddetli n(%)
Grup K (n=10)	10	0	0
Grup F (n=10)	10	0	0
Grup N (n=10)	10	0	0
Grup A (n=10) ^α	0	5 (%50)	5 (%50)
Grup AF (n=10) ^α	3 (%30)	6 (%60)	1 (%10)
Grup AN (n=10) ^β	7 (%70)	3 (%30)	0
p	<0.001		

^α p< 0.005 kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik

^β p< 0.005 Asetaminofen grubuna göre anlamlı düşüklük

5. TARTIŞMA

Zehirlenmeler, acil servislere yapılan başvuruların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. ABD ve İngiltere’de zehir danışma merkezlerine aşırı doz ilaç alımı için yapılan başvuruların en sık nedeni yüksek doz asetaminofen alımlarıdır (68, 70).

Asetaminofenin karaciğer üzerindeki akut toksik etkisinin hangi mekanizma üzerinden gerçekleştiği tam anlamıyla aydınlatılabilmemiş değildir. Ancak birçok deneysel çalışmada hepatotoksik etkinin oksidatif hasar sonucu olduğu ve NAC’ın da antioksidan özelliğinden dolayı tedavi edici olduğu ileri sürülmüştür (81).

Özellikle antioksidan özelliği olan birçok madde; vitaminler ve şifalı bitkiler asetaminofenin karaciğerdeki toksik etkilerine karşı araştırılmıştır. Asetaminofenin oksijen ürünleri ve diğer serbest radikaller aracılığı ile hücre, doku ve organlarda zarara neden olduğu ileri sürülmüştür (61, 96, 97). Çalışmamızda 3.5 mg/kg toksik dozdaki asetaminofen oluşturduğu karaciğer hasarına karşı flumazenilin hepatoprotektif etkisinin olup olmadığı histopatolojik ve biyokimyasal yöntemlerle incelendi.

Asetaminofen intoksikasyonları genellikle ilacın oral alımı sonrası görülmektedir. Bu yüzden çalışmamızda asetaminofen oral yolla verildi. Asetaminofenin süspansiyon formları mevcut olmasına rağmen çalışmamızda yüksek volüm kullanılarak uygulanması gerektiği için toz halde bulunan hazır formu tercih edildi (50,98).

Ratlarda tek doz oral asetaminofenle farklı dozlarda yapılmış çalışmalar vardır. Jafri ve ark.’nın (99) ratlarda asetaminofen ve alkol intoksikasyonunda Cassia occidentalin hepatoprotektif etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada ve Nencini ve ark.’nın (100) asetaminofen toksisitesi oluşturdukları rat beyinlerinde glutasyon seviyelerinde azalmayı gösterdikleri çalışmalarında asetaminofeni 3 gr/kg oral tek doz olarak

kullanmışlardır. Fakurazi ve ark.'nın (59) *Moringa oleifera* Lam'ın asetaminofene bağı karaciğer hasarında glutasyon düzeyi üzerindeki etkisini araştırmak için yaptıkları çalışmalarında asetaminofen 3 gr/kg dozunda uygulanmıştır. Grypioti ve ark. (101) karaciğer nekrozunda ve rejenerasyonda platelet aktive edici (PAF) faktörün rolünü araştırdıkları çalışmalarında, 3.5 gr/kg dozunda tek doz oral asetaminofen vererek ratlarda karaciğer hasarı oluşturmuşlardır. Yapılan bu çalışmalar ışığında biz de hepatotoksisite oluşturmak için 3.5 gr/kg tek doz oral asetaminofen vererek karaciğer toksisitesini değerlendirdik.

Asetaminofen alımı ve NAC başlanması arasında geçen sürenin azalmasının ölümün ve hepatotoksisitenin önlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda flumazenil ve NAC'ı Terneus ve ark.'nın (81) yaptığı 250 mg/kg IP asetaminofen sonrası S-adenosyl-L-methionin ve NAC'ın karaciğer hasarında koruyucu rolünü araştırdıkları çalışmada olduğu gibi asetaminofenden 1 saat sonra uyguladık. Terneus ve ark.'ı çalışmalarında asetaminofenden 1 saat sonra NAC verdikleri gruptaki ratlarda yükselen serum ALT seviyelerinin düştüğünü ve oluşan hepatik sentrilobüler nekrozun düzeldiğini bildirmişlerdir.

Günümüzde asetaminofen intoksikasyonlarının tedavisinde halen tercih edilen tedavi seçeneği NAC kullanımınıdır. Asetaminofenin hem akut hem de kronik kullanımında oluşabilecek intoksikasyonlarda kullanılacak farklı alternatiflerin olup olmadığını araştırmak için yapılan birçok çalışmada NAC karşılaştırılan diğer ilaç olarak üstünlüğünü korumaktadır. Chen ve ark.'ının (71) ratlarda asetaminofene bağı karaciğer hasarında magnololun antioksidan yol üzerinden hepatoprotektif etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, NAC 1 gr/kg dozda intraperitoneal olarak uygulanmış ve karaciğer üzerinde hepatoprotektif etki ettiği histopatolojik olarak gösterilmiştir. Bémeur ve ark.'ı (102) tarafından, farelerde asetaminofene bağı olmayan akut karaciğer yetmezliğinde NAC'ın serebral komplikasyonları azaltmadaki antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında ise NAC'ı 1.2 gr/kg dozunda intraperitoneal olarak kullanmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda NAC kullanılan gruplarda hepatik hasarın göstergesi olan mikroveziküler yağlanmanın ve hemorajik konjesyonun düzeldiği, serum aminotransferaz düzeylerinin düştüğü ve hepatik infiltrasyonu düzelttiği gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda NAC'ı 1 gr/kg dozunda intraperitoneal olarak uyguladık.

Literatürde asetaminofenin oluşturduğu hepatotoksisite üzerine flumazenilin etkisini araştıran çalışmaya rastlanılmamıştır. Flumazenilin farklı dozlarıyla, ratlarda oluşturulan asetaminofen hepatotoksisitesi üzerine terapötik etkinliğini araştıran Bozoğlu ve ark.'nın(13) yaptığı yayınlanmamış tez çalışmasında 1 mg/kg dozun etkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da flumazenil intraperitoneal olarak 1 mg/kg dozunda uygulandı.

Asetaminofen alındıktan 3-5 gün sonrası karaciğer fonksiyon bozukluğunun en fazla görüldüğü dönemdir. Bu dönemde serum AST, ALT ve bilirubin seviyesi (özellikle indirekt bilirubin) düzeyleri yüksektir. Protrombin zamanı uzayabilir, koagülasyon bozulabilir ve fulminan hepatik yetmezliğe bağlı ölüm görülebilir (59,60). Yaptığımız çn çalışmada asetaminofen verildikten 24 saat ve 72 saat sonra yapılan histopatolojik değerlendirmede 72. saatte tüm ratlarda karaciğer hasarı gözleendiği için çalışmamızda bu süre esas alındı.

Toksisitenin biyokimyasal testlerle belirlenmesinde çalışmalarda farklı parametreler kullanılmıştır. Bhadauria (62) ratlarda asetaminofene bağlı akut karaciğer hasarında emodin doza bağlı hepatoprotektif etkisini göstermek için yaptığı çalışmasında 2 gr/kg asetaminofenin oral verilmesinden 24 saat sonra serum AST, ALT, LDH, ALP, total bilirubin ve protein düzeylerine bakmıştır. Çalışmanın 24. saat sonunda serum transaminazları, LDH, ALP ve bilirubin seviyelerinin yükseldiğini bulmuştur. Chen ve ark.'nın (71) ratlarda 500 mg/kg IP asetaminofen vererek yaptıkları çalışmalarında ilaç verilmesinde 8 ve 24 saat sonra biyokimyasal parametrelerden serum AST, ALT ve LDH düzeylerine bakılmıştır. Çalışmanın 24. saat sonundaki değerleri 8. saat değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Jafri ve ark.'ı (100) tarafından 3 g/kg oral asetaminofen verilerek ratlarda yapılan çalışmalarında asetaminofen verilmesinden 24 saat sonra serum AST, ALT ve ALP değerlerine bakmışlardır. Bakılan biyokimyasal parametreler kontrol değerlerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için aynı parametreler kullanıldı.

Çalışmamızda asetaminofen verilen grupta serum AST, ALT, LDH ve ALP değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Asetaminofen sonrası hem flumazenil hem de NAC verilen gruplarda serum AST değerlerinde asetaminofen grubuna göre daha düşük değerler görülmüştür.

Chen ve ark. (71)'nin ratlarla yaptıkları deneysel çalışmada, 8. ve 24. saat sonunda 500 mg/kg IP asetaminofenin serum AST, ALT ve LDH değerlerinde yükselmeye neden olduğunu belirtmişlerdir. Ancak 24. saat sonundaki değerler 8. saat sonu değerlerden daha anlamlı bulunmuştur. Asetaminofen alımından 30 dk. sonra ratlara 1 gr/kg IP NAC uygulanmış, yükselen biyokimyasal enzimlerin her iki grupta da düştüğü ancak 24. saat sonu grupta bu düşmenin daha fazla olduğu bulunmuştur. Yousef ve ark.'ı (61) yaptıkları deneysel çalışmalarında, oral 650 mg/kg dozunda 15 gün uygulanan asetaminofenin plazma AST, ALT, ALP ve LDH değerlerinde yükselmeye neden olduğunu belirtmişlerdir. Asetaminofenin bu toksik etkisine karşı, NAC ile karşılaştırmalı olarak quertin ve curamin maddelerini hepatoprotektif amaçlı kullanmışlar ve sonuç olarak yükselen karaciğer enzimlerinin kontrol grubundaki seviyelere döndüğünü bulmuşlardır. Çalışmamızda da serum LDH değerleri asetaminofen verilen grupta anlamlı olarak yükseldi. Asetaminofen sonrası flumazenil veya NAC verilen gruplarda ise LDH değerlerinin belirgin şekilde düştüğü görüldü. Asetaminofen sonrası flumazenil verilen gruptaki serum LDH'nin seviyesindeki düşüklüğün ise asetaminofen sonrası NAC verilen gruptan daha fazla olduğu görüldü. Çalışmamızda bulunan serum LDH değerindeki değişiklikler Chen ve ark.'nın çalışması ile uyumlu bulunurken, serum ALT ve ALP düzeylerinde tedavi sonrası yüksekliğin devam etmesi Chen ve ark.'nın ve Yousef ve ark.'nın çalışmalarıyla uyumlu bulunmadı. Chen ve ark.'ının çalışmasında karaciğer hasarıyla ilgili biyokimyasal parametrelere ilk 24 saat içinde bakılmış, ancak bizim çalışmamızda 72. saat esas alındığından enzimlerin pik yaptığı dönem atlanmış olabilir.

Çalışmamızda plazma bilirubin seviyeleri; yalnız asetaminofen verilen grupta artmış olup, hem asetaminofen sonrası flumazenil verilen hem de asetaminofen sonrası NAC verilen gruplarda ise anlamlı bir artış olmamıştır. Karaciğer hücreleri herhangi bir nedenle hasara uğradıklarında şişmekte ve bunun sonucunda safra kanalcıklarında safra akışı yavaşlamakta ve kolestaz meydana gelmektedir. Sonuç olarak plazma bilirubin seviyesinde artış ortaya çıkmaktadır. Coban ve ark.'nın (103) Nigella sativanın karaciğer hasarlı ratlarda etkinliğini inceledikleri çalışmada ve Yousef ve ark.'nın (61) quertin ve curaminin potensiyel protektif etkilerini araştırdıkları çalışmalarında yükselen bilirubin değerleri anlamlı olarak düşmüştür. Çalışmamızda asetaminofen verilen grupta serum bilirubin seviyesinin yükselmesi ve NAC verildiğinde ise yükselen bilirubin seviyesinin düşük olması bu bilgilerle uyumludur. Asetaminofen sonrası

flumazenil verilmesiyle yükselen bilirübin seviyesinde anlamlı düşüş olması, flumazenilin böyle bir etkinliğini gösteren çalışmaya rastlamadığımızdan bu bulgumuzu yine NAC'ta olduğu gibi asetaminofenin karaciğer hücrelerine verdiği hasarı azaltmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan ve toksik bir ürün olan kan MDA düzeylerine de bakılmıştır. Şener ve ark.'nın (104) farelerde asetaminofen toksisitesine karşı, E-vitamini ve melatoninin koruyucu etkilerini inceledikleri çalışmalarında doku MDA seviyelerinin ilaç alımından sonra yükseldiğini görmüşler. NAC verilmesinden 4 saat ve 24 saat sonra bu değerlerin düştüğünü; 24. saatteki düşüşün daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda grupların plazma MDA seviyeleri açısından karşılaştırdığımızda yalnız asetaminofen verilen grupta plazma MDA seviyelerinde önemli bir değişikliğin olmadığı görüldü. MDA'da beklediğimiz yükselişin olmayışı Şener ve ark.'nın sonuçlarıyla çelişmektedir. Çünkü asetaminofenin doku hasarına sebep olmasında lipid peroksidasyonunun yakından ilgisi olduğu bilinmektedir (104). Çalışmamızda MDA değerlerinde yükselme olmayışının sebeplerinden biri karaciğer dokusunda ortaya çıkan MDA'nın plazmaya salınma süreciyle ilgili olabilir. Çalışmamızda karaciğer dokusunda MDA bakılmamış olmasının bir eksiklik olduğu düşüncesindeyiz. Plazma MDA değerlerinde değişiklik olmayışının ikinci bir nedeni de literatür bilgisine ters olarak gerçekte asetaminofen plazma MDA seviyesinde değişikliğe neden olmamaktadır. Ancak bu ikinci görüşümüzün doğruluk açısından daha düşük olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda asetaminofen verilen ratlarda serum AOPP seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunması beklediğimiz bir sonuç değildir. Literatür araştırmamızda asetaminofen intoksikasyonunda protein oksidasyonunun belirteçlerinden biri olan AOPP seviyelerini araştıran bir yayına rastlanmadı. Karaciğerin oksidatif hasara maruz kalması yönünden çalışmamıza paralellik gösteren Cakatay ve ark.'nın (65) yaptığı çalışmada serum AOPP değerleri yükselmektedir. Bizim çalışmamızda ise anlamlı bir derecede düşüş söz konusudur. Bu durumu izah etmede birinci yargımız asetaminofen ile plazma protein ve albumin seviyelerinde düşüş olması nedeniyle bir protein oksidasyon belirteci olan AOPP'de düşmektedir. AOPP'nin albumin ile taşındığı belirtilmektedir (105,106). Bu bilgi de bizim birincil

yargımızı desteklemektedir. Bu konuda muhtemel ikinci yorumumuz ise asetaminofenin proteinler üzerine oksidatif hasar verici etkisi olmayabileceğidir.

Plazma tiyollerini oksidatif hasarda hasarı azaltmak için devreye girmekte ve ortamdaki serbest oksijen radikallerini yapılarındaki sülfür sayesinde yakalayarak temizlemektedirler. Protein oksidasyonu birçok dejeneratif hastalığın ve yaşlanmanın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Oksidatif hasarın gözlemlendiği durumlarda plazma tiyol seviyelerinde düşüş olduğu savunulmaktadır. (107). Aydın ve ark. (106) rat karaciğerinde yaşa bağlı oksidatif değişiklikleri göstermek için yaptıkları çalışmalarında, yaşlı ve genç rat gruplarında tiyol seviyeleri arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da asetaminofen verdiğimiz gruptaki tiyol seviyesinde anlamlı bir fark bulunmadı. Plazma tiyollerini sülfür içeren protein yapılarından oluşmaktadır. Çalışmamızdaki gruplar plazma tiyol seviyeleri için karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik bulunmadı. Asetaminofen ile plazma protein ve albumin seviyelerinde düşüş olduğu belirtilmektedir (61). Bu nedenle plazma tiyol seviyesinde beklediğimiz yükselmenin olmayabileceği ya da gerçekten asetaminofenin plazma tiyol seviyesine etkisi olmayabileceği düşünülebilir.

Literatürde oksidan ve antioksidan dengedeki değişikliği ölçmeye yarayan, oksidan parametrelerden birisi olan TOS ve antioksidan parametreyi gösteren TAS ile ilgili bir çalışma olmadığından, bulgularımızın yorumlanmasında, karaciğerdeki oksidatif hasar üzerinden araştırma yapan çalışmalar esas alındı. Coban ve ark.'ı (103) Nigella sativa'nın safra yolları ligasyonu ile karaciğer hasarı oluşturulmuş ratlardaki etkisini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada ligasyon yapılan grupta TOS seviyesi artmış, TAS seviyesi ise düşmüştür. Nigella sativa verilen ligasyonlu ratlarda TOS seviyesinde anlamlı düşme ve TAS seviyesinde anlamlı yükselme bulmuşlardır. Çalışmamızda asetaminofen verdiğimiz grupta TAS seviyesinde anlamlı değişiklik olmazken, asetaminofen sonrası flumazenil verilen ve asetaminofen sonrası NAC verilen gruplarda TOS seviyelerinde anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Oksidatif hasarın belirteçlerinden biri olan plazma TOS değerinde oluşan artışın asetaminofenin oksidatif yolak ile karaciğer hasarına yol açtığı düşüncesini desteklemektedir. NAC'ın TOS değerinde yaptığı düzelmeye beklenen bir sonuçtur. Çünkü NAC'ın kendisi glutatyon prekürsörü olarak davranan güçlü bir antioksidandır (105,108). Ancak flumazenil için literatürde böyle bir veri yoktur. Flumazenilin NAC gibi etki göstererek antioksidatif özelliğinin olabileceği

düşüncesindeyiz. Bunun flumazenil için yeni bir özellik olup, daha geniş oksidatif belirteçlerle incelenmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Asetaminofen intoksikasyonunda plazma total protein, albumin ve immünglobulin seviyelerinde düşüş olurken bilirubin seviyesinde artış olmaktadır (59). Asetaminofenin yüksek dozları stokinler aracılığı ile karaciğerde inflamasyonla ilişkili bulunmuştur (109). Çalışmamızda 24. ve 72. saatte histopatolojik olarak gruplardaki ratların karaciğerleri incelendiğinde asetaminofenin 72. saatte belirgin şekilde karaciğer inflamasyonu ve nekroza sebep olduğu yapılan ön çalışma ile görüldü. Çalışmada asetaminofen verilen grupta ratların % 100'ünde karaciğer inflamasyonu gözlemlendi. Asetaminofen sonrası flumazenil verilmesi ratlardaki karaciğer inflamasyonu görülme oranını % 50'a indirirken, asetaminofen sonrası NAC verilmesi bu oranı % 30'e indirmiştir. Gruplar karaciğer nekrozu açısından incelendiğinde ise, yalnız asetaminofen verilen grupta karaciğer nekroz oranı % 100 iken asetaminofen sonrası flumazenil verilmesi ile bu oran % 70'e, asetaminofen sonrası NAC verilmesiyle % 30'a düşmüştür. Kheradpezhoh ve ark. (79) asetaminofene bağlı hepatorenal hasarda curcuminin protektif etkinliğini gösterdikleri çalışmalarında, intoksikasyon sonrası NAC verilen grupta karaciğer hasarının düzeldiğini göstermişlerdir. Terneus ve ark. (81) asetaminofen intoksikasyonunda S-adenosyl-L-methionin ve NAC ile karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada protektif olarak NAC verilen grupta hepatik sentrilobuler nekrozun düzeldiğini bildirmişlerdir. Chen ve ark.'ı (71) tarafından yapılan ve magnololun antioksidan ve hepatoprotektif etkinliğinin araştırıldığı diğer bir çalışmada da NAC'ın asetaminofen zehirlenmelerinde karaciğer hasarını düzelttiği bulunmuştur. Çalışmamızda ise hem flumazenil hem de NAC, oluşturulan asetaminofen intoksikasyonu sonrası karaciğerde inflamasyon ve nekrozda histopatolojik olarak anlamlı düzeyde düzelme sağlamışlardır. NAC'ın yüksek dozdaki asetaminofenin neden olduğu karaciğer dokusundaki hasarı histopatolojik olarak düzeltmesi daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur (71,79,81). Flumazenilin ise histopatolojik olarak asetaminofen intoksikasyonunda karaciğer hasarını azalttığını gösteren yeni bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak flumazenilin yüksek dozdaki asetaminofenin neden olduğu karaciğer hasarına karşı hepatoprotektif etkisinin olduğunu söyleyebiliriz. Bu etkisini antioksidan yolak üzerinden gerçekleştirmiş olabilir. Asetaminofen intoksikasyonunda standart

tedavi ajanı olan NAC'ın kontrendike olduğu veya kullanılmadığı durumlarda flumazenilin bir seçenek olabileceğini ve flumazenilin farklı dozlarının yeni deneysel çalışmalarla hepatoprotektif etkinliğinin histopatolojik ve biyokimyasal çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini dűřünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Asetaminofenin yükselttiği plazma LDH ve bilirubin seviyeleri asetaminofene flumazenil ve asetaminofene NAC eklenen gruplarda anlamlı derecede düşmüştür. Bu sonuçlar flumazenilin hepatoprotektif etki edebileceğini düşündürmektedir.
2. Çalışmada asetaminofen verilen grupta TOS değerlerinde yükselme olması, asetaminofen sonrası flumazenil ve NAC verilen gruplarda ise anlamlı düşüşün olması hem flumazenil hem de NAC'ın asetaminofenin oksidatif hasarına karşı koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Flumazenil için antioksidan özelliği olabileceği bulgusu yeni bir sonuçtur. Flumazenilin antioksidan özelliğini çok daha geniş oksidatif hasar ürünleriyle birlikte araştırarak çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Çalışmamızda asetaminofen ile oluşan karaciğer hasarına karşı NAC verilen ratlarda olduğu gibi flumazenil verilen ratlarda da histopatolojik olarak düzelmelerin olduğu görüldü. Bu etkisini antioksidan sistem üzerinden mi gerçekleştiği çalışmamızda tam olarak aydınlatılamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Mattia C, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol* 2009; 75:644-53.
2. Botting R, Samir S, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72:85-7.
3. Graham GG, Scott KF, Kienen F. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005; 12:46-55.
4. Pickering G, Lorient MA, Libert F, et al. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79:371-8.
5. Bujalska M. Effect of cyclooxygenase and NO synthase inhibitors administered centrally on antinociceptive action of acetaminophen. *Pol J Pharmacol* 2003; 55:1001-11.
6. Morgan MM, Levin ED, Liebeskind JC. Characterization of the analgesic effects of the benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788. *Brain Res* 1987; 415:367-70.
7. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005; 12:133-41.
8. Whyte IM, Francis B, Dawson AH. Safety and efficacy of intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen overdose: analysis of the Hunter Area Toxicology Service (HATS) database. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2359-68.
9. Saito C, Zwingmann C, Jaeschke H. Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-acetylcysteine. *Hepatology* 2010; 51:246-54.
10. Tran A, Tréluyer JM, Rey E, et al. Protective effect of stiripentol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 170:145-52.

11. Malan TP, Mata HP, Porecca F. Spinal GABA(A) and GABA(B) receptor pharmacology in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 2002; 96:1161
12. Madenoğlu H, Kaçmaz M, Aksu R, et al. Effects of naloxane and flumazenil on antinociceptive action of acetaminophen in rats. *Curr Ther Res Clin E* 2010; 71:111-7.
13. Bozođluer E. Ratlarda Oluşturulan Parasetamol Hepatotoksisitesi Üzerine Flumazenilin Terapotik Etkinliğinin Araştırılması. Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı 2009.
14. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology (10th ed). Lange, Connecticut 2002, pp:307-20.
15. D'Angelica M, Fong Y. The liver. Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004; 1513-69.
16. Gupta SC, Gupta CD, Arora AK. Subsegmentation of the human liver. *J Anat* 1977;124:413-23.
17. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. The liver as an organ. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders company 1996:883-88.
18. Akkose S, Bulut M, Armağan E, Cebecci H, Fedakar R. Acute poisoning in adults in the years 1996-2001 treated in the Uludağ University Hospital, Marmara Region, Turkey. *Clin Toxicol(Phila)* 2005; 43:105-9.
19. Hawton K, Ware C, Mistry H, et al. Why patients choose paracetamol for self poisoning and their knowledge of its dangers. *BMJ.(Electronic Journal)* 1995; 310: 164.
20. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21:CD001547.
21. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006; 12:250-75.

22. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 2009; 12:269-80.
23. Raffa RB, Walker EA, Sterious SN. Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). *Eur J Pharmacol* 2004; 503:209-10.
24. Roca-Vinardell A, Ortega-Alvaro A, Gibert-Rahola J, Micó JA. The role of 5-HT1A/B autoreceptors in the antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. *Anesthesiology* 2003; 98:741-7.
25. Bujalska M. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pol J Pharmacol* 2004; 56:605-10.
26. Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 2006; 531:280-1.
27. Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch Biochem Biophys* 2001; 387:273-80.
28. Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J* 2005; 19:635-7.
29. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:13926-31.
30. Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72:85-7.
31. Raffa RB, Stone DJ Jr, Tallarida RJ. Discovery of "self-synergistic" spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol). *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295:291-4.
32. Coluzzi F, Mattia C. Mechanism-based treatment in chronic neuropathic pain: the role of antidepressants. *Curr Pharm Des* 2005; 11:2945-60.
33. Srikiatkachorn A, Tarasub N, Govitrapong P. Acetaminophen-induced antinociception via central 5-HT(2A) receptors. *Neurochem Int* 1999; 34:491-8.

34. Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E, Clottes E, Eschalier A. Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology* 2003; 99:976-81.
35. Paul D, Yao D, Zhu P, Minor LD, Garcia MM. 5-hydroxytryptamine₃ (5-HT₃) receptors mediate spinal 5-HT antinociception: an antisense approach. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298:674-8.
36. Libert F, Bonnefont J, Bourinet E, et al. Acetaminophen: a central analgesic drug that involves a spinal tropisetron-sensitive, non-5-HT₃ receptor-mediated effect. *Mol Pharmacol* 2004; 66:728-34.
37. Zygmunt PM, Chuang H, Movahed P, Julius D, Högestätt ED. The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors. *Eur J Pharmacol* 2000; 396:39-42.
38. Högestätt ED, Jönsson BA, Ermund A, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005; 280:31405-12.
39. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 2001; 31:55-138.
40. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005; 12:133-41
41. Gelotte CK, Auiler JF, Lynch JM, Temple AR, Slattery JT. Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:840-8.
42. Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002 ;16:475-88.
43. Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther* 2005; 106:97-132.

44. Heymann MA. Non-narcotic analgesics. Use in pregnancy and fetal and perinatal effects. *Drugs* 1986; 32 Suppl 4:164-76.
45. Johnson JM. Over-the-counter Counter Overdoses. A review of Ibuprofen, Acetaminophen, and Aspirin Toxicity in Adults. *Advanced Emergency Nursing Journal* 2008; 30:369-78.
46. Schilling A, Corey R, Leonard M, Egtesad B. Acetaminophen: old drug, new warnings. *Cleve Clin J Med* 2010; 77:19-27.
47. Watelet J, Laurent V, Bressenot A, et al. Toxicity of chronic paracetamol ingestion. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1543-4.
48. Wang EJ, Li Y, Lin M et al. Protective effects of garlic and related organosulfur compounds on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 136:146-54.
49. Sirtori C, Kuhlmann J, Tillement JP, Vrhovac B. *Clinical Pharmacology*. Italy: Companies 2000; 383:862-71.
50. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* 2005; 28:227-40.
51. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004; 56:387-437.
52. Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39:1-17.
53. Ronco PM, Flahault A. Drug-induced end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1994; 331:1711-2.
54. Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:48-53.
55. Speed DJ, Dickson SJ, Cairns ER, Kim ND. Analysis of paracetamol using solid-phase extraction, deuterated internal standards, and gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2001; 25:198-202.

56. Colin P, Sirois G, Chakrabarti S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay of acetaminophen in serum and tissue homogenates. *J Chromatogr* 1987; 413:151-60.
57. Drummer OH. Chromatographic screening techniques in systematic toxicological analysis. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; 733:27-45.
58. James LP, Letzig L, Simpson PM, et al. Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. *Drug Metab Dispos* 2009; 37:1779-84.
59. Fakurazi S, Hairuszah I, Nanthini U. *Moringa oleifera* Lam prevents acetaminophen induced liver injury through restoration of glutathione level. *Food Chem Toxicol* 2008; 46:2611-5.
60. Shah AD, Wood DM, Dargan PI. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71:20-8.
61. Yousef MI, Omar SA, El-Guendi MI, Abdelmegid LA. 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* 2010; 48:3246-61.
62. Bhadauria M. Dose-dependent hepatoprotective effect of emodin against acetaminophen-induced acute damage in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2010; 62:627-35.
63. Mutimer DJ, Ayres RC, Neuberger JM. Serious paracetamol poisoning and the results of liver transplantation. *Gut* 1994; 35:809-14.
64. Aydin S, Atukeren P, Cakatay U, Uzun H, Altuğ T. Gender-dependent oxidative variations in liver of aged rats. *Biogerontology* 2010; 11:335-46.
65. Cakatay U, Kayali R, Sivas A, Tekeli F. Prooxidant activities of alpha-lipoic acid on oxidative protein damage in the aging rat heart muscle. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 40:231-40.
66. Abraham P, Kanakasabapathy I, Dian BJ. Propylthiouracil attenuates acetaminophen-induced renal damage in the rat. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10:588-93.

67. Yildiz F, Terzi A, Coban S, et al. Purified micronized flavonoid fraction ameliorates the injury of spleen and ileum secondary to hepatic ischemia-reperfusion in rats. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2237-43.
68. Ghosh J, Das J, Manna P, Sil PC. Arjunolic acid, a triterpenoid saponin, prevents acetaminophen (APAP)-induced liver and hepatocyte injury via the inhibition of APAP bioactivation and JNK-mediated mitochondrial protection. *Free Radic Biol Med* 2010; 48:535-53.
69. Gujral JS, Knight TR, Farhood A, Bajt ML, Jaeschke H. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? *Toxicol Sci* 2002; 67:322-8.
70. Kozer E, Koren G. Management of paracetamol overdose: current controversies. *Drug Saf* 2001; 24:503-12.
71. 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.
72. Tran A, Tréluyer JM, Rey E, et al. Protective effect of stiripentol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 170:145-52.
73. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22:767-73.
74. Flanagan RJ, Meredith TJ. Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology. *Am J Med* 1991; 91:131-9.
75. Price VF, Miller MG, Jollow DJ. Mechanisms of fasting-induced potentiation of acetaminophen hepatotoxicity in the rat. *Biochem Pharmacol* 1987; 36:427-33.
76. Bessems JG, Te Koppele JM, Van Dijk PA et al. Rat liver microsomal cytochrome P450-dependent oxidation of 3,5-disubstituted analogues of paracetamol. *Xenobiotica* 1996; 26:647-66.
77. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991; 91:31-8.

78. Gregory S, Kelly ND. Clinical applications of N-acetylcystein. *Alt Med Rev* 1998; 3: 114-27.
79. Kheradpezhoh E, Panjehshahin MR, Miri R et al. Curcumin protects rats against acetaminophen-induced hepatorenal damages and shows synergistic activity with N-acetyl cysteine. *Eur J Pharmacol* 2010; 628:274-81.
80. Saito C, Zwingmann C, Jaeschke H. Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-acetylcysteine. *Hepatology* 2010; 51:246-54.
81. Terneus MV, Brown JM, Carpenter AB, Valentovic MA Comparison of S-adenosyl-L-methionine (SAME) and N-acetylcysteine (NAC) protective effects on hepatic damage when administered after acetaminophen overdose. *Toxicology* 2008; 244:25-34.
82. Rolband GC, Marcuard SP. Cimetidine in the treatment of acetaminophen overdose. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:79-82.
83. Windmeier C, Gressner AM. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. *Gen Pharmacol* 1997; 29:181-96.
84. Fabia R, Travis DL, Levy MF, et al. Effect of pentoxifylline on hepatic ischemia and reperfusion injury. *Surgery* 1997; 121:520-5.
85. Mourelle M, Beales D, McLean AE. Prevention of paracetamol-induced liver injury by fructose. *Biochem Pharmacol* 1991; 41:1831-7.
86. Lee KJ, You HJ, Park SJ, et al. Hepatoprotective effects of Platycodon grandiflorum on acetaminophen-induced liver damage in mice. *Cancer Lett* 2001; 174:73-81.
87. Draganov P, Durrence H, Cox C, Reuben A. Alcohol-acetaminophen syndrome. Even moderate social drinkers are at risk. *Postgrad Med* 2000; 107:189-95.
88. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Elsevier CL USA 2005, pp 343-5.
89. Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 8th ed. Elmsford, NY: Pergamon Press 1990:3-32.

90. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161:2524-32.
91. Jain SK. Evidence for membrane lipid peroxidation during the in vivo aging of human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta* 1988; 937:205-10.
92. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993; 121:257-62.
93. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38:1103-11.
94. Jamshidzadeh A, Baghban M, Azarpira N, Bardbori AM, Niknahad H. Effects of tomato extract on oxidative stress induced toxicity in different organs of rats. *Food Chem Toxicol* 2008; 46:3612-5.
95. Abdel-Zaher AO, Abdel-Hady RH, Mahmoud MM, Farrag MM. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. *Toxicology* 2008; 243:261-70.
96. Ajith TA, Hema U, Aswathy MS. Zingiber officinale Roscoe prevents acetaminophen-induced acute hepatotoxicity by enhancing hepatic antioxidant status. *Food Chem Toxicol* 2007; 45:2267-72.
97. El-Ridi MR, Rahmy TR. Action of vitamin C against acetaminophen-induced hepatorenal toxicity in rats. *Toxin Rev* 2005; 19:275-304.
98. Dargan PI, Jones AL. Management of paracetamol poisoning. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24:154-7.
99. 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.
100. Nencini C, Giorgi G, Micheli L. Protective effect of silymarin on oxidative stress in rat brain. *Phytomedicine* 2007; 14:129-35.
101. Grypioti AD, Theocharis SE, Papadimas GK et al. Platelet-activating factor (PAF) involvement in acetaminophen-induced liver toxicity and regeneration. *Arch Toxicol* 2005; 79:466-74.

102. Bêmeur 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.
103. Coban S, Yildiz F, Terzi A, et al. The effects of *Nigella sativa* on bile duct ligation induced-liver injury in rats. *Cell Biochem Funct* 2010; 28:83-8.
104. Sener G, Sehirli AO, Ayanoglu-Dülger G. Protective effects of melatonin, vitamin E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice: a comparative study. *J Pineal Res* 2003; 35:61-8.
105. Güler G, Türközer Z, Ozgur E, et al. Protein oxidation under extremely low frequency electric field in guinea pigs. Effect of N-acetyl-L-cysteine treatment. *Gen Physiol Biophys* 2009; 28:47-55.
106. Aydin S, Atukeren P, Cakatay U, Uzun H, Altuğ T. Gender-dependent oxidative variations in liver of aged rats. *Biogerontology* 2010; 11:335-46.
107. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Barclay LR, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxy radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta* 1987; 924:408-19.
108. Bijarnia RK, Kaur T, Singla SK, Tandon C. Oxalate-mediated oxidant-antioxidant imbalance in erythrocytes: role of N-acetylcysteine. *Hum Exp Toxicol* 2009; 28: 245-51.
109. Wu YL, Jiang YZ, Jin XJ, et al. Acanthoic acid, a diterpene in *Acanthopanax koreanum*, protects acetaminophen-induced hepatic toxicity in mice. *Phytomedicine* 2010; 17:475-9.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Zeynep ORHAN'a ait “**Ratlarda Oluşturulan Asetaminofen Hepatotoksitesi Üzerine Flumazenilin Antioksidan Aktivitesinin Araştırılması ve Histopatolojik İncelenmesi**” adlı çalışma, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Olarak Kabul Edilmiştir.

Tarih

.../.../.....

JÜRİ

İmza

Başkan	:
Üye	:
Üye	:
Üye	:
Üye	: