

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ (VETERİNER)
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

RATLARDA PARASETAMOL İLE OLUŞTURULAN
HEPATOKSİSİTE VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
OLEUROPEİNİN KORUYUCU ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

ÖZLEM TUNÇAY KARAOVA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Cavit KUM

Sunulan tez çalışması Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VFT-19030 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN - 2022

KABUL ve ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı (Veteriner) Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Özlem TUNÇAY KARAOVA tarafından hazırlanan “Ratlarda Parasetamol ile Oluşturulan Hepatokisisite ve Oksidatif Stres Üzerine Oleuropeinin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: .././2022

Üye (T.D.) : (ünvan, adı soyadı) (üniversite) (imza) ...
Üye : (ünvan, adı soyadı) (üniversite) (imza) ...
Üye : (ünvan, adı soyadı) (üniversite) (imza) ...

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimimde ve akademik açıdan yetişmemde büyük katkısı olan, bilgisini ve deneyimleri hiç eksik etmeyen danışmanım Prof. Dr. Cavit KUM'a ve bu süreçte ilgi, yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen ikinci danışmanım Prof. Dr. Şadiye KUM'a çok teşekkür ederim. Ayrıca bana her konuda destek olan Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Selim SEKKİN'e, Prof. Dr. Ferda AKAR'a ve Prof. Dr. Murat BOYACIOĞLU'na ve tez çalışmamın deneysel aşamasında yardımını ve ilgisini esirgemeyen hep yanımda olan Arş. Gör. Dr. Hande Sultan ŞAHİNER'e teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca aldığım tüm kararlarda yanımda olan ve bugünlere gelmemde emeği çok büyük olan canım anneme, tez çalışmam sürecinde desteğini hiç esirgemeyen ve bana güvenen sevgili eşime bu süreçte gösterdiği sabır, anlayış, özverilerinden dolayı ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

RATLARDA PARASETAMOL İLE OLUŞTURULAN HEPATOKSİSİTE VE OKSİDATİF STRES ÜZERİNE OLEUROPEİNİN KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Karaova Tunçay Ö. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Programı Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2022.

Amaç: Çalışmada, ratlarda parasetamol ile oluşturulan hepatoksisite ve oksidatif stres üzerine oleuropeinin koruyucu etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvar'ından temin edilen, canlı ağırlığı 200-250 gr aralığında değişen 5 aylık erkek toplam 48 *Wistar Albino* rat kullanıldı. Ratlar kontrol, parasetamol (3 g/kg/gün), oleuropein (15 mg/kg/gün), parasetamol+oleuropein (sırası ile 3+15; 3+30; 3+50 mg/kg/gün) ve parasetamol+N-asetilsistein (3+150 g/kg/gün) uygulaması olacak şekilde 6 gruba ayrıldı (n=8). Belirtilen ilaç miktarları ratlara oral ve tek doz olarak uygulandı. Uygulamadan 24 saat sonra, biyokimyasal analizler için kan örnekleri ile histolojik ve oksidan (malondialdehit (MDA) ve antioksidan (glutatyon (GSH), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD)) parametre analizleri için karaciğer doku örnekleri toplandı.

Bulgular: Oleuropeinin (15 mg/kg/gün) karaciğerde nekrotik alanların küçülme sağladığı; ancak, hepatositlerde şişme, vakuoler yapı ve kordon yapısında bozulmalar olduğu ve yüksek dozda oleuropeinin (30 mg/kg/gün) ve parasetamol+N-asetilsistein uygulamasının karaciğer üzerinde daha iyi koruyucu etki gösterdiği görüldü. Parasetamol grubunda AST ($P=0,020$), ALT ($P=0,012$), bilirubin ($P=0,039$), LDH ($P=0,049$), üre ($P=0,049$) ve kreatin ($P=0,011$) seviyeleri ile MDA ($P=0,046$) düzeyinin anlamlı olduğu gözlemlendi. Karaciğer CAT düzeyinin parasetamol+oleuropein (15 ve 30 mg/kg/gün) ve parasetamol+NAC gruplarında, parasetamol grubuna göre düşük ve anlamlı ($P=0,022$) olduğu belirlendi.

Sonuç: Çalışmada karaciğerde parasetamolün yol açtığı hepatotoksisite ve oksidatif hasarı karşı oleuropein uygulamasının etkinlik sağlayabileceği ve olası karaciğer hasarını azaltmada kullanılabileceği; ancak, bunun farklı dozlarda ve uygulama sürelerinde genişletilmiş değerlendirme parametreleri ile desteklenmesi kanatine varılmıştır. Bu kapsamda elde edilecek sonuçlar oleuropeinin ekonomik ve ulusal kaynaklı yeni bir alternatif koruyucu farmakolojik madde modelinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: hepatoksisite, oksidatif stres, oleuropein, parasetamol.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF OLEUROPEIN ON HEPATOXICITY AND OXIDATIVE STRESS INDUCED BY PARACETAMOL IN RATS.

Karaova Tunçay Ö. Aydın Adnan Menderes University Health Sciences Institute of Pharmacology and Toxicology (Veterinary) M.Sc., Program, Aydın, 2022.

Objective: In the study, the protective effects of oleuropein on hepatotoxicity and oxidative stress induced by paracetamol in rats were investigated.

Material and Methods: In the study, a total of 48 Wistar Albino rats, 5 months old male, with a bodyweight of 200-250 g were obtained from the Experimental Animal Production and Research Laboratory of Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine, were used. Rats were control, paracetamol (3 g/kg/day), oleuropein (15 mg/kg/day), paracetamol+oleuropein (3+15; 3+30; 3+50 mg/kg/day, respectively) and paracetamol+N - acetylcysteine (3+150 g/kg/day) application was divided into 6 groups (n=8). The specified drug amounts were administered to the rats orally and as a single dose. 24 hours after administration, blood samples were collected for biochemical analyzes and liver tissue samples were collected for histological and oxidant (malondialdehyde (MDA) and antioxidant (glutathione (GSH), catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD)) parameter analyses.

Results: Oleuropein (15 mg/kg/day) provides reduction of necrotic areas in the liver; however, it was observed that hepatocytes had swelling, vacuolar structure, and cord structure deterioration, and high-dose oleuropein (30 mg/kg/day) and paracetamol+N-acetylcysteine administration had better protective effects on the liver. In the paracetamol group; AST (P=0.020), ALT (P=0.012), bilirubin (P=0.039), LDH (P=0.049), urea (P=0.049) and creatine (P=0.011) levels and MDA (P=0.046) levels was found to be significant. Liver CAT level was determined to be lower and significant (P=0.022) in the paracetamol+oleuropein (15 and 30 mg/kg/day) and paracetamol+NAC groups compared to the paracetamol group.

Conclusion: In the study, it was determined that oleuropein administration could provide efficacy and reduce possible liver damage against hepatotoxicity and oxidative damage caused by paracetamol in the liver; however, it has been found to be supported by extended evaluation parameters at different doses and administration times. The results to be obtained in this context may contribute to the development of a new alternative preservative pharmacological model of oleuropein of economic and national origin.

Keywords: Hepatotoxicity, oleuropein, oxidative stress, paracetamol.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğerin Embriyonal Gelişimi	2
2.1.1. Karaciğer Histolojisi.....	2
2.1.2. Karaciğerin Fonksiyonları	6
2.1.3. Karaciğer Toksisitesi	6
2.2. NSAİİ İlaçlar ve Etki Şekilleri	8
2.2.1. NSAİİ ların Yan Etkileri	9
2.3. Parasetamol Kısa Tarihçesi	9
2.3.1. Parasetamol Yapısı Ve Özellikleri	9
2.3.2. Parasetamol Farmakolojik Etki Şekli	10
2.3.3. Parasetamol Farmakokinetik Ve Metabolizma.....	12
2.3.4. Parasetamol Yan Etkileri	14
2.3.5. Parasetamol Hepatoksitesitesi	14
2.3.6. Parasetamol Toksikasyonunda Klinik Bulgular	17

2.3.7. Parasetamol Toksisitesinde Tedavi	17
2.4. N-Asetil Sistein (NAC)	17
2.5. Oleuropein	18
2.6. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	21
2.6.1. Serbest Radikallerin Hücre Membran Lipitlerine Etkileri.....	23
2.6.2. Serbest Radikallerin Hücre Proteinlerine Etkisi.....	23
2.6.3. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri	24
2.7. Antioksidanlar	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Gereç.....	26
3.1.1. Cihazlar.....	26
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	26
3.1.3. Hayvan Materyali	26
3.2. Yöntem	28
3.2.1. Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Analizi	28
3.2.1.1. Dokuların Homojenizasyonu	28
3.2.1.2. Total Protein Analizi	28
3.2.1.3. Katalaz (CAT) Analizi.....	29
3.2.1.4. İndirgenmiş Glutasyon (GSH) Analizi	29
3.2.1.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi	29
3.2.1.6. Malondialdehit (MDA) Analizi	30
3.2.1.7. Biyokimyasal Analizler	30
3.2.2. Histolojik Yöntem	30
3.2.2.1. Üçlü Boyama Methodu.....	31
3.2.2.2. Periyodik Asit-Schiff (PAS) Methodu	31
3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme	32

4. BULGULAR	33
4.1. Serum Biyokimyasal Parametre Analizlerine Ait Bulgular	33
4.2. Oksidan ve Antioksidan Parametre Analizlerine Ait Bulgular.....	35
4.3. Histolojik Bulgular	35
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR.....	46
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	64
EKLER	65
Ek 1 (ADÜ HADYEK)	65
Ek 2 (Danışma Değişikliği ve İkinci Danışman Atama Kararı)	66
ÖZ GEÇMİŞ	67

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: <i>Alkalin fosfataz</i>
ALT	: <i>Alanin amino transferaz</i>
AST	: <i>Aspartat amino transferaz</i>
ATP	: Adenozin trifosfat
APAP	: N-asetil-p-aminofenol
BHA	: Bütillenmiş hidroksianisol
BHT	: Bütillenmiş hidroksitoluen
CAT	: <i>Katalaz</i>
CYP 450	: Sitokrom P450
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GGT	: <i>Gama glutamil transferaz</i>
GPx	: <i>Glutasyon peroksidaz</i>
GRx	: <i>Glutasyon redüktaz</i>
GSH	: Glutasyon
GSSG	: Oksitlenmiş glutasyon
GST	: <i>Glutasyon-S-transferaz</i>
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipokloröz asit
HNO₂	: Nitrik asit
LPO	: Lipit peroksidasyonu
LOO·	: Lipit peroksil
LOOH	: Lipid peroksit
MDA	: Malondialdehit
N₂O₃	: Di nitrojen tri oksit
NAC	: N-asetilsistein
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotit

NADPH	: Nikotinamid adenin nükleotid fosfat
NAPQI	: N-asetil-para-benzokinonimin
NAPSQI	: N-asetil-para-benzosemikinonin
NDGA	: Norhidroguareyetik asit
NO	: Nitrik oksit
NSAII	: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaç
$^1\text{O}_2\cdot$: Singlet oksijen radikali
$\text{O}_2\cdot$: Süperoksit radikali
$\text{OH}\cdot$: Hidroksil radikali
OLE	: Oleuropein
$\text{ONOO}\cdot$: Peroksinitrit
PG	: Prostaglandin
PGE_2	: Prostaglandin E ₂
PGES	: <i>Prostaglandin endoperoksit sentetaz</i>
PGG_2	: Prostaglandin G ₂
RNT	: Reaktif nitrojen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
$\text{ROO}\cdot$: Peroksil
$\text{RO}\cdot$: Alkoksil
SOD	: <i>Süperoksit dismutaz</i>
TBHQ	: Tersiyer bütül hidrokinon
TxA_2	: <i>Tromboksan sentetaz</i>
U	: İnternasyonal ünite

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karaciğerin şematize yapısı	5
Şekil 2. Karaciğer hepatik ve portal lopçuklar ve hepatik asinüsün şematize görünümü .5	
Şekil 3. Faz 1 ve faz 2 reaksiyon şeması.....	7
Şekil 4. Faz 2 reaksiyonları	8
Şekil 5. Parasetamolün kimyasal yapısı	10
Şekil 6. Parasetamolün üç boyutlu yapısı.....	10
Şekil 7. Siklooksijenaz enzimin etkinliği.....	11
Şekil 8. NSAİİ etki mekanizması.....	12
Şekil 9. Parasetamol metabolizması	13
Şekil 10. Plazma parasetamol düzeyinin zamana bağlı değişimi ile karaciğer hasarı ilişkisi	16
Şekil 11. N-asetil sistein kimyasal yapısı.....	17
Şekil 12. Oleuropein kimyasal yapısı.....	19
Şekil 13. Hidroksitriosol ve elenoik asidin kimyasal yapısı	19
Şekil 14. Hidroksitrizolün antioksidan metabolizması	20
Şekil 15. Serbest radikallere karşı antioksidanların etkileri	25

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Araştırmada kullanılan <i>Wistar Albino</i> ratlar ve deneysel gruplar (n=6).....	27
Resim 2. Kontrol grubu karaciğer görüntüsü. CV:Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi	36
Resim 3. Kontrol grubu karaciğer görünümü. CV:Merkezi vena. PAS boyama metodu.	36
Resim 4. Parasetamol grubu karaciğer görünümü. CV:Merkezi vena. *: Mikrozomal nekroz odakları. Üçlü boyama yöntemi.	37
Resim 5. Parasetamol grubu karaciğer görünümü. CV:Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi.....	37
Resim 6. Parasetamol grubu karaciğer görünümü. CV: Merkezi vena. PAS boyama metodu.....	37
Resim 7. Oleuropein grubu karaciğer görünümü. CV:Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi.....	38
Resim 8. Parasetamol+Oleuropein 15mg/kg grubu. CV:Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi.....	38
Resim 9. Parasetamol+Oleuropein 30mg/kg grubu. CV:Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi.....	39
Resim 10. Parasetamol+NAC grubu karaciğer görünümü CV Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi.	39

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Reaktif oksijen türleri (ROT)	22
Tablo 2. Reaktif nitrojen türleri (RNS).....	22
Tablo 3. Deneysel çalışma planı,gruplar,verilen madde/ajan ve uygulama dozları	27
Tablo 4. Biyokimyasal parametreler (a,b)	34
Tablo 5. Karaciğer dokusuna ait oksidan (MDA) ve antioksidan (SOD, CAT ve GSH) değerler.....	35
Tablo 6. Karaciğer hücrelerinde kontrol ve deneysel gruplar arasındaki histolojik bulgular.....	40

1.GİRİŞ

Kimyasal adı N-asetil-p-aminofenol (APAP) olan ve asetaminofen olarak da bilinen parasetamol analjezik ve antipiretik olarak yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Yaygın kullanımı parasetamolün ucuz ve kolay ulaşılabilir olmasından kaynaklanmaktadır.

Beşeri hekimlikte klinik doz aralığında kullanılması güvenli olan parasetamolün yüksek dozda ölümcül olabileceği belirtilmektedir (Guggenheimer ve Moore, 2011). Bronstein ve diğerleri (2007) tarafından parasetamolün yan etkilerinin büyük oranda parasetamol toksisitesinden kaynaklandığını bildirilmiştir. İngiltere ve Amerika Bileşik Devletlerinde (ABD) akut karaciğer yetmezliğinin ve toksik ilaç alımlarının yaygın nedenleri parasetamol toksisitesi olarak belirtilmektedir (Bernal ve diğerleri, 1998). Amerika Zehir Kontrol Merkezi verilerinde her yıl parasetamol alımından kaynaklanan yaklaşık 458 ölüm vakasının şekillendiği (Arundel ve Lewis, 2007), ülkemizde hastanelerin acil servislerine gelen hastalardan % 59,6'nın ilaç zehirlenmesi kaynaklı olduğu ve bu oranında % 43'nün ise alınan ağrı kesici ilaçlardan kaynaklı olduğu görülmüştür (Akkose ve diğerleri, 2005). Parasetamolün oral yolla alınmasıyla yetişkinlerde toksisite oluşturan total doz 7,5 gr iken çocuklarda minimal doz 150 mg/kg olarak belirtilmiştir (Rose, 1994). Tedavi amacıyla kullanılan parasetamolün çoğunluğu glukuronidasyon ve sülfasyon ile vücuttan uzaklaştırıldığı, %5-9'luk kısmı ise sitokrom P450 (CYP 450) enzim sistemi ile reaktif metabolit N-asetil-para-benzokinonimin (NAPQI)'e dönüştürülür (Jollow ve diğerleri, 1973; Moyer ve diğerleri, 2011). Açığa çıkan bu reaktif metabolit glutatyon (GSH) ile detoksifikasyona uğrayarak vücuttan atılır. Parasetamolün aşırı dozda karaciğerde hasar oluşturan esas reaktif metabolit NAPQI birikimini şekillendirdiği ve antioksidan savunma sistemlerinin de baskılanarak hepatoksisiteye neden olduğu belirtilmiştir (Yapar ve diğerleri, 2007). Parasetamol kaynaklı toksikasyonların tedavisinde antidot olarak N-asetil sistein (NAC) kullanımının karaciğer toksisitesini önleyici ve koruyucu etkisinin bulunduğu kanıtlanmıştır (Rumack ve diğerleri, 1981; Samuni ve diğerleri, 2013).

Deneysel parasetamol toksikasyonunda çeşitli antioksidanlar kullanılmış olup, zeytin yaprağındaki esas fenolik bileşik olan oleuropein kullanımı oldukça sınırlıdır. Çalışmada Deneysel parasetamol toksikasyonunda oleuropein kullanımının bazı serum biyokimyasal parametreler ve karaciğer dokularında oksidan-antioksidan denge sistemleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Embriyonal Gelişimi

Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları gebeliğin üçüncü haftasının sonlarında ön barsağın kaudalinden ventral yönde endodermal çıkıntı şeklinde oluşmaya başlayan, hepatik divertikülden gelişir (Zaret ve diğerleri, 1999). Ön bağırsak oluşumunun ardından, gelişmekte olan kalbin fibroblast büyüme faktörü (FGF)'nin bipotent hücreleri uyarması ve septum transversum mezenşimden (STM) salınan kemik morfojenetik proteinler (BMP) ön bağırsaktan salgılanarak karaciğer gelişimini uyarmaktadır (Bort ve diğerleri, 2006; Dessimoz ve diğerleri, 2006; Duncan ve Watt 2001; Rossi ve diğerleri, 2001; Mclin ve diğerleri, 2007). Hepatik divertikulum pars hepatica ve pars sistica olarak iki bölümde gelişim gösterir. Pars hepaticadaki hücreler hepatositlere farklılaşarak karaciğerin parankimasını oluştururlar. Karaciğer hücreleri septum içine doluşurken hepatik divertikül ile ön bağırsak arasındaki bağlantısı daralarak safra kanallarını oluşturur. Karaciğer 5-10. hafta arasında hızla büyüyerek üst abdominal boşluğun büyük bir kısmını doldurur. Embriyonik karaciğer 6. haftada hematopoeze, 12. haftada ise safra üretimine başlar. On üçüncü haftadan sonra safra, duktus koledekusdan geçmeye başlayarak mekonyuma yeşil rengini verir (Sadler, 1996; Bulut, 2006). Dokuzuncu haftada karaciğer total vücut ağırlığının yaklaşık %10'unu oluşturur. Karaciğerin bu yüksek ağırlığı, kısmen sinüzoid sayısının fazlalığına bağlansa da, bir diğer önemli etken de hematopoetik fonksiyonlarıdır. Hepatik hücrelerle damar duvarları arasında beyaz ve kırmızı hücrelerin üretildiği, proliferasyonla karakterize geniş bir hücre ağı yer alır. Hematopoetik aktivite gebeliğin son iki ayında yavaş yavaş azalır ve doğumda geriye sadece birkaç adet hematopoetik hücre adası kalır (Moore ve Persaud, 2002).

2.1.1. Karaciğer Histolojisi

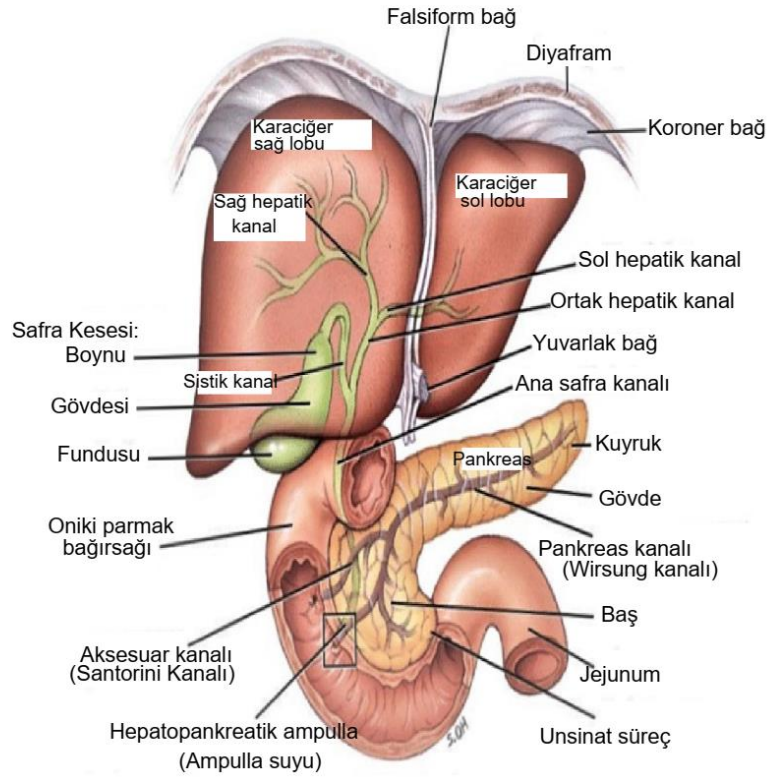
Yaşam için hayati önem taşıyan organlardan biri olan karaciğer vücudumuzun en büyük bezidir. Karın boşluğunun üst bölümünde, diyaframın altında, mide ve bağırsakların üst kısmında yer alır. Dışarıdan tek katlı yassı epitel yapısında olan mezotelyum ve onun da altında bağ dokudan şekillenmiş peritonun visseral yaprağı (kapsula seroza) ile sarıdır. Seröz kapsülün altında kollagen ve elastik ipliklerden zengin bir bağ dokusu olan Glisson kapsülü

(kapsula fibroza) bulunur. Glisson kapsülünün karaciğer içine yaptığı girintilerle karaciğer bir milyon kadar lobüle ayrılır. Böylece karaciğer lopçukları şekillenmiş olur. Mikroskopik preparatlarda lopçukların, bal peteğine benzer düzensiz altıgenler şeklinde olduğu gözlenir (Tanyolaç, 1999; Junqueira ve Carneiro, 2009). İki ya da üç lopçuğun birleşim yerinde arter, ven ve safra kanalını içeren portal alanlar (Glisson üçgeni veya Kiernan aralığı) vardır (Ross ve Pavlina, 2013). Karaciğer; parankim, stroma, sinüzoidal kapillerler ve Disse aralığını içeren yapılardan oluşur (Samancı, 2015). Stroma bağ dokusu yapısındadır içerisinde kan damarları, lenfatik damarlar, sinirler ve safra kanalları bulunur. Sinüzoidal kapillerle birbirinden ayrılmış karaciğer epitel hücresi (hepatosit) kordonları parankimi meydana getirir. Sinüzoidler açık kapiller damarlardır ve hepatosit ile sinüzoidlerin endotelleri arasında Disse aralığı adı verilen bir açıklık bulunmaktadır (Kierszenbaum, 2015; Ross ve Pavlina 2013; Samancı, 2015).

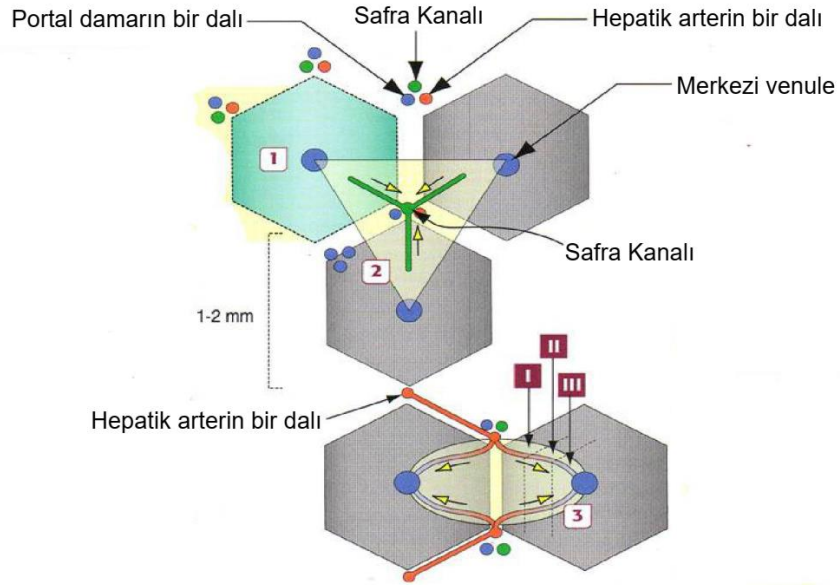
Karaciğer lopçuğu diğer bir deyişle hepatik lopçuk karaciğerin fonksiyon gören yapısal birimidir. İşlevsel bakımdan klasik lopçuk, portal lopçuk ve portal asinus (karaciğer asinusu) olarak sınıflandırılabilir (Kierszenbaum, 2015; Ross ve Pavlina, 2013). Klasik lopçuk düzeninde lopçukların kesit yüzleri çok kenarlı oluşumlar şeklindedir. Lopçuğun merkezinde *Vena sentralis* yer alır. Lopçuğun periferinden merkezine doğru ışınal biçimde hücre kordonları (Remark kordonları) uzanır. Kordonlar iki sıralı karaciğer epitel hücrelerinden yapılmıştır (Tanyolaç, 1999). Portal damar merkez kabul edilerek, kan akımı yönüne göre şekillendirilen lopçuk yapısı portal lopçuk olarak tanımlanır. Safra yapımı karaciğerin önemli ekzokrin işlevinin göstergesidir. Karaciğerden ortak hepatik kanalla çıkan safra, *Duktus sistikus* ile safra kesesine akar. Portal lopçuk köşeleri birbirine en yakın vena sentralislerde olan ve ortasında portal alan bulunan üçgen yapı tarzındadır. Portal asinus ise uzun köşeleri merkezi venden başlayan, kısa köşeleri portal üçgenden geçen elmas şeklinde tasarlanmış bir alanı tanımlar (Özkavukçu, 2020). Kan perfüzyonu, metabolik faaliyet ve karaciğer patolojisi arasında en iyi bağlantıyı sağlayan yapısal birim portal asinustur. Karaciğer hepatositlerindeki yağ birikimi ve safra yapımı açısından karaciğerin heterojenin bir yapıya sahip olduğu belirtilmektedir. Karaciğerdeki heterojen enzim dağılımı metabolik zonlaşmayı ortaya çıkarır (Jungerman ve Saae, 1978). Bu zonlar; periferik zon, ara zon ve sentral zon şeklindedir. Periferik zon (zon 1); portal kanala en yakın zondur. *Vena porta* ve *arteria hepatica*'dan gelen kan lobülün çevresinden merkeze doğru ilerlediğinden en yüksek oranda besin maddesi ve oksijenle karşılaşan fakat aynı zamanda toksinlerinde fazla miktarda geldiği bölgedir. Büyük safra kanallarının tıkanmasında ilk etkilenen bölgedir. Dolaşım

bozukluğunda ise en son etkilenen, ilk rejenere olan bölgedir. Bu zonda bulunan hepatositlerdeki mitokondriyonlar daha büyüktür ve sayıca daha fazladır (Tanyolaç, 1999). Glikojen en çok bu bölgede depolanır, glikoneogenezde daha aktiftir. Zon 1 diğer bölgelere göre daha fazla *alkalen fosfataz* ve *transaminaz* içermektedir (Tosh ve diğerleri, 1988). Periferik ve sentral zon arasında kalan ve kesin olarak sınırlarının belirlenemediği zon ise ara zon (Zon 2) olarak tanımlanır. Portal asinusun merkezi venaya en yakın olan zon ise sentral zon (Zon 3)'dur. Besin maddelerinden ve oksijenden fakir kanın beslediği bölgedir; ancak, en az toksik maddenin geldiği zondur. Büyük safra kanallarının tıkanmasında en son etkilenen bölgedir. Dolaşım bozukluğunda ise ilk hasar gören zondur (Özkavukçu, 2020). Kronik anemi veya başka nedenlerle oksijen yetersizliği durumunda öncelikle sentral zon'daki (Zon 3) hücrelerde küçük damlalı karaciğer yağlanması gözlenir. Fakat enerji düzeyi yüksek rasyonla beslemede, depo yağlarının şiddetli mobilizasyonunda ve zehirlenme olaylarında ise Zon 1'deki hepatositler zarar görerek (büyük damlalı yağlanma) yağlanırlar (Tanyolaç, 1999).

Karaciğerin beslenmesi iki önemli damar tarafından sağlanır. Kanın büyük bir çoğunluğu (%80) abdominal organlardan gelen oksijenden fakir ama besinden zengin kanı taşıyan *vena porta hepatis*, az bir bölümü ise (%20) oksijenden zengin kanı getiren *arteria hepatica propria*'dır (Samancı, 2015). Karaciğerin besleyici damarı *arteria hepatica*, fonksiyonel damarı ise *vena porta*'dır. Bu damarlar ile lopçuklara gelen kan sinüzoidlere açılır (Tanyolaç, 1999). Sinüzoidler içerisinde arteriyel ve portal venöz kan birbirleriyle karışır (Bulut, 2006). Sinüzoidlere taşınan kan merkezi venaya doğru ilerler. Merkezi venalar birbirleriyle birleşerek, sublobuler venaları, bu venalarında birleşmesiyle *vena hepatica*'ları meydana getirirler. *Vena hepatica*'lar ise karaciğerin diyaframa bakan yüzünden *vena kava kavalis*'e açılırlar (Tanyolaç, 1999).



Şekil 1. Karaciğerin şematize yapısı (Tortora ve Derrickson, 2012).



Şekil 2. Karaciğer hepatik ve portal lopçukları ile hepatik asinusun şematize görünümü (Abraham ve Kierszenbaum, 2006).

2.1.2. Karaciğerin Fonksiyonları

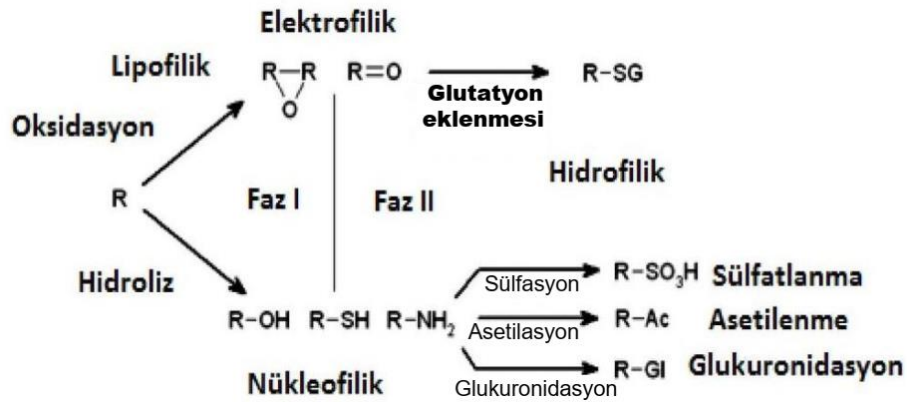
Vücut için önemli metabolik görevlere sahip olan karaciğerin, karbonhidrat protein ve lipid metabolizmasında oldukça önemli işlevleri vardır (Bulut, 2006; Samancı, 2015). Kandaki glukoz seviyesinin belirli düzeyde tutulması karaciğerin başlıca görevlerindendir. Karaciğer ve kaslar glikozu tokluk durumunda glikojen halinde depo eder, açlık durumunda enerji ihtiyacı olduğunda ise depoladığı glikojeni tekrar parçalayarak kullanabilir. Karaciğer kaslardan farklı olarak glukoz-6-fosfataz enzimine sahiptir (Anonim, 2021). Bir karaciğer hücresi kendisi için gerekli olan proteine ek olarak, albümin, protrombin, fibrinojen ve lipoproteinleri de sentezler. Üretilen proteinleri %5'i Kupffer'in yıldız hücreleri tarafından geri kalan büyük bir bölümü ise hepatositlerce sentezlenir. Hepatositler sentezlediği proteinleri diğer hücreler gibi granüller halinde sitoplazmasında depolamaz, kan dolaşımına verir (Bulut, 2006). Karaciğerin amino asit metabolizmasında da görevi vardır. Tepkimeler sonucu açığa çıkan amonyağı üreye çevirerek, kanın pH'sını düzenler. Karaciğer kolesterol, trigliserit ve fosfolipidler gibi plazma lipidlerinin sentezinde de yer alır (Anonim, 2021). Karaciğerin bir başka önemli görevi de safra yapımıdır. Günde yaklaşık 1000 ml kadar safra yapılıır. Safra safra kesesinde depolanır, gerekli olduğunda ince barsağa salınarak yağların sindirimine, kolesterolün taşınmasına, emilime, metabolik atıkların ve ilaçların dışarı atılmasına yardım eder. Safra yapımı karaciğerin ekzokrin fonksiyonu olarak kabul edilir (Bulut, 2006). Karaciğer demir, A, D ve B₁₂ vitaminlerinin depolandığı bir organdır. Genişleyebilme özelliği nedeniyle 500 ile 1000 ml kadar kan da pompalayabilir (Samancı, 2015).

2.1.3. Karaciğer Toksisitesi

İlaçların ve toksik maddelerin elimine ve metabolize olmasını sağlayan karaciğer, aynı zamanda ilaç toksisitesinin hedef organıdır (Kumar ve diğerleri, 2010; Özel ve diğerleri, 2010). Akut karaciğer hasarı sonucu oluşan karaciğer yetmezliğinin nedenleri arasında ilaçların terapötik aralık dışındaki yüksek dozlarda kullanımı sayılabilir. İlaçların ve diğer kimyasalların karaciğerde sebep olduğu hasar hepatotoksisite olarak bilinmektedir (Özel ve diğerleri, 2010). Biyotransformasyonla tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar safra ya da idrar kanalıyla uzaklaştırılabilir duruma gelirler. Metabolize olan ilaçların vücuttan uzaklaştırılması ve bazılarının aktive olabilmesinde biyotransformasyon önemli rol oynamaktadır (Dökmeci,

2007; Tarantino ve diğeri, 2009). Bu işlem sırasında açığa çıkan toksik potansiyeli yüksek çeşitli kimyasal ajanlar ve metabolitler hepatoksisiteden sorumlu olabilirler (Özel ve diğeri, 2010; Tarantino ve diğeri, 2009). Biyotransformasyon için ilaçlar faz 1 ve faz 2 olmak üzere iki farklı reaksiyona maruz kalmaktadırlar (Tarantino ve diğeri, 2009).

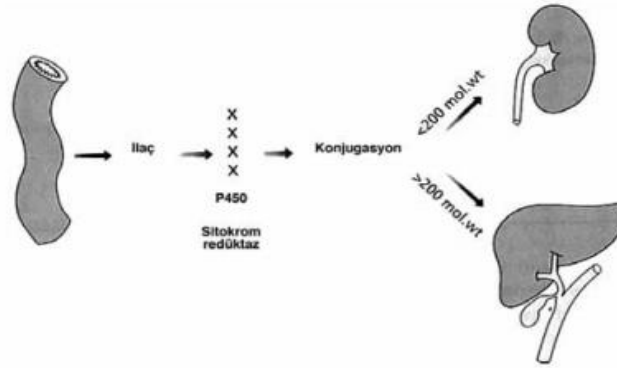
Faz 1 reaksiyonları: İlaçların suda daha fazla eriyip polar özelliğinin arttığı, yükseltgenme, indirgenme ve hidroliz reaksiyonlarıdır (Tarantino ve diğeri, 2009; Yamazaki ve diğeri, 1999). Faz 1 reaksiyonları sonucunda oluşan polar özelliği yüksek grup faz 2 reaksiyonlarında konjügasyon için kullanılmaktadır. Reaksiyonların gerçekleşmesini sağlayan enzimlerin çoğunluğu endoplazmik retikulum içerisinde bulunur (Teoh ve Farell, 2006). Bu enzimlerden faz 1 reaksiyonları için en önemli olanı sitokrom P-450 (CYP)'dir (Jancova ve diğeri, 2010). CYP, sitokrom P grubunun üyelerinden biridir. Böbrekler, beyin ve gastrointestinal kanalın yanı sıra insan karaciğerinde en az elli farklı çeşit P-450 bulunmaktadır (Haouzi ve diğeri, 2000; Teoh ve Farell, 2006) ve karaciğerde endojen ve ekzojen kaynaklı substrat metabolizmasından sorumludurlar (Jancova ve diğeri, 2010). Bu enzimin aktive olabilmesi için NADPH kofaktörüne ihtiyaç vardır (Teoh ve Farell, 2006). CYP enzim grubunun her bir üyesinin hepatik ekspresyonu genetik olarak saptanabilmektedir. Bu genetik faktör toksisitenin her hastada görülmemesi nedenini açıklar (Jancova ve diğeri, 2010; Teoh ve Farell, 2006).



Şekil 3. Faz 1 ve faz 2 reaksiyon şeması (Wikimedia Commons, 2008).

Faz 2 reaksiyonları: Faz 1 reaksiyonlarında açığa çıkan metabolitlerin inaktif hale getirilmesi için konjügasyon reaksiyonları olarak da bilinen asetilasyon, metilasyon ve sülfasyon reaksiyonlarından oluşur. Bu reaksiyonlarda yer alan enzimler genel olarak yalnız karaciğerde bulunmamakla beraber karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır.

Faz 2 reaksiyonları bazı bileşiklerin hepatik metabolizması için yeterli gelebilse de birçok ilaç bu reaksiyonların öncesi veya sonrasında bir faz 1 reaksiyonuna ihtiyaç duyabilmektedir (Meech ve Mackenzie; 1997; Teoh ve Farell, 2006).



Şekil 4. Faz 2 reaksiyonları (Özel ve diğerleri, 2010).

2.2. NSAİİ İlaçlar ve Etki Şekilleri

Non-streoidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) günümüzde en çok kullanılan ilaçlar arasındadır. Sıklıkla reçete edilen NSAİİ'nin çoğu organik asit yapılı olup genel olarak yapısal açıdan heterojen olmasına rağmen benzer terapötik ve yan etkilere sahiptir (Brooks, 2000; Jones, 2001). Genel olarak analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri vardır (Vane, 2000). NSAİİ'leri benzer etkiler gösteren streoidlerden ayırmak için "Non Streoidal" kavramı kullanılır (Buer, 2014) ve bu ilaç gruplarında kortizon bulunmaz (Ardoins, 2016). Bu grup ilaçlarının en tanınan üyesi aspirinin yanı sıra parasetamol, ketoprofen, fenilbutanon, naproksen, vb.'dir (Kaya, 2009).

Mide ve bağırsak mukozasında iyi emilen ve çoğu zayıf asit özelliğinde olan NSAİİ'ler plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlanıp klirensleri esas olarak hepatik metabolizma ve inaktif metabolitlerin yapımıyla gerçekleşir. Karaciğerde oksidasyon ve konjugasyon yardımıyla inaktif metabolitlerine dönüşerek idrarla atılan NSAİİ'nin karaciğerden yüksek ilk geçiş etkileri bulunmamaktadır (Brooks, 2000; Vonkeman, 2010). Sonuç olarak yapılan araştırmalarda NSAİİ'lerin prostaglandin (PG) ve ilgili moleküllerin sentezini baskılayarak vücutta çeşitli birçok sisteme etki ettiği bilinmektedir (Vane, 1971).

2.2.1. NSAİİ'lerin Yan Etkileri

NSAİİ'lerin doz aşımı ve sık periyotlarla alınmaları istenmeyen yan etkiler oluşturabilmektedir. Bu etkiler arasında en sık görüleni mide-bağırsak dokularında ülserle sebep olabilecek düzeyde hasar vermesidir. Bu dokular üzerinde koruyucu etki oluşturan prostaglandin E (PGE) sentezinin engellenmesinin belirtisi mide bulantısı ve kusmadır. PGE'lerin düşüşüne bağlı olarak böbrek işlevlerinde bozulmalar ve uterus hareketlerinde yavaşlamalar görülebilir. Böbrekteki bu etkileri en çok renin-anjiyotensin sistemleri hasarlı hastalarda rastlanmaktadır (Kaya, 2008). Ayrıca TxA₂ (*tromboksan sentetaz*) etkinliğinin engellenmesi ile kanın pıhtılaşmasını geciktirici etkinin yanısıra vucutta su tutulması ve buna bağlı oluşan ödemlerin artması, astım nöbetleri ve dermatolojik olarak çeşitli yan etkileri görülebilmektedir (Ardoin ve diğerleri, 2006; Brooks, 2000; Kaya, 2008).

2.3. Parasetamol'un Kısa Tarihçesi

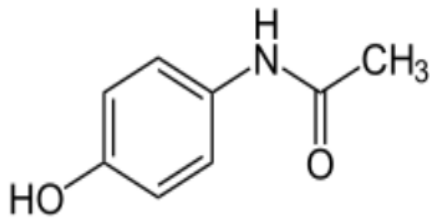
Parasetamol (N-asetil-p-aminofenol, APAP) ilk kez 1877`de p-nitrofenolün asetik asitle reaksiyonundan sentezleyen Hormon Nortrop Morse`dur. Klinik alanda kullanımı ise 1887`de Von Mering ile başlamıştır. (Bertolini ve diğerleri, 2006). İçeriği parasetamol olan ilaçların temel bileşiği olan asetanilid ve fenasetinin aktif metabolitinin parasetamol olduğu keşfedilene kadar parasetamol kullanımı sınırlandırılmıştır. Fenasetin kaynaklı nefrotoksisitenin ortaya çıkmasıyla parasetamol kullanımının önü açılmıştır (Bertolini ve diğerleri, 2006; Brunton ve diğerleri, 2009). 1948 yılında Brodie ve Axelrold parasetamolün asetanilid ve fenasetinden daha az toksik etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Brunton ve diğerleri, 2009).

Parasetamol ilk kez 1955 yılında para-acetylamino-phenol`ün kısaltılması formuyla 'Tylenol' adıyla ABD`de, 1956 yılında 'Pandul' adıyla ve çocuklar için 'Panadol elixir' adı altında İngiltere`de kullanıma sunulmuştur (Brodie ve Axelrod, 1948). Dünya çapında en geniş kullanım alanına sahip analjezik ve antipiretik ilaçlar arasında yer almaktadır (Bonkovsky ve diğerleri, 1994).

2.3.1. Parasetamol Yapısı ve Özellikleri

N-acetyly-p-aminophenol (APAP) ya da 4-hydroxyacetanilid kimyasal adlarına sahip olan parasetamol güçlü bir analjezik ve antipiretikdir (Fairbrother, 1974; Lee, 2004). NSAİİ'lerden fenasetinin aktif metaboliti olarak görev yapmaktadır. P-aminofenol türevi

parasetamolün yapısı beyaz, kokusuz kristal toz formundadır (Anonim,2002; Fairbrother, 1974). Moleküler formülü $C_8H_9NO_2$ (Şekil 5.), moleküler ağırlığı 151.17 g/mol, erime noktası $169^{\circ}C$, yoğunluğu 1.263 g/cm^3 , sudaki çözünürlüğü 1.4 g/100 ml ($20^{\circ}C$)`dir Etanol ve metanol içerisindeki çözünürlüğü su ve etere oranla çok daha yüksek olup doymuş çözeltisinin pH` sı 5.5-6.5 değerleri arasında değişen kararlı bir bileşiktir. Asidik veya alkali ortamlarda yavaşça asetik asit ve para-aminofenole dönüşmesi parasetamolün kararlılığını azaltıcı etkiye sahiptir (Akçam ve Çalışkan, 2014; Madenoğlu ve Bozoğlu, 2009). Parasetamolün kimyasal ve üç boyutlu yapısı Şekil 5 ve Şekil 6`da gösterilmiştir (Bertolini ve diğerleri, 2006).



Şekil 5. Parasetamolün kimyasal yapısı.



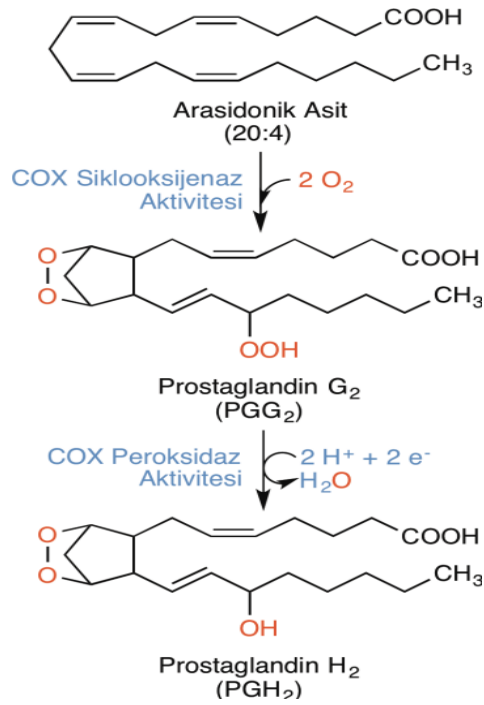
Şekil 6. Parasetamolün üç boyutlu yapısı.

2.3.2. Parasetamol Farmakolojik Etki Şekli

Parasetamolün analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinde periferik ve santral yolların sorumlu olduğu (İlkay ve diğerleri, 2013), bu etkilerini merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde yer alan *siklooksijenaz* (COX) enzim inhibasyonu ve serotonerjik sistemle indirekt etkileşimle gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Clisoid, 1986). COX inhibitörleriyle benzer farmakolojik özellikler gösteren parasetamolün diğer NSAİİ'lara oranlara periferik dokularda daha zayıf PG sentezi inhibasyonunu oluşturduğu savunulmaktadır (Boutaud ve diğerleri, 2002; Swierkosz ve diğerleri, 2002). Buna bağlı olarak antiinflamatuvar özelliğinin güçlü olmaması parasetamolün tipik bir COX inhibasyon mekanizmasından ayrı bir etki mekanizmasının bulunduğunu göstermektedir (İlkaya ve diğerleri, 2013).

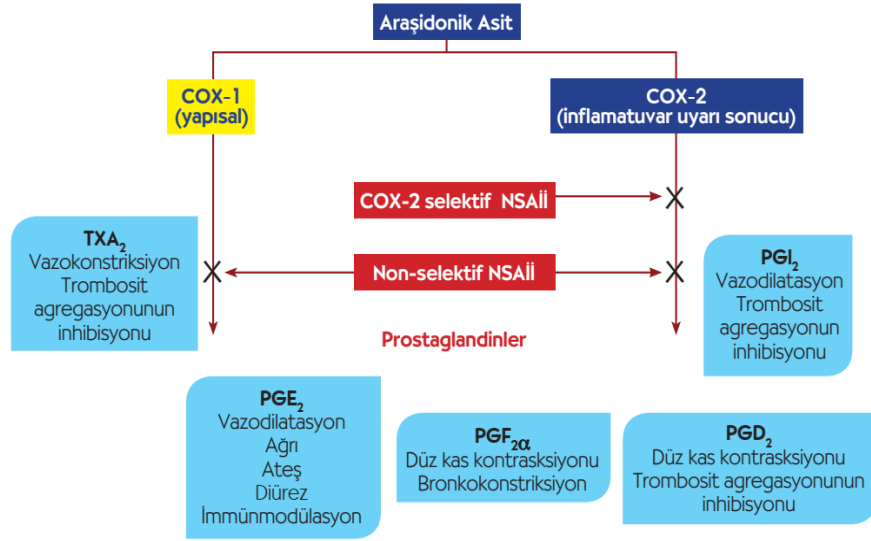
Genellikle NSAİİ'lar etkilerini *siklooksijenaz-1* (COX-1) ve *siklooksijenaz-2* (COX-2) enzimlerini inhibe ederek gösterirler (Vane, 1971). COX-1 ve COX-2 *siklooksijenaz* ve *peroksidaz* aktivitelerine sahip iki enzim türüdür (Graham ve Scott, 2005). COX-1 enzimi yapısal özelliğe sahipken COX-2 ise indüklenebilir özelliktedir (Bambai ve Kulmacz, 2000; Robak ve diğerleri, 1978). Bütün eikozanoidlerin (PG'lerin) kaynağı olan araşidonik asit,

hücre membranındaki fosfolipidlerden *fosfolipaz A₂* enzimi vasıtasıyla doku hasarı oluşturan uyarıcılar sonucu oluşur. Oluşan bu araşidonik asit COX enzimleriyle ilk prostoglandin G (PGG) ye sonra PGH₂ e dönüşmekte ve ardışık reaksiyonlar sonucu oluşan PGD₂, PGF₂, PGI₂ (prostasiklin) ve TXA₂ (*tromboksan A₂*) sentezlenmektedir (Şekil 7) (Brune ve Patrignani, 2015).



Şekil 7. Siklooksijenaz enziminin etkinliği (Belg ve diğerleri, 2014).

Bu reaksiyonlar sonucu açığa çıkan biyoaktif maddelerin farklı dokularda çeşitli reseptörlerle fizyolojik ve patolojik olaylarda farklı etki ve yan etkilere sebep olduğu bilinmektedir (Şekil 8) (Patrignani ve diğerleri, 2011).



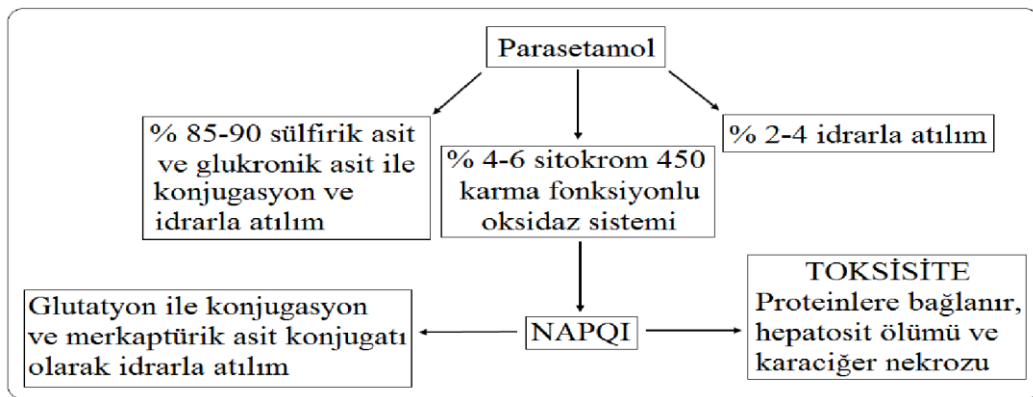
Şekil 8. NSAİİ'lerin etki mekanizması (Göktürk, 2017).

Antitrombotik etkinliği düşük olan parasetamol plazma proteinlerine fazla bağlanmamakla beraber oral antikoagülanlarla ve ürikozik ilaçlarla etkileşimi yoktur (Kayaalp, 2012). Parasetamolün varlığı MSS'de saptanan COX-1 ve COX-2 enzimlerinden farklı bir COX-3 enziminin de bloke etmesi santral analjezik etkisini ortaya çıkardığı bilinmektedir (Graham ve Scott, 2005). Antipiretik etkisinin ise beyinde PG'lerin sentez ve salıverilmesini inhibe etmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir (Kayaalp, 2009). Parasetamolün COX enzim inhibasyonuna sebep olduğu; ancak, bu etki mekanizması tam anlamıyla açıklığa kavuşmamış ve araştırmalar halen sürmektedir (İlkaya ve diğerleri, 2013).

2.3.3. Parasetamol Farmakokinetik ve Metabolizma

Oral yoldan alınımında gastrointestinal sistem tarafından hızlıca emilen parasetamol karaciğerde metabolize olur ve etkisi erken başlar (Kayaalp, 2009; Lancaster ve diğerleri, 2015). Plazma pik konsantrasyon değerine 30-90 dk'da oral yolla, rektal yolla ise 2-3 saatin sonunda ulaşır (Miller ve diğerleri, 1976). Açlık, tokluk ve antikolinergik ilaçlar parasetamolün emilimini etkileyen faktörlerdendir. Bu yüzden emilimi 4 saate kadar çıkabilir (Alfio ve diğerleri, 2006). Terapötik düzeyde yarılanma ömrü 2 saat civarındadır (Brunton, 2009). Oral yoldan alınmasıyla oluşan biyoyararlanım %60-89 arasında değişmektedir (Alfio ve diğerleri, 2006). Diğer NSAİİ'lara oranla daha az plazma proteinlere bağlanır (Brunton, 2006). Vücut sıvılarında oldukça yaygın dağılım gösterir. Analjezik etki oluşturması için

gereken plazma konsantrasyonu 10 mcg/ml, antipiretik etki içinse 18 mcg/ml'dir (Alfio ve diğerleri, 2006). Analjezik etkisini alındıktan sonra 3-4 saat kadar sürdürebilmektedir (Dargan ve diğerleri, 2003). Parasetamolün idrar yoluyla yaklaşık %2-3'ü atılırken, hepatositlerin düz endoplazmik retikulumlarında %90-99'u karaciğerde metabolize olur (Brunton, 2006). Esas olarak karaciğerde metabolize olan parasetamolün inaktif bileşiklere dönüşümü ve idrarla atılmasında glukoronid konjugasyonu, sülfat konjugasyonu ve CYP'e bağlı mikrozomal oksidasyon rol oynamaktadır (Miller ve diğerleri, 1976; Yapar ve diğerleri, 2007). Burada parasetamolün *üridin difosfat glukoronozil transferaz (UDP-glukoronozil transferaz)* enzimi ile glukronid konjugatına, *fenol sülfotransferaz* enzimi ile sülfat konjugatına dönüşümü sağlanır. Açığa çıkan glukronid ve sülfat konjugatlarının bir kısmı safraya bir kısmı da kan dolaşımına katılır (Heard ve diğerleri, 2008). Parasetamolün çok az bir kısmı hepatic CYP-450 enzim sistemiyle metabolize olmaktadır. Karaciğerde CYP-450 enzim sisteminin oluşturduğu toksit metabolit NAPQI'nin bir kısmı protein arilasyonu oluştururken bir kısmı da glutatyon konjugatına dönüşür ve safraya iletilir. Oluşan glutatyon konjugantı önce parasetamol sisteinilglisin konjugatına sonra parasetamol sistein konjugatına dönüşerek bağırsağa geçer. Parasetamolün *prostoglandin endoperoksit sentetaz (PGES)* enzimiyle N-asetil-p-benzosemikinonimin (NAPSQI)'e dönüşümü böbreklerde gerçekleşir. Böbreklerde sentezlenen NAPSQI daha sonra NAPQI'ne dönüşmektedir. Glukronid konjugasyonunun erişkinlerde parasetamolün öncelikli metabolize yolu olması, sülfat konjugasyonunun ise bebek ve çocuklarda öncelikli yol olması yapılan araştırmalarla belirtilmektedir (Şekil 9) (Bessem ve Vermeulen, 2001).



Şekil 9. Parasetamol metabolizması (Dargan ve Jones, 2003).

Parasetamolün terapötik dozda verilmesiyle yaklaşık olarak %60'ı *glukroniltransferaz* enzimiyle glukronik asit, %35'i *sülfoniltransferaz* enzimiyle sülfirik asit ya da %3'ü sistein

konjugatları, %2`lik kısmı ise idrarla direkt olarak atılmaktadır (Larson, 2007). Parasetamolün metabolize olmasında terapötik dozlarda CYP3A4, toksik dozlarda CYP2E1 ve CYP1A2 enzimleri sorumludur (Bessems ve Vermeulen, 2001). Başlıca CYP izoenzimleriyle (CYP2E1, CYP1A2, CYP2A6 ve CYP3A4) yeterince reaktif ve hücre makromoleküllerine bağlanabilen toksik bir metabolizma ürünü olan NAPQI'ne dönüştürülür. Oluşan bu toksik metabolitin toksik olmayan sistein ya da merkaptürik asit konjugatlarına dönüşümü ve idrarla elimine edilmesi GSH ile gerçekleşir (Bertolini ve diğerleri, 2006). Doz aşımalarında ortaya çıkan NAPQI'nin miktarının fazla olması, GSH'ı tüketerek proteinlerin yapısındaki sisteine kovalent bağlanır. Oluşan kovalent bağ proteinleri inaktif hale getirerek hepatik hücre ölümüne sebep olur (Dargan ve diğerleri, 2003).

2.3.4. Parasetamolün Yan Etkileri

Terapötik doz aralığında kullanıldığında tolere edilebilir olan parasetamol, alerjik cilt reaksiyonları (kızarıklık, döküntü vb.), ilaç ateşi ve cilt alerjisi kaynaklı mukozal lezyonlar oluşturabilmekle beraber hematolojik bozukluklara, hipoglisemiye ve böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (Graham ve diğerleri, 2005; Insel, 1990). Parasetamolün sağlıklı kişilerde kardiyovasküler, solunum sistemi, asit-baz dengesi ve mide mukozası üzerine istenmeyen bir etkisi bulunmamaktadır (Küçük ve Yavuz, 2009). Gebelerde kullanımı güvenli olmakla beraber renal hastalıkların, gastrointestinal problemlerin ve astımın parasetamol kullanımıyla bağlantılı olduğu epidemiyolojik çalışmalarla belirtilmektedir (Fontana, 2008). Parasetamol diğer NSAİİ'lara göre astımın kötüye gitmesine ya da astım krizlerine daha az sebep olmaktadır (Katzung, 2007). Ayrıca toksik etkinin alkol kullanımıyla ciddi derecede arttığı, NSAİİ'lar arasında parasetamolün zehirlenme olaylarına katkısı %49.7 olarak belirtilmektedir (Melli ve Kayaalp, 2002). Köpeklerde kazara yenen ilacın zehirlenmeye katkısı daha sık (%75) görülürken, kedilerde yanlış kullanıma bağlı (%56) toksikasyon oluşabileceği ortaya konmuştur (James ve diğerleri, 1992).

2.3.5. Parasetamolün Hepatoksisitesi

Toksikasyonu kabul görmüş ve karaciğere zarar veren binlerce madde bulunmaktadır (Arici, 2008; Fontana, 2008). Bu maddeler arasında karaciğer toksikasyonu oluşturan ajanlardan biride parasetamoldur (Larrey, 2005). Güvenli doz olarak bilinen terapötik doz

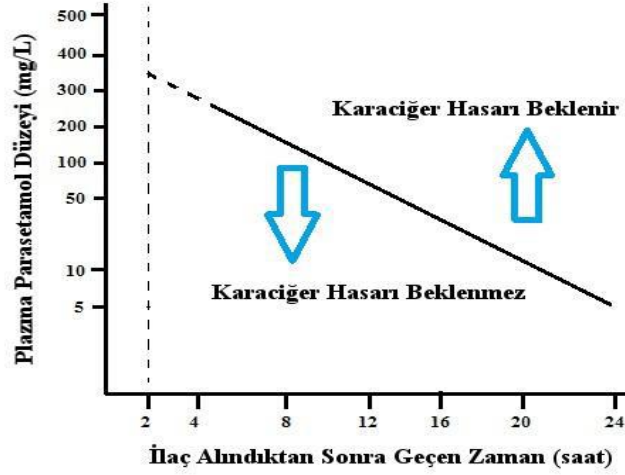
dışındaki aşırı dozlarda parasetamolün hepatik nekroz oluşturduğu (Jaeschke ve diğerleri, 2002), terapötik dozda CYP sistemi tarafından metabolizasyonu ile oluşan toksik metabolizma ürünü NAPQI'nin GSH'ı düşürücü etkisiyle karaciğerde hasar oluşturabileceği bildirilmiştir (Gyاملani ve diğerleri, 2002). Parasetamolün toksik metaboliti NAPQI'nin vücuttaki detoksifikasyonu normal doz alımına göre yüksek doz alımlarında daha düşüktür. Bu detoksifikasyonda GSH'nin rol oynadığı, doz aşımalarında GSH tüketimine ve NAPQI birikimine bağlı sentrolobüler hepatosellüler nekroz şekillendiği (Lores ve diğerleri, 1995; Matta ve Coluzzi, 2009), NAPQI'nin hücrel proteinlerin sistein kalıntılarıyla kovalent bağlanması ile nekrozun başladığı belirtilmiştir (Dargan ve Jones, 2003; Hinson ve diğerleri, 2005).

Parasetamole bağlı hepatik hasardan sorumlu olan mekanizmalar temel olarak oksidatif stres, Ca^{+2} dengesizliği, protein arilasyonu, iltihabi değişikliklere öncülük eden sinyaller, hücre ölüm yollarının harekete geçirilmesi ve transkripsiyon yollarında oluşan değişiklikler olarak belirtilmiştir (Gibson ve diğerleri, 1996). Parasetamolün olası hepatoksisitesi kısaca CYP sisteminin açığa çıkardığı NAPQI'nin GSH'ı tüketip proteinlerle kovalent bağlar kurması ile tükenen GSH ve hepatositlerde nitrojen ve oksijen radikallerinin miktarının artmasıyla hücrelerin nekrotik değişikliklere uğraması, oksidatif stresin artmasıyla Ca^{+2} dengesinin bozulup mitokondri membran permeabilite transisyonu meydana gelmesi ve ATP kaybıyla hücrenin nekroza maruz kalması şeklinde özetlenebilir (Hinson ve diğerleri, 2010). Sonuç olarak parasetamolün aşırı dozda ve sıklıkla kullanılması karaciğer toksisitesi ve ölüm oranlarında artışları beraberinde getirmektedir. Parasetamolün her yıl bilinçli veya bilinç dışı kullanımının sonucu yüzbinin üzerinde parasetamol toksikasyon vakasının görüldüğü ABD Zehir Kontrol Merkezi'nin raporunda belirtilmiştir (Dargan ve Jones, 2003). Dünya genelinde ilaç kullanımına bağlı meydana gelen ölümcül akut karaciğer nekrozunun başlıca nedeni parasetamoldür (Nuh, 2014).

2.3.6. Parasetamol Toksikasyonunda Klinik Bulgular

Parasetamol erişkin bireylerde 7.5-10 g dozlarında karaciğer nekrozu oluşturma ve 20-25 g üzerindeki dozlarda ölümcül potansiyele sahiptir (Brunton, 2009; Kaplawitz, 2004; Teoh ve Farrell, 2006). Alkolün neden olduğu enzim indüksiyonu parasetamolün günlük 4-8 g dozda bile hepatoksisite oluşturmaya neden olmaktadır (Kaplawitz, 2004; Teoh ve Farrell, 2006). Parasetamol toksisitesinde ilaç alımından sonraki evreler; Faz 1 (ilk 24 saat), faz 2 (24-

72 saat), faz 3 (72-96 saat), faz 4 (96 saat-14 güne kadar) olarak belirtilmiştir. Doz aşımını takiben 4. saatin sonunda serumdaki parasetamol konsantrasyonu 0,2 mg/ml'den yüksekse karaciğer toksisitesi oluşabilir (Şekil 10) Klinik bulgular karaciğer hasarı oluşturan toksik dozların 2. veya 4. günlerinde absorpsiyonuna bağlı olarak görülebilmektedir (Hung ve diğerleri, 2000).



Şekil 10. Plazma parasetamol düzeyinin zamana bağlı değişimi ile karaciğer hasarı ilişkisi (Brunton, 2009).

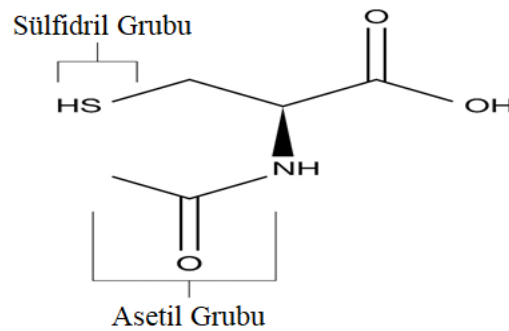
Parasetamol alımından sonraki faz 1 evresinde (ilk 24 saat); kusma, bulantı, halsizlik, iştahsızlık ve karın ağrısı gibi semptomlar ile ALT ve AST enzimlerinde az miktarda artışlar görülebilmekle birlikte hiçbir belirtide de görülmeyebilir (T.C.Sağlık Bakanlığı [SB, 2007]). Faz 2 evresinde (24 -72 saat); iştahsızlık, bulantı, kusma belirtileriyle beraber karının sağ üst kadransında ağrı, böbrek işlevlerinin bozulması, ALT ve AST değerlerinin yükselmesi, bilirubin seviyesinin artması ve protrombin süresinde uzama gözlenebilir (Hung ve diğerleri, 2000; SB, 2007). Faz 3 evresinde (72-96 saat); transaminazlar da yükselmeler ve bilirubin miktarında artışla beraber pıhtılaşma bozukluğu, sarılık ve hepatik ensefalopati ile fulminan karaciğer yetmezliği ve çoklu organ yetmezliğine bağlı ölüm bu evrede görülebilir (Hung ve Nelson, 2000; SB, 2007). Faz 4 evresi (96 saat- 14 güne kadar); Karaciğer fonksiyonlarının normaleştiği ve iyileşmenin ilaç alımından sonra iki hafta kadar sürdüğü ve klinik semptomların gözlemlenmediği evredir (SB, 2007).

2.3.7. Parasetamol Toksisitesinde Tedavi

Parasetamol toksikasyonun en doğru göstergesi 4 saatin sonundaki kan parasetamol düzeyi olarak belirtilmiştir. Toksikitede öncelikle hastanın solunum ve dolaşım fonksiyonları değerlendirilir. Parasetamol toksikasyonunda 4 temel yöntem uygulanmaktadır. Bu yöntemler; gastrointestinal dekantaminasyon, oral asetil sistein, aktif kömür ve antidot tedavisidir. Oral yolla aşırı doz parasetamol alımı takiben 1 saat içerisinde mide yıkama işlemi devamında aktif kömür verilebilmektedir. Aktif kömürün NAC emilimini düşürebilmesi nedeniyle aktif kömür uygulamasından 1- 2 saat sonra NAC verilmesi önerilmektedir (SB, 2007). Parasetamol hepatoksisitenin semptom ve bulguları görülmeden antidotal tedaviye başlanması gerektiği, 24 saat içerisinde NAC verilmesiyle karaciğerdeki nekrozu önleyici ve azaltıcı etki görülebileceği belirtilmiştir (Moncado ve diğerleri, 1973; Moncado ve Higgs, 1993). Antidotlara örnek olarak NAC, sisteamin ve metiyonin verilebileceği (Perihan, 2011), en uygun antidotun bulunabilmesine yönelik yapılan araştırmalarda güçlü etkisinin yanında en az yan etkiye sahip NAC'nin tercih edildiğini göstermektedir (Bartlet, 2004; Kenon, 2008).

2.4. N-Asetil Sistein (NAC)

N-asetil sistein, $C_6H_9NO_3S$ kimyasal formülüne sahip (Şekil 11) ve molekül ağırlığı 163,2 g/mol olan doğal aminoasit türü L-sisteinin N-asetillenmiş türevidir. Yarı ömrü 2-6 saat olup oral ve intravenöz formları bulunmaktadır. Oral yolla alımında hızla emilen NAC'nin oral biyoyararlığının %4-10 aralığında olduğu yapılan araştırmalarda belirtilmiştir (Canbaz ve diğerleri, 2003; Klein ve Doyon, 2011).

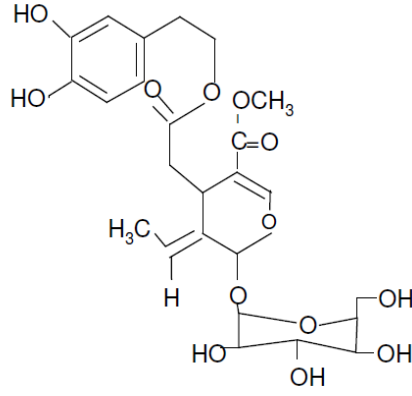


Şekil 11. N-asetil sistein kimyasal yapısı (Fisbane, 2008).

Sistein ile benzer kimyasal yapıdaki NAC'nin sisteine göre sudaki çözünürlüğünün fazla olması, yüksek oksidasyon hassasiyetinin olması ve daha az toksit etki göstermesi nedeniyle sisteinden daha güçlü bir sistein kaynağı olarak kullanılmaktadır (Bonanomi ve Gazzanigo, 1980). GSH gibi antioksidan bir ajan olan NAC doğrudan serbest radikallerine etki ederek ve GSH sentezini arttırmaktadır (Aruomo ve diğerleri, 1989; Gillisen ve Nowak, 1989). Mukolitik etkisinin yanı sıra araştırmalar sonucu antioksidan özelliğinin keşfedilmesiyle GSH miktarının azaldığı ve oksidatif stresin rol oynadığı çeşitli hastalıklarda kullanılmıştır (Klein ve diğerleri, 2011; Stanley, 2002). Parasetamol alımından NAC'nin uygulanmasına kadar geçen zamanın kısalması hepatoksisite ve ölümleri önlemede etkilidir (Rolband ve Marcuard, 1991). 1195 vaka ile çalışılmış bir araştırmada parasetamol alımı sonrasında ilk 10 saatte uygulanan NAC tedavisinde %6.1, 10-24 saatleri arasındaki tedavide ise %26.4 hepatoksisite değerleri bulunmuştur. Buna ek olarak NAC'nin etkisi ile verişme yolları arasında fark olmadığı belirtilmiştir (Kozer ve Koren, 2001). Kısa zamanda ve yeterli miktarda uygulanan NAC'nin parasetamole bağlı karaciğer hepatoksisitesini önlemede başarılı olduğu ve günümüzde de etkin bir antidotal tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür (Kozer ve Koren, 2001; Zimmerman ve Maddrey, 1995).

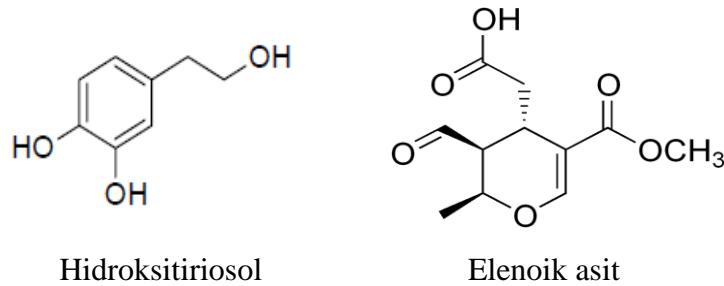
2.5. Oleuropein

Oleoceace (Zeytingiller) familyasından *Olea europea* (Zeytin ağacı)'nın yapı taşı olan oleuropein (OLE) polifenol, elanoik ait ve sekoiridoitlerden oluşmaktadır (Ötleş ve Özyurt, 2012). *Gentianacea* (Kantarongiller), *cornoleae* (Kızılcıkçiller) familyalarında da bulunmakla beraber diğer çeşitli çoğu bitkide de oleuropeine rastlanmaktadır (Hassen ve diğerleri, 2015). Bourguleot ve Vintilesco tarafından ilk kez 1908'de keşfedilen oleuropeinin yapısı; ancak, 1960'da tanımlanabilmiştir (Panizzi ve diğerleri, 1960).



Şekil 12. Oleuropein kimyasal yapısı (Winkelhausen ve diğerleri, 2005).

Oleuropeinin kimyasal formülü $C_{25}H_{32}O_{13}$ molekül ağırlığı 540.51 g/mol ve erime noktası $89-90^{\circ}C$ olup, kristal olmayan, oldukça acı, suda ve alkolde çözünebilirken eterde çözünmeyen bileşik olarak tanımlanmıştır (Laquerre ve diğerleri, 2009). OLE 4-(2-hidroksi etil) benzen-1,2-diol kimyasal adına sahip hidroksitriazol olarak da bilinen bir polifenol ile sekoiridoit elenoik asit ve glikoz molekülünden oluşmaktadır (Şekil 13) (Gikos ve diğerleri, 2007).

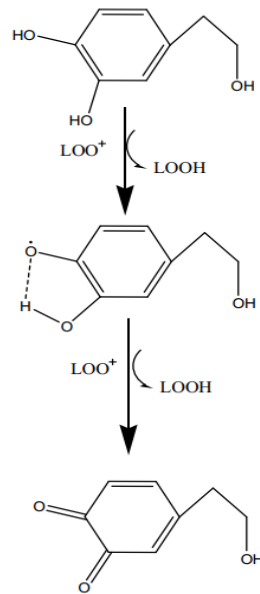


Şekil 13. Hidroksitriosol ve elenoik asitin kimyasal yapısı (Yıldız ve Uylaşer, 2011).

Zeytin yaprağındaki esas fenolik bileşik olan oleuropeine aynı zamanda zeytinyağı ve meyvesinde de rastlanmakta, fakat ana kaynağı zeytin yaprağı olarak bilinmektedir (Yıldız ve Uylaşer, 2011). Ham zeytinin kurusunda 140 mg/g miktarında bulunurken olgunlaşma süresince metabolize olmasıyla bu miktar azalmaktadır. Zeytin yaprağında ise 60-90 mg/g oranında bulunmaktadır (Ötleş ve Özyurt, 2012). Olgunluğa erişmemiş ve işlenmemiş zeytinin acı tadından sorumlu olan bileşik oleuropeindir (Tan ve diğerleri, 2003). İşlem görmüş zeytin ve zeytinyağında acılık daha az olup, nedeni işlem sonucunda bozunma ürünü hidroksitriazolün daha çok açığa çıkmasıdır (Ötleş ve Özyurt, 2012). Zeytinin hasattan sonra işlem görmeden direk tüketilmemesinin nedeni oleuropeinin suda çözünebilmesidir. Zeytinin

tüketilebilecek duruma gelmesi için çeşitli yöntemler bulunmakta, bunlar klasik salamura metodu, enzimatik metod, alkali uygulaması ve mikroorganizmalarla hidroliz işlemleridir (Yıldız ve Uylaşer, 2011).

Oleuropein insan vücudunda sindirim sistemi tarafından parçalandıktan sonra emiliminin gerçekleştiği ve vücuda alınan OLE'nin tamamı hidroksitirizole ve diğer metabolitlere parçalandığı, plazma ve dışkıda bulunmadığı bilinmektedir (Christian ve diğerleri, 2004; Visioli ve diğerleri, 2003). Oleuropeinin antioksidan, antikansirojenik, antiinflamatuvar, antiaterojenik, antimikrobiyal, antiviral aktiviteler de dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik özelliklerinin bulunduğu birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir (Carluccio, 2003; Gikos ve diğerleri, 2007; Micol ve diğerleri, 2005; Sanchez ve diğerleri, 2007; Tripoli ve diğerleri, 2005; Visioli ve diğerleri, 1998, 2002).Yüksek antioksidan kapasitesine sahip olan oleuropeinin bu özelliğinin halka yapısında ki o-hidroksi (kateşol) formundan geldiği belirtilmektedir (Benaverde-Garcia ve diğerleri, 2000). Oleuropein bu kateşol formu sayesinde oksidasyona engel olduğu ve serbest radikallerin oluşumunu durdurucu etki gösterdiği bilinmektedir (şekil 14) (Al-Azzawie, 2006).



Şekil 14. Hidroksitirizolün antioksidan metabolizması (Al-Azzawie, 2006).

Bunun yanı sıra saf oleuropeinin antioksidan kapasitesi sınırlıdır. Bu duruma iki farklı neden gösterilmektedir. Bunlar OLE'nin kendisinden çok daha güçlü antioksidan etkisi olan hidroksitirizole parçalanmasıyla ekstraktın toplam antioksidan kapasitesinin yükselmesi ve

ekstrakta yer alan fenolik maddelerin sinerjik etkisidir (Benavente-Garcio ve diğeri, 2000, 2002). Ayrıca OLE`nin antioksidan etkisinin C vitamininden, yeşil çaydan ve üzüm çekirdeğinden daha fazla olduğu tarafından belirtilmiştir (Back ve diğeri, 2013). Oleuropeinin antikanserejenik etkisini kanser hücrelerinin etrafını geri dönüşümsüz sararak bu hücrelerin çoğalmasını, yayılmasını ve başka bölgelere şıçramalarına engel olarak göstermektedir (Han ve diğeri, 2009). Bununla beraber iltihap giderici, damar sertliğini engelleyici özelliklerinin olmasının yanı sıra endojen peptidleri bağlama özelliği ile de güçlü bir antioksidan etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Gikos ve diğeri, 2007). Ayrıca oleuropein karaciğer hasarına neden olan çeşitli toksik özelliğe sahip kimyasalların etkilerini antioksidan aktivite göstererek azalttığı bilinen bir bileşiktir (Maalej ve diğeri, 2017).

2.6. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller atomlardaki elektronların hareket ettiği orbitallerde bir veya daha çok eşleşmemiş elektron bulunduran kimyasal türlerdir (Kurt ve diğeri, 2005; Rikans ve diğeri, 1994). Formüllerde eşleşmemiş bu elektron bir nokta ile (OH[•]) sembolize edilmektedir (Halliwell, 1996). Kısa ömürlü, kararsız ve oldukça reaktif olan serbest radikallerin bu özellikleri eşleşmemiş elektrona sahip olmalarından kaynaklanmaktadır (Abdollahi ve diğeri, 2004; Yoshikawa ve Naito, 2002). Serbest radikaller vücudaki diğeri moleküllerle redüksiyon (elektron verme) ve oksidasyon (elektron alma) tepkimeleri oluşturabildiklerinden dolayı indirgeyici ve yükseltgeyici olarak etkinlik göstermektedirler (Halliwell ve Gutteridge, 1989; Flora, 2007). Canlı organizmada rutin metabolizasyon sırasında oluşan serbest radikaller aynı zamanda farklı diğeri etkenlerin katkısıyla da oluşmaktadır. Başta reaktif oksijen türleri (ROT), fagositik hücrelerle mikrobiyal öldürme, makrofajlarla tümör destrüksiyonu, oksijen ve diğeri gaz yaralanmaları, kimyasal ve radyasyon yaralanmaları ve hücre yaşlanması gibi çoğu olay sonucu açığa çıkabilmektedirler (Nakazawo ve diğeri, 1996). Bunun yanı sıra serbest radikaller 3 yolla oluşmaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 1984; Fausto, 2000). Bunlar;

1. Kovalent bağın homolitik parçalanması ($X: Y \rightarrow X\cdot + Y\cdot$) ile
2. Kovalent bağdaki elektronların heterolitik bölünmesi veya normal bir molekülden bir elektron kaybı ($X \rightarrow X\cdot + e$) ($X: Y \rightarrow X\cdot- + Y+$) ile
3. Normal bir moleküle bir elektron ilavesi ($X + e \rightarrow X\cdot$) ile oluşabilmektedir

Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı iki ana gruptan oluşmaktadır. Kaynağı oksijen olanlar “reaktif oksijen türleri (ROT)” (Tablo 1) ve kaynağı nitrojen olanlar ise “reaktif nitrojen türleri (RNS)” (Tablo 2) olarak adlandırılırlar (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Valko ve diğerleri, 2007). Reaktif oksijen türlerine örnek olarak hidroksil ($\text{OH}\cdot$), süperoksit ($\text{O}_2^{\cdot-}$), peroksil ($\text{ROO}\cdot$), lipid peroksil ($\text{LOO}\cdot$) ve alkoksil ($\text{RO}\cdot$) radikalleri verilebilir. Reaktif nitrojen türlerine ise nitrik oksit ($\text{NO}\cdot$) ve nitrojen dioksit ($\text{NO}_2\cdot$) örnek verilebilir. RNS ve ROT sınıfı moleküller diğer radikal türlerine kolayca dönüşebilmektedirler. Oksidan sınıfındaki başlıca singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), ozon (O_3), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit (HOCl), peroksinitrit (ONOO^-), nitrik asit (HNO_2), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve lipid peroksit (LOOH) ise serbest radikaller arasında yer almazlar (Fang ve diğerleri, 2002; Halliwell ve Gutteridge, 1999; Pham-Huy ve diğerleri, 2008; Valko ve diğerleri, 2007). Ancak bu antioksidanlar patolojik ve fizyolojik hallerde canlılar tarafından üretilip yine canlı organizmada kolaylıkla hücreye zarar veren serbest radikal reaksiyonlarını oluşturabilirler. Oksidanların bu zararlı etkisi oksidatif stres ve nitrozotif stres olarak belirtilmektedir (Valko ve diğerleri, 2007).

Tablo 1. Reaktif oksijen türleri (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Valko ve diğerleri 2007).

Radikaller	Non-Radikaller
Süperoksit ($\text{O}_2^{\cdot-}$)	Ozon (O_3)
Peroksil ($\text{ROO}\cdot$)	Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)
Hidroksil ($\text{OH}\cdot$)	Lipit peroksitleri ($\text{LOO}\cdot$)
Hidroperoksil ($\text{HO}_2\cdot$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Alkoksil ($\text{RO}\cdot$)	Hipoklorik asit (HOCl)

Tablo 2. Reaktif nitrojen türleri (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Valko ve diğerleri, 2007).

Radikaller	Non-Radikaller
Nitrojen dioksit ($\text{NO}_2\cdot$)	Peroksinitrit ($\text{ONOO}\cdot$)
Nitrikoksit ($\text{NO}\cdot$)	Dinitrojen trioksit (N_2O_3)
	Dinitrojen tetraoksit (N_2O_4)
	Nitröz asit (HNO_2)

Oksidatif stres hücrelerin lipid tabasında peroksidasyona neden olan serbest radikallerin üretimi ile vücudun antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (Cochran, 1991). Serbest radikallerin etkisiyle bozulan bu oksidatif dengenin görevi hücreyi

serbest radikal kaynaklı zararlı etkilerden korumaktır. Bunun yanı sıra hücreler serbest radikalleri inaktif hale getirmek ve zararlı etkilerinden korunmak için antioksidanları üretirler. Oksidatif stresin belirlenebilmesi için organizmanın tümünün oksidatif hasara uğramasına gerek olmadan yalnızca belli bir organ, doku veya zarın hasar görmesi belirleyici olabilmektedir. Oluşan bu hasarın sonucunda açığa çıkan oksidatif ürünler biyolojik gösterge olarak kullanılabilir. Serbest radikaller ve ROT lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve nükleik asitleri üzerinde oksidatif hasara neden olmaktadır (Yoshikawa ve Naito, 2002). Oksidatif stres kaynaklı hastalıklara karaciğer hastalıkları, kas hastalıkları, kanser, böbrek yetmezliği, alzheimer, parkinson örnek olarak verilebilir (Yılmaz ve Bahçecioğlu, 2000).

2.6.1.Serbest Radikallerin Hücre Membran Lipidlerine Etkileri

Serbest radikallerden en fazla etkilenen moleküller hücre içi organellerin membranlarında bulunan lipidlerdir (Büyükoğul ve Arslan, 2018; Devasagayam ve diğerleri, 2008). Lipid peroksidasyonu (LPO) serbest radikallerle başlayan ve çoklu doymamış yağ asidi içeren kimyasal zincir reaksiyonudur (Yılmaz ve Bahçecioğlu, 2000). Hücre zarının akışkanlığını sağlayan doymamış yağ asitlerinin oksidasyona uğramasıyla oluşan LPO hücre zarının akışkanlığının azalmasına ve lipid geçirgenliğini arttırarak lipoproteinlerin kana geçmesine neden olmaktadır (Gutteridge, 1995; Niki, 2008). LPO'nun sonucunda açığa çıkan ve oksidatif stres belirteci malondialdehit (MDA) miktarıdır. MDA DNA ile kolayca tepkime vererek hücrede karsinojenik, mutajenik ve genotoksik etkiler oluşturabilmektedir (Kehrer, 1993; Porter, 1984; Niki, 1987; Placerve ve diğerleri, 1990; Porter, 1984; Yılmaz ve Bahçecioğlu, 2000).

2.6.2. Serbest Radikallerin Hücre Proteinlerine Etkisi

Hücre proteinleri lipidlere oranla serbest radikallerden daha az etkilenirler. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme dereceleri yapılarındaki aminoasit bileşimine bağlıdır. Histidin, sistein, metiyonin, triozin, fenil alanin, triptofan gibi doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden oluşturulmuş bu proteinler radikallerden daha çabuk etkilenirler. Sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller proteinlerle serbest radikallerin reaksiyona girmesi sonucu açığa çıkmaktadır (Akkuş, 1995).

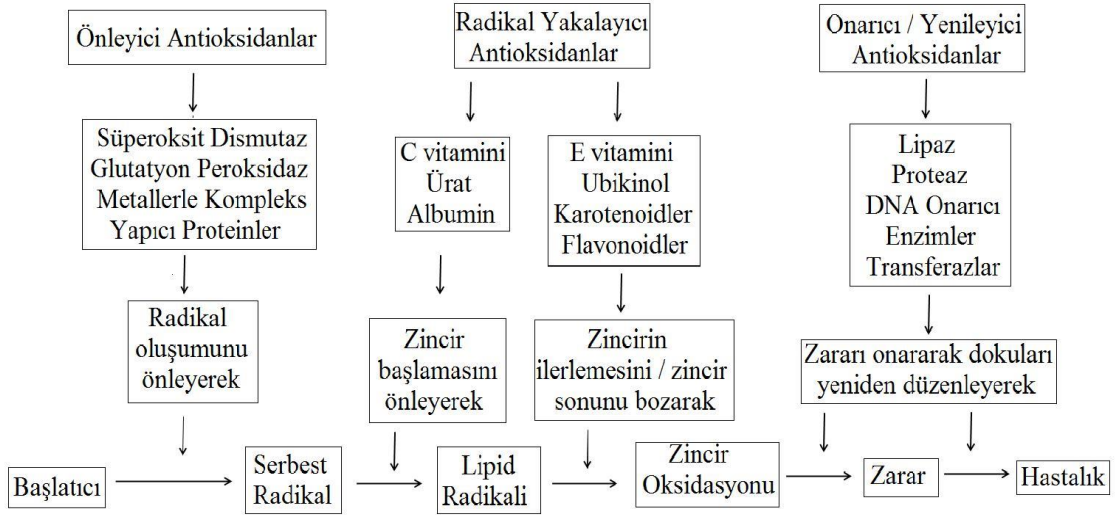
2.6.3. Serbest Radikallerin DNA Üzerine Etkileri

Özellikle MDA serbest radikali hücre çekirdeğine girerek başlıca DNA ile reaksiyon verebilmektedir. Reaksiyon sonucu nükleik asitlerin bazıları değişime uğramakta ve DNA zincirlerinde parçalanmalar görülmektedir. Oluşan bu hasarlar nihayetinde kromozomlarda değişikliklerle beraber sitotoksisiteyi açığa çıkarmaktadır. Yapılan araştırmalarda oksidatif açıdan değişmiş 20 tip DNA saptanmıştır. Özetle serbest radikaller değişmiş DNA bağlı kanserojenik ve mutojenik etkileri bulunabilmektedir (Fausto, 2000; Halliwell ve Gutteridge, 1984).

2.7. Antioksidanlar

Hücreler antioksidanlar tarafından gerek direk gerekse dolaylı olarak ilaçların, karsinojenlerin ve toksik radikal tepkimelerinin zararlı etkilerinden korunmaktadırlar (Bayır, 2008; Mercan, 2004). Canlıların yapılarında açığa çıkan serbest radikallerin istenmeyen etkilerinden korunmak için geliştirilen pek çok mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalar hem hücre içi hem de hücre dışında aktivite gösterebilmektedirler (Bayır, 2008; Mercan, 2004). Mekanizmalar aktivitelerini doymamış yağ asitlerinin oksidasyona uğramasını geciktirerek veya tamamen ortadan kaldırarak ve bu sayede serbest radikal hasarını önleyerek gösterirler (Young, 2005). Organizmanın oluşturduğu bu sistem “antioksidan savunma sistemi” ya da “antioksidanlar” olarak bilinmektedir. Antioksidanların etkileri 4 ana başlık olarak incelenebilmektedir (Şekil 15) (Akkuş, 1995; Little ve Gladen, 1999; Willcox ve diğerleri, 2004).

1. *Toplayıcı etki (Süpürücü)*; Oksidan moleküllerin daha zayıf yeni moleküllere çevrilmesidir. Küçük moleküller, antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus süpürücü etki gösteren maddeler arasındadır.
2. *Bastırıcı etki*; Vitaminler ve flavanoidlerin serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktarmasıyla oluşan inaktive işlemdir.
3. *Zincir kırıcı etki*, E vitamini, hemoglobin ve seruloplazmin gibi moleküller ve minarellerin bağlayıcı serbest oksijen radikallerinin fonksiyonlarını yok etmesidir.
4. *Onarıcı Etki*; Oksidan moleküllerin oluşturduğu hasarın antioksidanlar tarafından onarılmasıdır.



Şekil 15. Serbest radikallere karşı antioksidanların etkileri (Willcox ve diğerleri, 2004).

Antioksidanlar doğal ve yapay (sentetik) olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. Doğal antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan (non-enzimatik) iki alt gruptan oluşmaktadır (Akagün, 2009). *Katalaz* (CAT), *süperoksit dismutaz* (SOD) ve *Glutasyon peroksidaz* (GPx) canlıdaki etkisi yüksek antioksidan enzim çeşitleridir (Cheeseman ve Slotter, 1993). Diğer alt grup olan enzimatik olmayan antioksidanlar ise endojen (serüloplazmin, glutasyon, bilirubin, laktoferrin, ürik asit, ferritin, albümin, haptoglobin) ve ekzojen (α -tokoferol (vitamin E), β -karoten, flavonoidler, askorbik asit (vitamin C)) antioksidanlar olarak iki gruba ayrılmaktadırlar (Lobo ve diğerleri, 2010). NADPH, NSAİİ, sitokinler (TNF, IL-1 vb.), oksidaz inhibitörleri (yerel anestezipler, adenosin vb.), *ksantin oksidaz* inhibitörleri (tungsten ve oksipurinol), trolox-C (α -tokoferol analogu), kalsiyum kanal blokörleri, mannitol ve albümin (non-enzimatik serbest radikal toplayıcıları), rekombinant *süperoksit dismutaz* ve barbitüratlar ekzojen antioksidan olarak kullanılabilen ilaçlardır (Engin, 2007). Sentetik antioksidanlar bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), bütillenmiş hidroksianisol (BHA), tersiyer bütül hidrokinon (TBHQ), gallatlar, norhidroguareyetik asit (NDGA)'dır. Bu antioksidanlar gıda endüstrisinde renk, tat, koku, kalitenin korunması ve raf ömrünün uzatılması gibi çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır (Yavaşer, 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Cihazlar

Bu çalışmada kullanılan cihazlar; spektrofotometre (Shimadzu UV-1601), vortex (Nüve NM 110), dijital pH metre (Denver 225), buzdolabı/derindondurucu (Samsung RL 662 BSW), inkübatör (Nüve ES-110), terazi (Shimadzu EB-2200 HU), distile su cihazı (Nüve NS-112), teflon başlıklı homojenizatör cihazı (IKA Overhead Stirrer), ısıtmalı manyetik karıştırıcı (Nüve MK-418), santrifüj cihazı (Hettich Micro 200R), hassas terazi (Shimadzu AX-120), etüv (Nüver FN-500) ve su banyosu (Memmeit WNB-10).

Kullanılan araç ve gereçler; mikropipetler (Eppendorf), farklı hacim ve boyutta balon joje, beher glas ve deney tüpü (Isolab 5,10,15 ml), cerrahi makas, pens ve cerrahi eldiven (Beybi). Ayrıca dokuları saklama aşamasında ADÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki -80°C'den (NU 9668E Nuair, Japonya) yararlanıldı.

Çalışmanın deneysel kısmında ratlardan alınan kan, karaciğer ve böbrek dokularının biyokimyasal enzim testleri için Prestige 24i cihazı ve kit olarak Cormay-Chronolab kullanıldı.

3.1.2.Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan kimyasallar; Oleuropein (Santa Cruz, SC-286622B), parasetamol, N-asetil sistein, PBS, EDTA, NaCl (Sigma-Aldrich), metafosforik asit (Merck), ksantin, ksantin oksidaz, kloroform (Sigma), ethanol (Merck), NaOH, sodyum fosfat dibazik, bakır (II) klorür, sığır serum albümin, DTNB, trikloro asetik asit, nitro blue tetrazolium, sodyum sitrat, dipotasyum fosfat, TBA (Sigma-Aldrich), HCl (Carlo Erba), H₂O₂ (Merck).

3.1.3.Hayvan Materyali

Çalışmada Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Birimi'nden temin edilen, canlı ağırlığı 200-250 g aralığında değişen 5 aylık erkek toplam 48 *Wistar Albino* rat kullanıldı. Deneysel çalışma Aydın Adnan Menderes

Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (31.05.2018 tarih ve 2018/63 sayılı) onayı ile gerçekleştirildi. Ratlar çalışma öncesi 15 günlük adaptasyon ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda, 22-24°C oda sıcaklığında şeffaf kafeslerde tutuldu, standart rat yemi ve içme suyu *ad libitum* verildi. Gavajla ratlara uygulanacak kimyasalların hesaplanabilmesi için tartılan ratlar pikrik asitle boyandı.



Resim 1. Araştırmada kullanılan *Wistar Albino* ratlar ve gruplar (n=6).

Ratlar uygulama için rastgele 6 gruba ayrıldı (n=6). Deneysel çalışma planı, gruplar, verilen madde/ajan ve uygulama dozları Tablo 3'de özetlendi (Mahmoud ve Mahmoud, 2016; Mohammadi ve diğerleri, 2012; Sudheesh ve diğerleri, 2013; Şener ve diğerleri, 2003; Yousef ve diğerleri, 2010). Ratlara belirtilen ilaç miktarları oral ve tek doz olarak uygulandı.

Tablo 3. Deneysel çalışma planı, gruplar, verilen madde/ajan ve uygulama dozları.

Gruplar	n	Verilen madde/ajan	Uygulama dozu
Kontrol	8	---	---
Parasetamol	8	Parasetamol	3 g/kg/gün
Oleuropein	8	Oleuropein	15 mg/kg/gün
Parasetamol + Oleuropein	8	Parasetamol + Oleuropein	3 g/kg/gün + 15 mg/kg/gün
Parasetamol + Oleuropein	8	Parasetamol + Oleuropein	3 g/kg/gün + 30 mg/kg/gün
Parasetamol + NAC	8	Parasetamol + NAC	3 g/kg/gün + 150 mg/kg/gün

İlaç uygulamasından 24 saat sonra 5 mg/kg ksilazin (Alfazyne %2 Enjektabl) ve 50 mg/kg ketamin (Alfamine %10 Enjektabl) ile anestezi sağlandı. Biyokimyasal analizler ve oksidan/antioksidan parametreleri için kardiyak punksiyon yöntemiyle kalpten 4 ml kan alınarak serum ve plazma tüplerine aktarıldı. İşlem sonrası ratlar servikal dislokasyon ile uyutuldu.

3.2.Yöntem

Oksidan (MDA) ve antioksidan (SOD, CAT, GSH) parametreler için alınan karaciğer doku, serum/plazma örneklerinin tartımları yapılarak analiz başlangıcına kadar -80°C'de saklandı.

3.2.1.Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Analizi

3.2.1.1. Dokuların Homojenizasyonu

Anestezi etkisindeki ratların ötanazileri sonucu çıkarılan karaciğer dokuları GSH, CAT, SOD ve MDA tayini için -80°C'de homojenizasyona kadar bekletildi. Karaciğer dokuların aynı bölgesinden 0.5 g'lık kesiler alınarak %10'luk 150 mM'luk fosfat tampon (pH 7.4) ile yıkandı. Dokuların kurumasının ardından tekrar fosfat tamponla (%10) 1 dk süreyle 1200 rpm devirde homojenizatörde homojenizasyonu sağlandı. Homojenantlar +4°C'de 10 dk buzlu su dolu kap içerisinde santrifüjlenerek homojenize edildi. İşlem sonucu üst kısımdan alınan süpernantlar analiz zamanına kadar -80 C'de tutuldu.

3.2.1.2. Total Protein Analizi

Oksidan ve antioksidan parametrelerin hesaplanmasında ara parametre olarak kullanılan total protein Biüret yöntemine göre total protein kiti (Archem Diagnostics Ind. Ltd., Türkiye) ile gerçekleştirildi, değerler mg/ml protein olarak kaydedildi ve SOD, GSH, CAT ve MDA analizlerinin hesaplamalarında kullanıldı.

3.2.1.3. Katalaz (CAT) Analizi

Katalaz enzim aktivitesinin ölçüm işlemi Aebi (1984) tarafından bildirilen yöntemle gerçekleştirildi. Bu analiz enzim aktivitesinin H_2O_2 'nin 240 nm dalga boyunda H_2O 'a dönüşümü esnasında absorbanasının düşmesi esasına dayanmaktadır. Absorbans değerinde görülen bu azalma CAT enzimin aktivitesi ile doğru orantılıdır. İçerisinde numune ve PBS 1/15 m/mol/l (pH 7.0) bulunan kuartz küvetlerin herbirine H_2O_2 eklendi. Spektrofotometrede 240 nm absorbanıs değerindeki H_2O_2 'nin 1 dk boyunca azalma hızı kuartz küvetlerde belirlendi. CAT enziminin aktivitesi hesaplanarak k/mg protein olarak kaydedildi.

3.2.1.4. İndirgenmiş Glutatyon (GSH) Analizi

GSH düzeyinin analizi Tietze (1969)'nin bildirdiğine göre yapıldı. Bu analizin temeli ortamdaki sülfidril gruplu bileşiklerin GSH'ı indirgemesi sonucu görülen rengin yoğunluğu ile GSH aktivitesinin doğru orantılı olmasıdır. Kullanılacak olan prespitasyon solüsyonu için 1.67 glasiyal metafosforik asit, 30 g NaCl ve 0,2 g di-sodyum EDTA 100 ml distile suda çözdürüldü. Fosfat tampon için 42,5 g Na_2HPO_4 hassas terazide tartılarak 1000 ml distile suyla tamamlandı. Son reaktif çözeltisi 0.04 g DTNB ve 1.13 g sodyum sitrat (tribazik dihidrat) 100 ml distile su ile hazırlandı. Kör tüplerine 1,5 ml prespitasyonla beraber 1 ml distile su konuldu ve vorteks işlemi yapıldı. İşlem sonrası 5 dk ara verilip 5 ml'lik cam tüplere süzüldü. 1 ml süzüntü 0,5 ml DTNB kör ve numune tüplerine aktarılıp spektrofotometrede 412 nm de 4 dk içerisinde okundu. Sonuçlar mg/g protein olarak kaydedildi.

3.2.1.5. Süperoksit Dismutaz (SOD) Analizi

SOD düzeyi Sun ve diğerleri (1988) tarafından belirtilen yöntemle göre belirlendi. SOD akitivitesi ksantin oksidaz enziminin yardımıyla ksantinün ürik aside dönüşümüyle oluşan süperoksit radikallerinin tetrazolium (NBT) ile reaksiyon verir. Bu reaksiyon sonucu formazon (mor) boyası oluşur. Formazonun oluşumu ve absorbasın azalması SOD enziminin süperoksit radikallerini H_2O_2 'e dönüştürmesiyle doğru orantılıdır. Bu yöntemle yapılan analizde numuneler köre karşı 560 nm'de okundu, sonuçlar U/mg protein olarak belirtildi.

3.2.1.6. MDA (Malondialdehit) Analizi

Hücre zarında yer alan serbest radikallerin oluşturduğu lipid peroksidasyonunun (LPO) reaktifliği yüksek aldehit yapısındaki en önemli sonucu MDA'dır. Bu ürünün seviyesini saptamak amacıyla yapılan metod MDA analizidir. MDA tayininin temeli tiyobarbitürik asitle (TBA) asidik ortamda reaksiyonu sonucu oluşan rengin 532 nm dalga boyunda optik dansitesinin ölçülmesidir. Bu yöntem Okhawa ve diğerlerinin (1979) metodu yardımıyla yapıldı. Elde edilen absorbanlar 1.56×10^5 M/cm katsayısıyla çarpılıp nmol/mg protein cinsinden belirtildi.

3.2.1.7. Biyokimyasal Analizler

Serum/plazma BUN (mg/dL), kreatin (mg/dL), üre (mg/dL) ve bilirubin (total ve direkt) düzeyleri (mg/dL) ile AST (IU/L), ALT (IU/L), ALP (U/L), GGT (IU/L) ve LDH (IU/L) düzeyleri Cormay-Chronolab kit yardımı ile Prestige 24i cihazı kullanılarak belirlendi.

3.2.2. Histolojik Yöntem

Histolojik inceleme için alınan karaciğer dokuları %10'luk neutral buffer formalin (NBF)'de 24 saat süreyle tespit edildi. Süre sonunda yıkamaya alınan dokular gerekli histolojik prosedür uygulanarak parafinde bloklandı. Bloklardan alınan 5 µ'luk kesitlere genel inceleme için Masson chrome üçlü boyama (Crossman, 1937) ve hepatositlerdeki glikojeni gösterebilmek için periyodik asit schiff (PAS) yöntemi (Culling ve diğerleri, 1985) uygulandı. Kesitler Olympus BX43 araştırma mikroskobu ile incelenerek fotoğrafları çekildi. Karaciğer hücre hasarının özellikleri, nekrotik değişiklikler yarı kantitatif ölçekte skorlandı ((-) yok, (+) az miktarda, (++) orta miktarda, (+++) şiddetli).

3.2.2.1. Üçlü boyama metodu

Karaciğer dokularında genel histolojik inceleme için üçlü boyama uygulandı. Bu amaç doğrultusunda aşağıdaki işlem sırası izlendi.

- Ksilol 1 ve 2'de sırasıyla 5'er dk bekletildikten sonra %100 alkol 1, %100 alkol 2, %96 alkol, %80 alkol ve %70 alkolde sırasıyla 3'er dk bekletilerek 2 kez distile suda çalkalandı, akarsuda 5 dk yıkandı.
- Hematoksilen içerisinde 8 dk bekletildi, akarsuda 5 dk yıkandı.
- Metil karbonat içerisinde 1 dk boyunca çalkalandı.
- Akarsuda 5 dk çalkalandı ve ardından distile suda 3 dk bekletildi.
- Asit fuksin içine 5 defa batırıp çıkarıldı, ardından 3 defa distile suda çalkalandı.
- Fosfotungustik asit içerisinde 5 dk'da bir çalkalamak koşuluyla 10 dk bekletildi ve distile suda 5 dk yıkandı.
- Anilin blue'da 1 dk bekletildi ve ardından distile suda 3 kez çalkalandı.
- %2'lik asetik asit çözeltisi içerisinde 3 dk bekletildi ve distile sudan hızlıca geçirildi.
- %96 alkolden hızlıca geçirildikten sonra sırasıyla %96 alkol, %100 alkol 1 ve %100 alkol 2'de 3'er dk tutuldu.
- Ksilol 1 ve ksilol 2'de 5'er dk bekletildi ve entellan ile kapatıldı.

3.2.2.2. Periyodik asit- schiff (PAS) metodu

Karaciğer dokusundaki glikojen yoğunluğunu belirleyebilmek amacıyla PAS metodu aşağıdaki sırayla yapıldı.

- Kesitler 2 kez 5'er dk ksilolde tutuldu.
- Kesitler giderek azalan alkol serilerinde (%100 alkol 1, %100 alkol 2, %96 alkol, %80 alkol, %70 alkol) 3'er dk tutuldu.
- %1'lik periyodik asit içinde 8 dk, oda sıcaklığında tutuldu.
- 10 dk akarsuda yıkama yapıldı.
- Kesitler karanlık ortamda 13 dk shiff reagent içinde tutuldu.
- Kesitler önce potasyum metabisülfid-1'de 5 dk, ardından potasyum metabisülfid-2 içinde 5 dk bekletildi.
- 10 dk akarsuda yıkama yapıldıktan sonra distile suda çalkalama yapıldı.

- Kesitler hematoksilene batırılıp çıkarıldıktan sonra akarsuda 13 dk yıkandı ve ardından distile suda çalkalandı.
- Hızlı bir şekilde %96 alkol 1'den geçirildikten sonra 3'er dk olacak şekilde sırasıyla %96 alkol 2, %100 alkol 1 ve %100 alkol2'den geçirildi.
- Kesitler ksilol 1 ve ardından ksilol 2'de 5'er dk bekletildikten sonra entellan ile kapatıldı.

3.2.3. İstatiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.00 paket programı kullanıldı. Shapiro-Wilk testi kullanılarak verilerin normal dağılıma uygunluğu belirlendi. Normal dağılım göstermeyen gruplar arası farklılık Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile normal dağılım gösteren gruplar arası farklılık testi yapılırken, post hoc Duncan testi ile farkların önem kontrolü yapıldı. Farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. İstatistiksel analizlerden elde edilen sonuçlardan $P < 0,05$ olan değerler önemli kabul edildi. Tüm veriler ortalama ve \pm standart hata olarak verildi.

4. BULGULAR

4.1. Serum Biyokimyasal Parametre Analiz Bulguları

Serum biyokimyasal parametre düzeylerinin istatistiksel değerlendirilmesinde kontrol ve deney grupları arasında BUN seviyelerinde anlamlı bir fark görülmedi. Üre seviyesinin parasetamol+NAC grubunda kontrol ve diğer gruplara göre istatistiksel olarak düşük ve anlamlı olduğu belirlendi. Kreatin seviyesinin parasetamol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol, oleuropein, parasetamol+oleuropein (15 ve 30 mg/kg/gün) ve parasetamol+NAC gruplarında istatistiksel olarak düşük olduğu belirlendi. Kontrol ve parasetamol grupları arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark olduğu görüldü. Deney gruplarında total bilirubin ve direk bilirubinin istatistiksel değerlendirilmesinde parasetamol grubu dışında, kontrol, oleuropein, parasetamol+oleuropein (15 ve 30 mg/kg/gün) ve parasetamol+NAC grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi.

Kontrol, oleuropein, parasetamol+oleuropein (15 ve 30 mg/kg/gün) ve parasetamol+NAC gruplarında AST seviyesinin parasetamol grubuna oranla istatistiksel düşük olduğu belirlendi. Parasetamol ve parasetamol+NAC grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark görüldü. ALT seviyesinin oleuropein grubuyla karşılaştırıldığında kontrol, parasetamol, parasetamol+oleuropein (15 ve 30 mg/kg/gün) ve parasetamol+NAC gruplarında istatistiksel olarak yüksek olduğu ve parasetamol grubu hariç diğer gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. Parasetamol grubunda LDH seviyesinin istatistiksel olarak diğer gruplardan daha yüksek olduğu ve parasetamol+NAC grubu hariç diğer gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark görülmedi. Deney grupları arasında GGT seviyelerinde istatistiksel yönden anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Serum biyokimyasal parametre analizlerine ait sonuçlar Tablo 4 ve Tablo 5' de verildi.

Tablo 4. Biyokimyasal parametreler (a).

Gruplar	n	BUN (mg/dL)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	Total Bilurubin (mg/dL)	Direk Bilurubin (mg/dL)
Kontrol	8	19,68 ± 0,46	42,12 ± 0,98 ^a	0,27 ± 0,03 ^b	0,05 ± 0,02 ^b	0,06 ± 0,01 ^b
P	8	29,67 ± 6,25	63,50 ± 1,38 ^a	0,53 ± 0,16 ^a	0,25 ± 0,11 ^a	0,13 ± 0,04 ^a
OLE	8	19,68 ± 0,54	42,12 ± 1,15 ^a	0,25 ± 0,00 ^b	0,02 ± 0,00 ^b	0,04 ± 0,00 ^b
PO15	8	19,68 ± 0,67	42,12 ± 1,44 ^a	0,26 ± 0,01 ^b	0,04 ± 0,01 ^b	0,05 ± 0,00 ^b
PO30	8	28,56 ± 7,32	61,12 ± 15,67 ^a	0,37 ± 0,09 ^{a,b}	0,08 ± 0,03 ^b	0,05 ± 0,01 ^b
PNAC	8	16,23 ± 0,61	34,75 ± 1,30 ^b	0,29 ± 0,01 ^b	0,08 ± 0,01 ^b	0,08 ± 0,01 ^{a,b}
P		AD	0,049	0,011	0,039	0,039

a, b; Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı (P<0,05). AD; Anlamlı değil, P; Parasetamol, OLE; Oleuropein; PO15; Parasetamol+Oleuropein 15 mg/kg/gün, PO30; Parasetamol+Oleuropein 30 mg/kg/gün, PNAC; Parasetamol+N-asetil sistein.

Tablo 5. Biyokimyasal parametreler (b).

Gruplar	n	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GGT (IU/L)	LDH (IU/L)
Kontrol	8	659,25 ± 544,57 ^b	495,12 ± 443,99 ^b	160,12 ± 18,83 ^a	2,00 ± 0,42	1176,75 ± 96,66 ^a
P	8	8890,62 ± 4284,03 ^a	7967,50 ± 3904,17 ^a	140,75 ± 9,15 ^{a,b}	9,62 ± 7,06	2001,87 ± 637,02 ^a
OLE	8	121,87 ± 11,12 ^b	42,62 ± 2,30 ^b	111,75 ± 7,75 ^b	2,50 ± 0,32	953,50 ± 72,94 ^{a,b}
PO15	8	158,25 ± 28,63 ^b	91,75 ± 30,49 ^b	151,25 ± 16,09 ^{a,b}	2,25 ± 0,31	1138,87 ± 166,22 ^a
PO30	8	4833,00 ± 2998,38 ^{a,b}	5322,87 ± 3388,74 ^{a,b}	156,87 ± 14,12 ^a	2,62 ± 0,37	1795,25 ± 648,28 ^a
PNAC	8	268,25 ± 121,35 ^b	200,25 ± 106,55 ^b	166,75 ± 13,32 ^a	3,00 ± 0,37	858,37 ± 211,94 ^b
P		0,020	0,012	0,039	AD	0,049

a, b; Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı (P<0,05). AD; Anlamlı değil, P; Parasetamol, OLE; Oleuropein; PO15; Parasetamol+Oleuropein 15 mg/kg/gün, PO30; Parasetamol+Oleuropein 30 mg/kg/gün, PNAC; Parasetamol+N-asetil sistein.

4.2. Oksidan ve Antioksidan Parametre Analiz Bulguları

Karaciğer dokusuna ait antioksidan ve oksidan parametreler istatistiksel yönden değerlendirildiğinde MDA düzeyinin parasetamol grubunda yüksek ve anlamlı olduğu, kontrol ve deney grupları arasında SOD ve GSH seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Kontrol, parasetamol ve oleuropein grubunda CAT seviyesinin anlamlı ve yüksek olduğu, parasetamol grubu hariç diğer deneme grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi ($P<0,05$). Karaciğer dokusuna ait oksidan ve antioksidan değerlerine ait sonuçlar Tablo 6'da verildi.

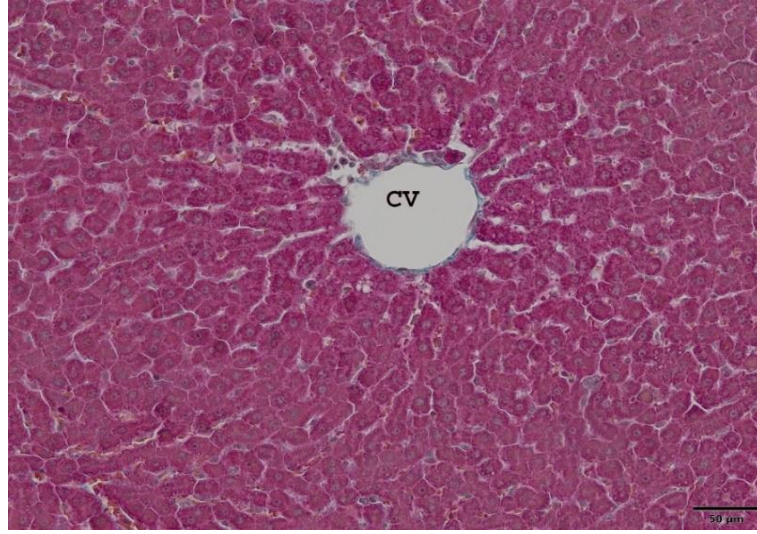
Tablo 6. Karaciğer dokusuna ait oksidan (MDA) ve antioksidan (SOD, CAT ve GSH) değerler.

Gruplar	n	SOD (U/mg protein)	CAT (k/mg protein)	GSH (mg/g protein)	MDA (nmol/mg protein)
Kontrol	8	2,77 ± 0,12	13,45 ± 2,62 ^{a,b}	17,62 ± 3,54	92,83 ± 6,20 ^b
P	8	4,27 ± 1,20	19,30 ± 7,23 ^a	18,69 ± 8,70	151,62 ± 13,39 ^a
OLE	8	3,45 ± 0,23	15,07 ± 1,56 ^{a,b}	16,07 ± 2,80	104,68 ± 11,49 ^b
PO15	8	3,44 ± 0,29	6,05 ± 1,44 ^b	14,43 ± 4,48	107,61 ± 9,19 ^b
PO30	8	3,68 ± 0,18	6,23 ± 1,93 ^b	13,49 ± 3,26	98,70 ± 32,19 ^b
PNAC	8	3,74 ± 0,27	6,89 ± 1,11 ^b	12,73 ± 2,21	112,13 ± 17,61 ^b
P		AD	0,022	AD	0,046

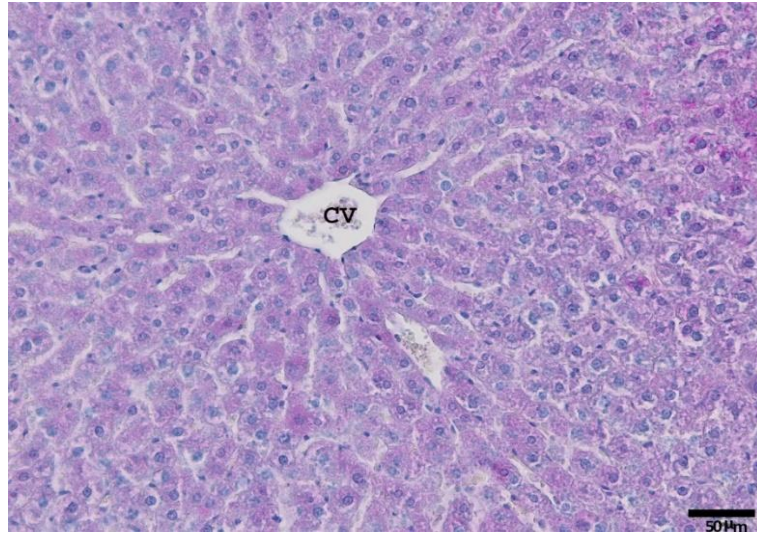
a, b; Aynı sütündeki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı ($P<0,05$). AD; Anlamlı değil, P; Parasetamol, OLE; Oleuropein; PO15; Parasetamol+Oleuropein 15 mg/kg/gün, PO30; Parasetamol+Oleuropein 30 mg/kg/gün, PNAC; Parasetamol+N-asetil sistein.

4.3. Histolojik Bulgular

Kontrol grubu karaciğer kesitleri incelendiğinde, karaciğerde herhangi bir hasar görülmedi, merkezi vena etrafında ışınal tarzda dizilmiş düzgün hepatik hücreler, kordonlar arasında normal sinüzoidal boşluklar ile normal karaciğer yapısı gözlemlendi (Resim 2). PAS boyama yöntemi ile boyamada karaciğer epitel hücrelerinin glikojen depolama yeteneklerinin normal olduğu görüldü (Resim 3).

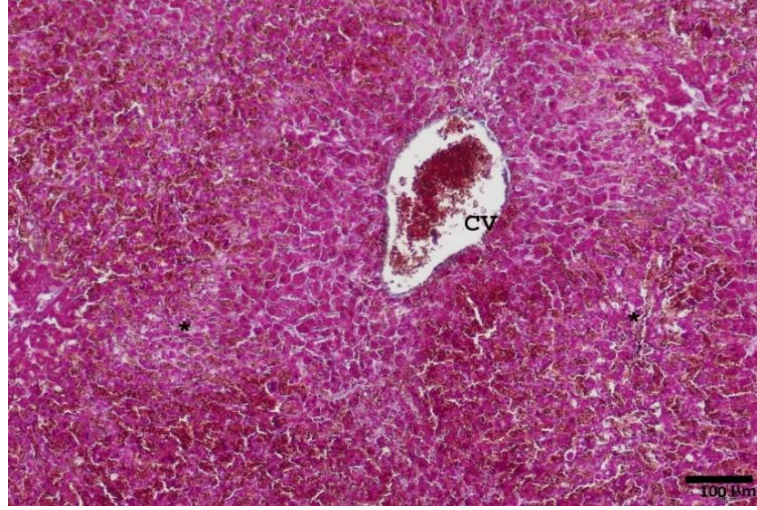


Resim 2. Kontrol grubu karaciğer görüntüsü.
CV: Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi.

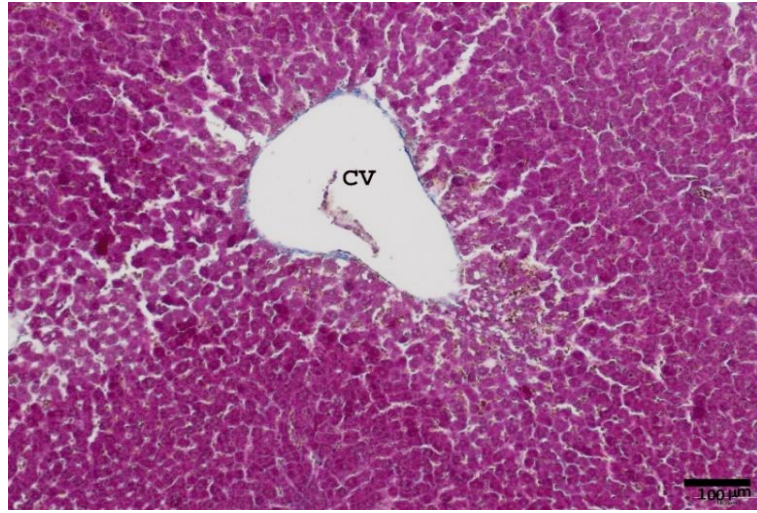


Resim 3. Kontrol grubu karaciğer görüntüsü.
CV: Merkezi vena. PAS boyama yöntemi.

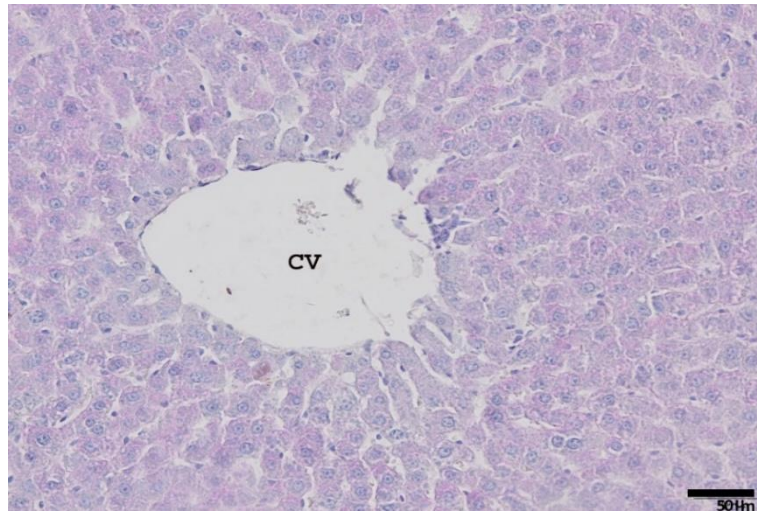
Parasetamol grubunda merkezi venada genişleme dikkati çaktı. Damarlar hiperemikti ve eritrositler ile doluydu. Remark kordonlarının genişlediği ve kordon yapısının bozulduğu görüldü. Genellikle merkezi vena etrafında nekroz odakları vardı. Bazı yerlerde yaygın kanamalı nekrozun mikrozomal yerleşimli olduğu gözlemlendi. Bazı hepatositlerde şişme ve vakuoler dejenerasyon gözlenirken (Resim 4 ve Resim 5), karaciğer epitel hücrelerinin de glikojen depolama yeteneklerini kaybettiği görüldü (Resim 6).



Resim 4. Parasetamol grubu karaciğer görünümü.
CV: Merkezi vena. *: Mikrozomal nekroz odakları. Üçlü boyama yöntemi.

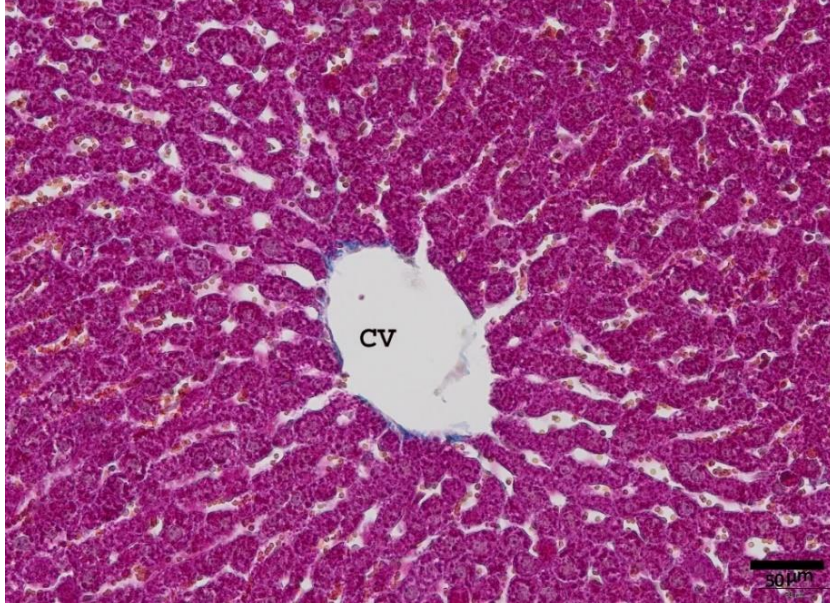


Resim 5. Parasetamol grubu karaciğer görünümü.
CV: Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi.

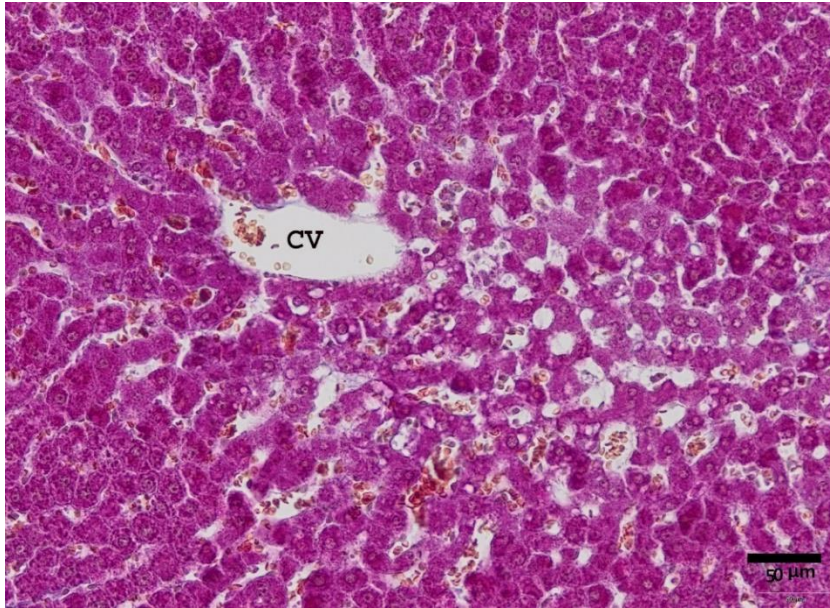


Resim 6. Parasetamol grubu karaciğer görünümü.
CV: Merkezi vena. PAS boyama yöntemi.

Oleuropein verilen grubun karaciğer yapısı normale benzer yapıdaydı (Resim 7). Parasetamol+oleuropein (15 mg/kg/gün) uygulamasının karaciğerde nekrotik alanları küçülttüğü görüldü. Ancak bazı kesitlerde hepatositlerde şişme, vakuoler yapı ve kordon yapısında yer yer bozulmalar olduğu belirlendi (Resim 8).



Resim 7. Oleuropein grubu karaciğer görünümü.
CV: Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi.

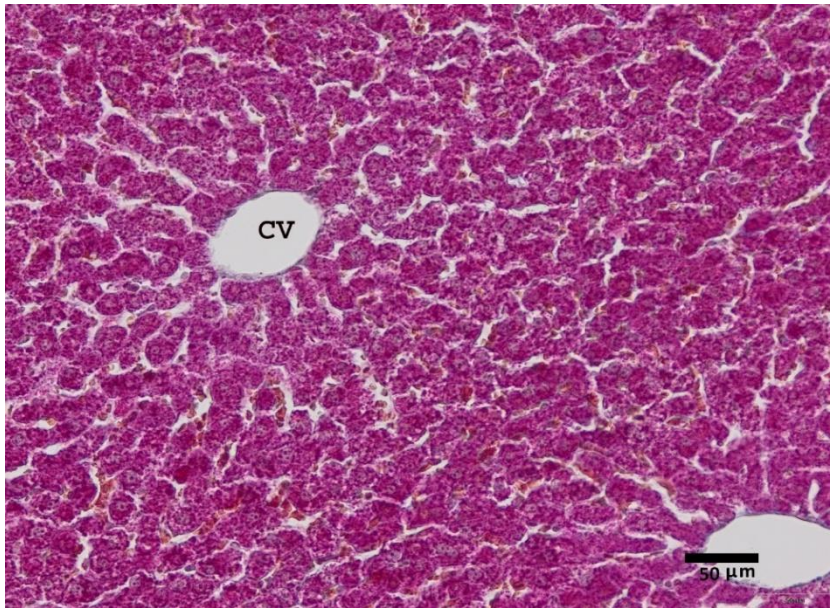


Resim 8. Parasetamol+Oleuropein (15 mg/kg/gün) grubu karaciğer görünümü.
CV: Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi.

Parasetamol+oleuropein (30 mg/kg/gün) uygulamasının ise bir önceki doza göre daha iyi koruma sağladığı gözlemlendi (Resim 9). Parasetamol ile beraber uygulanan NAC'ın kesitlerdeki histolojik görünümü 30 mg/kg/gün dozda verilen oleuropeine benzer yapıda idi (Resim 10).



Resim 9. Parasetamol+Oleuropein (30 mg/kg/gün) grubu karaciğer görünümü.
CV: Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi.



Resim 10. Parasetamol+NAC grubu karaciğer görünümü.
CV: Merkezi vena. Üçlü boyama yöntemi.

Karaciğer hücre hasarının özellikleri, nekrotik değişiklikler yarı kantitatif ölçekte skorlanarak buna ait ölçeklendirme Tablo 7’de verildi ((-) yok, (+) az miktarda, (++) orta miktarda, (+++) şiddetli).

Tablo 8. Karaciğer hücrelerinde kontrol ve deneysel gruplar arasındaki histolojik bulgular.

	Gruplar					
	Kontrol	P	OLE	PO15	PO30	PNAC
Remark kordonlarında bozulma	-	+++	+	+++	++	++
Merkezi vende genişleme	-	++	-	+	+	+
Ödem	-	+	-	-	-	-
Kanama	-	+++	+	++	+	+
Nekroz	-	+++	-	+	+	+
Vakuoler dejenerasyon	-	+++	+	++	+	+
Glikojen depolama yeteteneği	+++	-	++	+	++	++

P; Parasetamol, OLE; Oleuropein; PO15; Parasetamol+Oleuropein 15 mg/kg/gün, PO30; Parasetamol+Oleuropein 30 mg/kg/gün, PNAC; Parasetamol+N-asetil sistein.

5. TARTIŞMA

Karaciğer metabolik fonksiyonlarından dolayı herhangi bir toksik maddeye karşı en yaygın hedef organ olarak durumundadır. Birçok hepatotoksik madde oksidatif stres, iltihaplanma, fibrojen ve karaciğer nekrozu yoluyla karaciğerde hasara neden olabilir. Yapılan deneysel çalışmalarda çeşitli dozlarda uygulanan parasetamolun deneme hayvanlarının karaciğerinde kitlesel nötrofilik ve lenfositik infiltrasyonla beraber yoğun koagulatif nekroz, sitoplazmik vakuoller, hepatositlerde vakuoler dejenerasyon, merkezi vena ve portal venada tıkanıklık gibi şiddetli karaciğer hasarına yol açtığı bildirilmektedir (Adil ve diğerleri, 2016; Hussam ve diğerleri, 2015; Lim ve diğerleri, 2010; Sharifudin ve diğerleri, 2013; Soliman ve diğerleri, 2014). Bu çalışmada benzer şekilde parasetamol grubunda merkezi venada genişleme, sentrolobüler nekroz, hepatositlerde şişme ve vakuoler dejenerasyonla birlikte karaciğer epitel hücrelerinin glikojen depolama yeteneklerini de kaybettiği görüldü (Tablo 8, Resim 4-6).

Zeytin yapraklarının ana bileşiği olan oleuropeinin, anti-kanser, antidiyabetik ve anti-aterosklerotik aktiviteler dâhil olmak üzere çeşitli farmakolojik özellikler sergilediği bildirilmektedir (Hadrach ve diğerleri, 2016). Mahmoudi ve diğerlerinin (2018) yaptıkları çalışmada bisfenol A (BPA)'nın karaciğerde meydana getirdiği hasara karşı kullanılan 16 mg/kg oleuropein uygulamasının CAT ve SOD aktivitelerini artırarak karaciğer hasarını iyileştirebildiği belirtilmiştir. Bu etki zeytin yaprağı ekstratının (oleuropein) antioksidatif savunma sistemini güçlendirerek ve önemli sinyal yolu faaliyetlerini düzenleyerek BPA kaynaklı metabolik bozukluklara karşı hipolipidemik ve hepatoprotektif etkilere sahip olabileceği şeklinde açıklanmıştır (Mahmoudi ve diğerlerini, 2018). Diğer bir araştırmada karbon tetraklorür kaynaklı karaciğer hasarına karşı kullanılan 100 ve 200 mg/kg dozlarda oleuropeinin oksidatif stresi ve inflamatuvar yanıtı önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Domitrovic ve diğerleri, 2012). Çalışmamıza benzer parasetamol kaynaklı karaciğer hasarına karşı farklı ilaç/madde uygulamaları ve denemeleri (silmarin, fenolik pigment, propolis, α -lipoik asit, vb.) yapılmış ve değerlendirilmiştir (Abdel-Zaher ve diğerleri, 2007; Bektur ve diğerleri, 2016; Hussam ve diğerleri, 2015). Bektur ve diğerleri (2016), asetaminofen (parasetamol) kaynaklı karaciğer ve böbrek toksisitesi üzerine iyileştirici ve koruyucu olarak silmarin verilen hayvanlarda karaciğerde nekroz görülmezken, orta şiddette mononükleer hücre infiltrasyonu ve apoptotik hücre gözlendiği ifade edilmiştir. Farelerde

parasetamol ile meydana gelen karaciğer hasarına karşı siyah çaydaki en yaygın fenolik pigment grubundan biri olan thearubiginsi kullanan Hussam ve diğerleri (2015), karaciğer hasarını hafiflettiğini, vakuoler dejenerasyonun görülmediğini belirtmişlerdir. Karaciğer hasarına karşı 200 mg/kg propolis uygulamasının ratlarda çoğu alanda normal hepatosit gözlenmekle birlikte orta şiddette sinusoidal dilatasyon ve inflamatör hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir (Satendra ve Monika, 2008). Abdel-Zaher ve diğerleri (2007), 100 mg/kg dozda uygulanan α -lipoik asidin parasetamol ile oluşturulan karaciğerde hasarını engellediğini bildirmektedirler. Bu çalışmada kullanılan oleuropeinin (15 mg/kg/gün) karaciğerde nekrotik alanların küçülme sağladığı fakat yine de hepatositlerde şişme, vakuoler yapı ve kordon yapısında bozulmalar olduğu, yüksek dozda uygulanan oleuropeinin (30 mg/kg/gün) karaciğer üzerinde daha iyi koruyucu etki yaptığı görüldü. Bu çalışmada oleuropeinin (15 mg/kg/gün) histolojik olarak koruyucu etkisinin yetersiz/az görülmesi düşük ve tek dozda kullanılmış olmasına bağlı koruyucu mekanizmalarının aktivasyonunda etki yetersizliğine bağlı olabilir. Oleuropeinin kullanım süresine ilişkin sodyum arsenik ile zehirlenmiş farelerde 15 gün 30 mg/kg dozda oleuropeinin serbest radikalleri miktarını azaltarak oksidatif doku hasarını engellediği bildirilmiştir (Ogün ve diğerleri, 2016). Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde meydana gelen karaciğer hasarına karşı 6 ay boyunca oleuropein kullanımının steatohepatit ve fibrozisin ilerlemesini önlemede farmakolojik olarak yararlı olabileceği belirtilmektedir (Kim ve diğerleri, 2010, 2014; Park ve diğerleri, 2011).

NAC'ın, parasetamolün aşırı doz etkilerine karşı standart tedavi olarak kullanıldığı, bu uygulamada birincil etkin rolün, N-asetilin detoksifikasyonuna izin veren hepatik GSH'nin hücre içi depolarının değiştirilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (Corcoran ve Wong, 1986; James ve diğerleri, 2003). Firozian ve diğerleri (2020), erkek ratlara 2000 mg/kg dozda parasetamol uygulamasından 4 saat sonra 25 mg/kg NAC ve NAC yüklü niyozom (NAC-NIO) kullanımında, parasetamolün serum hepatik enzim ve doku seviyelerinde NO ve lipid peroksidasyon seviyelerindeki artışların yanı sıra, GSH, CAT, SOD ve GPx'in hepatik seviyedeki düşümlere bağlı karaciğerde hasara yol açtığı belirtilmiştir. Çalışmada NAC yüklü niyozom uygulamasının serum hepatik aminotransferazlar gibi biyokimyasal değişikliklerin iyileştirilmesinde NAC uygulamasından daha etkili olduğu ve bunun histopatolojik olarak da kanıtlandığı gösterilmiştir. Sunulan bu çalışmada da parasetamol+oleuropeinin (30 mg/kg/gün) ve parasetamol+NAC uygulamasının karaciğer üzerinde birbirine yakın oranda koruma sağladığı görüldü.

Kimyasal adı N-(4-hidroksi fenilasetamid) olan asetaminofen olarak da bilinen

parasetamolün analjezik (ağrı kesici) ve antipiretik (ateş düşürücü) etkilere sahiptir (Elinav ve diğerleri, 2007). Antiinflamatuvar (yangı önleyici) etkisi bulunmayan parasetamol non-steroid antiinflamatuvar ilaç grubuna dahil edilmemektedir (Bae ve diğerleri, 2001). Kanda ayrışarak etki gösteren parasetamol ve aspirinin bu özelliklerinden kaynaklı olarak olumlu ve olumsuz etkileri gözlenebilmektedir. Günümüzde parasetamol kaynaklı kaza zehirlenmeleri sıklıkla karşılaşılan durumlar arasında yer almaktadır (Dökmeci, 2001). Metabolizasyonu karaciğerde gerçekleşen parasetamol oral yolla alındığında mide ve ince bağırsakta hızlıca emilime sahiptir (Elinav ve diğerleri, 2007). Karaciğerde parasetamolün sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolizasyonu ile açığa çıkan toksik reaktif metabolit NAPQI hücre makromoleküllerine bağlanabilmektedir. Oluşan NAPQI miktarının fazlalığı karaciğerde sınırlı glutatyon depolarını tüketmektedir (Dökmeci ve diğerleri, 2001; Jaesche ve diğerleri, 2011). Karaciğerde tükenen glutatyon depoları veya NAPQI'nın aşırı açığa çıkması ile NAPQI hücre makro moleküllerinden nükleik asit, protein ve lipitlere kovalent bağlanarak oksidatif strese neden olur (Dökmeci, 2001; Murat, 2010). Bu stres çeşitli nedenler sonucu artan oksidan üretimi ve antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalmasıyla aradaki dengenin oksidanlar lehine bozulması ile açığa çıkan doku hasarıdır (Rahman, 2007). Oksidatif stres hepatoselüler ölüme ve sentrolobüler nekroza yol açmaktadır (Dökmeci, 2001; Murat, 2010). Reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT) doğrudan mitokondriyal DNA hasarı oluşturan türlerdir (Ahmed ve diğerleri, 2007; Somoni ve diğerleri, 2000). Jaesche ve diğerleri (2011) yüksek doz parasetamol verilen hayvanların karaciğer mitokondrilerindeki ROT seviyelerinde anlamlı artış olduğunu ve bu artışın oksidatif stres oluşturduğunu kanıtlamışlardır. Karaciğer ve böbrek gibi organları olası oksidatif hasara karşı koruyucu etkinlik gösteren çeşitli bileşiklerin aktivitelerinin araştırıldığı literatürler bulunmaktadır. Bunlar arasında; Nar (Alireza ve diğerleri, 2011), nerol (Muhammed ve diğerleri, 2021), kurkumin (Marwa ve ark, 2019), silimarin (Bektur ve diğerleri, 2012), zencefil (A.R ve diğerleri, 2013) ve NAC (Abdullah ve diğerleri, 2013) yer almaktadır.

Oleuropein, zeytin yaprağında bulunan esas fenolik bir bileşik olup, oleuropeinin çeşitli farmakolojik özelliklerinin bulunduğunu belirtmişlerdir (Visioli ve diğerleri, 2002; Yıldız ve Uylaşer, 2011). Maalej ve diğerlerinin (2017) yaptığı bir çalışmada oleuropeinin karaciğer hasarına neden olan çeşitli toksik özellikli kimyasalların etkilerine karşı antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Klinik çalışmalar arasında "*Lyon Heart*" olarak da bilinen akdeniz diyeti esas alınarak yapılan beslenme kanser risk oranının %61, ölüm risk oranının ise %56 düştüğü belirtilmiştir. Çalışma sonucunun pozitif yönde olması

akdeniz diyetinde yüksek miktarda tüketilen zeytinyağı kullanımı ile ilişkilendirilmektedir (Edgecombe ve diğerleri, 2000). Benavente ve diğerleri (2002) tarafından X-ışınları verilen hücrelerde oleuropeinin uygulama öncesi ve sonrasında ışınların toksik etkilerine karşı kromozomların yapılarında koruyucu etki göstererek kanser oluşum riskini azalttığı/önlediği belirtilmiştir. Zhang ve diğerleri (2013) oleuropeinin dokuları toksik ajanların etkisinde antioksidan özellik göstererek koruduğu ve MDA düzeyini azalttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda karaciğer dokularında MDA seviyesi parasetamol grubunda anlamlı olduğu ($P=0,046$), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deneme gruplarında yüksek olduğu; ancak, kontrol ve diğer deneme grupları arasında fark olmadığı gözlemlendi. Parasetamol+oleuropein (30 mg/kg/gün) uygulamasının etkin olduğu gözlemlenirken yalnızca oleuropein, parasetamol+oleuropein (15 mg/kg/gün) ve parasetamol+NAC uygulamaları ile farkın anlamlı olmadığı tespit edildi.

Karaciğer enzimleri olan AST, ALT'nin gruplar arasında değerlendirilmesinde düzeylerinin parasetamol grubunda anlamlı ve yüksek olması (sırası ile $P=0,020$ ve $P=0,012$) parasetamolün karaciğerde oluşturduğu toksik etkilerine bağlı olabilir. Mokhtar ve diğerleri (2010) antioksidan parametrelere ek olarak parasetamolün plazma üre ve kreatinin seviyelerini arttırarak böbrek yetmezliğine neden olduğu ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda parasetamol grubunda üre ve kreatinin yüksek olması (sırası ile $P=0,049$ ve $P=0,011$) böbrek hasarının göstergesi olabilir. Çalışmada ayrıca bilirubin ve LDH seviyelerinin yükselmesine bağlı olarak (sırası ile $P=0,039$ ve $P=0,049$) karaciğer hasarının oluştuğu, oksidan stres parametrelerinden MDA'nın yükselmesinde oksidatif hasarın göstergesi olduğu belirtilmiştir (Uysal ve diğerleri, 2015).

Oksidatif stres veya reaktif toksik kimyasallardan ve oksidatif stres sonucu açığa çıkan LPO'a karşı hücreleri koruyan CAT ve SOD enzimleridir (Atkuri ve diğerleri, 2007; Emrah, 2019). Karaciğerdeki CAT düzeyinin hem parasetamol+oleuropein (15 ve 30 mg/kg/gün) hem de parasetamol+NAC grubunda, parasetamol grubuna göre düşük ve anlamlı olduğu ($P=0,022$), deneme grupları arasında SOD ve GSH düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. NAC uygulamalarının parasetamol kaynaklı toksikasyonların tedavisinde günümüzde halen antidot olarak tercih edildiği, güçlü antioksidan yapısı insan ve hayvan deneyleri ile desteklenip kanıtlanmıştır (Kelly, 2000). Çalışmamızda da oleuropein uygulamasının NAC uygulamasına yakın etkinlik sağladığı ve parasetamol grubundaki karaciğer hasarını azaltmada kullanılabileceği; ancak, bunun farklı dozlarda ve uygulama sürelerinde genişletilmiş değerlendirme parametreleri ile desteklenmesi kanatine varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Türkiye’de ve dünyada birçok ülkede yaygın olarak kullanılan analjezik ve antipiretik ilaçlardan birisi de parasetamoldür. Ayrıca gebelik döneminde analjezik amaçlı en güvenilir ilaç olarak kullanılması da aşırı dozda kullanım vakalarının sık görülmesine yol açmaktadır. Yüksek dozlarda kullanılan parasetamolün fetal ve maternal hepatotoksisiteye neden olduğu, parasetamol alımına bağlı toksikasyon vakalarında NAC’ın etkin olarak kullanılabilmesi ortaya konmuştur. Dönemsel olarak insan sağlığı üzerine etkileri olduğu (toksik atıcı, kan temizleyici veya organ koruyucu, vb) iddia edilen görsel, yazılı ve sosyal medyada birçok antioksidan maddelerin faydaları ve bazı hastalıklara karşı olan koruyucu etkilerine sık sık yer verilmektedir. Ancak, birçoğunun temel bilimsel verilere dayalı olmamasından dolayı bilgi kirliliği ve karmaşıklığa yol açılmaktadır. Çalışmamızda karaciğer dokularında parasetamolün yol açtığı hepatotoksisite ve oksidatif hasarı karşı oleuropein uygulamasının etkinlik sağlayabileceği ve olası karaciğer hasarını azaltmada kullanılabilmesi; ancak, bunun farklı dozlarda ve uygulama sürelerinde genişletilmiş değerlendirme parametreleri ile desteklenmesi kanatine varılmıştır. Bu kapsamda elde edilecek sonuçlar oleuropein kullanımının insan ve hayvan sağlığı açısından toksik olmayan, tedavilerde iyileştirici etkinliği fazla, ekonomik ve ulusal kaynaklı yeni bir alternatif koruyucu farmakolojik madde modelinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S., Rezaie, A. (2004). Pesticides and oxidative stress: a review. *Medical Science Monitor*, 10, 141-147.
- Abraham, L., Kierszenbaum, (2006), Sindirim Bezleri. R. Demir (Ed). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi* içinde (1. bs ,. ss. 447-474) Ankara: Palme Yayıncılık.
- Aebi H. (1984). Catalase in vitro assay methods. *Methods in Enzymology*, 105, 121-126.
- Ahmed, OAZ., Randa, HAH., Madeha, MM., Magda, MYF. (2008). The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. *Toxicology*, 243, 261–270.
- Akagün, G. Alabaş (2009). (*Brassica oleracea var. gongylodes*) bitkisinin antioksidan aktivitesinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- Akçam, M., Çalışkan, D. (2014). *Ratlarda parasetamole bağlı akut karaciğer toksisitesinde nar suyunun koruyucu etkisi*, Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta.
- Akkose, S., Bulut, M., Armağan, E., Cebıccı, H., Fedakar, R. (2005). Acute poisoning in adults in the years 1996-2001 treated in the uludağ universty hospital, Marmara region, Turkey. *Clinical Toxicology (Phila)*, 43,105-9.
- Akkuş, T. (1995). *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. 2. Baskı, Mimoza yayınları, Konya, 1-80.
- Al-Azzawie, H.F., Alhamdani, M.S., (2006). Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sciences*, 78(12), 1371-7.
- Alfio, B., Anna, F., Alessandra, O. (2006). Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews*, 12,250-275.
- Anonim (2021). Karaciğer fizyolojisi ve biyokimyası. Erişim adresi ve tarihi; https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/4496/mod_resource/content/0/13.hafta.pdf, 15.10.2021

- Anonim (2008). Parasetamol Chemistry. Erişim adersi ve tarihi: <http://www.pharmweb.net/pwmirror/pwy/paracetamol/pharmwebpicm.html>. Norfolk, UK: Paracetamol Information Centre 26/ 09/ 2008, 10.07.2021.
- Ardoin, S. P., Sundy, J. S. (2006). Update on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, *Current Opinion in Rheumatology*, 18(3), 221-226.
- Arici, S. (2008). Toksik Hepatit. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 1,113-119.
- Arundel, C., Lewis, JH. (2007). Drug-induced liver disease in 2006. *Current Opinion in Gastroenterology*, 23, 244-254.
- Aruoma, OI., Halliwell, B., Hoey, BM., Butler, J. (1989). The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radical Biology and Medicine*, 6,593-597
- Bae, MA., Pie, JE., Song, BJ. (2001). Acetaminophen induces apoptosis of C6 glioma cells by activating the c-Jun NH (2)-terminal protein kinase-related cell death pathway. *Molecular of Pharmacology*. 60,847-56.
- Bambai, B., Kulmacz, R.J. (2000). Prostaglandin H synthase. Effects of peroxidase cosubstrates on cyclooxygenase velocity. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 27608-27614.
- Bartlet, D. (2004). Acetaminophen Toxicity. *Journal of Emergency Nursing*, 30,281-3.
- Bayır, Y. (2008). *Sıçanlarda İsoptrenol İle Oluşturulan Miyokard İnfarktüsü Modelinde Dna Hasarı ve Oksidatif Stres Üzerine Lasidipin, Ramipril ve Valsartan'nın Etkilerinin İncelenmesi*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Erzurum, Atatürk Üniversitesi.
- Bektur, NE. (2012). *Silymarin'in Asetaminofen (parasetamol) Kaynaklı Karaciğer ve Böbrek Toksisitesi Üzerine İyileştirici Etkisi*, Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, 53.
- Benavente-Garcia, O., Castillo, J., Lorente, J., Alcaraz, M. (2002). Radioprotective effects in vivo of phenolics extracted from *Olea europaea* L. Leaves against X-ray-induced chromosomal damage. *Journal of Medicinal Food*, 5(3), 125-35.

- Benavente-García, O., Castillo, J., Lorente, J., Ortuño, A., Del Río, J. A. (2000). Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. Leaves, *Food Chemistry*, 68 (4), 457-462.
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. (2014). *Biyokimya* içinde (ss. 1054). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Bernal, W., Wendon, J., Rela, M., Heaton, N., Williams, R. (1998). Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology*, 27, 1050-1055.
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews*, 12, 250-275.
- Bessems, JG., Vermeulen, NP. (2001). Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Critical Reviews in Toxicology*, 31, 55-138.
- Bonanomi, L., Gazzaniga, A. (1980). Toxicological, pharmacokinetic and metabolic studies on acetylcysteine. *European Respiratory Society*, 111,45-51.
- Bonkovsky, HL., Kane, RE., Jones, DP., Galinsky, RE., Banne, B. (1994). Acute hepatic and renal toxicity from low doses of acetaminophen in the absence of alcohol abuse or 104 malnutrition: evidence for increased susceptibility to drug toxicity due to cardiopulmonary and renal insufficiency. *Hepatology*, 19, 1141-1148.
- Bort, M., Trenblay, K., Signore, JP., Martinez-Barbera, JP., Zaret, K. (2006). Homeobox gene controls the transition of the endoderm to a pseudostratified, cell emergent epithelium for liver bud development. *Developmental Biology*, 290, 44-56.
- Boutaud, O., Aronoff, D.M., Richardson, J.H., Marnett, L.J., Oates, J.A. (2002). Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H (2) synthases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 7130-7135.
- iBrodie, BB., Axelrod, J. (1948). The fate of acetanilide in man. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 94, 29-38.
- Brooks, PM. (2000). NSAIDs. Klippel. JH, Dieppe. PA (Ed). *Textbook of Rheumatology* içinde (2.bs., ss. 1-6) London: Harcourt Publisher Ltd.

- Brune, K., Patrignani, P. (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research*, 8, 105-18.
- Brunton, LL. (2009). Ö. Süzer (Ed). *Goodman & Gilman tedavinin farmakolojik temeli* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Bruton, LL. *Goodman Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli*. İstanbul, Nobel Tıp Kitebevleri, 2006.
- Buer, JK. (2014). Origins and impact of the term ‘NSAID’. *Inflammopharmacology*, 22,263-7.
- Bulut, M. (2006). *Erişkin fare karaciğeri üzerinde bakır asetatın histopatolojik etkisinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. TC Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Kars.
- Büyükoğlu, T., Aslan, N. (2018). Oksidatif stres ve geçiş dönemi süt sığırlarında oksidatif stresin etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 9(2),33-41.
- Canbaz, S., Duran, E., Ege, T., Sunar, H., Cikirikcioglu, M., Acipayam, M. (2003). The effects of intracoronary administration of vitamin E on myocardial ischemia-reperfusion injury during coronary artery surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 51(2), 57– 61.
- Carluccio, M.A., Siculella, L., Ancora, M.A., Massaro, M., Scoditti, E., Storelli, C., et al. (2003). Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of mediterranean diet phytochemicals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 23, 622–629.
- Cheeseman, KH., Slater, TF. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, 49(3), 481-93.
- Chiou, A., Salta, F. N., Kalogeropoulos, N., Mylona, A., Ntalla, I., Andrikopoulos, N. K. (2007). Retention and distribution of polyphenols after pan-frying of french fries in oils enriched with olive leaf extract. *Sensory and Nutritive Qualities of Food*, 72, 574-584.
- Christian, M. S., Sharper, V. A., Hoberman, A. M., Seng, J. E., Fu, L., Covell, D., Crea, R. (2004). The toxicity profile of hydrolyzed aqueous olive pulp extract. *Drug and chemical toxicology*, 27(4), 309-330.

- Clissold, SP. (1986). Paracetamol and phenacetin. *Drugs*, 32 Suppl 4, 46-59.
- Cochran, CG., (1991): Cellular injury by oxidants. *The American Journal of Medicine*, 92, 235-305.
- Corcoran, GB., Wong, BK. (1986). Role of glutathione in the prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity by N-acetyl-L-cysteine *in vivo*: Studies with N-acetyl-D-cysteine in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 238, 54-61.
- Crossmon, G. (1937). A modification of Mallory's connective tissue stain with a discussion of the principles involved. *The Anatomical Record*, 69,1, 33-8.
- Culling, CFA., Allison, RT., Barr, WT. (1985). Cellular Pathology Technique, *Butterworths and Co Ltd*, London.
- Dargan, PI., Jones, AL. (2003). Management of paracetamol poisoning. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24,154-157.
- Dessimoz, J., Opaka, R., Kordich, JJ., Grapin-Botton, A., Wells, JM. FGF. (2006). signaling is necessary for establishing gut tube domains along the anterior-posterior axis *in vivo*. *Mechanism of Development*, 123,42-55.
- Devasagayam, TPA., Bloor, KK., Ramsarma, T., (2003). Methods for estimating lipid peroxidation: Analysis of merits and demerits (minireview). *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 40(5), 300-308.
- Domitrović, R., Jakovac, H., Marchesi, VV., Šain, I., Romić, Ž., Rahelić, D. (2012). Preventive and therapeutic effects of oleuropein against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Pharmacological Research*, 65(4),451-64.
- Dökmeci, İ., Dökmeci, AH. (2001). *Toksikoloji zehirlenmelerde tanı ve tedavi* (4.bs.).
- Dökmeci, İ. (2007). *Farmakoloji ilaçlar ve etkileri* (309-10). İstanbul: Alfa Yayınları.
- Duncan, SA., Watt, AJ. (2001). BMPs on the road to hepatogenesis. *Genes and Development*, 15,1879-1884.
- Edgecombe, S.C., Stretch, G. L., Hayball, P. J. (2000). Oleuropein, an Antioxidant Polyphenol from Olive Oil, Is Poorly Absorbed from Isolated Perfused Rat Intestine, *American Society for Nutritional Sciences*, 2996-3002.

- Elinav, E., Pinsker, G., Safadi, R., Pappo, O., Bromberg, M., Anis, E. (2007). Association between consumption of herbalife nutritional supplements and acute Hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*, 47, 514-20.
- Emrah, A. (2019). *Ratlarda Deneysel Parasetamol Toksikasyonunda Folik Asit'in Koruyucu Etkilerinin Araştırılması*, Yüksek lisans tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Aydın.
- Engin, MS. (2007). *Taflan (laurocerasus officinalis Roem.) bitkisinin meyve, çekirdek ve yapraklarının mevsim değişikliklerine göre antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi ve fenolik bileşik tayini*, Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat, (58).
- Fairbrother, JE. (1947). Acetaminophen. K. Florey (Ed). *Analytical Profiles of Drug Substances içinde* (1. bs.,1-109). New York and London: Academic Press.
- Fang, YZ., Yang, S., Wu, G., (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 18(10), 872-879.
- Fausto, N. (2000). Liver regeneration. *Journal Of Hepotology*, 32, 19-31.
- Fishbane, S. (2008). N-Acetylcysteine in the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3, 281–8.
- Firozian, F., Karami, S., Ranjbar, E., Azandaryani, MT., Ahmadabadi, EN. (2020). Improvement of therapeutic potential N-acetylcysteine in acetaminophen hepatotoxicity by encapsulation in PEGylated nano-niosomes. *Life Sciences*, 255, 117832.
- Flora, SJ. (2007). Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Molecular and Cellular Biology*, 53, 1-2.
- Fontana, RJ. (2008). Acute liver failure due to drugs. *Seminars in Liver Disease*, 28, 175-187.
- Fontana, RJ. (2008). Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Medical Clinics of North America*, 92, 761-794, viii.
- Gibson, JD., Pumford, NR., Samokyszyn, VM., Hinson, JA. (1996). Mechanism of acetaminophen-induced hepatotoxicity: covalent binding versus oxidative stress. *Chemical Research in Toxicology*, 9, 580-585.

- Gikas, E., Fotini, N., Bazoti, F.N., Tsaibopoulos, A. (2007). Conformation of Oleuropein, the Major Bioactive Compound of *Olea Europaea*. *Journal of Molecular Structure*, 821, 125-132.
- Gillissen, A., Nowak, D., (1998). Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy. *Respiratory Medicine*, 92, 609-623.
- Graham, G.G., Scott, K.F., (2005). Mechanism of action of paracetamol. *American Journal of Therapeutics*, 12, 46-55.
- Graham, G.G., Scott, G.F., Day, R.O. (2005). Tolerability of paracetamol. *An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 28, 227-240.
- Guggenheimer, J., Moore, P.A. (2011). The therapeutic applications of and risks associated with acetaminophen use: a review and update. *The Journal of the American Dental Association*, 142(1), 38-44.
- Gutteridge, J.M. (1995): Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry Journal*, 41(12), 1819-1828.
- Hadrich, F., Mahmoudi, A., Bouallagui, Z., Feki, I., Isoda, H., Feve, B., Sayadi, S., (2016). Evaluation of hypocholesterolemic effect of oleuropein in cholesterol-fed rats. *Chemico- Biological Interactions*, 252, 54-60.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (1999). *Free radicals in biology and medicine*. (3rd ed., 10-121). New York: Oxford University Press.
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical Journal*, 219, 1-14.
- Halliwell, B. (1996). Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidants intake in humans. *Free Radicals Research*, 25(1), 57-74.
- Halliwell, B. (1999). Antioxidant Defence Mechanisms: From The Beginning To The End (of the beginning). *Free Radical Research*, 31, (4), 261-2729.
- Han, J., Talorete, T.P.N., Yamada, P., Isoda, H. (2009). Anti-proliferative and apoptotic effects of oleuropein and hydroxytyrosol on human breast cancer MCF-7 cells, *Cytotechnology*, 59 (1), 45-53.

- Haouzi, D., Lekéhal, M., Moreau, A. (2000). Cytochrome P450-generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology*, 32, 303-311.
- Hassen, I., Casabianca, H., Hosni, K. (2015). Biological activities of the natural antioxidant oleuropein: Exceeding the expectation—A mini-review. *Journal of Functional Foods*, 18, 926-940.
- Havare, P. (2011). *Parastamol Kullanımının Rat Karaciğer Serbest Radikal Metabolizması ile İlişkisi: N- Asetilsistein'in Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara.
- Heard, K.J. (2008). Acetylcysteine for acetaminophen poisoning, *New England Journal of Medicine*, 359 (3), 285-92.
- Hinson, JA., Roberts, DW., James LP. (2010). Mechanisms of Acetaminophen Induced Liver Necrosis. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 196, 369–405.
- Hung O, Nelson LS. (2000). Asetaminofen. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski O (Eds), *Emergency medicine* içinde (1125-1236). New York, McGraw-Hill Companies Including.
- Göktürk, HS. (2017). *Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, endikasyon, kontrendikasyon, endikasyonsuz kullanım, komplikasyonları önlemek için ne yapmalı?* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Kliniği, Konya.
- Insel, P.A. (1990). Analgesic-Antipyretics and Antiinflammatory Against: Drugs Employed in the treatment of rheumatoid arthritis and Gout (8.ed) In: Goodman-Gilman A. Rall T.W. Nies, A.S., Taylor, P. Eds. Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutucis 26, 656-659.
- İlkaya, F., Yılmaz, MZ., Karakuş, O. (2013). Parasetamol ve siklooksijenaz enzim inhibisyonu. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 30, 9-14.
- Jaeschke, H., Gores, GJ., Cederbaum, AI., Hinson, JA., Pessayre, D., Lemasters, JJ. (2002). Mechanisms of Hepatotoxicity. *Toxicological Sciences*, 65, 166–176.

- Jaeschke, H., McGill, MR., Williams, CD., Ramachandran, A. (2011). Current issues with acetaminophen hepatotoxicity-A clinically relevant model to test the efficacy of natural products. *Life Sciences*, 88(17-18), 737-45.
- James, LP., Mayeux, PR., Hinson, JA. (2003). Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: Drug Metabolism and Disposition. 31, 1499-1506.
- James, LP., McCullough, SS., Lambalar, LW., Hinson, JA. (2003). Effect of N-Acetylcysteine on acetaminophen toxicity in mice: Relationship to reactive nitrogen and cytokine formation. *Toxicological Sciences*, 75(2), 458-467.
- Jancova, P., Anzenbacher, P., Anzenbacherova, E. (2010). Phase II drug-metabolizing enzymes. *Biomed Paper Medicine Faculty University Palacky Olomouc Czech Repub*, 154(2), 103-116.
- Jollow, D.J., Mitchell, J.R., Potter, W.Z., Davis, D.C., Gillette, J.R., Brodie, B.B. (1973). Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II. Role of covalent binding in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 187, 195-202.
- Jones, R. (2001). Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *The American Journal of Medicine*, 110, 4S-7S.
- Jungermann, K., Sasse, D. (1978). Heterogeneity of liver parenchymal cells. *Trends in Biochemical Sciences*, 8, 91764.
- Junqueira, LC., Carneiro, J. (2009). Aytikin ve Solakoğlu, (Eds). *Temel histoloji* (10. Baskı), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Kaplowitz, N. (2004). Acetaminophen hepatotoxicity: What do we know, what don't we know, and what do we do next? *Hepatology*, 40, 23-26.
- Katzung, BG. (2007). *Basic and Clinical Pharmacology* (pp. 591-2). New York: McGraw Hill Companies Inc.
- Kaya, S. (2009)., Kaya S, Pirinçi İ, Ünsal A, Traş B, Bilgili A, Akar F. (eds). *Veteriner farmakoloji* (5. bs.). Ankara: Medisan Yayınevi.
- Kayaalp, O. (2012). *Akılciil tedavi yönünden tıbbi farmakoloji* (13. Baskı, 1302-1310). Ankara, Pelikan Yayıncılık.
- Kayaalp, O. (2009). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji* (12. Baskı, 2. Cilt, 49-50). Ankara: Pelikan Yayıncılık.

- Kayaalp, S.O., Melli, M. (2000). Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. S.O., Kayaalp (Ed.) *Tıbbi Farmakoloji içinde* (9. bs., ss.1039-1042).
- Kehrer, JP. (1993). Free radical as mediator of tissue injury and disease. *Critical Reviews Toxicology*, 23, 21-48.
- Kennon, J. (2008). Heard. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. *New England Journal of Medicine*, 359, 285–292.
- Kierszenbaum, AL. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. Ankara: Palme Yayınevi.
- Kim, SW., Hur, W., Li, TZ., Lee, YK., Choi, JE., Hong, SW., Lyoo, KS., You, CR., Jung, ES., Jung, CK., Park, T., Um, SJ., Yoon, SK. (2014). Oleuropein prevents the progression of steatohepatitis to hepatic fibrosis induced by a high-fat diet in mice. *Experimental & Molecular Medicine*, 25;46, 92.
- Kim, Y., Choi, Y., Park, T. (2010). Hepatoprotective effect of oleuropein in mice: mechanisms uncovered by gene expression profiling. *Biotechnol Journal*, 5(9), 950-60.
- Klein- Schwartz, W., Doyon, S. (2011). Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose Expert Opinion on *Pharmacotherapy*, 12; 1,119-130.
- Kozer, E., Koren, G. (2001). Management of paracetamol overdose: current controversies. *Drug Safety*, 24, 503-512.
- Kumar, V., Abbas, AK., Fausto, N., Mitchell, R. (2010). *Robins temel patoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi.
- Kurt, H., Başaran, A., Aral, E. (2005). Sıçanlarda karbon tetraklorit' in oluşturduğu oksidatif stresin likopen ile önlenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science*, 25, 167-173.
- Küçük, E., Yavuz, Y. (2009). *Parasetamol toksisitesi ile karaciğer hasarı oluşturulan ratlarda caffeic acid phenethyl esterin tedavi edici etkisi*. Uzmanlık Tezi, Afyon Kocatepe Üniv. Tıp Fakültesi.

- Laguerre, M., Giraldo, L. J. L., Piombo, G., Figueroa-Espinoza, M. C., Pina, M., Benaissa, M., Villeneuve, P. (2009). Characterization of olive-leaf phenolics by ESI-MS and evaluation of their antioxidant capacities by the CAT assay. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 86(12), 1215-1225.
- Lancaster, EM., Hiatt, JR., Zarrinpar, A. (2015). Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Archives Toxicology*, 89(2), 193-9.
- Larrey, D., Pageaus, G.P. (2005). Drug –induced acute liver failure. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 17, 141-43.
- Larson, AM. (2007). Acetaminophen hepatotoxicity. *Clinics in liver disease*, 11, 525-548, vi.
- Lee, W.M. (2004). Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Lowering the Risks of Hepatic Failure Hepatology*, 40, 6-9.
- Loh, CS., Ponampalam, R. (2006). Nephrotoxicity associated with acute paracetamol overdose: a case report and review of the literature, *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 13, 105-110.
- Lores A, S., Llesuy, S., Cutrin, J.C., Boveris A. (1995). Oxidative stress by acute acetaminophen administration in mouse liver. *Free Radical Biology & Medicine*, 19, 303-310.
- Maalej, A., Mahmoudi, A., Bouallagui, Z, Fki, I., Marrekchi, R., Sayadi, S. (2017). Olive phenolic compounds attenuate deltamethrin-induced liver and kidney toxicity through regulating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Food Chemical of Toxicology* 106, 455-465.
- Madenoglu, H. (2009). *Ratlarda oluşturulan parasetamol hepatotoksitesisi üzerine flumazelinin terapötik etkinliğinin araştırılması*, Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Mahmoud, YI., Mahmoud, AA. (2016). Role of nicotinamide (vitamin B3) in acetaminophen-induced changes in rat liver Nicotinamide effect in acetaminophen-damaged liver, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 68, 345–354.

- Mahmoudi, A., Hadrich, F., Feki, I., Ghorbel, H., Bouallagui, Z., Marrekchi, R., Fourati, H., Sayadi, S. (2018). Oleuropein and hydroxytyrosol rich extracts from olive leaves attenuate liver injury and lipid metabolism disturbance in bisphenol A-treated rats. *Food & Function of Journal*, 9(6), 3220-3234.
- Mattia, C., Coluzzi, F. (2009). *Minerva Anestesiologica*, 75, 644-53.
- Mclain, VA., Rankin, SA., Zorn, MA. (2007). Repression of Wnt/ β -catenin signaling in the anterior is essential for liver and pancreas development. *Development* 134, 2207-2217.
- Meech, R., Mackenzie, PI. (1997). Structure and function of uridine diphosphate glucuronosyltransferases. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 24, 907-915.
- Melli, M., Kayaalp, S.O. (2002). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. S.O. Kayaalp (Ed), *Non-streoroidal antiinflamatuvar ilaçlar*, (10. bs., ss 960-994). Ankara: Hacettepe-Taş
- Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 15, 91-96.
- Micol, V., N. Caturla, L. Perez-Fons, V. Mas, L. Perez and A. Estepa. (2005). The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Research*, 66, 129–136.
- Miller, RP., Roberts, RJ., Fischer, LJ. (1976). Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 19, 284-294.
- Mohammadi, A., Omrani, L., Omrani, LR., Kiani, F., Eshraghian, A., Azizi, Z., Omrani, GR. (2012). Protective effect of folic acid on cyclosporine-induced bone loss in rats, *Transplant International*, 25, 127-133.
- Moncada, S., Higgs, A. (1993). The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New England Journal of Medicine*, 329, 2002-2012.
- Mokhtar IY, Sahar AM, Omar B, Marwa IEG, Laila AA. (2010) Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Food and Chemical Toxicology*, 48(11), 3246-3261.

- Moore, KM., Persaud, TVN. (2002). H. Dalcık, M. Yıldırım, İ. Okar (Eds). İnsan Embriyolojisi (1. bs., 279-280). İstanbul: H. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Moyer, AM., Fridley, BL., Jenkins, GD., Batzler AJ, Pelleymounter LL, Kalari KR, Ji Y, Chai Y, Nordgren KKS, Weinshilboum RM. (2011). Acetaminophen-NAPQI hepatotoxicity: a cell line model system genome-wide association study. *Toxicological Sciences*, 120, 33–41.
- Murat, K. (2010). *Asetaminofen ile uyarılan karaciğer ve böbrek toksisitesi üzerinde katekinlerin koruyucu etkisinin incelenmesi*. Uzmanlık Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi, Ankara.
- N-acetylcysteine. *Alternative Medicine Review*, 2000, 5, 467-471.
- Nakazawa, H., Genka, C., Fujishima, M. (1996). Pathological aspects of active oxjgens/free radicals. *The Japanese journal of Physiology*, 46(1), 15-32.
- Niki, E. (2008). Lipid peroxidation products as oxidative stres biomarkers. *Biofactors*, 34(2), 171-180.
- Niki, E. (1987). Antioxidant in relation to lipid peroxidation. *Chemistry Physics Lipids*, 44, 227-253.
- Ogun, M., Ozcan, A., Karaman, M., Merhan, O., Ozen, H., Kukurt, A., Karapehlivan, M. (2016). Oleuropein ameliorates arsenic induced oxidative stress in mice. *Journal of Trace Elements Medical Biology*, 36: 1-6.
- Okhawa H, Ohishi N, Yagi K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbaituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(1), 351-358.
- Owen, R.W., Mier, W., Giacosa, A., Hull, W.E., Spiegelhalder, B., Bartsch, H. (2000). Phenolic Compounds and Squalene in Olive Oils: The Concentration and Antioxidant Potential of Total Phenols, Simple Phenols, Secoiridoids, Lignans and Squalene. *Food and Chemical Toxicology*, 38(2000), 647-659.
- Ötleş, S., Özyurt, H. V. (2012). Oleuropein ve Önemi, *Zeytin Bilimi*, 3(1), 59-71.
- Özel, M., Bayramiçli OU. (2010). *İlaçlar ve Kimyasal Ajanların Neden Olduğu Karaciğer Hastalıkları*. *Maltepe Tıp Dergisi*.

- Özkavukçu, S. (2020). *Karaciğer Histolojisi*. Erişim adresi ve tarihi; https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/83809/mod_resource/content/0/KARACIĞER%20SK%20PANKREAS%20HİSTOLOJİSİ%20SO.pdf, 12.09.2021.
- Panizzi, L., M.L. Scarpati and G. Oriente. (1960). Chemical structure of oleuropein, bitter glucoside of olive with hypotensive activity. *Gazzetta Chimica Italiana*, 90, 1449-1485.
- Park, S., Choi, Y., Um, S.J., Yoon, S.K., Park, T. (2011). Oleuropein attenuates hepatic steatosis induced by high-fat diet in mice. *Journal Hepatology*, 54(5):984-993.
- Patrignani, P., Tacconelli, S., Bruno, A., et al. (2011). Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Review Clinical of Pharmacol*, 4, 605-21.
- Patrignani, P., Tacconelli, S., Bruno, A., (2011). Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Review Clinical of Pharmacology*, 4, 605-21.
- Paunescu, A., Ponepal, C.M., Draghici, O., Marinescu, A.G. (2009). The CCl₄ action upon physiological indices in *Lepus timidus* and the protective role of some substances, *Analele Universitatii din Oradea, Fascicula Biologie*, 16(2), 104-107.
- Pham-Huy, L.A., He, H., Pham-Huyc, C. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Science and Engineering*, 4(2), 89-96.
- Placer, C.A., Cushman, L.L., Johnson B.C. (1990). Estimation of product of lipid peroxidation (Malondialdehyde) in biochemical systems. *Analytical Biochemistry*, 16, 259-264.
- Porter, N.A. (1984). Chemistry of lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 105, 273-283.
- Rahman, K. (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Interventions in Aging*, 2(2), 219-236.
- Rikans, L.F., Hornbrook, K.R., Cai, Y. (1994). Carbon tetrachloride hepatotoxicity as a function of age in female fischer 344 rats. *Mechanisms of Ageing And Development* 20, 89-99.

- Robak, J., Wieckowski, A., Gryglewski, R. (1978). The effect of 4-acetamidophenol on prostaglandin synthetase activity in bovine and ram seminal vesicle microsomes. *Biochemical Pharmacology*, 27, 393-396.
- Rolband, GC., Marcuard, SP. (1991). Cimetidine in the treatment of acetaminophen overdose. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 13, 79-82.
- Ross, MH., Pawlina, W. (2013). *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas* içinde (ss. 628-662). Ankara: Palme Yayınevi.
- Rumack, BH., Peterson, RC., Koch, GG., Amara IA. (1981). Acetaminophen overdose 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *JAMA Internal Medicine*, 141, 380-385.
- Sadler, TW. (1996). *Langman's Medikal Embriyoloji*. Ankara: Palme yayın dağıtım.
- Samancı, TÇ. (2015). *Kateşin ve gallik asitin sıçan karaciğer yağlanmasına etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Samuni, Y., Goldstein, S., Dean, OM., Berk, M. (2013). The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1830, 4117-4129.
- Sanchez, J.C., M.A. Alsina, M.K. Herrlein and C. Mestres. (2007). Interaction between the antibacterial compound, oleuropein, and model membranes. *Colloid and Polymer Science*, 285, 1351–1360.
- Satendra, K.N., Monika, B. (2008). Propolis Reverses Acetaminophen Induced Acute Hepatorenal Alterations: A Biochemical and Histopathological Approach. *Archives of Pharmacal Research*, 31(4), 451-461.
- Sena, K. (2019). *Sıçanlarda parasetamol ile indüklenen akut karaciğer toksisitesi üzerine aliskiren`nin etkilerinin araştırılması*, Yüksek lisans tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Somani, SM., Husain, K., Whitworth, C., Trammell, GL., Malafa, M., Rybak, LP. (2000). Dose dependent protection by lipoic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: antioxidant defense system, *Pharmacology and Toxicology*, 86, 234-241.
- Stanley, WC. (2002). Partial fatty acid oxidation inhibitors for stable angina. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 11, 615-629.

- Sudheesh, NP., Ajith, TA., Janardhanan, KK. (2013). Hepatoprotective effects of DL-a-lipoic acid and a-Tocopherol through amelioration of the mitochondrial oxidative stress in acetaminophen challenged rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 23(5), 368-376.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. (1988). A simple for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34(3), 497-500.
- Swierkosz, T.A., Jordan, L., McBride, M., McGough, K., Devlin, J., Botting, R.M. (2002). Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Medical Science Monitor*, 8, 496-503.
- Şener, G., Şehirli, AÖ., Dülger GA. (2003). Protective effects of melatonin, vitamin E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice: a comparative study, *Journal of Pineal Research*, 35 (1), 61-68.
- Tan, H.W., Tuck, K.L., Stupans, I., Hayball, P.J. (2003). Simultaneous determination of oleuropein and hydroxytyrosol in rat plasma using liquid chromatography with fluorescence detection, *Journal of Chromatography*, 785,187-191.
- Tanyolaç, A. (1999). *Özel Histoloji* (3. Bs). Ankara: Yorum Basım Yayın.
- Tarantino, G., Di Minno, MN., Capone, D. (2009). Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable ?. *World Journal of Gastroenterology*, 15(23), 2817-33.
- T.C. Sağlık Bakanlığı [SB]. (2021). SB, RSHMB, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, SB-2007/14. Erişim adresi ve tarihi; <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/17512.98.2021>.
- Teoh, NC., Farrell, GC. (2006). *Liver Disease Caused by Drugs In*. Feldman (Ed.), *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, (8. Th., 1807–1843). Saunders: Philadelphia.
- Tietze, F. (1969). Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Analytical Biochemistry*, 27, 502-522.
- Tosh, D., Alberti, GM., Agius, L. (1988). Glucagon regulation of gluconeogenesis and ketogenesis in periportal and perivenosus rat hepatocytes. Heterogenetiyy of hormone action and of the mitochondrial redox state. *Biochemical Journal*, 15(1), 197-204.

- Tripoli, E., M. Giammanco, G. Tabacchi, D. Di Majo, S. Giammanco and M. La Guardia. (2005). The phenolic composition of olive oil: structure, biological activity, and beneficial effects on human health. *Nutrition Research. Reviews*, 18, 98-112.
- Uysal HB, Bekir D, Mustafa Y, Fadime K, Alparslan G, Imran KÖ, Buket D. (2016). Biochemical and histological effects of thiamine pyrophosphate against acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 118(1), 70-76.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncola, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology*, 39, 44-84.
- Vane, JR. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology*, 231, 235-237.
- Vane, JR. (2000). The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *Journal Physiology Pharmacology*, Dec;5 (4 Pt 1), 573-86.
- Visioli, F., A. Poli and C. Galli. (2002). Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Medicinal Research Reviews*, 22, 65–75.
- Visioli, F., Galli, C., Grande, S., Colonnelli, K., Patelli, C., Galli, G., Caruso, D. (2003). Hydroxytyrosol excretion differs between rats and humans and depends on the vehicle of administration. *The Journal of nutrition*, 133(8), 2612-2615.
- Vonkeman, HE., van de Laar, MAFJ. (2010). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Adverse Effects and Their Prevention. *Seminars in Arthritis Rheumatism*, 39(4), 294-312.
- Yamazaki, H., Shibata, A., Suzuki, M. (1999). Oxidation of troglitazone to a quinone-type metabolite catalyzed by cytochrome P-450 2C8 and P-450 3A4 in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, 27, 1260-1266.
- Yapar, K., Kart, A., Karapehlivan, M., Atakısı, O., Tunca, R., Erginsoy, S, Cıtıl, M. (2007). Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 59, 121-128.
- Yavaşer, R. (2011). *Doğal ve sentetik antioksidan bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin karşılaştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, Aydın.

- Yıldız, G. ve Uylaşer, V. (2011). Doğal Bir Antimikrobiyel: Oleuropein, *U.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*, 25(1), 131-142.
- Yılmaz, S., Bahçecioğlu, H.I. (2000). Karbontetraklorür ile Siroz Olusturulmuş Ratlarda Lipid Peroksidasyonu, Antioksidant Enzim ve Pirüvat Kinaz Aktiviteleri, *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science*, 24, 25–28.
- Yoshikawa, T., Naito, Y. (2002). What is Oxidative Stress?, *Japan Med Association Journal*, 45(7), 271-276.
- Young, ID. (2005). *Medical Genetics*. Oxford University Pres.
- Yousef, MI., Omar, SA., El-Guendi, MI., Abdelmegid LA. (2010). Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Food and Chemical Toxicology* , 48(11), 3246-3261.
- Zaret, KS., Jung, J., Zheng, M., Goldfarb, M. (1999). Initiation of mammalian liver development from endoderm by fibroblast growth factors. *Science*, 284(5422), 1998-2003.
- Zimmerman, HJ., Maddrey, WC. (1995). Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology*, 22: 767-773.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Ratlarda parasetamol ile oluşturulan hepatoksisite ve oksidatif stres üzerine oleuropeinin koruyucu etkilerinin araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Özlem TUNÇAY KARAOVA

.... / / 2022

EKLER

Ek 1. ADÜ HADYEK Kararı.



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK
KURULU
(ADÜ-HADYEK)



Aydın 31.Mayıs. 2018

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2018 Yılı V. Oturum
Sayı : 64583101/2018/063
Proje Başlığı : Ratlarda parasetamol ile oluşturulan hepatotoksosite ve oksidatif stres üzerine oleuropeinin koruyucu etkilerinin araştırılması.
Proje Yürütücüsü : Ferda AKAR
Proje Ekibi : Özlem TUNÇAY, Şadiye KUM

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötusu kullanılması
İnsan embriyosu ve fötusu dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan

Prof. Dr. Turhan DOST
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Prof. Dr. Deniz ÇOBAN
Üye

Prof. Dr. Yücel KOCA
Üye

Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN
Üye

Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Üye

Vet. Hek. Dr. Birgül ÜNAL
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Yurdagül ALTINBAŞ
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ASLI GİBİDİR

Türkan Ekiz KOLTAS
Hadyek Sekreteri

Ek 2. Danışman Değişikliği ve İkinci Danışman Atama Kararı.

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı

KURUL KARARI

Karar No : 23
Konu : Danışman değişikliği hk.

21.08.2019

Anabilim Dalımız Öğretim Üyelerinin katılımı ile 21.08.2019 tarih ve saat 13.⁰⁰'de yapılan Anabilim Dalı Kurul Toplantısında, Dekanlığın 21.08.2019 tarih E.50490 sayılı yazısı gereği Anabilim Dalımız öğretim üyesi Prof. Dr. Ferda AKAR'ın lisansüstü öğrenci danışmanlıklarının yeniden belirlenmesi konusu görüşülerek aşağıdaki şekilde karara bağlanmıştır.

KARAR

2019-2020 Eğitim-Öğretim Yılı Güz Yarılında **16.08.2019 tarihinden itibaren** Anabilim Dalımıza kayıtlı olan Lisansüstü öğrencilerinin yeni danışmanlarının aşağıda belirtilen şekilde önerilmesine,

Öğrenci Adı Soyadı	Programı	Danışmanın Adı Soyadı (ESKİ)	Danışmanın Adı Soyadı (YENİ)
Özlem TUNÇAY	Yüksek Lisans	Prof. Dr. Ferda AKAR	Prof. Dr. Cavit KUM
Filiz ALTINTAŞ	Tezsiz Yüksek Lisans	Prof. Dr. Ferda AKAR	Doç. Dr. Murat BOYACIOĞLU
Şeyda ÖZTÜRKMEN	Doktora	Prof. Dr. Ferda AKAR	Prof. Dr. Selim SEKKİN

oy birliği ile karar verilmiştir.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ ENSTİTÜ
YÖNETİM KURULUNUN 11/06/2018 TARİH ve 21 SAYILI OTURUMUNDA
ALINAN XI NOLU KARAR SURETİ AŞAĞIDA ÇIKARILMIŞTIR

KARAR XI

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı Başkanlığının; Yüksek Lisans Programı Öğrencisi Özlem TUNÇAY'ın ikinci danışmanın belirlenmesi talebi hakkındaki 11.06.2018 tarih ve 34453 sayılı yazısı görüşüldü. Görüşmeler sonunda; "ADÜ Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği"nin 24. Maddesinin 3. Bendi gereği ve Anabilim Dalının gerekçeli talebi doğrultusunda Özlem TUNÇAY'ın ikinci danışmanı olarak Histoloji ve Embriyoloji (Veteriner) Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Şadiye KUM'un görevlendirilmesine oy birliği ile karar verildi.



ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, adı : KARAOVA TUNÇAY, Özlem
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Aydın, 08.08.1992
Telefon : 0 554 5083448
E-mail : ozlemtuncayy@hotmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM		Mezuniyet tarihi
Lisans	Ege Üniversitesi Fen Fakültesi/ Kimya	2016
	Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Fakültesi/ Pedagojik Formasyon	2016

İŞ DENEYİMİ		Tarih
Başak Koleji	Kimya Öğretmeni	2016-2017
İlke Eğitim Kurumları	Kimya Öğretmeni	2017-2018
Ege Alfa Eğitim Kurumları	Kimya Öğretmeni	2018-2021
Pusula Eğitim Kurumları	Kimya Öğretmeni	2021-
