

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**GEBE RATLARDA GEBELİK ESNASINDA TEKRARLAYAN
DOZLARDA PARASETAMOL UYGULAMASININ DOĞACAK
RATLARIN AKCİĞER, BÖBREK VE KARACİĞER
DOKULARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NACİYE TÜRK ÖZTERLEMEZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NURTEN İNAN**

**ANKARA
ARALIK 2019**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**GEBE RATLARDA GEBELİK ESNASINDA TEKRARLAYAN
DOZLARDA PARASETAMOL UYGULAMASININ DOĞACAK
RATLARIN AKCİĞER, BÖBREK VE KARACİĞER
DOKULARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. NACİYE TÜRK ÖZTERLEMEZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NURTEN İNAN**

**ANKARA
ARALIK 2019**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Naciye TÜRK ÖZTERLEMEZ
Baba Adı	Salih
Doğum Yeri/Tarihi	Merkez / Kırşehir /25.09.1989
Diploma Tarihi/Diploma No	21/07/2014-861
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Uzmanlık Tezinin Adı: “Gebe ratlarda gebelik esnasında tekrarlayan dozlarda parasetamol uygulanmasının doğacak ratların akciğer, böbrek ve karaciğer dokuları üzerine etkileri ”

JÜRİ KARARI:

09.12.2019 tarihinde saat 10⁰⁰ da toplanan Sınav Jürisi, adayın yapmış “ Gebe ratlarda gebelik esnasında tekrarlayan dozlarda parasetamol uygulanmasının doğacak ratların akciğer, böbrek ve karaciğer dokuları üzerine etkileri ” isimli uzmanlık tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. Ömer KURTİPEK
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. Başkanı



ÜYE

Prof. Dr. Nurten İNAN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi



ÜYE

Prof. Dr. Levent Özdemir
Yıldırım Bayazıt Üniversitesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
A.D. Öğretim Üyesi





İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Havan Deneylerinde Ratların Kullanımı	6
2.1.1. Wistar rat	6
2.2. Ratlarda Gebelik ve Doğum	8
2.3. Gebelikte İlaç Kullanımı.....	9
2.4. Parasetamol.....	11
2.4.1. Parasetamol ve Tarihçesi.....	11
2.4.2. Parasetamol Etki Mekanizması / Farmakolojisi	15
2.4.3. Terapötik ve toksik etkileri.....	18
2.5. Fetal Gelişim.....	26
2.5.1. Karaciğerin Embriyolojik Gelişimi	26
2.5.2. Böbreğin Embriyolojik Gelişimi	29
2.5.3. Akciğerin Embriyolojik Gelişimi	31
2.6. Serbest Radikaller	35
2.6.1. Reaktif Oksijen Türleri.....	36
2.6.2. Reaktif Nitrojen türleri	38
2.6.3. Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri	39
2.7. Antioksidan savunma sistemleri	41
2.7.1. Süperoksit dismutaz (SOD).....	43
2.7.2. Katalaz (CAT)	44
2.7.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX)	44
2.7.4. Glutasyon-S Transferaz (GST)	45
2.7.5. Glutasyon redüktaz	46

2.7.6.	Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz	46
2.7.7.	Malondialdehit (MDA).....	46
2.8.	Parasetamol ve Oksidatif Stres	47
3.	GEREÇ YÖNTEM	51
3.1.	Denek Seçimi.....	51
3.2.	Kullanılan İlaç	51
3.3.	Kullanılan Yöntem.....	51
3.3.1.	Gebeliğin Oluşturulması.....	52
3.4.	Deney Grupları	52
3.5.	Dokuların saklanması	53
3.6.	Histopatolojik İnceleme.....	54
3.6.1.	Karaciğer Dokusunun Histopatolojik İncelemesi.....	54
3.6.2.	Böbrek Dokusunun Histopatolojik İncelemesi.....	54
3.6.3.	Akciğer Dokusunun Histopatolojik İncelemesi	55
3.7.	Biyokimyasal İnceleme	55
3.8.	İstatiksel değerlendirme.....	55
4.	BULGULAR.....	56
5.	TARTIŞMA	63
6.	SONUÇ	69
7.	ÖZET	70
8.	SUMMARY	71
9.	KAYNAKLAR	72
10.	ETİK KURUL FORMU	81
11.	ÖZGEÇMİŞ.....	83

KISALTMALAR

AA	:Araşidonik asit
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
AHH	:Akut hepatik hasar
AKY	:Akut karaciğer yetmezliğine
AP eksenii	:Antero-posterior eksenii
APAP	:N-asetil-Para-aminofenol:
CAT	:Katalaz:
COX	:Siklooksijenaz:
COX-1	:Siklooksijenaz 1:
COX-2	:Siklooksijenaz 2:
CuZnSOD	:Bakır ve çinko içeren süperoksit dismutaz
CYP450	:Sitokrom:
d-ALA-D	:d-Aminolevulinik asit dehidrataz
DEHB	:Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DHA:	:Dokosaheksaenoik asit
DNA	:Deoksiribonükleik asit
ER	:Endoplazmik retikulum
FDA	:Gıda ve İlaç İdaresi
g	:Gram: g
Gİ	:Gastrointestinal
GSH	:Glutatyon
GSH-Px	:Glutatyon peroksidaz
GST	:Glutatyon-S transferaz
H&E	:Hematoksilen & Eozin
HOO⁻	P:Perhidroksil radikali
MDA	:Malondialdehit
mM	:mili molar
MnSOD	:Manganez içeren Süperoksit dismutaz

MPO	:Myeloperoksidaz
NAC	:N-asetilsisteinin
NADH	:Nikotinamid adenin dinükleotid
NAPQI	:N-acetyl-p-benzoquinone imine
NAPSQI	:N-asetil-p-benzosemikinonimin
NSAİİ	:Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaç
PG	:Prostaglandin
PUFA	:Doymamış yağ asitleri
RKÇ	:Randomize kontrollü çalışma
RNA	:Ribonükleik asit
RNS	:Reaktif azot türleri
ROS	:Reaktif oksijen türleri
SOD	:Süperoksid dismutaz
SV	:Santral venden
TBA	:Tiobarbitürik asit
TBARS	:Tiobarbitürik asit reaktif substans
TERIS	:Teratojen Bilgi Sistemi (<i>Teratogen Information System</i>)
TRPA1	:Transient receptor potential ankyrin-1

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: FDA Mevcut Gebelik Risk Kategorileri	5
Tablo 2: Ratların fizyolojik özellikleri	7
Tablo 3: Ratların üreme döngüsü	7
Tablo 4: Parasetamol, selektif COX-2 inhibitörleri ve non-selektif NSAİİ'lerin farmakolojik ve klinik aktivitelerinin özeti	19



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Parasetamol moleküler formülü	14
Şekil 2: Parasetamolün metabolik yolları	16
Şekil 3: Parasetamolün NAPQI'ya biyotransformasyonu.....	21
Şekil 4: NAPQSI radikalinin oluşması.....	22
Şekil 5: Karaciğer hücre kökeni	28
Şekil 6: Karaciğer yapısı ve hücre tipleri.	29
Şekil 7: Hava yollarının ve arterlerin gelişimi. Akciğer gelişim aşamaları (mavi) hava yollarının (siyah) ve arterlerin (kırmızı) gelişimi ile ilişkilidir	34
Şekil 8: Parasetamol için tasarlanan oksidatif stres aracılı etki yöntemi.	50
Şekil 9a: Kontrol Grubu normal akciğer yapısı (1: normal alveolar alan, 2: normal bronşial alan) (H&E x 40).	57
Şekil 10a: Kontrol Grubu Karaciğer normal (H&E x 40).....	59
Şekil 11: Böbrek yapısı.	61

1. GİRİŞ

Gebelik sırasında, ilaçların embriyonik ve fetal gelişimi etkileyebileceği çok sayıda mekanizma vardır. Gebelikte ilerleyen zamanlarda, ilaçlar utero-plasental dolaşım ile fetal beslenme ve oksijen kaynağını etkileyebilir; ayrıca, myometriyal kasılma durumunun değişmesi, erken doğum veya uzun süreli gebelikte sonuçlanabilir. İlaç plasenta boyunca taşınırsa, doğrudan fetal fonksiyonlarda fizyolojik veya biyokimyasal bozulmalara neden olabilir. Bu etkiler fetus üzerinde hemen harekete geçebilir veya genel gelişimi veya bireysel organ sistemlerinin gelişimi üzerinde gecikmeli bir etkisi olabilir. Gebelikte kullanılan ilaçlar, İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) tarafından 1979 yılında tanımlanmıştır ve 5 gruba sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamada asıl niyet tüm fetal etkileri değil ilk trimester maruziyeti sonrasında teratojenite riskini tanımlamaktır. Gebelikte kullanılan ilaçlar, İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) tarafından 1979 yılında tanımlanmış ve 5 grupta sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamada amaç tüm fetal etkileri değil ilk trimester maruziyeti sonrasında teratojenite riskini tanımlamaktır. Gebelikte ilaç kullanım önerileri, fetusa etkileri en az olandan teratojenik etkisi gösterilmiş ve kullanılması önerilmeyen olacak şekilde Grup A, B, C, D, X olarak sınıflanmıştır (1). Fakat bu sınıflama B grubu ilacın C grubu ilaçtan daha güvenilir olduğunu değil gruplar arasında kanıt ve yapılan çalışmaların durumunu belirtir. A grubu ilaç için gebe kadınlarda yapılan yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışmalarda, gebeliğin ilk üç ayında fetus için bir risk gösteremediği belirtilmiştir. B, C, ve D gruplarında ise ilacın anneye faydası fetusa olası

zararından daha fazla ise kabul edilebilir olarak nitelenmektedir. Grup X'de ise ilacın herhangi bir faydasının yaratacağı riskten daha az olduğunu ve bu nedenle kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (Tablo 1). Gebelik sırasında ilaca maruz kalma ile ilişkili teratojenite riskini tanımlamak için kullanılan bir diğer bir sistem ise, çevrimiçi bir veritabanı olan Teratojen Bilgi Sistemi'dir (*Teratogen Information System*) (TERIS) ([www.http://depts.washington.edu/terisweb/teris/](http://depts.washington.edu/terisweb/teris/)). Bu sistem “ihtimali olmayan, hiç veya minimum risk”, “küçük ila orta”, “orta ila yüksek risk” veya “belirlenmemiş risk” gibi genel etiketler kullanır.

İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) veri tabanında yer alan ilaçların% 91,2'sinin teratojenite riskinin faydadan daha fazla olup olmadığı hakkında sağlık uzmanlarına bilgi vermek adına yeterli kanıtı sahip değildir. FDA sınıflandırmasının TERIS ile arasında çok az bir korelasyon bulunmuştur (1). En eski olan ilaçlar (onaydan 15-20 yıl sonra) en yüksek “belirlenemeyen risk” yüzdesine sahiptir. Bu, ister yeni ister eski, ister yaygın veya nadir olsun, birçok ilacın tam olarak bilgilendirilmiş bir karar vermek için yeterli veriye sahip olmamasını güçlendirir.

Gebe kadınlar etik nedenler nedeniyle genellikle klinik çalışmaların dışında tutulur, bu nedenle, bu hasta grubunda kanıtı dayalı bilgiler azdır (2). Gebelik esnasında ilaca maruz kalmaya yönelik veri kaynaklarının bir analizini gerçekleştirmek ve yüksek kalitede bilgi elde edilmesi zordur. Sonuç olarak, çoğu ilaç, insan gebeliğinde doğrudan belirlenmiş bir güvenlik profili olmadan piyasaya sürülmüştür. Gebelikte kullanılan bazı ilaçların teratojenik oldukları

bilinmektedir. Bunlardan en çok bilinenleri talidomid, warfarin, valproik asit ve izotretinoindir (3). Bununla birlikte, gebelik sırasında özellikle reçetesiz satılan ilaçların kullanımı oldukça yaygındır (2-4). Yapılan bir çalışmaya göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bu oran yaklaşık %88,2 civarında iken Avrupa'da Sırbistan'da %26'dan Fransa'da %93'e kadar ülkeler arasından farklılıklar göstermektedir (2).

Asetaminofen, 4 hidroksil asetanild (*4-hydroxyacetanilide*) ya da N-asetil-Para-aminofenol (APAP) olarak da bilinen parasetamolün gebelikte anne tarafından kullanılmasının düşük dozda toksik olmadığına inanılmaktadır ve ABD FDA tarafından da daha önce gebelik kategorisi B olarak belirlenmiştir (5).

Parasetamol terapötik dozlarda alınması durumunda iyi bir güvenlik profiline sahip olmasına rağmen supratherapötik dozlarda kullanıldığı zaman (bilerek ya da yanlışlıkla alınması ile) ciddi hepatotoksiteye ve hatta ölümcül akut karaciğer yetmezliğine (AKY) neden olmaktadır. Parasetamol toksisitesinin asemptomatik veya ilaçla indüklenen karaciğer toksisitesine hatta daha ağır ve fatal olabilen akut hepatik hasara (AHH) yol açtığı 1960'ların başında gösterilmiştir (6). Parasetamol ilişkili toksisitede karaciğer ve böbrek ana hedef organ olmasına rağmen yapılan çalışmalar akciğerlerin de hem doz aşımında hem de etkin dozda etkilenebileceğini göstermiştir (7-10).

Plasental bariyerin parasetamol için geçirgen olduğu bilinmekte ve böylece, parasetamol ve metabolitleri, plasenta aracılığıyla fetusa geçmektedir (11). Hem parasetamolün hem de metabolitlerinin placentaya geçiyor olması

parasetamolün fetus üzerine etkilerinin araştırılması gerekliliğini doğurmaktadır. Hamilelik sırasında asetaminofen kullanımının kısa ve uzun vadeli sonuçları, hem hayvan hem de insan çalışmaları için tutarsızdır (12).

Hepatotoksisiteye neden olan en düşük parasetamol dozu 125 ila 150 mg/kg'dır. Hepatotoksisiteye neden olan doz ise erişkinlerde 10 ila 15 g, çocuklarda 150 mg/kg'dır (13). Gebede parasetamolün toksik dozu ile ilgili bir bilgiye ulaşamamıştır.

Parasetamolün etkin dozda ve toksik dozda etkilerine dair yapılan hayvan çalışmaları çoğunlukla karaciğer ve böbrek üzerinedir (14-18). Çok az sayıda çalışma parasetamolün gebelikte kullanımının fetusa etkisi üzerine yapılmıştır(16, 19). Gebeliğin farklı dönemlerinde kullanımının fetus üzerine incelendiği çalışmalara ise rastlayamadık. Bu nedenle gebeliğin farklı dönemlerinde kronik parasetamol maruziyetinin fetus üzerine etkileri olup olmadığını araştırmak bizlere yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda gebe ratlara farklı trimesterler boyunca verilen parasetamolün, yenidoğan ratlarda akciğer, karaciğer ve böbrek dokuları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Tablo 1: FDA Mevcut Gebelik Risk Kategorileri

Kategori	Tanımlama
A	Gebe kadınlarda yapılan AWC* çalışmaları, gebeliğin ilk üç ayında fetus için bir risk göstermemiştir.
B	Hayvan üreme çalışmaları fetus için bir risk göstermemiştir ve insanlarda AWC* çalışması yoktur VE gebe kadınlarda ilacın kullanımının yararları potansiyel risklerine rağmen kabul edilebilir. VEYA hayvan çalışmaları yapılmamıştır ve insanlarda AWC* çalışması yoktur.
C	Hayvan üreme çalışmaları fetus üzerinde olumsuz bir etki göstermiştir, insanlarda AWC* çalışmaları yoktur VE gebe kadınlarda ilacın kullanımının faydaları, potansiyel risklerine rağmen kabul edilebilir olabilir. VEYA hayvan çalışmaları yapılmamıştır ve insanlarda AWC* yoktur.
D	Araştırma veya pazarlama deneyimlerinden veya insanlardan yapılan çalışmalardan elde edilen olumsuz reaksiyon verilerine dayanarak insan fetal riskine ilişkin olumlu kanıtlar vardır, ANCAK gebe kadınlarda ilacın kullanımından kaynaklanan potansiyel faydalar, potansiyel risklerine rağmen kabul edilebilir (örneğin, ilaç hayatı tehdit edici bir durumda veya daha güvenli ilaçların kullanılmadığı veya etkisiz kaldığı ciddi hastalıklarda gereklidir) .
X	Hayvanlarda veya insanlarda yapılan çalışmalar, fetal anormallikler göstermiştir VEYA, araştırma veya pazarlama deneyimlerinden veya her ikisinden de olumsuz reaksiyon raporlarına dayanarak veya her ikisinden de olumsuz bir fetal risk kanıtı bulunduğunu VE ilacın, gebe bir kadında ilacın kullanım riski, olası herhangi bir faydasından daha ağır bastığı açıkça gösterilmektedir (örneğin, daha güvenli ilaçlar veya başka terapi türleri mevcuttur).

*AWC, (*adequate and well-controlled*) yeterli ve iyi kontrol edilmiş

* *fda.gov/drugs/drugsafety (1)*'den uyarlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Havan Deneylerinde Ratların Kullanımı

Ratların bilimsel araştırmalardaki tarihsel önemi, bu tür ile yapılan çalışmaların farelerle yapılan çalışmalardan neredeyse %50 daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır (20). Laboratuvar ratları, kanser veya farmakolojik araştırmalar gibi organlar ve beyin üzerindeki dahili etkileri incelemek için sıklıkla diseksiyon veya mikrodiyalize tabi tutulur. Sakrifiye edilmemiş laboratuvar ratları ötenazi veya bazı durumlarda evcil hayvan haline gelebilir.

2.1.1. Wistar rat

Bu cins, 1906 yılında Wistar Enstitüsü'nde biyolojik ve tıbbi araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir ve özellikle laboratuvarların genellikle ev faresini (*Mus musculus*) kullandığı bir zamanda model organizma olarak hizmet etmek için geliştirilen ilk sıçandır. Tüm laboratuvar rat suşlarının yarısından fazlası, fizyolog Henry Donaldson, bilimsel yönetici Milton J. Greenman ve genetik araştırmacı / embriyolog Helen Dean King tarafından kurulan orijinal koloniden kaynaklanmaktadır (21) ("The Wistar Institute: History".

https://web.archive.org/web/20081017070234/http://www.wistar.org/about_wistar/history.html The Wistar Institute. 2007. Archived from the original on 17 October 2008. Retrieved 9 November 2008).

Wistar ratı şu anda laboratuvar araştırmalarında kullanılan en popüler ratlardan biridir. Geniş kafası, uzun kulakları ve her zaman vücut uzunluğundan daha düşük bir kuyruk uzunluğu ile karakterizedir. Sprague Dawley ratı ve Long-Evans ratı Wistar ratlarından geliştirilmiştir.

Erişkin erkek ratlar 400-520 gram (g), dişiler 250-300 g ağırlığındadır.

Tablo 2: Ratların fizyolojik özellikleri (22)

Parametre	Değer
Yaşam süresi (yıl)	2.5-3.5
Rektal vücut ısısı (°C)	35-37.5
Vücut ağırlığı (g)	250-520
Kalp atım hızı (atım/dakika)	250-450
Sistolik arter basıncı	88-184 (116)
Ortalama arter basıncı	78-171 (99)
Diyastolik arter basıncı	58-145 (90)

Tablo 3: Ratların üreme döngüsü (23)

Ratlarda Reprodüktif Parametreler	
Yavru sayısı	Ortalama 10
Doğum ağırlığı	6 g
Puberteye ulaşma	8-10 hafta
Östrus siklus	4-5 gün
Östrus süresi	12-24 saat
Gebelik süresi	20-22 gün

Dişi ratlar yıl boyu poliöstrik hayvanlar olup 4-5 günde bir düzenli kızgınlık gösterirler. Östrus siklusu proöstrus, östrus, meteöstrus ve diöstrus olmak üzere dört evre içerir (24). Ovulasyon proöstrus öğleden sonrasında başlar ve östrus öğleden önce biter. Östrusun (Östrus siklusunun östrus dönemi) süresi

9-15 saat sürmekte ve dişinin erkeği kabul ettiği dönem olarak tanımlanmaktadır. Östrus dönemini belirlemek için kullanılan önemli yöntemler arasında davranışsal değişimlerin gözlenmesi, vajinal sitolojinin değerlendirilmesi vardır. Östrus dönemindeki dişi ratlarda hareket artışı, baş ve sırtta vurulduğunda kulakların titretilmesi, pelvik stimülasyon sonrası lordozis hareketi görülür. Östrus siklus döneminin saptanmasında vajinal sitolojik bakı yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Östrus döneminde vajinal sitolojik bakıda başlangıçta %75 çekirdekli süperfisiyal ve %25 keratinize süperfisiyal hücre saptanırken dönemin ortalarına doğru bu oran keratinize süperfisiyal hücreler lehinde değişir. Dönemin sonlarına doğru bu keratinize (kornifiye) hücreler dejenere olur ve epiteliyal bir yığıntı halini alır (24).

Çiftleşme vajinal smear'de sperm varlığı, vajinal tıkaçın saptanması ya da direk olarak çiftleşme davranışının gözlenmesi ile doğrulanabilir. Vajinal tıkaç güvenilir bir yöntem değildir. Vajinal smearde sperm saptanması ile gebelik arasında %90-94 korelasyon saptanmıştır (24). Diğer bir metod ise erkek ve dişiyi östrus gününün sabahı 2 saatliğine aynı kafese koymaktır (25). Gebelik çiftleşmeden sonra yaklaşık 21-23 gün sürmektedir.

2.2.Ratlarda Gebelik ve Doğum

Erkek ratlarda puberte *descensus testis ve spermatogenesisin* başlangıcı ile karakterizedir. Sperm ilk defa doğum sonrası 45. günden itibaren üretilir ve optimum üretim 75. günden sonra gerçekleşir. Dişi ratlarda pubertenin indikatörü vajinal açıklık ve ilk proöstrustur. Vajinal açıklık ilk defa 33-42. günlerde, vücut

ağırlığı yaklaşık 100 gram iken meydana gelir. Düzenli östrus siklusları yaklaşık olarak vajinal açıklık başlangıcından itibaren bir hafta sonra meydana gelir.

Erkek ve dişi ratlar östrus döneminde aynı kafese konulduktan ve gebelik tayini için yukarıda belirtilen yöntemlerden herhangi bir kullanılabilir. Gebeliğin 10. gününden itibaren palpasyonla gebelik saptanabilir. Abdominal genişleme gebeliğin 13. gününden itibaren görünür hale gelir. Gebelik kopulasyondan doğuma kadar ortalama 21-23 gün sürmektedir. Diğer hayvan türlerinden farklı olarak dişi rat fertil post partum östrusu doğumdan sonraki 24 saatte gösterir (24). Dişi ratlarda yuva yapma davranışı doğumdan yaklaşık 2-3 gün önce başlar ve laktasyon boyunca sürer. Dişi gebeliğin son döneminde yavruları için pamuk, kağıt mendil, talaş ve kırılmış kağıttan yuva yapar. Oda sıcaklığı ve altlığın yavruları sıcak tutmak için uygun olması önemlidir. Tüm doğum süreci yavru sayısına bağlı olarak değişmekle birlikte 55 dakika ile 4 saat (Ortalama 1 saat 30 dakika) arası sürer (24). Yavru doğduktan sonra, anne plasentayı doğum kanalından çeker ve yer (26). Anne, plasentayı yedikten sonra yavruyu yalayarak amniyotik örtüyü kaldırır. Tüm yavrular doğmadan emzirme gerçekleşmez. Yavru sayısını etkileyen faktörler arasında sürü, soy ve anne yaşı sayılabilir. En çok yavru genellikle ikinci doğumda elde edilir (27).

2.3. Gebelikte İlaç Kullanımı

Etik nedenler, ilaçların piyasaya çıkmadan önce yapılan klinik çalışmaların büyük çoğunluğuna gebe kadınlarda dahil edilmesini engellemektedir (2). Sonuç olarak, çoğu ilaç, insan gebeliğinde doğrudan belirlenmiş bir güvenlik profili

olmadan piyasaya sürülmüştür. Gebelikte kullanılan bazı ilaçların teratojenik oldukları bilinmektedir. Bunlardan en çok bilinenleri talidomid, warfarin, valproik asit ve izotretinoindir (3). Bu ilaçların hepsi reçeteli olduğu için fetal etkileri tanımlanmış ve gebelikte kullanımları yasaklanmıştır. Fakat gebelikte reçetesiz (OTC:*over the counter*) ilaçların bu şekilde kaydını tutmak ve varsa fetal etkilerini tanımlamak hayli zordur. Bu grup ilaçlar içerisinde sadece aspirinin geç gebelikte kullanımının yenidoğanda intrakraniyal kanama riskini artırdığı bilinmektedir (3). Reçetesiz satılan ilaçların genel popülasyonda güvenli olması gebe popülasyonunda da güvenli olduğu düşüncesini beraberinde getirmektedir. Fakat bu düşünce doğru değildir.

1998-2004 yılları arasında Slone Epidemiology Merkezi Doğum Kusurlar Çalışması (BDS) (*the Slone Epidemiology Center Birth Defects Study*) verilerine göre gebelikte en sık kullanılan ilk 10 ilaç: parasetamol, ibuprofen, psödoefedrin, aspirin, naproksen, difenhidramin, guaifenesin, albuterol, amoksisilin ve dekstrometorfandır. 1997-2001 yılları arasında yapılan Ulusal Doğum Kusurları Önleme Çalışması (NBDPS *National Birth Defects Prevention Study*)'nda ise parasetamol, ibuprofen, antibiyotikler (aksi belirtilmedikçe), amoksisilin, psödoefedrin, naproksen, guaifenesin, aspirin, difenhidramin ve klorfeniramindir (3). Her iki çalışmada da kullanılan her on ilaçtan sekizinin reçetesiz satılıyor olması ve ilk sırada kullanılan reçetesiz ilacın parasetamol olması dikkat çekicidir. Bir diğer çalışmaya göre ise gebelikte reçetesiz ilaç kullanım oranı %81,2'dir (2). Parasetamolün gebe kadınlarda kullanım sıklığı %47, %65,5, %88,8 olarak tanımlanmıştır (2-4). İbuprofen ve psödoefedrinin en sık kullanılan ikinci ilaç

olduğu ve gebe kadınların %15'inin kullandığı belirtilmiştir (3). Aspirin ve naproksen kullanımı ise %4 olarak belirtilmiştir. Ayrıca 4 analjezik maddenin (asetaminofen, ibuprofen, naproksen ve aspirin) kullanımının birinci trimesterden sonra giderek daha az kullanıldığı da belirtilmiştir. İlaçların reçetesiz satılmaya başlandıktan sonra kullanımının arttığı da gösterilmiştir (3).

2.4.Parasetamol

2.4.1. Parasetamol ve Tarihçesi

Parasetamol gebelik sırasında analjezi ve antipiretik amaçlı yaygın kullanılan bir ilaçtır (28). Yapılan bazı çalışmalara göre parasetamol gebelik esnasında en sık kullanılan ilaçtır; ABD'de gebe kadınların % 65-70'i, Batı Avrupa'da %50'si ve Güney Avrupa'da ise %60'ı gebelikleri esnasında parasetamol kullanmaktadır (2, 3, 28). Parasetamol bu kadar yaygın kullanılmakla beraber muhtemelen tıbbi kullanımdaki en tehlikeli bileşiklerden biridir ve AKY nedeniyle tüm sanayileşmiş ülkelerde yüzlerce ölüme neden olmuştur (29).

İlk olarak 1873 yılında Harmon Northrop Morse tarafından sentezlenmiştir. Fakat önce parasetamol öncesi kullanılan analjezik ve antipiretiklere kısaca değinirsek asetaminofenin neden bu kadar yaygın kullanıldığını ve güvenilirliğine dair kanaatin kaynağını daha iyi anlayabiliriz.

Bir anilin analogu (anilinın metabolize edilmesiyle methoglobinemi ortaya çıkar) olan asetanilit 1886 yılında Dr. A. Cahn ve Dr P. Hepp tarafından hızlı bir şekilde

kullanıma başlandı (30). Ateşi ve bağırsak kurduyla beraber birçok hastalığı olan bir hastaya intestinal antiseptik olan naftalen yerine yanlışlıkla asetanilit verilmesi üzerine (eczananın naftalen yerine asetanilit vermesi nedeniyle), bağırsak kurdu tedavi edilememesine rağmen ateş düşürücü etkisi Dr Cahn ve Dr Hepp tarafından fark edilmiştir (31). Sonrasında Dr. A. Cahn ve Dr P. Hepp ilacı tavşanlarda ve köpeklerde test edip (o zaman, bir hayvan etiği alınması gerekmemektedir); hayvanlarda yapılan deney sonrasında 24 hastada onam olmadan asetaniliti denediler ve ateş üzerine etkisi olduğunu gözlemlediler (30). Gözlemlenen tek sorun hastalarda cilt renginin maviye dönmesiydi ki bu durumu da önemsemeyerek kendileri dahil bir çok hekimin asetaniliti ateş düşürücü olarak kullanmaya başlamasını sağladılar. Yaygın kullanım sonucunda ciltteki mavi rengin asetanilitin neden olduğu methemoglobinemiye bağlı olduğu saptandı (32, 33). Takip eden elli yıl boyunca birbiriyle çelişen birkaç sonuçtan sonra, 1948'de, asetanilitin, insan vücudunda çoğunlukla asetaminofene metabolize edildiği ve analjezik ve antipiretik özelliklerden sorumlu olan bu metabolit olduğu tespit edildi (34). Ancak (belirgin) kabul edilemez toksik etkileri, en endişe verici olan metemoglobinemiye (içerdiği anilin nedeniyle) bağlı siyanoz ve karaciğer ve böbrek hasarı, fenasetin gibi daha az toksik anilin türevlerinin araştırılmasını sağlamıştır (29).

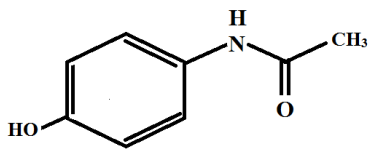
Fenasetin ise Bayer firması tarafından asetanilite alternatif bir analjezik olarak çalışılmıştır. Tarihsel önemi ilk anti-inflamatuar olmayan non-opioid ilaç olmasıdır. Fenasetin asetanilite göre daha az yan etkiye sahipti ve daha güvenilir bir ilaçtı (29).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, FDA kanserojen ve böbreklere zarar veren özellikleri nedeniyle Kasım 1983'te fenasetin içeren ilaçların geri çekilmesini emretti. *Federal Register of October 5, 1983 (48 FR 45466)* Hindistan'da da yasaklandı ("[Drugs banned in India](#) Central Drugs Standard Control Organization, Dte.GHS, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India. Archived from [the original](#) on 2015-02-21. Retrieved 2013-09-17). Fenasetinin bu ciddi yan etkileri daha az yan etkiye sahip başka ilaçların araştırılmasına neden olmuştur.

Parasetamol, benzer analjezik ve antipiretik etkileri olan bir fenasetinin metabolitidir ancak metabolik kaskadın son ürünü değildir (29). Bununla beraber parasetamolün fenasetinin nefrotoksite ve kanserojen etkisine sahip olduğu bulunamamıştır. Sonunda, böbrek sorunlarının çözüldüğü ve parasetamolün gebe kadınlar ve çocuklarda bile güvenli ve aktif bir analjezik olarak kullanılabileceği ortaya çıktı. Brune ve ark'ları derlemelerinde "ne yazık ki, bu varsayım tekrar yanlış" diye belirtmişlerdir (29).

İlginç bir şekilde, diğer iki yeni sentetik ilaç olan fenazon ve aspirin de şans eseri bulunmuştur ve yanlış varsayımlar ile piyasaya sürülmüştür. Aspirin (1899 Bayer tarafından tanıtıldı), fenazon (Filehne, 1884) ve fenasetin (Hinsberg, 1913) ağrıyı ve ateşi güvenilir, hızlı ve belirgin tehlikeler olmadan azaltmıştır (29). Parasetamol 1887 yılında Morse tarafından sentezlenmiş ve yine aynı yıl Mering tarafından kullanılmıştır (35). Fenasetinin yasaklanmasının ardından, parasetamol daha çok kullanılmaya başlandı. İlerleyen yıllarda da, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ortaya çıktı ve yüksek anti-

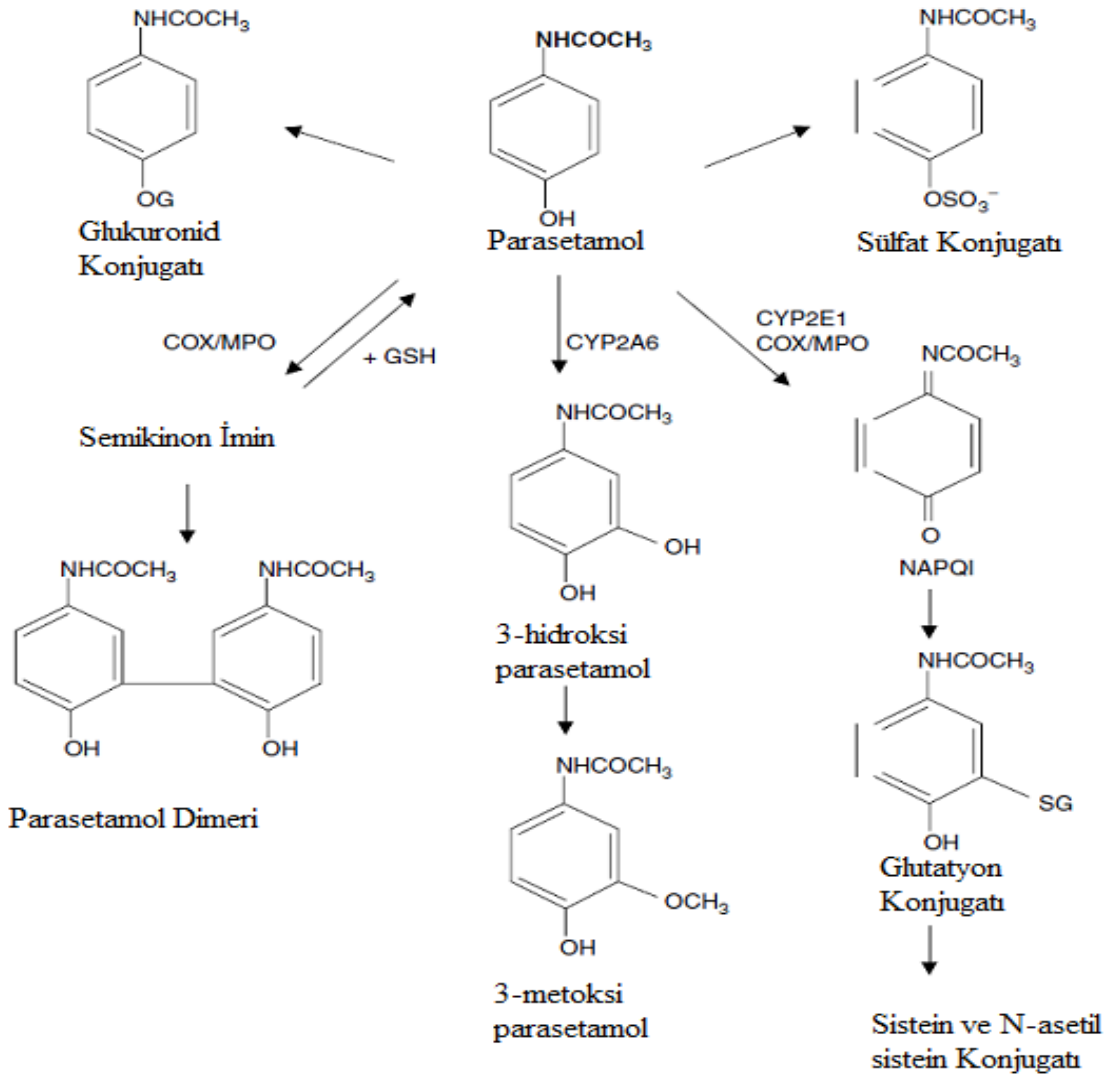
inflamatuvar dozlarda uzun süreli kullanımda gastrointestinal (Gİ) toksisiteye, böbrek hasarına, kanamalara, astım benzeri reaksiyonlara ve hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve uzun süreli kardiyak yetersizlik gibi kardiyovasküler sorunlara neden olmuşlardır (36, 37). Parasetamolün daha iyi tolere edilebilir olması, belirgin akut yan etkiler olmadan ateşi düşürmesi, güvenlik iddiaları epidemiyolojik kanıt olmadan geniş çapta kabul edilmesine neden olmuştur (29). Parasetamol ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların olmayışı, negatif klinik raporların nadir olması kullanımında güvenilir olduğu algısına ciddi hizmet etmiştir (29). Bununla beraber doz aşımı sonrasında ciddi yan etkiler, karaciğer nakli gereksinimi ve hatta ölüme neden olan sonuçlar bildirilmiştir (38-41). Parasetamol, hamile kadınlar ve yenidoğan çocuklar için olduğu kadar, osteoartrit tanılı (OA) hastalığından mustarip yaşlı ve kırılğan hastalar için önerilen bir ilaçtır (42). 1980'lerde aspirinin çocuklarda Reye sendromuna neden olabileceğine dair tıbbi kanıtlar nedeniyle dünya çapında çocuk aspirinin kullanımı azalmıştır ve çocuklarda parasetamolün antipiretik ve analjezik olarak kullanımı artmıştır (43, 44). Ne yazık ki, bu aspirin yasağı çocuklarda yoğun parasetamol kullanımına neden olmuştur ki parasetamolün muhtemelen bir astım salgını epidemiyolojisi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve gecikmiş çocuk gelişimi ile ilgili birçok sorunla ilişkili olduğuna dair birçok çalışma yayınlanmıştır (28).



Şekil 1: Parasetamol moleküler formülü (8).

2.4.2. Parasetamol Etki Mekanizması / Farmakolojisi

Onlarca yıldır, parasetamolün etki mekanizmasına ait bilgiler yeterli değildi ve yapılan çalışmalar etki mekanizması hakkında bize bilgi sağlamaya başlamıştır. Vane ve arkadaşları, aspirin ve diğer NSAİİ'lerin etki mekanizması hakkındaki çalışmasıyla, bu ilaçların ağrı, ateş ve inflamasyon ilişkili lokal faktörler olan prostaglandinlerin (PG) oluşumunu engellediğini göstermiştir (ayrıca bu çalışmayla Nobel ödülü almışlardır (45). Sonrasında ise parasetamolün, beyin mikrozomlarındaki PG üretimini engelleyerek antipiretik etki yarattığını bulmuşlardır (46). Parasetamolün, PG üzerine olan etkisi selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerine benzemektedir. Araşidonik asitin (AA) iki kaynağı vardır. Çoğu dokuda, sitozolik fosfolipaz A2, AA verecek şekilde fosfolipidleri hidrolize eder. Beyinde, karaciğerde ve akciğerde monoaçilgliserol lipaz, endokannabinoid 2-araşidonoilgliserolü araşidonik asidi serbest bırakmak için hidrolize eder (47). Asetaminofenin terapötik konsantrasyonları, AA ve peroksit seviyeleri düşük olduğunda COX aktivitesini inhibe eder, ancak araşidonik asit veya peroksit seviyeleri, romatoid artrit gibi şiddetli inflamatuvar koşullarda olduğu gibi yüksek olduğunda, çok az etkiye sahiptir. COX üzerindeki doğrudan etkisine ek olarak, asetaminofen ayrıca bir COX aktivatörü olan peroksinitriti temizleyerek PG sentezini de inhibe eder (48).



Şekil 2: Parasetamolün metabolik yolları (8).

Parasetamolün analjezik gücüne bakacak olursak, NSAİİ'lerden veya selektif COX-2 inhibitörlerinden daha zayıftır, ancak daha iyi tolere edildiği düşünüldüğü için sıklıkla tercih edilir (8).

Parasetamol moleküler yapı olarak düşük moleküler ağırlığa sahip ve zayıf bir asittir (pKa 9.7) ve yarı ömrü kısadır. Bu nedenle, temel olarak fizyolojik pH değerlerinde iyonize değildir ve hücre zarından pasif difüzyonla geçebilir (8).

Oral uygulamadan sonra asetaminofen Emilimi ince bağırsaktadır ve Emilim oranı gastrik boşalma oranına bağlıdır. Midedeki yiyecekler ve opioidler ve antikolinergik ajanlar gibi diğer bazı ilaçların birlikte kullanılması gastrik boşalmayı geciktirebilir ve Emilimi azaltabilir (48). İntravenöz dozdan sonrasında vücut dağılım hacmi yaklaşık 50 L olması nedeniyle parasetamolün dokulara bağlanmadan vücutta dağıldığı sonucuna varılmıştır (49). Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanması önemsiz kabul edilir (50). Bu bağlanma eksikliği, in vitro deneylerde parasetamol konsantrasyonlarının, doku alımı veya protein bağlanması için düzeltmeler olmadan doğrudan in vivo konsantrasyonları ile korele edilebileceğini göstermektedir (8). Terapötik dozdan (1 g) sonra en yüksek plazma parasetamol konsantrasyonları, intravenöz enjeksiyondan veya hızlı oral Emilimden sonra yaklaşık 20 mg / L (130 µM) ila 30 mg/L (200 µM) arasındadır ve 30 mg/FL'ye kadar olan konsantrasyon terapötik olarak kabul edilebilir. Günde dört kez 1 g dozda, çukur konsantrasyonu 2 mg/L (13 µM) düzeyindedir (8). Tıpta ve farmakolojide *trough level* (vadi, çukur düzeyi) ya da *trough concentration* (C_{trough}) (vadi, çukur konsantrasyonu) ilacın bir sonraki dozundan önce ulaştığı en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır ve çoğunlukla terapötik ilaç izleminde kullanılır.

Kimyasal olarak, parasetamol bir fenoldür ve birçok fenol gibi kolayca okside edilir. Bu oksidasyon, bir substrat olarak öngörülen etki mekanizması ve COX-1 ve COX-2'nin peroksidaz fonksiyonunun bir önleyicisidir. Parasetamol ayrıca, miyeloperoksidaz (MPO) da dahil diğer hemo-peroksidazlar tarafından oksitlenir ve inhibe edilir (8). *Ex vivo* tam kan tetkiki kullanılarak, parasetamolün

sadece merkezi sinir sisteminde değil aynı zamanda insanın periferik dokularında da COX ile prostaglandin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (51, 52).

2.4.3. Terapötik ve toksik etkileri

2.4.3.1.NSAİİ'lerden farkları ve benzerlikleri

Parasetamolün yarı ömrü çok kısa olan [$t_{50\%}$: ~1 saat, çocuklarda 1, yenidoğan 8 saat] analjezik ve antipiretik bir ilaçtır. Yarı ömrün kısa olması akut karaciğer bozulması (*acute liver decay*) sahip bir hastanın parasetamol aldığına dair kanıt bulmayı zorlaştırmaktadır (29). Birkaç araştırma grubu, parasetamolün farklı proteinlerdeki sistein moleküllerine kovalent olarak bağlandığını, bu parasetamol/protein eklentilerinin (*adduct*) birkaç gün vücutta kaldığını ve kromatografik tekniklerle tespit edilebildiğini göstermiştir (53). Sağlıklı hastalarda kullanılan bu teknik, normal dozlarda bile parasetamol eklenti maddelerinin üretildiğini, bunun da, açıkça glutatyon (GSH) ile konjugasyonla tamamen detoksifiye edilmemiş olan N-asetil-p-benzokinonimin (NAPQI) üretimini gerektirdiğini göstermektedir. Parasetamolün protein eklentilerinin, parasetamole bağlanan ve başka türlü açıklanamayan karaciğer hasarına katkısı olduğu düşünülmektedir. Parasetamol eklerinin hastaneye yatıştan sonraki günlerde bile tanımlanabilmeleri, çocuklarda ve yetişkinlerde açıklanamayan zehirlenmelerin çoğunda parasetamolün önemli bir rol oynadığını göstermiştir (29). Ayrıca, bu protein / parasetamol eklentileri embriyolarda ve yenidoğanlarda üretilebilir, çünkü gerekli enzimler fetusta aktif olur ve parasetamol plasenta bariyerini serbestçe geçer (11). Bu gözlemlerde, hamilelik sırasında parasetamole

(ve NAPQI) maruz kalan çocuklarda uzun vadeli sorunlara işaret eden çok sayıda epidemiyolojik ve deneysel sonuç görülmektedir.

Parasetamolün farmakolojisi ve toksikolojisi, ibuprofen, ketoprofen ve naproksen gibi non-selektif NSAİİ'lere benzer ve selekoksib ve etorikoksib gibi selektif COX-2 inhibitörlerine özgü benzerlik gösterir (8).

Tablo 4: Parasetamol, selektif COX-2 inhibitörleri ve non-selektif NSAİİ'lerin farmakolojik ve klinik aktivitelerinin özeti (8)

Farmakolojik aktivite	Parasetamol	Selektif COX-2 inhibitörleri	Non-selektif NSAİİ
Analjezi	Aktif	Aktif	Aktif
Antipiretik	Aktif	Aktif	Aktif
Anti-inflamatuar	Orta inflamasyonda aktif	Aktif	Aktif
Anti-platelet	Düşük aktivite	İnaktif	Aktif
Mide ve ince bağırsak hasarı	Düşük aktivite	Düşük aktivite	Aktif
Aspirinle indüklenen astım	Zayıf aktif	İnaktif	Aktif
Kan basıncı	Değişken veri	Artmış	Artmış
Renal	Her iki NSAİİ sınıfından daha az etki	Strese maruz kalmış böbrekte bozulmuş fonksiyonlar	Strese maruz kalmış böbrekte bozulmuş fonksiyonlar
Artmış tromboz riski	İnaktif	Aktif	Aktif

Bununla birlikte, ortalama olarak, parasetamol, her iki NSAİİ grubundan daha zayıf analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir. (bakınız Tablo 4). Parasetamol terapötik dozlarda önemli GI toksisiteye neden olmaz fakat NSAİİ'larda görülmeyen spesifik ve tehlikeli hepatotoksiteye sahiptir (54). Buna

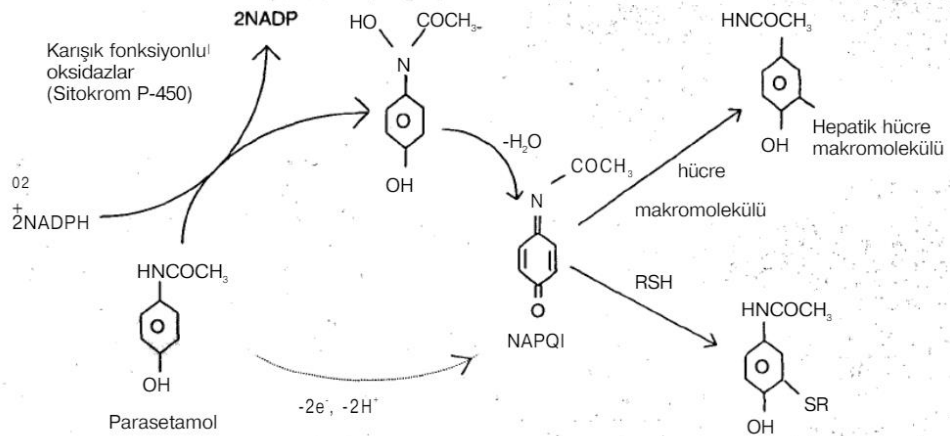
karşılık parasetamolün aksine, aspirin ve salisilat dışında, her iki NSAİİ grubu da aşırı dozda hayati tehlike oluşturan reaksiyonlar ortaya çıkarmaz.

2.4.3.2. Parasetamolün organ ve dokular üzerine etkileri

Parasetamol sanayileşmiş ülkelerde; ABD, Birleşik Krallık ve İskandinav ülkelerinde AKY'nin en önemli nedenidir (29). Avrupa Birliği'nde, AKY'nin karaciğer transplantasyonunun başlıca nedeni olduğu görülmektedir (10). Üstelik, AKY transplantasyonunun oranı, tüm NSAİİ'lara kıyasla aşırı doz olmayan parasetamol maruziyeti olgularında iki kat daha fazladır. Ek olarak, parasetamol, ilaca bağlı transplantasyon vakalarının %97'sinde (114 hastadan 111'inde) yer almıştır (10).

Sağlıklı genç bireylerde parasetamol terapötik dozunun yaklaşık %85 ila %95'i 24 saat içinde idrarla atılır. Parasetamolün yaklaşık %55 glukuronid, %30'u sülfat, %4'ü sistein, %4'ü merkapturik asit konjugatları ve %4'ü değişmemiş parasetamol olarak görünür (55). Bununla birlikte, büyük miktarda parasetamol dozundan sonra, bu yollar doygunlaşır. Parasetamolün yaklaşık %10'u Sitokrom (CYP450) izoenzimleri 2E1 ve daha az miktarda 1A2, 3A4 ve 2A6 ile metabolize edilir. Bu yolağın bir ürünü de yüksek oranda reaktif bir metabolit NAPQI'dır (Şekil 3). Büyük miktarda asetaminofen dozundan veya ilgili CYP450 izoenzimleri başka ilaçlar veya kronik alkol tüketimi tarafından uyarıldığında, NAPQI yüksek konsantrasyonlarda birikebilir (48, 55, 56). Normalde, NAPQI, glutatyon S-transferaz aracılığıyla GSH'daki sülfidril gruplarının konjuge edilmesiyle idrarla atılan merkapturik aside detoksifiye edilir ve zararsız hale getirilir. Bununla birlikte, glutatyon (GSH), yüksek dozda asetaminofen

sonrasında veya malnütrisyon durumlarında tükenebilir ve NAPQI'nin birikmesine yol açabilir. Bu durumda, NAPQI karaciğer hücre bileşenleriyle kovalent olarak etkileşime girerek hepatik hasara neden olur (8, 48, 55). N-asetilsistein (NAC)'in verilmesi GSH seviyelerini düzenler ve karaciğer hasarından korur, oysa GSH tüketen ajanlar parasetamol hepatotoksitesini artırır (57). Standart parasetamol dozlarını kullanan sağlıklı gönüllülerde bile, karaciğer toksisitesinin bir göstergesi olarak transaminazların arttığı gösterilmiştir (58).

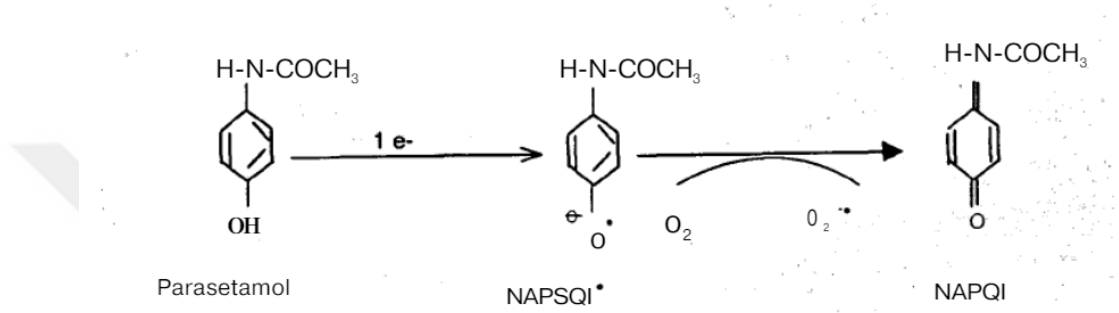


Şekil 3: Parasetamolün NAPQI'ya biyotransformasyonu

Son yıllarda, parasetamol metabolizmasının karaciğerde oksidatif stres oluşturarak

hepatositlerin ölümüne neden olduğu ve hepatotoksik etki mekanizmasında serbest radikallerin rolü ileri sürülmektedir. Buna göre, yüksek dozda alınan parasetamol bir elektron oksidasyonu ile N-asetil-p-benzosemikinonimin (NAPSQI) radikaline dönüşmektedir (59) (Şekil 4). NAPSQI radikalinin moleküler oksijene bir elektron vermesiyle süperoksit radikali ve NAPQI oluşur. Bu reaksiyonun sürekli süperoksit

radikallerinin salıverilmesine neden olarak lipid peroksidasyonunu indüklediği düşünülmektedir (59, 60).



Şekil 4: NAPQSI radikalinin oluşması

Antihipertansiflerle tedavi edilen hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, parasetamolün kan basıncı üzerinde etkisi azdır ve NSAİİ'lerden daha az etkisi vardır (61, 62). Yapılan bazı çalışmalar ise koroner arter hastalığı olan hastalarda kan basıncında artışa neden olabileceğini göstermektedir (63) ve bir diğer çalışmada da miyokard infarktüsü riskini artırdığı gösterilmiştir (64). Klinik uygulamada düzenli parasetamol alan hastalarda hipertansiyonun kontrol edilmesi mantıklı olacaktır. Tersine, akut hastalarda intravenöz parasetamol enjeksiyonundan sonra kan basıncında geçici bir azalma olduğu görülmüştür (65-67).

Renal PG'ler ve prostasiklin, hem COX-1 hem de COX-2 tarafından sentezlenir. NSAİİ'lerin böbrek fonksiyonu iyi olan hastalarda böbrek fonksiyonu

üzerinde çok az ya da hiç etkisi olmadığı ancak risk faktörü olan hastalarda (bozulmuş böbrek fonksiyonu, dehidratasyon, kalp yetmezliği, diyabet, karaciğer hastalığı veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) veya anjiyotensin reseptörü inhibitörleri (ARB) ile birlikte diüretik kullanan hastalarda böbrek yetmezliğine neden olabileceği bildirilmiştir (9, 68). Bu risk faktörlerine sahip hastalarda, PG'lerin fonksiyonu, böbrek fonksiyonunun korunmasında önemlidir ve sentezlerinin önemli ölçüde inhibisyonu, böbrek yetmezliğine yol açar (8).

Parasetamolün belirgin COX-2 inhibitör aktivitesi olmasına rağmen, NSAİİ alan hastaların aksine böbrek yetmezliği risk faktörleri olan hastalarda güvenli olduğu yaygın olarak kabul edilir. Parasetamolün böbrek güvenliği, kalp yetmezliği için hastaneye yatış riskinin ve grade 4-5 böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği iki çalışma ile belirtilmiştir. Bu çalışmalarda hastaneye yatış riskinin artmadığı ve böbrek fonksiyonlarının kötüleşmediği bulunmuştur (7, 69). Bununla beraber bazı çalışmalar parasetamol doz aşımının böbrek toksisitesini indüklediğini belirtmektedir (29).

Çocukluk Döneminde Uluslararası Astım ve Alerji Çalışması, erken bebeklik döneminde parasetamol alımının, ergenlerde ve yetişkinlerde rinit, astım, hırıltı riskinin artmasıyla ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır (70). Parasetamole doğum öncesi maruziyet, astım riskinin artması ile de ilişkilidir (71, 72).

Son deneysel bulgular, toksik olmayan düşük parasetamol dozlarının uygulanmasının ardından, murin akciğerlerinde NAPQI üretildiğini göstermiştir

(73). Farelere bir kez veya birden fazla terapötik (15-60 mg/kg) parasetamol dozlarının verilmesi, akciğerde saptanabilir seviyelerde NAPQI üretimine neden olur ve hava yollarındaki veya derideki nötrofil sayılarını, MPO aktivitesini ve sitokin ve kemokin seviyelerini artırır. NAPQI ve parasetamol tarafından uyarılan inflamatuvar yanıtlar, geçici reseptör potansiyeli ankrin 1 (TRPA1) antagonizması tarafından azaltılır veya TRPA1 eksikliği olan farelerde gözlenmez. NAPQI'nin doku hasarı etkisinden ayrılan bu yeni yol, terapötik parasetamol kullanımı ile ilişkili KOAH ve astım riskine katkıda bulunabilir. Parasetamol, reaktif metaboliti NAPQI ve geçici reseptör potansiyel ankrin-1 stimülasyonu ile kemirgenlerdeki solunum yollarında ve diğer dokularda nörojenik inflamasyona neden olur (73).

2.4.4. Parasetamolün Gebelikte Kullanımı /Fetal Etkileri

Hepatotoksisiteye neden olan en düşük parasetamol dozu 125 ila 150 mg/kg'dır. Hepatotoksisiteye neden olan doz ise erişkinlerde 10 ila 15 g, çocuklarda 150 mg/kg'dır (13). Karaciğer hastalığı, alkol ve yetersiz beslenmesi olan hastalarda, (terapötik doz parasetamol ile bile) bu toksisiteyi artırabilir (56). Bununla birlikte, malnütrisyonu olan düzenli alkol kullanıcılarının, özellikle kronik alkoliklerin, terapötik amaçlarla parasetamol aldıklarında etanol ile sitokrom P450 2E1'nin indüklenmesi ve glutatyonun tükenmesi nedeniyle hepatik hasarlanma duyarlılığının arttığı bildirilmiştir (48).

Parasetamolün gebe kadınlarda ve yenidoğanlarda iyi tolere edildiği ve zararsız olduğu gerçeği yapılan son araştırma sonuçlarla geçerliliğini yitirmektedir (2, 3, 12, 28, 29).

Geniş veri tabanları ve vaka-kontrol çalışmalarının analizleri; gebelik sırasında parasetamol kullanımının doğacak çocuklarda astım insidansını artırabileceğini göstermektedir (12, 43, 74). Yapılan birçok çalışmada gebelikte kullanılan parasetamolün erkek infertilitesini zayıflattığını (75, 76), psikososyal gelişimi etkilediğini ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde DEHB sıklığını artırdığını (28, 77, 78) göstermektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda PG sentezinin inhibisyonu ile kapanan duktus arteriyozusun parasetamol tarafından ibuprofen gibi provake edilebileceği ve böylece preterm yeni doğanlarda duktus arteriyozusun kapatılması için kullanılan bir ilaç olabileceği bildirilmiştir (79, 80). Parasetamol genellikle düşük, inefektif dozlarda kullanılmaktadır. PG sentezi inhibisyonu, görünüşe göre sağlıklı bireylerde izin verilen dozlarda bile oluşabilecek karaciğer hasarını (transaminazların artışı dahil) açıklamamaktadır (29).

Tüm bu gözlemler risk sinyalleri olarak alınmalıdır: Gebelikte parasetamol kullanımı yenidoğanın normal gelişimine etki ediyor gibi görünmektedir. Çocuk gelişimi ve sağlığındaki gerilemenin parasetamol gibi basit bir ilaca bağlı olması dikkat çekmelidir. Ayrıca, parasetamol, uzun yıllardır çokça tüketilmektedir.

Peki bu bulgular için tanımlayabileceğimiz toksikolojik etkiler var mı diye baktığımızda; Parasetamolün metabolize olması ve etki şekli nedeniyle gebelikte özel toksisite olabileceği iddiasını destekleyen deneysel sonuçlar vardır (29, 81, 82). Bunları şöyle sıralayabiliriz:

Parasetamolün reaktif metaboliti olan NAPQI hem anne hem de fetus tarafından CYP p450 enzimleri ile üretilebilmektedir (29) çünkü parasetamol plasentayı rahatça geçebilir (81). NAPQI sadece üretilmemekte aynı zamanda

önemli makromoleküller ile de etkileşime girmektedir (82). Parasetamol ile fetusta akut ve kronik kusurların ve bozulmaların (astım, DEHB, çocuk gelişimi, erkek infertilitesi) meydana gelebileceği kabul edilmelidir. Elbette yapılan çalışmalar güvenilirlik açısından değerlendirildiğinde prospektif, kontrollü ve kör değildir. Ayrıca bu çalışmalarda maruziyet süresi ve miktarı hakkında bilgi eksikliği de vardır. Fakat kabul edilmelidir ki istenen özelliklerde randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) yapmak etik nedenlerden dolayı mümkün değildir.

2.5.Fetal Gelişim

2.5.1. Karaciğerin Embriyolojik Gelişimi

Karaciğer birçok temel metabolik, ekzokrin ve endokrin fonksiyon sağlayan en büyük iç organdır. Karaciğer hematopoietik ve sindirim sistemlerini desteklerken glikoz ve üre metabolizmasını, kan detoksifikasyonunu ve kolesterol seviyelerini kontrol eder (83).

Normal karaciğer gelişimini içeren olayların zamansal sekansı, bir dizi spesifik özellik ve değişikliğe dayanarak laboratuvar sıçanında ve insanda hizalanabilir (Şekil 5).

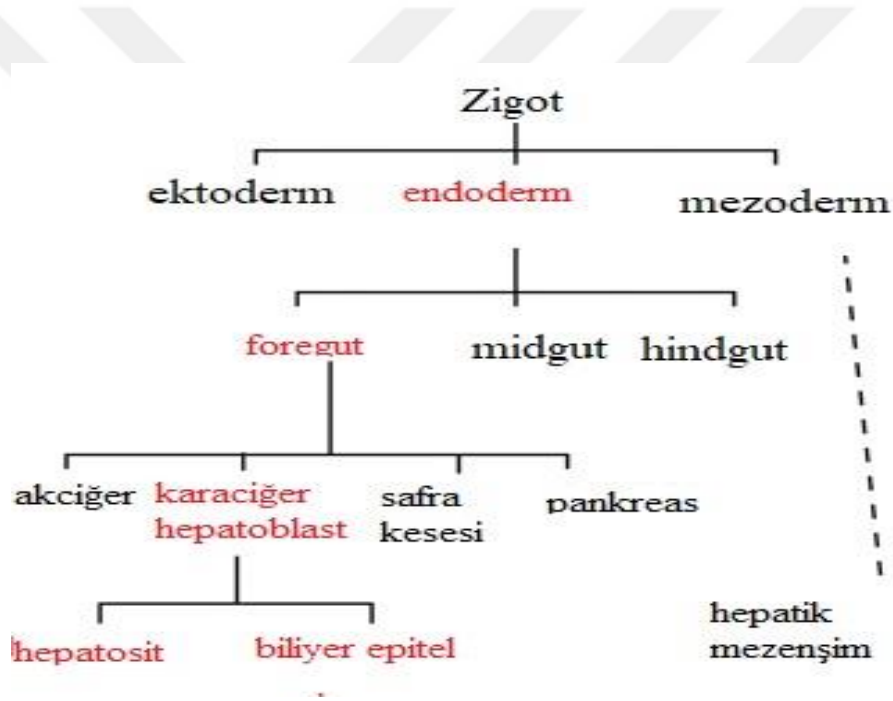
Erişkin insan karaciğeri, karaciğer kütesinin yaklaşık % 80'ini oluşturan, ana parankimal hücre tipi hepatosit olan dört lobdan oluşur. Hepatositler ve safra epitel hücreleri (SEH'ler; kolanjiyosit olarak da bilinir), insan gebeliklerinin üçüncü haftasında oluşan *definitive* endodermden türetilir (84). Safra epitel hücreleri ile birlikte hepatositler, embriyonik endodermden türetilirken, stromal hücreler, stellat hücreler, kuppfer hücreleri ve kan damarları mezodermal

kökenlidir (bakınız Şekil 5) (85). Endodermin kardiyak mezoderm ve septum transversumuna bitişik ventral kısmının konverjansı hepatik özelleşmeyi sağlar. Karaciğer tomurcuğu insanda 28. gestasyonel günde, ratlarda ise 12. günde hepatik endodermal hücrelerin ve term hepatoblastların septum transversum çevresine göçü ve çoğalmasıyla oluşur (84, 86).

Hepatoblastlar iki potansiyele sahiptir ve portal venlerin çevresinde yer alanlar intrahepatik safra kanallarının (İHSK) lümenini oluşturacak SEH'ler haline gelirken, parankimdeki hepatoblastların çoğu hepatositlere ayrılır (87). Hepatosit farklılaşması insanlarda sekizinci gestasyon haftasında ve ratlarda 15. günde başlar. Süreç hem embriyonik dönemde hem de doğum sonrası dönemde devam eder. Hepatositler heterojendir, işlevleri büyük ölçüde karaciğer lobülündeki lokalizasyonu ile belirlenir. Fetal karaciğer, embriyonik gelişim sırasında hematopoez için önemli bir bölgedir (88). İnsanlarda ikinci trimesterin sonuna doğru hematopoetik hücrelerin kemik iliğine hareketiyle bağlantılı olarak hepatoblastlar artık hematopoezi desteklememektedir (86, 88). Karaciğer gelişimi ve erişkin karaciğer fonksiyonu, hepatositler, kolanjiyositler, sinüzoidal epitel hücreleri, Kupffer hücreleri (karaciğere özgü makrofajlar), stellat hücreleri, *pit* hücreleri (*natural killer hücreleri*) ve epitel hücrelerinin koordineli etkileşimine bağlıdır (86).

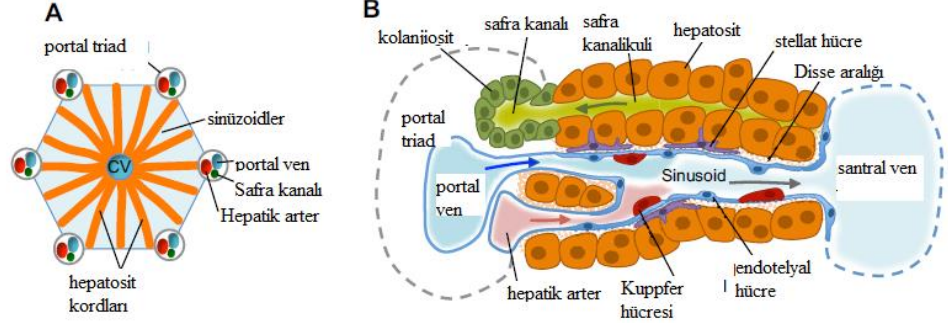
Erişkin karaciğeri içinde İHSK, portal ven ve hepatik arter paralel olarak ilerler ve “portal triad” olarak adlandırılır (Şekil 6). Portal triad, kan kılcal damarları ağına bağlı sinüzoid boşluklarla ayrılmış, hepatik plakalar olarak bilinen tek hücre tabakalarında düzenlenmiş hepatositler ile çevrilidir. Portal venden

gelen kan plazması sinüzoid boşluğa girer ve metabolitleri ve toksinleri absorbe eden hepatositlerin bazal yüzeyi ile doğrudan temas eder. Safra, bitişik hepatositlerin safra kanaliküllerinden salgılanır ve daha sonra İHSK'dan ekstrahepatik safra kanallarına (EHSK) ve duodonuma bırakılmadan önce depolandığı safra kesesine akar (85).



Şekil 5: Karaciğer hücre kökeni

Hepatik gelişim sırasında (kırmızı) hücre kökenleri, endodermden fonksiyonel yetişkin hepatositlerine ve safra epiteline kadar uzanır (89).



Şekil 6: Karaciğer yapısı ve hücre tipleri.

(A) Karaciğer, fonksiyonel birimlerini oluşturan birçok lobülden organize edilmiştir. Her lobül, hepatosit kordlarının portal triadlara doğru yöneldiği sentral ven (SV)'den oluşur. Portal triad, portal ven, hepatik arter ve safra kanalından oluşur. Hepatosit kordları, portal triadlardan SV'ye kan taşıyan sinüzoidlerle ayrılan tek hücreli hepatositlerdir. (B) Her lobül içinde, karaciğerin özelleşmiş fenestrelili endotel hücrelerinden oluşan bir dizi sinüzoid bulunur. Stellat (veya Ito) hücreleri, hepatosit kordları ve sinüzoidler arasındaki Disse boşluğunda bulunur. Karaciğerin özel makrofajları olan Kupffer hücreleri de sinüzoidlerde bulunur. Hepatositler safra kanalına yol açan safra kanallarına safra tuzları salgılar. Kolanjiyositler safra kanallarını kaplayan epitel hücreleridir (83).

2.5.2. Böbreğin Embriyolojik Gelişimi

Böbrek; sıvı dengesi, asit-baz homeostazı, elektrolitlerin düzenlenmesi ve boşaltımın önemli bir düzenleyicisi olarak işlev görür. Bu aktivitelerin

yapılabilmesi, yeterli sayıda nefron üretmek için belirli bir zamansal ve uzamsal düzende spesifik hücre tiplerinin geliştirilmesine bağlıdır. Son birkaç on yıl içinde, bu gelişim programının moleküler temelini anlamada önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (90).

Gelişimsel olarak, tüm memeliler, embriyonik germ katmanlarından biri olan ara mezodermden (*intermediate mesoderm*)’den kaynaklanan ortak bir sıralı ve yapısal süreci paylaşırlar. Böbrek gelişiminin üç aşaması vardır; pronefroz, mezonefroz ve metanefroz veya yetişkin böbrek. Pronefroz ve mezonefroz, zamanla regrese olan geçici yapılardır. Metanefroz veya “metanefrik böbrek” ise zamanla yetişkin böbreğe farklılaşır (91).

Pronefroz kanalı ile birlikte böbrek gelişiminin ilk aşamasıdır ve insanlarda yaklaşık 22. gestasyonel günde, ratlarda ise 11. günde görülür (91, 92). Fonksiyonel değildir, ancak önemlidir, çünkü pronefroz regrese olduktan sonra Wolffian kanal haline gelir. Wolffian kanalının bir işlevi, mezonefrozları geliştirmeye teşvik etmektir. Mezonefroz yetişkin memelilerde fonksiyonel değildir (91).

Mezonefroz gerilerken, metanefrik böbrek, üreter tomurcuğunun büyümesi ve dallanması ile nefrojenez veya nefron oluşumunu başlatan metanefrik mezenkim içine gelişir. Üreter tomurcuğu metanefrik mezenkim ile temas ettiğinde, dallanmaya devam eder, her dal gelecekteki bir nefronu temsil eder. Ayrıca, üreter tomurcuğunun böbrek morfogenezini kontrol etmede ve böbrekteki nefron sayısını belirlemede önemli bir rolü vardır (93). Üreter tomurcuğu ayrıca toplama kanalları, renal pelvis ve üreterlerin oluşumuna katkıda bulunur.

Nefrojenez, fetuste başlar ve insanda doğumdan önce tamamlanır ancak ratlarda doğum sonrasında tamamlanır. Nefrojenez, metanefrik mezenkim ile üreter tomurcuğu arasındaki karşılıklı etkileşimlerle başlar.

Tablo 5: İnsan ve ratların yaklaşık gelişim yaşları (91)

Kategori	İnsan	Rat
Yenidoğan	Doğum-28 gün	1-7 gün
İnfant	1-24 ay	1-3 hafta
Çocuk	2-12 yaş	3-9 hafta
Adölesan	12-17 yaş	9-13 hafta

2.5.3. Akciğerin Embriyolojik Gelişimi

Alt solunum yollarının gelişimi 22. günde başlar ve trakea, akciğerler, bronşlar ve alveolleri oluşturmaya devam eder. Süreç embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveoler aşama olmak üzere beş aşamaya ayrılır (Şekil 7). Gelişimsel süreç erken fetal dönemde başlamasına rağmen, çocuk yaklaşık 8 yaşına gelene kadar tam olgunlaşma gerçekleşmez. Bu gelişimsel gecikme, hayatta kalma sürelerinin karmaşık bir şekilde bağlandığı prematüre bebeklerde, doğum sırasında solunum yollarının hangi gelişim aşamasına ulaştığı hayati önem taşır (94).

Gelişimin dördüncü haftasından sonra, trakea sol ve sağ primer bronş tomurcuklarını oluşturmak için bifürkasyona ayrılır. Beşinci haftanın sonunda, solda iki ve sağda üç sekonder bronş tomurcuklarını oluşturmak için asimetrik olarak bölünür ve altıncı haftanın sonunda, sekonder bronş tomurcuklarının her iki taraftaki tersiyer bronşiyal tomurcuklara bölünmesiyle sonuçlanır ve bu da

sonunda olgun akciğerin bronkopulmoner segmentlerine yol açar (94). Bu süreç ratların embriyogenezisinin 11-13. günleri arasında ortaya çıkar (95).

Akciğerlerin paryetal ve visseral plevrası, sırasıyla 5-7. haftalarda mezodermin somatoplörük ve splanknoplörük katmanlarından oluşur (94).

İnsanda 22. günden 6. haftanın sonuna kadar olan bu embriyonik aşamanın sonunda larinks, trakea, akciğer *primordia*, akciğer lobları ve bronkopulmoner segmentler oluşur (94).

Embriyolojik gelişimin 5-17. haftaları arasındaki psödoglandüler süreç bronşiyal ağacın oluşumundan sorumludur. Bu aşamada, tersiyer bronşiyal tomurcuklar, 16. haftanın sonlarına doğru insanlarda solunum ağacının ilk 20 dallanmasını oluşturmak için geniş morfogeneze uğrarlar (96). Splanknoplörük mezoderm, bronşlara, hava yollarında destekleyici kıkırdağa ve alfa aktin tabakasına benzer şekilde daha geniş bir şekilde dallanan intrapulmoner arterlere yol açmak için farklılaşmaya başlar (97). Psödoglandüler evre ratlarda embriyogenezisinin 13-18,5. günleri arasında izlenir (95).

Solunum ağacındaki iletken ve solunum birimleri arasındaki bölünmeyi işaret eden kanaliküler evre, gelişimin 16-25. haftaları arasındadır. Kanaliküler evre ratlarda embriyogenezisinin 18,5- 20. günleri arasında izlenir (95). Mevcut terminal bronşiyollerin uzaması ve büyümesi ile solunum bronşiyollerinden asinüs oluşur. Asinüsü çevreleyen mezodermal dokuda splanknik mezenkimin yoğun anjiyogenezi, kan-hava bariyerini oluşturmaya başlayan yoğun bir kılcal ağ oluşturur. 20. hafta boyunca, distal epitelyumu kaplayan küboidal tip II

pnömositlerin sitoplazmasında lamellar cisimler ortaya çıkmaya başlar ve bu lamellar cisimler, lipidler ve Sürfaktan Protein A-C'den oluşan pulmoner sürfaktanı depolarlar (98). Daha sonra alveollerin yapısal epitelini oluşturacak olan skuamöz Tip I pnömositlerle Tip II pnömositlerin çok az farkı vardır (94). Bu aşamada, akciğerlerin gaz değişim bölümünün oluşumu nedeniyle bir miktar solunum mümkündür; bu nedenle, bu aşamada doğan bebeklerin yoğun bakım ile yaşama ihtimali olsa da; genellikle gaz değişimi için yüzey alanı eksikliği ve tip II pnömositlerin pulmoner sürfaktan üretimi sınırlı olduğundan hayatta kalamazlar (96).

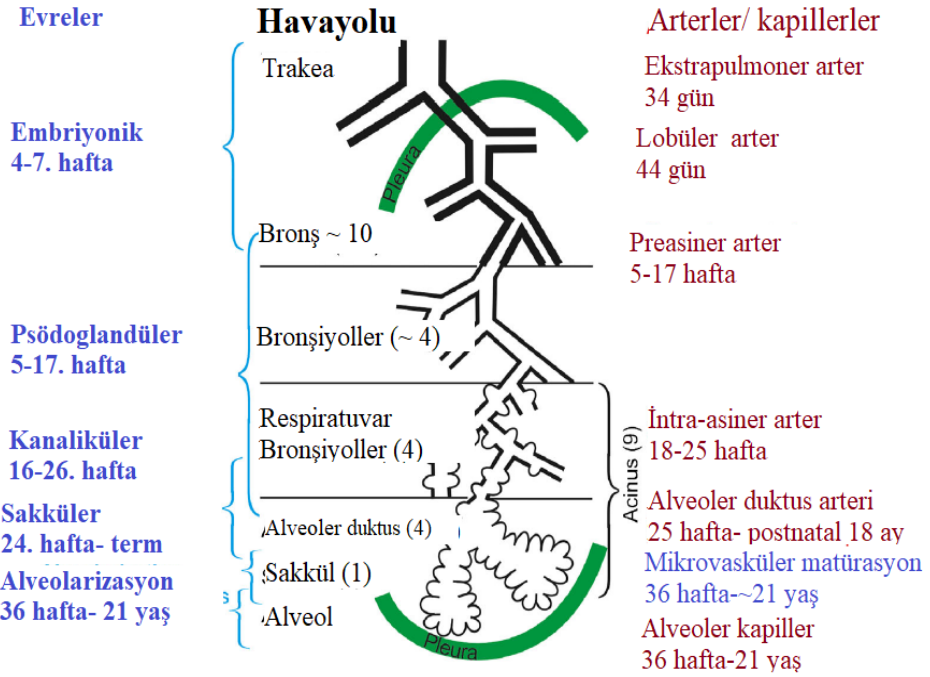
24. haftadan doğuma kadar olan sakküler evrede, akciğerlerin gaz değişim yüzey alanı önemli ölçüde genişler. Terminal hava yollarının büyümesi, çevredeki mezodermal doku miktarını azaltır ve terminal keseleri veya "sakküler" olarak bilinen genişlemiş hava boşluk kümelerini oluşturur. Her bir sakkül, merkezi bir bağ dokusu tabakası olan çift kılcal ağ içeren kalın primer septa ile ayrılır. Tip II pnömositlerin olgunlaşması ve Tip I pnömositlere farklılaşması, ince duvarlı terminal keseleri oluşturur. Tip I pnömositler, kılcal damarların ince bazal membranı ve endotelyumdan oluşan kan-hava bariyerini oluşturmak için kılcal damarlar sakkülün ince duvarlarını istila eder ve verimli gaz değişimi için fonksiyonel bir yüzey oluşturur (94). Sakküler evre ratlarda embriyogenezisin 21. gününde başlar ve postnatal 4. güne kadar devam eder (95).

Pulmoner sürfaktan üretimi 24. haftada başlar; ancak, atelettaziyi önlemek için yeterli miktarlarda üretim 32. haftaya kadar yapılmaz. Bu nedenle, 32.

haftadan sonra doğan bebeklerin hayatta kalma şansı 24 haftada doğanlara göre çok daha yüksektir (94).

Prenatal 36. hafta ile postnatal 8. yaşa kadar olan evreye alveoler evre denilmektedir. Alveoler bölünme süreci 3 yaşına kadar devam eder ve bölünmelerin çoğunluğu ilk 6 ay içinde gerçekleşir. Alveoler bölünmenin amacı daha ince bir difüzyon bariyeri oluşturmaktır. Çift katmanlı kılcal ağ tek bir ağda birleşir, her biri olgunlaşma ilerledikçe iki alveol ile yakından ilişkilidir (94). Alveoler evre ratlarda postnatal 4-21. günler arasında izlenir (95).

Yaşamın üçüncü yılına kadar, akciğerlerin genişlemesi alveollerin sayısının artmasının bir sonucudur. Bu noktadan sonra, 8 yaşına kadar olgun akciğer gelişene kadar alveollerin hem sayısı hem de büyüklüğü artar.



Şekil 7: Hava yollarının ve arterlerin gelişimi. Akciğer gelişim aşamaları (mavi) hava yollarının (siyah) ve arterlerin (kırmızı) gelişimi ile ilişkilidir (96).

2.6.Serbest Radikaller

Serbest radikaller fizyolojik ya da patolojik reaksiyonlar sırasında oluşabilen, eşlenmemiş elektronu bulunan atom ve moleküllerdir (99). Bu ürünler yapılarında tek sayıda atom içeren, kısa ömürlü, kararsız ve molekül ağırlığı düşük yapıdadırlar. Bu moleküllerin ya da atomların en önemli özelliği ise fazlasıyla reaktif ve non-stabil olmalarıdır (100). Canlı organizmalarda serbest radikallerin ve diğer “reaktif türlerin” seviyeleri, oksidatif hasarı en aza indiren (ancak tamamen engellemeyen) karmaşık bir antioksidan savunma ağı tarafından kontrol edilir (101).

En basit serbest radikal, bir proton ve bir tek elektron ile hidrojen elementinin bir atomudur. Oksijen merkezli radikallerin (yani, Oksijende eşleşmemiş elektron bulunan) örnekleri süperoksit ($O_2^{\bullet -}$) ve hidroksil (OH^{\bullet})’dir. *Thiyl radikalleri* (RS^{\bullet}) kükürt merkezli radikallerdir; triklorometil (CCl_3^{\bullet}) ise karbon merkezli bir radikaldir. Nitrik oksit (NO^{\bullet}), eşleşmemiş elektronun iki farklı atom arasında delokalize olduğu serbest bir radikaldir (Bir serbest nokta (\bullet), serbest radikalleri belirtmek için kullanılır). Biyolojik sistemler içinde en çok önemsenmesi gereken serbest radikaller oksijen kaynaklı radikallerdir.

Biyolojik moleküllerin çoğu radikal değildir. Serbest bir radikal, radikal olmayanla reaksiyona girdiğinde, yeni bir serbest radikal üretilir. Örneğin, lipid peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonunu başlatabilir (102). Membranların akışkanlığı için gerekli olan çoklu doymamış yağ asidi yan zincirleri, serbest radikal saldırılarına ve ardından lipid peroksidasyonuna karşı

oldukça hassastır (102). Serbest radikaller, hücre membranları ve nükleik asitin yapısında yer alan anahtar moleküllerdir (101).

2.6.1. Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif oksijen türleri (ROS) terimi, biyomedikal literatürde, O₂'den elde edilen ve O₂'den daha reaktif olan türleri ifade etmek için kullanılır. Sadece O₂^{•-} ve OH[•] gibi oksijen merkezli radikalleri değil aynı zamanda hidrojen peroksit (H₂O₂), singlet oksijen ve hipoklorik asit (HOCl) gibi bazı radikal olmayan oksijen türevlerini de içerir. Reaktif azot ve reaktif klor türleri gibi benzer terimler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ökaryotik hücrelerde ROS'un %90'ından fazlasının mitokondri tarafından üretildiği tespit edilmiştir (103).

2.6.1.1. Süperoksit radikali (O₂^{•-})

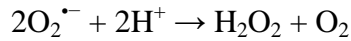
Tüm aerobik hücrelerde O₂'nin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu O₂^{•-} meydana gelir. Genellikle mitokondriyal elektron transport zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)'ın okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)'a oksidasyonu ile üretilir. Süperoksit hızlı bir şekilde süperoksit dismutaz (SOD) enzimi sayesinde ya da hücrel nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek inaktive edilir.

Asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. O₂^{•-}, spontan ve SOD enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonlar sonucunda dismutasyona uğrayarak H₂O₂ ve O₂'ye dönüştürülür (104).

Süperoksit radikalının oluşumu reaksiyonu: $O_2 + e^{-2} \rightarrow O_2^{\bullet-}$

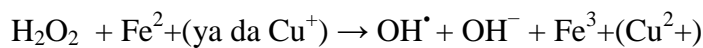
2.6.1.2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Biyolojik sistemlerde H₂O₂'nin üretimi O₂^{•-}'nin dismutasyon reaksiyonuyla iki O₂^{•-}'nin iki H⁺ alarak, H₂O₂ ve moleküler oksijeni oluşturması şeklinde olur (104). H₂O₂, SOD tarafından katalize edilen bir reaksiyonla veya spontan olarak üretilebilir. Membranları geçebilir ve uzun ömürlü bir oksidandır. Kendisi radikal özelliği taşımamakla beraber *Fenton* ve *Haber-Weiss* reaksiyonlarıyla çok zararlı olan hidroksil (OH[•]) radikaline dönüşür. Hücrede oluşan H₂O₂, katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleri tarafından ortamdaki uzaklaştırılır (101). H₂O₂ sinyal yolu, enfeksiyon ve doku hasarı (travma, yoğun egzersiz, iskemi, soğuk hasarı, vb.) gibi patolojik olaylarda önemli bir rol aldığı hayvan çalışmalarında in vivo olarak gösterilmiştir (101). H₂O₂ oluşum reaksiyonu:



2.6.1.3. Hidroksil radikali

Hidroksil radikal OH[•] büyük ölçüde H₂O₂'nin geçiş metali iyonları ile reaksiyona girmesi sonucu meydana gelir (101). Bilinen en reaktif radikaldir, biyolojik sistemlere en fazla hasar yapan oksijen radikalidir. Yarı ömrü çok kısa olup hücrede meydana geldiğinde sekonder reaksiyonlara sebep olur ve yakındaki diğer hücresel yapılara saldırır (104). Aminoasitler, nükleik asitler, organik asitler, fosfolipidler, şekerler gibi biyokimyasal maddelerin birçoğu ile reaksiyona girebilir (105).



2.6.2. Reaktif Nitrojen türleri

2.6.2.1. Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit L-argininin guanidium grubundan, Nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi aracılığıyla endotelde sentezlenen diatomik serbest radikaldır. Üç farklı NOS enzimi vardır. Endotelyal (eNOS), nöronal (nNOS) ve normal koşullarda üretilmeyen ancak inflamasyon veya enfeksiyon durumlarında sitokinler veya endotoksinler tarafından indüklenebilen iNOS'tur. iNOS NO üretimi Ca^{+2} bağımsızdır (106).

NO vasküler tonusun fizyolojik regülasyonu, platelet agregasyonunun inhibisyonu, endotele lökosit adezyonunun engellenmesi, oksijen derive serbest radikallerin temizlenmesi, normal vasküler permeabilitenin idamesi, düz kas proliferasyonunun engellenmesi, immün savunmanın güçlendirilmesi, endotel hücrelerin rejenerasyonu gibi birçok yaşamsal olayda etkin bir maddedir. Aynı zamanda iskemik dokularda SOD enzim aktivitesini etkileyerek H_2O_2 birikimini azaltır.

NO'un süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucunda peroksinitrit ($ONOO^-$) meydana gelir ve oldukça aktif bir oksijen radikaldır. Toksik bir molekül olan peroksinitrit serbest radikal değildir (eşlenmemiş elektronu yoktur) (101). Hücre içerisinde önce hücre zarı lipidlerini oksitleyerek lipid peroksidasyonundaki artışa ve hücre ölümüne neden olmaktadır.

2.6.3. Serbest Radikallerin Biyolojik Hedefleri

Serbest radikaller vücuttaki oksidan antioksidan dengesinin oksidan lehine bozulduğu durumlarda enzimler, proteinler, lipidler ve deoksirübonükleik asit (DNA) gibi hücrenel yapılara zarar verirler (107).

Serbest radikallerin hücre ve dokularda meydana getirdiği zararlar şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Nükleotid yapıli koenzimlerin yıkımı
- 2) DNA tahribatı
- 3) Steroid birikimi
- 4) Lipid peroksidasyonu zar yapısı ve fonksiyonunun değişmesi
- 5) Enzim aktivitelerinde lipid metabolizmasındaki değişiklikler
- 6) Zar proteinlerinin tahribi, taşıma sistemlerinin bozulması
- 7) Protein ve lipidlerle kovalen bağlantılar yapması
- 8) Mukopolisakkaritlerin yıkımı
- 9) Proteinlerin tahrip olması ve protein döngüsünün artması
- 10) Tiyollere bağımlı enzimlerin yapı ve fonksiyonlarının bozulması, tiyol/disülfid oranının değişmesi
- 11) Kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksido-redüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşmasıdır (108).

Lipidler hücre zarlarının yapısında doymamış yağ asitleri (PUFA) şeklinde bulunurlar. Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı diğer moleküllere göre daha hassastırlar. PUFA'ların serbest radikallere maruz kalmasıyla lipid peroksidasyonu oluşur. Lipid peroksidasyonu kendini tekrarlayan oto katalitik bir reaksiyon halinde devam eder (106).

Lipid peroksidasyonu hücreler için çok zararlı olabilen etkiler oluşturur (107). Hücre membranlarındaki deformasyonlar membran geçirgenliğinin bozulmasına sebep olabilir. Hücre membranındaki reseptörlerin ve enzimlerin

etkilenmesiyle hücresel fonksiyonların bozulmasına neden olabilir (106). Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan lipid peroksil radikalleri hücrelerde yıkıma uğradığında malondialdehit (MDA) gibi aldehit ürünler oluşturur. MDA membran komponentlerinde polimerizasyon ve bağlanmalar yaparak; deformasyona, enzim aktivitesinde ve iyon transportunda bozulmaya, hücre yüzeyindeki bileşenlerde agregasyona sebep olarak membran yapısını bozar (109).

Proteinler serbest radikallere karşı PUFA'lardan daha az hassastır. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme derecesi aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalenin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir. Bu reaksiyonun sonucunda ise karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri oluşur. Bu serbest radikallerin istenmeyen reaksiyonları sonucu immünoglobulin G ve albümin gibi yapılarında çok fazla disülfid bağı bulunduran proteinlerin tersiyer yapıları bozulur ve normal fonksiyonlarını yerine getiremezler (110, 111).

İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'da hasar yaparak mutasyonlara ve hücre ölümüne sebep olabilir. OH^- , deoksiriboz-fosfat iskeleti, pürin ve pirimidin bazlarında değişikliklere sebep olur. Ayrıca biyolojik membranlardan kolayca geçebilen H_2O_2 molekülü de DNA hasarına sebep olabilir (102).

Serbest radikaller karbonhidratlara etki ederek çeşitli ürünler meydana getirirler. Monosakkaritlerin oto-oksidasyonu ile H_2O_2 ve okzaldehitler oluşur. Okzaldehitler DNA, ribonükleik asit (RNA) ve proteinlerle birleşerek çapraz

bağlanmalara sebep olup hücre çoğalmasını engelleyici etkiler gösterebilirler (112, 113).

2.7. Antioksidan savunma sistemleri

'Antioksidan', yaygın olarak kullanılan, ancak şaşırtıcı bir şekilde tanımlanması zor bir terimdir. Reaktif türler *in vivo* üretildiğinde, birçok antioksidan devreye girer. Göreceli önemi, hangi türün üretildiğine, nasıl üretildiğine, nerede üretildiğine, hangi zaman diliminde ve hangi biyomoleküler hasar hedefinin ölçüldüğüne bağlıdır. Bu çeşitli karmaşıklıkları kapsamak için, geniş bir antioksidan tanımı aşağıdaki gibi kullanılır:

Hedef moleküle oksidatif hasarı geciktiren, önleyen veya ortadan kaldıran herhangi bir madde. Evrensel “en iyi” antioksidan yoktur; farklı biyomoleküllerin *in vivo* olarak korunması için farklı antioksidanlar gerekir (114).

Antioksidan savunma sistemleri, ROS'u temizler ve ROS oluşumunu en aza indirir, ancak %100 etkili değildir. Bu nedenle, onarım sistemleri oksidatif hasara uğramış molekülleri ele almaktadır. Mutasyonları önlemek için DNA önemlidir (102). Tüm aerobik hücrelerde OH^{*} kaynaklı DNA hasarı görülüyor ve kanserin yaşa bağlı gelişmesine önemli bir katkısı olduğu düşünülüyor (114).

Antioksidan savunma ağı karmaşıktır ve hem endojen hem de diyet kaynaklı molekülleri içerir. Antioksidan savunma sistemi dengeli ve koordineli bir sistem olarak mevcuttur. Sağlıklı insan vücudunda, reaktif türlerin üretimi ile

antioksidan savunma arasında yaklaşık bir denge vardır, ancak ROS'un tümü elimine edilmez ve bu nedenle bir miktar hasara neden olurlar (102).

Endojen antioksidanlar enzimatik veya non-enzimatik olabilirler. A, C, E vitaminleri, glutatyon, keratonoidler, alfa lipoik asit, koenzim Q10, mineraller, kofaktörler, non-enzimatik antioksidanlardır. Enzimatik antioksidanlar ise SOD, CAT, GSH-Px, glutatyon-S transferaz (GST), glikoz-6-fosfat-dehidrogenazdır (115).

Eksojen antioksidanlar; ilaçlar, gıdalar ve vitaminlerde doğal ve yapay olarak bulunan antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirler.

Tablo 6: Organizmada bulunan endojen antioksidan savunma sistemleri

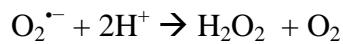
ENZİMLER	YAĞDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULAR
Süperoksit dismutaz Katalaz Glutatyon peroksidaz Glutatyon redüktaz Glikoz-6-fosfat-dehidrogenaz Sitokrom oksidaz	E Vitamini β -Karoten Biluribin Ubikinol Flavonoidler Melatonin
SUDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULAR	METAL İYOLARINI BAĞLAYAN PROTEİNLER
Glutatyon C Vitamini Ürik asit Glikoz Sistein	Ferritin Transferrin Haptoglobulin Hemopeksin Seruloplazmin

2.7.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz enzimleri, H_2O_2 'ye dönüşümünü hızlandırarak $O_2^{\bullet-}$ 'yi uzaklaştırır bu hızlandırma spontan reaksiyonun 10,000 kat daha hızlıdır (106). İnsan hücre mitokondrisinde aktif bölgesinde manganez içeren (MnSOD) SOD enzimi vardır. Aktif bölgesinde dimerik yapıda bakır ve çinko içeren (CuZnSOD) SOD da mevcuttur, fakat büyük ölçüde sitozolde bulunur (102). Bu reaksiyon oksidatif strese karşı ilk savunma olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücresel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır.

Her ne kadar SOD normal hücre fonksiyonu için önemli olsa da, peroksit metabolize eden enzimlerin aktiviteleri ile ilgili olarak fazla miktarda SOD zararlı olabilir. SOD fazlalığının sonuçları, enzimi kodlayan genin bu kromozomun (21 kromozom) üzerinde yer almasından dolayı, Down sendromu olarak bilinen kromozom 21 trizomisinin yüksek CuZnSOD seviyelerine yol açtığı klinik durum ile ilgili olabilir (102).

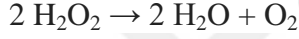
SOD enzimin katalizlediği reaksiyon:



2.7.2. Katalaz (CAT)

Hücre içi H₂O₂ seviyesi, en önemlisi CAT ve peroksidazlar olmak üzere çok çeşitli enzimler tarafından düzenlenir (106). Hemoprotein yapıdaki CAT peroksizomlarda lokalizedir. H₂O₂'yi oksijen ve suya indirger. CAT aktivitesi en fazla eritrosit, karaciğer ve böbrektedir. CAT hücrenin kendi respiratuvar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (100).

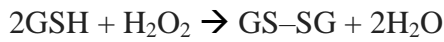
CAT enziminin katalizlediği reaksiyon:



2.7.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Yapısında selenosistein içeren GSH-Px, H₂O₂'yi suya indirger ve bu reaksiyonda redükte glutatyon yükseltgenir. Ayrıca GSH-Px lipid peroksidasyonunu azaltır (116). GSH-Px, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de oksidan strese karşı en etkili antioksidan olarak görev yapar. GSH-Px aktivitesindeki azalma, H₂O₂'nin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (100).

GSH-Px'in katalizlediği en önemli reaksiyon:



2.7.4. Glutasyon-S Transferaz (GST)

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadır. Başta AA ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipid hidroperoksitlere karşı GST'ler selenyum bağımsız aktivite gösterirler (100).

Glutasyon her yerde bulunur ve redükte-tiyol ve tripeptid molekülüdür, elektrofilik molekülleri bağlayarak (parasetamol metaboliti NAPQI gibi) dengeli bir hücre içi redoks durumunun korunmasına yardımcı olur. Glutasyon özellikle hepatositlerde yoğunlaşmıştır ve miktarı üretimine ve NAPQI gibi yüksek elektrofilik moleküllerle temasına bağlıdır (117).

NAPQI hepatositler içinde bir kez oluştuktan sonra, tercihen GST tarafından katalize edilen bir reaksiyonda sistein rezidüsüne bağlanır ve bir GSH-NAPQI konjugatı ile sonuçlanır (117). Bu işlem parasetamol ile ilişkili hepatotoksiteyi önler, ancak geri dönüşümsüz glutasyon tüketiminin bedeli vardır. Glutasyonun *de novo* oluşumu ile restorasyonu normalde oldukça hızlı olmasına rağmen, NAPQI üretiminin miktarı ve oranı glutasyonun rejenerasyon hızını aştığında, fazla NAPQI hepatik makromolekülleri konjuge etmekte serbesttir ve hepatotoksiteyi başlatır. Hayvan çalışmaları, parasetamol ile ilişkili hepatotoksite ile glutasyonun tükenme derecesinin korele olduğunu belirtir. Bir kez glutasyon seviyeleri normal değerlerinin %70'inden daha fazla azaldığında hepatotoksite ortaya çıkar (57, 117).

2.7.5. Glutasyon redüktaz

Glutasyon peroksidaz tarafından H_2O_2 ve diğler lipid peroksidlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (100, 103).

2.7.6. Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir (100).

2.7.7. Malondialdehit (MDA)

Araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi en az 3 tane çift bağ içeren doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşur (118).

Oluşan MDA, birçok hasara sebep olabilmektedir. MDA, spesifik olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon göstermektedir. Başta membran bütünlüğünü bozarak membrandan iyon alış verişinin bozulmasına sebep olur. Ayrıca oluşan MDA'nın aldehit grubu DNA'nın azot içeren bazlarıyla reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, genotoksik ve karsinojenik etkiler yaratabilir (119, 120).

Tiobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyon veren ve lipid peroksidasyonun bir ürünü olan MDA, bilirubin gibi maddeler de TBA ile reaksiyon verdiğiinden lipid

peroksidasyonu düzeyi tiobarbitürik asit reaktif substans (TBARS) olarak ifade edilir (121).

2.8. Parasetamol ve Oksidatif Stres

Parasetamolün erişkinlerde 150 mg/kg dozunda toksik etki gösterdiği bilinmektedir (13). İnsanlarda toksisiteyi indükleyebilen parasetamol dozu için akut tek seferde kullanımın terapötik dozun üzerinde tekrarlayan dozlarda kullanımından ayırt edilmesi ve ayrıca bazı bireylerin terapötik dozlarda hepatotoksiteye duyarlı olduklarından bahsetmek gerekir (35). Parasetamol ile doz aşımı, hepatotoksite, AKY (122) ve böbrek hasarı için hastaneye başvurmaının önde gelen nedenidir (35).

Parasetamol, lipid, DNA ve protein peroksidasyonu gibi oksidatif stres ile birlikte, hepatic GSH seviyelerinde önemli azalmaya neden olur. Antioksidan enzim sistemindeki değişiklikler (123), hepatic d-aminolevulinik asit dehidrataz (d-ALA-D) aktivitesinde azalmaya (124) ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerde (125) artışa neden olur. Her ne kadar nefrotoksite, parasetamol doz aşımında hepatotoksiteye daha az yaygın olsa da, karaciğer hasarı olmasa bile renal tübüler hasar ve akut böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir. Hatta insanlarda ve deney hayvanlarında ölüme neden olabilir (126). Ayrıca parasetamol kullanımı astım gelişimi için varsayılan bir risk faktörünü temsil eder, çünkü astım riskinin intrauterin ortam, bebeklik, geç çocukluk ve yetişkin yaşamında parasetamol maruziyeti ile artabileceğine ikna edici epidemiyolojik kanıtlar vardır (12, 71, 72).

Yetersiz antioksidan savunma veya serbest radikallerin aşırı üretimi genellikle HO^{\bullet} , $O_2^{\bullet-}$ ve perhidroksil radikali (HOO^{\bullet}) gibi ROS ve NO ve $ONOO^{\bullet}$ içeren reaktif azot türleri (RNS) tarafından başlatılabilen oksidatif strese yol açar (35). Oksidatif stres, ROS ve RNS'nin insanlarda ve hayvanlarda lipid, DNA ve proteine karşı parasetamol kaynaklı hasarın indüklenmesinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Düşük dozlarda bile parasetamol metabolizması sırasında, yüksek derecede toksik NAPQI metaboliti üretilir ve oluşan NAPQI miktarı azalmış hepatik GSH deposu ile konjügedir (48, 127). Parasetamol doz aşımı durumunda veya hepatik GSH deposunun tükendiği durumlarda, NAPQI, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve aşırı serbest radikallere neden olan hücresel proteinlerle daha fazla reaksiyona girebilir. Bu bağlamda, oksidatif stres, ROS ve RNS'nin parasetamol ile ilişkili hepatotoksite ve nefrotoksite üzerindeki etkisi araştırılmıştır (35). Birçok çalışma parasetamol ilişkili hasarda oksidatif stresin rolünü ve önemini göstermiştir.

Oksidatif stresi takiben, hücre ölümü apoptotik veya nekrotik mekanizmalar yoluyla meydana gelebilir. Bu işlem sırasında, DNA hasarı, artmış lipid peroksidasyonu ve protein hasarı parasetamolün neden olduğu toksisite ile birlikte ortaya çıkabilir. DNA, lipidler ve proteinlere parasetamol kaynaklı hasarın şematik bir temsili Şekil 1'de gösterilmiştir (35).

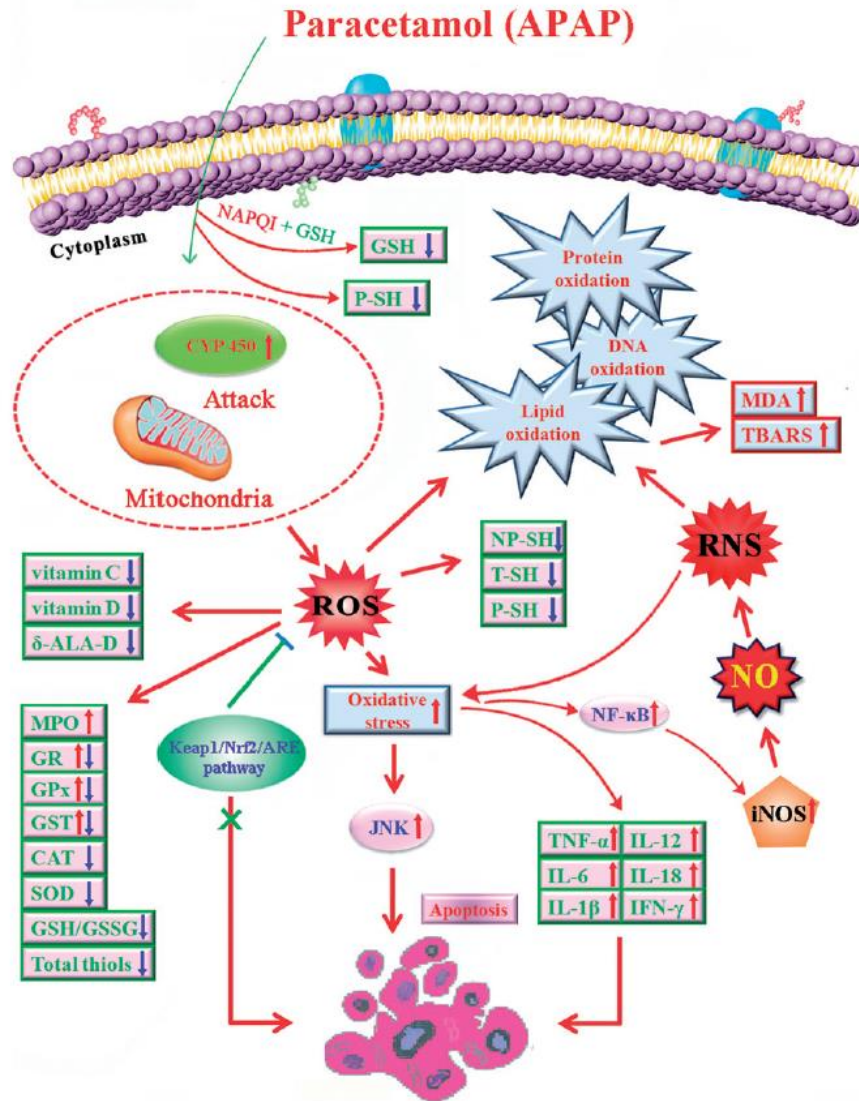
Hücre zarı lipidlerindeki oksidatif hasar, MDA ve TBARS düzeyindeki değişiklikler izlenerek ölçülebilen lipid peroksidasyonunda önemli bir artışa yol açabilir. TBARS'ın bir parçası olarak MDA, lipid peroksidasyonu kaynaklı en

fazla bulunan bireysel aldehittir ve seviyesi, lipid oksidasyonunun bir belirtecidir (128, 129).

Parasetamol, bir *in vitro* modelde lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde artırabilir. Rat hepatositlerinin 1 saat boyunca parasetamole (100 mM) maruz bırakılmasından sonra, parasetamolün MDA miktarını arttırdığı gösterilmiştir (130).

Lipid peroksidasyonu ile karşılaştırıldığında, parasetamol aşırı dozunun neden olduğu oksidatif stres ile birlikte DNA'ya verilen hasar nadiren bildirilmiştir (35).

Daha önce yapılan çalışmalarda, protein peroksidasyonunun aynı zamanda parasetamol aşırı dozunun neden olduğu kayda değer oksidatif stres indekslerinden biri olduğu ve hem plazma hem de böbrekte meydana gelebileceği ortaya çıkarılmıştır. Protein peroksidasyonunun, insanların ve hayvanların parasetamole aşırı dozda maruz kalmasından sonra oksidatif hasarı belirtmek için önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (35).



Şekil 8: Parasetamol için tasarlanan oksidatif stres aracılı etki yöntemi.

Artan ROS ve RNS üretimi ve ayrıca antioksidan durumdaki değişiklik, Keap1/Nrf2/ARE, JNK ve NF-κB yolları ve/veya inflamatuvar sitokinler yoluyla çeşitli toksisitelere ve apoptozise yol açan lipid, protein ve DNA oksidasyonlarını indükleyebilir (35).

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulundan 11.07.2019 tarih ve G.Ü.ET-19.045 kod numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi.

3.1. Denek Seçimi

Gazi Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (GÜDAM) Laboratuvarında gerçekleştirilen bu çalışmada, ağırlıkları 190-220 gr arasında değişen 18 adet dişi Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar 20-21 °C ısıda, 12 saat gece 12 saat gündüz periyotları sağlanan özel çelik kafeslerde saklandı. Beslenme ve su ihtiyaçları serbest beslenme şeklinde sağlandı.

3.2. Kullanılan İlaç

Çalışmada, 250 mg /5 ml parasetamol içeren kullanıma hazır süspansiyon oda ısısında ratların içme suyuna eklenerek uygun dozda gruplara uygulandı.

3.3. Kullanılan Yöntem

İşlem öncesinde dişi ratlar her grupta 6'şar adet olmak üzere rastgele 3 gruba ayrıldılar. Grup K: Kontrol (n=6), Grup A: Birinci Trimester grubu (n=6), Grup B: Üçüncü Trimester grubu (n=6).

3.3.1. Gebeliğin Oluşturulması

Ratların üreme döngülerine yaklaşık 4 gün süren östrus siklusunun hangi döneminde olduğunu anlamak için dişi ratlardan vajinal smear örneği alındı. Alınan vajinal smear örneğindeki hücre tiplerinin oranına göre GÜDAM Veteriner hekimleri tarafından östrus (ovulasyon) fazı belirlendi. Çiftleşmeye uygun olan her 3 dişi rat ve bir erkek rat bir gece aynı kafese konularak çiftleşmenin gerçekleşmesi sağlandı. Dişi ratlar erkek ratlarla karşılaştıktan sonraki sabah gebeliğin 1. günü kabul edildi. Ratlarda gebelik süresi 21 gün sürmektedir ve bu nedenle 1-7. günler arası birinci trimester, 8.-14. günler arası ikinci trimester ve 15.-21. günler arası üçüncü trimester olarak belirlenmiştir.

3.4. Deney Grupları

Kontrol grubu (Grup K, n=6): Bu gruptaki dişi ratlara gebelik sağlandıktan sonra herhangi bir ek işlem yapılmaksızın gebelik süresince standart bakım uygulandı. Yavruların cinsiyet tayini GÜDAM yetkin veterinerleri tarafından anal mesafe yöntemi kullanılarak yapıldı. Doğum sonrası 3 anneden 3'er erkek ve 3'er dişi yavru toplam 18 rat doğumun 3. gününde 100 mg/kg ketamin intraperitoneal uygulanarak sakrifiye edildi ve akciğer, böbrek ve karaciğer dokuları histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için alındı.

Birinci Trimester grubu (Grup A, n=6): Bu gruptaki dişi ratlara gebelik sağlandıktan sonra birinci trimester boyunca (gebeliğin 1. ve 7. günleri arasında) parasetamol içme suyuna 500 mg/kg dozda her gün aynı saatte eklenerek trimester boyunca verildi. Yavruların cinsiyet tayini GÜDAM veteriner hekimleri

tarafından anal mesafe yöntemi kullanılarak yapıldı. Doğum sonrası 4 anneden 3'er erkek ve 3'er dişi yavru toplam 24 ve 1 anneden 2 erkek 3 dişi ve 1 anneden 3 erkek 2 dişi rat doğumun 3. gününde 100 mg/kg ketamin intraperitoneal (ip) uygulanarak sakrifiye edildi ve akciğer, böbrek ve karaciğer dokuları histopatolojik ve biyokimyasal inceleme için alındı.

Üçüncü Trimester grubu (Grup B, n=6): Bu gruptaki dişi ratlara gebelik sağlandıktan sonra üçüncü trimester boyunca (gebeliğin 15. ve 21. günleri arasında) parasetamol içme suyuna 500 mg/kg dozda her gün aynı saatte eklenerek trimester boyunca her gün verildi. Yavruların cinsiyet tayini GÜDAM yetkin veterinerleri tarafından anal mesafe yöntemi kullanılarak yapıldı. Doğum sonrası 3 anneden 3'er erkek ve 3'er dişi toplam 18 rat doğumun 3. gününde 100 mg/kg ketamin intraperitoneal uygulanarak sakrifiye edildi.

3.5. Dokuların saklanması

Sakrifikasyon sonrasında karaciğer, böbrek ve akciğer dokuları bütünlük bozulmayacak ve travmatize edilmeyecek şekilde alındı. Sağ böbrek ve sağ akciğer ile karaciğerin sağ lobu için sıvı azotun içinde dondurularak biyokimyasal inceleme için -80 °C de saklandı. Sol böbrek ve sol akciğer ile karaciğerin sol lobu histopatolojik inceleme için %10'luk formolün içine konularak değerlendirilme yapılacağı güne kadar saklandı.

3.6. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD'da yapıldı. Rutin tespit işlemleri yapılan karaciğer, böbrek ve akciğer dokuları parafin bloklara alınıp 5 µ'luk kesitleri yapıldıktan sonra Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi.

3.6.1. Karaciğer Dokusunun Histopatolojik İncelemesi

Çalışmaya kör iki farklı patolog tarafından H&E'le boyalı karaciğer preparatları inflamasyon, vakuoler dejenerasyon ve sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon açısından semî kantitatif değerlendirmeye tabî tutuldu. Doku hasarı şu şekilde derecelendirildi ve puanlandı; 0: normal histolojik görünüm, 1: hafif, 2: orta ve 3: şiddetli.

3.6.2. Böbrek Dokusunun Histopatolojik İncelemesi

Böbreğin histopatolojik değerlendirmesini çalışmaya kör iki farklı patolog tarafından H&E'le boyalı preparatlar değerlendirildi. Her bir böbrek preparatı glomerüller vakualizasyon, tübüler dilatasyon, vasküler vakuolizasyon ve hipertrofi açısından değerlendirildi. Doku hasarı şu şekilde derecelendirildi ve puanlandı; 0: normal histolojik görünüm, 1: hafif, 2: orta ve 3: şiddetli.

3.6.3. Akciğer Dokusunun Histopatolojik İncelemesi

Akciğerin histopatolojik değerlendirmesini çalışmaya kör iki farklı patoloğ tarafından H&E'le boyalı akciğer preparatları akciğer konjesyonu ve itraalveoler eritrosit varlığı açısından semi kantitatif değerlendirmeye tabi tutuldu. Doku hasarı şu şekilde derecelendirildi ve puanlandı; 0: normal histolojik görünüm, 1: hafif, 2: orta ve 3: şiddetli.

3.7. Biyokimyasal İnceleme

Biyokimyasal inceleme Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD'da değerlendirildi. Akciğer, böbrek ve karaciğer dokularındaki oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için MDA ve serbest radikal metabolizmasında etkin olan enzimlerden CAT, GSH, SOD aktiviteleri değerlendirildi.

3.8. İstatiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20.0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bulgular ortalama \pm standart hata (SH) olarak verildi. Veriler ANOVA testi ile değerlendirildi. Anlamlılık tespit edilen değişkenler, Bonferroni testiyle değerlendirildi.

4. BULGULAR

Işık mikroskopisinde; akciğer dokusu konjesyon düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). A ve B gruplarında kontrol grubuna göre konjesyon daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, $p=0,001$, sırasıyla). Konjesyon A ve B gruplarında benzer bulunmuştur ($p=0,753$), (Tablo-7, Şekil-9a,c).

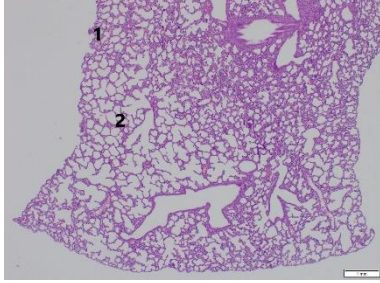
İntraalveoler eritrosit varlığı gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). A grubunda kontrol grubuna göre intraalveoler eritrosit daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$). Kontrol grubu ile Grup A ve Grup A ile Grup B' de ise intraalveoler eritrosit varlığı benzer bulunmuştur ($p=0,067$, $p=0,134$, sırasıyla), (Tablo-7, Şekil-9a-c).

Işık mikroskopisinde; karaciğer dokusu inflamasyon düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). A ve B gruplarında kontrol grubuna göre inflamasyon daha fazla görülmüştür ($p<0,0001$, $p=0,003$, sırasıyla). Karaciğer dokusunda inflamasyon A ve B gruplarında benzer bulunmuştur ($p=1,000$), (Tablo-7, Şekil-10e,10f,10g).

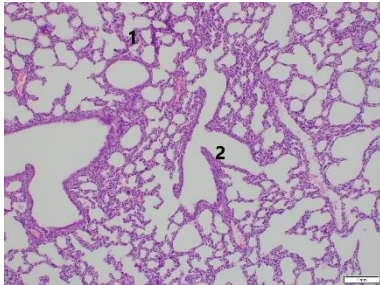
Karaciğer dokusu vakuoler dejenerasyon gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0,0001$). A ve B gruplarında kontrol grubuna göre vakuoler dejenerasyon daha fazla görülmüştür ($p=0,001$, $p<0,0001$, sırasıyla). Karaciğer dokusunda vakuoler dejenerasyon A ve B gruplarında benzer bulunmuştur ($p=0,298$), (Tablo-7, Şekil-10e,10f,10g).

Karaciğer dokusu sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p < 0,0001$). A ve B gruplarında kontrol grubuna göre sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon daha fazla görülmüştür ($p = 0,022$, $p < 0,0001$, sırasıyla). Ayrıca karaciğer dokusunda sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon B grubunda A grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,003$), (Tablo-7, Şekil-10h,10i).

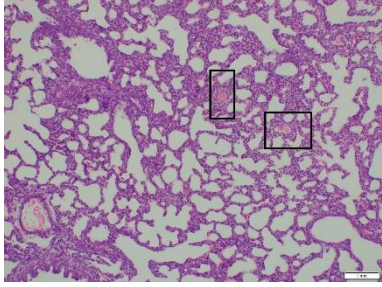
Işık mikroskopisinde; böbrek dokusu bulguları gruplar arasında benzer bulunmuştur. ($p > 0,05$), (Tablo-8, Şekil-11). Herhangi bir anormalliğe rastlanmamıştır.



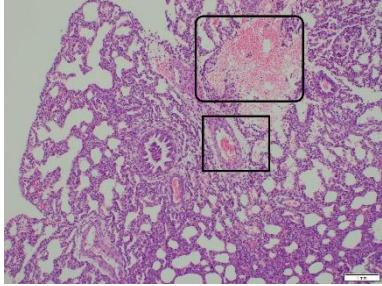
Şekil 9a: Kontrol Grubu normal akciğer yapısı (1: normal alveolar alan, 2: normal bronşial alan) (H&E x 40).



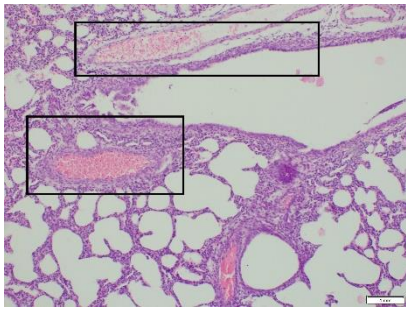
Şekil 9b: Kontrol grubu normal akciğer yapısı (1: normal alveolar alan, 2: normal bronşial alan) (yapısı H&E x100)



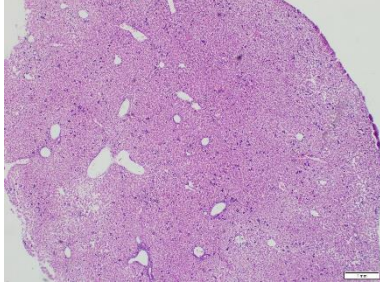
Şekil 9c: Grup A Akciğer hafif dereceli konjesyon alanları (çevrili alanlar) (H&E x 100)



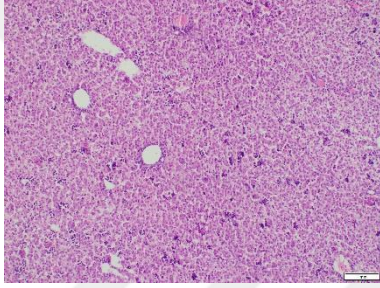
Şekil 9d: Grup A Akciğer orta dereceli konjesyon (çevrili alanlar) (H&E x 100)



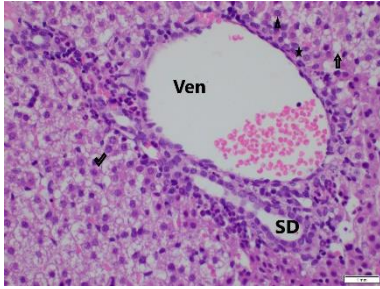
Şekil 9e: Grup B Akciğer ağır dereceli konjesyon (çevrili alanlar) (H&E x 100)



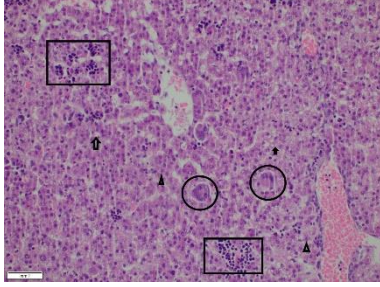
Şekil 10a: Kontrol Grubu Karaciğer normal (H&E x 40)



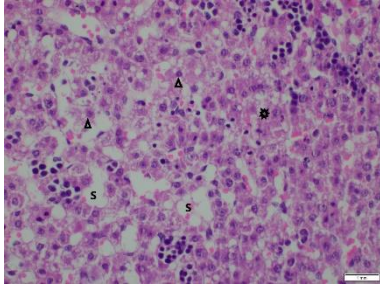
Şekil 10b: Kontrol Grubu Normal karaciğer alanı (H&E x 100)



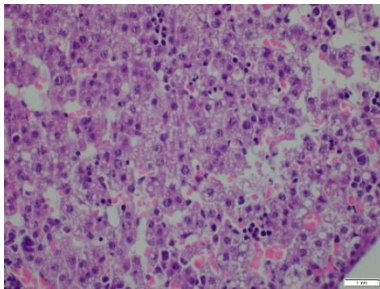
Şekil 10c: Kontrol Grubu normal karaciğer alanı (SD: safra duktusu, ok ucu: vokuoller, yıldız: nötrofil, üçgenin tepesi(Δ): normal hepatosit, onaylama işareti: sinuzoidler) Hafif inflamasyon tüm karaciğer alanında görülmekte. (H&E x 400)



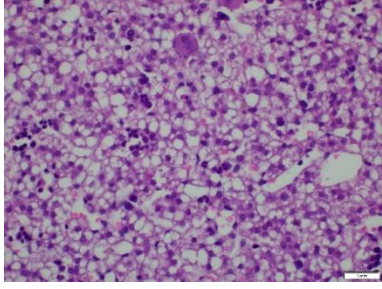
Şekil 10d: Kontrol Grubu karaciğer ekstramedüller hematopoez, (ok ucu: vokuoller, , üçgenin tepesi(Δ): normal hepatosit, yuvarlak çevrili alanlar: megakaryositler, kare çevrili alanlar: ekstramedüller hematopoez alanları (yenidoğanlar ratlar için normal bir görüntü) (H&E x 200)



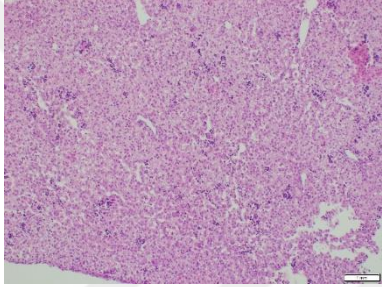
Şekil 10e: Karaciğer hafif vakuoler dejenerasyon (S: karaciğer sinüzoidleri, üçgenin ucu: hepatosit, çok köşeli yıldız: vakuoler dejenerasyon) (H&E x400)



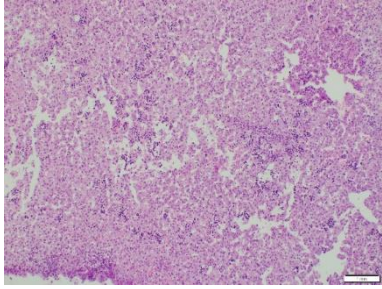
Şekil 10f: Grup A Karaciğer orta vakuoler dejenerasyon (H&E x 400)



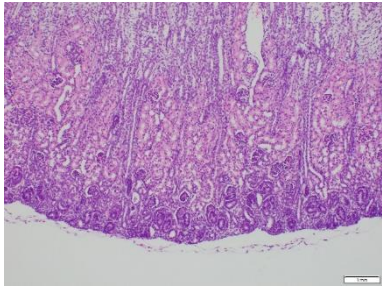
Şekil 10g: Grup B Karaciğer ağır vakuoler dejenerasyon (H&E x 400)



Şekil 10h: Grup A Karaciğer hafif sinüzoidal dilatasyon (H&E x 100)



Şekil 10ı: Grup B Karaciğer belirgin sinüzoidal dilatasyon (H&E x 100)



Şekil 11: Böbrek yapısı.

Tablo 6: Akciğer ve karaciğer dokuları histopatolojik bulgular [Ortalama ± SH]

	Grup K (n=18)	Grup A (n=34)	Grup B (n=18)	P**
Konjesyon	0,33±0,16	1,58±0,13*	1,33±0,18*	<0,0001
Eritrosit	0,00±0,00	0,58±0,09*	0,33±0,11	<0,0001
İnflamasyon	1,33±0,11	2,00±0,13*	2,00±0,00*	<0,0001
Dejenerasyon	1,00±0,00	1,76±0,10*	2,11±0,28*	<0,0001
Dilatasyon	0,00±0,00	0,94±0,24*	2,11±0,31*,&	<0,0001

P** : ANOVA testi ile anlamlılık düzeyi $p < 0.05$

* $p < 0.05$: Grup K ile karşılaştırıldığında; & $p < 0.05$: Grup A ile karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

Plasental bariyerin parasetamol için geçirgen olduğu bilinmekte ve böylece, parasetamol ve metabolitleri, plasenta aracılığıyla fetusa geçmektedir. Fetal karaciğer hücrelerinin ilacı kısmen oksidasyon yoluyla reaktif, potansiyel olarak hepatotoksik bir metabolite dönüştürdüğu gösterilmiştir (11). Yüksek dozda kullanılan parasetamolün plasentadan geçerek hem fetal hem de maternal hepatotoksisiteye neden olduğu daha önce belirtilmiş (131) olup subakut dozlarda ortaya çıkan hasarın fetal etkileri konusunda değerlendirme yapmak önemlidir. Çünkü gebelikte aşırı dozda istemli ya da istemsiz kullanım çok sık görülmese de yapılan çalışmalar reçetesiz ya da reçeteli olarak parasetamolün gebelikte en sık kullanılan ilaç olduğunu göstermektedir (2-4). Hamilelik sırasında parasetamolün kullanımının kısa ve uzun vadeli sonuçları, hem hayvan hem de insan çalışmaları için tutarsızdır (12).

Literatürde parasetamol ile ilgili yapılan birçok toksite çalışması olmasına rağmen gebelikte kullanılan parasetamolün yeni doğan üzerine hepatotoksik, nefrotoksik ve akciğer hasarı etkisini değerlendiren sadece az sayıda çalışma bulunmaktadır (14, 16, 132). Bu çalışmalar aşağıda daha ayrıntılı tartışılacaktır. Larrey ve ark. tarafından 1986 yılında yapılan çalışmada gebe farelerde toksik dozda parasetamol uygulamasının karaciğer toksisitesini tanımlamaktadır fakat toksik olmayan dozların etkileri konusunda bilgi vermemektedir (133).

Sandoval ve ark. tarafından farelerde yapılan çalışmada karaciğerde nekroz, inflamasyon ve sinüzoidal dilatasyon ile birlikte hepatik total GSH ve GSSG/ GSH oranı değerlendirilmiş ve çalışma sonucunda nekroz ve inflamasyonda erken saatlerde (2 saat kadar erken) anlamlı artış saptadıklarını; sinüzoidal dilatasyonu ise 8. ve 24. saatte önemli ölçüde artmış bulduklarını belirtmişlerdir. Ayrıca hepatik total GSH'ın azaldığını, GSSG/ GSH oranının arttığını belirtmişlerdir (18). Karimi ve ark. tarafından yapılan çalışmada gebe ve gebe olmayan ratlar non-toksik parasetamole maruz bırakılmış ve serum AST, ALT ve Biluribin seviyelerindeki artışın her iki grupta da gözleendiğini fakat gebe ratlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bakılan GSH seviyelerinde de her iki grupta da azalma olduğunu ancak gebe ratlarda gebe olmayan ratlara göre daha fazla azalma olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada sadece anneler değil ayrıca fetuslar da ilacın verildiği gün, gebeliğin 13.5 ve 16.5 olmak üzere üç farklı günde kurban edilerek incelenmiş ve fetal karaciğer hücre sayısının, karaciğer kök hücre sayısının ve multipotent progenitor hücrelerinin parasetamole maruz bırakılan rat yavrularında daha az olduğu saptanmış (16). Aynı çalışmada bir kısım ratlar gebelik sonlanana kadar takip edilmiş ve yenidoğan ratlar havayolu inflamasyonu açısından değerlendirilmiştir. Gebe ratlarda 50 mg/kg/ip ve 250 mg/kg/ip dozda karaciğer hasarı saptanmış ve 450/mg/kg/ip dozda gebe ratlarda %35 oranında mortalite saptanırken gebe olmayan ratlarda mortalite izlenmediğini belirtmişlerdir. Parasetamol uygulanan gruplarda fetal ağırlığın da kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını belirtmişlerdir. Wu ve ark. tarafından yapılan fare çalışmasında gebeliğin 13 ve

14. günlerinde günde iki kez 300 mg/kg/oral parasetamol verilmiş ve post-natal 21. günde yavrular sakrifiye edilmiştir. Yavruların vücut ağırlığı, karaciğer kütlesi ve ilişkili karaciğer indeksi üzerinde istatistiksel bir anlamlılık göstermediğini ve yavruların karaciğer indeksinde ve alanin aminotransferaz (ALT)'ında artış eğilimi gözlemlendiğini, ancak kontrol farelere kıyaslandığında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir . prenatal parasetamole maruz kalan yenidoğan ratlarda Glikoz toleransının bozulduğunu, insülin konsantrasyonunun ve hepatik glikojen içeriğinin azaldığını bulmuşlardır ve parasetamolün metabolik fonksiyonlarda fetal gelişim esnasında kimyasal stresör olabileceğini belirtmişlerdir (132).

Bizim çalışmamızda gebe Wistar albino ratlara farklı trimesterler (1. ve 3. trimester boyunca yedişer gün) uygulanan parasetamolün karaciğer histopatolojik üzerine değerlendirmesinde yavru ratların karaciğer dokularını inceledik. Karaciğerde inflamasyon, vakuoler dejenerasyon ve sinüzoidal dilatasyon ve konjensyonun kontrol grubuna göre parasetamol uygulanan gruplarda anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Sandoval ve ark. gebe olmayan, Karimi ve ark ile Wu ve ark. gebe ratlarda yapmış oldukları çalışmalarla benzer olarak karaciğer histolojik değişiklikleri bize prenatal parasetamol kronik maruziyetinin yenidoğan rat karaciğerinde hasara yol açabileceğini saptadık.

Parasetamolün akciğer üzerine etkisi konusunda Sandoval ve ark. tarafından yukarıda bahsedilen çalışmada incelenmiştir. Bu çalışma parasetamolün daha önceden bilinen proksimal akciğer hasarından farklı olarak distal akciğer hasarı ve bu hasarın karaciğer toksitesi ile ilişkili olup olmadığı gebe olmayan ratlarda değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda parasetamolün

distal akciğer alanlarında inflamasyon ve amfizematöz değişiklikler ile akciğerde hasar oluşturduğunu saptadıklarını belirtmişlerdir. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında artmış inflamatuvar hücre sayısının histopatolojik bulgular ile uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Akciğer dokusunda GSH miktarının azaldığını saptadıklarını ve bu azalmanın akciğerin parasetamolü metabolize edebildiğini gösterdiğini ve toksik bir maruziyetin ardından oksidan, endoplazmik retikulum (ER) stresi ve inflamatuvar stres sinyal yollarında ölçülebilir etkileri olduğu hipotezini desteklediğini bildirmişlerdir. Parasetamolün akciğer hasarının hepatik hasarla aynı zamanda fakat ondan bağımsız gerçekleştiğini bildirmişlerdir (18). Smith ve ark. tarafından yapılan çalışmada ev toz akarı (House Dust Mite; HDM) ile ilişkili inflamasyonda parasetamol uygulanan grupta eozinofilik, nötrofilik ve lenfositik inflamatuvar hücre yanıtını azalttığını belirtmişlerdir. Daha önceki çalışmalarında parasetamolün HDM'ye yanıtı geliştireceğini, parasetamolün hava yolunda pro-oksidan özellikte olduğunu belirttiklerini fakat bu çalışmada beklenmedik bir şekilde parasetamolün HDM yanıtında belirgin bir zayıflamaya neden olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumu parasetamolün alerjik inflamasyonun indüksiyonuna kıyasla alevlenme dönemi üzerine daha büyük bir etkiye sahip olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir (134). Ayrıca Garaham ve ark. tarafından da parasetamolün zayıf bir antiinflamatuvar etkinliği olduğu belirtilmiştir (8).

Bizim çalışmamızda da parasetamol uygulanan iki grupta kontrol grubuna göre akciğer dokusunda konjesyonun anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptadık. Ayrıca yine parasetamol uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre

intraalveolar eritrosit varlığı saptadık ve buda akciğer parasetamolün akciğer hasarı hakkında bize anlamlı sonuçlar vermektedir.

Fakat Suchimata ve ark. tarafından ratlarda akut parasetamol toksikasyonu ile ilgili yapılan çalışmada iki farklı dozda (175 ve 550 mg/kg ip 14 gün boyunca) yapılan çalışmada 550 mg/kg ip uygulanan grubun böbrek dokusunda kontrol grubuna göre böbrek yapısında ciddi dejeneratif değişiklikler saptadıklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 175 mg /kg dozda ise histolojik değişiklik görmediklerini bildirmişlerdir (17). Ucheya ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise gebe ratlara 7,3 mgx3/kg/gün parasetamolü gebeliğin 10. günü ile postpartum 13. günü arasında hergün oral uyguladılarını ifade etmişlerdir. Parasetamol grubunda 3 ratın gebeliğin uzadığını ve kanama olduğunu ayrıca bu annelerde glomerüllerde küçülme (shrunken glomerüli), tübül hasarı, vasküler konjesyon, hemoraji ve tübüler nekroz saptadıklarını bildirmişlerdir. Aynı grupta gebeliği normal sürede tamamlayan 2 annede ise glomerül boyutlarında ciddi azalma (hipopalazi) ve geniş kapsüler alan saptadıklarını bildirmişlerdir. Gebe kadınlarda postpartum dönemde ortaya çıkan böbrek sorunlarının gebelikte kullanılan parasetamolle ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. (14). Tüm bu hayvan çalışmalarının dışında parasetamol toksisitesi ve böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan renal biyopsilerin ışık mikroskopisinde, tübüllerin hem proksimal hem de distal kısımlarında tübüler epitelyal hücre nekrozu görülmektedir. Bazı durumlarda, ışık mikroskopi bulguları normal glomerül ve damar yapısı gösterse de, debris ve bazal membranda hasar vardır. Elektron

mikroskopisi, tübüler ŐiŐme (*swelling*) ve mitokondriyal organizasyonun bozulması ile tübüler fırça sınırının (*brush border*) kaybı için önemlidir. Parasetamol kaynaklı böbrek yetmezliği akut tübüler nekroz (ATN) ile uyumludur (135). Parasetamol toksitesi sonrası postmortem otoopsi bulgularında; karaciğer nekrozu, proksimal renal tübüler nekroz ve yaygın alveoler pulmoner hasarı içeren bir vaka da bildirilmiştir (136)



6. SONUÇ

Parasetamol hem ülkemizde hem de dünyanın birçok ülkesinde gebelik döneminde sıkça kullanılan analjezik ve antipiretik bir ilaçtır. Gebelik süresince kullanılan toksik ya da uzun süreli terapötik dozlardaki parasetamolün oluşturabileceği fetal ve maternal etkiler bilinmekle beraber kronik kullanımda fetal etkileri konusunda veriler ve bilgiler yetersizdir. Çalışmamızda gebelik süresince farklı iki trimesterde kronik kullanılan parasetamolün fetüs karaciğeri, akciğeri ve böbreği üzerine oluşturabileceği toksik etki araştırılmıştır.

Çalışmamızda gebe ratlara birinci ve üçüncü trimesterlerde 7 gün boyunca aynı dozda parasetamol uyguladık. Doğum sonrası üçüncü günde yavru ratların karaciğer, akciğer ve böbrek dokularını alarak biyokimyasal ölçümler ve histolojik incelemeler yaptık.

Birinci ve üçüncü trimesterde parasetamol uygulanan grupların karaciğer ve akciğer dokularında histopatolojik hasar saptadık fakat böbrek dokularında histopatolojik hasara rastlayamadık.

Sonuç olarak gebelik döneminde sub-toksik dozlarda kronik parasetamol kullanımının yeni doğanlarda hepatotoksite ve nefrotoksiteye sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Parasetamolün oluşturduğu bu hasarın mekanizmasının ileri çalışmalarla aydınlatılması ve hasar oluşumuna sebebiyet vermeyecek dozların gebelik için belirlenmesinin gelecek nesillerin sağlığı açısından önemli olduğunu düşünülmektedir.

7. ÖZET

Dünyada yaygın olarak kullanılan analjezik ve antipiretiklerin başında Parasetamol gelmektedir. Gebelikte ise en sık kullanılan analjezik ve antipiretik ajandır. Parasetamolün karaciğer, akciğer ve böbrek üzerine toksik etkisi olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda gebeliğin farklı trimesterlerinde uzun dönem kronik parasetamol maruziyetinin yeni doğan ratlarda akciğer, karaciğer ve böbrek üzerine etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda; Kontrol (grup K), Birinci trimester (grup A), üçüncü trimester (grup B) grupları oluşturduk. Grup A'ya gebeliğin ilk yedi günü, grup B'ye ise 15-21. günleri arasında parasetamol oral yoldan verildi. Doğum sonrası üçüncü günde yeni doğan ratlara 50 mg/kg ketamin ip uygulanarak ötenazi yapıldı ve sonrasında akciğer, karaciğer ve böbrek dokuları inceleme için uygun koşullarda alınarak saklandı. Toplam 34 yavruda histopatolojik inceleme yapıldı. Histopatolojik bulgularımız A ve B gruplarında akciğer ve karaciğer dokularında anlamlı histopatolojik bulgular vermektedir.

Gebelikte kronik parasetamol kullanımının yeni doğan ratlarda karaciğer ve akciğer toksitesi yaptığını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Parasetamol, Gebelik, Yenidoğan

8. SUMMARY

Paracetamol is one of the most widely used analgesics and antipyretics in the world. It is the most commonly used analgesic and antipyretic agent in pregnancy. Paracetamol is known to have toxic effects on liver, lung and kidney. In this study, we investigated the effects of long-term chronic paracetamol exposure on lung, liver and kidney in newborn rats at different trimesters of pregnancy.

In our study; We formed control (group K), first trimester (group A) and third trimester (group B) groups. Group A had the first seven days of pregnancy and group B had 15-21. Paracetamol was given orally between the postoperative day. On the third postnatal day, newborn rats were euthanized by applying 50 mg / kg ketamine ip and then lung, liver and kidney tissues were kept under appropriate conditions for examination. A total of 34 pups underwent histopathological examination.

Our histopathological findings show significant histopathological findings in lung and liver tissues in groups A and B.

We found that chronic paracetamol use during pregnancy causes liver and lung toxicity in newborn rats.

Keywords: Paracetamol, Pregnancy, Newborn

9. KAYNAKLAR

1. Burkey BW, Holmes AP. Evaluating medication use in pregnancy and lactation: what every pharmacist should know. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18(3):247-58.
2. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004365.
3. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):771-7.
4. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):51.e1-8.
5. Servey J, Chang J. Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *Am Fam Physician.* 2014;90(8):548-55.
6. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J.* 1966;2(5512):497-9.
7. Evans M, Fored CM, Bellocco R, Fitzmaurice G, Fryzek JP, McLaughlin JK, et al. Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009;24(6):1908-18.
8. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21(3):201-32.
9. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function -- the 'triple whammy'. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):239-43.
10. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Lignot S, Lassalle R, Jove J, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. *Drug Saf.* 2013;36(2):135-44.
11. Rollins DE, von Bahr C, Glaumann H, Moldeus P, Rane A. Acetaminophen: potentially toxic metabolite formed by human fetal and adult liver microsomes and isolated fetal liver cells. *Science.* 1979;205(4413):1414-6.
12. Thiele K, Kessler T, Arck P, Erhardt A, Tiegs G. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol.* 2013;97(1):128-39.
13. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(4):342-9.

14. Ucheya RE, Igweh JC. Histological changes in kidney structure following a long-term administration of paracetamol (acetaminophen) in pregnant Sprague Dawley rats. *Niger J Physiol Sci.* 2006;21(1-2):77-81.
15. Dimova S, Hoet PH, Nemery B. Paracetamol (acetaminophen) cytotoxicity in rat type II pneumocytes and alveolar macrophages in vitro. *Biochem Pharmacol.* 2000;59(11):1467-75.
16. Karimi K, Kessler T, Thiele K, Ramisch K, Erhardt A, Huebener P, et al. Prenatal acetaminophen induces liver toxicity in dams, reduces fetal liver stem cells, and increases airway inflammation in adult offspring. *J Hepatol.* 2015;62(5):1085-91.
17. Roy S, Pradhan S, Das K, Mandal A, Mandal S, Patra A, et al. Acetaminophen induced kidney failure in rats: a dose response study. *J Biol Sci.* 2015;15(4):187-93.
18. Sandoval J, Orlicky DJ, Allawzi A, Butler B, Ju C, Phan CT, et al. Toxic Acetaminophen Exposure Induces Distal Lung ER Stress, Proinflammatory Signaling, and Emphysematous Changes in the Adult Murine Lung. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:7595126.
19. Iacob RE, Iacob D, Moleriu RD, Tit DM, Bungau S, Otrisal P, et al. Consequences of analgesics use in early pregnancy: Results of tests on mice. *Sci Total Environ.* 2019;691:1059-64.
20. Krinke GJ. History, strains and models. *The Laboratory Rat (Handbook of Experimental Animals).* 2000:3-16.
21. Clause BT. The Wistar Institute Archives: rats (not mice) and history. *Mendel Newsl.* 1998;7:2-7.
22. Özköse Z, Menteş B, Görgül A. *Deney Hayvanlarında Anestezi.* Ankara: Barok Ofset. 1998:120-1.
23. Richardson VC, Backues K. Diseases of Small Domestic Rodents. *JOURNAL OF ZOO AND WILDLIFE MEDICINE.* 2003;34(4):421-.
24. Mülazımoğlu SB, İde T, Aslan S. *Ratlarda Reprodüktif Sistem.* *Journal of Clinical and Analytical Medicine.* 40:2.
25. Evans AM. Age at puberty and first litter size in early and late paired rats. *Biol Reprod.* 1986;34(2):322-6.
26. Kohn DF, Clifford CB. *Biology and diseases of rats.* *Laboratory animal medicine.* 2002;2:121-67.
27. Niggeschulze A, Kast A. Maternal age, reproduction and chromosomal aberrations in Wistar derived rats. *Lab Anim.* 1994;28(1):55-62.
28. Gou X, Wang Y, Tang Y, Qu Y, Tang J, Shi J, et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2019;53(3):195-206.
29. Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain.* 2015;19(7):953-65.
30. Cahn A, Hepp P. Das antifebrin, ein neues fiebermittel. *Centralblatt für Klinische Medizin.* 1886;7:561-4.

31. Sneader W. Drug discovery: the evolution of modern medicines: John Wiley & Sons; 1985.
32. Sneader W. Drug discovery: a history: John Wiley & Sons; 2005.
33. Prescott LF, Prescott L. Paracetamol (acetaminophen): a critical bibliographic review: Taylor & Francis London; 1996.
34. Flinn FB, Brodie BB. The effect on the pain threshold of N-acetyl p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1948;94(1):76-7.
35. Wang X, Wu Q, Liu A, Anadon A, Rodriguez JL, Martinez-Larranaga MR, et al. Paracetamol: overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro. *Drug Metab Rev*. 2017;49(4):395-437.
36. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1999;56:18-24.
37. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert opinion on drug safety*. 2009;8(6):669-81.
38. Thornton SL, Minns AB. Unintentional chronic acetaminophen poisoning during pregnancy resulting in liver transplantation. *J Med Toxicol*. 2012;8(2):176-8.
39. Haibach H, Akhter JE, Muscato MS, Cary PL, Hoffmann MF. Acetaminophen overdose with fetal demise. *Am J Clin Pathol*. 1984;82(2):240-2.
40. Kurzel RB. Can acetaminophen excess result in maternal and fetal toxicity? *South Med J*. 1990;83(8):953-5.
41. Taney J, Anastasio H, Paternostro A, Berghella V, Roman A. Placental Abruptio With Delayed Fetal Compromise in Maternal Acetaminophen Toxicity. *Obstet Gynecol*. 2017;130(1):159-62.
42. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):476-99.
43. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2226-35.
44. Belay ED, Bresee JS, Holman RC, Khan AS, Shahriari A, Schonberger LB. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Engl J Med*. 1999;340(18):1377-82.
45. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232-5.
46. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972;240(5381):410-1.

47. Nomura DK, Morrison BE, Blankman JL, Long JZ, Kinsey SG, Marcondes MCG, et al. Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science (New York, NY)*. 2011;334(6057):809-13.
48. Aminoshariae A, Khan A. Acetaminophen: old drug, new issues. *J Endod*. 2015;41(5):588-93.
49. Prescott LF, Speirs GC, Critchley JA, Temple RM, Winney RJ. Paracetamol disposition and metabolite kinetics in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(3):291-7.
50. Gazzard BG, Ford-Hutchinson AW, Smith MJ, Williams R. The binding of paracetamol to plasma proteins of man and pig. *J Pharm Pharmacol*. 1973;25(12):964-7.
51. Tacconelli S, Capone ML, Sciulli MG, Ricciotti E, Patrignani P. The biochemical selectivity of novel COX-2 inhibitors in whole blood assays of COX-isozyme activity. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(8):503-11.
52. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *Faseb j*. 2008;22(2):383-90.
53. Madsen KG, Olsen J, Skonberg C, Hansen SH, Jurva U. Development and evaluation of an electrochemical method for studying reactive phase-I metabolites: correlation to in vitro drug metabolism. *Chem Res Toxicol*. 2007;20(5):821-31.
54. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(8):901-7.
55. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet*. 1982;7(2):93-107.
56. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *American journal of therapeutics*. 2005;12(2):133-41.
57. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther*. 1973;187(1):211-7.
58. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006;296(1):87-93.
59. Horton AA, Fairhurst S. Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *Crit Rev Toxicol*. 1987;18(1):27-79.
60. Younes M, Cornelius S, Siegers C. Ferrous ion supported in vivo lipid peroxidation induced by paracetamol--its relation to hepatotoxicity. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*. 1986;51(1):89-99.
61. Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Intern Med*. 1987;107(5):628-35.

62. Pavlicevic I, Kuzmanic M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol*. 2008;15(3):e372-82.
63. Sudano I, Flammer AJ, Periat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(18):1789-96.
64. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(12):1578-87.
65. Hersch M, Raveh D, Izbicki G. Effect of intravenous propacetamol on blood pressure in febrile critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2008;28(10):1205-10.
66. de Maat MM, Tijssen TA, Bruggemann RJ, Ponsen HH. Paracetamol for intravenous use in medium--and intensive care patients: pharmacokinetics and tolerance. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(7):713-9.
67. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, van Gijn J, Koudstaal PJ, Dippel DW. Effects of high-dose paracetamol on blood pressure in acute stroke. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(4):265-71.
68. Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1465-70.
69. Merlo J, Broms K, Lindblad U, Björck-Linné A, Liedholm H, Östergren PO, et al. Association of outpatient utilisation of non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalised heart failure in the entire Swedish population. *European journal of clinical pharmacology*. 2001;57(1):71-5.
70. Beasley R, Clayton T, Crane J, Von Mutius E, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *The Lancet*. 2008;372(9643):1039-48.
71. Shaheen SO, Newson RB, Ring SM, Rose-Zerilli MJ, Holloway JW, Henderson AJ. Prenatal and infant acetaminophen exposure, antioxidant gene polymorphisms, and childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(6):1141-8. e7.
72. Evers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011;41(4):482-9.
73. Nassini R, Materazzi S, Andre E, Sartiani L, Aldini G, Trevisani M, et al. Acetaminophen, via its reactive metabolite N-acetyl-p-benzo-quinoneimine and transient receptor potential ankyrin-1 stimulation, causes neurogenic inflammation in the airways and other tissues in rodents. *Faseb j*. 2010;24(12):4904-16.

74. McBride JT. The association of acetaminophen and asthma prevalence and severity. *Pediatrics*. 2011;128(6):1181-5.
75. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sorensen HT, Bonde JP, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology*. 2010;21(6):779-85.
76. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EA, Jaddoe VW, Hofman A, Hass U, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Hum Reprod*. 2012;27(4):1191-201.
77. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*. 2014;168(4):313-20.
78. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1702-13.
79. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol*. 2012;36(2):130-8.
80. Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, van den Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):245-51.
81. Byer AJ, Traylor TR, Semmer JR. Acetaminophen overdose in the third trimester of pregnancy. *Jama*. 1982;247(22):3114-5.
82. James LP, Letzig L, Simpson PM, Capparelli E, Roberts DW, Hinson JA, et al. Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(8):1779-84.
83. Gordillo M, Evans T, Gouon-Evans V. Orchestrating liver development. *Development*. 2015;142(12):2094-108.
84. Bort R, Signore M, Tremblay K, Martinez Barbera JP, Zaret KS. Hex homeobox gene controls the transition of the endoderm to a pseudostratified, cell emergent epithelium for liver bud development. *Dev Biol*. 2006;290(1):44-56.
85. Zorn A. Liver development (October 31, 2008). The Stem Cell Research Community, StemBook Available from: URL: [http://www stembook org](http://www.stembook.org). 2008.
86. Gruppuso PA, Sanders JA. Regulation of liver development: implications for liver biology across the lifespan. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(3):R115-25.
87. Lemaigre FP. Development of the biliary tract. *Mech Dev*. 2003;120(1):81-7.
88. Collardeau-Frachon S, Scoazec JY. Vascular development and differentiation during human liver organogenesis. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008;291(6):614-27.
89. Zhao R, Duncan SA. Embryonic development of the liver. *Hepatology*. 2005;41(5):956-67.

90. Bates C, Ho J, Sims-Lucas S. Embryonic development of the kidney. *Pediatric Nephrology*. 2016;3-36.
91. Seely JC. A brief review of kidney development, maturation, developmental abnormalities, and drug toxicity: juvenile animal relevancy. *J Toxicol Pathol*. 2017;30(2):125-33.
92. Kuure S, Vuolteenaho R, Vainio S. Kidney morphogenesis: cellular and molecular regulation. *Mech Dev*. 2000;92(1):31-45.
93. Michos O. Kidney development: from ureteric bud formation to branching morphogenesis. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19(5):484-90.
94. Rehman S, Bacha D. *Embryology, Pulmonary*. 2019.
95. Hill MA. *Embryology Respiratory System Development*. 2019, December 25 [Available from: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Respiratory_System_Development#cite_note-PMID27613232-8].
96. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):427-44.
97. Davis RP, Mychaliska GB. Neonatal pulmonary physiology. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22(4):179-84.
98. Beers MF, Moodley Y. When Is an Alveolar Type 2 Cell an Alveolar Type 2 Cell? A Conundrum for Lung Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;57(1):18-27.
99. Derviş E. Oral Antioksidanlar dermatoz 2011;2(1):263-7
100. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*. 2006;141(2):312-22.
101. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev*. 2012;70(5):257-65.
102. Halliwell B. *Free Radicals and Other Reactive Species in Disease*. eLS John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. 2015;March 2015.
103. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact*. 2014;224:164-75.
104. Flora SJS. Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. *Oxid Med Cell Longev*. 2009;2(4):191-206.
105. Levine AB, Punihale D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology*. 2012;122(1):55-68.
106. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot*. 2003;91 Spec No:179-94.
107. Avery SV. Molecular targets of oxidative stress. *Biochem J*. 2011;434(2):201-10.
108. Robbins SL, V. Kumar. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. Philadelphia PA: Saunders/Elsevier Health Science; 8th ed. 2010. xiv, 1450 p. p.
109. Gardner H. Lipid hydroperoxide reactivity with proteins and amino acids: a review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1979;27(2):220-9.

110. Ozdemir R, Parlakpınar H, Polat A, Colak C, Ermis N, Acet A. Selective endothelin a (ETA) receptor antagonist (BQ-123) reduces both myocardial infarct size and oxidant injury. *Toxicology*. 2006;219(1-3):142-9.
111. Hsu C-c, Lin C-c, Liao T-s, Yin M-c. Protective effect of s-allyl cysteine and s-propyl cysteine on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Food and chemical toxicology*. 2006;44(3):393-7.
112. Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *The Lancet*. 1996;347(8999):444-5.
113. Dizdaroglu M, Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free radical research*. 2012;46(4):382-419.
114. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA; 2015.
115. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2012;12(1):5-18.
116. Niki E, Yoshida Y, Saito Y, Noguchi N. Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(1):668-76.
117. Kalsi SS, Dargan PI, Waring WS, Wood DM. A review of the evidence concerning hepatic glutathione depletion and susceptibility to hepatotoxicity after paracetamol overdose. *Open Access Emerg Med*. 2011;3:87-96.
118. Gueraud F, Atalay M, Bresgen N, Cipak A, Eckl PM, Huc L, et al. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products. *Free Radic Res*. 2010;44(10):1098-124.
119. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids*. 1987;44(2-4):227-53.
120. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem*. 1966;16(2):359-64.
121. Knight JA, Pieper RK, McClellan L. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation. *Clin Chem*. 1988;34(12):2433-8.
122. Ferah I, Halici Z, Bayir Y, Demirci E, Unal B, Cadirci E. The role of infliximab on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35(3):373-81.
123. Hohmann MS, Cardoso RD, Fattori V, Arakawa NS, Tomaz JC, Lopes NP, et al. *Hypericum perforatum* Reduces Paracetamol-Induced Hepatotoxicity and Lethality in Mice by Modulating Inflammation and Oxidative Stress. *Phytother Res*. 2015;29(7):1097-101.
124. Rocha JB, Gabriel D, Zeni G, Posser T, Siqueira L, Nogueira CW, et al. Ebselen and diphenyl diselenide change biochemical hepatic responses to overdosage with paracetamol. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005;19(2):255-61.
125. Galal RM, Zaki HF, Seif El-Nasr MM, Agha AM. Potential protective effect of honey against paracetamol-induced hepatotoxicity. *Arch Iran Med*. 2012;15(11):674-80.

126. Naggayi M, Mukiibi N, Iliya E. The protective effects of aqueous extract of *Carica papaya* seeds in paracetamol induced nephrotoxicity in male wistar rats. *Afr Health Sci.* 2015;15(2):598-605.
127. Das S, Roy P, Auddy RG, Mukherjee A. Silymarin nanoparticle prevents paracetamol-induced hepatotoxicity. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:1291-301.
128. Wang X, Martinez MA, Wu Q, Ares I, Martinez-Larranaga MR, Anadon A, et al. Fipronil insecticide toxicology: oxidative stress and metabolism. *Crit Rev Toxicol.* 2016;46(10):876-99.
129. Lonare M, Kumar M, Raut S, More A, Doltade S, Badgujar P, et al. Evaluation of ameliorative effect of curcumin on imidacloprid-induced male reproductive toxicity in wistar rats. *Environ Toxicol.* 2016;31(10):1250-63.
130. Simeonova R, Vitcheva V, Kondeva-Burdina M, Krasteva I, Manov V, Mitcheva M. Hepatoprotective and antioxidant effects of saponarin, isolated from *Gypsophila trichotoma* Wend. on paracetamol-induced liver damage in rats. *Biomed Res Int.* 2013;2013:757126.
131. Wilkes JM, Clark LE, Herrera JL. Acetaminophen overdose in pregnancy. *South Med J.* 2005;98(11):1118-22.
132. Wu K, Guo C, Lu X, Wu X, Pan H, Su M. Impact of perinatal exposure to acetaminophen on hepatocellular metabolic function in offspring. *Am J Transl Res.* 2016;8(12):5646-52.
133. Larrey D, Letteron P, Foliot A, Descatoire V, Degott C, Geneve J, et al. Effects of pregnancy on the toxicity and metabolism of acetaminophen in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986;237(1):283-91.
134. Smith GJ, Thrall RS, Cloutier MM, Manautou JE, Morris JB. Acetaminophen Attenuates House Dust Mite-Induced Allergic Airway Disease in Mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;358(3):569-79.
135. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol.* 2008;4(1):2-6.
136. Price LM, Poklis A, Johnson DE. Fatal acetaminophen poisoning with evidence of subendocardial necrosis of the heart. *J Forensic Sci.* 1991;36(3):930-5.

10. ETİK KURUL FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 11.07.2019-E.86809



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 66332047-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Nurten İNAN
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Nurten İNAN, Naciye TÜRK ÖZTERLEMEZ, Mustafa ARSLAN, Özlem GÜLBAHAR, Hasan DAĞLI, Leyla MEMİŞ ve Aysu SADIOĞLU'ndan oluşan G.Ü.ET-19.045 kod numaralı ve "*Gebe Ratlarda Gebelik Esnasında Tekrarlayan Dozlarda Parasetamol Uygulamasının Doğacak Ratların Akciğer, Böbrek ve Karaciğer Dokuları Üzerine Etkileri*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-19.045 and entitled "*Effects of Repeated Administration of Paracetamol in Pregnant Rats During Pregnancy on Newborn's Lung, Kidney and Liver*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

e-İmzalıdır
Prof. Dr. Abdulkadir BEDİRLİ
Kurul Başkanı

Hayvan Türü : Rat Wistar Albino
Hayvan Sayısı : 18 (Gebe Rat), 108 Yavru

Ek: 1 Liste

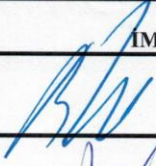


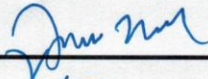
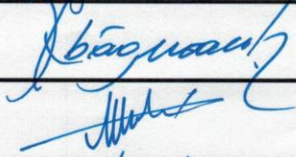







Ankara
Tel: 0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks: 0 (312) 202 38 76
e-Posta : hadyrek@gazi.edu.tr İnternet Adresi : http://hadyek.gazi.edu.tr/

Bilgi için : Ayfer Çekmez
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No: 202 18 07

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU TOPLANTI KATILIM
LİSTESİ

TOPLANTI TARİHİ :28/06/2019		TOPLANTI SAYISI : 05	
ADI-SOYADI		İMZA	
Prof.Dr.Abdulkadir BEDİRLİ (Başkan)			
Doç.Dr.Mürşide Ayşe DEMİREL (Başkan Yrd.)			
Prof.Dr.Suna ÖMEROĞLU			
Prof.Dr.Tuncay PEKER		KATILAMADI	
Prof.Dr.Fatma AKAR			
Prof.Dr.Emin Ümit BAĞRIAÇIK			
Prof.Dr.Mecit Orhan ULUDAĞ			
Doç.Dr.Emre BARIŞ			
Doç.Dr.İpek SÜNTAR		KATILAMADI	
Doç.Dr.Neşet Volkan ASAR		KATILAMADI	
Öğr.Gör.Dr.Şeyda DİKER			
Öğr.Gör.Dr.Burcu EKİM			
Vet.Hek.Burcu AVCI			
Osman İÇ		KATILAMADI	

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı: Naciye Türk ÖZTERLEMEZ

Doğum tarihi: 25.09.1989

Adres: 35. Cadde 22/ 9 Bahçelievler /Ankara

Telefon: 05546531938

e-mail: turknaciye@yahoo.com

Öğrenim Durumu

2016- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Araştırma Görevlisi, Dr.

2015 - 2016 Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Araştırma Görevlisi, Dr.

2008-2014 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Doktoru

2004-2008 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce

Çalıştığı Kurumlar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Araştırma Görevlisi, Dr.

Kastamonu Tosya Devlet Hastanesi Acil Servis

Bilimsel Etkinlikler

Yayınlar

A1.Günaydın B, Özek A, **Özterlemez NT**, Tuna AT. Unique Liver Disease of Pregnancy

Requiring Anaesthesia Support: A Case with Severe Hyperemesis Gravidarum.

Turk J Anaesthesiol Reanim. 2017 Aug;45(4):234-236. doi: 10.5152/TJAR.2017.65768.

Epub

2017 Aug 1. PubMed PMID: 28868172; PubMed Central PMCID: PMC5579218.

A2. Günaydın B, Özek A, Büyüктаşkın F, **Özterlemez NT.**

Spinal Anaesthesia for Caesarean Delivery in a Parturient with Partial Factor XI Deficiency.

Turk J Anaesthesiol Reanim. 2017 Feb;45(1):63-64. doi: 10.5152/TJAR.2017.76892. Epub

2017 Feb 1. PubMed PMID: 28377844; PubMed Central PMCID: PMC5367730.

A3. *N. Türk Özterlemez*, G. Küçükçiloğlu, M. Arslan, B. Işık

Anesthetic management of patient with Stiff Person Syndrome.

Gazi Medical Journal 2018; 29: 143-145 doi: <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2018.40>

A4. M. Alkan, *N. Türk Özterlemez*, Ç. Özdemir, M. Arslan, Ö. Kurtipek

“Anesthetic Management in a Patient with 17 α Hydroxylase / 17,20 Lyase Deficiency (Congenital Adrenal Hyperplasia)”

Gazi Medical Journal 2018; 29: 152-153 <http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2018.44>

B. Sözlü Sunum ve Poster Sunumları

B1. İ. Aytekin, Ş. Sezen, M. Enes Aydın, *N. Türk Özterlemez*, M. Arslan, M. Erdal Erbatur, M. Kavutcu.

“The effect of sevoflurane and desflurane on ischemia and reperfusion damage on the distant organ lungs” presented as a free paper at the 4th Balkan States Anesthesia Days on Abdominal Anesthesia and Intensive Care in Sarajevo, Bosnia & Herzegovina, 2017.

B2.Ş.Sezen, İ. Aytekin,M.Enes Aydın, **N. Türk Özterlemez**, M.Arslan, M.Erdal Erbatur, M.Kavutcu.

“Effect of dexmedetomidine on lung tissue in rat's lower extremity undergoing an ischemia reperfusion injury” presented as a free paper at the 51st Society of Turkish Anesthesiology & Reanimation Antalya, Turkey, 2017.

B3.ZÖ Şatırlar, A.Küçük, S. Neşelioğlu, H.Şimşek, **N. Türk Özterlemez**, M. Tosun, M. Arslan.

“The effects of dexmedetomidine and thymoquinone on cerebral ischemia reperfusion injury in streptozotocin induced diabetic rats” presented as a free paper at the 51st Society of Turkish Anesthesiology & Reanimation in Antalya, Turkey, 2017.

B4. **N. Türk Özterlemez**, G.Küçükçiloğlu, M.Arslan, B.İşık

“Anesthetic management of patient with Stiff Person Syndrome” presented as a poster at the 51st Society of Turkish Anesthesiology & Reanimation in Antalya, Turkey, 2017.

B5. M.Alkan, **N. Türk Özterlemez**, Ç.Özdemir, M. Arslan, Ö.Kurtipek

“Anesthetic Management in a Patient with 17 α Hydroxylase / 17,20 Lyase Deficiency (Congenital Adrenal Hyperplasia)” presented as a poster at the 51st Society of Turkish Anesthesiology & Reanimation in Antalya, Turkey, 2017.

Uluslararası tecrübeler

2018 Temmuz, Ağustos aylarında Hospital Universitario La Paz, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İspanya- Madrid’de gözlemci. (Erasmus Programı Dahilinde)

Kazanılan Ödüller

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlar Derneği (Arud) tarafından organize edilen “Asistanlar yarışıyor” adlı organizasyonda ikincilik ödülü Ocak 2017.

Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği tarafından organize edilen “Deneysel Sunu Yarışması” adlı organizasyonda ikincilik ödülü, Ekim 2017.

Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği tarafından organize edilen “Deneysel Sunu Yarışması” adlı organizasyonda birincilik ödülü, Kasım 2018.

Türkiye Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği tarafından organize edilen “Vaka Sunumu” yarışmasında üçüncülük ödülü, Kasım 2018