

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA ASETAMİNOFEN İLE OLUŞTURULAN  
KARACİĞER TOKSİSİTESİ ÜZERİNE SOMATOSTATİN  
ANALOĞU OKTREETİDİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Murat AKBULUT**

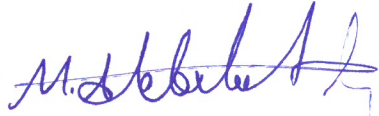
**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR**

**Denizli, 2021**

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

Öğrenci Adı Soyadı: Murat AKBULUT

İmza

: 

## ÖZET

### SIÇANLARDA ASETAMİNOFEN İLE OLUŞTURULAN KARACİĞER TOKSİSİTESİ ÜZERİNE SOMATOSTATİN ANALOĞU OKTREETİDİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Murat AKBULUT

Yüksek Lisans Tezi, Histoloji ve Embriyoloji AnaBilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR

Mayıs 2020, 58 Sayfa

**Amaç:** Bu çalışmada asetaminofen kaynaklı karaciğer hasarı üzerine somatostatin analogu oktreotidin etkileri araştırılmıştır.

**Materyal ve Metot:** Bu çalışmada toplam 28 adet erişkin (8-10 haftalık) Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. 1. Grup: Kontrol grubu olarak belirlendi ve sadece intraperitoneal 2 ml serum fizyolojik uygulandı. 2. Grup: Asetaminofen grubu olarak belirlendi ve oral 1 gr/kg asetaminofen gavaj yöntemiyle verilerek toksisite oluşturuldu. 3. Grup: Oktreetid grubu olarak belirlendi ve 300 µg/kg oktreotid intraperitoneal olarak verildi. 4. Grup: Asetaminofen+oktreotid grubu olarak belirlendi. Oral 1 gr/kg asetaminofen verildikten 30 dakika sonra 300 µg/kg oktreotid intraperitoneal olarak verildi. İlaç uygulamalarından 24 saat sonra genel anestezi altında karaciğer doku ve kan örnekleri alınarak deney sonlandırıldı. Alınan dokularda Hematoksilen&Eozin ve Masson Trikrom boyaması yapıldı. Kan serum örneklerinden AST, ALT, ALP, TAS, TOS, MDA parametrelerine bakıldı.

**Bulgular:** Asetaminofen verilen gruplardan alınan serum örneklerinde AST, ALT, ALP ve TOS seviyesi anlamlı şekilde yükseldi. MDA seviyesi ortalama olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Histopatolojik değerlendirmede asetaminofen grubunda ciddi doku hasarı gözlemlendi. TAS asetaminofen grubunda en düşük değere sahipti. Tedavi grubu AST, ALT, ALP, TOS değerleri asetaminofen grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Histopatolojik incelemede doku hasarının asetaminofen grubuna göre değerlendirildiğinde az doku hasarı gözlemlendi. MDA ortalama olarak asetaminofen grubuna göre düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Sonuç:** Oktreetid, asetaminofen kaynaklı toksisitede serum kan değerlerini ve histopatolojiyi iyileştirir.

**Anahtar Kelimeler:** Asetaminofen, parasetamol, toksisite, oksidatif stres, oktreotid, somatostatin.

**Bu çalışma, PAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 2019SABE015)**

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SOMATOSTATIN ANALOGUE OCTREOTIDE ON ACETAMINOPHEN-INDUCED LIVER TOXICITY IN RATS

AKBULUT, Murat

Master Thesis, Department of Histology and Embryology

Thesis Advisor: Prof. Saim OZDAMAR (PhD)

December 2020, 58 Pages

**Purpose:** In this study, the effects of somatostatin analogue octreotide on acetaminophen-induced liver damage were investigated.

**Materials and Methods:** A total of 28 adult (8-10 weeks old) Wistar Albino male rats were used in this study. The rats were divided into 4 groups. Group 1: It was determined as the control group and only 2 ml of saline was administered intraperitoneally. Group 2: It was determined as the acetaminophen group and toxicity was caused by oral 1 gr / kg acetaminophen given by gavage method. 3. Group: It was determined as octreotide group and 300 µg / kg octreotide was given intraperitoneally. Group 4: It was determined as acetaminophen + octreotide group. 30 minutes after oral administration of 1 gr / kg acetaminophen, 300 µg / kg octreotide was administered intraperitoneally. The experiment was terminated by taking liver tissue and blood samples under general anesthesia 24 hours after drug administration. Hematoxylin & Eosin and Masson Trichrome staining was done on the tissues. AST, ALT, ALP, TAS, TOS, MDA parameters were measured from blood serum samples.

**Results:** AST, ALT, ALP, TOS levels increased significantly in serum samples taken from the groups given acetaminophen. Although the MDA level was high on average, it was not statistically significant. Histopathological evaluation showed severe tissue damage in the acetaminophen group. TAS had the lowest value in the acetaminophen group. AST, ALT, ALP, TOS values of the treatment group were significantly lower than the acetaminophen group. When tissue damage was evaluated according to acetaminophen group in histopathological examination, less tissue damage was observed. Although MDA was lower than acetaminophen group on average, this difference was not statistically significant.

**Conclusion:** Octreotide determines serum blood values in acetaminophen-induced toxicity improves histopathology.

Keywords: Acetaminophen, paracetamol, toxicity, oxidative stress, octreotide, somatostastine.

**This study was supported by Pamukkale University Scientific Research Projects Coordination Unit through Project number 2019SABE015.**

## TEŞEKKÜR

Başta yüksek lisans eğitimim ve tez aşaması boyunca, tez çalışmamın planlanmasında, uygulanmasında, yorumlanmasında, karşılaştığım her zorlukta kıymetli katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen ve bana balık vermeyip balık tutmayı öğreten değerli hocam Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Deneyleirimim yapılmasında laboratuvarının kapılarını açan ve yüksek lisans derslerini veren değerli hocalarım Prof. Dr. Gülçin ABBAN METE, Prof. Dr. Hülya ÇETİN, Doç. Dr. Nazan KESKİN, Dr. Öğr. Üyesi Nazlı ÇİL, Dr. Öğr. Üyesi Murat Serkant ÜNAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Savunma sınavımda jüri görevini üstlenip eşsiz katkılarını sunan Dr. Öğr. Üyesi Fatma Fırat'a, danışmanım Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR'a ve lisans eğitimimde histolojiyi sevdiren Prof. Dr. Hülya ÇETİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmam, deneyleirim ve yüksek lisans öğrenimim sırasında her zaman bilgilerini, tecrübelerini ve yardımlarını esirgemeyen, her türlü zorlukta yardımcı olan Arş. Görevlisi Semih TAN, Hatice Şiyzen ÇOBAN, Embriyolog Kenan ÖZÇELİK, Tahir İGİT, Gül NEŞET, İsmail EBİNÇLİ, Fatma KOCADERE, Veteriner Hekim Mehmet BAŞEĞMEZ, Rukiye OKYAY, Mehmet GÜMÜŞ, Gülseren TEGÜN, Evciler Devlet Hastanesindeki mesai arkadaşlarım ile Pamukkale Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji anabilim dalında çalışan asistan ve öğrenci arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ve yine en büyük şükranlarımı beni bugünlere getiren, yetiştiren maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	III
<b>ABSTRACT</b> .....	IV
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	V
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	VI
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	VIII
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	IX
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER</b> .....	X
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.1 Amaç .....	3
<b>2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI</b> .....	4
2.1. Karaciğer .....	4
2.1.1. Karaciğerin Kan Desteği .....	4
2.1.2. Karaciğer Histolojisi .....	5
2.1.3. Karaciğer Embriyolojisi .....	8
2.2. Asetaminofen .....	9
2.2.1. Asetaminofen Kimyasal Yapısı .....	9
2.2.2. Asetaminofenin Mekanizması .....	9
2.2.3. Asetaminofenin Endikasyonları .....	10
2.2.4. Kullanım Dozu .....	10
2.2.5. Yan Etkileri .....	10
2.2.6. Asetaminofen Metabolizması ve Zehirlenmenin Seyri .....	10
2.2.7. Asetaminofen Zehirlenmesinde Güncel Tedavi .....	12
2.3. Oksidatif Stres .....	13
2.3.1 Serbest Radikaller .....	13
2.3.2. Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları .....	15
2.4. Antioksidanlar .....	16
2.4.1. Antioksidanların Sınıflandırılması .....	16
2.5. Somatostatin .....	19
2.5.1. Oktreotidin Kullanım Alanları .....	21
2.5.2. Oktreotidin Yan Etkileri .....	22
2.6. Hipotez .....	22
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	23
3.1. Doku takibi .....	24

3.2.	Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi.....	25
3.3.	Masson-Trikrom Boyama Yöntemi.....	25
3.4.	Biyokimyasal Değerler .....	26
3.4.1.	Karaciğer Transaminazlarının Seviyelerinin Belirlenmesi.....	26
3.4.2.	Total Oksidan Seviyenin Belirlenmesi.....	27
3.4.3.	Total Antioksidan Seviyenin Belirlenmesi.....	27
3.4.4.	Malondialdehit Seviyesinin Belirlenmesi .....	28
3.5.	İstatistiksel Analiz .....	28
<b>4.</b>	<b>BULGULAR</b> .....	<b>29</b>
4.1.	Histopatolojik Bulgular .....	29
4.1.1.	Kontrol Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular .....	29
4.1.2.	Asetaminofen Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular .....	32
4.1.3.	Tedavi Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular .....	37
4.1.4.	Oktreotid Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular .....	40
4.2.	Biyokimyasal Bulgular.....	42
4.2.1.	Aspartat Transaminaz Sonuçları.....	43
4.2.2.	Alkalin Fosfataz Sonuçları .....	44
4.2.3.	Alanin Transaminaz Sonuçları .....	45
4.2.4.	Total Antioksidan Seviyesi Sonuçları .....	46
4.2.5.	Total Oksidan Seviye Sonuçları .....	47
4.2.6.	Malondialdehit Seviyesi Sonuçları .....	48
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>49</b>
<b>6.</b>	<b>SONUÇ</b> .....	<b>54</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>55</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	.....	<b>58</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Karaciğer klasik lobül .....	6
Şekil 2: Karaciğer portal lobül .....	7
Şekil 3: Karaciğer asinüsü .....	8
Şekil 4: Oksidatif denge .....	13
Şekil 5: Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 200 µm).....	30
Şekil 6: Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu. HE, bar 100 µm).....	30
Şekil 7: Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu. (MTK, bar 100 µm).....	31
Şekil 8: Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu. (MTK, bar 100 µm).....	31
Şekil 9: Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 200 µm).....	32
Şekil 10: Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 100 µm).....	33
Şekil 11: Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 200 µm).....	33
Şekil 12: Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 100 µm).....	34
Şekil 13: Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 100 µm).....	34
Şekil 14: Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. (MTK, bar 100 µm).....	35
Şekil 15: Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. (MTK, bar 100 µm).....	35
Şekil 16: Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 100 µm).....	36
Şekil 17: Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. (MTK, bar 100 µm).....	36
Şekil 18: Tedavi grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 200 µm).....	37
Şekil 19: Tedavi grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 100 µm).....	38
Şekil 20: Tedavi grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 200 µm).....	38
Şekil 21: Tedavi grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 100 µm).....	39
Şekil 22: Tedavi grubuna ait karaciğer dokusu. (MTK, bar 100 µm).....	39
Şekil 23: Oktreotid grubuna ait karaciğer dokusu. (HE, bar 100 µm).....	40
Şekil 24: Oktreotid grubuna ait karaciğer dokusu. (MTK, bar 100 µm).....	41
Şekil 25: Oktreotid grubuna ait karaciğer dokusu. (MTK, bar 100 µm).....	41
Şekil 26: AST sonuçları.....	43
Şekil 27: ALP sonuçları.....	44
Şekil 28: ALT sonuçları .....	45
Şekil 29: TAS sonuçları.....	46
Şekil 30: TOS sonuçları. ....	47
Şekil 31: MDA sonuçları.....	48



**TABLULAR DİZİNİ**

Tablo 1: Metabolizma için ROP kaynakları.....	15
Tablo 2: Antioksidan kaynakları. ....	16
Tablo 3: Gruplara ait histopatolojik bulgular. ....	29
Tablo 4: Biyokimyasal parametrelerin sonuçları.....	42

**KISALTMALAR VE SİMGELER**

<b>ALP:</b>	Alkalen Fosfataz
<b>ALT:</b>	Alanin Transaminaz
<b>AST:</b>	Aspartat Transaminaz
<b>CAT:</b>	Katalaz
<b>COX:</b>	Siklooksijenaz
<b>GH:</b>	Growth Hormon
<b>GR:</b>	Gram
<b>GSH:</b>	Redükte Glutatyon
<b>HE:</b>	Hematoksilen&Eozin Boyası
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:</b>	Hidrojen Peroksit
<b>IGF:</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu
<b>IV:</b>	İntravenöz
<b>IP:</b>	İntraperitoneal
<b>MDA:</b>	Malondialdehit
<b>MG:</b>	Miligram
<b>ML:</b>	Mililitre
<b>MTK:</b>	Masson's Trikrom Boyası
<b>NAC:</b>	N-asetilsistein
<b>NAPQI:</b>	N-acetyl-p-benzoquinonine
<b>NSAİİ:</b>	Non-streoidal Antiinflamatuvar İlaç
<b>ROP:</b>	Reaktif Oksijen Partikülleri
<b>SOD:</b>	Süperoksit Dismutaz
<b>TAS:</b>	Total Antioksidan Seviye
<b>TOS:</b>	Total Oksidan Seviye
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	Tümör Nekroz Faktör Alfa
<b>SSTR:</b>	Somatostatin Reseptörü
<b><math>\mu</math>g:</b>	Mikrogram

## 1. GİRİŞ

Sindirim kanalı vücuda su, elektrolitler, vitaminler ve besinlerin emilimini sağlayan, ağızda başlayıp anüse kadar uzanan musküler bir tüptür. Bu işlev gerçekleşirken alınan besinler hem sindirim kanalının epitel hücrelerinden hem de kanala açılan tükürük bezleri, karaciğer ve pankreas gibi organlardan gelen çeşitli salgılarla karıştırılır (Çiftçi ve Yüce 2013).

Karaciğer, sindirim kanalından gelen karbonhidrat, protein, yağ, hormon ve yabancı kimyasalların metabolize edilmesi, kanın filtrasyonu ve depolanması, safranin oluşumu, vitaminlerin ve demirin depolanması, pıhtılaşma faktörlerinin yapımı gibi görevleri üstlenen yardımcı sindirim organıdır (Guggenheimer ve Moore 2011).

İlaçları ve diğer maddeleri detoksifiye ve itrah etmeye yarayan enzimlerin çoğu karaciğerde bulunur. Bu enzimler biyotransformasyon adı verilen ve bazı toksinlerin modifiye edilerek suda çözünür halde idrarda veya yağda çözünür halde safrada parçalanmasına imkan tanıyan süreçlerden sorumludur (Guggenheimer ve Moore 2011).

Asetaminofen sık olarak kullanılan ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip bir ilaçtır. Reçetesiz elde edilebilmesi ve ucuz olması nedeniyle kullanımı yaygındır. Terapötik dozlarda kullanımı güvenli olup, yüksek dozlarda ölüme kadar giden prognoza sahiptir (Guggenheimer ve Moore 2011).

Yetişkinlerin günlük alabilecekleri maksimum Asetaminofen dozu 4 gr'dır. Yetişkinlerin teröpatik dozu ise 500-1000 mg olup 4-6 saat arayla perioral olarak verilebilir. Yapılan çalışmalarda tek seferde; 150 mg/kg ve üzerinde alındığında toksik etki oluşturduğu, 300 mg ve üzerinde alındığında ise ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (Lauterburg vd 1983, Ranganathan vd 2006, Erfidan 2016).

Asetaminofenin yüksek dozu karaciğer ve böbrek hasarına neden olmaktadır. İlacın yüksek dozda kullanımına bağlı gerçekleşen yan etkilerin çoğunluğunu asetaminofen toksisitesi oluşturmaktadır. Birçok Avrupa ülkesinde yanlış dozda ilaç kullanımına bağlı toksititede ilk sırada asetaminofen kullanımı olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de ise acil kliniklerine başvuran hastaların % 59,6'sının ilaç zehirlenmesine bağlı olduğu ve bunların % 43'ü ise kullandıkları ağrı kesicilerden dolayı başvurdukları belirtilmiştir (Erfidan 2016).

Asetaminofenin çok büyük miktarı karaciğerde metabolize edilir ve terapötik dozlarda alındığında glukuronik asit ve sülfat konjugatlarıyla böbreklerden atılımı gerçekleşmektedir. Asetaminofenin aşırı dozda kullanımı NAPQI birikimine sebep olur. Yüksek seviyede asetaminofen alındığında oluşan NAPQI birikimi ise karaciğer hasarına, NAPQI detoksifiye etmek için gerekli olan GSH depolarının azalmasına,

antioksidan savunma mekanizmasının baskılanmasına neden olur. Böylelikle NAPQI vücuttan uzaklaştırılmaz ve birikimine bağlı hepatik toksisite oluşmaktadır (Yapar vd 2007).

Somatostatin, pankreasın Langerhans adacıklarının D-hücrelerinden ve hipotalamustan salınan 14 aminoasitli bir peptid hormondur; hipotalamustan büyüme hormonu salınmasını inhibe eden faktör olarak da bilinir. Pankreas B hücrelerinden insülin salgılatan her uyarı D hücrelerinden somatostatin salgılatır. Normalde plazma düzeyi 180 pg/ml'den azdır. Gastrin, sekretin, vazoaktif intestinal peptid (VIP), bombesin, nörotensin ve kan yoğunluğunun artışı somatostatin salınmasını uyarıcı; glikoz, insülin ve glukagon ise salınmayı azaltıcı etkenlerdir (Yıldırım 2000, Gündoğdu 2019).

Oktreotid, sentetik bir somatostatin analogudur, oktapeptid yapısındadır. Doğal hormona göre etki süresi daha uzun ve potansiyel etkisi daha yüksektir. Etki süresi 8 saate kadar uzar. Oktreotid, intravenöz ve subkutan olarak uygulanır. Karaciğerden atılır (Yıldırım 2000).

Somatostatin ile oktreotidin büyüme hormonu salınımına eşit düzeyde etki ettiği tespit edilmiştir. Hormon, parakrin madde veya nörotransmitter gibi davranan oktreotid, beyin ve gastrointestinal sistemde de değişik fizyolojik fonksiyonlar üzerine etki ederek inhibitör etki gösterir. Oktreotid, birçok büyüme faktörlerinin ve ara maddenin salınımını da inhibe etmektedir. Oktreotid farmakolojik etkilerini çeşitli hormonları (GH, TSH, insülin, glukagon), ekzokrin salgıları (gastrik asit, pankreatik enzim) ve bunların bağırsaktan geri emilimini inhibe ederek gösterir (Yıldırım 2000, Gündoğdu 2019).

Oktreotidin bu antagonist etkisinden yararlanılarak; başta GH sentezinin fazla olduğu akromegali hastalarında gerek aşırı büyümenin gerekse dokulardaki yaygın fibroblast göçü ile oluşan kontraktürlerin engellenmesi için, yoğun IGF reseptörü ihtiva etmeleri nedeniyle gastrointestinal nöroendokrin tümörlerde, gastrointestinal operasyonlar sonrası oluşan şiddetli bulantı, kusma ve diyarede kullanılmaktadır (Yıldırım 2000, Gündoğdu 2019).

Karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarını önlemek amacıyla yapılan bir çalışmada oktreotid, iskemi-reperfüzyon hasarından 24 saat ve 2 saat önce 25 µg/kg olarak uygulanmış ve iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulmuştur. Oktreotid grubunun sadece hasar grubuna göre hem biyokimyasal hem de histopatolojik olarak anlamlı miktarda daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar bu etkiyi, hem kendi çalışmalarına hem de daha önceki çalışmalara dayanarak oktreotidin anti-inflamatuar özelliğinden dolayı kaynaklandığını belirtmişlerdir (Şen ve Özen 2008).

Somatostatin analoglarından biri olan SMS 201-1995'in (oktreotid) hepatik hemodinamik üzerindeki etkileri incelenmiştir. SMS 201-995 önemli miktarda arter kan basıncı ya da nabız değiştirmeden portal basınçta, portal ven akışında ve karaciğer kan akışında hızlı ve kalıcı bir azalmaya sebep olmuştur. Portal basıncındaki, portal venöz akıştaki ve karaciğer kanındaki azalmaya splenik vasküler direncindeki artış eşlik etmiştir. Portal venöz direnci ise etkilememiştir. Subkutan uygulamadan sonra uzun süreli etkisi SMS 201-995'in sirozlu hastalarda portal hipertansiyonun uzun vadeli yönetiminde faydalı olabileceğini düşündürmektedir (Jenkins vd 1985).

İnsan karaciğerindeki somatostatin reseptörlerinin varlığını değerlendirmek ve ileri hepatoselüler karsinomu somatostatin analogu oktreotid ile tedavi etmek amacıyla yapılan çalışmada oktreotid ile tedavi edilen hastalarda sağ kalımı önemli ölçüde arttırdığı keşfedilmiştir (Kouroumalis vd 1998).

Hepatektomi yapılan sıçanlara oktreotid ile müdahale etmek erken dönem karaciğer fonksiyonlarını, histolojisini ve operasyon sonrası sağ kalımı belirgin şekilde iyileştirdiği gözlenmiştir (Kim vd 2018).

İmmobilizasyon stresli sıçanlara uygulanan oktreotid tedavisinin antioksidan aktiviteyi arttırdığı, fibrotik ve inflamatuvar değişikliklere karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ve immobilizasyon kaynaklı karaciğer hasarını iyileştirdiği gözlenmiştir (Aziz vd 2018).

## 1.1 Amaç

Biz de bu çalışmada, asetaminofenin toksik dozlarda alımında, akut dönemde oktreotid kullanımının karaciğer hasarına hem koruyucu hem de tedavi edici olarak etki edeceğini düşündük. Yüksek dozda asetaminofen alımında oktreotid uygulayarak portal venden gelen akımı oktreotid sayesinde azaltarak karaciğerin toksik dozda asetaminofene daha az maruz kalacağını ve buna bağlı olarak karaciğer hasarının daha az olacağını düşündük. Ayrıca oktreotidin immobilizasyon stresıyla oluşturulmuş karaciğer hasarında antioksidan seviyeleri arttırarak ve inflamatuvar değişikliklere karşı koruyarak hasarı düzelttiği başka çalışmada gösterilmiş. Oktreotidin sağladığı bu iki etki asetaminofen zehirlenmelerinin erken dönemlerinde daha etkili bir tedavi olabileceğini düşündü. Bu amaçla çalışmamızı gerçekleştirdik.

## 2. KURAMSAL BİLGİLER VE LİTERATÜR TARAMASI

### 2.1. Karaciğer

Karaciğer yaklaşık 1500 gr ağırlığında olan, vücut ağırlığının % 2.5'ini oluşturan en büyük iç organdır. Abdominal kavitenin üst sağ ve üst sol kadranında bulunur ve kostalar tarafından dış etkenlerden korunur. Glisson kapsülü denilen fibröz bir bağ dokusu yapısındaki kapsül ile sarılmıştır. Karaciğerin diğer organlara ya da diyaframa temas ettiği yerler dışında visseral periton ile çevrilmiştir (Mescher 2019).

Karaciğer, vücudun işleyişinin sürdürülmesinde önemli olan albüminler, lipoproteinler, glikoproteinler, protrombin ve fibrinojen gibi plazma proteinlerini üretir (Ross ve Pawlina 2014).

Karaciğer A vitamininin alımında, depolanmasında ve kandaki düzeyinin idame ettirilmesinde görevlidir. Kandaki A vitamini düzeyi azaldığında hepatik stellat hücrelerindeki depolardan retinol formuna çevrilerek dolaşıma aktarır. Dişlerin ve iskelet sisteminin gelişimi için gerekli olan D vitamini formlarının düzenlenmesinde de karaciğer önemli rol oynar. Vitamin K'yı pıhtılaşma faktörlerinin sentezlenmesinde kullanması kanamaların kontrolünde önemli bir rol üstlendiğini gösterir (Paldır 2017).

Karaciğer vücuda giren ilaçların ve toksinlerin indirgenmesinde görevlidir. Birçok ilaç ve toksinin hidrofilik olmamasından dolayı böbrekler tarafından etkili bir şekilde temizlenemez. Karaciğer bu maddeleri oksidasyon ve konjugasyon denilen 2 fazda daha çözünebilir formlara dönüştürerek böbreklerden atılımını kolaylaştırır (Ross ve Pawlina 2014).

Karaciğerin safra üretimi gibi ekzokrin fonksiyonunun yanında Vitamin D'yi ve tiroksini aktif forma dönüştürme ile insülin ve glukagonun indirgenmesi karaciğerin endokrin fonksiyonlarına örnektir (Ross ve Pawlina 2014).

#### 2.1.1. Karaciğerin Kan Desteği

Karaciğer kan desteği diğer organlardan biraz farklı ve eşsizdir. Karaciğer dolaşımının yaklaşık % 75'i oksijenden fakir kanı taşıyan hepatik portal ven tarafından sağlanır. Karaciğere hepatik portal ven yoluyla taşınan oksijenden fakir kan sindirim kanalı, dalak ve pankreas gibi organlardan gelir. Sindirim kanalından gelen besinler ve toksik maddeler, dalaktan gelen parçalanma ürünleri ile pankreasın endokrin salgıları portal veni kullanarak karaciğere gelir. Karaciğer sindirim sisteminden gelen toksik ürünlerle karşılaşan ilk organdır (Ross ve Pawlina 2014).

Karaciğeri besleyen hepatik arter trunkus ölyakusun bir dalıdır. Bu arter karaciğerin %25'lik kanlanmasını sağlar. Portal venden ve hepatik arterden gelen kan hepatositlere varmadan önce karışır. Yani karaciğer tam oksijenli kanı hiçbir zaman alamaz. Kan karaciğerden hepatik venlerle uzaklaştırılır ve hepatik venler vena kava inferiyora dökülür (Mescher 2019).

### 2.1.2. Karaciğer Histolojisi

Karaciğerde portal ven damarlarıyla hepatik arter dallarının birleşerek karıştığı yere sinüzoidler denir. Bu sinüzoidler karaciğer hepatositleriyle yakın temas halindedir. Portal venden gelen besin, ilaç, hormonlar, atık maddeler içeren kan ile arterden gelen oksijenden zengin temiz kan sinüzoidlerin içinde karışır, ardından etraftaki hepatositlere geçer. Esasen sinüzoid, hepatosit plaklarının arasındaki vasküler kanallardır. Sinüzoidden geçen kan santral ven geçerek karaciğeri terkeder (Ross ve Pawlina 2014).

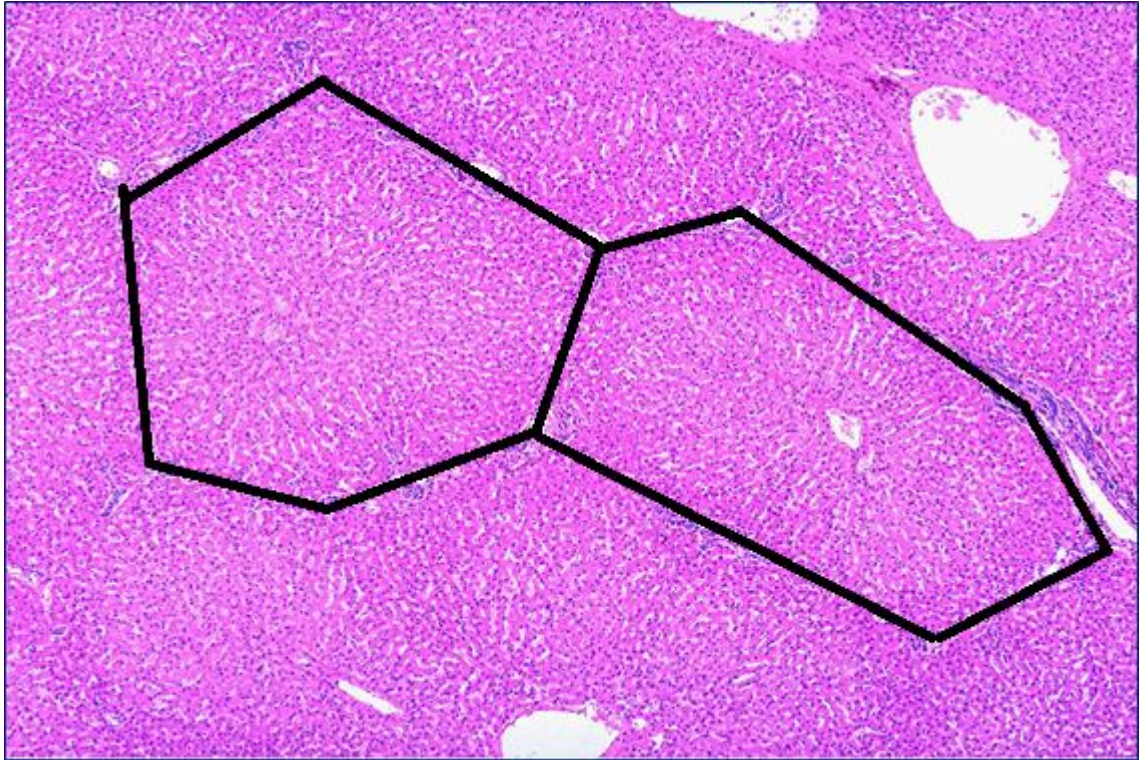
Karaciğer sinüzoidlerini besleyen hepatik arter ve portal ven dalları ile karaciğeri drene eden duktus hepaticus kommunise açılan safra kanal sisteminin oluşturduğu üçlü yapıya portal triad denir. Portal triad elemanlarından portal ven ve arter dalları aynı yönde kan taşırken (sinüzoidlerde karışacak) safra kanal sisteminin drene edici kanalları tam tersi yönde safra taşır (Ross ve Pawlina 2014).

Karaciğer dışta visseral periton ve bunun altında sıkı bağ dokusundan yapılmış, bol kolajen lif ve az elastik lif içeren Glisson kapsülü denilen fibröz bir kapsülle örtölüdür. Bu kapsülden ayrılan bağ dokusu septumları karaciğerin hilusunu oluşturan porta hepatisten karaciğer içine girerek içerisindeki damar ve sinirlerle beraber ilerler ve organı loblara ve lobüllere ayırırlar (Paldır 2017).

Karaciğerin yapısı fonksiyonel mekanizma olarak üç yolla gösterilir. Bunlar klasik lobül, portal lobül ve karaciğer asinüsüdür. Anlatımlarda genellikle klasik lobül karaciğer parankimini anlatmakta kullanılır. Diğerlerine göre kolay görüntülenebilir. Domuz gibi bazı hayvanlarda portal alanlar kalın bağ dokusu tarafından sarıldığı için kolaylıkla tanınabilir. Ancak insanda böyle bir şey söz konusu değildir. Lobüller 2,0 x 0,7 mm ölçülerindedir (Ross ve Pawlina 2014).

Lobüllerin ortasında sinüzoidlerden boşalan kanı toplayan santral ven vardır. Altıgen şeklindeki lobüllerin etrafında her köşede portal triadlar vardır. Sinüzoidlere kan portal triadlardaki arter ve ven damarlarından gelen kan ile dolar. Altıgenin köşelerinde portal triad elemanlarını saran gevşek stromal bağ dokusu ile karakterize portal kanallar vardır. Portal kanallar lobüllerin en dışındaki hepatositler ile sınırlandırılmıştır. Portal

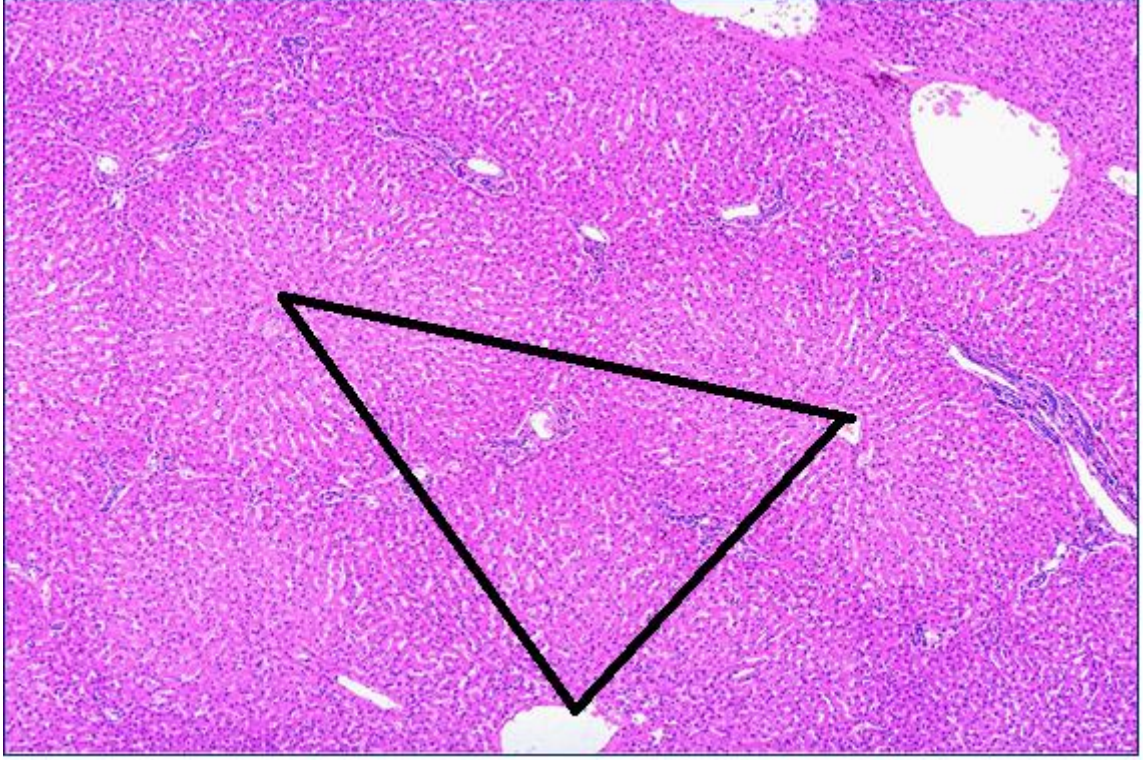
kanal ile hepatositlerin arasındaki boşluğa periportal aralık ya da Mall aralığı denir. Bu aralık karaciğerde lenfin kaynaklandığı yerdir (Ross ve Pawlina 2014).



**Şekil 1:** Karaciğer klasik lobül (Erişme tarihi, 20.4.2020  
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/ja/thumb/c/ca/Kanzou.jpg/480px-Kanzou.jpg>)

Karaciğerin parankimini anlatırken kullanılan diğer bir yöntem ise karaciğerin ekzokrin fonksiyon görevini öne çıkaran portal lobül kavramıdır. Bu tanımlamada portal lobülün merkezinde portal triadın elemanı interlobuler safra kanalı oluşturur. Portal lobüle en yakın üç santral ven ise kenarlarında yer alır. Bu üç santral ven arasında hayali çizgi çekilir. Bu üçgen alan safranın üretildiği ve merkezdeki safra kanalına drene olan safranın üretildiği karaciğer parankimasını tanımlar. Bu yöntem diğer ekzokrin bezlerdeki gibi periferden üretilen salgı maddesinin merkezdeki toplayıcı kanala döküldüğünü göstermek amacıyla tanımlanmıştır (Ross ve Pawlina 2014).





**Şekil 2:** Karaciğer portal lobül. (Erişme tarihi, 20.4.2020

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/ja/thumb/c/ca/Kanzou.jpg/480px-Kanzou.jpg>)

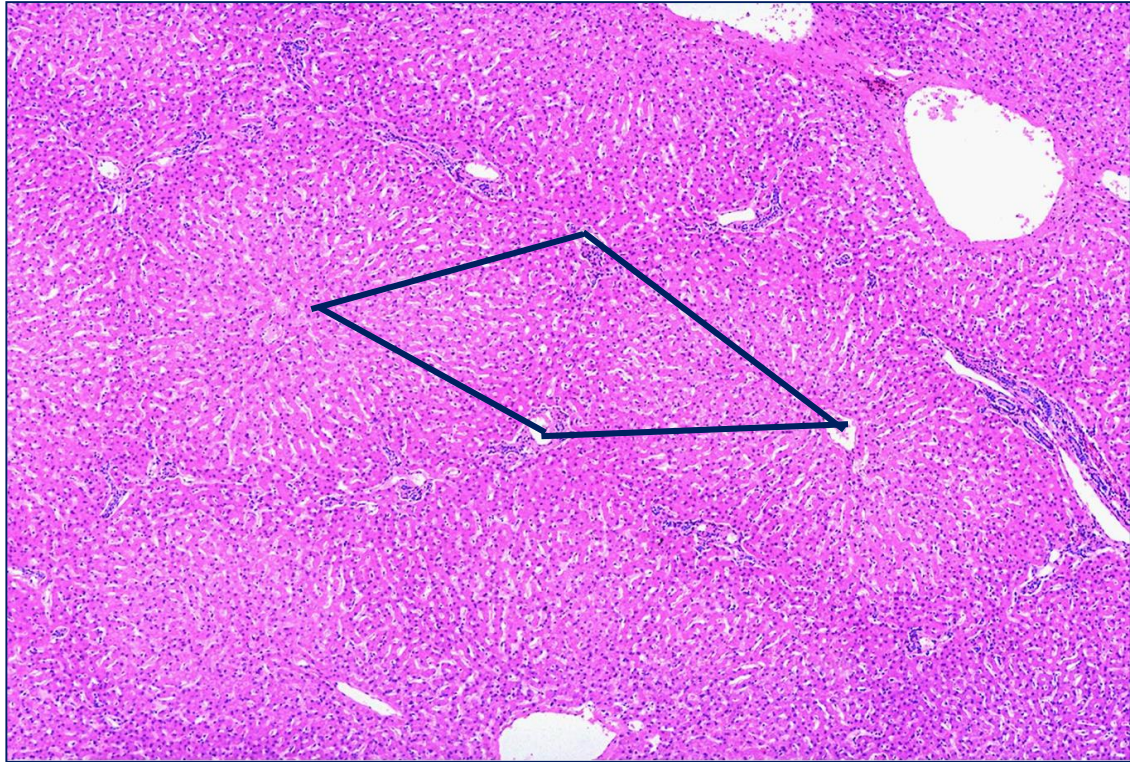
Yukarıda bahsedilen iki yöntem karaciğer perfüzyonu, metabolik aktivite ve karaciğer patolojisini açıklamada yetersiz kalır. Bu sebeple oksijen perfüzyonu ya da patolojileri belirlemede daha fonksiyonel olan karaciğer asinüsü tanımlanmıştır. Bu tanımlamada karşılıklı iki portal triad ve iki santral ven temel alınır. Bu dört yapı arasında hayali bir çizgi çizilir ve dörtgen bir alan ortaya çıkar. Bu yapısal alan kanlanma miktarına göre üç zona ayrılır.

Zon 1- Portal triad alanlarına en yakın bölgedir. Kan akışı asinüsün periferinden merkezine doğru olduğu için oksijenden zengin kan bu zonda en fazladır. Bu zondaki hücreler lobüldeki en aktif hücrelerdir. Glikojen en çok bu hücrelerde depolanır ve açlık halinde glikozu kana ilk olarak bu hücreler gönderir. Kandan gelen toksik maddelerle de ilk bu hücreler karşılaşır.

Zon 2- Bu zondaki hücreler zon 1'deki hücelere göre daha az oksijenlenirler ve onlara göre daha az aktiftirler.

Zon 3- Santral vene en yakın hücre toplulukları burada yer alır. Daha periferdeki zon 1 ve zon 2 hücrelerine göre daha az aktiftirler. Bu hücrelerin organelleri daha az gelişmiştir. Karaciğerdeki patolojik ve fizyolojik yağ birikimi buralardaki hücrelerde daha

çoktur. Zon 3'deki hücreler karaciğer nekrozunu ilk gösteren hücrelerdir (Ross ve Pawlina 2014).



**Şekil 3:** Karaciğer asinüsü. (Erişme tarihi, 20.4.2020  
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/ja/thumb/c/ca/Kanzou.jpg/480px-Kanzou.jpg>)

### 2.1.3. Karaciğer Embriyolojisi

Karaciğer gelişimi, safra kesesi ve safra kanallarının gelişimi ön bağırsağın (foregut) kaudal parçasında ortaya çıkan hepatik divertikülün görülmesiyle başlar. İnsanlarda hepatik divertikülün oluşumu ovulasyondan sonraki 22.-24. günlere denk gelir. Hepatik divertikülün büyük olan kraniyal parçasına primordiyum hepatikum denir. Kaudal kısmı ise karaciğerin dışındaki safra kanallarını oluşturacaktır. Bu kanalın ventralinden safra kesesini oluşturacak tomurcuk meydana gelir (Eşrefoğlu vd 2017).

Hepatik divertiküldeki endoderm kökenli hücreler karaciğerin parankimasını oluşturur. Ayrıca karaciğer içi safra kanallarının epiteli de endoderm kökenlidir. Karaciğerin bağ dokusu ve Kupffer hücreleri mezenşimal kökenlidir (Eşrefoğlu vd 2017).

Gebeliğin beşinci haftasında sinüzoidlere benzer yapılar görülür. Sekizinci haftaya gelindiğinde sinüzoidler belirgindir. Karaciğer çok hızlı büyüyen bir organdır. Dokuzuncu haftada fetüsün toplam ağırlığının neredeyse %10'unu kaplar. Karaciğerin bu denli hızlı büyümesi ve büyük bir organ olması gebelik sürecince kan hücrelerinin



yapımını üstlenmesiyle ilgilidir. Gebeliğin son iki ayına kadar kan hücrelerinin yapımı devam eder. Bu fonksiyonu doğuma kadar giderek azalır. Fetal karaciğerde safra üretimi on ikinci haftada başlar. Doğumdan sonra bir yaşına kadar karaciğerin gelişimi devam eder. Fonksiyon bakımından bir yetişkinin karaciğeriyle eş değer olması doğum sonrası bir yaşından itibaren (Eşrefoğlu vd 2017).

## 2.2. Asetaminofen

1878 yılında Morse tarafından sentezlenen, parasetamol olarak da bilinen asetaminofen klinik kullanıma 1893 yılında girmiştir. Hem ağrı kesici hem de ateş düşürücü özelliği olan asetaminofen 20. yüzyılın ortalarında çeşitli ticari isimlerle piyasada satılmaya başlanmıştır (Orhan 2011).

Asetaminofen şu an dünyada en çok kullanılan ağrı kesici ve ateş düşürücü ilaçtır. 2005 yılı itibariyle Türkiye’de kullanılan 300’den fazla ilacın içinde bulunmaktadır. Reçeteli ve reçetesiz satılabilen asetaminofen, ucuz olmasından dolayı da en sık zehirlenme sebebidir. Hepatik nekroza sebep olabileceği ilk kez 1966 yılında İskoçya’da bir vakada anlaşılmıştır. Asetaminofene bağlı karaciğer toksisitesinden ölüm oranı yaklaşık % 0,1 düzeyindedir. Karaciğer toksisitesini arttıran risk faktörleri alkol ve altta yatan karaciğer hastalığıdır. Amerika ve Avrupa’da karaciğer yetmezliği vakalarının % 42’si asetaminofene bağlıdır (Emet ve Yayla 2016).

### 2.2.1. Asetaminofen Kimyasal Yapısı

Kimyasal formülü  $C_8H_9NO_2$  olan asetaminofenin molekül ağırlığı 151,17 gr/mol’dür. Erime noktası 169 °C dir. Yoğunluğu ise 1,263 gr/cm<sup>3</sup> tür. Enteral kullanım için uygun olan formunun pH’ı 6’dır. Sudaki çözünürlüğü 1.4 gr/100 ml’dir (20°C) (Paldır 2017).

### 2.2.2. Asetaminofenin Mekanizması

Asetaminofen ateş düşürücü ve ağrı kesici özellikleriyle non-steroid anti-inflamatuar ilaçlara benzer. Ancak NSAİİ’ler gibi anti-inflamatuar etkileri güçlü değildir. Ayrıca NSAİİ’ler gibi antitrombotik ve mide mukozasına ve mukusuna zarar verici etkileri yoktur. Ağrı kesici ve ateş düşürücü etkilerini merkezi sinir sistemindeki COX-3 enzimi inhibisyonu buna bağlı olarak prostaglandin sentezinin inhibisyonu üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Ateş düşürücü ve ağrı kesici etkisinin hipotalamus ve omurilik arka boynuzunda prostaglandin sentezini ve salınmasını inhibe ederek gösterdiği ileri sürülmüştür. Prostaglandin sistem dışındaki beyin sistemlerinin de ağrı

kesici etkisini göstermesinde rol alır. COX-1 ve COX-2 inhibisyonu çok azdır ve bu yüzden anti-inflamatuar özellikleri çok düşüktür (Yayla 2014).

### **2.2.3. Asetaminofenin Endikasyonları**

Kas ağrıları, sırt ağrısı, soğuk algınlığı, diş ağrısı, baş ağrısı, artrit ve menstrual ağrılarda kullanılmaktadır. Kliniklerde ve evde kullanımda özellikle çocuk hastalarda en çok kullanılan ateş düşürücü ilaçtır. Aspirinin ateş düşürücü ve ağrı kesici olarak kullanımından uzaklaştıktan sonra aspirine alternatif olarak tercih edilmektedir. Aspirin gibi antitrombotik etkisi yoktur (Yayla 2014).

### **2.2.4. Kullanım Dozu**

Asetaminofenin çok kullanılmasının sebeplerinden biri de değişik formlarda bulunmasıdır. Günlük ve klinik kullanım için tablet, sıvı süspansiyon, supposituvar ve enteral kullanımı için flakon formları vardır. Yetişkinlerde 300-500 mg x 4 defa kullanılmalıdır. Günlük kullanım 4 gramı geçmemelidir. Çocuklarda maksimum doz kilogram başına 10-15 mg'dır. Yetişkinlerde bir seferde alınan 10 gr üzeri veya 150 mg/kg dozu toksiktir. Yine 4 gr/gün seviyesinde sürekli kullanım toksik etkiye neden olabilir. Çocuklarda kg başına 200 mg üstü dozlar toksik etkiye neden olabilir (Deniz 2016).

### **2.2.5. Yan Etkileri**

Nadir olarak ciltte kızarıklık, döküntü, dudaklarda şişme, nefes darlığı gibi alerjik şikayetlere neden olabilir. Hipoglisemi ve renal yetmezlik gibi problemler görülebilir. Alkol bağımlıları ve karaciğerle ilgili hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Methemoglobinemi ve hemolitik anemiye neden olabilir. Toksik dozlarda alımında bulantı, kusma, nörolojik değişiklikler, baş dönmesi gibi durumlar görülebilir. Toksik alımlarda karaciğer hasarı ve buna bağlı olarak ölümler gerçekleşebilir. Asetaminofene bağlı karaciğer hasarı oldukça tehlikeli bir durumdur (Paldır 2017).

### **2.2.6. Asetaminofen Metabolizması ve Zehirlenmenin Seyri**

Asetaminofen glukuronidasyon ve sülfasyon yoluyla metabolize edilir. Metabolize edildikten sonra bu PAR-sülfat ve PAR-glukuronit gibi konjugatlar daha fazla suda çözünebilir. Karaciğerden ve kandan idrara geçerek ve çok az da safra yoluyla vücuttan atılır. Alınan parasetamolün %30-55 kadarı sülfasyon ve glukuronidasyon ile atılırken kalan diğer kısım ise farklı bir yolla atılır. Hepatik sitokrom P450 (CYP2E1-1A2-3A4; en önemlisi 2E1'dir) adı verilen bu sistem N-asetil-p-benzokininimin'e (NAPQI)

dönüştürülür. Daha sonra Glutasyon'a (GSH) bağlanarak detoksifiye olur. Normalde NAPQI çok toksik ve reaktif bileşiktir. Terapötik dozlarda asetaminofen alındığında karaciğerdeki glutasyon (GSH) depoları ile toksik olmayan metabolitlere (sistein veya merkaptürik asit) dönüştürülür. Ancak çeşitli sebeplerle (kronik alkolizm, kötü beslenme, intihar amaçlı aşırı kullanım, diğer hastalıklar) GSH depoları yetersiz kalır ve buna bağlı olarak NAPQI toksik olmayan metabolitlere dönüştürülemez. Bunun sonucu olarak karaciğer hasarı kaçınılmazdır (Oyman 2014, Deniz 2016).

Fenobarbital gibi ilaçlar P450 yolağını uyarırken simetidin bu yolağı inhibe eder. Yani parasetamol toksisitesinde bu tarz ilaçlar toksisitenin seviyesinde belirleyicidir. Eğer GSH depoları tükenmezse ölümcül karaciğer hasarı gerçekleşmez.

Karaciğer hasarını oluşturan sebepleri basitçe sıralayacak olursak;

1. Parasetamol içeren ilaçları kazara, intihar amaçlı ya da bilinçsizce kullanım gibi sebeplerle aşırı kullanımı
2. Aşırı sitokrom p450 aktivitesi (Fenobarbital)
3. Karaciğer glukuronidasyon veya sülfatlama kapasitesinde düşme
4. Glutasyon depolarının yetersiz kalması veya tükenmesi (Emet ve Yayla 2016).

Karaciğer hasarı gerçekleştiğinde hastalar genellikle bulantı ve kusma haricinde iyi hissederler. Bu tarz şikayetler klinisyenler tarafından göz ardı edilebilir. Bu tarz durumlarda klinisyenin hastanın son günlerde kullandığı ilaç, alkol ve karaciğeri etkileyen siroz gibi hastalık öyküsünü sorgulaması hayat kurtarıcı öneme sahiptir.

Asetaminofen zehirlenmesinin klinik seyri 4 adımda gerçekleşir;

**Faz 1 (30 dk-24 saat):** Bulantı, kusma, terleme, solukluk, letarji, yorgunluk ile karakterizedir. Laboratuvar tipik olarak normaldir.

**Faz 2 (24-72 saat):** Hastanın faz 1 semptomları genel olarak kaybolur. Klinik olarak iyileşmiş gibi görünür. Karaciğer aminotransferaz enzimleri yükselmeye başlar. Bu yükselme vakaların %50'sinde ilk 24 saatte iken %100'ünde ilk 36 saate gerçekleşir. Faz 2'de sağ üst kadranda ağrı ve hepatomegali görülür.

**Faz 3 (72-96 saat):** Sarılık, pıhtılaşma bozukluğu, hepatik ensefalopati görülür. Çoklu organ yetmezliğine bağlı ölüm görülebilir.

**Faz 4 (4 gün-2 hafta):** Evre 3'ü atlatabilenler tam olarak iyileşir. Asetaminofen zehirlenmesinde iyileşenlerde kronik hepatik disfonksiyon oluşmaz (Emet ve Yayla 2016, Deniz 2016).

### 2.2.7. Asetaminofen Zehirlenmesinde Güncel Tedavi

Asetaminofen zehirlenmesinde ilk 2 saat içinde mide yıkaması yapılır ve aktif kömür kilogram başına 1 gram olarak 4 saat içinde verilir. 4 saat geçtikten sonra uygulanan aktif kömürün faydası yoktur. N-asetil sistein (NAC) bir glutatyon prekürsörüdür. İlk defa 1970'li yıllarda antidot olarak uygulanmaya başlanmıştır. Toksik dozlarda asetaminofen alımlarında NAC kullanımı akut karaciğer yetmezliğinin oluşmasını yavaşlatır. Karaciğer yetmezliği geliştiğinde transplantasyon tek çaredir (Emet ve Yayla 2016).

Asetaminofenin toksik dozda alımında ilk 12 saatte hastaneye başvuran hastalarda 20 saatlik intravenöz tedavi protokolü vardır. Bu protokole göre:

1. 150 mg/kg NAC 200 cc %5 dekstroz içinde 15 dakikada gidecek şekilde verilir.
2. 50 mg/kg NAC 500 cc %5 dekstroz içinde 4 saatte gidecek şekilde verilir.
3. 100 mg/kg NAC 1000 cc %5 dekstroz içinde 16 saatte gidecek şekilde verilir.

Protokole göre 20 saat içinde toplam 300 mg/kg NAC verilir.

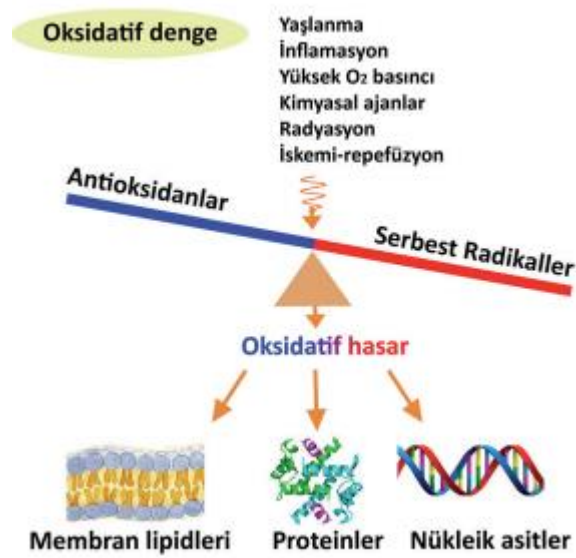
Asetaminofen alımından sonra 18 saatten fazla süre geçmişse 72 saatlik oral tedavi uygulanır. Oral tedavi protokolüne göre:

1. 140 mg/kg NAC, oral ya da nazogastrik sonda aracılığıyla yükleme dozu olarak verilir.
2. Yükleme dozundan sonra oral olarak her dört saatte bir 70 mg/kg dozunda 17 kez verilir. Yükleme dozu dahil toplam verilen doz 1330 mg/kg NAC 72 saatte verilir.

NAC kullanımına bağlı olarak yan etkiler, bulantı, kusma, konstipasyon, ishal, ateş, baş ağrısı, hipotansiyon ve anafilaksidir. Asetaminofen zehirlenmesine bağlı akut karaciğer yetmezliğinde tranplantasyon yapılmazsa mortalite % 36 iken karaciğer transplantasyonu yapıldığında taburculuk oranı % 73'tür (Emet ve Yayla 2016).

### 2.3. Oksidatif Stres

Serbest radikaller organizmada gerçekleşen metabolik süreçlerin doğal sonucudurlar. Bu radikaller antioksidan mekanizma sayesinde ortadan kaldırılırlar. Normal bir metobolizmada bu ikisi arasında oksidatif denge denilen mekanizma işler. Bu sayede serbest radikaller hücre ve dokuları zarara uğratamaz. Ancak bu denge serbest radikallerin aşırı üretimi ve antioksidan savunma sisteminin yetersiz kaldığı durumlara bağlı olarak bozulması sonucunda hücresel hasar başlar. Bu olaya oksidatif stres denir. Oksidatif stresin oluşmasıyla protein, karbonhidrat, lipit, DNA ve enzimler zarar görür (Özcan vd 2015).



**Şekil 4:** Oksidatif denge (Özcan vd 2015).

#### 2.3.1 Serbest Radikaller

Kimyasal bileşikler iki ya da daha fazla elementin aralarında kimyasal bağ oluşturarak meydana gelirler. Oluşan kimyasal bileşiklerin bağları elektronlarla sarılmıştır. Elektronlar oluşan kimyasal bileşiğe kararlılık sağlar. Kararlı bileşiklerin elektronları çiftleşmiş haldedir. Molekülde bulunan elektronlar çiftleşmemiş ise molekül daha kararsız ve reaktiftir. Bir ya da daha fazla elektronu çiftleşmemiş element ve bileşiklere serbest radikaller denir. Bu eşleşmemiş elektronlar yüksek enerjilidir ve farklı moleküllerin elektronlarını çalma eğilimine girerek bu moleküllerin fonksiyonunu bozar. Bu olayın metabolizmada hem fizyolojik hem de patolojik etkileri vardır. Enerji üretimi ya da bir nötrofilin bir bakteriyi serbest radikaller ile etkisiz hale getirmesini radikallerin fizyolojik görevlerine örnek verilebilir. Ancak herhangi bir radikal bir zincir reaksiyonunu

kırıp metabolik yapının yapısını bozarsa burada patolojik etki söz konusudur ve hücrel hasar meydana gelir (Özcan vd 2015).

Metabolizmada çeşitli endojen ve eksojen kaynaklardan dolayı sürekli serbest radikal yapımı vardır. Serbest radikaller üç yolla oluşur.

1. Kovalent bağların homolitik kırılması: Kovalent bağ koparak bağ yapısındaki iki elektron farklı atomlar üzerinde kalır.



2. Radikal özellikte olmayan molekülün elektron kaybetmesi veya heterolitik bölünmesiyle dış orbitalde eşlenmemiş elektron bulunması o molekülün radikal olmasına yol açar.



3. Radikal özellikte olmayan normal bir moleküle tek bir elektron eklenerek son yörüngesinde eşlenmemiş elektronun bulunması molekülün radikal özellik göstermesine neden olur.



Reaktif oksijen türleri tanımı bu moleküllerin tamamını açıklamada yetersiz kalır. Esasında bu moleküller reaktif oksijen partikülleri olarak adlandırıldığında en doğru tanıma ulaşılır. Örneğin hidrojen peroksitin yapısında çiftlenmemiş elektron bulunmaz ancak hücre membranlarından kolayca geçebilir ve hücreler üzerinde etki edebilir. Yani hidrojen peroksit aslında radikal değildir. Çünkü radikal terimi yörüngesinde eşleşmemiş elektron bulunduran moleküller için kullanılır. Bu moleküllerin daha kolay anlaşılabilmesi için aşağıdaki sınıflandırılmaya bakılmalıdır.

#### 1. Radikaller:

Süperoksit radikali ( $O_2^-$ )

Hidroksil radikali ( $OH^-$ )

Alkoksil radikali ( $LO^-$ )

Peroksil radikali ( $LOO^-$ )



## 2. Radikal olmayanlar:

Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )

Lipid hidroperoksit (LOOH)

Hipoklorik asit (HOCl)

## 3. Singlet oksijen

Üçüncü maddedeki singlet oksijen yapısında iki tane eşleşmemiş elektron bulundurur ve normal oksijene göre çok daha hızlı moleküldür. Singlet oksijen hücre membranındaki yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna neden olur (Özcan vd 2015).

### 2.3.2. Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları

Metabolizma için çok çeşitli ROP kaynakları mevcuttur. Bu kaynakların bazıları metabolizmanın canlılığının bir sonucu olarak endojen bazıları ise metabolizmanın dış etkenlere maruziyetinin sonucu olarak eksojen kaynaklıdır. Metabolizmayı strese uğratabilecek kaynaklar aşağıda tabloda verilmiştir (Aslankoç vd 2019).

**Tablo 1:** Metabolizma için ROP kaynakları.

Normal Biyolojik İşlemler	Oksidatif Strese Neden Olabilecek Endojen ve Eksojen Etmenler
1- Oksijenli solunum	1- İskemi, hemoraji, travma, radyoaktivite, intoksikasyon
2- Katabolik ve anabolik işlemler	2- Ksenobiotik maddelerin etkisi
3- Yaşlanma süreci	a- İnhale edilenler
	b- Alışkanlık yapan maddeler
	c- İlaçlar
	3- Oksidan enzimler
	a- Ksantin oksidaz
	b- İndolamin dioksigenaz
	c- Triptofan dioksigenaz
	d- Galaktoz oksidaz
	e- Siklooksigenaz
	f- Lipooksigenaz
	g- Monoamino oksidaz
	4- Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
	5- Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelial hücreler)
	6- Uzun süreli metabolik hastalıklar
	7- Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara

## 2.4. Antioksidanlar

Metabolizmada endojen ya da eksojen kaynaklı etkilerin sonucunda reaktif oksijen partikülleri oluşur. Reaktif oksijen partiküllerinin aşırı oluşumu metabolizmada oksidatif stres adı verilen ve hücre ile dokulara zarar veren hasarla sonuçlanır. Bu hasarı engellemek ve azaltmak için çeşitli maddelerin rol aldığı antioksidan savunma sistemi vardır. Bu maddelere antioksidan denir. Bunların bazıları vücut tarafından doğal olarak üretilirken bazıları da vücuda dışarıdan alınırlar. Bu maddeler reaktif oksijen türlerine çeşitli yöntemlerle süpürücü etki yaparlar. Antioksidanların stres kaynaklarını azaltması bazı hastalıkları ve patolojileri engeller ya da tedavi eder. Toksik dozda alınan asetaminofene NAC ile müdehale edilmesi buna örnektir. Antioksidanlar ROP'lar ile hızlı bir şekilde reaksiyona girerek otooksidasyonu ve peroksidasyonu engellerler. Buna bağlı olarak hücrenel yapılar korunur (Aslankoç vd 2019).

### 2.4.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grupta toplanır. Endojen antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik olarak ikiye ayrılır (Aslankoç vd 2019).

**Tablo 2:** Antioksidan kaynakları.

ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTİOKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	$\alpha$ -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin

<b>EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR</b>	
<b>VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR</b>	<b>İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR</b>
α-Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
β-karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

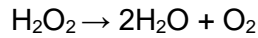
#### 2.4.1.1. Endojen Antioksidanlar

##### 2.4.1.1.1. Enzimatik Endojen Antioksidanlar

**Süperoksit Dismutaz:** Süperoksit dismutaz en önemli antioksidan savunma sistemi elemanıdır. Süperoksit dismutaz bir süperoksit radikalini  $O_2$  molekülüne yükseltgeyip başka bir süperoksit radikalini daha az reaktif bir molekül olan hidrojen peroksitine indirgenmesini sağlar. Üç tür SOD bulunur. Bunlar çeşitli dokularda bulunur. Bu üç tür enzimin çeşitli mutasyonlarla eksikliğinde çeşitli sistemlerdeki hastalıklarla ilişkilendirilir. Örneğin SOD 1 gen mutasyonları Down sendromu, Amniyotrofik Lateral Skleroz gibi hastalıklarda rol oynar. SOD 2 motor nöron hastalıkları ya da erken yaşlanma gibi problemlerde rol oynar. SOD 3 damar duvarında çok fazla bulunur. Eksikliğinde kalp-damar hastalıklarında ve nörolojik bozukluklarda rol oynar. SOD lahanada, Brüksel lahanası, buğday çimi, arpa çimi ve brokolide bulunur (Aslankoç vd).

**Katalaz:** Katalaz enzimi peroksizomlarda üretilir. Mitokondrideki metabolik işlemler sonucu hidrojen peroksit radikalleri oluşur. Oluşan  $H_2O_2$  molekülü sitoplazmaya

geçer. Sitoplazmada bulunan  $H_2O_2$ 'nin detoksifikasyonu peroksizomlar tarafında sentezlenen katalaz enzimi tarafından gerçekleştirilir (Aslankoç vd).



Katalaz saniyede milyonlarca  $H_2O_2$  molekülünü detoksifikasyona uğratar. CAT enzimi mutasyonunda ya da eksikliğinde diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz ve çeşitli kanser türlerine yatkınlık olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Aslankoç vd).

**Glutasyon Peroksidaz:** Sitoplazmada ve mitokondride hidrojen peroksidi suya parçalayan önemli bir antioksidan enzimdir. En az sekiz tane glutasyon peroksidaz enzimi tanımlanmıştır. Bu enzimler farklı kromozomlardaki genler tarafından çeşitli dokularda eksprese edilir. Eksikliğinde nörodejenerasyon, sperm parametrelerinde bozulma ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Aslankoç vd).

#### 2.4.1.1.2. Nonenzimatik Endojen Antioksidanlar

**Glutasyon:** Neredeyse bütün ökaryot hücelerde yüksek yoğunluklarda bulunan antioksidandır. Genel olarak sitoplazmada bulunan glutasyon, mitokondri, çekirdek, peroksizomlar gibi organellerde de bulunur. Glutasyon iki basamakta sentezlenir. Glutamin-sistein ligaz adındaki enzim, glutamin ve sisteini bağlayarak  $\gamma$ -glutamilsisteini oluşturur. Oluşan bu moleküle glutasyon sentetaz isimli enzim glisini bağlayarak glutasyon molekülünü oluşturur. Glutasyon, lipid peroksidasyonuna neden olan ROP'ları,  $H_2O_2$ , singlet oksijen ve hidroksil radikalini etkisiz hale getirir. Glutasyon vitamin E ve vitamin A gibi antioksidan maddelerin yeniden oluşmasında ve düzenlenmesinde rol oynar (Karabulut ve Gülay 2016).

Antioksidan savunma sisteminde rol alan diğer endojen nonenzimatik antioksidanlar şöyledir: melatonin, ürik asit, bilirubin, albümin, koenzim Q 10, selenyum,  $\alpha$ -lipoik asit, transferrin, seruloplazmindir. Bu endojen antioksidan maddeler metabolizmanın çeşitli sistemlerinde görev alırlar. Hepsinin genel olarak görevi antioksidan savunma sistemini oluşturarak oksidatif dengeyi korumaktır (Karabulut ve Gülay 2016).

#### 2.4.1.2. Eksojen Antioksidanlar

Antioksidan savunma sisteminde rol alan eksojen kaynaklı antioksidanlar **vitamin** ve **ilaç** yapıda ikiye ayrılırlar. Vitamin A, vitamin E, vitamin C ve folik asit güçlü vitamin antioksidanlardır. İlaç olarak kullanılan birçok antioksidan özellikle molekül bulunmaktadır. Asetaminofen zehirlenmelerinde kullanılan N-asetilsistein içerikli ilaçlar güçlü, eksojen kaynaklı antioksidanlardır. Doğada birçok molekül antioksidan özelliklere sahiptir. Uzun yıllardır oksidatif stresin hastalıkların patogenezinde rol oynadığı çalışmalarda gösterilmekte ve moleküllerin antioksidan rollerini keşfetmek birçok araştırmacının çalışma konusu olmaktadır (Karabulut ve Gülay 2016).

#### 2.5. Somatostatin

Krulich ve arkadaşları 1968 yılında rat hipotalamusunda Growth Hormon Releasing Faktörün dağılımı ile ilgili çalışmaları esnasında tesadüfen büyüme hormonu salınımını inhibe eden madde buldular. Hellman ve Lernmark'ın 1969 yılında yaptıkları çalışmada domuz pankreası ada hücrelerinin ekstraktlarındaki bir maddenin insülin salınımını inhibe ettiğini gördüler. Bu iki çalışma somatostatinin farklı organlarda inhibitör etki sağlayan kimyasal bir peptid olarak bilime sundu (Yıldırım 2000).

Memelilerde 14 aminoasitten ve 28 aminoasitten oluşan kısa ve uzun olmak üzere iki formu vardır. Çeşitli organ ve dokularda bulunan bu hormon inhibe edici faktör olarak bilinir. SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 ve SSTR5 olmak üzere 5 tane reseptöre bağlanırlar. SSTR2'nin SSTR2A ve SSTR2B olmak üzere iki tane izoformu vardır. Somatostatin birçok doku ve organda hücreler tarafından üretilir. 14 ve 28 aminoasitten oluşan formu farklı dokularda farklı miktarlarda bulunabilir (Gündoğdu 2019).

Hipotalamus, mide, pankreas, enterik sinir sistemi nöronlarında somatostatin 14 daha çok bulunurken; ince bağırsaklar, insülin sekresyonu ve büyüme hormonu (GH) üzerine ise somatostatin 28 daha baskındır. Somatostatin 14'ün somatostatin 28'den diğer farkı yarı ömrünün uzun olmasıdır (Gündoğdu 2019).

Somatostatin birçok organda bulunan bir hormondur. Sindirim sistemi, sinir sistemi, üriner sistem, kalp, göz, timus, tiroid C hücreleri ve pankreas D hücrelerinde bulunur. Midenin antral bölgesindeki D hücrelerinde yine bol miktarda bulunur. D hücreleri mide ve bağırsak kriptalarının derinliklerinde bulunur. Bu hücrelerden salgılanan somatostatin bağırsak intertisyel boşluklarına dökülür ve buradan bağırsağı direne eden venöz kan akımına geçer. Bağırsakta gastrin, sekretin ve kolesistokinin gibi

salgılar yapan bağırsak epiteli hücrelerine temas halindedir. Bu hormonların hepsi somatostatin tarafından inhibe edilerek regülasyonu sağlanır (Yıldırım 2000).

Somatostatin neredeyse tüm vücut yapılarında bulunmasına rağmen gastrointestinal sistemin düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Mide, ince bağırsak, safra kesesi ve pankreasın salgıları somatostatin tarafından inhibe edilerek sistemin işlevi sürdürülür. Somatostatin safra kesesi, mide ve ince bağırsak gibi organların motilitesini azaltır. Tüm besin maddelerinin emilimini azaltır. Gastrointestinal sistemdeki kan akımını ve hücre proliferasyonunu inhibe eder. Karaciğer kan akımını ve splenik kan akımını ciddi oranlarda düşürür (Yıldırım 2000).

Somatostatinin çeşitli organ sistemlerinde inhibisyon özelliğinden dolayı bu sistemlerin hiperaktivasyonunda bir frenleyici olarak kullanıma girmesi çok zaman almamıştır. Ancak somatostatinin bazı dezavantajları dolayısıyla klinikte kullanımı çok da pratik değildir. Yarı ömrünün çok kısa olması (3 dakika) sürekli olarak intravenöz infüzyon zorunluluğunu yanında getirmektedir. İnfüzyon sonrası rebound sekresyon oluşumu, farklı organlarda aynı andaki birçok etkisi diğer dezavantajlarından (Yıldırım 2000, Gündoğdu 2019).

Bu dezavantajlarından dolayı somatostatine analog arayışına girilmiş ve Bauer ve arkadaşları sekiz aminoasit içeren analogu 1982'de sentezlemişlerdir. Oktreotid adı verilen bu analog somatostatine göre daha güçlüdür. Büyüme hormonunu (GH) 45, glukagon salınımını 11, insülin salınımını 1.3 kat daha güçlü inhibe eder. Somatostatine göre yarı ömrü daha uzundur. Enzimlerle yıkılmaya karşı daha dayanıklıdır ve bu oktreotidin etkisinin daha uzun olmasını sağlar (Yıldırım 2000).

Doğal somatostatinin yarı ömrü 3 dakika olmasına rağmen analogu oktreotidin yarı ömrü 100 dakikadır. Oktreotidin yarı ömrünün doğal somatostatine göre daha uzun olması ciddi avantajlar sağlar. Analog daha uzun etki süresine sahiptir ve sürekli intravenöz infüzyona gerek yoktur. Geliştirilen subkutan preparat sayesinde hastane dışı ortamlarda rahatlıkla kullanılabilir. Oktreotid doğal somatostatine göre daha güçlü ve selektif etkiye sahiptir. Somatostatinde olduğu gibi rebound salgı görülmez. İnce bağırsaktan zayıf salınım nedeniyle oral preparatının henüz geliştirilememiş olması ise oktreotidin dezavantajıdır (Yıldırım 2000).

### 2.5.1. Oktreotidin Kullanım Alanları

Sirozlu hastaların en sık karşılaştığı komplikasyonlardan varis kanamalarını vasopressine göre daha az yan etki ve daha fazla fayda göstererek tedavi ettiği, intravenöz infüzyonla portal kan akımını daha hızlı ve güvenilir şekilde azalttığı daha önceki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yönüyle oktreotid uygulaması varise bağlı kan tranfüzyon ihtiyacını azaltmaktadır (Kapıcıoğlu vd 1992).

Şiddetli akut pankreatitin neden olduğu intestinal mukozal hasarda apoptozis ve inflamatuvar ajanlar aracılığıyla etkili koruyucu rol almıştır. Vipomalarda ve karsinoid tümörlerde kullanımı diyareyi düzelttiği buna bağlı olarak elektrolit seviyelerinin düzeldiği ve genel durumda iyilik hali olduğu gösterilmiştir. Gastrik asit hipersekresyonunda H<sub>2</sub> reseptörleriyle veya proton pompası inhibitörleriyle birlikte kullanıldığında gastrik asit hipersekresyonunu azaltabildiği, diyare ve yüz kızarması gibi semptomları da hafifletebildiği gösterilmiştir (Narin vd 2014).

Oktreotid AIDS'e bağlı refrakter diyareyi kısmen ya da tamamen kontrol altına aldığı, gaströzofageal kanamalı vakalarda transfüzyon gereksinimini azalttığı yaşam süresini minimal de olsa arttırdığı gösterilmiştir. Şilotoraks vakalarında artan şekilde kullanıldığı ve deneysel peritonit vakalarında peritonit fonksiyon bozukluğunu azaltabildiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Akromegalinin kontrolünde cerrahi ve radyoterapi tedaviye yanıt vermediğinde endikedir (Narin vd 2014).

Somatostatin analogu oktreotid ile ilgili yakın bir zamanda yapılan bir araştırmada kısıtlama stresiyle oluşturulan karaciğer hasarlı sıçanlara sekiz gün boyunca günde iki defa 40 µg/kg dozunda müdahale edilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre kan değerleri, toplam antioksidan seviye, malondialdehit seviyesi ve histopatolojik değişimler oktreotidle tedavi edilen grup lehine olmuştur (Aziz vd 2018).

Oktreotidle yapılan başka bir çalışmada %90 hepatektomi yapılan sıçanlara oktreotid müdahalesi erken rejenerasyonu dikkate değer bir şekilde azaltmasına rağmen ilerleyen süreçte plasebo grubuna göre sağ kalıma ve histopatolojiye olumlu etki etmiştir. Daha önceki birçok çalışmada oktreotidin portal kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada plasebo grubuna göre anlamlı bir fark yoktur (Kim vd 2018).

Karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarını önlemek amacıyla yapılan bir çalışmada oktreotid, iskemi-reperfüzyon hasarından 24 saat ve 2 saat önce 25 µg/kg olarak uygulanmış ve iskemi- reperfüzyon hasarı oluşturulmuştur. Oktreotid grubunun sadece hasar grubuna göre hem biyokimyasal hem de histopatolojik olarak anlamlı miktarda

daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar bu etkiyi, hem kendi çalışmalarına hem de daha önceki çalışmalara dayanarak oktreotidin anti-inflamatuar özelliğinden dolayı kaynaklandığını belirtmişlerdir (Şen 2008).

### **2.5.2. Oktreotidin Yan Etkileri**

Oktreotid enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişme ve deri döküntüsü oluşturabilir. Kısa süreli ve geçicidir. İştahsızlık, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, karında şişlik, hassasiyet ve defans görülebilir. Uzun süre oktreotid kullanımı safra taşı oluşumunu tetikleyebilir. İnsülin ve glukagon salınımını inhibe ettiğinden dolayı hiperglisemi veya hipoglisemi gelişebilir. Çok nadir karaciğer fonksiyonlarını bozduğu vakalar görülmüştür (Narin vd 2014).

### **2.6. Hipotez**

1. Oktreotid, antioksidan, antiinflamatuvar ve portal venleri daraltıcı özelliğinden dolayı asetaminofen kaynaklı karaciğer hasarını iyileştirir.



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada toplam 28 adet erişkin (8-10 haftalık), 250-300 gram Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinden temin edildi. Çalışmamıza, Pamukkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından 29.01.2019 tarih ve 2019/01 sayılı toplantıda görüşülerek izin verilmiştir.

Sıçanlar 12 saat aydınlık/12 saat karanlık periyotta tutuldu. Nem, ortalama % 45-55 seviyelerinde, sıcaklık ortalama 20 derecede laboratuvar koşullarına uygun şekilde tutuldu. Sıçanlar eşit sayıda (n=7) ve rastgele olarak 4 gruba ayrıldı; Grup 1 (kontrol), Grup 2 (asetaminofen), Grup 3 (oktreotid) ve Grup 4 (asetaminofen- oktreotid) olacak şekilde düzenlendi. Kontrol grubundaki bir sıçan yetersiz kilo nedeniyle deney dışı bırakıldı. Kontrol grubuna n=6 sıçan ile devam edildi.

Grublardaki sıçanlar kuyrukları numaralandırılarak etiketlendi. Her sıçanın ağırlığı ölçülerek kaydedildi. Sıçanların ağırlıklarına göre uygulanacak olan ilaç dozu hesaplandı. Hesaplanan doza göre her sıçan için uygulanacak olan ilaç hazırlandı. Her sıçan için enjektörler etiketlendi.

Grup 1 sıçanlar kontrol grubudur, sadece %0,9'luk serum fizyolojik 1 cc intraperitoneal (ip) tek doz verildi.

Grup 2 sıçanlara 1 ml distile su içinde çözüldürülen tek doz (1000 mg/kg) asetaminofen oral olarak gavaj yöntemiyle verildi.

Grup 3 sıçanlara yalnız 300 µg/kg oktreotid İP olarak verildi.

Grup 4 sıçanlara 1 ml distile su içinde çözüldürülen tek doz (1000 mg/kg) asetaminofen oral olarak gavaj yöntemiyle verildikten 30 dakika sonra 300 µg/kg oktreotid İP verildi.

Asetaminofenin hesaplanan dozu 1 ml distile su içerisinde oral olarak gavaj yöntemiyle verildi. Oktreotid uygulamasında ise yaptığımız doz hesaplamasına göre 3 ml'lik hacimde 300 µg oktreotid vardı. Oktreotid 3 ml/kg dozunda uygulandı. Deneyde kullanılan oktreotid (Sandostatin 0.1 mg/ml ampul) Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri A.Ş adlı firmadan temin edildi. Deneyde kullanılan asetaminofen (Parol 500 mg tablet) Atabay Kimya Sanayi ve Tic. adlı firmadan temin edildi. Oktreotid deneyde kullanılıncaya kadar soğuk zincir kurallarına uyuldu.

Deneyin ikinci aşamasından 12 saat önce tüm hayvanlar aç bırakıldı. Enjeksiyon uygulamasından 24 saat sonra tüm hayvanlar xylazine hidroklorür 10mg/kg İP-ketamin hidroklorür 90 mg/kg İP verilerek anestezi altına alındı. Anestezi altındaki deneklerin batın ön duvarı insizyonla açılıp diyafragmadan kalbe ulaşıldı. Deneklerden intrakardiyak

kanları toplandı. Daha sonra patolojik inceleme için karaciğer dokuları alındı. Materyaller alındıktan sonra sıçanlar sakrifiye edilerek deney sonlandırıldı.

Deneklerden alınan karaciğer dokuları %0,9'luk soğuk serum fizyolojik ile yıkandı. Dokular, hangi gruba ait olduğunu gösteren etiketli, %10'luk nötral formalin solüsyonu bulunan kaplarda tespit edildi. Kesitlerin boyanmasında en sık kullanılan metotlardan birisi olan Hematoksilen-Eozin (H&E) boyama metodu ve karaciğer toksisitesinde fibröz dokular oluşabildiği için deney ve kontrol gruplarında oluşan fibröz doku farkını göstermek için Masson-Trikrom boyama metodu kullanıldı. Dokular mikroskopta incelenerek hasar alanlarının hangi deney gruplarında oluştuğu tespit edildi.

Karaciğer dokularındaki hasar aşağıdaki gibi skorlandı:

- 1) 0-Hasar yok ya da minimal düzeyde.
- 2) 1-Hafif derece hasar (sitoplazmik vakuolizasyon, nükleer piknozis).
- 3) 2-Orta derece hasar (yoğun nükleer piknozis, sitoplazmik hipereozinofili ve hücreler arası sınırların kaybolması).
- 4) 3-İleri derece hasar (hepatik kordların parçalanması ile şiddetli nekroz, hemoraji ve nötrofil infiltrasyonu) (Chen vd 2007).

### **3.1. Doku takibi**

- a) 72 saat formaldehitte bekletilen dokular çıkarıldı ve akan su altında 30 dakika yıkandı.
- b) %70'lik etil alkolde 1 saat bekletildi.
- c) %80'lik etil alkolde 1 saat bekletildi.
- d) %90'lık etil alkolde 1 saat bekletildi.
- e) %96'lık etil alkolde 1 saat bekletildi.
- f) Absolu alkolde 1 saat bekletildi.
- g) Absolu alkolde 1 saat bekletildi.
- h) Ksilen I'de 1 saat bekletildi.
- i) Ksilen II'de 1 saat bekletildi.
- i) Parafin I'de 1 saat bekletildi.
- j) Parafin II'de 1 gece bekletildi.

k) Dokulara parafine gömme ve etiketleme işlemi yapıldı.

### 3.2. Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi

- a) Her bloktan ardışık 2'şer tane olmak üzere 3 lama mikrotomla kesit alındı.
- b) Alınan kesitler etüvde bir gece bekletildi.
- c) Ksilen I'de 30 dakika bekletildi.
- d) Ksilen II'de 30 dakika bekletildi.
- e) Absolu alkolde 15 dakika bekletildi
- f) %96'lık etil alkolde 15 dakika bekletildi
- g) %90'lık etil alkolde 15 dakika bekletildi
- h) %80'lik etil alkolde 15 dakika bekletildi
- i) %70'lik etil alkolde 15 dakika bekletildi
- j) Distile suda 15 dakika bekletildi.
- k) Hematoksilen boyasında 7 dakika bekletildi.
- l) Akan suda 2 dakika yıkandı.
- m) Asit-alkol çözeltisine daldır çıkart yapıldı.
- n) Akan suda 2 dakika yıkandı.
- o) Amonyak çözeltisine daldır çıkart yapıldı.
- p) Eosin boyasında 20 saniye bekletildi.
- q) Artan alkol serilerinde 2'şer dakika bekletildi.
- r) Preparatlar kurutulduktan sonra ksilen I ve ksilen II'de 5'er dakika bekletildi.
- s) Entellan yardımıyla lamelle kapatıldı.

### 3.3. Masson-Trikrom Boyama Yöntemi

Masson Trikrom boyama kitinin ürün bileşimi aşağıdaki gibidir.

Reagent A: Weigert Iron Hematoksilin A Solution

Reagent B: Weigert Iron Hematoksilin B Solution

Reagent C: Picric Acid Alcoholic Solution

Reagent D: Ponceau Acid Fuchsin Solution

Reagent E: Phosphomolybdic Acid Solution

Reagent F: Anilin Blue Solution

- a) Her bloktan ardışık 2'şer tane olmak üzere 3 lama mikrotomla kesit alındı.
- b) Alınan kesitler etüvde bir gece bekletildi.
- c) Ksilen I'de 30 dakika bekletildi.
- d) Ksilen II'de 30 dakika bekletildi.
- e) Absolu alkolde 15 dakika bekletildi
- f) %96'lık etil alkolde 15 dakika bekletildi
- g) %90'lık etil alkolde 15 dakika bekletildi
- h) %80'lik etil alkolde 15 dakika bekletildi
- i) %70'lik etil alkolde 15 dakika bekletildi
- j) Distile suda 15 dakika bekletildi.
- k) Reagent A'dan ve Reagent B'den 6'şar damla lamlara damlatılarak 10 dakika bekletildi.
- l) Lamlara direkt Reagent C'den 10 damla damlatılarak 4 dakika bekletildi.
- m) Lamlar distile suda 3-4 saniye yıkandı ve Reagent D'den 10 damla lamların üstüne damlatarak 4 dakika bekletildi.
- n) Lamlar distile sudan geçirildi ve Reagent E'den lamların üzerine 10 damla damlatarak 10 dakika bekletildi.
- o) Lamları yıkamadan direkt olarak Reagent F'den 10 damla lamların üzerine damlatılarak 5 dakika bekletildi.
- p) Lamları derişik alkollerden ve 2 defa 2'şer dakika ksilenden geçirildi.
- q) Entellan ile lamel kapatıldı.

Preparatlar boyandıktan sonra mikroskopta incelendi. Hasarlar skorlandı.

### **3.4. Biyokimyasal Değerler**

Biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri hiç bekletilmeden soğutmalı santrifüjde +4 °C'de 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmek suretiyle serum örnekleri çıkarıldı. Ayrılan serumlar ependorf tüplerine konuldu. Örnekler alışılincaya kadar -80 derecede buzdolabında saklandı.

#### **3.4.1. Karaciğer Transaminazlarının Seviyelerinin Belirlenmesi**

Serum örneklerinden, Aspartat transaminaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT) ve Alkalen fosfataz (ALP) Mindray marka BS300 model tam otomatik biyokimya cihazında Rel Assay marka kitlerle hizmet alımı yapılarak belirlendi.

### 3.4.2. Total Oksidan Seviyenin Belirlenmesi

Numunede bulunan oksidanlar, demirli iyon-şelatör kompleksini demir iyonuna oksitler. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan güçlendirici moleküller tarafından uzatılır. Ferrik iyon, asidik bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerin toplam miktarı ile ilgilidir. Sonuçlar, litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri cinsinden ifade edilirdi ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Equiv./L}$ ). Çalışmada Rel Assay Diagnostics marka kitler kullanıldı (Erel 2005).

1. 75  $\mu\text{L}$  (Standart 1, Standart 2 ve örnek)
2. 500  $\mu\text{L}$  Reagent 1
3. 30 sn sonra 530 nm dalga boyunda ilk absorban
4. 25  $\mu\text{L}$  Reagent 2
5. 10 dakika oda sıcaklığında inkübasyon
6. 530 nm dalga boyunda ikinci absorbanlar belirlendi.

#### Sonuçların Hesaplanması:

Sonuç = [  $\Delta$  ABS Örnek /  $\Delta$  ABS Standart 2 ] x 10  $\mu\text{mol/L}$  [ Standart 2 değeri ]

$\Delta$  Örnek Absorbansı = ( Örneğin 2. Absorbansı - Örneğin 1. Absorbansı )

$\Delta$  Standart 2'nin Absorbansı = ( Std 2'nin 2. Absorbansı - Std 2'nin 1. Absorbansı )

Standart 2 Değeri = 10  $\mu\text{mol/L}$

### 3.4.3. Total Antioksidan Seviyenin Belirlenmesi

Total Antioksidan seviyesini belirlerken 2,2'-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6 sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre koyu mavi-yeşil rengini kaybetmektedir. Hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülü  $\text{ABTS}^+$  molekülüne okside olur. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddetinin 660 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek test uygulandı. Çalışmada Rel Assay Diagnostics marka kitler kullanıldı (Erel 2004).

1. 30  $\mu\text{L}$  (Standart 1, Standart 2 ve örnek)
2. 500  $\mu\text{L}$  Reagent 1
3. 30 sn sonra 660 nm dalga boyunda ilk absorban
4. 75  $\mu\text{L}$  Reagent 2

5. 10 dakika oda sıcaklığında inkübasyon
6. 660 nm dalga boyunda ikinci absorbanlar elde edildi.

#### **Sonuçların Hesaplanması:**

$$\text{Sonuç} = \frac{[(\Delta \text{ABS Std 1}) - (\Delta \text{ABS Örnekte})]}{[(\Delta \text{ABS Std 1}) - (\Delta \text{ABS Std 2})]}$$

$\Delta \text{ABS Std 1} = (\text{Standart 1'in 2. Absorbansı} - \text{Standart 1'in 1. Absorbansı})$

$\Delta \text{ABS Std 2} = (\text{Standart 2'in 2. Absorbansı} - \text{Standart 2'in 1. Absorbansı})$

$\Delta \text{Örnek Absorbansı} = (\text{Örneğin 2. Absorbansı} - \text{Örneğin 1. Absorbansı})$ .

#### **3.4.4. Malondialdehit Seviyesinin Belirlenmesi**

Çalışmada YLBiont marka çift antikor sandviç ELİSA kitleri kullanıldı. Spesifik monoklonal antikor ile kaplı kuyucuklara standart ve numune eklendi. Ardından ikinci antikorlar eklendi. Daha sonra Streptavidin-HRP solüsyonu eklenen pleyt inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda kompleks oluşumuna katılmayan enzimlerin ortamdan uzaklaştırılması için yıkama yapıldı. Renk oluşumu sağlamak amacıyla kromojen A ve B eklendi. Tekrar inkübasyona bırakıldıktan sonra renk değişimi gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıcı solüsyon eklendi. Oluşan sarı renk 450 nm'de spektrofotometre ile analiz edildi.

#### **3.5. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel hesaplamalarda One-Way ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Farklılıkların hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Tukey ve Dunn's testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. Verilerin analizi SPSS 22 bilgisayar programıyla yapıldı. İstatistiksel analizde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalından destek alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Histopatolojik Bulgular

İncelemeler Olympus BX51 ve Olympus DP72 marka/model cihazlarla yapılip fotoğraflanmıştır.

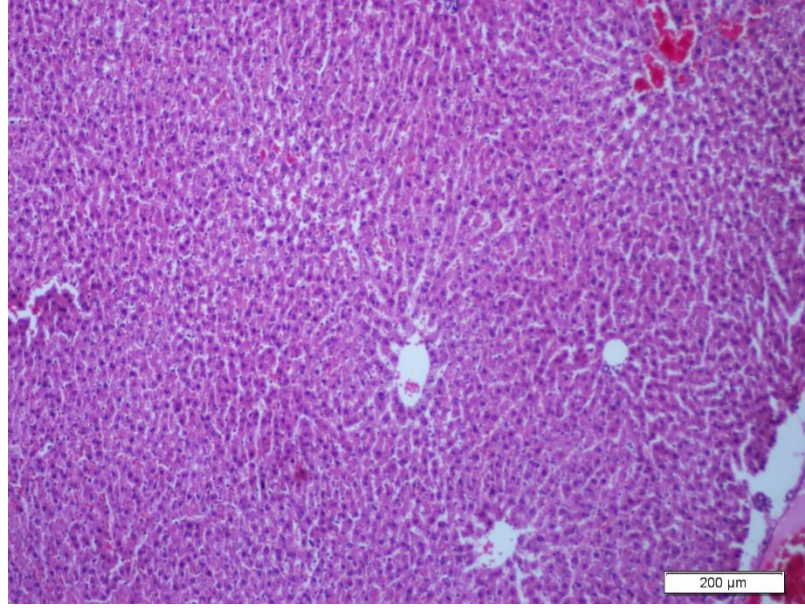
**Tablo 3:** Gruplara ait histopatolojik bulgular.

Bulgular	Gruplar			
	Asetaminofen (n=7) (Adet Sıçan)	Asetaminofen+ Oktreotid * (n=7) (Adet Sıçan)	Oktreotid (n=7) (Adet Sıçan)	Kontrol (n=6) (Adet Sıçan)
Hasar yok ya da minimal düzeyde	0	0	6	5
Sitoplazmik vakuolizasyon, nükleer piknozis)	0	5	1	1
Yoğun nükleer piknozis, hücreler arası sınırların kaybolması	2	1	0	0
Hepatik kordların parçalanması, infiltrasyon, şiddetli nekroz	5	1	0	0

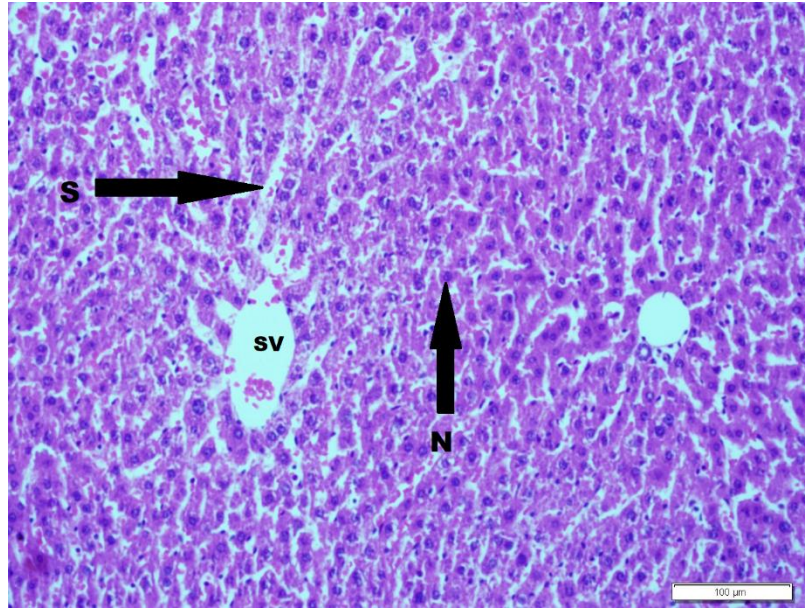
\* p<0,05= Asetaminofen grubuna göre anlamlı düşüklük, oktreotid ve kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik.

#### 4.1.1. Kontrol Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular

Kontrol grubunda ışık mikroskopuyla yaptığımız incelemelerde santral ven yapıları ve santral vene uzanan ışınal hepatosit kordonları normal görünümde izlendi (Şekil 5, 6, 8). Portal alanlar normal görünümdeydi (Şekil 7). Sinüzoidal aralıklarda herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (Şekil 6, 8). Yüksek büyütmede yapılan incelemelerde, yuvarlak ve merkezi yerleşimli çekirdeğe sahip polihedral yapıda hepatositler gözlemlendi (Şekil 6, 7, 8). Hepatositlerin nükleuslarında gevşek kromatin yapıları ve nükleolus gözlenmekteydi (Şekil 6).

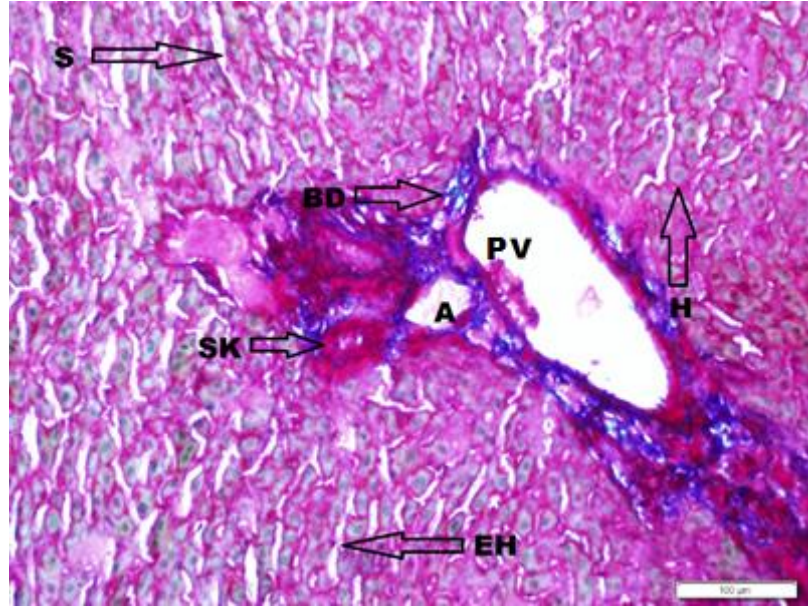


**Şekil 5:** Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu, genel görünüm (HE, bar 200 µm).

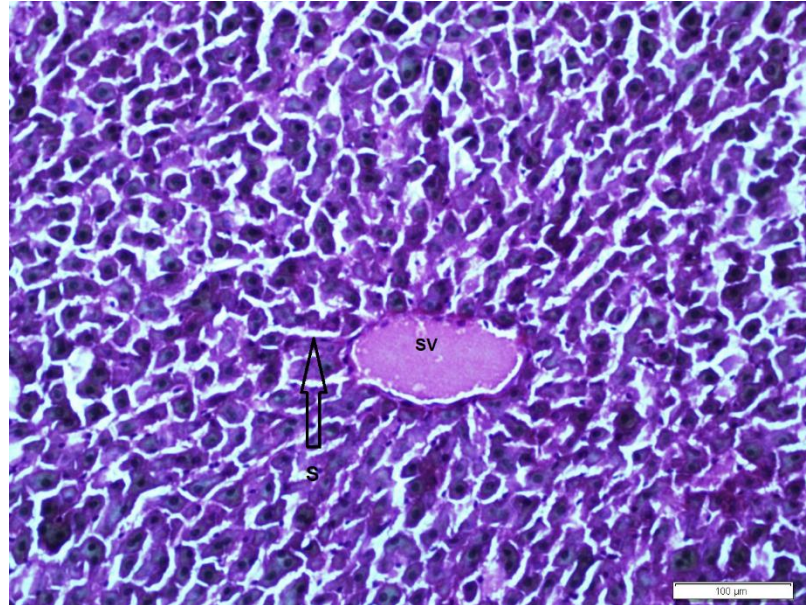


**Şekil 6:** Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu. Santral vene (SV) ışınal uzanan mononükleer hepatositlerin yer aldığı sinüzoidler (S), merkezi yerleşimli nükleusa (N) sahip polihedral hepatosit (HE, bar 100 µm).





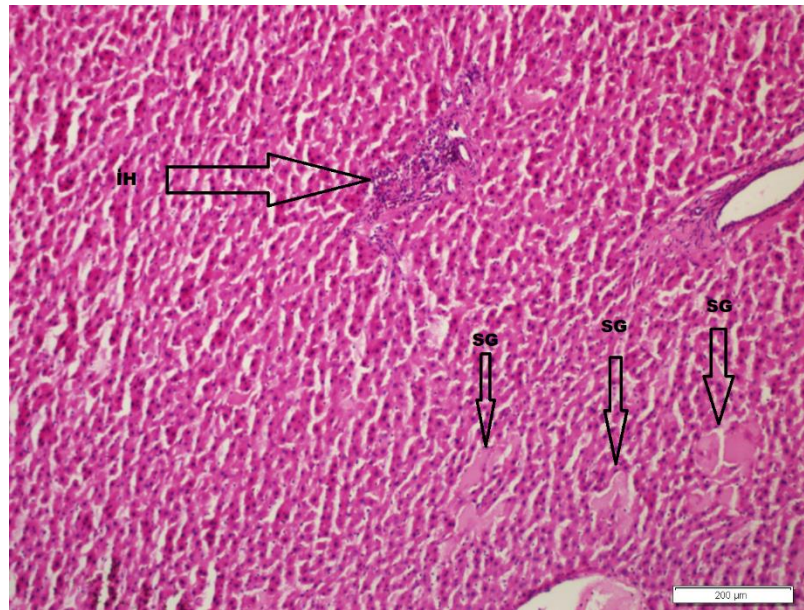
**Şekil 7:** Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu. Portal alanın gösterildiği bu resimde portal ven (PV), hepatik arterin bir dalı (A) ve safra kanalikülü görülmektedir. Bu üç yapıyı çevreleyen maviye boyanmış bağ dokusu (BD) yapısı görülmektedir. Merkezi yerleşimli nükleusu olan hepatosit (H) ve hepatositlerin ışınal dizilerek oluşturduğu sinüzoid (S) ile sinüzoid duvarındaki endotel hücreleri (EH) görülmektedir. Yapılar olağan görünümdeydi. (MTK, bar 100 µm).



**Şekil 8:** Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu. Santral vene (SV) ışınal uzanmış sinüzoidler (S). Santral ven çevresinde bağ dokusunun azlığından dolayı çok zayıf maviye boyanma görülmektedir. Şekil 7'deki portal alan çevresindeki güçlü maviye boyanma, bu resimdeki santral ven çevresinde görülmemektedir (MTK, bar 100 µm).

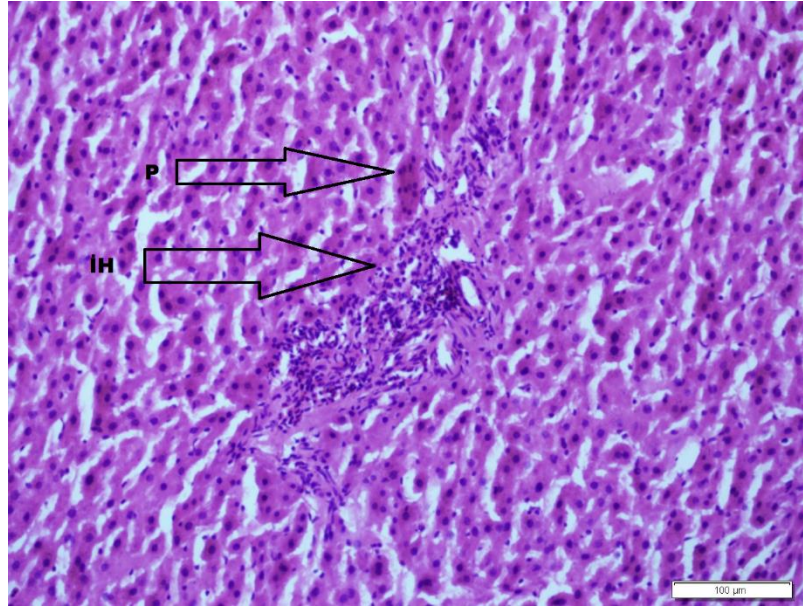
#### 4.1.2. Asetaminofen Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular

Asetaminofen uygulanan sıçanlara ait karaciğer örnekleri incelendiğinde tüm sıçanların santral ven çevresindeki hücre ve hepatik yapılarda bozulmalar meydana geldiği gözlemlendi (Şekil 13). Santral ven ve portal alan komşuluğundaki hepatositlerin çekirdekleri piknotikti (Şekil 12, 13, 16). Asetaminofen grubuna ait deneklerin % 85'inin hepatositlerinde vakuol yapılar gözlemlendi (Şekil 12). Vakuolizasyon gösteren hücre çekirdekleri küçülmüş ve yuvarlaklığını kaybetmiş olarak gözlemlendi. Asetaminofen grubuna ait deneklerin %70'inde santral ven çevresindeki ve santral vene uzak alanlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlendi (Şekil 9, 10, 11). Bu gruba ait tüm sıçanlarda sinüzoidal genişlemeler vardı (Şekil 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Gruba ait 2 sıçanda (%28) hepatik kordların parçalandığı, doku kayıpları ve kanama alanları görüldü. Asetaminofen grubuna ait dokuların MTK boyamasında, kontrol grubuna kıyasla kayda değer bir fark göremedik (Şekil 15). Asetaminofen grubundaki tüm deneklere ait portal alanlarda kontrol grubuna benzer şekilde bağ dokusunu gösteren mavileşmeler gözlemlendi (Şekil 14). Asetaminofen grubuna ait tüm deneklerde santral ven ve portal alan çevresinde fibroz bağ dokusu yapısı, kontrol grubuna benzer şekilde görünüm sergiliyordu. (Şekil 14, 17).

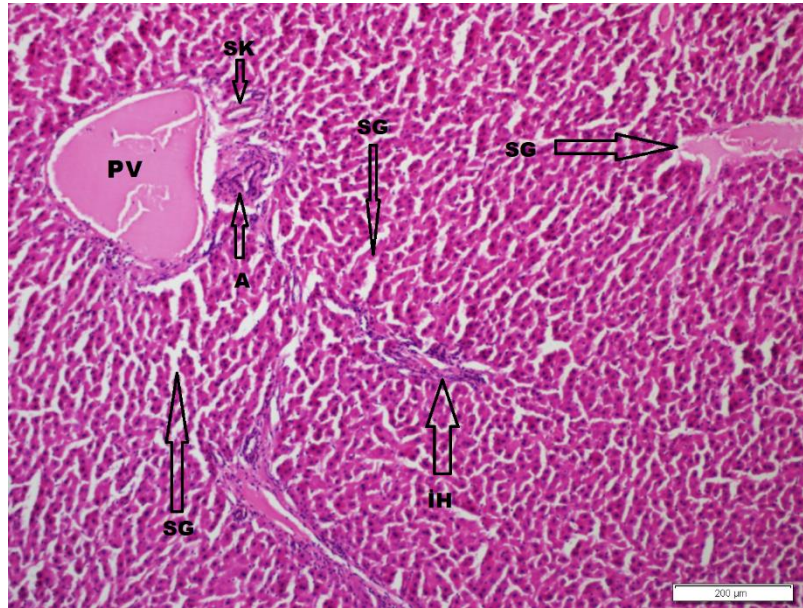


**Şekil 9:** Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. İnflamatuvar hücre topluluğu (IH) ve sinüzoidal alanlarda genişlemeler (SG) görülmektedir (HE, bar 200 µm).

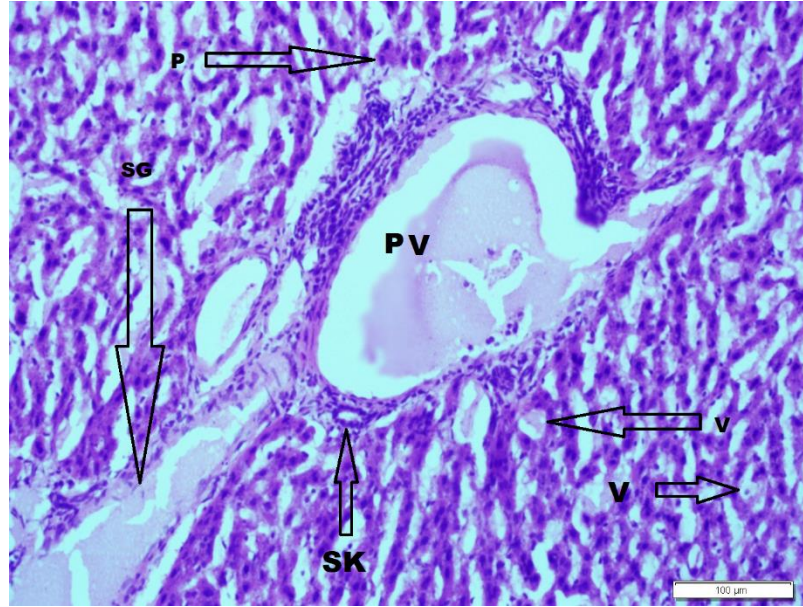




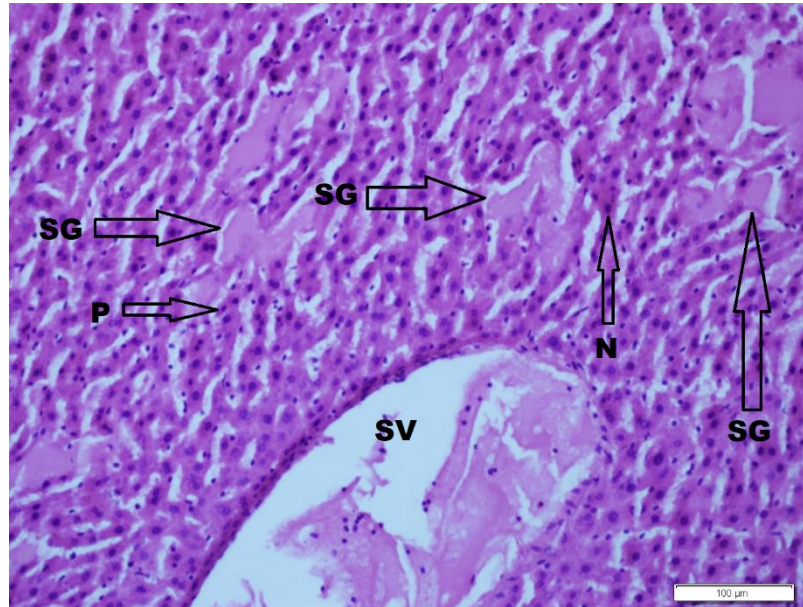
**Şekil 10:** Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. Resimde yaygın dağılımlı inflamatuvar hücre (İH) topluluğu gözlenmektedir. Hepatositlerin piknotik (P) nükleusları (HE, bar 100 µm).



**Şekil 11:** Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. Portal alan ve çevresini görüntülediğimiz bu resimde portal ven (PV), hepatic arter (A) ve safra kanalikülünün (SK) birer dalları görünmekte. Sinüzoidal genişleme (SG) ve inflamatuvar hücre (İH) toplulukları gözlenmekte (HE, bar 200 µm).

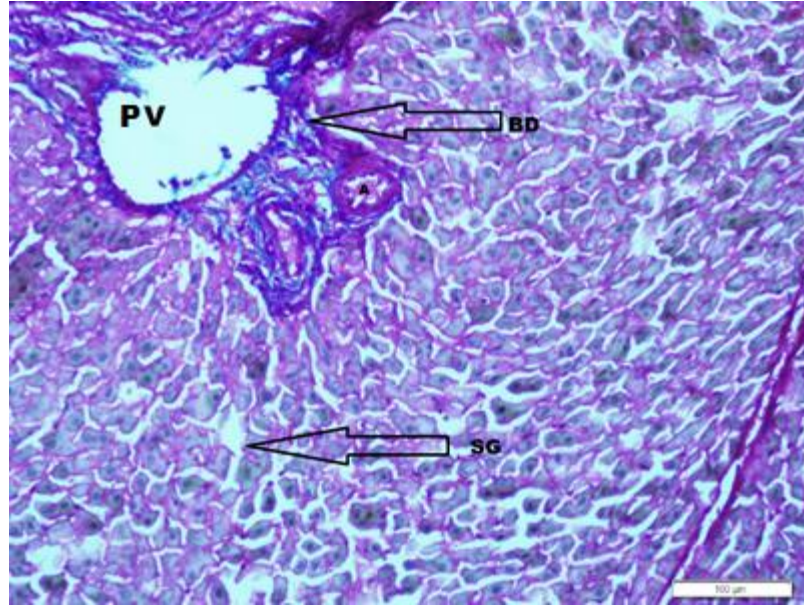


**Şekil 12:** Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. Portal alan ve çevresini resimlediğimiz bu görüntüde, ciddi sinüzoidal genişlemeler (SG) ve hücresel yapıların ciddi oranda bozulduğu vakuolümsü (V) boşluklar görülmektedir. Bu görüntüdeki hepatositlerde nükleusların yuvarlaklığını kaybettiğine dikkat ediniz (HE, bar 100 µm).

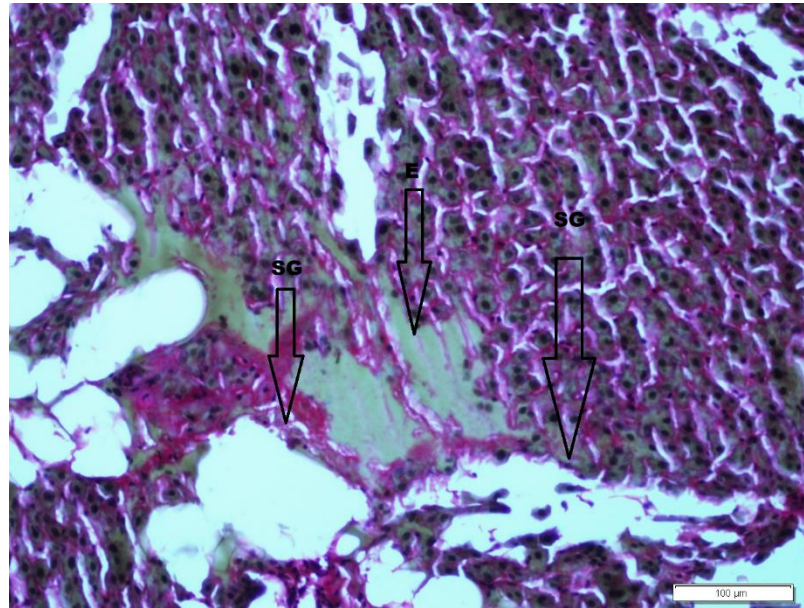


**Şekil 13:** Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. Santral ven (SV) komşuluğunda bol miktarda sinüzoid genişlemelerine (SG) dikkat ediniz. Ayrıca hepatositlere ait nükleusların (N) koyulaştığına dikkat ediniz (HE, bar 100 µm).

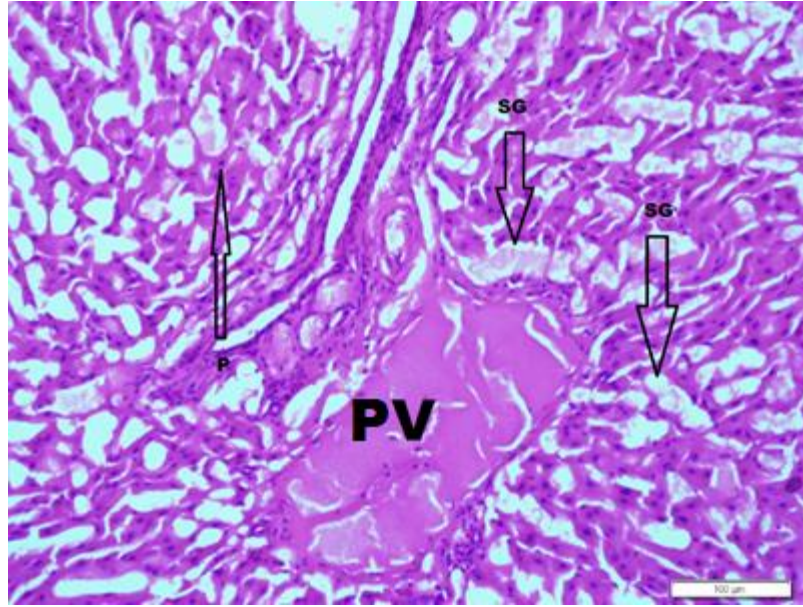




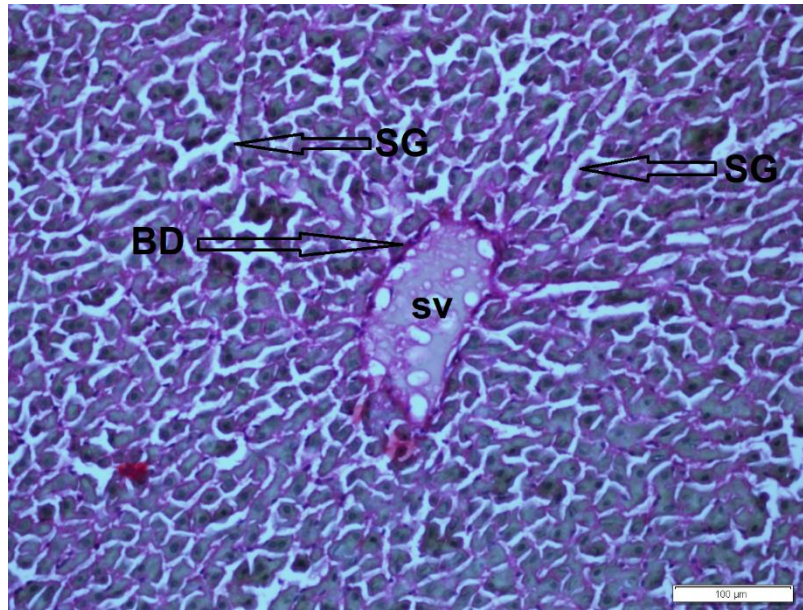
**Şekil 14:** Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. Portal alanın resmedildiği bu görüntüde portal alan çevresindeki mavi yapılar bağ dokusunu (BD) göstermektedir. Periportal alanlarda minimal düzeyde bağ dokusu artışı vardır. Ancak sinüzoidal genişlemeler (SG) bol miktarda ve yaygın alanlarda görülmektedir (MTK, bar 100 µm).



**Şekil 15:** Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. Bu resimde ciddi hasar gözlenmektedir. Sinüzoidal genişlemeler (SG) çok fazla ve doku kayıpları mevcuttur. Eritrosit (E) yığınları konjesyon alanlarının varlığını göstermektedir. Hücrelerin çekirdekleri küçülmüş ve yuvarlaklığını kaybetmiş olarak gözlenmektedir. Hücresel sınırlar yaygın olarak kaybolmuştur (MTK, bar 100 µm).



**Şekil 16:** Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. Portal ven (PV) çevresindeki periportal alanlarda ciddi sinüzoid genişlemeleri (SG) ve doku kayıpları mevcut. Hücresel yapıların bozulduğu dikkat çekmektedir. Hepatosit nükleuslarının piknoza (P) uğradığı görülmektedir (HE, bar 100 µm).

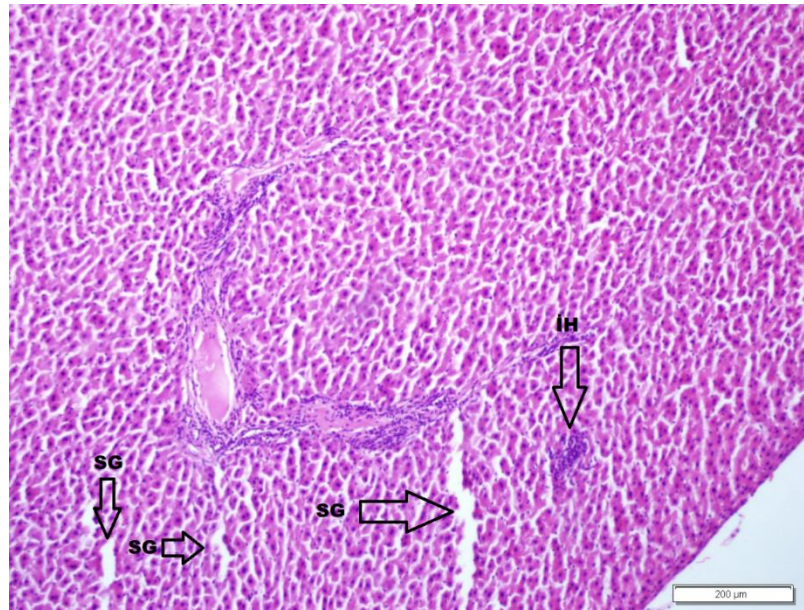


**Şekil 17:** Asetaminofen grubuna ait karaciğer dokusu. Santral ven (SV) çevresinde minimal bağ dokusu (BD) yapısı ve santral ven (SV) çevresinde sinüzoid genişlemeleri dikkat çekmektedir (MTK, bar 100 µm).

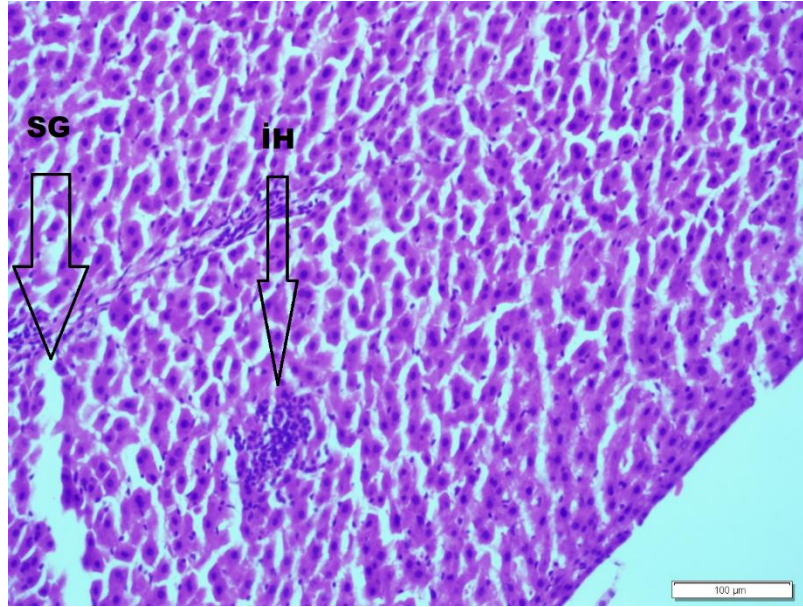


#### 4.1.3. Tedavi Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular

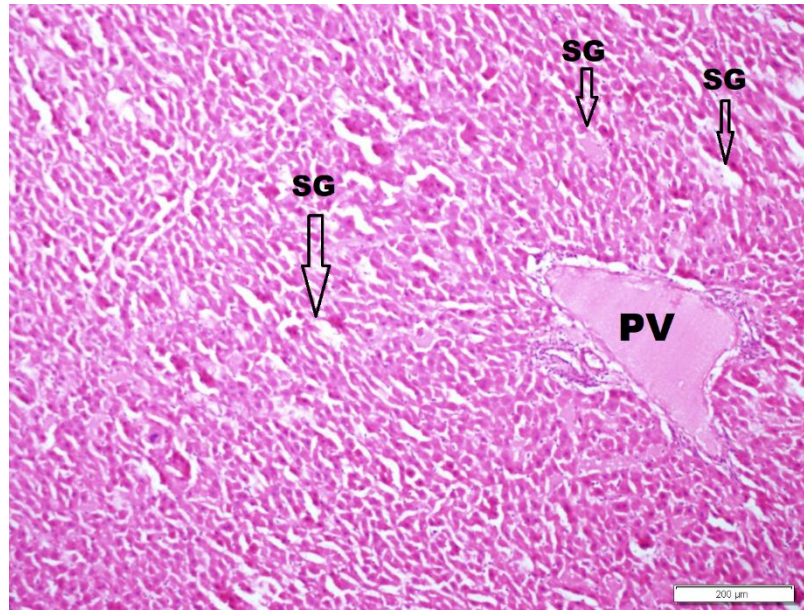
Asetaminofen uygulandıktan otuz dakika sonra oktreetid uygulanan tedavi grubuna ait karaciğer örnekleri incelendiğinde santral ven çevresindeki hepatositlerde hafif derecede bozulmalar mevcuttu (Şekil 20). Ancak santral ven çevresindeki sinüzoidal genişlemeler asetaminofen grubuna göre minimal düzeydeydi. Sadece asetaminofen verilen grupla kıyaslandığında vakuol yapılar gözlenmedi (Şekil 17, 18). Tedavi grubuna ait deneklerin, santral ven çevresindeki hepatositlerinde asetaminofen grubuna kıyasla az sayıda piknotik çekirdek gözlendi (Şekil 20, 21). Bu gruptaki sıçanlara ait örneklerde bir denek hariç inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmedi (Şekil 17, 18). İnfiltrasyon alanı gözlenen sıçana ait preparatta infiltrasyon alanı asetaminofen grubundaki alanlara göre daha sınırlıydı. Tedavi grubuna ait preparatlarda portal alanlar incelendiğinde asetaminofen grubuna göre az miktarda sinüzoidal genişleme gözlendi (Şekil 19). Tedavi grubunda hepatik yapıların asetaminofen grubuna göre çok daha iyi korunduğu gözlemlendi (Şekil 17, 18, 19, 20, 21).



**Şekil 18:** Tedavi grubuna ait karaciğer dokusu. Tedavi grubuna ait bu resimde infiltrasyon alanı (IH) ve sinüzoidal genişleme (SG) dikkati çekmektedir (HE, bar 200 µm).

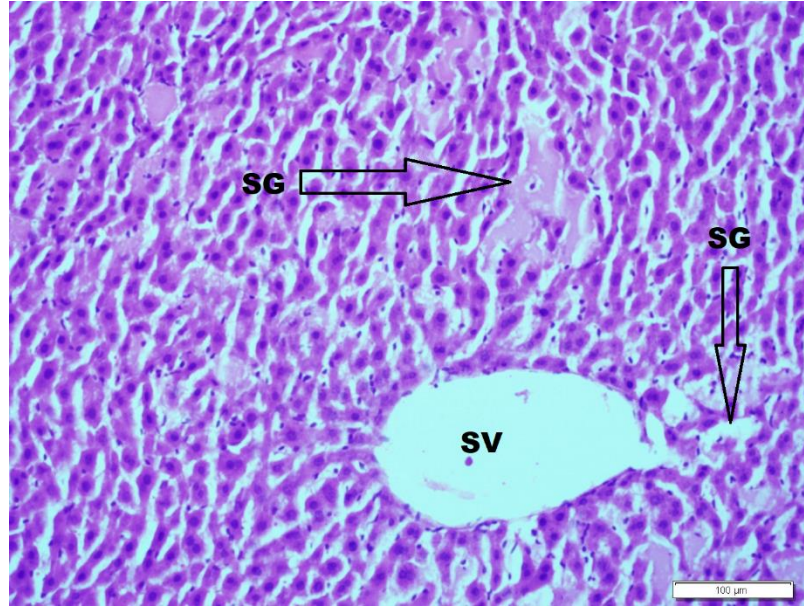


**Şekil 19:** Tedavi grubuna ait karaciğer dokusu. Tedavi grubuna ait bu resimde infiltrasyon alanı (İH) ve sinüzoidal genişlemeler (SG) gözlenmektedir (HE, bar 100 µm).

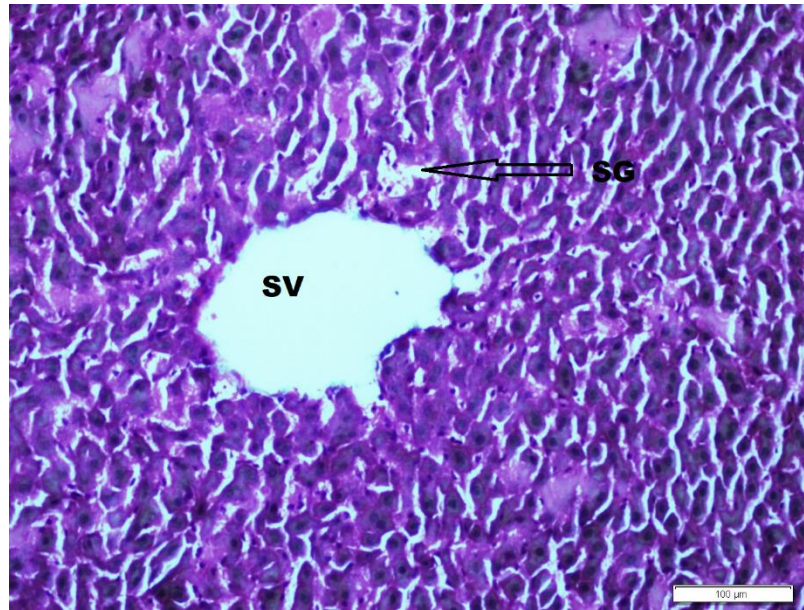


**Şekil 20:** Tedavi grubuna ait karaciğer dokusu. Portal alanın (PV) görüntülediği bu fotoğrafta asetaminofen grubuna kıyasla daha az sinüzoidal genişleme (SG) vardı. Sinüzoidal kordonların parçalanmadığı görülmekte. Asetaminofen grubunda gözlenen doku kayıpları tedavi grubundaki deneklerin hiçbirinde yoktu (HE, bar 200 µm).





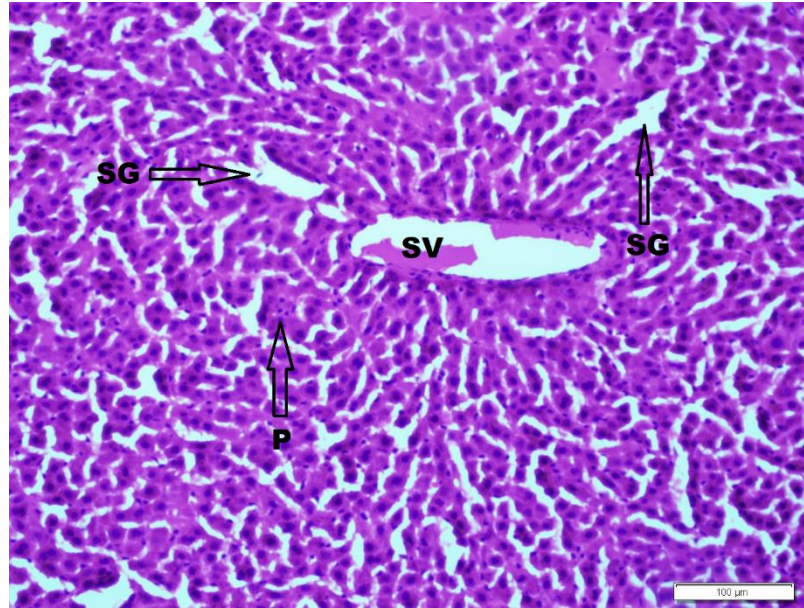
**Şekil 21:** Tedavi grubuna ait karaciğer dokusu. Tedavi grubunda santral ven (SV) çevresinde sinüzoidal genişlemeler (SG) mevcut (HE, bar 100 µm).



**Şekil 22:** Tedavi grubuna ait karaciğer dokusu. Santral ven (SV) çevresinin görüntülediği bu fotoğrafta minimal sinüzoidal genişleme (SG) mevcuttu. MTK ile boyanan bu preparatta fibröz bağ dokusu oluşumu gözlenmedi (MTK, bar 100 µm).

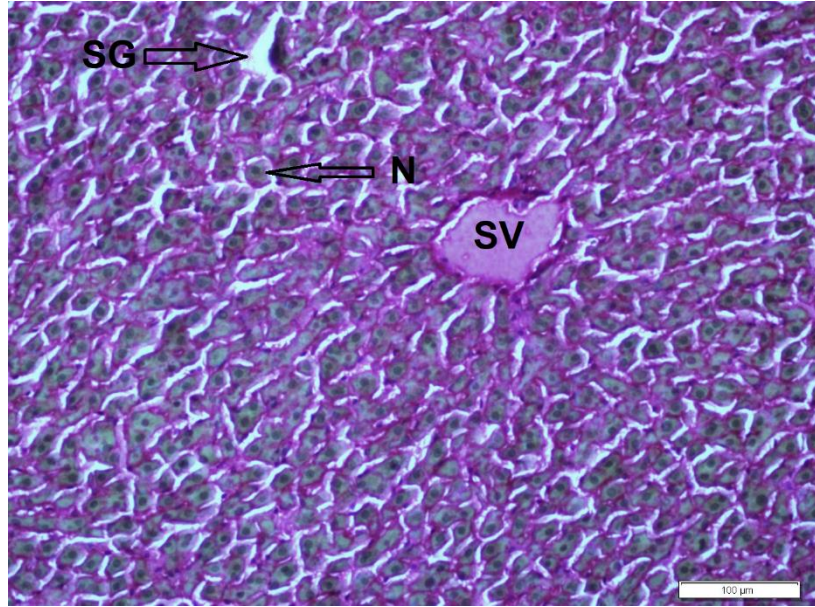
#### 4.1.4. Oktreotid Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular

Sadece oktreotid verilen grupta santral ven çevresi hafif derecede sinüzoidal genişleme dışında sağlıklı görünümdeydi (Şekil 22). Örneklerin hiçbirinde vakuolleşme gözlenmedi (Şekil 22, 23, 24). Santral ven çevresindeki alanlarda ve santral vene uzak alanlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmedi (Şekil 22). Hücrelerin çekirdekleri merkezi yerleşimli ve sadece bir deneğe ait incelemede hafif piknoz belirtisi vardı (Şekil 22). Hücre sınırları belirgin ve normal olarak gözlendi (Şekil 22, 23, 24).

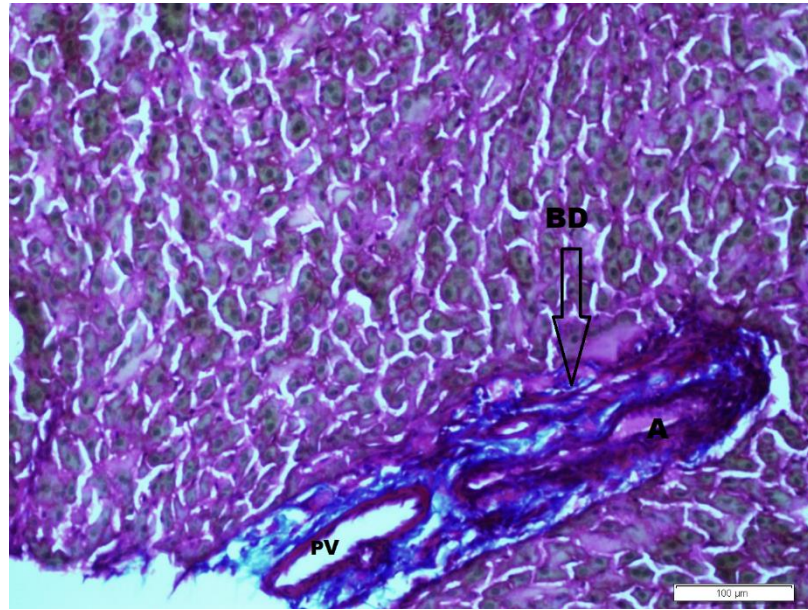


**Şekil 23:** Oktreotid grubuna ait karaciğer dokusu. Santral ven (SV) komşuluğundaki alanlarda çok hafif derecede sinüzoidal genişlemeler (SG) ve merkezi yerleşimli hafif piknotik nükleuslar (P) mevcut (HE, bar 100 µm).





**Şekil 24:** Oktreotid grubuna ait karaciğer dokusu. Santral ven (SV) çevresinde diğer gruplara benzer şekilde bağ dokusu artışı izlenmedi. Santral vene yakın ve uzak alanlarda merkezi yerleşimli yuvarlak nükleuslar (N) izlenmekteydi. Hafif derecede sinüzoidal genişlemeler (SG) mevcuttu (MTK, bar 100 µm).



**Şekil 25:** Oktreotid grubuna ait karaciğer dokusu. Portal alan çevresinde bağ dokusu (BD) görülmektedir. Portal alanda, portal ven (PV) ile hepatik arterin bir dalı (A) görülmektedir (MTK, bar 100 µm).

## 4.2. Biyokimyasal Bulgular

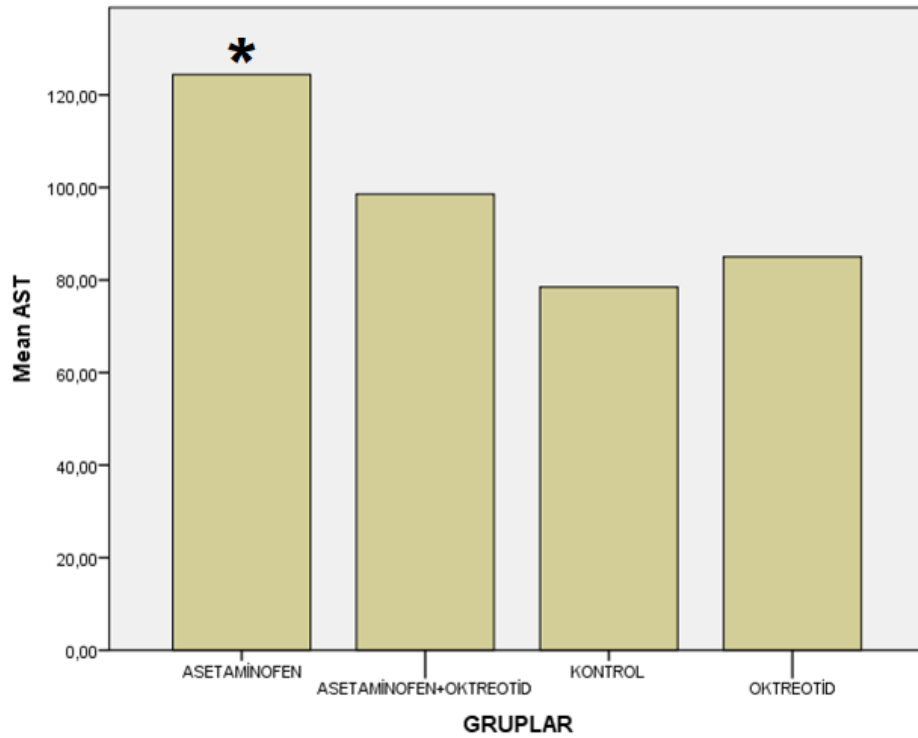
Çalışmamıza ait biyokimyasal bulgular aşağıdaki tabloda toplu halde gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Biyokimyasal parametrelerin sonuçları

Grup Parametre	Asetaminofen (n=7)	Asetaminofen+ Oktreotid (n=7)	Kontrol (n=6)	Oktreotid (n=7)	P
AST (IU/L) (X±SS)	124,4±20,2*	98,5±18,4 <sup>α</sup>	78,5±6,89 <sup>α</sup>	85,5±10,3 <sup>α</sup>	<0,05
ALT (IU/L) (X±SS)	187,1±48,4*	59,1±11,9 <sup>α</sup>	48,8±9,90 <sup>α</sup>	54,4±8,69 <sup>α</sup>	<0,05
ALP (IU/L) (X±SS)	350,6±45,5*	265,5±33,7 <sup>α</sup>	231,6±26,2 <sup>α</sup>	269,2±19,5 <sup>α</sup>	<0,05
TAS (X±SS) (µmol/L)	1,51±0,3	1,55±0,44	1,85±0,39	1,86±0,53	>0,05
TOS (X±SS) (µmol/L)	34,3±20,7*	11,4±8,54 <sup>α</sup>	6,38±1,93 <sup>α</sup>	7,83±1,73 <sup>α</sup>	<0,05
MDA (X±SS) (µmol/L)	0,51±0,034	0,46±0,032	0,47±0,035	0,44±0,033 <sup>α</sup>	>0,05

\* p<0,05 Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik.  
<sup>α</sup> p<0,05 Asetaminofen grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük.

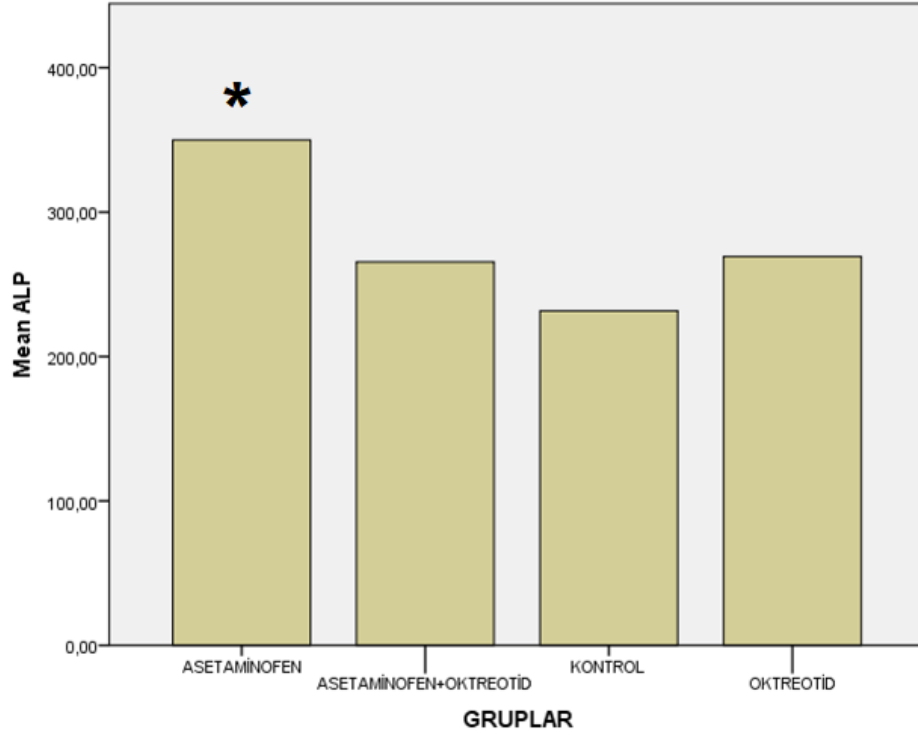
#### 4.2.1. Aspartat Transaminaz Sonuçları



**Şekil 26:** AST sonuçları. \* işareti diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği göstermektedir.

Serumlardan çalışılan AST değerlerine bakıldığında asetaminofen grubunun diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). Tedavi grubu kontrol grubuna göre ortalama olarak yüksekti. Ancak bu iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Oktreetid grubu kontrol grubuna göre ortalama değer bakımından yüksekti ancak kontrol ve tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

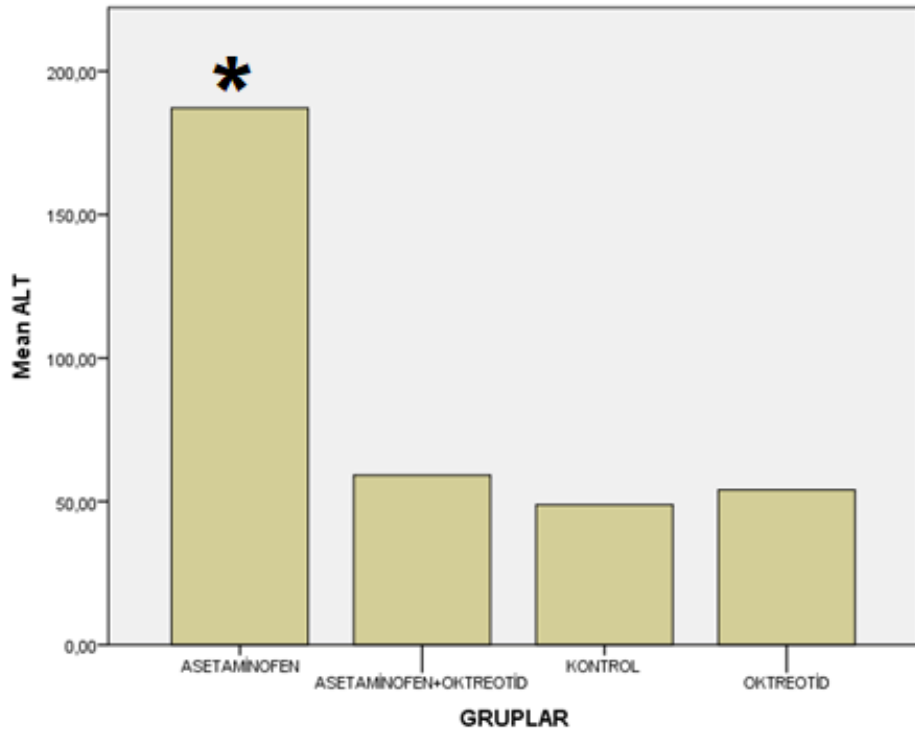
#### 4.2.2. Alkalen Fosfataz Sonuçları



**Şekil 27:** ALP sonuçları. \* işareti diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği göstermektedir.

Serumlardan çalışılan ALP değerlerine bakıldığında asetaminofen grubunun diğer üç gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ( $p < 0,05$ ). Tedavi grubu kontrol grubuna göre ortalama olarak yüksekti ancak bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Oktreetid grubunun ALP seviyesi kontrol grubuna göre yüksekti ancak bu iki grup arasında da anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

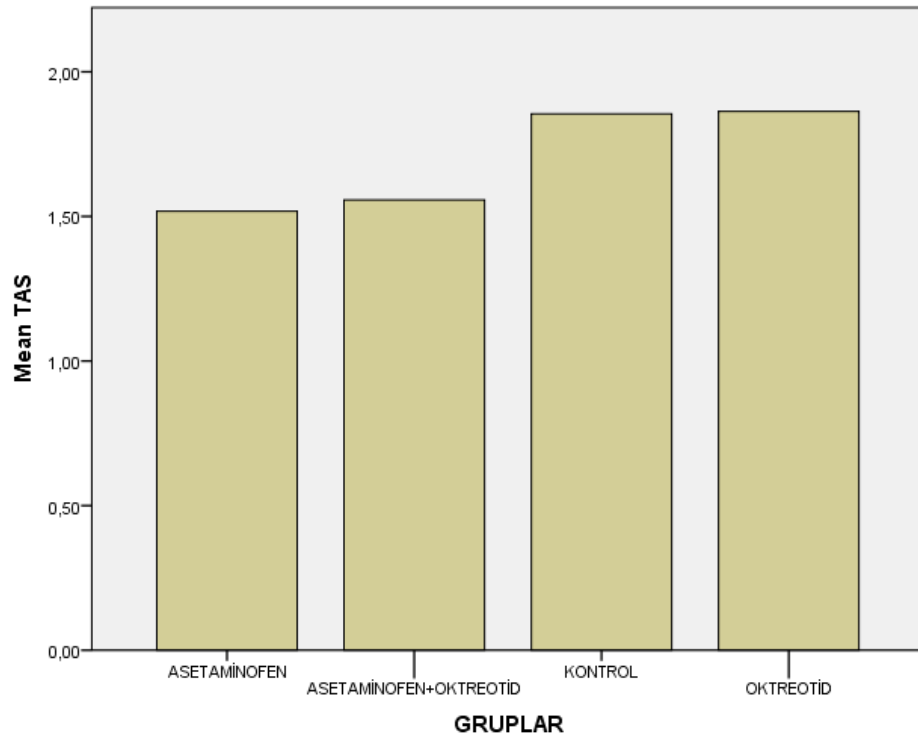
### 4.2.3. Alanin Transaminaz Sonuçları



**Şekil 28:** ALT sonuçları. \* işareti diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği göstermektedir.

Serumlardan çalışılan ALT değerlerine bakıldığında asetaminofen grubunun diğer üç gruba göre yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Tedavi grubu asetaminofen grubuna göre anlamlı olarak düşük gözlendi ( $p < 0,05$ ). Tedavi grubu kontrol grubuna göre ortalama olarak yüksekti ancak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Oktretid grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

#### 4.2.4. Total Antioksidan Seviyesi Sonuçları

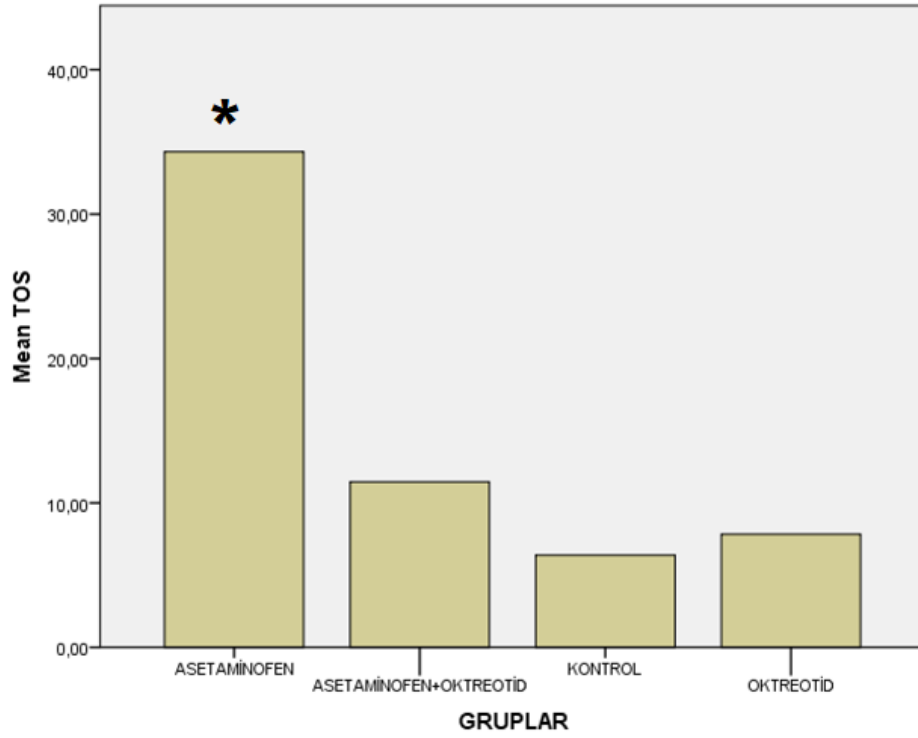


**Şekil 29:** TAS sonuçları.

Serumlardan çalışılan TAS sonuçlarına bakıldığında ortalama değer bakımından asetaminofen grubu en düşük seviyeye sahipti. Ancak bu grup ile diğer gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Kontrol ve oktretotid grubu ortalama bakımından diğer gruplara göre en yüksek TAS değerine sahip olmasına karşın bu fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).



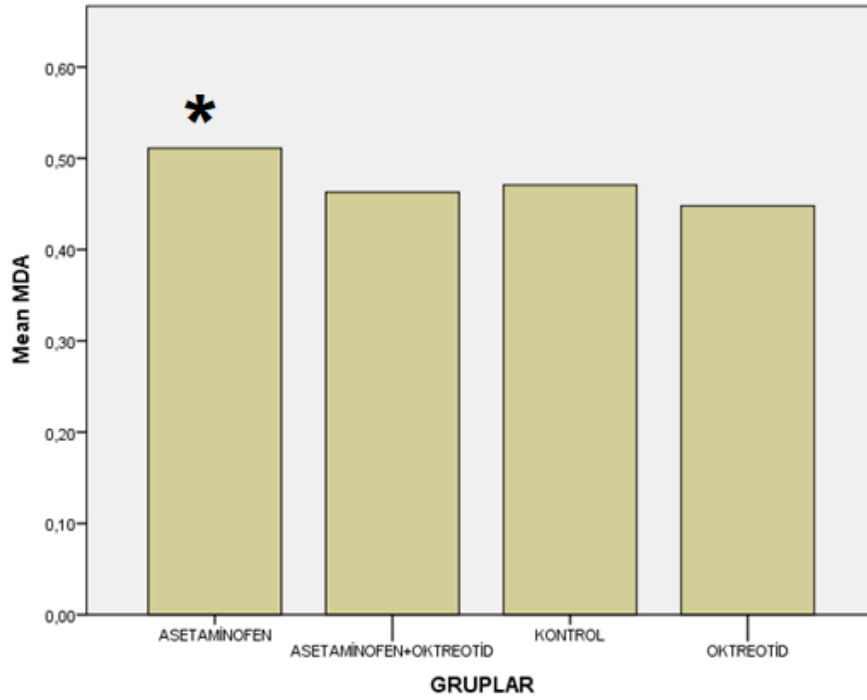
#### 4.2.5. Total Oksidan Seviye Sonuçları



**Şekil 30:** TOS sonuçları. \* işareti diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği göstermektedir.

Serumlardan çalışılan TOS sonuçlarına bakıldığında asetaminofen grubu diğer gruplara göre AST, ALT ve ALP sonuçlarında olduğu gibi anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,05$ ). Tedavi grubu, kontrol ve oktreetid grubuna göre ortalama bakımından yüksek olmasına rağmen bu fark anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Kontrol ve oktreetid grubu diğer iki gruba göre düşük ve birbirlerine çok yakın değerlere sahipti.

#### 4.2.6. Malondialdehit Seviyesi Sonuçları



**Şekil 31:** MDA sonuçları. \* işareti diğer oktreotid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği göstermektedir.

Serumlardan çalışılan MDA sonuçlarına bakıldığında en yüksek MDA seviyesi asetaminofen verilen gruptaydı. Asetaminofen grubunun seviyesi sadece oktreotid grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0,05$ ). Oktreotid verilen grup ve tedavi grubu kontrol grubundan daha düşük MDA seviyesine sahipti. Ancak oktreotid ve tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Asetaminofen yaygın olarak kullanılan ağrı kesici ve ateş düşürücü bir ilaçtır. Antiinflatuar özelliği yok denecek kadar azdır. Kolay ulaşımı ve ucuz olması nedeniyle çok fazla kullanılır. İngiltere'de yıllık 3 milyar adetten fazla asetaminofen tablet kullanılır. Terapötik dozlarda kullanıldığında oldukça güvenli bir ilaçtır. Plazma yarı ömrü kısadır ve biyoyararlanımı ortalama iki saat içinde yaklaşık %75'i bulur (Bessems ve Nico 2001).

Asetaminofen terapötik dozlarda kullanımında güvenli bir ilaçtır. Ancak yüksek dozlarda alındığında karaciğer toksikasyonu oluşturur. Buna bağlı olarak ölüme kadar giden süreç yaşanabilir. Ulaşımının kolay ve ucuz olmasından dolayı karaciğer toksikasyonuna en fazla neden olan ilaçtır. Rutinde kullanılan antidot ve terapötik teknikler mevcuttur. Ancak daha iyi ilaç ve tekniklerin geliştirilmesi amacıyla asetaminofen toksikasyonu birçok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Araştırmalarda sıklıkla deney hayvanları kullanılır. Asetaminofenin karaciğer üzerindeki toksik etkisini hangi mekanizma üzerinden gerçekleştirdiği tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte bir çok çalışmada oksidatif stres kaynaklı olduğu belirtilmiştir. Antioksidan özelliği yüksek maddelerin denendiği bir çok çalışmada asetaminofen kaynaklı hasarı iyileştirdikleri gösterilmiştir. Rutinde ve altın standart olarak karşılaştırmalı deneysel çalışmalarda NAC kullanılmasının sebebi de NAC'ın iyi bir antioksidan olmasıdır (Orhan 2011, Aktaş Şenocak 2019).

Deney hayvanlarında asetaminofene bağlı toksikasyon oluşturulurken çeşitli yollar vardır. İntraperitoneal ve gastrik gavaj yöntemi ile toksikasyon oluşturulabilir. Literatür çalışmaları tarandığında 300 mg/kg ile 5 gr/kg aralığında asetaminofen kullanılarak karaciğer toksikasyonu oluşturulduğu görülmüştür. Asetaminofen toksisitesi genel olarak ilacın oral alımı sonrası gelişmektedir (Orhan 2011, Aktaş Şenocak 2019).

Biz de çalışmamızda gastrik gavaj yöntemiyle 1 gr/kg şeklinde oral yoldan asetaminofen uygulayarak toksisite oluşturduk.

Klinik ve deneysel çalışmalarda, ilaçlarla meydana gelen karaciğer toksitesi olgularında belirteç olarak sıklıkla karaciğer enzimleri kullanılır. Hücrede bulunan transaminazlar ve alkalin fosfat plazma ya da seruma salınır. Plazma ya da serumda artan enzim miktarı toksisitenin derecesini belirlememize yardımcı olur (Chen vd 2009, Orhan 2011).

Bhadoria ile Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda serum AST, ALT ve ALP seviyelerinde kontrol gruplarına göre anlamlı yükseklik görülmüştür. Bu çalışmalarda

bizim çalışmamıza benzer şekilde asetaminofen verildikten 24 saat sonra deneklerden serumlar toplanmış ve enzim seviyelerine bakılmıştır (Chen vd 2009, Bhadauria 2010).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde 1 gr/kg oral asetaminofen verdiğimiz grupta serum AST, ALT ve ALP seviyeleri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti.

Kapıcıoğlu ve arkadaşlarının plasebo kontrollü yaptığı bir araştırmada intravenöz olarak 25 µg/kg somatostatin analogu SMS 201-995 (oktreotid) bolus olarak, ardından 25 µg SMS 201-995 infüzyon şeklinde 1 saatin üzerinde gönderilmiş. Çeşitli dakikalarda pulsed doppler yöntemi kullanarak portal venlerin akım hızı ölçülmüş. Somatostatin analogu uygulanan hastalarda portal ven kan akım hızının düştüğü gözlenmiştir (Kapıcıoğlu vd 1992).

Aziz ve arkadaşları 8 gün boyunca immobilizasyon stresinin ardından ve 25 µg/kg oktreotidi subkutan yolla uyguladıkları gruba sadece immobilizasyon stresi uyguladıkları grubu karşılaştırmışlardır. Çalışmada toplam antioksidan seviyenin stress+oktreotid uygulanan grup lehine daha yüksek olduğu, toplam oksidan seviyenin ise stress+oktreotid uygulanan grupta daha düşük olduğunu raporlamışlardır. Karaciğer transaminazları, TNF-α ve malondialdehit seviyeleri immobilizasyon stresli sıçanlarda oktreotid uygulanan gruba göre daha yüksek olduğunu raporlamışlardır. Histopatolojik incelemede de oktreotidle tedavi grubunun stres grubuna göre daha iyi morfolojik yapıya sahip olduğunu kaydetmişlerdir. Çalışmada oktreotidin TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak oksidatif stresi azalttığını ve karaciğer dokusunu koruduğunu ileri sürmüşlerdir (Aziz vd 2018).

Şen ve arkadaşları karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarını önlemek amacıyla yaptıkları bir çalışmada oktreotid, iskemi-reperfüzyon hasarından 24 saat ve 2 saat önce 25 µg/kg olarak uygulamış sonrasında iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturmuşlardır. Oktreotid grubunun sadece hasar grubuna göre hem biyokimyasal hem de histopatolojik olarak anlamlı miktarda daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar bu etkiyi, hem kendi çalışmalarına hem de daha önceki çalışmalara dayanarak oktreotidin anti-inflamatuvar özelliğinden dolayı kaynaklandığını belirtmişlerdir (Şen 2008).

Asetaminofen toksisitesinde inflamatuvar hücreler karaciğer dokusuna göç eder. Buradaki inflamatuvar hücre yığınları bol miktarda ROP üretir. Buna bağlı olarak karaciğer hasarına katkıda bulunur. Tedavi grubumuzdaki histopatolojik incelemede sadece bir örnekte infiltrasyona rastladık. Toksikite grubumuzda ise çok sayıda örnekte infiltrasyon bulunmaktaydı. Daha önceki çalışmalara ve kendi çalışma sonuçlarımıza göre

oktreotidin anti-inflamatuar etkisi sayesinde hem biyokimyasal hem de histopatolojik değerlere olumlu etki ettiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda asetaminofen grubunda AST, ALT, ALP, TOS seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıktı. Asetaminofen+oktreotid grubunda asetaminofen grubuna göre anlamlı düşüklük vardı. Tedavi grubundaki değerler kontrol grubuna ve oktreotid grubuna göre yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubu ve oktreotid grubu arasında istatistiksel açıdan fark yoktu. Aziz ve arkadaşlarının immobilizasyon stresli sıçanlarda yaptığı çalışma da bizim bulduğumuz sonuçlarla örtüşmektedir (Aziz vd 2018).

MDA lipit peroksidasyonun son ürünüdür. Lipit peroksidasyonu sırasında karbon bağlarının kopması ile ortaya çıkar. Çalışmamızda en yüksek ortalama serum MDA seviyesi asetaminofen grubuna aitti. Şener ve ark.'nın yaptığı asetaminofen toksisitesine karşı, E vitamini ve melatoninin koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmada doku MDA seviyelerinin anlamlı derecede yükseldiğini görmüşlerdir. Orhan'ın yaptığı asetaminofen hepatotoksitesi üzerine flumazenilin etkisine baktıkları çalışmada plazma MDA seviyelerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir (Orhan 2011). Çalışmamızda serum MDA seviyesinde anlamlı artışın olmayışı Şener ve ark.'nın çalışmasıyla çelişmektedir. Ancak Orhan'ın çalışmasıyla örtüşmektedir (Şener vd 2003, Orhan 2011). MDA seviyesi asetaminofene bağlı karaciğer hasarında hassas şekilde yükseldiği bilinmektedir. Çalışmamızda MDA seviyesinin yükselmeyişinin sebebi MDA'nın seruma salınma süresi ile alakalı olduğunu düşünmekteyiz. Karaciğer dokusundan MDA seviyesine bakılmamış olması çalışmamızın eksik yönlerindedir.

Kapıcıoğlu ve arkadaşları insanlarda yaptığı çalışmada portal venlerdeki kan akım hızı somatostatin analogu infüzyonuna bağlı olarak düştüğünü rapor etmişlerdir (Kapıcıoğlu vd 1992). Biz de çalışmamızda oral asetaminofen uyguladıktan yarım saat sonra intraperitoneal olarak somatostatin analogu oktreotid uyguladık. Yarım saat sonra uygulamamızdaki amaç asetaminofen alımından sonraki akut dönemde yapılabilecek alternatifleri genişletmektir. Portal venlerdeki kan akım hızını düşürerek karaciğere geçen yoğun toksik içeriği azaltmayı planladık. Ayrıca bir çok çalışmada gösterilen somatostatin ve analogların antioksidan ve antiinflamatuar özelliği sayesinde karaciğere geçen asetaminofenin detoksifiye edilerek hepatositlere zarar vermesini engellemektir (Şen 2008, Aziz vd 2018). Araştırma sonuçlarımız hem literatürle uygunluk gösterdi hem de çalışma amacımızı doğruladı.

Çalışmamızın TAS sonuçlarına bakıldığında oktreotid grubunun değerleri diğer gruplara göre ortalama olarak yüksekti. Ancak gruplar arası fark anlamlı değildi.

Literatürdeki bir çok çalışmada araştırmacılar, tedavi grubuna toksik miktarda asetaminofen ya da herhangi bir toksik madde (karbon tetraklorür gibi) vermeden birkaç gün öncesinden antioksidan özelliği yüksek ilaç ya da madde vererek deneysel çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir (Aktaş Şenocak 2019). Ancak biz deneyimizi bu şekilde planlamadık. Çünkü acil servise başvuran hiçbir hasta toksik dozda asetaminofen (intihar ya da yanlışlıkla) almadan birkaç gün öncesinden antioksidan madde içeren gıda ya da ilacı yükleme dozu şeklinde tüketmemektedir. Somatostatin analoglarının antioksidan özelliği bir çok çalışmada gösterilmiştir (Aziz vd 2018). Biz de çalışmamızda birkaç gün önceden yükleme dozu oktreotid uygulamak istemedik. Deneyimizi o şekilde planlamamızın bizi gerçek vaka yönetiminden uzaklaştıracağını düşündük. Çalışmamızı, meydana gelen yüksek doz asetaminofen alan vakaların akut döneminde yapılması gereken ilaç ve tekniklere alternatif geliştirmek amacıyla planladık. TAS sonuçlarının anlamlı miktarda farklı olmamasının diğer bir sebebi olarak da deney sırasında uyguladığımız oktreotid dozuyla alakalı olabileceği kanaatindeyiz.

Paldır'ın oral 1 gr/kg asetaminofen ile oluşturdukları karaciğer toksisitesi modelinde hem serum hem de doku TAS sonuçlarının asetaminofen grubunda anlamlı miktarda düşük olduğunu göstermiştir. Ancak bizim çalışmamızda çıkan sonuçlara bakıldığında asetaminofen grubundaki azalmanın anlamlı olmayışı Paldır'ın yaptığı çalışma sonucuyla çelişmektedir. Karaciğer doku örneklerinden TAS belirteci bakmamamız çalışmamızın eksik yönü olarak nitelendirilebilir (Paldır 2017).

Paldır'ın asetaminofen ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı ozon ve L-karnitin tedavisi uyguladığı çalışmasının sonuçlarına ve literatürdeki verilere bakarak toksik doz asetaminofen verilen gruplarda ciddi oranda sinüzoidal genişlemeler, sitoplazmik vakuolizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kanama odakları, hücre yapılarında bozulma ve piknoz görülebileceğini belirtmiştir. (Paldır 2017).

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde asetaminofen grubuna ait deneklerin % 70'inde inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemledik (Şekil 9, 10, 11). Bu gruba ait tüm sıçanlarda sinüzoidal genişlemeler vardı (Şekil 9, 11, 12, 13, 14). Gruba ait 2 sıçanda (%28) hepatik kordların parçalandığı, doku kayıpları ve kanama alanları görüldü. Asetaminofen grubuna ait dokuların MTK boyamasında oluşan fibröz bağ dokusu yapılarını görüntülemeyi amaçladık. Ancak asetaminofen grubunda kontrol grubuna kıyasla kayda değer bir fark göremedik (Şekil 14). Asetaminofen grubundaki tüm deneklere ait portal alanlarda kontrol grubuna benzer şekilde bağ dokusu miktarı gözlemlendi (Şekil 14). Tüm deneklerde santral ven ve portal alan çevresinde fibröz bağ dokusu oluşumu, kontrol grubuna benzer şekilde gözlenmedi (Şekil 14, 17). Fibröz bağ

dokusunun santral ven ve çevresinde oluşmamasının sebebi olarak deney aşamasının 24 saatle kısıtlı olmasından dolayı olduğu kanaatindeyiz.

Asetaminofen uygulandıktan otuz dakika sonra oktreatid uygulanan tedavi grubuna ait karaciğer örnekleri incelendiğinde santral ven çevresindeki hepatositlerde hafif derecede bozulmalar mevcuttu (Şekil 21). Bu gruptaki örneklerde bir denek hariç inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmedi (Şekil 18, 19). İnfiltrasyon alanı gözlenen preparatta infiltrasyon alanı asetaminofen grubuna göre daha sınırlıydı. Tedavi gruplarına ait preparatlarda portal alanlar incelendiğinde asetaminofen grubuna göre az miktarda sinüzoidal genişleme gözlendi (Şekil 20). Tedavi grubunda hepatik yapıların asetaminofen grubuna göre çok daha iyi korunduğu gözlemlendi (Şekil 18, 19, 20, 21, 22). Tedavi grubundaki bu bulgular biyokimyasal parametrelerimizle örtüşmekteydi. Tedavi grubunun asetaminofen grubuna göre daha iyi korunmasının sebebi olarak oktreatidin portal venleri daraltıcı, antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sadece oktreatid verilen grupta santral ven çevresi hafif derecede sinüzoidal genişleme dışında sağlıklı görünümdeydi (Şekil 23). Örneklerin hiçbirinde vakuolleşme gözlenmedi (Şekil 23, 24, 25). Santral ven çevresindeki alanlarda ve santral vene uzak alanlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmedi (Şekil 23). Hücrelerin çekirdekleri merkezi yerleşimliydi. Sadece bir deneğe ait doku örneğinde hafif piknoz belirtisi vardı (Şekil 23). Hücre sınırları belirgin ve normal olarak gözlendi (Şekil 23, 24, 25). Deneyimizde kullandığımız 300 µg/kg oktreatid dozunun hem biyokimyasal hem de histopatolojik bulgularımızda güvenli olduğu çalışmamızdan çıkarılabilecek sonuçlardandır.

Kontrol grubunda ışık mikroskopuyla yaptığımız incelemelerde santral ven yapıları ve santral vene uzanan ışınal hepatosit kordonları normal görünümde izlendi (Şekil 5, 6, 8). Portal alanlar normal görünümdeydi (Şekil 7). Sinüzoidal aralıklarda herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı (Şekil 6, 8). Yüksek büyütmede yapılan incelemelerde, yuvarlak ve merkezi yerleşimli çekirdeğe sahip polihedral yapıda hepatositler gözlendi (Şekil 6, 7, 8). Hepatositlerin nükleuslarında gevşek kromatin yapıları ve nükleolus gözlenmekteydi (Şekil 6). Kontrol grubu histopatolojik verilerimiz literatür bilgileriyle uyumluluk göstermekteydi (Paldır, 2017).

Çalışmamızı değişken dozlarda oktreatid uygulaması yapmamış olmamız çalışmamızın eksik yönü olarak nitelendirilebilir. Sonraki aşamalarda doz bağımlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız temel basamak niteliğinde olup gelecek araştırmalar için ışık kaynağı olacaktır.

## 6. SONUÇ

1. Yüksek doz asetaminofen alımı literatüre benzer şekilde AST, ALT, ALP, MDA ve TOS seviyelerini yükseltmiştir. TAS seviyesi düşmüştür. Histopatolojik incelemede karaciğer dokularında hasar meydana geldiği gözlenmiştir. Bu yüzden asetaminofen tıp uzmanının önerisiyle terapötik dozlarda kullanılmalıdır. Kolay ulaşılabilir olmasının doğru olmadığı ve reçete ile alınabilen bir ilaç olması gerektiği kanaatindeyiz.
2. Somatostatin analogu oktreotidin deneysel olarak oluşturulan asetaminofen toksisitesine bağlı hasarı azalttığını ortaya koyduk. Ancak hasarın azaltılmasında oktreotidin antioksidan, anti-inflamatuar ya da portal venleri daraltarak toksik maddenin karaciğere daha az ulaşmasından hangisinin rol oynadığı ya da hangisinin ne kadar rol oynadığını belirlemek, çalışmamızdan elde edilen bulgular ışığında mümkün olmamıştır. Bunu belirleyebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. İlaç, doğru dozda, doğru zamanda, doğru yöntemle alındığında ilaçtır. Bu yüzden oktreotidin asetaminofen toksisitesinde kullanılabilmesi için en uygun dozun belirlenmesi gerekmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

Aktaş Şenocak, E. Parasetamol ile karaciğer ve böbrek toksikasyonu oluşturulan ratlarda, sodyum pentaboratın bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırılması. Doktora Tezi. **Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**. Erzurum, 2019, s.127.

Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, Savran E Ş, Yılmaz B. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-süperoksit dismutaz(SOD), katalaz(CAT) ve glutatyon peroksidaz(GPx). **Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**, 2019, 362-369.

Aziz N M, Ragy M M, Ahmed S M. Somatostatin analogue octreotide improves restraint stress-induced liver injury by ameliorating oxidative stress, inflammatory response, and activation of hepatic stellate cells. **Cell Stress and Chaperones**, 2018, s. 1237-1245.

Bessems J G, Nico P V 2001. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms analogues and protective approaches. **Critical Reviews in Toxicology**, 2001, s. 55-138.

Bhadauria M. Dose-dependent hepatoprotective effect of emodin against. **Exp Toxicol Pathol**, 2010, 627-635.

Chen T M, Subeq Y M, Lee R, Chiou T W, Hsu B G. Single Dose Intravenous Thioacetamide Administration as a Model of Acute Liver Damage in Rats. **International Journal of Experimental Pathology**, 2007, s. 223-231.

Chen Y H, Lin F Y, Liu P L (2009). Antioxidative and hepatoprotective effects of magnolol on acetaminophen-induced liver damage in rats. **Arch Pharm Res**, 2009, 221-228.

Çiftçi R, Yüce A. Karaciğer fibrozisli ratlarda kuersetinin homosistein düzeyi ve koroner damar hasarı üzerine etkisi. **Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veterinerlik Dergisi**, 2013, 159-167.

Deniz, A C. Asetaminofen zehirlenmesinde kapsaisin etkisi: deneysel bir rat modeli. Uzmanlık Tezi, **Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**. Şanlıurfa, 2016, s.62.

Emet M, Yayla M. Asetaminofen (parasetamol) zehirlenmesi. **Türkiye Klinikleri J Emerg Med-Special Topics**, 2016, 51-57.

Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clinical Biochemistry**, 2004, 277-285.

Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clinical Biochemistry**, 2005, 1103-1111.

Erfidan M A. Farelerde parasetamol ile indüklenen akut karaciğer hasarı üzerine narın (*Punica Granatum L.*) etkileri. Yüksek Lisans Tezi, **Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**. Afyonkarahisar, 2016, s. 80.

Eşrefoğlu M, Taşlıdere E, Çetin A. Karaciğer ve pankreas gelişimi. **Bezmialem Science**, 2017, s.30-35.

Guggenheimer J, Moore P A. The therapeutic applications of and risks associated with acetaminophen use: a review and update. **The Journal Of The American Dental Association**, 2011, s.38-44.

Gündoğdu H. kolesterollü yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanların mide dokusunda somatostatin salınımının immünohistokimyasal olarak belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, **Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi**, Kars, 2019, s.54.

Jenkins S A, Baxter J N, Shields R. The effects of a somatostatin analogue SMS 201-995 on hepatic haemodynamics in the cirrhotic rat. **The British Journal of Surgery**, 1985, s.864-867.

Kapıcıoğlu S, Ovalı E, Yeşildağ O, Baki A H. Siroz hastalarında portal kan akımına somatostatin etkisi: "plasebo kontrollü çalışma". **Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji**, 1992, s.104-108

Karabulut H, Gülay M Ş. Antioksidanlar. **Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**, 2016, s.65-76.

Kim D S, Ji W B, Han, J H, Choi Y Y, Park H J, Yu H J, Yu Y D, Kim, J Y. Effects of splanchnic vasoconstrictors on liver regeneration and survival after 90% rat hepatectomy. **Annals of Surgical Treatment and Research**, 2018, s.118-128.

Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos O. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. **Gut**, 1998, s.442-447.

Lauterburg B H, Corcoran G B, Mitchell J R. Mechanism of action of N-acetylcysteine in the protection against the hepatotoxicity of acetaminophen in rats in vivo. **The Journal of Clinical Investigation**, 1983, s.980-991.

Mescher A L, (Çeviri Editörleri: Solakoğlu S, Erdoğan Aslı, Mutlu H S). Junqueira temel histoloji. **Güneş Tıp Kitapevleri**, İstanbul, 2019, s.573

Narin S, Pişkin E, Üstündağ G. 2014'te somatostatinin tıpta kullanımı (oktreotid). **Güncel Gastroenteroloji**, 2014, s.272-276.

Orhan Z. Ratlarda oluşturulan asetaminofen hepatoksisitesi üzerine flumazenilin antioksidan aktivitesinin araştırılması ve histopatolojik incelenmesi. Uzmanlık Tezi. **Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**, Kayseri, 2011, s.76.

Oyman A. Asetaminofen ile oluşturulan toksik hepatitte Silymarinin koruyucu etkileri. Uzmanlık Tezi, **Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**, Edirne, 2014, s.60.

Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein, ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2015, s.331-336.

Paldır E. APAP ile oluşturulan karaciğer hasarında ozon ile L-karnitin tedavisinin kan ve doku antioksidan parametreleri ile biyokimyasal değerlere etkileri. Yüksek Lisans Tezi. *Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Kars, 2017, s.112.

Ranganathan S S, Sathiadas M G, Fernandopulle M, Lamabadusuriya S P, Fernandopulle B M. Fulminant hepatic failure and paracetamol overuse with therapeutic intent in febrile children. *Indian Journal of Pediatrics*, 2016, s.871-875.

Ross M H, Pawlina W (Çeviri Editörü: Baykal B). Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. *Palme Yayıncılık*, Ankara, 2017, s.972.

Sener G, Sehirli, A Ö, Ayanoglu Dülger G. Protective effects of melatonin, vitamin E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice: a comparative study. *Journal of Pineal Research*, 2003, s.61-68.

Şen, G. (2008). Karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarının engellenmesinde sitidin-5'-difosfat kolin, oktretid ve enoksaparin sodyumun biyokimyasal ve histopatolojik etkileri. Uzmanlık Tezi, *Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Bursa, 2008, s.43.

Yapar K, Kart A, Karapehlivan M, Atakisi O, Tunca R, Erginsoy S, Cital M. Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2007, s.121-128.

Yayla, N. Ratlarda parasetamolle indüklenen akut karaciğer toksisitesi üzerine Nigella Sativa L. etanol ekstresinin etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 2014, s.153.

Yıldırım İ. Somatostatin ve hiberbarik oksijenin yara iyileşmesine üzerine etkileri (deneysel çalışma). Uzmanlık Tezi, *GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı*, İstanbul, 2000, s.58

Web\_1: Karaciğer lobülü.

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/ja/thumb/c/ca/Kanzou.jpg/480px-Kanzou.jpg> adresinden 20.04.2020 tarihinde alındı.

## ÖZGEÇMİŞ

Murat AKBULUT, Denizli'nin Serinhisar ilçesine bağlı Kocapınar Köyünde doğmuştur. İlköğretimini Kocapınar İlköğretim Okulunda tamamladıktan sonra lise eğitimini 2012 yılında Acıpayam Anadolu Lisesi'nde bitirmiştir. Yine aynı yıl Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümünü kazanmıştır. 2016 yılında bu bölümden mezun olan araştırmacı aynı yıl Afyonkarahisar'a bağlı Evciler İlçe Devlet Hastanesine hemşire olarak atanmıştır. 2018 yılında deneysel çalışma becerileri kazanmak ve canlı histolojisine daha hakim olmak için Pamukkale Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başlamıştır. Halen Evciler İlçe Devlet Hastanesinde çalışmaktadır.

31.12.2020

Turnitin

Turnitin Orjinallik Raporu							
İşleme kondu: 22-Ara-2020 2:12 05 +03 NUMARA: 1480487524 Kelime Sayısı: 12760 Gönderildi: 1	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Benzerlik Endeksi</th> <th>Kaynağa göre Benzerlik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">%14</td> <td>İnternet Sources: %11</td> </tr> <tr> <td>Yayımlar: %4</td> </tr> <tr> <td>Öğrendi Ödevleri: %6</td> </tr> </tbody> </table>	Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik	%14	İnternet Sources: %11	Yayımlar: %4	Öğrendi Ödevleri: %6
Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik						
%14	İnternet Sources: %11						
	Yayımlar: %4						
	Öğrendi Ödevleri: %6						
Murat AKBULUT Yüksek Lisans Tezi Murat Akbulut tarafından							
2% match () <a href="http://hdl.handle.net/11499/551">http://hdl.handle.net/11499/551</a>							
1% match (29-Kas-2019 tarihli öğrenci ödevleri) <a href="#">Submitted to Erciyes Üniversitesi on 2019-11-29</a>							
1% match (yayımlar) <a href="#">ÖZBEK, Hanefi, CENGİZ, Nurettin, BAYRAM, İrfan and ÖZTÜRK, Hatice. "Alfa-amanitinle oluşturulmuş böbrek ve karaciğer toksitesinde alfa-pinen ve silibininin etkisinin sıçanlar üzerinde araştırılması", Konya Tabip Odası, 2008.</a>							
1% match (09-Ara-2015 tarihli internet) <a href="http://openaccess.inonu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11616/1023/236652.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=v">http://openaccess.inonu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11616/1023/236652.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=v</a>							
1% match (20-May-2015 tarihli internet) <a href="http://guncel.tgv.org.tr/journal/50/pdf/100207.pdf">http://guncel.tgv.org.tr/journal/50/pdf/100207.pdf</a>							
1% match (13-Haz-2016 tarihli internet) <a href="http://earsiv.atauni.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/123456789/1425/song%C3%BCL_do%C4%9Fanav_tez.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=v">http://earsiv.atauni.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/123456789/1425/song%C3%BCL_do%C4%9Fanav_tez.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=v</a>							
1% match () <a href="http://hdl.handle.net/11607/3689">http://hdl.handle.net/11607/3689</a>							
< 1% match (17-Şub-2019 tarihli internet) <a href="http://www.thed.org.tr/Eklenti/114_xiii-thedctbrabstrackitabi.pdf?0=">http://www.thed.org.tr/Eklenti/114_xiii-thedctbrabstrackitabi.pdf?0=</a>							
< 1% match (08-Nis-2016 tarihli öğrenci ödevleri) <a href="#">Submitted to Inonu University on 2016-04-08</a>							
< 1% match (24-Tem-2018 tarihli öğrenci ödevleri) <a href="#">Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi on 2018-07-24</a>							
< 1% match (17-Eyl-2013 tarihli internet) <a href="http://istanbulsaqlik.gov.tr/w/tez/pdf/kbb/dr_muhammet_keskin.pdf">http://istanbulsaqlik.gov.tr/w/tez/pdf/kbb/dr_muhammet_keskin.pdf</a>							
< 1% match (15-Haz-2020 tarihli internet) <a href="http://tez.sdu.edu.tr/Tezler/TT00509.pdf">http://tez.sdu.edu.tr/Tezler/TT00509.pdf</a>							
< 1% match (17-Haz-2016 tarihli internet) <a href="http://acikerisim.pau.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11499/540/10062865.pdf?sequence=1">http://acikerisim.pau.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11499/540/10062865.pdf?sequence=1</a>							
< 1% match (14-Haz-2019 tarihli internet) <a href="http://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11630/2466/390458%20NOLU%20OZAN%20TURAMANLAR%20DOKTORA%20TEZ%20c4%isAllowed=v&amp;sequence=1">http://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11630/2466/390458%20NOLU%20OZAN%20TURAMANLAR%20DOKTORA%20TEZ%20c4%isAllowed=v&amp;sequence=1</a>							
< 1% match (06-Tem-2018 tarihli öğrenci ödevleri) <a href="#">Submitted to Eskisehir Osmangazi University on 2018-07-06</a>							
< 1% match (16-Kas-2015 tarihli internet) <a href="http://tifakultesi.kku.edu.tr/dergi/2014163/2014163p22-27.pdf">http://tifakultesi.kku.edu.tr/dergi/2014163/2014163p22-27.pdf</a>							
< 1% match (yayımlar) <a href="#">AKTAŞ, Özgür, ESKİOÇAK, Sevgi, ÖZGÜN, Gülben Sayılan, YALÇIN, Ömer and SÜT, Necdet. "Asetaminofen ile toksik hepatit oluşturulan ratlarda", Türk Biyokimya Derneği, 2013.</a>							
< 1% match (06-Mar-2020 tarihli öğrenci ödevleri) <a href="#">Submitted to Giresun Üniversitesi on 2020-03-06</a>							
< 1% match (30-Ağu-2018 tarihli internet) <a href="http://dergipark.gov.tr/download/article-file/227284">http://dergipark.gov.tr/download/article-file/227284</a>							
< 1% match (05-Eki-2016 tarihli öğrenci ödevleri) <a href="#">Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi on 2016-10-05</a>							
< 1% match (03-Kas-2020 tarihli internet) <a href="https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/798731">https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/798731</a>							
< 1% match (10-Kas-2020 tarihli öğrenci ödevleri) <a href="#">Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University on 2020-11-10</a>							
< 1% match (18-Şub-2016 tarihli internet) <a href="http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/1259/Aort%20ve%20mitral%20kapak%20hastal%C4%B1klar%C4%B1nda%20sequence=1&amp;isAllowed=v">http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/1259/Aort%20ve%20mitral%20kapak%20hastal%C4%B1klar%C4%B1nda%20sequence=1&amp;isAllowed=v</a>							
< 1% match (30-Kas-2012 tarihli internet) <a href="http://www.fizyoterapiyerehabilitasyon.org/uploads/dergi/120.pdf">http://www.fizyoterapiyerehabilitasyon.org/uploads/dergi/120.pdf</a>							