



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**PARASETEMOL İNTOKSİKASYONUNA BAĞLI
RENAL VE KARACİĞER HASARINI
ÖNLEMEDE AMİFOSTİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. FATİH TÜRKMEN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Mücahit AVCİL

AYDIN - 2014

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**PARASETEMOL İNTOKSİKASYONUNA BAĞLI
RENAL VE KARACİĞER HASARINI
ÖNLEMEDE AMİFOSTİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

DR. FATİH TÜRKMEN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Mücahit AVCİL

AYDIN - 2014

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TPF-13003** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez dönemim süresince desteğini esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mücahit AVCİL ile değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Bekir DAĞLI'ya , Yrd. Doç. Dr. Onur DAL'a ve Yrd. Doç. Dr. Ayhan AKÖZ'e,

Proje çalışmasında çalışma fikrinin sahibi olan ve çalışmanın başından sonuna kadar emeği geçen Doç. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU'na ve çalışma sürecinde farklı aşamalarında yoğun emek harcayan Prof. Dr.Çiğdem YENİSEY'e, Prof. Dr. Muharrem BALKAYA'ya, Doç. Dr. İbrahim Meteoglu'na, Prof. Dr. Nil Çulhacı'ya, Yrd. Doç. Dr. Adil Coşkun'a, Yrd. Doc. Dr. Aykut Göktürk ÜNER'e,

Proje çalışmasında emeği geçen Necip Fuzuli'ye ve yine emeği geçen biyokimya, hematoloji, patoloji, veterinerlik fakültesi deney hayvanları laboratuvarı bölümlerinde çalışan değerli personel arkadaşlarıma,

Acil serviste çalışma şevkini bana kazandıran, acil servisimizin kurucularından Yrd. Doç. Dr. Metin BİRCAN'a ve kısa bir süre birlikte çalıştığımız Yrd. Doç. Dr. Pınar Hanefi Kara'ya,

Uzmanlık eğitimim esnasında karşılıklı yardımlaşma ve uyum içinde çalıştığım asistan ve intörn arkadaşlarıma, acil servis çalışanlarına,

Diğer branş rotasyonlarında eğitimime yardımcı olan hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Her zaman benim için desteğini esirgemeyen eşim Şeyma TÜRKMEN ve oğlum Enes TÜRKMEN başta olmak üzere aileme, ve tüm bunların eşsiz sahibine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih TÜRKMEN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parasetamol ve Parasetamol İntoksikasyonu Oluşum Mekanizmaları.....	2
2.2. Parasetamol İntoksikasyonunda Klinik Özellikler ve Tanı.....	6
2.3. Parasetamol İntoksikasyonunda Standard Tedavi Yöntemleri.....	9
2.4. N- Asetilsistein.....	10
2.5. Parasetamol İntoksikasyonunda Tedavide Alternatif Olarak Düşünülen Amifostin.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
3.1. Deney Grupları ve Dizaynı.....	15
3.2. Deneyde Kullanılan Kimyasallar İlaçlar:	17
3.3. Kanda Yapılan Biyokimyasal ve Hematolojik Değerlendirme	17
3.4. Doku Örneklerinin ve Patolojik Örneklerin Hazırlanması.....	17
3.5. İstatistiksel Yöntemler.....	20
4. BULGULAR.....	21
4.1. Tüm Çalışma Grubunda Hematolojik Verilerin Ortalama ve Medyan (Maksimum-Minimum) Değerleri.....	21
4.2. Tüm Çalışma Grubunda Biyokimyasal Verilerin Ortalama ve Medyan (Maksimum-Minimum) Değerleri.....	22
4.3. Tüm Çalışma Grubunda Biyokimyasal Olarak Çalışılan Karaciğer,Böbrek ve Kandaki Hücresel Hasar Belirteçleri Verilerinin Ortalama ve Medyan (Maksimum-Minimum) Değerleri	22

4.4. Tüm Çalışma Grubunda Patalojik İncelemeyle Çalışılan Karaciğer ve Böbrek Dokularındaki Bulguların İncelenmesi.....	24
4.5. Patalojik Verilerin Gruplar Arasında Bulguların Derecelerine Göre, Bulgu Veren Deney Hayvanlarının Yüzdelik Dilimleri ve Sayılarına Göre Kıyaslanması.....	31
4.6. Patalojik Verilerin Gruplar Arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) Yöntemine Göre Pozitif - Negatif Bulgu Verme Durumlarının İstatistiksel Olarak İncelenmesi.....	59
4.7. Hematolojik Verilerin Ortalama $\pm$ Ss. (Standart Sapma) ve Medyan $\pm$ IQR(Inter Quartile Range) verilerle OneWay ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre Gruplar Arasında İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	65
4.8. Biyokimyasal Verilerin Ortalama $\pm$ Ss.(Standart Sapma) ve Medyan $\pm$ IQR(Inter Quartile Range) verilerle OneWay ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre Gruplar Arasında İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	71
5. TARTIŞMA.....	80
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	91
7. ÖZET.....	92
8. İNGİLİZCE İSİM ve ÖZET	93
9. KAYNAKLAR	94

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I. Tüm grupların ölçülebilir değerlerinin ortalama ve medyan değerleri.....	23
Tablo II. Tüm gruplardaki patolojik verilerin bulgu derecesine göre yüzde ve sayıları.....	26
Tablo III. Bütün Grupların Patolojik Bulguların Derecelerine Göre Görülme Yüzdeleri ve görülme sayılarına göre kıyaslanması.....	54
Tablo IV. Bütün grupların patolojik bulgu pozitif-negatif incelenmesinde görülme yüzdeleri ve istatistiksel verilerinin birbiriyle kıyaslanması.....	63
Tablo V. Bütün grupların hematolojik ve biyokimyasal verilerinin istatistik olarak incelenmesi.....	69
Tablo VI. Kan ve dokulardaki hücre hasarı belirteçlerinin istatistiksel analizi.....	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Asetaminofenin (Parasetamol) moleküler yapısı.....	3
Şekil 2. Parasetamolün metabolizması.....	4
Şekil 3. Rumack-Matthew-Nomogramı.....	7
Şekil 4. Parasetamol intoksikasyonunda asetilsistein tedavisi almayan hastaların mortalite ve AST düzeyleri.....	8
Şekil 5. Tedavi gerektiren dozda parasetamol alan hastalarda asetilsistein tedavisine başlamadaki gecikmenin etkisi.....	10
Şekil 6. N - asetilsistein moleküler yapısı.....	11

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
WR-2721	Amifostin
GSSG	Okside Glutasyon
GSH	Glutasyon
Kompleks III	Sitokrom b
Kompleks I	NADH Dehidrogenaz
NAPQI	N-asetil-p-benzokuinomin
NO	Nitrik Oksit
NAC	N-asetilsistein
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
APAP	Asetaminofen
IV	İntra Venöz
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
SF	Serum Fizyolojik
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Reduktaz
NaCl	Sodyum Klorür
OH	Hidroksil
DTNB	5,5'-Dithio-bis (2-nitrobenzoic acid)
NaOH	Sodyum Hidroksit
CuSO ₄	Bakır Sülfat
NED	N-(1-Naphtyl) Ethyl-Enediamine dihydrochloride
NaNO ₂	Sodyum Nitrit
EDTA	Ethylenediamin Tetra Acetic Acid

PMSF	Phenylmethanesulphonyl Fluoride
Na_2HPO_4	Di Sodyum Hidrojen Fosfat
H_2O_2	Hidrojen Peroksit
NaNO_2	Sodyum Nitrit
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Modern bilim sürecinde tarih öncesi dönemden günümüze kadar süregelen uygulamalar, yaklaşımlar ve birikimler toksikolojide de benzer bir süreç izlemiş ve son 300-400 yıldır bir bilim dalı olarak bilim ve tıp dünyasında kendine yer edinmiştir. Elbette bu sürecin alt yapısı binlerce yıllık deneyimlerle oluşmuştur. Bunu mitolojik hikayeler ve tarihi kayıtlarda geçen zehir ve zehirlenme hikayeleri ile, zehirli hançerler ile hayatları son bulan kralların ve imparatorların hikayeleri ile başlayan sürecin modern dünyanın gizli servislerinin yaptığı kimyasal ve biyolojik suikastleri ile tarihsel olarak görebilmekteyiz. İsmi ve uygulama amacı ne olursa olsun her zehir bir klinik sendromdur ve bilim insanları bu klinik sendrom ile en iyi silahları ile savaşmalıdır.

Davidson ve Eastham asetaminofenin (parasetamol, N-asetil-p-aminofenol) yüksek doz alımında hepatotoksik etkisi olduğunu ilk kez rapor etmişlerdir. (1) O tarihten itibaren parasetamol ile ilgili toksikoloji çalışmaları başlamıştır.

Klinik toksikolojinin bir alt başlığı olarak ele alınabilecek Analjezik Antiinflamatuvar ilaçlar grubunda toksidrom oluşturan ve yaygın olarak kullanılan parasetamol Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık akut karaciğer yetmezliği nedenidir. (2)

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Zehir Kontrol Merkezi'nin kayıtlarına göre her yıl 100.000'nin üzerinde Parasetamol zehirlenmesi meydana gelmektedir. (3)

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki akut zehirlenme olgularının incelenmesinde ilaçlara bağlı zehirlenmelerde olguların neredeyse yarısının parasetamole bağlı geliştiği tespit edilmiştir. (4)

Ayrıca parasetamol intoksikasyonunda gelişen bir diğer ciddi ve nadir komplikasyonda akut tubuler nekroza bağlı olarak gelişen böbrek yetmezliğidir. (5)

Literatürde bu tür bir böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda hemodiyaliz gerekçesi doğabileceği belirtilmektedir. (6), (7)

Parasetamol intoksikasyonu nedeniyle standart tedavinin uygulanmasına rağmen karaciğer transplantasyonuna giden vakalar, yoğun bakım ünitelerinde uzun süre takip edilen ve akut böbrek yetmezliği hemodiyalize giren olgular vardır. Nadiren miyokard

nekrozu, pankreatit ve santral sinir sistemi depresyonu gibi komplikasyonlarda görülebilmektedir. (3)

Yapılan bir çalışmada parasetamol intoksikasyonuna bağı ABD’ de yıllık yaklaşık 87 milyon dolar maliyetin ortaya çıktığı bildirilmiştir. (8)Tüm dünya üzerinde ciddi bir sağık sorunu, yüksek maliyetli morbidite ve mortalite gerekçeleri doğurması nedeniyle Parasetamol intoksikasyonu çalışmamızı eni ve alternatif bir tedavi modeli ve standart tedavi ile kombine olma ihtimalini göz önüne alarak deneysel olarak planladık.

Bu amaçla tüm dünyada kabul gören ve Parasetamol intoksikasyonunda etkin bir tedavi yöntemi olan N-Asetil Sistein (NAC) (9) ile Kemoterapötik ilaçların neden olduğu hepatik ve nefrotik toksisitelere karşı etkili bir hücre koruyucu olduğu çalışmalarla ortaya konmuş (10) organik fosforillenmiş thiol bileşici olan Amifostin (WR-2721)’ in deneysel bir çalışma ile kıyaslanması ve kombine tedavilerinin değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parasetamol ve Parasetamol İntoksikasyonu Oluşum Mekanizmaları

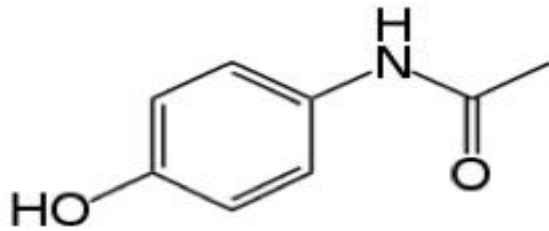
Asetaminofen ilk kez von Mering tarafından 1893 yılında analjezik olarak olarak tanıtılmış ama fenasetinin yaygın kullanımında nefrotoksik etkiler yaptığı anlaşılan 1960'lı yıllara kadar yaygın bir kullanımı olmamıştır. (11)

2008 yılında Amerikan Zehir Kontrol Merkezi Derneği'ne 71,328'i asetaminofen kombinasyonlarına ve 80,845'i izole asetaminofen alımına bağlı maruziyet raporlanmıştır. Bu kayıtlarda asetaminofen kombinasyonlarının alımına bağlı 53, izole asetaminofen alımına bağlı 69 ölüm raporlanmıştır. (3)

Parasetamol (acetaminophen) gelişmiş ülkelerdeki en sık ilaç intoksikasyonuna bağlı morbidite ve mortalite yapan nedenlerden biridir. (12) (13)

Parasetamol yaygın olarak ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak tedavi edici dozlarında güvenle kullanılmaktadır. Reçetesiz satılabilmekte ve tek başına veya farklı ilaçlarla kombine edilebilmektedir. Tablet, kapsul, jel, sıvı formları bulunmaktadır.

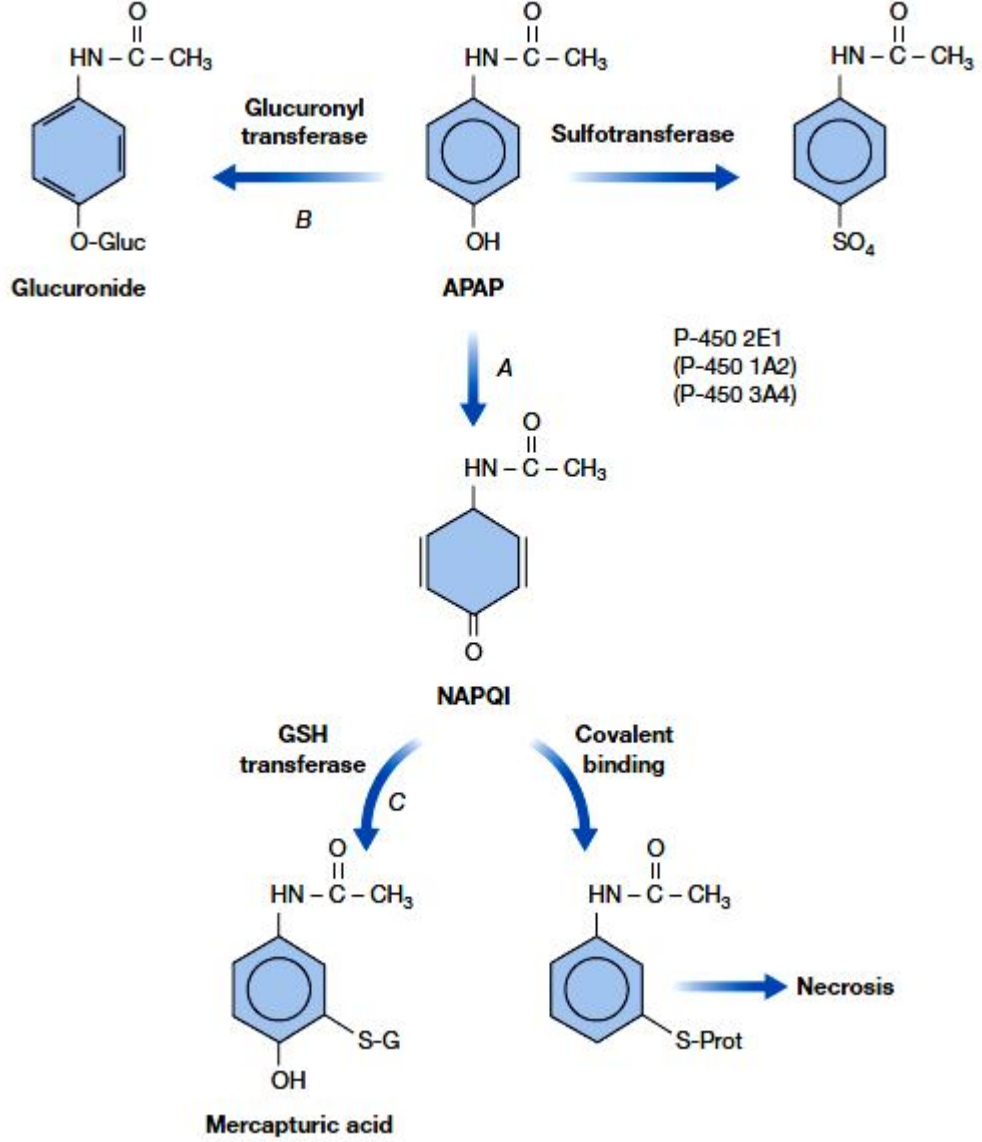
acetaminophen



Şekil 1. Asetaminofenin (Parasetamol) moleküler yapısı (14)

Önerilen asetaminofen dozu erişkinlerde her 4 – 6 saatte bir 650 ila 1000 miligram iken pediatrik grupta 15 miligram/kg'dır. Maksimum önerilen günlük doz erişkinlerde 4 gram ve çocuklarda 75 miligram/kg'dır. Teropatik dozların alınmasından itibaren asetaminofen gastrointestinal yoldan hızlıca emilir ve en yüksek serum düzeyine genellikle 30 dakika ile 2 saat içinde ulaşır ve benzer şekilde aşırı doz alımlarda ise en yüksek serum düzeyine genellikle 2 saat içinde ulaşır. (3)

Parasetamol esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Tedavi edici dozlarda kullanıldığında parasetamol; ana metabolitleri olan, idrarda atılabilen ve toksik olmayan, glukuronik asit-sülfat konjugatları olarak elimine edilir.(15)



Şekil 2. Parasetamolün metabolizması (14)

Parasetamolün %5 den daha azı Sitokrom P450 enzim sistemi (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A423 izoenzimleri) tarafından oksidatif yolu kullanarak toksik metaboliti olan reaktif N-acetyl-P-benzoquinoneimine (NAPQI) metabolitine çevrilir. NAPQI normal koşullarda redükte glutatyon (GSH) tarafından detoksifiye edilerek toksik olmayan asetaminofen merkapturat bileşiğine detoksifiye olur. (16)

Parasetamol toksikasyonunda veya uzun süreli terapötik dozlarda (tek bir seferde 140 mgr/kg ya da 24 saatlik bir periyot içerisinde 7,5 gr'dan daha fazla) kullanıldığında konjugasyon yolağı doyuma ulaşır, bu durumda GSH miktarında azalma ve NAPQI oluşumunda artışa sebep olur. (17) (18)

GSH karaciğerdeki total miktarının normalin %30'undan daha fazla düşmesi NAPQI'nın GSH tarafından detoksifiye edilememesine bağlı olarak hepatik toksisite ortaya çıkar. NAPQI hücrelerde ve mitokondrilerde multipl intrasellüler proteinlerde arilasyon, nitrasyon ve hücresel nekrozun çoklu yollarını aktive ederek hücresel hasarı gerçekleştirir. NAPQI hücresel proteinler ve hepatosit membranlarının lipid bariyerlerinde, lipid peroksidasyonu yoluyla karaciğerde sentrilobüler nekrozuna neden olur. Lipid peroksidasyonunda, karaciğerdeki hücrelerin zarlarında hasara sebep olan önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Hücre zarının poliansatüre yağ asitlerinin yapısını bozarak membran bütünlüğü bozulur. (19)

In vitro ve in vivo çalışmalar karaciğer ve böbrek hücrelerinde yüksek konsantrasyondaki parasetamolün glutatyon tükendikten sonra erken mitokondrial inhibisyona neden olarak hücresel hasara yol açtığını göstermektedir. (20), (21)

Parasetamolün hepatotoksik olmayan bir meta isomeri olan 3-hydroxyacetanilide'in deney hayvanlarının karaciğerinde dozdan bağımsız hücresel solunumu baskıladığı ve mitokondrial hasara yol açtığı yani doz bağımsız ve hepatotoksik etkiden bağımsız olarak parasetamolün mitokondrial hasara direkt etki ile sebep olduğu belirtilmiştir. (22)

Ayrıca deneysel çalışmalarda parasetamol intoksikasyonun hücrelerdeki adenosin trifosfat düzeylerinde azalmaya sebep olduğu ortaya konulmuştur. (23)

Parasetamol intoksikasyonuna bağlı hepatotoksitesinin ve renal hasarın mekanizmasında, mitokondriyal disfonksiyonun da önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Hücresel sistemde antioksidan mekanizmalar ile oksidanların ortaya çıkışındaki dengenin kaybı oksidatif stres kavramını doğurur. (24)

Antioksidan mekanizmanın görev yapamamasında, primer olarak Glutatyon(GSH) 'da azalmaya ve Okside Glutatyon (GSSG) miktarındaki artışa bağlıdır. Çünkü GSH; en

fazla miktarda bulunan hücre içi serbest thiol'dur. Oksidatif stresin primer olarak GSH eksikliği ve onun prekürsörü olan sisteinin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar (24) (25)

Parasetamol deney hayvanlarından izole edilen böbrek tübüllerinde de konsantrasyon bağımsız geri dönüşümlü hücresel solunum inhibisyonuna neden olmaktadır. Glutamin ve laktadın enerji kaynağı olarak kullanıldığı yol etkilenmekle birlikte suksinatın kompleks II üzerinden suksinat dehidrogenaz yolu etkilenmemektedir. Spektrometrik çalışmalar göstermiştir ki parasetamolün etkilediği aerobik solunum sitokrom b (kompleks III) seviyesinde diğer sitokromlardan daha fazladır. NADH dehidrogenaz (kompleks I) normal çalışmaktadır. Sonuç olarak parasetamol kompleks I'i değil kompleks I'den kompleks III'e elektron transferini engellemektedir. (24)

Fare hepatositlerinde mitokondrial depolarizasyon ve iç membran permeabilizasyonunun parasetamol alımından 4.5 saat sonra gerçekleştiği ortaya konulmuştur. (26)

Parasetamol mitokondrial oksidatif stresi intra- mitokondrial glutatyon disulfid seviyesini arttırarak yaptığı bilinmektedir. (27)

Parasetamol aldehid dehidrogenaz gibi mitokondrial proteinlere kovalent bağlanarak etkilerini azaltır (28) ve mitokondial genlerde down reguasyona sebep olur. (29)

2.2. Parasetamol İntoksikasyonunda Klinik Özellikler ve Tanı

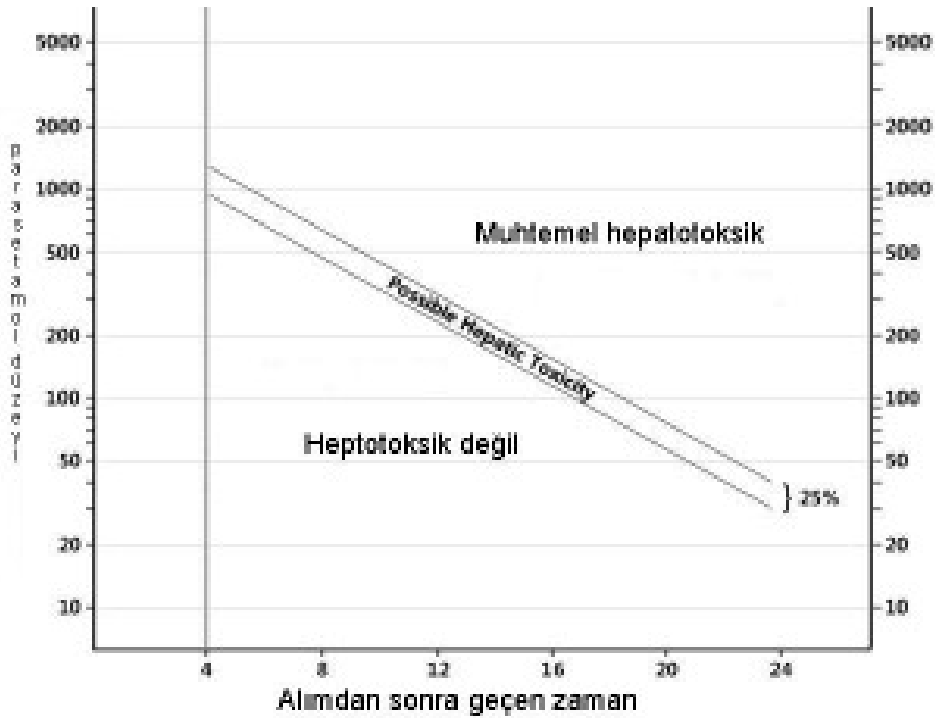
Erişkin bir birey tek seferde 10 gram veya 200 mg/kg'dan fazla, 24 saat içerisinde 10 gram veya 200 mg/kg'dan fazla, yada en az 2 ardışık gün boyunca 1.ve 2. günde 6 gram veya 150 mg/kg dan fazla asetominofen alırsa toksik bir asetominofen maruziyeti düşünülür. Bu değerler gözleme dayalıdır ve insan çalışmalarında geçerliliği gösterilmemiştir fakat acil değerlendirme için yaygın öneriler olarak kullanılmaktadır. 12 gramdan fazla asetominofen alan hastalarda 4 saatlik asetominofen düzeyinin 200 mg/d L üzerinde olma ihtimali % 30'dur ve hepatotoksisite riski %6'dır. (3)

İntoksikasyona maruz kalan bireylerde esas olarak karaciğer ve böbrek etkilenmekle birlikte nadiren miyokard nekrozu, pankreatit, santral sinir sistemi baskılanması gibi olgularda bildirilmiştir. Böbrek hasarı çoğunlukla karaciğer etkilenmeleri ortaya çıkan olgularda görülmekle birlikte nadir olarak izole renal hasar görülebilmektedir.

Akut intoksikasyonlarda toksik metabolit olan NAPQI akut tübüler nekrozun en önemli sebebidir.

Tüm bu sebeplerden dolayı asetaminofen alımından şüphelenilen tüm hastalarda kan asetaminofen düzeyi bakılması önerilir. (30)

Ölçülen asetaminofen düzeyi Rumack- Matthew Nomogramı'nda değerlendirilerek anlamlandırılabilir. ( ekil 3.) Bu nomogram aşırı doz asetaminofen alan hastalarda yapılan retrospektif analiz sonucunda oluşturulmuş ve olası toksisite ile toksisite beklenmeyen hasta gruplarını orijinal nomogram çizgisi olan 4. Saatteki asetaminofen düzeyinin 200 mikrogram/mililitreden (1300 mikromol/L) altında veya üstünde olması esasına dayanır ve ilaç alımından itibaren 4 saat ile 24 saatlik süre arasında ölçülen asetaminofen düzeyleri için uygulanabilir. Tekrarlayan, kronik alımlar ve 20 saatlik ara süre sonunda ölçülen düzeylerde nomogram uygulanamaz.



Şekil 3. Rumack-Matthew-Nomogramı (31)

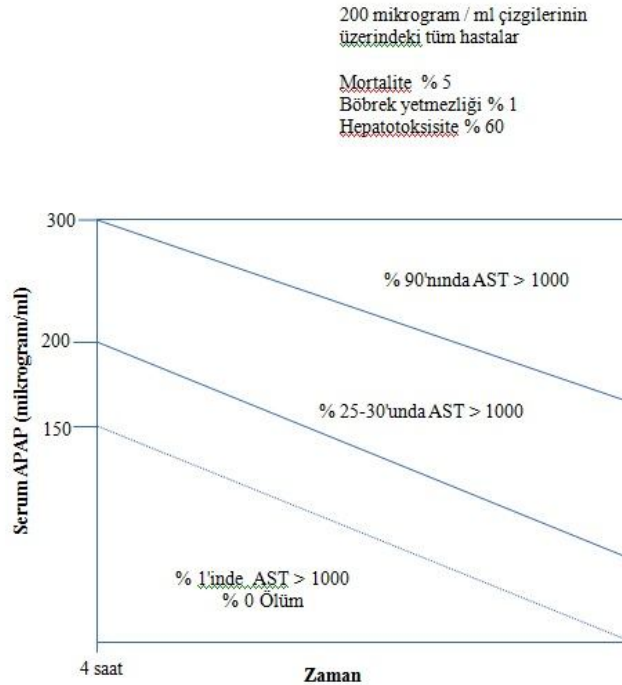
Bu değer ABD ilaç ve gıda dairesi tarafından tedavi kararının güvenilirliğini sağlamak için 4. Saatteki asetaminofen değerini 150 mikrogram/mililitre (1000 mikromol/L) olarak de i tirmi tir. (3)

Parasetamol intoksikasyonu klinik olarak 4 evrede ele alınabilir. İlacın alımından sonra takip eden ilk 24 saat hastalarda ortaya çıkabilecek iştahsızlık, mide bulantısı, kusmanın görülebileceği evre 1'dir.

2. ve 3. Günde aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz yüksekliği ile birlikte sağ üst kadranda ağrısının görüldüğü çoğu zaman tedavisiz bile sekelsiz iyileşen evre 2'dir. böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilir.

3. ve 4. Günde bazı hastalar fulminan karaciğer yetmezliğine ilerler ve metabolik asidoz, koagülopati, böbrek yetmezliği, pankreatit, ensefalopati, bulantı kusma yakınmalarının tekrar alevlenmesi gibi bulgularla seyreden artmış ALT, AST, bilirubin seviyeleri ve uzamış protrombin zamanı ile kliniğe yansıyan evre 3'dür. ALT ve AST seviyeleri sıklıkla 10000 IU/L'nin üzerindedir.

5. günden sonra klinik düzelme ve iyileşmenin 7.-8. Günlerde görülebileceği veya çoklu organ yetmezliği ve ölümün görülebileceği evre 4'dür. Hayatta kalan hastaların karaciğer fonksiyon bozukluğu 1 ila 3 ay içerisinde normale döner. Kronik karaciğer hastalığı gelişmez.(30)(32)(33)



Şekil 4. Parasetamol intoksikasyonunda asetilsistein tedavisi almayan hastaların mortalite ve AST düzeyleri (3)

Antidot kullanılmadan önceki 4. Saatteki asetaminofen düzeyi 200 mikrogram / mililitre üzerinde olan hastaların hepatotoksisite riski (ALT >1000 IU/mililitre) % 60, böbrek yetmezliği riski %1, mortalite riski % 5 olarak bulunmuştur. 4. Saatteki asetaminofen düzeyi 300 mikrogram/mililitre üzerinde olan hastaların hepatotoksisite riski %90 olarak bulunmuş ve 4. Saatteki asetaminofen düzeyi 150 mikrogram/mililitrenin altında olan hastaların hepatotoksisite riski %1 olarak değerlendirilmiş tüm hastalarda komplikasyonsuz olarak iyileşmiştir. (şekil 4) (3)

2.3. Parasetamol İntoksikasyonunda Standard Tedavi Yöntemleri

Parasetamol intoksikasyonunun tedavisinin temeli aktif kömür uygulanması, antidot tedavisinin zamanında başlanmasına esasına dayanır. Asetaminofen gastrointestinal sistemden hızla emildiği için mide lavajı ve tümbağırsak irrigasyonu gereksizdir. Serum asetaminofen düzeyi Nomograma uyarlandığında tedavi başlanması gereken olgular veya serum asetaminofen düzeyi ölçülemeyen ve serum asetaminofen düzeyi sonucunun 8 saatten geç çıkacağı ve klinik şüphenin olduğu durumlarda tedavi başlanmalıdır.

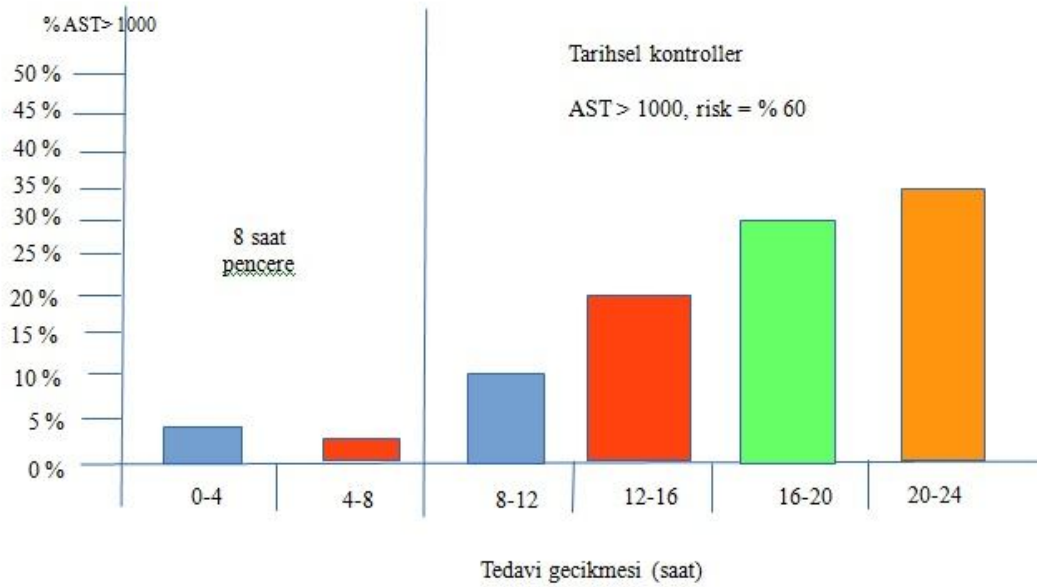
Öyküde erişkinler için 150mg/kg (7,5 gram parasetamol) tek seferde veya 24 saatte toplam alımlarda , çocuklarda 60 mg/kg/gün dozunda alım intoksikasyon kabul edilmelidir.

Asetaminofen toksisitesinin engellenmesi veya tedavisinde temel esas aslında asetilsistein tedavisidir. Asetaminofen alımını takiben ilk 8 saat içinde tedaviye başlanırsa asetilsistein hepatotoksisiteyi engellemede oldukça başarılıdır. Alım sonrası 8 saatin üzerinde ki zaman diliminde tedaviye başlamak hepatotoksisite riskini arttırmaktadır. ABD’de 72 saatlik oral asetilsistein kullanımı 140 mg/kg yükleme dozundan sonra toplam 17 defa olacak şekilde 4 saatte bir 70 mg/kg idame dozundadır

İntra venöz (IV) asetilsistein standart uygulanması ise 15 dakika ile 1 saat arasında verilecek şekilde 150 miligram/kg dozunda yükleme dozu ve bunu takip eden 4 saatte infüzyon şeklinde 50 miligram/kg ilk idame uygulaması ve sonrasında 16 saatlik infüzyon şeklinde 100 miligram/kg ikinci idame uygulamasıdır. İnfüzyon için ideal mayiler %5 dekstroz ve %0.45’lik NaCl’dir. Randomize karşılaştırma çalışmaların olmamasına rağmen IV ve oral tedaviler arasında etkinlik açısından farklılık olmadığı düşünülmektedir. Erişkin ve çocuk tedavi dozları miligram/kg olarak aynıdır. (3)

King's Collage Parasetamol intoksikasyonuna bağı akut karaciğer yetmezliği prognoz kriterlerine göre karaciğer transplantasyonu gerektiren durumlar ortaya konmuştur.

Ensefalopatiden bağımsız arteriyel pH'nın 7.3'ün altında olması veya Evre 3-4 ensefalopati gelişmesi durumunda, protrombin zamanı 100 saniyenin üzerinde ve serum kreatinin düzeyinin 3,4 mg/dl' nin üzerinde olması, serum fosfat düzeyinin 3,75 miligram/dl'nin üzerinde olması durumunda hasta karaciğer transplantasyonu yapılabilen bir merkeze nakledilmelidir.



Şekil 5. Tedavi gerektiren dozda parasetamol alan hastalarda asetilsistein tedavisine başlamadaki gecikmenin etkisi (3)

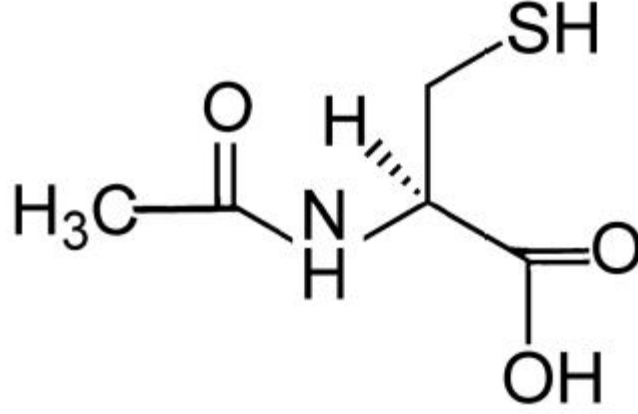
2.4 . N- Asetilsistein

N-asetil sistein, bir thiol molekül, mukolitik ajan olup L-sistein ve indirgenmiş glutatyonun prekürsörüdür. N-asetil sistein hücrelerde sülfidril gruplarının kaynağı olup, Hidroksil (OH) gibi reaktif oksijen radikalleriyle etkileşerek serbest radikalleri temizler. (34)

Molekül ağırlığı 163.2 olup molekül formülü $C_5H_9NO_3S$ 'dür. İntravenöz alımı takiben yarı ömrü 5.58 saattir. Majör atılım ürünü inorganik fosfat şeklindedir. (35)

N-asetil sisteinin kullanıldığı değişik hastalıklar arasında kanser, kardiovasküler hastalıklar, metal toksisitesi ve karaciğerin parasetamol toksisitesi sayılabilir. (34)

Detoksifikasyonda rol aldıkları gibi oksidatif strese karşı hücreyi ve komponentlerini korurlar. Bugün NAC, glutatyonun kendisinden çok daha önemli bir antioksidan ajandır. NAC, organizmadan üretildiğinden ve doğal sülfür içeren aminoasit türevi olduğundan güçlü bir antioksidan olarak kabul edilmektedir. (36)



Şekil 6. N-asetilsistein moleküler yapısı (34)

Antitoksitesindeki muhtemel mekanizmalar karaciğer kan akımını artırması, glutatyon artışı ve serbest radikalleri temizlemesi sayılabilir. (37)

Moleküler yapısı ile hücre içine kolayca girebilen Asetilsistein, burada deasetillenerek L-sisteine dönüşür. L-sistein bir glutatyon prekürsörüdür ve glutatyon sentezini artırır. Glutatyon ise endojen ve eksojen sitotoksik maddelerin, oksijen radikallerinin hücreye zarar vermesini önleyen hücre bütünlüğünün ve işlevlerinin devamlılığı için çok önemli, endosellüler mekanizmada temel rolü olan yüksek reaktiflikte bir tripeptittir. Glutatyon redükte (GSH) ve okside (GSSG) olmak üzere iki şekilde bulunur. Glutatyonun redükte formu (GSH) oksidatif hasara karşı korumada çok önemli rol oynar. (38)

NAC apoptozu önleyebilmekte, çeşitli protein aktivitelerini düzenleyerek hücre yaşam süresini uzatabilmektedir. NAC, endotelyal disfonksiyonu azaltmakta, inflamasyon, fibroz, invazyon, kartilaj erozyonu, asetaminofen detoksifikasyonu ve transplant ihtiyacının geciktirilmesini sağlamaktadır. (39)

NAC sülfidril grubu içerdiği için oral alımı sonrasında gastrointestinal sistemden hızlıca emilir. Barsak ve karaciğerde asetil grubu uzaklaştırılarak metabolize edilir. Oral

kullanımından 1 saat sonra en yüksek plazma değerine ulaşır ve 12 saat sonra plazmada yer almaz. Sülfidril grubu vericisi olarak GSH sentezini uyarır, zenobiyotik biyotransformasyonunu baskılayarak, karaciğer toksik hasarında koruyucu işlev gösterir. (40) (41)

Parasetamol zehirlenmesinde oral NAC tedavisi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1965 yılında onaylanmıştır. (9)

İlk kez 1974 yılında Prescott ve Matthew Parasetamole bağlı karaciğer toksisitesinde İV NAC'ın tedavide kullanılabileceğine dikkat çekmiştir. (42)

Yapılan çalışmalarda zehirlenme sonrası ilk 8-10. Saatlerde NAC tedavisi başlanan hastalarda oral ve IV tedavi arasında fark bulunamamıştır ve bu zaman diliminde antidot'un etkisinin en yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir. (43)

Geç dönem asetominofen toksisitesi durumunda veya asetominofen alımından sonra 24 saatten uzun bir zaman geçmiş ise asetilsistein, antioksidan olarak etki ederek, nötrofil infiltrasyonunu azaltarak, mikrodolaşımdaki kan akımını arttırarak veya dokulara oksijen sunumunu arttırarak hepatik nekrozu azaltmaktadır. (şekil 5)

Oral asetilsistein tedavisinin en önemli komplikasyonu tadının ve kokusunun kötü olmasına bağlı bulantı kusma olduğu için 2004 yılında ABD 'de kullanımı onaylanmış olan IV preparatları da kullanılmaktadır. IV asetilsistein preperatlarında en önemli sınırlılığı ise hafif olgularda difenhidramin ile ve ağır olgularda asetilsistein infüzyonunun yavaşlatılması veya durdurulması ile kontrol altına alınan, ilaca bağlı anafloktoid reaksiyonlardır ve bu reaksiyonlar genelde ilacın verilmesini takiben ilk 2 saat içinde ortaya çıkar.

IV asetilsistein uygulaması sonrasında anafloktoid reaksiyon görülme sıklığı %4 ile %17 arasında değişmekte iken astımlı hastalarda bu risk daha yüksektir. IV Asetilsistein infüzyonu sırasında ölüm vakaları da bildirilmiştir. (3)

2.5. Parasetamol İntoksikasyonunda Tedavide Alternatif Olarak Düşünülen Amifostin

Amifostin (WR-2721) organik fosforillenmiş thyol bileşiğidir. Kemoterapötik ilaçların neden olduğu toksisitelere karşı etkili bir hücre koruyucudur. Amifostin (WR-2721), aktif metaboliti olan serbest thyol (WR-1065) bileşiğine alkalen fosfataz enzimi ile

defosforile olarak etki göstermektedir. (WR-1065) antitümör ilaçların etkisini azaltmadan normal hücrelerde selektif hücre koruyucu olarak görev yapmaktadır. (44)

Bununla birlikte normal hücrelerde uygun nötral Ph'ın bulunması nedeni ile defosforilasyon için yeterli aktivite bulunmaktadır. (45)

Yapılan çalışmalarda radyasyon, siklofosfamid, karboplatin ve cisplatin tedavisi sonrası oluşan hepatotoksisiteye karşı hücre koruyucu etkileri olduğu belirlenmiştir. (46) (47)

Aynı zamanda amifostin özellikle çocuklarda ve gençlerde antikanser tedavi programlarında radyoterapi ve kemoterapide tedavi programında yer almaktadır. Genç hastalarda doksorubisin kemoterapi programları uygulanmadan önce erkek üreme sistemindeki koruyucu etkilerinden dolayı amifostin tedavisi uygulanmaktadır. (48)

Fakat yapılan çalışmalarda amifostinin kimyasal etkileşimleri ve sistemik etkileri açısından sınırlı bilgiler bulunmaktadır. (49)

Yapılan çalışmalarda prepubertal ratlardaki germ hücrelerinin kısmen amifostin ile cisplatin ve diğer kemoterapötik ilaçlarının neden olduğu apopitoza karşı korunduğu saptanmıştır. (50)

Yapılan çalışmalarda medullablastom tanısı olan ve yüksek dozda cisplatin tedavisi uygulanan hastalarda günde iki doz amifostin tedavisi ile (600 mg/m^2), hastalarda görülebilecek ototoksisitenin ve işitme cihazlarının kullanılma ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir. (51)

Klinik kullanımda Amifostin ilerlemiş over kanserli veya küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda tekrarlanan cisplatin dozlarına bağlı olarak gelişen kümülatif renal toksisitenin azaltılmasında endikedir. Amifostin ayrıca radyasyona bağlı gelişen kserostomi'nin şiddetini ve insidansını azaltmada endikedir.

Yapılan çalışmalarda amifostin tedavisi ile radyoterapinin neden olduğu hepatotoksisitenin azaldığı gösterilmiştir. (52)

Bununla birlikte yapılan çalışmalarda amifostin tedavisi ile pelvik tümörler için radikal radyoterapi uygulanan hastalarda ağır radyasyon kolitinin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. (53)

Yapılan çalışmalarda amifostin tedavisi ile endotel hücrelerinde hücre koruyucu etkileri görülmekle birlikte, anti-anjiyogenik etkilerinin de görüldüğü belirtilmektedir.(54)

Amifostin, baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonrası görülen ağız kuruluğunun tedavisinde kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkisi tedavi sırasında görülen hipotansiyondur. Bu yanetkiyi en aza indirmek için uygulama sırasında hastanın yatarak tedavi alması önerilmektedir. Flashing, titreme, sıcaklık veya soğukluk, başdönmesi, uyuşukluk, bulantı ve kusma diğer sık görülen yan etkilerdir.(55)

Tedavi öncesinde yeterli hidrasyon yapılmalı ve antiemetik ilaçlar uygulanmalıdır. İleri evre oraryan kanser tedavisi için uygulanan cisplatin tedavisi öncesinde (kemoterapi uygulamasından 30 dakika önce) kümülatif renal toksisitenin önlenmesi için 910 mg/m² dozunda amifostin (15 dakikada IV olarak) uygulaması yapılması önerilmektedir.(56)

Amifostin tedavisi uygulanmadan önce hastalarda kalp yetmezliği, ritim bozuklukları, inme ve başdönmesi açısından sorgulanmalıdır. (57)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ADÜ-HADYEK)'nın 01.08.2012 tarihli B.30.2.ADÜ.0.00.00.00/050.04/2012/030 sayılı onayıyla ve Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nce TPF-13003 numaralı proje kapsamında verdiği destek ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada toplam 56 adet, 180-200 g ağırlıklarında erişkin erkek Wistar sıçanı kullanılmıştır. Konvansiyonel koşullarda yetiştirilen sıçanlar deneyden iki hafta önce rastgele eşit 7 gruba ayrılmış ve 12:12 h ışık:karanlık, 24±1 °C çevre sıcaklığına ve %50-70 nem koşullarına sahip olan deney odasında ve Makrolon tip 4 kafeslerde gruplar halinde barındırılmıştır. İki haftalık uyum sürecinden sonra gruplara aşağıda belirtilen uygulamalar gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın başlangıcından yaklaşık 16 saat önce aç bırakılan denekler karaciğer toksisitesi oluşturulmadan önce tartıldı.

3.1. Deney Grupları ve Dizaynı

1. Grup (kontrol grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlarda parasetamol zehirlenmesi oluşturulmadı ve herhangi bir tedavi verilmedi.

2. Grup (parasetamol grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlarda 1gr/kg parasetamol 8ml serum fizyolojik (SF) içinde eritilerek oragastrik uygulandı. Bu grup ile parasetamolün toksik etkileri deney hayvanlarında incelendi.

3. Grup (Amifostin grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlarda parasetamol zehirlenmesi oluşturulmadı. 100 mg/kg dozunda klinik kullanım dozunda amifostin intraperitoneal olarak verildi. Bu grup ile amifostinin deney hayvanlarında etkileri araştırıldı.

4. Grup (NAC grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlarda klinik kullanımda parasetamol intoksikasyonunda verilen bolus dozu olan 140/mg/kg n-asetilsistein İntraperitoneal uygulandı. Bu grup ile NAC'ın deney hayvanlarında etkileri araştırıldı.

5. Grup (Parasetamol+NAC grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlarda 1 gr/kg dozunda parasetamol (1gr parasetamol 8 cc serum fizyolojik içinde eritildi) oragastrik gavaj ile verildi ve yarım saat sonra klinik kullanımda parasetamol intoksikasyonunda verilen bolus dozu olan 140/mg/kg n-asetilsistein İntraperitoneal olarak verildi. Bu grup ile standart

parasetamol intoksikasyonu sırasında oluşan toksik etkilerin bolus doz NAC ile tedavi etkinliği görülmek istenildi.

6. Grup (Parasetamol+ Amifostin grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlarda 1 gr/kg dozunda parasetamol (1 gr parasetamol 8 cc serum fizyolojik içinde eritildi) oragastrik gavaj ile verildi ve yarım saat sonra 100 mg/kg dozunda amifostin intraperitoneal olarak verildi. Bu grup ile parasetamol intoksikasyonunda klinikte kullanımı olmayan amifostinin tek doz bolus uygulanması sonrası toksikasyon üzerindeki etkileri görülmek istendi.

7. Grup (Parasetamol+ Amifostin +NAC grubu) (n=8): Bu gruptaki ratlarda 1 gr/kg dozunda parasetamol (1gr parasetamol 8 cc serum fizyolojik içinde eritildi) oragastrik gavaj ile verildi ve yarım saat sonra 140 mg/kg dozunda NAC ve 100 mg/kg dozunda amifostin intraperitoneal olarak verildi. Bu grup ile parasetamol intoksikasyonu deneysel olarak oluşturulan deney hayvanlarında tek doz bolus NAC ve tek doz bolus amifostinin birlikte kullanımının toksikasyon bulgularına olan etkisi görülmek istendi.

Deneysel işlemlerde doku örneklerini alma işlemlerinde Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında görevli proje ekibindeki araştırmacı yardımcı olmuştur. Biyokimyasal parametrelerin çalışılmasında projede yer alan Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında görevli proje ekibindeki araştırmacı yardımcı olmuştur. Patolojik incelemelerde Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında görevli proje ekibindeki araştırmacı yardımcı olmuştur.

Tüm ratlarda sağ bacağa intramüsküler yolla, 50 mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı) uygulandı, genel anestezi ve ratların spontan solunumu sağlandı. Ratların karın bölgesi traşı sağlandıktan sonra, % 10 Povidone İodine ile deri temizliği yapıldı. Yalnızca insizyon bölgesi açık kalacak şekilde steril örtü örtüldükten sonra orta hattan yaklaşık 4cm'lik insizyonla laparotomi gerçekleştirildi. Vena kavadan biyokimyasal parametreleri çalışmak üzere steril ortamda yaklaşık 4cc kan alınarak heparinize ve normal tüplere konuldu. Daha sonra sakrifikasyona geçildi.

3.2. Deneyde Kullanılan Kimyasallar İlaçlar:

Parasetamolün tablet, (Atabay ilaç fab. A.Ş. Parol 500 mg tablet, Türkiye) ticari olarak elde edildi. N-acetylcysteine ampul, (Hüsni Arsan ilaç sanayi, Asist ampul 300 mg/3mL (%10) IV/IM, Türkiye) ticari şekilde elde edildi, Amifostin ampul, (Er-Kim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş., Ethyol 500mg flakon 10 ml, ithal ürün) ticari şekilde elde edildi.

3.3. Kanda Yapılan Biyokimyasal ve Hematolojik Değerlendirme

Tüm gruplardaki ratlar 24 saat boyunca takip edildi. 24. saatin sonunda Vena kavadan biyokimyasal parametreleri çalışmak amacıyla yaklaşık 4cc kan alınarak heparinize ve normal tüplere konuldu. Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Laboratuvarında otomatik hemogram cihazında hemogram değerleri çalışıldı. Alınan diğer kan örnekleri 4.000 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra üstteki plazma atıldı. Geri kalan eritrosit paketi 3 kez soğuk SF ile yıkanacak olup, son yıkamadan sonra eritrositler eşit miktardası ile çözülecek ve parçalanmaları için derin dondurucuda saklandı. Kan örneklerinde de aynı parametreler bakılmış olup, kan örneklerindeki sonuçlar Hb miktarına oranlanarak verildi. NO alınan düz kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serum örneklerinde bakıldı.

Heparinize edilmiş tüplerde toplanan tam kan aynı gün içinde total glutatyon (GSH) düzeylerinin ölçümü için çalışıldı. Heparinize edilmeden polystyrene tüplere alınan kan pıhtılaştıktan sonra +4 °C de 10 dakika 2500 rpm de santrifüj edilip analiz zamanına kadar -70 °C de polystyrene plastik tüplerde saklandı.

Karaciğer hasarı AST (Aspartat Aminotransferaz) ve ALT (Alanin Aminotransferaz)'nin serum aktiviteleri ölçülerek değerlendirilecek, bunun için ticari olarak sağlanan ölçüm kitleri kullanıldı..

Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px), glutatyon reduktaz (GR), plazma antioksidan enzim düzeylerinin ölçümü Lee ve arkadaşlarının önceden tanımladığı metodlara göre yapıldı.

3.4. Doku Örneklerinin ve Patolojik Örneklerin Hazırlanması

Doku örnekleri, proteaz inhibitörü olan 0.2 µM phenylmethanesulphonyl fluoride (PMSF), 1 mM Ethylenediamin tetra acetic acid (EDTA), 1 µM Leupeptin içeren 50 mM fosfat tamponunda (pH 7.4) (1/10 g/ml) olacak şekilde 4°C'de homojenize edildi.

Homojenatlar, 10.000 rpm 5 dakika santrifüj edildi ve üstteki supernatant eşit olarak ependorflara ayrılarak diğer parametrelerin bakılabilmesi için -80°C 'de donduruldu. Histopatolojik inceleme için karaciğer çıkartılarak buzlu suyla yıkandı % 10 formaldehit içine alınan ve diğer bir kısmı da doku düzeyinde biyokimyasal çalışma yapmak üzere Doku örnekleri, proteaz inhibitörü olan 0.2 μM phenylmethanesulphonyl fluoride (PMSF), 1 mM Ethylenediamin tetra acetic acid (EDTA), 1 μM Leupeptin içeren 50 mM fosfat tamponunda (pH 7.4) (1/10 g/ml) olacak şekilde 4°C 'de homojenize edildi. Homojenatlar, 10.000 rpm 5 dakika santrifüj edilerek ve üstteki supernatant eşit olarak ependorflara ayrılarak diğer parametrelerin bakılabilmesi için -80°C 'de donduruldu.

%10 nötral tamponlu formaline konularak 24 saat tespit edilen karaciğer ve böbrek organı parçaları rutin doku takip basamaklarından geçirilecek parafin bloklar hazırlandı.

Mikrotomla 4 μm kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitlere hematoksilin – eozin boyaması uygulanacak ve preparatlar entellan ile kapatıldı. Kesitler ışık mikroskopunda incelendi.

Her gruba ait karaciğer ve böbrek kesitleri patolojik olarak Karaciğer Hepatosit Hasarı, Karaciğer Rejenerasyon Retiküler Ağ Durumu, Karaciğer Spoty Nekrozu ,Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan), Karaciğer Demir Birikimi, Karaciğer Yağlanması, Böbreklerde Glomeruloskleroz, Böbreklerde Glomerullerinde fokal nekroz, Böbreklerde Bowman kapsül aralığında genişleme, Böbreklerde Tübül Epitelinde Dejenerasyon, Böbreklerde Tübül Epitelinde Nekroz, Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon, Böbreklerde İnterisyel İnflamasyon, Böbreklerde Konjesyon, Böbrek Damar Duvarlarında Kalınlaşma ,Böbreklerde interisyel fibrozis, açısından değerlendirildi ve bulgu yok, hafif bulgu var (+), orta bulgu var (++), şiddetli bulgu var (+++) şeklinde skorlandı.

GSH Ölçüm Yöntemi

Dokuda GSH Beutler ve ark.'nın yöntemine ölçülecek olup, presipite edici solüsyon; metafosforik asit, disodyum EDTA ve sodyum klorür (NaCl) kullanılarak hazırlandı. Disodyum fosfat solüsyonu; di sodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4) ile hazırlandı. DTNB solüsyonu; [5,5'-Dithio-bis (2-nitrobenzoic acid)] ve sodyum sitrat] ile hazırlandı.

GSH standardı olarak (reduced glutathione) kullanılacak olup, 1-60 mg/dl'lik standartlar olarak hazırlandı. Standartlar ve örnekler UV-160 Shimadzu spektrofotometresinde 412 nm'de köre karşı okutuldu. Sonuçlar mg/ g yaş doku olarak verildi. (58)

GSH-Px Ölçüm Yöntemi

Dokuda GPx aktivitesi, Kakkar ve ark.'nın yöntemine göre minör modifikasyonla saptanıldı. GPx reaksiyon karışımı; 75 mmol fosfat tamponu (pH 7.0), 60 mmol GSH, 30U/ml GR, 15 mmol Na₂EDTA içermektedir. Küvet 37 °C'ye ayarlanan UV-160 Shimadzu spektrofotometresine konuldu. Küvetin içine reaksiyon karışımı konarak gerektiği kadar, dilüe edilmiş hemolizat eklenildi. Reaksiyon H₂O₂ (%30) ile başlatılacak ve NADPH'daki absorbansın azalması 340 nm'de 3 dakika izlenildi. Non enzimatik reaksiyon hızı kör çalışılarak hesaplanacak ve elde edilen sonuçlardan çıkartılacak, sonuçlar mU/g yaş doku olarak verildi. (59)

GR Ölçüm Yöntemi

Dokuda GR aktivitesi, Racker ve ark.'nın yöntemine göre saptanıldı. Reaksiyon karışımı; 50 mmol/L Tris tamponu, Ph 7.6, 100 µmol/L EDTA, 4 mmol/L GSSG (oksitlenmiş glutatyon), 120 µmol/L NADPH ile hazırlandı. Reaksiyon karışımı küvetlere konacak ve uygun ortamda doku supernatantı konarak reaksiyon başlatıldı. 340 nm'de 37°C'de NADPH'ın oksidasyonunun izlenmesi yoluyla GR düzeyleri UV-160 Shimadzu spektrofotometresi kullanılarak saptanıldı. Örnek yerine su kullanılarak, aynı şekilde kör çalışılarak elde edilen sonuç, örneklerden elde edilen sonuçtan çıkartıldı. Reaksiyon 3 dakika izlenecek ve sonuçlar U/g yaş doku olarak verildi. (60)

NO• (nitrik oksit) Ölçüm Yöntemi

Dokuda NO• düzeyleri, Navarro-Gonzalves ve ark.'nın yöntemine göre saptanıldı. Doku supernatantı önce proteinlerinden ayrıldı. Glisin-sodyum hidroksit (NaOH) tamponu; glisin ve sodyum hidroksit kullanılarak hazırlandı. Glisin-NaOH tamponu içindeki bakır sülfat (CuSO₄) çözeltisi; glisin, NaOH ve bakır sülfat kullanılarak hazırlandı. Bu çözelti Cd granüllerini aktiflemek için kullanılacaktır Sülfanilamid çözeltisi; hidroklorid asid %37 ve sülfanilamid ile hazırlandı, NED çözeltisi [N-(1-Naphtyl) Ethyl-Enediamine

dihydrochloride] kullanılarak hazırlandı. Standartlar, sodyum nitrit (NaNO_2) kullanılarak, 2-80 μg konsantrasyonlarda hazırlandı.

Örneklerdeki nitrik oksit ($\text{NO}^\bullet$) konsantrasyonu, Griess reaksiyonu sonucunda ölçülecek ve örnekler ve standartlar, ELISA mikropate okuyucuda 540 nm'de okutuldu. Konsantrasyon hesapları otomatik olarak cihaz tarafından hesaplandı, sonuçlar $\mu\text{M/g}$ yaş doku olarak verildi. (61)

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21 programları kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi ve Değişkenlik katsayıları ile çok değişkenli normal dağılıma uygunluğu için Mardia; Doornik & Omnibus testi dikkate alınarak incelenmiş olup; normal dağılım sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametric yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız çoklu grupların bir biriyle karşılaştırılmasında parametrik yöntemlerden One-Way Anova(Brown-Forsythe) ve Tek Değişkenli ANCOVA; post hoc analizleri için LSD ve Games-Howell testleri kullanılırken, nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis H Testi Monte Carlo simülasyon tekniği sonuçları ile kullanılmış olup Post Hoc analizler için (nonparametrik posthoc test (Miller (1966)) kullanıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilmiştir. Kantitatif veriler tablolarda ortalama $\pm$ std. (standart sapma) ve medyan $\pm$ IQR (Interquartile Range) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Tüm Çalışma Grubunda Hematolojik Verilerin Ortalama ve Medyan (Maksimum-Minimum) Değerleri

Hemoglobin (g/dl) değerlerinin ortalama değerleri $14,7 \pm 1,1$ medyan değerleri ortalaması 14,7(16,8 maksimum -10,6 minimum) olarak ölçülmüştür.

Hematokrit (%) değerlerinin ortalama değerleri $50,3 \pm 3,5$, medyan değerleri ortalaması 50,8 (57,3maksimum -38,3minimum) olarak ölçülmüştür.

Beyaz Küre(WBC) (x1000/ u L) değerlerinin ortalaması $5,1 \pm 1,7$, medyan değerleri ortalaması 4,9(10,9 maksimum -1,3 minimum) olarak ölçülmüştür.

Parçalı (x1000/ u L) değerlerinin ortalaması $1,9 \pm 1,1$, medyan değerleri ortalaması 1,6 (5,6maksimum-0,5 minimum) olarak ölçülmüştür.

Lenfosit (x1000/ u L) değerlerinin ortalaması $2,9 \pm 1,3$, medyan değerleri ortalaması 2,5 (7,3 maksimum -0,8 minimum) olarak ölçülmüştür.

RDW (Red Cell Distribution Width) (%) değerlerinin ortalaması $15,3 \pm 1,3$, medyan değerleri ortalaması 15,1 (19,5 maksimum -12,9 minimum) olarak ölçülmüştür.

MCV (Mean Corpuscular Volume) (f L) değerlerinin ortalaması $61,1 \pm 2,2$, medyan değerleri ortalaması 61,2 (65,4 maksimum-56,99 minimum) olarak ölçülmüştür.

Platelet değerlerinin ortalaması $1.054,000 \pm 192,4000$, medyan değerleri ortalaması 1.097,000 (1.404,000 maksimum -360,00099 minimum) olarak ölçülmüştür.

MPV (Mean Platelet Volume) (f L) değerlerinin ortalaması $7,8 \pm 0,4$, medyan değerleri ortalaması 7,7 (9,2 maksimum -7,0 minimum) olarak ölçülmüştür.

PDV (Platelet Distribution Width) değerlerinin ortalaması $15,0 \pm 0,2$, medyan değerleri ortalaması 15,0 (15,3 maksimum -14,6 minimum) olarak ölçülmüştür.

4.2. Tüm Çalışma Grubunda Biyokimyasal Verilerin Ortalama ve Medyan (Maksimum-Minimum) Değerleri

AST (U/L) değerlerinin ortalaması $258,1 \pm 280,8$, medyan değerleri ortalaması 166,0 (1.731 maksimum ,0-102,06 minimum) olarak ölçülmüştür.

ALT (U/L) değerlerinin ortalaması $106,5 \pm 171,2$, medyan değerleri ortalaması 46,5 (905,0 maksimum -23,0 minimum) olarak ölçülmüştür.

ÜRE (mg/dl) değerlerinin ortalaması $45,2 \pm 7,4$, medyan değerleri ortalaması 44,0 (63,0 maksimum -33,0 minimum) olarak ölçülmüştür.

KREATİNİN (mg/dl) değerlerinin ortalaması $0,6 \pm 0,0$, medyan değerleri ortalaması 0,6 (0,7 maksimum -0,5 minimum) olarak ölçülmüştür.

4.3. Tüm Çalışma Grubunda Biyokimyasal Olarak Çalışılan Karaciğer, Böbrek ve Kandaki Hücresel Hasar Belirteçleri Verilerinin Ortalama ve Medyan (Maksimum-Minimum) Değerleri

BÖBREK NO ($\mu\text{M/g}$) değerlerinin ortalaması $0,2 \pm 0,1$, medyan değerleri ortalaması 0,2 (0,5 maksimum -0,1 minimum) olarak ölçülmüştür.

KARACİĞER NO ($\mu\text{M/g}$) değerlerinin ortalaması $0,5 \pm 0,2$, medyan değerleri ortalaması 0,4 (0,8 maksimum -0,2 minimum) olarak ölçülmüştür.

KAN NO (μM) değerlerinin ortalaması $36,1 \pm 19,0$, medyan değerleri ortalaması 33,1 (107,9 maksimum -4,4 minimum) olarak ölçülmüştür.

BÖBREK GSH GSH (mg/g) değerlerinin ortalaması $5,9 \pm 5,1$, medyan değerleri ortalaması 3,5 (17,1 maksimum -0,5 minimum) olarak ölçülmüştür.

KARACİĞER GSH (mg/g) değerlerinin ortalaması $4,5 \pm 3,0$, medyan değerleri ortalaması 4,1 (13,4 maksimum -0,6 minimum) olarak ölçülmüştür.

KAN GSH (mg/dl) değerlerinin ortalaması $2,1 \pm 0,9$, medyan değerleri ortalaması 2,1 (4,8 maksimum -0,4 minimum) olarak ölçülmüştür.

BÖBREK GR (U/g) değerlerinin ortalaması $13,4 \pm 7,1$, medyan değerleri ortalaması 14,0 (34,8 maksimum -1,1 minimum) olarak ölçülmüştür.

KARACİĞER GR (U/g) değerlerinin ortalaması $17,9 \pm 9,5$, medyan değerleri ortalaması 18,7 (46,4 maksimum -1,5 minimum) olarak ölçülmüştür.

Tablo I. Tüm grupların ölçülebilir değerlerinin ortalama ve medyan değerleri

	Ortalama $\pm$ Ss.	Medyan(Max-Min)
Hemoglobin(g/dl)	14,7 $\pm$ 1,1	14,7(16,8-10,6)
Hematokrit(%)	50,3 $\pm$ 3,5	50,8(57,3-38,3)
WBC(x1000/ u L)	5,1 $\pm$ 1,7	4,9(10,9-1,3)
Parçalı(x1000/ u L)	1,9 $\pm$ 1,1	1,6(5,6-0,5)
Lenfosit(x1000/ u L)	2,9 $\pm$ 1,3	2,5(7,3-0,8)
RDW(%)	15,3 $\pm$ 1,3	15,1(19,5-12,9)
MCV(f L)	61,1 $\pm$ 2,2	61,2(65,4-56,9)
Platelet(x1000000000/L)	1.054,0 $\pm$ 192,4	1.097,0(1.404,0-360,0)
MPV(f L)	7,8 $\pm$ 0,4	7,7(9,2-7,0)
PDW	15,0 $\pm$ 0,2	15,0(15,3-14,6)
AST(U/L)	258,1 $\pm$ 280,8	166,0(1.731,0-102,0)
ALT(U/L)	106,5 $\pm$ 171,2	46,5(905,0-23,0)
ÜRE(mg/dl)	45,2 $\pm$ 7,4	44,0(63,0-33,0)
Kreatin(mg/dl)	0,6 $\pm$ 0,0	0,6(0,7-0,5)
Böbrek NO(μ M/g)	0,2 $\pm$ 0,1	0,2(0,5-0,1)
Kan NO (μ M)	36,1 $\pm$ 19,0	33,1(107,9-4,4)
Karaciğer NO(μ M/g)	0,5 $\pm$ 0,2	0,4(0,8-0,2)
Böbrek GSH(mg/g)	5,9 $\pm$ 5,1	3,5(17,1-0,5)
Kan GSH(mg/dl)	2,1 $\pm$ 0,9	2,1(4,8-0,4)
Karaciğer GSH(mg/g)	4,5 $\pm$ 3,0	4,1(13,4-0,6)
Böbrek GR(U/g)	13,4 $\pm$ 7,1	14,0(34,8-1,1)
Kan GR(U/g hb)	23,6 $\pm$ 11,9	21,5(60,3-7,7)
Karaciğer GR(U/g)	17,9 $\pm$ 9,5	18,7(46,4-1,5)
Böbrek GSH-Px(U/g)	15,1 $\pm$ 8,0	15,8(39,2-1,3)
Kan GSH-Px(U/g Hb)	29,5 $\pm$ 15,9	29,8(83,1-2,8)
Karaciğer GSH-Px(U/g)	17,9 $\pm$ 9,8	17,1(57,5-2,5)

KAN GR (U/g hemoglobin) değerlerinin ortalaması 23,6 $\pm$ 11,9, medyan değerleri ortalaması 21,5 (60,3 maksimum -7,7minimum) olarak ölçülmüştür.

BÖBREK GSH-Px (U/g) değerlerinin ortalaması 15,1 $\pm$ 8,0, medyan değerleri ortalaması 15,8(39,2 maksimum - 1,3 minimum) olarak ölçülmüştür.

KARACİĞER GSH-Px (U/g) değerlerinin ortalaması 17,9 $\pm$ 9,8 , medyan değerleri ortalaması 17,1(57,5 maksimum -2,5 minimum) olarak ölçülmüştür.

KAN GSH-Px (U/g hemoglobin) değerlerinin ortalaması 29,5 $\pm$ 15,9 , medyan değerleri ortalaması 29,8 (83,1 maksimum - 2,8 minimum) olarak ölçülmüştür.

4.4. Tüm Çalışma Grubunda Patolojik İncelemeyle Çalışılan Karaciğer ve Böbrek Dokularındaki Bulguların İncelenmesi

1. Karaciğer Hepatosit Hasarı Tüm grupta 47 deney hayvanında karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %83,9'unu içermektedir. 9 deney hayvanında pozitif bulguya rastlanılmış olup deney hayvanlarının yüzde %16,1'ini içermektedir.

Pozitif bulguya rastlanılan deney hayvanlarının dağılımı ise: 5 deney hayvanında hafif derecede karaciğer hepatosit hasarı, 3 deney hayvanında orta derecede karaciğer hepatosit hasarı, 1 deney hayvanında şiddetli derecede karaciğer hepatosit hasarı şeklinde olmuştur.

Hafif (+) derecede hepatosit hasarı bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %8,9'unu, orta (++) derecede hepatosit hasarı bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının 5,4'ünü, şiddetli (+++) derecede hepatosit hasarı bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının 1,8'ini oluşturmaktadır.

2. Karaciğer Rejenerasyon Retiküler Ağ Durumu: Tüm grupta 51 deney hayvanında karaciğer rejenerasyon retiküler ağ durumuna rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %91,1 ini içermektedir. 5 deney hayvanında Karaciğer Rejenerasyon Retiküler Ağ Durumuna rastlanılmış olup deney hayvanlarının yüzde %8,9 'unu içermektedir.

Pozitif bulguya rastlanılan deney hayvanlarının dağılımı ise: 5 deney hayvanında hafif derecede Karaciğer Rejenerasyon Retiküler Ağ Durumu tespit edilmiştir. Grupta orta ve şiddetli derecede Karaciğer Rejenerasyon Retiküler Ağ Durumu tespit edilmemiştir.

Hafif derecede Karaciğer Rejenerasyon Retiküler Ağ Durumu bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %8,9'unu oluşturmaktadır.

3. Karaciğer Spoty Nekrozu: Tüm grupta 46 deney hayvanında Karaciğer Spoty Nekrozuna rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %82,1'ünü içermektedir. 10 deney hayvanında Karaciğer Spoty Nekrozuna rastlanılmış olup deney hayvanlarının yüzde %17,9'ini içermektedir.

Karaciğer Spoty Nekrozuna rastlanılan deney hayvanlarının dağılımı ise: 7 deney hayvanında hafif derecede Karaciğer Spoty Nekrozu, 3 deney hayvanında orta derecede Karaciğer Spoty Nekrozu şeklindedir, şiddetli derecede Karaciğer Spoty Nekrozuna hiçbir deney hayvanında rastlanılmamıştır.

Hafif (+) derecede Karaciğer Spoty Nekrozuna bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %12,5'ini, orta (++) derecede hepatosit hasarı bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının 5,4'ünü oluşturmaktadır.

4. Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan): Tüm grupta 56 deney hayvanında Karaciğer Fibrozisine (masontricheron boyası ile boyanan) rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %100'ünü içermektedir. Pozitif bulguya tüm grupta rastlanılmamıştır.

5. Karaciğer Demir Birikimi: Tüm grupta 56 deney hayvanında Karaciğer Demir Birikimine rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %100'ünü içermektedir. Pozitif bulguya tüm grupta rastlanılmamıştır.

6. Karaciğer Yağlanması: Tüm grupta 56 deney hayvanında Karaciğer Yağlanmasına rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %100'ünü içermektedir. Pozitif bulguya tüm grupta rastlanılmamıştır.

Tablo II. Tüm gruplardaki patolojik verilerin bulgu derecesine göre yüzde ve sayıları

		N(%)
Karaciğer Hepatosit Hasarı	Negatif / Pozitif	47(83,9%) / 9(16,1%)
	negatif	47(83,9%)
	hafif (+)	5(8,9%)
	orta (++)	3(5,4%)
	şiddetli (+++)	1(1,8%)
Karaciğerde Rejenerasyon Retiküler Ağ Durumu	Negatif / Pozitif	51(91,1%) / 5(8,9%)
	negatif	51(91,1%)
	hafif (+)	5(8,9%)
	orta (++)	0(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Karaciğer Spotty Nekroz	Negatif / Pozitif	46(82,1%) / 10(17,9%)
	negatif	46(82,1%)
	hafif (+)	7(12,5%)
	orta (++)	3(5,4%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Karaciğer Fibrozi(massontricheron boyası ile)	Negatif / Pozitif	56(100%) / 0(0%)
	negatif	56(100%)
	hafif (+)	0(0%)
	orta (++)	0(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Karaciğerde Demir Birikimi	Negatif / Pozitif	56(100%) / 0(0%)
	negatif	56(100%)
	hafif (+)	0(0%)
	orta (++)	0(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Karaciğerde Yağlanma	Negatif / Pozitif	56(100%) / 0(0%)
	negatif	56(100%)
	hafif (+)	0(0%)
	orta (++)	0(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Böbreklerde Glomeruloskleroz	Negatif / Pozitif	56(100%) / 0(0%)
	negatif	56(100%)
	hafif (+)	0(0%)
	orta (++)	0(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Böbreklerde GlomeruldeFokal Nekroz	Negatif / Pozitif	56(100%) / 0(0%)
	negatif	56(100%)
	hafif (+)	0(0%)
	orta (++)	0(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Böbrek Bowman Kapsül Aralığında Genişleme	Negatif / Pozitif	47(83,9%) / 9(16,1%)
	negatif	47(83,9%)
	hafif (+)	7(12,5%)
	orta (++)	2(3,6%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon	Negatif / Pozitif	22(39,3%) / 34(60,7%)
	negatif	22(39,3%)
	hafif (+)	28(50%)
	orta (++)	6(10,7%)
	şiddetli (+++)	0(0%)

Tablo II. Tüm gruplardaki patolojik verilerin bulgu derecesine göre yüzde ve sayıları
(devamı)

Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz	Negatif / Pozitif	46(82,1%) / 10(17,9%)
	negatif	46(82,1%)
	hafif (+)	9(16,1%)
	orta (++)	1(1,8%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon	Negatif / Pozitif	27(48,2%) / 29(51,8%)
	negatif	27(48,2%)
	hafif (+)	29(51,8%)
	orta (++)	0(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon	Negatif / Pozitif	38(67,9%) / 18(32,1%)
	negatif	38(67,9%)
	hafif (+)	18(32,1%)
	orta (++)	0(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Böbreklerde Konjesyon	Negatif / Pozitif	9(16,1%) / 47(83,9%)
	negatif	9(16,1%)
	hafif (+)	37(66,1%)
	orta (++)	10(17,9%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Böbrek Damar Duvarında Kalınlaşma	Negatif / Pozitif	33(58,9%) / 23(41,1%)
	negatif	33(58,9%)
	hafif (+)	22(39,3%)
	orta (++)	1(1,8%)
	şiddetli (+++)	0(0%)
Böbreklerde İntertisyel Fibrozis	Negatif / Pozitif	56(100%) / 0(0%)
	negatif	56(100%)
	hafif (+)	0(0%)
	orta (++)	0(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)

7. Böbreklerde Glomeruloskleroz: Tüm grupta 56 deney hayvanında Böbreklerde Glomeruloskleroza rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %100'ünü içermektedir. Pozitif bulguya tüm grupta rastlanılmamıştır.

8. Böbreklerde Glomerullerinde fokal nekroz: Tüm grupta 56 deney hayvanında Böbreklerde Glomerullerinde fokal nekroza rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %100'ünü içermektedir. Pozitif bulguya tüm grupta rastlanılmamıştır.

9. Böbreklerde Bowman kapsül aralığında genişleme: Tüm grupta 47 deney hayvanında bowman kapsül aralığında genişlemeye rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %83,9'unu içermektedir. 9 deney hayvanında bowman kapsül aralığında genişlemeye rastlanılmış olup deney hayvanlarının yüzde %16,1'ini içermektedir.

Bowman kapsül aralığında genişlemeye rastlanılan deney hayvanlarının dağılımı ise: 7 deney hayvanında hafif şiddette bowman kapsül aralığında genişleme, 2 deney hayvanında orta derecede Bowman kapsül aralığında genişleme şeklindedir, şiddetli derecede Bowman kapsül aralığında genişlemeye hiçbir deney hayvanında rastlanılmamıştır.

Hafif (+)derecede bowman kapsül aralığında genişleme bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %12,5'ini, orta (++) dercede bowman kapsül aralığında genişleme bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının 3,6'sını oluşturmaktadır.

10. Böbreklerde Tübül Epitelinde Dejenerasyon: Tüm grupta 22 deney hayvanında Böbreklerde Tübül Epitelinde Dejenerasyona rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %39,3'ünü içermektedir. 34 deney hayvanında Böbreklerde Tübül Epitelinde Dejenerasyona rastlanılmış olup deney hayvanlarının yüzde %60,7'sini içermektedir.

Böbreklerde Tübül Epitelinde Dejenerasyona rastlanılan deney hayvanlarının dağılımı ise: 28 deney hayvanında hafif şiddette Böbreklerde Tübül Epitelinde Dejenerasyonu, 6 deney hayvanında orta derecede Böbreklerde Tübül Epitelinde Dejenerasyonu şeklindedir, şiddetli derecede Böbreklerde Tübül Epitelinde Dejenerasyonuna hiçbir deney hayvanında rastlanılmamıştır.

Hafif (+) derecede Böbreklerde Tübül Epitelinde Dejenerasyonu bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %50'sini, orta (++) derecede Böbreklerde Tübül Epitelinde Dejenerasyonu bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının% 10,7'sini oluşturmaktadır.

11. Böbreklerde Tübül Epitelinde Nekroz: Tüm grupta 46 deney hayvanında Böbreklerde Tübül Epitelinde Nekroza rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %82,1'ini içermektedir.10 deney hayvanında Böbreklerde Tübül Epitelinde Nekroza rastlanılmış olup deney hayvanlarının yüzde %17,9'unu içermektedir.

Böbreklerde Tübül Epitelinde Nekroza rastlanılan deney hayvanlarının dağılımı ise: 9 deney hayvanında hafif şiddette Böbreklerde Tübül Epitelinde Nekroz,1 deney hayvanında orta derecede Böbreklerde Tübül Epitelinde Nekroz şeklindedir, şiddetli derecede Böbreklerde Tübül Epitelinde Nekroza hiçbir deney hayvanında rastlanılmamıştır

Hafif (+) derecede Böbreklerde Tübül Epitelinde Nekroz bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %16,1'ini, orta (++) derecede Böbreklerde Tübül Epitelinde Nekroz bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının % 1,8'ini oluşturmaktadır.

12. Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon: Tüm grupta 27 deney hayvanında Böbrek Tübüllerinde Dilatasyona rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %48,2'sini içermektedir. 29 deney hayvanında Böbrek Tübüllerinde Dilatasyona rastlanılmış olup deney hayvanlarının yüzde %51,8'ini içermektedir.

Böbrek Tübüllerinde Dilatasyona rastlanılan deney hayvanlarının dağılımı ise: 29 deney hayvanında hafif şiddette Böbrek Tübüllerinde Dilatasyona şeklindedir. Orta ve şiddetli derecede Böbrek Tübüllerinde Dilatasyona hiçbir deney hayvanında rastlanılmamıştır.

Hafif (+) derecede Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %51,8'ini oluşturmaktadır.

13. Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon: Tüm grupta 38 deney hayvanında Böbreklerde İntertisyel İnflamasyona rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %67,9'unu içermektedir. 18 deney hayvanında Böbreklerde İntertisyel İnflamasyona rastlanılmış olup deney hayvanlarının yüzde %32,1'ini içermektedir.

Böbreklerde İntertisyel İnflamasyona rastlanılan deney hayvanlarının dağılımı ise: 18 deney hayvanında hafif şiddette Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon şeklindedir. Orta ve şiddetli derecede Böbreklerde İntertisyel İnflamasyona hiçbir deney hayvanında rastlanılmamıştır.

Hafif (+) derecede Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %32,1'ini oluşturmaktadır.

14. Böbreklerde Konjesyon: Tüm grupta 9 deney hayvanında Böbreklerde Konjesyona rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %16,1'ini içermektedir. 47 deney hayvanında Böbreklerde Konjesyona rastlanılmış olup deney hayvanlarının yüzde %83,9'unu içermektedir.

Böbreklerde Konjesyona rastlanılan deney hayvanlarının dağılımı ise: 37 deney hayvanında hafif şiddette Böbreklerde Konjesyon, 10 deney hayvanında orta şiddette Böbreklerde Konjesyon şeklindedir. Şiddetli derecede Böbreklerde Konjesyona hiçbir deney hayvanında rastlanılmamıştır

Hafif (+) derecede Böbreklerde Konjesyon bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %66,1'ini oluşturmaktadır. Orta (++) derecede Böbreklerde Konjesyon bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %17,9'unu oluşturmaktadır.

15. Böbrek Damar Duvarlarında Kalınlaşma: Tüm grupta 33 deney hayvanında Böbrek Damar Duvarlarında Kalınlaşmaya rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %58,9'unu içermektedir. 23 deney hayvanında Böbrek Damar Duvarlarında Kalınlaşmaya rastlanılmış olup deney hayvanlarının yüzde %41,1'ini içermektedir.

Böbrek Damar Duvarında Kalınlaşmaya rastlanılan deney hayvanlarının dağılımı ise: 22 deney hayvanında hafif şiddette Böbrek Damar Duvarlarında Kalınlaşma, 1 deney hayvanında orta şiddette Böbrek Damar Duvarlarında Kalınlaşma şeklindedir. Şiddetli derecede Böbrek Damar Duvarlarında Kalınlaşmaya hiçbir deney hayvanında rastlanılmamıştır.

Hafif (+) derecede Böbrek Damar Duvarlarında Kalınlaşma bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %33,9'unu oluşturmaktadır. Orta (++) derecede Böbrek Damar Duvarlarında Kalınlaşma bulgularının tespit edildiği grup tüm deney hayvanlarının %1,8'ini oluşturmaktadır.

16. Böbreklerde intertisyel fibrozis: Tüm grupta 56 deney hayvanında Böbreklerde intertisyel fibroze rastlanılmamış olup deney hayvanlarının yüzde %100'ünü içermektedir. Pozitif bulguya tüm grupta rastlanılmamıştır.

4.5. Patolojik Verilerin Gruplar Arasında Bulguların Derecelerine Göre, Bulgu Veren Deney Hayvanlarının Yüzdelik Dilimleri ve Sayılarına Göre Kıyaslanması

1. Karaciğer Hepatosit Hasarı:

1.1. Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmamıştır.

1.2. Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde parasetamol grubunda 6 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmamış olup bu grubun %75'ini oluşturmaktadır. 2 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda hafif derecede karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Şiddetli ve orta derecede karaciğer hepatosit hasarına grupta rastlanılmamıştır.

1.3. Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmamıştır.

1.4. NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda 7 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmamış olup bu grubun %87.5'ini oluşturmaktadır. 1 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda hafif derecede karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Şiddetli ve orta derecede karaciğer hepatosit hasarına grupta rastlanılmamıştır.

1.5. Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda 6 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmamış olup bu grubun %75'ini oluşturmaktadır. 2 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda orta derecede karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Şiddetli ve hafif derecede karaciğer hepatosit hasarına grupta rastlanılmamıştır.

1.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda 5 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmamış olup bu grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. 1 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda hafif derecede karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. 1 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda orta derecede karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. 1 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda Şiddetli derecede karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır.

1.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda 7 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmamış olup bu grubun %87,5'ini oluşturmaktadır. 1 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda hafif derecede karaciğer hepatosit hasarına rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Şiddetli ve orta derecede karaciğer hepatosit hasarına grupta rastlanılmamıştır.

Karaciğer Hepatosit Hasarına hafif derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 5 adet olup 2 adet deney hayvanı parasetamol grubunda, 1 adet deney hayvanı NAC grubunda, 1 adet deney hayvanı parasetamol+NAC grubunda, 1 adet deney hayvanı parasetamol+NAC +amifostin grubundadır.

Karaciğer Hepatosit Hasarına hafif derecede rastlanılan deney hayvanlarının %40'ı parasetamol grubunda, %20'si NAC grubunda, %20'si parasetamol+NAC grubunda, %20'si parasetamol+NAC +amifostin grubundadır.

Karaciğer Hepatosit Hasarına orta derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 3 adet olup 2 adet deney hayvanı parasetamol+amifostin grubunda, 1 adet deney hayvanı NAC grubundadır.

Karaciğer Hepatosit Hasarına orta derecede rastlanılan deney hayvanlarının %66,7'si parasetamol+amifostin grubunda, %33,3'ü parasetamol+NAC grubundadır.

Karaciğer Hepatosit Hasarına şiddetli derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 1 adet olup, parasetamol+NAC grubundaki deney hayvanında rastlanılmıştır.

Karaciğer Hepatosit Hasarına şiddetli derecede rastlanılan deney hayvanların %100'ü parasetamol+NAC grubundadır.

Karaciğer Hepatosit Hasarının kontrol grubundan sonra en düşük yüzdeli olarak görüldüğü grup parasetamol+NAC +amifostin grubudur.

2. Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu):

2.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamıştır.

2.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde parasetamol grubunda Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamıştır.

2.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamıştır.

2.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamıştır.

2.5 Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda 6 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamış olup bu grubun %75'ini oluşturmaktadır. 2 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda orta derecede Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Şiddetli ve hafif derecede Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na grupta rastlanılmamıştır.

2.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda 5 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamış olup bu grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. 1 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda hafif derecede Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. 3 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda orta derecede Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na

rastlanılmış olup grubun %37,5'ini oluşturmaktadır. Grupta Şiddetli derecede Karaciğer Regenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamıştır.

2.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda Karaciğer Regenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamıştır.8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Regenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na rastlanılmamıştır.

Karaciğer Regenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na hafif derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 5 adet olup 2 adet deney hayvanı parasetamol grubunda ,3 adet deney hayvanı parasetamol+NAC grubunda grubundadır.

Karaciğer Regenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na hafif derecede rastlanılan deney hayvanlarının %40'ı parasetamol grubunda, %60'ı parasetamol+NAC grubundadır.

Karaciğer Regenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na orta ve şiddetli derecede rastlanılan deney hayvanı olmamıştır.

Karaciğer Regenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na kontrol grubu, parasetamol grubu, amifostin grubu,NAC grubu ve parasetamol+NAC+amifostin grubunda rastlanılmamıştır.

Parasetamol+ amifostin ve parasetamol+ NAC grubunda Karaciğer Regenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu) tespit edilmiş olup en yüksek yüzdeli olarak görülen grup parasetamol+ NAC grubu olmuştur.

3. Karaciğerde Spotty Nekroz:

3.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmamıştır.

3.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde parasetamol grubunda 6 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmamış olup bu grubun %75'ini oluşturmaktadır. 2 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda hafif derecede Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Şiddetli ve orta derecede Karaciğerde Spotty Nekroza grupta rastlanılmamıştır.

3.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmamıştır.

3.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda 7 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmamış olup bu grubun %87.5'ini oluşturmaktadır. 1 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda hafif derecede Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Şiddetli ve orta derecede Karaciğerde Spotty Nekroza grupta rastlanılmamıştır.

3.5 Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda 6 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmamış olup bu grubun %75'ini oluşturmaktadır. 2 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda orta derecede Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Şiddetli ve hafif derecede Karaciğerde Spotty Nekroza grupta rastlanılmamıştır.

3.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda 5 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmamış olup bu grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. 2 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda hafif derecede Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. 1 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda orta derecede Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Grupta Şiddetli derecede Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmamıştır.

3.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda 6 deney hayvanına ait karaciğer dokusunda Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmamış olup bu grubun %75'ini oluşturmaktadır. 2 Deney hayvanına ait karaciğer dokusunda hafif derecede Karaciğerde Spotty Nekroza rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Şiddetli ve orta derecede Karaciğerde Spotty Nekroza grupta rastlanılmamıştır.

Karaciğerde Spotty Nekroza hafif derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 7 adet olup 2 adet deney hayvanı parasetamol grubunda, 1 adet deney hayvanı NAC grubunda, 2 adet deney hayvanı parasetamol+NAC grubunda, 2 adet deney hayvanı parasetamol+NAC +amifostin grubundadır.

Karaciğerde Spotty Nekroza hafif derecede rastlanılan deney hayvanlarının %28,6'sı parasetamol grubunda, %14,3'ü NAC grubunda, %28,6'sı parasetamol+NAC grubunda, %28,6'sı parasetamol+NAC +amifostin grubundadır.

Karaciğerde Spotty Nekroza orta derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 3 adet olup 2 adet deney hayvanı parasetamol+amifostin grubunda, 1 adet deneye hayvanı NAC grubundadır.

Karaciğerde Spotty Nekroza orta derecede rastlanılan deney hayvanlarının %66,7'si parasetamol+amifostin grubunda, %33,3'ü parasetamol+NAC grubundadır.

Karaciğerde Spotty Nekroza şiddetli derecede rastlanılan Deney grubu olmamıştır.

Karaciğerde Spotty Nekrozun kontrol ve NAC grubundan sonra en düşük yüzdeli olarak görüldüğü grup parasetamol+NAC +amifostin grubudur.

4. Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan):

4.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır.

4.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır.

4.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır.

4.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır.

4.5 Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır.

4.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır.

4.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin+NAC grubunda Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne rastlanılmamıştır.

Karaciğer Fibrozisi (masontricheron boyası ile boyanan)'ne hiçbir deney grubunda rastlanılmamıştır.

5. Karaciğerde demir birikimi :

5.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Karaciğerde demir birikimi ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğerde demir birikimi ne rastlanılmamıştır.

5.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Karaciğerde demir birikimi ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğerde demir birikimi ne rastlanılmamıştır.

5.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Karaciğerde demir birikimi ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğerde demir birikimi ne rastlanılmamıştır.

5.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Karaciğerde demir birikimi ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğerde demir birikimi'ne rastlanılmamıştır.

5.5 Parasetamol + Amifostin grubu Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda Karaciğerde demir birikimi'ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer doksunun %100'ünde Karaciğerde demir birikimi'ne rastlanılmamıştır.

5.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda Karaciğerde demir birikimi'ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer doksunun %100'ünde Karaciğerde demir birikimi'ne rastlanılmamıştır.

5.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda Karaciğerde demir birikimi'ne rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer doksunun %100'ünde Karaciğerde demir birikimi'ne rastlanılmamıştır. Karaciğerde demir birikimi'ne hiçbir deney grubunda rastlanılmamıştır.

6. Karaciğerde yağlanma:

6.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer doksunun %100'ünde Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır.

6.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer doksunun % Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır.

6.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer doksunun % Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır.

6.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer doksunun %100'ünde Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır.

6.5 Parasetamol + Amifostin grubu Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer doksunun %100'ünde Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır.

6.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun %100'ünde Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır.

6.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait karaciğer dokusunun % Karaciğerde yağlanmaya rastlanılmamıştır.

Sonuç: Karaciğerde yağlanmaya hiçbir deney grubunda rastlanılmamıştır.

7. Böbreklerde Glomeruloskleroz :

7.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır.

7.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır.

7.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır.

7.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır.

7.5 Parasetamol + Amifostin grubu Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır.

7.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır.

7.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda grubunda Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır. 8

deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde Glomeruloskleroz'a rastlanılmamıştır.

Böbreklerde Glomeruloskleroz'a hiçbir deney grubunda rastlanılmamıştır.

8. Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz:

8.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır.

8.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır.

8.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır.

8.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır.

8.5 Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır.

8.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır.

8.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda grubunda Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmamıştır.

Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a hiçbir deney grubunda rastlanılmamıştır.

9. Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme:

9.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye rastlanılmamıştır.

9.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye 1 deney hayvanında rastlanılmamış olup bu grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. 5 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. 2 deney hayvanında orta derecede Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli düzeyde Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye rastlanılmamıştır.

9.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye 7 deney hayvanında rastlanılmamış olup bu grubun %87,5'ini oluşturmaktadır. 1 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli ve orta düzeyde Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye rastlanılmamıştır.

9.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye 7 deney hayvanında rastlanılmamış olup bu grubun %87,5'ini oluşturmaktadır. 1 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Glomerullerinde Fokal Nekroz'a rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli ve orta düzeyde Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye rastlanılmamıştır.

9.5 Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye rastlanılmamıştır.

9.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye rastlanılmamıştır.

9.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda grubunda Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye rastlanılmamıştır.8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye rastlanılmamıştır.

Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye hafif derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 7 adet olup 5 adet deney hayvanı parasetamol grubunda, 1 adet deney hayvanı NAC grubunda,1 adet deney hayvanı amifostin grubundadır.

Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye hafif derecede rastlanılan deney hayvanlarının %71,4'ü parasetamol grubunda, %14,3'ü NAC grubunda, %14,3'ü amifostin grubundadır.

Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye orta derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 2 adet olup 2 adet deney hayvanı parasetamol grubundadır.

Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye orta derecede rastlanılan deney hayvanlarının %100'ü parasetamol grubundadır. .

Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'ye şiddetli derecede rastlanılan Deney grubu olmamıştır.

Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'nin en yüksek yüzdeli olarak görüldüğü grup parasetamol grubudur. Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'nin görülmediği gruplar kontrol grubu, parasetamol+ NAC grubu, parasetamol+ amifostin grubu, parasetamol+NAC+ amifostin gruplarıdır.

10. Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon:

10.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a 1 deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. 7 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmış olup grubun %87,5'ini oluşturmaktadır.

10.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a grubun tamamında rastlanılmıştır. 3 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmış olup grubun %37,5'ini

oluşturmaktadır. 5 deney hayvanında orta derecede Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli düzeyde Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmamıştır.

10.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a 1 deney hayvanında rastlanılmamış olup bu grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. 7 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmış olup grubun %87,5'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli ve orta düzeyde Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmamıştır.

10.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a 7 deney hayvanında rastlanılmamış olup bu grubun %87,5'ini oluşturmaktadır. 1 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli ve orta düzeyde Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmamıştır.

10.5 Parasetamol + Amifostin grubu :Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a 4 deney hayvanında rastlanılmamıştır olup grubun %50 sini oluşturmaktadır. 3 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmış olup grubun %37,5'ini oluşturmaktadır. 1 deney hayvanında orta derecede Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli düzeyde Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmamıştır.

10.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a 3 deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %37,5'ini oluşturmaktadır. 5 deney hayvanına ait böbrek dokusunda hafif derecede Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli ve orta düzeyde Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmamıştır.

10.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a 6 deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %75'ini oluşturmaktadır. 2 deney hayvanına ait böbrek dokusunda hafif derecede Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmış olup

rubun %25'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli ve orta düzeyde Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a rastlanılmamıştır.

Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a hafif derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 28 adet olup 7 adet deney hayvanı kontrol grubunda, 3 adet deney hayvanı parasetamol grubunda, 7 adet deney hayvanı amifostin grubunda, 1 adet deney hayvanı NAC grubunda, 3 adet deney hayvanı parasetamol+ amifostin, 5 adet deney hayvanı parasetamol+NAC, 2 adet deney hayvanı parasetamol+ amifostin+ NAC grubundadır.

Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a hafif derecede rastlanılan deney hayvanlarının %25'i kontrol grubunda, %10,7'si parasetamol grubunda, %25'i amifostin grubunda, %3,6'sı NAC grubunda, %10,7'si parasetamol+ amifostin grubunda, %17,9'u parasetamol+ NAC grubunda, %7,1'i parasetamol+NAC+ amifostin grubundadır.

Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a orta derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 6 adet olup 5 adet deney hayvanı parasetamol grubunda, 1 adet deney hayvanı parasetamol+ amifostin grubundadır.

Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a orta derecede rastlanılan deney hayvanlarının %83,3'ü parasetamol grubunda, %16,7'si parasetamol+ amifostin grubundadır.

Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'a şiddetli derecede rastlanılan Deney grubu olmamıştır.

Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'un en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup parasetamol grubudur. Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'un en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar sırasıyla, NAC grubu ve parasetamol+NAC+ amifostin gruplarıdır.

11. Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz:

11.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a 4 deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %50'sini oluşturmaktadır. 4 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a

rastlanılmış olup grubun %50'sini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a rastlanılmamıştır.

11.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a 2 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. 5 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a rastlanılmış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. 1 deney hayvanında orta derecede Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli düzeyde Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a rastlanılmamıştır.

11.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunun tamamında yani %100'ünde Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'una rastlanılmamıştır.

11.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda grubun tamamında yani %100'ünde Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'una rastlanılmamıştır.

11.5 Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubun tamamında yani %100'ünde Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'una rastlanılmamıştır.

11.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda grubun tamamında yani %100'ünde Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'una rastlanılmamıştır.

11.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Grubun tamamında yani %100'ünde Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'una rastlanılmamıştır.

Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a hafif derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 9 adet olup 4 adet deney hayvanı kontrol grubundadır.

Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a hafif derecede rastlanılan deney hayvanlarının %44,4'ü kontrol grubunda, %55,6'sı grubundadır.

Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a orta derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 1 adet oda parasetamol grubundadır.

Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a orta derecede rastlanılan deney hayvanlarının %100'ü parasetamol grubundadır.

Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz'a şiddetli derecede rastlanılan Deney grubu olmamıştır.

Böbrek Tübül Epitelinde Nekrozunun en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup parasetamol grubudur. Böbrek Tübül Epitelinde Nekrozunun en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar kontrol grubu, amifostin grubu, NAC grubu ve parasetamol+NAC grubu,+ parasetamol+NAC +amifostin gruplarıdır.

12. Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon:

12.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Böbrek Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a 7 deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %87,5'ini oluşturmaktadır. 1 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmamıştır.

12.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a 2 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. 6 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmış olup grubun %75'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmamıştır.

12.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a 4 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %50'sini oluşturmaktadır. 4 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmış olup grubun %50'sini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmamıştır.

12.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a 2 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. 6 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmış olup grubun %75'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmamıştır.

12.5 Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda 8 adet deney hayvanının tamamında yani %100'ünde hafif derecede Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'u tespit edilmiştir.

12.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a 6 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %75'ini oluşturmaktadır. 2 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmamıştır.

12.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a 6 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %75'ini oluşturmaktadır. 2 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmamıştır.

Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a hafif derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 29 adet olup 1 adet deney hayvanı kontrol grubunda ,6 adet parasetamol grubunda, 4 adet amifostin grubunda,6 adet NAC grubunda,8 adet parasetamol+ amifostindir grubunda, 2 adet parasetamol+NAC grubunda, 2 adet parasetamol+NAC+amifostin grubundadır.

Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a hafif derecede rastlanılan deney hayvanlarının %3,4'ü kontrol grubunda, %20,7'si parasetamol grubunda,%13,8'i amifostin grubunda, %20,7'si NAC grubunda, %27,6'sı parasetamol+ amifostindir grubunda, %6,9'u parasetamol+NAC grubunda, %6,9'u parasetamol+NAC+amifostin grubundadır.

Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a orta ve şiddetli derecede rastlanılan deney grubu olmamıştır.

Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'unun en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup parasetamol + amifostin grubudur. Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'unu en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar kontrol grubundan sonra, parasetamol+NAC grubu ve parasetamol+NAC +amifostin gruplarıdır.

13. Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon:

13.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a 8 deney hayvanında da rastlanılmamış olup grubun %100'ünü oluşturmaktadır.

13.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a 5 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. 3 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a rastlanılmış olup grubun %37,5'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a rastlanılmamıştır.

13.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a 3 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %37,5'ini oluşturmaktadır. 5 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a rastlanılmış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a rastlanılmamıştır.

13.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a 5 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. 3 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a rastlanılmış olup grubun %37,5'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a rastlanılmamıştır.

13.5 Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a 3 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %37,5'ini oluşturmaktadır. 5 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a rastlanılmış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a rastlanılmamıştır.

13.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a 7 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %87,5'ini oluşturmaktadır. 1 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmamıştır.

13.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a 7 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %87,5'ini oluşturmaktadır. 1 deney hayvanında hafif derecede Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'a rastlanılmamıştır.

Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a hafif derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 18 adet olup 3 adet parasetamol grubunda, 5 adet amifostin grubunda, 3 adet NAC grubunda, 5 adet parasetamol+ amifostindir grubunda, 1 adet parasetamol+NAC grubunda, 1 adet parasetamol+NAC+amifostin grubundadır.

Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a hafif derecede rastlanılan deney hayvanlarının %16,7'si parasetamol grubunda, %27,8'i amifostin grubunda, %16,7'si NAC grubunda, %27,8'si parasetamol+ amifostindir grubunda, %5,6'sı parasetamol+NAC grubunda, %5,6'sı parasetamol+NAC+amifostin grubundadır.

Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'a orta ve şiddetli derecede rastlanılan deney grubu olmamıştır.

Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'un en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup parasetamol + amifostin grubudur. Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'un en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar kontrol grubundan sonra, parasetamol+NAC grubu ve parasetamol+NAC +amifostin gruplarıdır.

14. Böbreklerde Konjesyon:

14.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Böbreklerde Konjesyon'a 4 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %50'sini oluşturmaktadır. 4 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmış olup grubun %50'sini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmamıştır.

14.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Böbreklerde Konjesyon'a 2 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. 4 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmış olup grubun %50'sini oluşturmaktadır. Grupta 2 deney hayvanında orta derecede Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli düzeyde Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmamıştır.

14.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Böbreklerde Konjesyon'a 2 adet deney hayvanında hafif derecede rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. 6 deney hayvanında orta derecede Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmış

olup grubun %75'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli düzeyde Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmamıştır.

14.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda 8 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmış olup grubun %100'ünü oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmamıştır. 14.5 Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda 8 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmış olup grubun %100'ünü oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmamıştır.

14.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda 1 deney hayvanında Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmamış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Grupta 5 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. Grupta orta derecede Böbreklerde Konjesyon'a 2 deney hayvanında rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli düzeyde Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmamıştır.

14.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda Böbreklerde Konjesyon'a 2 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. 6 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmış olup grubun %75'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde Konjesyon'a rastlanılmamıştır.

Böbreklerde Konjesyon'a hafif derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 37 adet olup, 4 adet kontrol grubunda, 4 adet parasetamol grubunda, 2 adet amifostin grubunda, 8 adet NAC grubunda, 8 adet parasetamol+amifostindir grubunda, 5 adet parasetamol+NAC grubunda, 6 adet parasetamol+NAC+amifostin grubundadır.

Böbreklerde Konjesyon'a hafif derecede rastlanılan deney hayvanlarının %10,8'i kontrol grubunda, %10,8'i parasetamol grubunda, %5,4'ü amifostin grubunda, %21,6'sı NAC grubunda, %21,6'sı parasetamol+ amifostindir grubunda, 13,5 %'i parasetamol+NAC grubunda, %16,2'si parasetamol+NAC+amifostin grubundadır.

Böbreklerde Konjesyon'a orta derecede rastlanılan deney hayvanlarının sayısı tüm grupta 10 adet olup, 2 adet parasetamol grubunda, 6 adet amifostin grubunda, 2 adet parasetamol+ NAC grubundadır.

Böbreklerde Konjesyon'a hafif derecede rastlanılan deney hayvanlarının %20'si parasetamol grubunda, %60'ı amifostin grubunda, %20'si parasetamol+ NAC grubundadır.

Böbreklerde Konjesyon'a şiddetli derecede rastlanılan deney grubu olmamıştır.

Böbreklerde Konjesyon'un en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup amifostin grubudur. Böbreklerde Konjesyon' un en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar kontrol grubundan sonra parasetamol+NAC +amifostin grubu olmuştur.

15. Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma:

15.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya 5 deney hayvanında da rastlanılmamış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. 3 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmış olup grubun %37,5'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmamıştır.

15.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya 1 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. 7 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmış olup grubun %87,5'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmamıştır.

15.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya 2 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. 5 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. 1 deney hayvanında orta derecede Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmış olup grubun %12,5'ini oluşturmaktadır. Grupta şiddetli düzeyde Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmamıştır.

Tablo III. Bütün Grupların Patolojik Bulguların Derecelerine Göre Görülme Yüzdeleri ve görülme sayılarına göre kıyaslanması

		grubadı						
		kontrol	parasetamol	amifostin	nac	parasetamol+amifostin	parasetamol+nac	parasetamol+nac+amifostin
		n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)
Karaciğer Hepatosit Hasarı	negatif	8(17%)(100%)	6(12,8%)(75%)	8(17%)(100%)	7(14,9%)(87,5%)	6(12,8%)(75%)	5(10,6%)(62,5%)	7(14,9%)(87,5%)
	hafif(+)	0(0%)(0%)	2(40%)(25%)	0(0%)(0%)	1(20%)(12,5%)	0(0%)(0%)	1(20%)(12,5%)	1(20%)(12,5%)
	orta(++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	2(66,7%)(25%)	1(33,3%)(12,5%)	0(0%)(0%)
	şiddetli(+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	1(100%)(12,5%)	0(0%)(0%)
Karaciğerde Rejenerasyon Retiküler Ağ Durumu	negatif	8(15,7%)(100%)	8(15,7%)(100%)	8(15,7%)(100%)	8(15,7%)(100%)	6(11,8%)(75%)	5(9,8%)(62,5%)	8(15,7%)(100%)
	hafif(+)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	2(40%)(25%)	3(60%)(37,5%)	0(0%)(0%)
	orta(++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli(+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Karaciğer Spotty Nekroz	negatif	8(17,4%)(100%)	6(13%)(75%)	8(17,4%)(100%)	7(15,2%)(87,5%)	6(13%)(75%)	5(10,9%)(62,5%)	6(13%)(75%)
	hafif(+)	0(0%)(0%)	2(28,6%)(25%)	0(0%)(0%)	1(14,3%)(12,5%)	0(0%)(0%)	2(28,6%)(25%)	2(28,6%)(25%)
	orta(++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	2(66,7%)(25%)	1(33,3%)(12,5%)	0(0%)(0%)
	şiddetli(+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Karaciğer Fibrozisi(massontricheron boyası ile)	negatif	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)
	hafif(+)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	orta(++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli(+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Karaciğerde Demir Birikimi	negatif	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)
	hafif(+)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	orta(++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli(+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Karaciğerde Yağlanma	negatif	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)
	hafif(+)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	orta(++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli(+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)

Tablo III. Bütün Grupların Patolojik Bulguların Derecelerine Göre Görülme Yüzdeleri ve görülme sayılarına göre kıyaslanması (Devamı)

Böbreklerde Glomeruloskleroz	negatif	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)
	hafif(+)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	orta (++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Böbreklerde GlomeruldeFokal Nekroz	negatif	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)
	hafif(+)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	orta (++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Böbrek Bowman Kapsül Aralığında Genişleme	negatif	8(17%)(100%)	1(2,1%)(12,5%)	7(14,9%)(87,5%)	7(14,9%)(87,5%)	8(17%)(100%)	8(17%)(100%)	8(17%)(100%)
	hafif(+)	0(0%)(0%)	5(71,4%)(62,5%)	1(14,3%)(12,5%)	1(14,3%)(12,5%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	orta (++)	0(0%)(0%)	2(100%)(25%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon	negatif	1(4,5%)(12,5%)	0(0%)(0%)	1(4,5%)(12,5%)	7(31,8%)(87,5%)	4(18,2%)(50%)	3(13,6%)(37,5%)	6(27,3%)(75%)
	hafif(+)	7(25%)(87,5%)	3(10,7%)(37,5%)	7(25%)(87,5%)	1(3,6%)(12,5%)	3(10,7%)(37,5%)	5(17,9%)(62,5%)	2(7,1%)(25%)
	orta (++)	0(0%)(0%)	5(83,3%)(62,5%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	1(16,7%)(12,5%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz	negatif	4(8,7%)(50%)	2(4,3%)(25%)	8(17,4%)(100%)	8(17,4%)(100%)	8(17,4%)(100%)	8(17,4%)(100%)	8(17,4%)(100%)
	hafif(+)	4(44,4%)(50%)	5(55,6%)(62,5%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	orta (++)	0(0%)(0%)	1(100%)(12,5%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon	negatif	7(25,9%)(87,5%)	2(7,4%)(25%)	4(14,8%)(50%)	2(7,4%)(25%)	0(0%)(0%)	6(22,2%)(75%)	6(22,2%)(75%)
	hafif(+)	1(3,4%)(12,5%)	6(20,7%)(75%)	4(13,8%)(50%)	6(20,7%)(75%)	8(27,6%)(100%)	2(6,9%)(25%)	2(6,9%)(25%)
	orta (++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli (+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)

Tablo III. Bütün Grupların Patolojik Bulguların Derecelerine Göre Görülme Yüzdeleri ve görülme sayılarına göre kıyaslanması (Devamı)

Böbreklerde İnterisyel İnflamasyon	negatif	8(21,1%)(100%)	5(13,2%)(62,5%)	3(7,9%)(37,5%)	5(13,2%)(62,5%)	3(7,9%)(37,5%)	7(18,4%)(87,5%)	7(18,4%)(87,5%)
	hafif(+)	0(0%)(0%)	3(16,7%)(37,5%)	5(27,8%)(62,5%)	3(16,7%)(37,5%)	5(27,8%)(62,5%)	1(5,6%)(12,5%)	1(5,6%)(12,5%)
	orta(++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli(+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Böbreklerde Konjesyon	negatif	4(44,4%)(50%)	2(22,2%)(25%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	1(11,1%)(12,5%)	2(22,2%)(25%)
	hafif(+)	4(10,8%)(50%)	4(10,8%)(50%)	2(5,4%)(25%)	8(21,6%)(100%)	8(21,6%)(100%)	5(13,5%)(62,5%)	6(16,2%)(75%)
	orta(++)	0(0%)(0%)	2(20%)(25%)	6(60%)(75%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	2(20%)(25%)	0(0%)(0%)
	şiddetli(+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Böbrek Damar Duvarında Kalınlaşma	negatif	5(15,2%)(62,5%)	1(3%)(12,5%)	2(6,1%)(25%)	8(24,2%)(100%)	3(9,1%)(37,5%)	6(18,2%)(75%)	8(24,2%)(100%)
	hafif(+)	3(13,6%)(37,5%)	7(31,8%)(87,5%)	5(22,7%)(62,5%)	0(0%)(0%)	5(22,7%)(62,5%)	2(9,1%)(25%)	0(0%)(0%)
	orta(++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	1(100%)(12,5%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli(+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
Böbreklerde İnterisyel Fibrozis	negatif	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)
	hafif(+)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	orta(++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)
	şiddetli(+++)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)

15.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya 8 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %100'ünü oluşturmaktadır. Grupta hafif, orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmamıştır.

15.5 Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya 3 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %37,5'ini oluşturmaktadır. 5 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmış olup grubun %62,5'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmamıştır.

15.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya 6 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %75'ini oluşturmaktadır. 2 deney hayvanında hafif derecede Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmış olup grubun %25'ini oluşturmaktadır. Grupta orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmamıştır.

15.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya 8 adet deney hayvanında rastlanılmamış olup grubun %100'ünü oluşturmaktadır. Grupta hafif, orta ve şiddetli düzeyde Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya rastlanılmamıştır.

Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya hafif derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 22 adet olup 3 adet kontrol grubunda, 7 adet parasetamol grubunda, 5 adet amifostin grubunda, 5 adet parasetamol+ amifostindir grubunda, 2 adet parasetamol+NAC grubundadır.

Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya hafif derecede rastlanılan deney hayvanlarının %16,7'si parasetamol grubunda, %27,8'i amifostin grubunda, %16,7'si NAC grubunda, %27,8'si parasetamol+ amifostindir grubunda, %5,6'sı parasetamol+NAC grubunda, %5,6'sı parasetamol+NAC+amifostin grubundadır.

Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya orta derecede rastlanılan deney hayvanların sayısı tüm grupta 1 adet olup, amifostin grubundadır.

Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya orta derecede rastlanılan deney hayvanların %100'ü amifostin grubundadır.

Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'ya şiddetli derecede rastlanılan deney grubu olmamıştır.

Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'nın en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup parasetamol ve amifostin gruplarıdır. Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'un en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar NAC grubu ve parasetamol+NAC +amifostin gruplarıdır.

16. Böbreklerde İntertisyel Fibrozis :

16.1 Kontrol grubu: Yapılan incelemelerde kontrol grubunda Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır.

16.2 Parasetamol grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol grubunda Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır.

16.3 Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Amifostin grubunda Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır.

16.4 NAC grubu: Yapılan incelemelerde NAC grubunda Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun % Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır.

16.5 Parasetamol + Amifostin grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin grubunda Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır.

16.6 Parasetamol + NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + NAC grubunda Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır.

16.7 Parasetamol + Amifostin +NAC grubu: Yapılan incelemelerde Parasetamol + Amifostin +NAC grubunda Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır. 8 deney hayvanına ait böbrek dokusunun %100'ünde Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e rastlanılmamıştır.

Böbreklerde İntertisyel Fibrozis'e hiçbir deney grubunda rastlanılmamıştır.

4.6. Patolojik Verilerin Gruplar Arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) Yöntemine Göre Pozitif - Negatif Bulgu Verme Durumlarının İstatistiksel Olarak İncelenmesi

1. Karaciğer Hepatosit Hasarı

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur.(p=0,466)

2. Karaciğerde Rejenerasyon Retiküler Ağ Durumu

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (p=0,025)

3. Karaciğer Spotty Nekroz

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. (p=0,463)

4. Karaciğer Fibrozisi (massontricheron boyası ile)

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Tüm gruplarda pozitif bulguya rastlanılmamıştır.

5. Karaciğerde Demir Birikimi

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Tüm gruplarda pozitif bulguya rastlanılmamıştır.

6. Karaciğerde Yağlanma

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Tüm gruplarda pozitif bulguya rastlanılmamıştır.

7. Böbreklerde Glomeruloskleroz

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Tüm gruplarda pozitif bulguya rastlanılmamıştır.

8. Böbreklerde GlomeruldeFokal Nekroz

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Tüm gruplarda pozitif bulguya rastlanılmamıştır.

9. Böbrek Bowman Kapsül Aralığında Genişleme

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$)

10. Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$)

11. Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$)

12. Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p = 0,001$)

13. Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p = 0,036$)

14. Böbreklerde Konjesyon

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. ($p = 0,056$)

15. Böbrek Damar Duvarında Kalınlaşma

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$)

16. Böbreklerde İntertisyel Fibrozis

Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Tüm gruplarda pozitif bulguya rastlanılmamıştır.

Tablo IV. Bütün grupların patolojik bulgu pozitif-negatif incelenmesinde görülme yüzdeleri ve istatistiksel verilerinin birbiriyle kıyaslanması

		grubadı							P Değeri
		kontrol	parasetamol	amifostin	nac	parasetamol+amifostin	parasetamol+nac	parasetamol+nac+amifostin	
		n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)	n(Satır %)(Sütun %)	
Karaciğer Hepatosit Hasarı	Negatif	8(17%)(100%)	6(12,8%)(75%)	8(17%)(100%)	7(14,9%)(87,5%)	6(12,8%)(75%)	5(10,6%)(62,5%)	7(14,9%)(87,5%)	0,466
	Pozitif	0(0%)(0%)	2(22,2%)(25%)	0(0%)(0%)	1(11,1%)(12,5%)	2(22,2%)(25%)	3(33,3%)(37,5%)	1(11,1%)(12,5%)	
Karaciğerde Rejenerasyon Retiküler Ağ Durumu	Negatif	8(15,7%)(100%)	8(15,7%)(100%)	8(15,7%)(100%)	8(15,7%)(100%)	6(11,8%)(75%)	5(9,8%)(62,5%)	8(15,7%)(100%)	0,025
	Pozitif	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	2(40%)(25%)	3(60%)(37,5%)	0(0%)(0%)	
Karaciğer Spotty Nekroz	Negatif	8(17,4%)(100%)	6(13%)(75%)	8(17,4%)(100%)	7(15,2%)(87,5%)	6(13%)(75%)	5(10,9%)(62,5%)	6(13%)(75%)	0,463
	Pozitif	0(0%)(0%)	2(20%)(25%)	0(0%)(0%)	1(10%)(12,5%)	2(20%)(25%)	3(30%)(37,5%)	2(20%)(25%)	
Karaciğer Fibrozisi(massontricheron boyası ile)	Negatif	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	-
	Pozitif	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	
Karaciğerde Demir Birikimi	Negatif	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	-
	Pozitif	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	
Karaciğerde Yağlanma	Negatif	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	-
	Pozitif	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	
Böbreklerde Glomeruloskleroz	Negatif	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	-
	Pozitif	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	
Böbreklerde GlomeruldeFokal Nekroz	Negatif	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	-
	Pozitif	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	
Böbrek Bowman Kapsül Aralığında Genişleme	Negatif	8(17%)(100%)	1(2,1%)(12,5%)	7(14,9%)(87,5%)	7(14,9%)(87,5%)	8(17%)(100%)	8(17%)(100%)	8(17%)(100%)	<0,00
	Pozitif	0(0%)(0%)	7(77,8%)(87,5%)	1(11,1%)(12,5%)	1(11,1%)(12,5%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	
Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon	Negatif	1(4,5%)(12,5%)	0(0%)(0%)	1(4,5%)(12,5%)	7(31,8%)(87,5%)	4(18,2%)(50%)	3(13,6%)(37,5%)	6(27,3%)(75%)	<0,00
	Pozitif	7(20,6%)(87,5%)	8(23,5%)(100%)	7(20,6%)(87,5%)	1(2,9%)(12,5%)	4(11,8%)(50%)	5(14,7%)(62,5%)	2(5,9%)(25%)	
Böbrek Tübül Epitelinde Nekroz	Negatif	4(8,7%)(50%)	2(4,3%)(25%)	8(17,4%)(100%)	8(17,4%)(100%)	8(17,4%)(100%)	8(17,4%)(100%)	8(17,4%)(100%)	<0,00
	Pozitif	4(40%)(50%)	6(60%)(75%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	
Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon	Negatif	7(25,9%)(87,5%)	2(7,4%)(25%)	4(14,8%)(50%)	2(7,4%)(25%)	0(0%)(0%)	6(22,2%)(75%)	6(22,2%)(75%)	0,001

Tablo IV. Bütün grupların patolojik bulgu pozitif-negatif incelenmesinde görülme yüzdeleri ve istatistiksel verilerinin birbiriyle kıyaslanması (devamı)

		Pozitif	1(3,4%)(12,5%)	6(20,7%)(75%)	4(13,8%)(50%)	6(20,7%)(75%)	8(27,6%)(100%)	2(6,9%)(25%)	2(6,9%)(25%)	
Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon	Negatif	8(21,1%)(100%)		5(13,2%)(62,5%)	3(7,9%)(37,5%)	5(13,2%)(62,5%)	3(7,9%)(37,5%)	7(18,4%)(87,5%)	7(18,4%)(87,5%)	0,036
	Pozitif	0(0%)(0%)		3(16,7%)(37,5%)	5(27,8%)(62,5%)	3(16,7%)(37,5%)	5(27,8%)(62,5%)	1(5,6%)(12,5%)	1(5,6%)(12,5%)	
Böbreklerde Konjesyon	Negatif	4(44,4%)(50%)		2(22,2%)(25%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	1(11,1%)(12,5%)	2(22,2%)(25%)	0,056
	Pozitif	4(8,5%)(50%)		6(12,8%)(75%)	8(17%)(100%)	8(17%)(100%)	8(17%)(100%)	7(14,9%)(87,5%)	6(12,8%)(75%)	
Böbrek Damar Duvarında Kalınlaşma	Negatif	5(15,2%)(62,5%)		1(3%)(12,5%)	2(6,1%)(25%)	8(24,2%)(100%)	3(9,1%)(37,5%)	6(18,2%)(75%)	8(24,2%)(100%)	<0,00
	Pozitif	3(13%)(37,5%)		7(30,4%)(87,5%)	6(26,1%)(75%)	0(0%)(0%)	5(21,7%)(62,5%)	2(8,7%)(25%)	0(0%)(0%)	1
Böbreklerde İntertisyel Fibrozis	Negatif	8(14,3%)(100%)		8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	8(14,3%)(100%)	-
	Pozitif	0(0%)(0%)		0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	0(0%)(0%)	
Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo)										

4.7. Hematolojik Verilerin Ortalama $\pm$ Ss. (Standart Sapma) ve Medyan $\pm$ IQR (Inter Quartile Range) verilerle OneWay ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre Gruplar Arasında İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Hemoglobin Değerleri:

Alt gruplara ait hemoglobin ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol(A) grubu:** 14,7 $\pm$ 0,5 **Parasetamol(B) grubu:** 13,2 $\pm$ 1,3 **Amifostin(C) grubu:** 14,9 $\pm$ 0,6 **NAC (D) grubu:** 15,1 $\pm$ 0,9 **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** 15,4 $\pm$ 0,4 **Parasetamol+NAC (F) grubu:** 14,5 $\pm$ 1,3 **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** 14,8 $\pm$ 0,9

Hemoglobin ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,003 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda P(A-B)=0,003 P(A-E)=0,109 ,P(B-C)=0,001 P(B-D)<0,001 P(B-E)<0,001 P(B-F)=0,011 P(B-G)=0,001 P(E-F)=0,044 bulunmuş olup bu gruplardaki hemoglobin değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hematokrit Değerleri :

Alt gruplara ait hematokrit ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol(A) grubu:** 51,3 $\pm$ 1,8 **Parasetamol(B) grubu:** 45,9 $\pm$ 4,0 **Amifostin(C) grubu:** 50,4 $\pm$ 2,1 **NAC (D) grubu:** 50,1 $\pm$ 3,0 **Parasetamol+Amifostin(E) grubu:** 53,3 $\pm$ 1,6 **Parasetamol+NAC(F) grubu:** 50,0 $\pm$ 4,3 **Parasetamol+NAC+Amifostin(G) grubu:** 50,5 $\pm$ 3,1

Hematokrit ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,004 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda P(A-B)=0,001 P(B-C)=0,005 P(B-D)=0,009 P(B-E)<0,001 P(B-F)=0,010 P(B-G)=0,004 P(D-E)=0,040 P(E-F)=0,034 P(E-G)=0,074 bulunmuş olup bu gruplardaki hematokrit değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Beyaz Küre Değerleri :

Alt gruplara ait beyaz küre ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $3,7 \pm 1,7$ **Parasetamol (B) grubu:** $5,3 \pm 1,8$ **Amifostin (C) grubu:** $6,4 \pm 2,2$ **NAC (D) grubu:** $4,5 \pm 1,0$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $5,5 \pm 1,2$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $4,7 \pm 1,4$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $5,7 \pm 1,8$

Beyaz küre ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,044 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-B)=0,053$ $P(A-C)=0,002$ $P(A-E)=0,030$ $P(A-G)=0,018$ $P(C-D)=0,025$ $P(C-F)=0,048$ bulunmuş olup bu gruplardaki beyaz küre değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Nötrofil Değerleri :

Alt gruplara ait nötrofil ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $1,1 \pm 0,4$ **Parasetamol (B) grubu:** $2,3 \pm 0,7$ **Amifostin (C) grubu:** $1,6 \pm 0,6$ **NAC (D) grubu:** $0,9 \pm 0,4$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $3,0 \pm 1,0$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $1,8 \pm 0,5$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $2,8 \pm 1,4$

Nötrofil ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $<0,001$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-B)=0,031$ $P(A-E)=0,009$ $P(A-F)=0,045$ $P(B-D)=0,011$ $P(D-E)=0,004$ $P(D-F)=0,010$ bulunmuş olup bu gruplardaki nötrofil değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Lenfosit Değerleri:

Alt gruplara ait lenfosit medyan değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $2,1 \pm 1,1$ **Parasetamol (B) grubu:** $2,4 \pm 1,0$ **Amifostin (C) grubu:** $3,9 \pm 1,4$ **NAC (D) grubu:** $3,4 \pm 1,0$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $1,7 \pm 1,2$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $2,5 \pm 1,3$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $2,5 \pm 1,5$

Lenfosit medyan değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,002 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-C)=0,038$ $P(C-E)=0,019$ bulunmuş olup bu gruplardaki lenfosit değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

RDW Değerleri :

RDW ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,222 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

MCV Değerleri:

MCV ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,350 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Platelet Değerleri :

Platelet ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,629 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

MPV Değerleri:

Alt gruplara ait MPV ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $8,1\pm0,6$ **Parasetamol (B) grubu:** $8,2\pm0,3$ **Amifostin (C) grubu:** $7,4\pm0,3$ **NAC (D) grubu:** $7,5\pm0,3$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $7,9\pm0,3$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $7,7\pm0,2$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $7,8\pm0,5$

MPV ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,003 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-C)=0,001$ $P(A-D)=0,003$ $P(A-F)=0,032$ $P(B-C)=0,001$ $P(B-D)=0,002$ $P(B-F)=0,019$ $P(C-E)=0,032$ bulunmuş olup bu gruplardaki MPV değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

PDV Değerleri:

Alt gruplara ait PDV ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $15,1 \pm 0,2$ **Parasetamol (B) grubu:** $15,0 \pm 0,2$ **Amifostin (C) grubu:** $15,0 \pm 0,2$ **NAC (D) grubu:** $15,0 \pm 0,1$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $15,1 \pm 0,1$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $14,8 \pm 0,1$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $15,0 \pm 0,1$

PDV ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $0,027$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-F)=0,001$ $P(C-F)=0,017$ $P(D-F)=0,026$ $P(E-F)=0,004$ $P(F-G)=0,007$ bulunmuş olup bu gruplardaki PDV değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo V. Bütün grupların hematolojik ve biyokimyasal verilerinin istatistik olarak incelenmesi

	grubadı							P Değeri
	kontrol=A	parasetamol=B	amifostin=C	nac=D	parasetamol+amifostin=E	parasetamol+nac=F	parasetamol+nac+amifostin=G	
Hemoglobin(g/dl)*	14,7±0,5	13,2±1,3	14,9±0,6	15,1±0,9	15,4±0,4	14,5±1,3	14,8±0,9	0,003
	P(A-B)=0,003 P(A-C)=0,626 P(A-D)=0,345 P(A-E)=0,109 P(A-F)=0,665 P(A-G)=0,685 P(B-C)=0,001 P(B-D)<0,001 P(B-E)<0,001 P(B-F)=0,011 P(B-G)=0,001 P(C-D)=0,645 P(C-E)=0,258 P(C-F)=0,359 P(C-G)=0,935 P(D-E)=0,499 P(D-F)=0,171 P(D-G)=0,588 P(E-F)=0,044 P(E-G)=0,226 P(F-G)=0,403							
Hematokrit(%)*	51,3±1,8	45,9±4,0	50,4±2,1	50,1±3,0	53,3±1,6	50,0±4,3	50,5±3,1	0,004
	P(A-B)=0,001 P(A-C)=0,523 P(A-D)=0,412 P(A-E)=0,205 P(A-F)=0,376 P(A-G)=0,590 P(B-C)=0,005 P(B-D)=0,009 P(B-E)<0,001 P(B-F)=0,010 P(B-G)=0,004 P(C-D)=0,855 P(C-E)=0,060 P(C-F)=0,803 P(C-G)=0,921 P(D-E)=0,040 P(D-F)=0,947 P(D-G)=0,778 P(E-F)=0,034 P(E-G)=0,074 P(F-G)=0,778							
WBC(x1000/ u L)*	3,7±1,7	5,3±1,8	6,4±2,2	4,5±1,0	5,5±1,2	4,7±1,4	5,7±1,8	0,044
	P(A-B)=0,053 P(A-C)=0,002 P(A-D)=0,325 P(A-E)=0,030 P(A-F)=0,203 P(A-G)=0,018 P(B-C)=0,227 P(B-D)=0,314 P(B-E)=0,853 P(B-F)=0,467 P(B-G)=0,707 P(C-D)=0,025 P(C-E)=0,289 P(C-F)=0,048 P(C-G)=0,387 P(D-E)=0,219 P(D-F)=0,770 P(D-G)=0,155 P(E-F)=0,346 P(E-G)=0,843 P(F-G)=0,255							
Parçalı(x1000/ u L)*	1,1±0,4	2,3±0,7	1,6±0,6	0,9±0,4	3,0±1,0	1,8±0,5	2,8±1,4	<0,001
	P(A-B)=0,031 P(A-C)=0,498 P(A-D)=0,904 P(A-E)=0,009 P(A-F)=0,045 P(A-G)=0,089 P(B-C)=0,481 P(B-D)=0,011 P(B-E)=0,599 P(B-F)=0,766 P(B-G)=0,944 P(C-D)=0,184 P(C-E)=0,062 P(C-F)=0,979 P(C-G)=0,348 P(D-E)=0,004 P(D-F)=0,010 P(D-G)=0,051 P(E-F)=0,118 P(E-G)=1 P(F-G)=0,517							
Lenfosit(x1000/ u **)	2,1±1,1	2,4±1,0	3,9±1,4	3,4±1,0	1,7±1,2	2,5±1,3	2,5±1,5	0,002
	P(A-B)=1 P(A-C)=0,038 P(A-D)=0,359 P(A-E)=1 P(A-F)=1 P(A-G)=1 P(B-C)=0,883 P(B-D)=1 P(B-E)=1 P(B-F)=1 P(B-G)=1 P(C-D)=1 P(C-E)=0,019 P(C-F)=0,264 P(C-G)=0,201 P(D-E)=0,221 P(D-F)=1 P(D-G)=1 P(E-F)=1 P(E-G)=1 P(F-G)=1							
RDW(%)*	15,6±1,1	15,4±1,9	15,1±1,6	14,2±0,9	15,9±1,0	15,6±1,3	15,3±1,1	0,222
MCV(fL)*	61,8±2,3	62,1±2,5	60,4±2,3	60,8±2,0	62,0±1,5	60,0±2,4	60,7±2,0	0,350
Platelet (x1000000000/L)*	1.030,5±105,6	979,0±169,8	1.094,1±154,7	1.151,6±81,1	1.085,4±198,6	1.012,6±339,7	1.015,3±201,6	0,629
MPV(fL)*	8,1±0,6	8,2±0,3	7,4±0,3	7,5±0,3	7,9±0,3	7,7±0,2	7,8±0,5	0,003
	P(A-B)=0,769 P(A-C)=0,001 P(A-D)=0,003 P(A-E)=0,187 P(A-F)=0,032 P(A-G)=0,115 P(B-C)=0,001 P(B-D)=0,002 P(B-E)=0,119 P(B-F)=0,019 P(B-G)=0,071 P(C-D)=0,690 P(C-E)=0,032 P(C-F)=0,187 P(C-G)=0,058 P(D-E)=0,077 P(D-F)=0,353 P(D-G)=0,130 P(E-F)=0,388 P(E-G)=0,790 P(F-G)=0,550							
PDW*	15,1±0,2	15,0±0,2	15,0±0,2	15,0±0,1	15,1±0,1	14,8±0,1	15,0±0,1	0,027
	P(A-B)=0,057 P(A-C)=0,223 P(A-D)=0,4164 P(A-E)=0,484 P(A-F)=0,001 P(A-G)=0,382 P(B-C)=0,454 P(B-D)=0,562 P(B-E)=0,211 P(B-F)=0,109 P(B-G)=0,279 P(C-D)=0,861 P(C-E)=0,599 P(C-F)=0,017 P(C-G)=0,726 P(D-E)=0,484 P(D-F)=0,026 P(D-G)=0,599 P(E-F)=0,004 P(E-G)=0,861 P(F-G)=0,007							

Tablo V. Bütün grupların hematolojik ve biyokimyasal verilerinin istatistik olarak incelenmesi (Devamı)

AST(U/L)*	164,6±25,2	266,9±99,8	138,0±16,2	163,6±20,4	456,1±572,0	320,9±386,9	296,8±209,2	0,297
	P(A-B)=0,462 P(A-C)=0,848 P(A-D)=0,994 P(A-E)=0,040 P(A-F)=0,262 P(A-G)=0,342 P(B-C)=0,354 P(B-D)=0,457 P(B-E)=0,176 P(B-F)=0,697 P(B-G)=0,829 P(C-D)=0,853 P(C-E)=0,025 P(C-F)=0,191 P(C-G)=0,255 P(D-E)=0,039 P(D-F)=0,259 P(D-G)=0,339 P(E-F)=0,331 P(E-G)=0,253 P(F-G)=0,862							
ALT(U/L)**	35,5±8,5	75,5±51,5	27,0±7,5	29,0±4,5	130,0±338,5	73,0±124,5	73,5±92,5	<0,001
	P(A-B)=0,290 P(A-C)=1 P(A-D)=1 P(A-E)=0,179 P(A-F)=0,344 P(A-G)=0,987 P(B-C)=0,007 P(B-D)=0,007 P(B-E)=1 P(B-F)=1 P(B-G)=1 P(C-D)=1 P(C-E)=0,004 P(C-F)=0,009 P(C-G)=0,041 P(D-E)=0,004 P(D-F)=0,009 P(D-G)=0,040 P(E-F)=1 P(E-G)=1 P(F-G)=1							
ÜRE(mg/dl)*	50,1±6,6	41,1±6,6	49,8±8,3	41,3±5,1	45,5±6,2	48,1±7,3	40,6±5,7	0,010
	P(A-B)=0,009 P(A-C)=0,910 P(A-D)=0,010 P(A-E)=0,168 P(A-F)=0,548 P(A-G)=0,006 P(B-C)=0,012 P(B-D)=0,970 P(B-E)=0,192 P(B-F)=0,039 P(B-G)=0,880 P(C-D)=0,013 P(C-E)=0,205 P(C-F)=0,625 P(C-G)=0,008 P(D-E)=0,205 P(D-F)=0,043 P(D-G)=0,851 P(E-F)=0,431 P(E-G)=0,147 P(F-G)=0,028							
Kreatin(mg/dl)*	0,6±0,0	0,6±0,0	0,6±0,0	0,6±0,0	0,6±0,0	0,6±0,0	0,6±0,0	0,005
	P(A-B)=0,068 P(A-C)=0,375 P(A-D)=0,767 P(A-E)=0,012 P(A-F)=0,941 P(A-G)=0,657 P(B-C)=0,337 P(B-D)=0,124 P(B-E)<0,001 P(B-F)=0,080 P(B-G)=0,025 P(C-D)=0,554 P(C-E)=0,001 P(C-F)=0,416 P(C-G)=0,186 P(D-E)=0,005 P(D-F)=0,824 P(D-G)=0,460 P(E-F)=0,010 P(E-G)=0,036 P(F-G)=0,604							
OneWay ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell * : Ortalama±Ss.(Standart Sapma) **Medyan±IQR(Inter Quartile Range)								

4.8. Biyokimyasal Verilerin Ortalama $\pm$ Ss. (Standart Sapma) ve Medyan $\pm$ IQR (Inter Quartile Range) verilerle OneWay ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre Gruplar Arasında İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

AST Değerleri :

Alt gruplara ait AST ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** 164,6 $\pm$ 25,2 **Parasetamol (B) grubu:** 266,9 $\pm$ 99,8 **Amifostin (C) grubu:** 138,0 $\pm$ 16,2 **NAC (D) grubu:** 163,6 $\pm$ 20,4 **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** 456,1 $\pm$ 572,0 **Parasetamol+NAC (F) grubu:** 320,9 $\pm$ 386,9 **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** 296,8 $\pm$ 209,2

AST ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,297 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Alt gruplarda $P(A-E)=0,040$ $P(C-E)=0,025$ $P(D-E)=0,039$ bulunmuş olup bu gruplardaki AST değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

ALT Değerleri:

Alt gruplara ait ALT medyan değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** 35,5 $\pm$ 8,5 **Parasetamol (B) grubu:** 75,5 $\pm$ 51,5 **Amifostin (C) grubu:** 27,0 $\pm$ 7,5 **NAC (D) grubu:** 29,0 $\pm$ 4,5 **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** 130,0 $\pm$ 338,5 **Parasetamol+NAC (F) grubu:** 73,0 $\pm$ 124,5 **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** 73,5 $\pm$ 92,5

ALT medyan değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $<0,001$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(B-C)=0,007$ $P(B-D)=0,007$ $P(C-E)=0,004$ $P(C-F)=0,009$ $P(C-G)=0,041$ $P(D-E)=0,004$ $P(D-F)=0,009$ $P(D-G)=0,040$ bulunmuş olup bu gruplardaki ALT değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Üre Değerleri:

Alt gruplara ait üre ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $50,1 \pm 6,6$ **Parasetamol (B) grubu:** $41,1 \pm 6,6$ **Amifostin (C) grubu:** $49,8 \pm 8,3$ **NAC (D) grubu:** $41,3 \pm 5,1$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $45,5 \pm 6,2$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $48,1 \pm 7,3$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $40,6 \pm 5,7$

Üre ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,010 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-B)=0,009$ $P(A-D)=0,010$ $P(A-G)=0,006$ $P(B-C)=0,012$ $P(B-F)=0,039$ $P(C-D)=0,013$ $P(C-G)=0,008$ $P(D-F)=0,043$ $P(F-G)=0,028$ bulunmuş olup bu gruplardaki Üre değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kreatinin Değerleri :

Alt gruplara ait kreatinin ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $0,6 \pm 0,0$ **Parasetamol (B) grubu:** $0,6 \pm 0,0$ **Amifostin (C) grubu:** $0,6 \pm 0,0$ **NAC (D) grubu:** $0,6 \pm 0,0$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $0,6 \pm 0,0$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $0,6 \pm 0,0$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $0,6 \pm 0,0$

Kreatinin ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,005 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-E)=0,012$ $P(B-E)<0,001$ $P(B-F)=0,080$ $P(B-G)=0,025$ $P(C-E)=0,001$ $P(D-E)=0,005$ $P(E-F)=0,010$ $P(E-G)=0,036$ bulunmuş olup bu gruplardaki kreatinin değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Böbrek NO Değerleri:

Alt gruplara ait böbrek NO ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $0,2 \pm 0,0$ **Parasetamol (B) grubu:** $0,2 \pm 0,0$ **Amifostin (C) grubu:** $0,3 \pm 0,1$ **NAC (D) grubu:**

0,2±0,0 **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** 0,2±0,1 **Parasetamol+NAC (F) grubu:** 0,2±0,1 **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** 0,2±0,1

Böbrek NO ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,028 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(B-C)=0,002$ $P(C-D)=0,003$ $P(C-E)=0,029$ $P(C-F)=0,005$ $P(C-G)=0,002$ bulunmuş olup bu gruplardaki Böbrek NO değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kan NO Değerleri:

Kan NO ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,117 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Karaciğer NO Değerleri:

Alt gruplara ait karaciğer NO ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** 0,5±0,1 **Parasetamol (B) grubu:** 0,4±0,1 **Amifostin (C) grubu:** 0,4±0,1 **NAC (D) grubu:** 0,7±0,2 **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** 0,4±0,1 **Parasetamol+NAC (F) grubu:** 0,5±0,1 **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** 0,3±0,1

Karaciğer NO ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,001 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-C)=0,005$ $P(A-D)=0,025$ $P(A-E)=0,005$ $P(A-G)=0,001$ $P(B-D) <0,001$ $P(C-D) <0,001$ $P(D-E) <0,001$ $P(D-F)=0,001$ $P(D-G) <0,001$ $P(E-D) <0,001$ $P(F-G)=0,017$ $P(G-F)=0,017$ bulunmuş olup bu gruplardaki karaciğer NO değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo VI. Kan ve dokulardaki hücre hasarı belirteçlerinin istatistiksel analizi

	grubadı							P Değeri
	kontrol	parasetamol	amifostin	nac	parasetamol+amifostin	parasetamol+nac	parasetamol+nac+amifostin	
Böbrek NO(μM/g)*	0,2±0,0	0,2±0,0	0,3±0,1	0,2±0,0	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,028
	P(A-B)=0,105 P(A-C)=0,106 P(A-D)=0,130 P(A-E)=0,549 P(A-F)=0,192 P(A-G)=0,117P(B-C)=0,002 P(B-D)=0,911 P(B-E)=0,301 P(B-F)=0,745 P(B-G)=0,955 P(C-D)=0,003 P(C-E)=0,029 P(C-F)=0,005 P(C-G)=0,002 P(D-E)=0,355 P(D-F)=0,831 P(D-G)=0,955 P(E-D)=0,355 P(E-F)=0,475 P(E-G)=0,327 P(F-E)=0,475 P(F-G)=0,788 P(G-F)=0,788							
Kan NO (μM)*	39,6±23,1	36,3±18,5	36,2±21,3	37,4±7,9	35,9±7,2	18,8±2,2	48,5±29,0	0,117
Karaciğer NO(μM/g)*	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,7±0,2	0,4±0,1	0,5±0,1	0,3±0,1	<0,001
	P(A-B)=0,096 P(A-C)=0,005 P(A-D)=0,025 P(A-E)=0,005 P(A-F)=0,278 P(A-G)=0,001P(B-C)=0,231 P(B-D) <0,001 P(B-E)=0,228 P(B-F)=0,553 P(B-G)=0,068 P(C-D) <0,001 P(C-E)=0,995 P(C-F)=0,076 P(C-G)=0,517 P(D-E)<0,001 P(D-F)=0,001 P(D-G) <0,001 P(E-D) <0,001 P(E-F)=0,075 P(E-G)=0,522 P(F-E)=0,075 P(F-G)=0,017 P(G-F)=0,017							
Böbrek GSH(mg/g)*	15,0±1,4	11,0±4,4	3,0±0,3	0,5±0,1	3,6±0,5	5,9±0,8	2,5±0,4	<0,001
	P(A-B)=0,288 P(A-C) <0,001 P(A-D) <0,001 P(A-E) <0,001 P(A-F) <0,001 P(A-G) <0,001P(B-C)=0,013 P(B-D)=0,003 P(B-E)=0,019 P(B-F)=0,114 P(B-G)=0,009 P(C-D) <0,001 P(C-E)=0,181 P(C-F) <0,001 P(C-G)=0,084 P(D-E) <0,001 P(D-F) <0,001 P(D-G) <0,001 P(E-D) <0,001 P(E-F) <0,001 P(E-G)=0,003 P(F-E) <0,001 P(F-G) <0,001 P(G-F) <0,001							
Kan GSH(mg/dl)*	2,3±1,0	2,6±1,0	2,1±0,2	0,5±0,0	2,5±0,5	2,0±0,4	2,9±0,6	<0,001
	P(A-B)=0,998 P(A-C)=0,999 P(A-D)=0,011 P(A-E)=0,999 P(A-F)=0,991 P(A-G)=0,786P(B-C)=0,887 P(B-D)=0,005 P(B-E)=1,000 P(B-F)=0,811 P(B-G)=0,987 P(C-D) <0,001 P(C-E)=0,669 P(C-F)=0,996 P(C-G)=0,076 P(D-E) <0,001 P(D-F) <0,001 P(D-G) <0,001 P(E-D) <0,001 P(E-F)=0,598 P(E-G)=0,750 P(F-E)=0,598 P(F-G)=0,070 P(G-F)=0,070							
Karaciğer GSH(mg/g)*	7,1±0,7	8,5±2,8	2,4±0,4	0,7±0,0	5,6±2,8	4,8±1,0	2,4±0,5	<0,001
	P(A-B)=0,801 P(A-C) <0,001 P(A-D) <0,001 P(A-E)=0,745 P(A-F)=0,002 P(A-G) <0,001P(B-C)=0,004 P(B-D)=0,001 P(B-E)=0,404 P(B-F)=0,059 P(B-G)=0,004 P(C-D) <0,001 P(C-E)=0,113 P(C- F)=0,001 P(C-G)=1,000 P(D-E)=0,016 P(D-F) <0,001 P(D-G) <0,001 P(E-D)=0,016 P(E-F)=0,978 P(E-G)=0,125 P(F-E)=0,978 P(F-G)=0,002 P(G-F)=0,002							
Böbrek GR(U/g)*	2,5±1,2	14,5±4,1	19,0±1,6	9,2±3,4	13,2±4,8	19,2±4,6	16,2±8,9	<0,001
	P(A-B) <0,001 P(A-C) <0,001 P(A-D)=0,007 P(A-E)=0,004 P(A-F) <0,001 P(A-G)=0,031P(B-C)=0,151 P(B-D)=0,143 P(B-E)=0,997 P(B-F)=0,375 P(B-G)=0,998 P(C-D) <0,001 P(C-E)=0,106 P(C- F)=1,000 P(C-G)=0,969 P(D-E)=0,504 P(D-F)=0,004 P(D-G)=0,431 P(E-D)=0,504 P(E-F)=0,223 P(E-G)=0,974 P(F-E)=0,223 P(F-G)=0,976 P(G-F)=0,976							

Tablo VI. Kan ve dokulardaki hücre hasarı belirteçlerinin istatistiksel analizi (Devamı)

Kan GR(U/g hb)	19,4±4,7	28,3±16,6	21,6±12,1	18,8±9,9	21,0±5,7	24,9±17,1	31,0±9,9	0,303
Karaciğer GR(U/g)*	3,4±1,6	19,3±5,4	25,3±2,1	12,3±4,5	17,6±6,4	25,6±6,2	21,6±11,9	<0,001
	P(A-B) <0,001 P(A-C) <0,001 P(A-D)=0,007 P(A-E)=0,004 P(A-F) <0,001 P(A-G)=0,031P(B-C)=0,151 P(B-D)=0,143 P(B-E)=0,997 P(B-F)=0,375 P(B-G)=0,998 P(C-D) <0,001 P(C-E)=0,106 P(C-F)=1,000 P(C-G)=0,969 P(D-E)=0,504 P(D-F)=0,004 P(D-G)=0,431 P(E-D)=0,504 P(E-F)=0,223 P(E-G)=0,974 P(F-E)=0,223 P(F-G)=0,976 P(G-F)=0,976							
Böbrek GSH- Px(U/g)*	2,9±1,4	16,4±4,4	21,3±1,8	10,4±3,8	14,9±5,4	21,6±5,2	18,3±10,0	<0,001
	P(A-B) <0,001 P(A-C) <0,001 P(A-D)=0,007 P(A-E)=0,004 P(A-F) <0,001 P(A-G)=0,032P(B-C)=0,145 P(B-D)=0,111 P(B-E)=0,994 P(B-F)=0,388 P(B-G)=0,999 P(C-D) <0,001 P(C-E)=0,106 P(C-F)=1,000 P(C-G)=0,969 P(D-E)=0,504 P(D-F)=0,004 P(D-G)=0,431 P(E-D)=0,504 P(E-F)=0,223 P(E-G)=0,974 P(F-E)=0,223 P(F-G)=0,976 P(G-F)=0,976							
Kan GSH-Px(U/g Hb)*	5,5±2,5	31,5±8,7	39,7±3,9	21,4±8,7	28,8±10,4	41,7±11,0	38,1±21,8	<0,001
	P(A-B) <0,001 P(A-C) <0,001 P(A-D)=0,012 P(A-E)=0,003 P(A-F) <0,001 P(A-G)=0,036P(B-C)=0,285 P(B-D)=0,303 P(B-E)=0,997 P(B-F)=0,435 P(B-G)=0,980 P(C-D)=0,004 P(C-E)=0,182 P(C-F)=0,999 P(C-G)=1,000 P(D-E)=0,715 P(D-F)=0,016 P(D-G)=0,467 P(E-D)=0,715 P(E-F)=0,267 P(E-G)=0,919 P(F-E)=0,267 P(F-G)=0,999 P(G-F)=0,999							
Karaciğer GSH- Px(U/g)*	4,2±1,1	16,5±3,5	27,3±7,3	13,4±3,5	18,0±6,1	23,6±5,0	22,1±14,9	<0,001
	P(A-B)=0,001 P(A-C) <0,001 P(A-D)=0,014 P(A-E) <0,001 P(A-F) <0,001 P(A-G) <0,001P(B-C)=0,004 P(B-D)=0,384 P(B-E)=0,678 P(B-F)=0,056 P(B-G)=0,130 P(C-D) <0,001 P(C-E)=0,012 P(C-F)=0,297 P(C-G)=0,147 P(D-E)=0,201 P(D-F)=0,007 P(D-G)=0,019 P(E-D)=0,201 P(E-F)=0,130 P(E-G)=0,268 P(F-E)=0,130 P(F-G)=0,678 P(G-F)=0,678							
OneWay ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell * : Ortalama±Ss.(Standart Sapma)								

Böbrek GSH (Redükte glutatyon) Değerleri:

Alt gruplara ait Böbrek GSH ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $15,0 \pm 1,4$ **Parasetamol (B) grubu:** $11,0 \pm 4,4$ **Amifostin (C) grubu:** $3,0 \pm 0,3$ **NAC (D) grubu:** $0,5 \pm 0,1$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $3,6 \pm 0,5$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $5,9 \pm 0,8$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $2,5 \pm 0,4$

Böbrek GSH ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $< 0,001$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-C) < 0,001$ $P(A-D) < 0,001$ $P(A-E) < 0,001$ $P(A-F) < 0,001$ $P(A-G) < 0,001$ $P(B-C) = 0,013$ $P(B-D) = 0,003$ $P(B-E) = 0,019$ $P(B-G) = 0,009$ $P(C-D) < 0,001$ $P(C-F) < 0,001$ $P(D-E) < 0,001$ $P(D-F) < 0,001$ $P(D-G) < 0,001$ $P(E-D) < 0,001$ $P(E-F) < 0,001$ $P(E-G) = 0,003$ $P(F-E) < 0,001$ $P(F-G) < 0,001$ $P(G-F) < 0,001$ bulunmuş olup bu gruplardaki Böbrek GSH değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kan GSH (Redükte glutatyon) Değerleri:

Alt gruplara ait Kan GSH ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $2,3 \pm 1,0$ **Parasetamol (B) grubu:** $2,6 \pm 1,0$ **Amifostin (C) grubu:** $2,1 \pm 0,2$ **NAC (D) grubu:** $0,5 \pm 0,0$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $2,5 \pm 0,5$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $2,0 \pm 0,4$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $2,9 \pm 0,6$

Kan GSH ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $< 0,001$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-D) = 0,011$ $P(B-D) = 0,005$ $P(C-D) < 0,001$ $P(D-E) < 0,001$ $P(D-F) < 0,001$ $P(D-G) < 0,001$ $P(E-D) < 0,001$ bulunmuş olup bu gruplardaki kan GSH değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Karaciğer GSH (Redükte glutatyon) Değerleri:

Alt gruplara ait Karaciğer GSH ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $7,1 \pm 0,7$ **Parasetamol (B) grubu:** $8,5 \pm 2,8$ **Amifostin (C) grubu:** $2,4 \pm 0,4$ **NAC (D) grubu:** $0,7 \pm 0,0$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $5,6 \pm 2,8$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $4,8 \pm 1,0$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $2,4 \pm 0,5$

Karaciğer GSH ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $< 0,001$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-C) < 0,001$ $P(A-D) < 0,001$ $P(A-F) = 0,002$ $P(A-G) < 0,001$ $P(B-C) = 0,004$ $P(B-D) = 0,001$ $P(B-G) = 0,004$ $P(C-D) < 0,001$ $P(C-F) = 0,001$ $P(D-E) = 0,016$ $P(D-F) < 0,001$ $P(D-G) < 0,001$ $P(E-D) = 0,016$ $P(F-G) = 0,002$ $P(G-F) = 0,002$ bulunmuş olup bu gruplardaki karaciğer GSH değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Böbrek GR (Glutatyon Redüktaz) Değerleri:

Alt gruplara ait Böbrek GR ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $2,5 \pm 1,2$ **Parasetamol (B) grubu:** $14,5 \pm 4,1$ **Amifostin (C) grubu:** $19,0 \pm 1,6$ **NAC (D) grubu:** $9,2 \pm 3,4$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $13,2 \pm 4,8$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $19,2 \pm 4,6$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $16,2 \pm 8,9$

Böbrek GR ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $< 0,001$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-B) < 0,001$ $P(A-C) < 0,001$ $P(A-D) = 0,007$ $P(A-E) = 0,004$ $P(A-F) < 0,001$ $P(A-G) = 0,031$ $P(C-D) < 0,001$ $P(D-F) = 0,004$ bulunmuş olup bu gruplardaki Böbrek GR değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kan GR (Glutasyon Redüktaz) Değerleri:

Kan GR ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,303 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Karaciğer GR (Glutasyon Redüktaz) Değerleri:

Alt gruplara ait Karaciğer GR ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** 3,4±1,6 **Parasetamol (B) grubu:** 19,3±5,4 **Amifostin (C) grubu:** 25,3±2,1 **NAC (D) grubu:** 12,3±4,5 **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** 17,6±6,4 **Parasetamol+NAC (F) grubu:** 25,6±6,2 **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** 21,6±11,9

Karaciğer GR ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri < 0,001 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-B) < 0,001$ $P(A-C) < 0,001$ $P(A-D)=0,007$ $P(A-E)=0,004$ $P(A-F) < 0,001$ $P(A-G)=0,031$ $P(C-D) < 0,001$ $P(D-F)=0,004$ bulunmuş olup bu gruplardaki karaciğer GR değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Böbrek GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz) Değerleri:

Alt gruplara ait Böbrek GSH-Px ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** 2,9±1,4 **Parasetamol (B) grubu:** 16,4±4,4 **Amifostin (C) grubu:** 21,3±1,8 **NAC (D) grubu:** 10,4±3,8 **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** 14,9±5,4 **Parasetamol+NAC (F) grubu:** 21,6±5,2 **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** 18,3±10,0

Böbrek GSH-Px ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri < 0,001 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-B) < 0,001$ $P(A-C) < 0,001$ $P(A-D)=0,007$ $P(A-E)=0,004$ $P(A-F) < 0,001$ $P(A-G)=0,032$ $P(C-D) < 0,001$ $P(D-F)=0,004$ bulunmuş olup bu gruplardaki

Böbrek GSH-Px değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kan GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz) Değerleri:

Alt gruplara ait Kan GSH-Px ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $5,5 \pm 2,5$ **Parasetamol (B) grubu:** $31,5 \pm 8,7$ **Amifostin (C) grubu:** $39,7 \pm 3,9$ **NAC (D) grubu:** $21,4 \pm 8,7$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $28,8 \pm 10,4$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $41,7 \pm 11,0$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $38,1 \pm 21,8$

Kan GSH-Px ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $< 0,001$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-B) < 0,001$ $P(A-C) < 0,001$ $P(A-D)=0,012$ $P(A-E)=0,003$ $P(A-F) < 0,001$ $P(A-G)=0,036$ $P(C-D)=0,004$ $P(D-F)=0,016$ bulunmuş olup bu gruplardaki kan GSH-Px değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Karaciğer GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz) Değerleri:

Alt gruplara ait Karaciğer GSH-Px ortalama değerleri şöyledir: **Kontrol (A) grubu:** $4,2 \pm 1,1$ **Parasetamol (B) grubu:** $16,5 \pm 3,5$ **Amifostin (C) grubu:** $27,3 \pm 7,3$ **NAC (D) grubu:** $13,4 \pm 3,5$ **Parasetamol+Amifostin (E) grubu:** $18,0 \pm 6,1$ **Parasetamol+NAC (F) grubu:** $23,6 \pm 5,0$ **Parasetamol+NAC+Amifostin (G) grubu:** $22,1 \pm 14,9$

Karaciğer GSH-Px ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $< 0,001$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Alt gruplarda $P(A-B)=0,001$ $P(A-C) < 0,001$ $P(A-D)=0,014$ $P(A-E) < 0,001$ $P(A-F) < 0,001$ $P(A-G) < 0,001$ $P(B-C)=0,004$ $P(C-D) < 0,001$ $P(C-E)=0,012$ $P(D-F)=0,007$ $P(D-G)=0,019$ bulunmuş olup bu gruplardaki karaciğer GSH-Px değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Parasetamol intoksikasyonu tüm dünyada genel sağlık sorunlarından birisidir. Şu an tüm dünyada kabul gören bir tedavi algoritması olmasına rağmen bilimin her zaman daha iyi ve daha az komplikasyonlu tedavi yöntemini araması gerekmektedir. Bilindiği üzere parasetamol intoksikasyonu tedavisinde antidot olarak NAC kullanılmaktadır. NAC oral tolerasyonu zor bir ilaçtır ve IV uygulamalarında da anaflaktoid reaksiyonlar hatta ölüm vakalarının olduğu bilinmektedir. Ayrıca parasetamol intoksikasyonunda daha sık evre 3-4' de ortaya çıkabilen böbrek yetmezliğinde NAC'ın etkinliği tartışmalıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı NAC tedavisine alternatif veya kombine bir tedavi modeli olarak çalışmamızı planladık.

Amifostin'e ait ispatlanmış bir parasetamol intoksikasyon algoritması olmadığından deneysel modelimizde NAC bolus tedavisi ile tek doz uygulanan amifostinin ve bu iki ilacın kombinasyonunu etkinlikleri açısından irdeledik. İntoksikasyon deneysel modellerinde genel olarak NAC protokolü tekrarlanan dozlarda verilerek tek doz verilen yeni ajan ile kıyaslanma yapılmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda tek doz verilen yani bolus dozların antidot etkinlikleri kıyaslanılmıştır. Çalışmanın bu şekilde yapılmasının iki ilacın etkinlik açısından değerlendirilmesini daha net yapacağı düşünülmüştür.

Kemoterapötik ilaçların neden olduğu hepatik ve nefrotik toksisitelere karşı etkili bir hücre koruyucu olduğu bilinen (52) organik fosforillenmiş thiol bileşiği olan Amifostin (WR-2721)' in, yine bir thiol molekülü olan NAC 'ın (34) parasetamol intoksikasyonunda renal ve hepatik hasarı ne derece önlediğinin araştırmak için çalışmamızı planladık.

Tartışma kısmında tüm gruplardan daha çok parasetamol ile birlikte tedavi edici ajanların verildiği parasetamol+NAC, Parasetamol+amifostin ve Parasetamol + NAC + Amifostin gruplarının birbirlerine olan üstünlükleri incelenmiştir.

İntoksikasyonun dokulardaki hasarını incelemek için patolojik olarak karaciğer ve böbrek hasarı parametreleri incelenmiştir.

Karaciğer Hepatosit Hasarının kontrol grubundan sonra en düşük yüzdeli olarak görüldüğü grup parasetamol+NAC +amifostin grubu olarak tespit edilmiştir. Ancak gruplar arasında bulgu var ve bulgu yok olarak incelendiğinde Pearson Chi-Square Test & Fisher

Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p=0,466)

Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'na kontrol grubu, parasetamol grubu, amifostin grubu, NAC grubu ve parasetamol+NAC +amifostin grubunda rastlanılmamıştır. Karaciğer Rejenerasyonu (Retiküler Ağ Durumu)'nun en yüksek yüzdeli olarak görüldüğü grup parasetamol+ NAC grubu olmuştur ve gruplar arasında bulgu var ve bulgu yok olarak incelendiğinde Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (p=0,025)

Karaciğerde Spotty Nekrozun kontrol ve NAC grubundan sonra en düşük yüzdeli olarak görüldüğü grup parasetamol+NAC +amifostin grubudur gruplar arasında bulgu var ve bulgu yok olarak incelendiğinde Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p=0,463)

İstatistiksel olarak anlamlı farklar tüm değerlendirmelerde olmamasına rağmen kontrol grubundan sonra karaciğer hasarı bulgularının en düşük olarak tespit edildiği grup parasetamol+amifostin+NAC grubu olmuştur. Sonuç olarak karaciğer hasarını gösteren patolojik bulgular incelendiğinde parasetamol+amifostin+NAC grubu parasetamol+NAC ve parasetamol+amifostin gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak tüm değerlerin hepsinde üstün olmamasına rağmen bulguların görülme şiddeti ve yüzdesine göre de incelendiğinde daha üstün bulunmuştur.

Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'nin en yüksek yüzdeli olarak görüldüğü grup parasetamol grubudur. Böbrek Bowman Kapsul Aralığında Genişleme'nin görülmediği gruplar kontrol grubu, parasetamol+ NAC grubu, parasetamol+ amifostin grubu, parasetamol+NAC+ amifostin gruplarıdır. Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (p <0,001)

Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'un en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup parasetamol grubudur. Böbrek Tübül Epitelinde Dejenerasyon'un en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar sırasıyla, NAC grubu ve parasetamol+NAC+ amifostin gruplarıdır. Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında

Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$)

Böbrek Tübül Epitelinde Nekrozun en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup parasetamol grubudur. Böbrek Tübül Epitelinde Nekrozun en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar kontrol grubu, amifostin grubu, NAC grubu ve parasetamol+NAC grubu, + parasetamol+NAC +amifostin gruplarıdır. Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$)

Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'un en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup parasetamol + amifostin grubudur. Böbrek Tübüllerinde Dilatasyon'un en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar kontrol grubundan sonra, parasetamol+NAC grubu ve parasetamol+NAC +amifostin gruplarıdır. Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p = 0,001$)

Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'un en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup parasetamol + amifostin grubudur. Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'un en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar kontrol grubundan sonra, parasetamol+NAC grubu ve parasetamol+NAC +amifostin gruplarıdır. Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p = 0,036$)

Böbreklerde Konjesyon'un en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup amifostin grubudur. Böbreklerde Konjesyon' un en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar kontrol grubundan sonra parasetamol+NAC +amifostin grubu olmuştur. Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. ($p = 0,056$)

Böbreklerde Damar Duvarında Kalınlaşma'nın en yüksek yüzdeli oranda görüldüğü grup parasetamol ve amifostin gruplarıdır. Böbreklerde İntertisyel İnflamasyon'un en düşük yüzdeli oranda görüldüğü gruplar NAC grubu ve parasetamol+NAC +amifostin gruplarıdır. Bulgu pozitif ve bulgu negatif olarak gruplar

incelendiğinde gruplar arasında Pearson Chi-Square Test & Fisher Exact Test (Monte Carlo) yöntemine göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p < 0,001$)

Kontrol grubundan sonra Böbrek hasarı bulgularının en düşük olarak tespit edildiği grup parasetamol+amifostin+NAC grubu olmuştur. Bulgular böbrek hasarı bulgularının olduğu bir grup hariç diğer tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlıdır. Sonuç olarak böbrek hasarını gösteren patolojik bulgular açısından parasetamol+amifostin+NAC grubu parasetamol+NAC ve parasetamol+amifostin gruplarına göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur.

Çalışmamızda deney hayvanlarından alınan kan örneklerinde karaciğer ve böbrek hasarını göstermede bir parametre olarak biyokimyasal olarak üre, kreatinin, ALT ve AST değerleri bakılmıştır.

Üre Değerleri:

Üre ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,010 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Tedavi edici ajanlarla birlikte parasetamolün verildiği gruplarda istatistiksel olarak Parasetamol+NAC+Amifostin grubu Parasetamol+NAC grubuna üstün olduğu anlamlı olarak tespit edilmiştir. $P(F-G)=0,028$

Kreatinin Değerleri:

Kreatinin ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,005 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır. Kreatinin değerlerinde Parasetamol+NAC+Amifostin grubu ve Parasetamol+NAC grubu istatistiksel açıdan parasetamol+amifostin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı üstündür. $P(E-F)=0,010$ $P(E-G)=0,036$

AST Değerleri:

AST ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,297 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

ALT Değerleri:

ALT medyan değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri <0,001 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Parasetamol+NAC grubu , Parasetamol+amifostin+NAC ve parasetamol+amifostin grubundaki ALT değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Biyokimyasal parametreler olan üre,kreatinin, ALT, AST incelendiğinde üre değerlerinin istatistiksel olarak Parasetamol+NAC+ Amifostin grubunun Parasetamol+Amifostin ve Parasetamol+NAC grubuna üstün olduğu, kreatinin değerlerinde Parasetamol+NAC ve Parasetamol +NAC + Amifostin grubunun parasetamol+amifostin grubuna istatistiksel olarak üstün olduğunu ve ALT, AST değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığından yola çıkarak deney gruplarında tedavi edici ajanlarla birlikte parasetamolün verildiği gruplar içinde en üstün olan grubun Parasetamol+NAC +amifostin+ grubu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda deney hayvanlarından alınan kan, karaciğer dokusu ve böbrek dokusunda Nitrik oksit (NO) değerlerine bakılmıştır.Nitrik oksit (NO) hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldir. Nitrik oksit (NO) Fe-S proteinlerinden demiri çıkararak yerine kendisi bağlanır, böylece Fenton reaksiyonunu stimüle eder ve bu mekanizma ile karsinogenezi rol oynar.

Nitrik oksitin süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle yarışmaya girmesi ve süperoksit ($O_2^{\cdot -}$) radikaliyle etkileşmesi sonucu peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur. Böylece nitrik oksitin fizyolojik etkisi inhibe edilir, oksidatif etkisi ortaya çıkar.(62)

Böbrek NO Değerleri:

Böbrek NO ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,028 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Böbrek NO değerleri tedavi edici ajanların verildiği gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Kan NO Değerleri:

Kan NO ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,117 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Karaciğer NO Değerleri:

Karaciğer NO ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD- Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri 0,001 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Karaciğer NO değerleri parasetamol+amifostin+NAC grubunda istatistiksel olarak parasetamol+NAC grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu da parasetamol+nac+amifostin grubunda parasetamol+nac grubuna göre daha az NO olduğundan tedavi etkinliği açısından parasetamol+nac+amifostin grubunu parasetamol+nac grubuna bu parametre için üstün kılmıştır. ($P(G-F)=0,017$) parasetamol+amifostin ve parasetamol+nac grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Kan ve dokulardaki NO değerleri açısından tedavi edici ajanlarla birlikte parasetamolün verildiği gruplar içinde en üstün grubun parasetamol+amifostin+NAC grubu olduğu görölmüştür. Parasetamol+NAC ve parasetamol+amifostin gruplarında birbirlerine bu parametre açısından üstünlüğü görölmemiştir.

Çalışmamızda deney hayvanlarından alınan kan, karaciğer dokusu ve böbrek dokusunda Glutasyon (GSH) değerlerine bakılmıştır

Glutasyon (GSH) karaciğerde genetik bilgiye ihtiyaç olmadan sentezlenebilen bir tripeptittir. Glutasyon (GSH) çok önemli bir antioksidandır, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Glutasyon (GSH) yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve amino asitlerin membranlardan transportunu da sağlar. (62)

Parasetamolün %5 den daha azı Sitokrom P450 enzim sistemi (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A423 izoenzimleri) tarafından oksidatif yolu kullanarak toksik metaboliti olan reaktif N-acetyl-P-benzoquinoneimine (NAPQI) metabolitine çevrilir. NAPQI normal koşullarda redükte glutasyon (GSH) tarafından detoksifiye edilerek toksik olmayan asetaminofen merkapturat bileşiğine detoksifiye olur. (16)

Parasetamol toksikasyonunda veya uzun süreli terapötik dozlarda (tek bir seferde 140 mgr/kg ya da 24 saatlik bir periyot içerisinde 7,5 gr'dan daha fazla) kullanıldığında konjugasyon yolağı doyuma ulaşır, bu durumda GSH miktarında azalma ve NAPQI oluşumunda artışa sebep olur. (17)

Böbrek GSH (Redükte glutasyon) Değerleri:

Böbrek GSH ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri < 0,001 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Böbrek GSH değerleri parasetamol+NAC grubunda istatistiksel olarak parasetamol+amifostin ve parasetamol+amifostin+NAC gruplarına göre üstün bulunmuştur.

P(F-E) <0,001 P(F-G) <0,001 parasetamol +amifostin +NAC grubu ile parasetamol +amifostin grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktur.

Kan GSH (Redükte glutatyon) Değerleri:

Kan GSH ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri < 0,001 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Parasetamol ile birlikte tedavi edici ajanların verildiği gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

Karaciğer GSH (Redükte glutatyon) Değerleri:

Karaciğer GSH ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri < 0,001 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Parasetamol+NAC grubu istatistiksel olarak parasetamol+NAC+ amifostin grubuna üstün olarak tespit edilmiştir. P(F-G)=0,002. Parasetamol+amifostin grubu ile parasetamol+NAC grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Parasetamol+amifostin grubu ile parasetamol+amifostin+NAC grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Kan ve dokulardaki GSH değerleri açısından parasetamol+NAC grubu parasetamol+amifostin+NAC grubu ve parasetamol+amifostin grupları ile kıyaslandığında anlamlı olarak üstündür. Parasetamol+amifostin ve parasetamol+amifostin+NAC grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük yoktur.

Çalışmamızda deney hayvanlarından alınan kan, karaciğer dokusu ve böbrek dokusunda Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) değerlerine bakılmıştır

Glutatyon redüktaz, Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutatyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eder. (65)

Böbrek GR (Glutatyon Redüktaz) Değerleri:

Böbrek GR ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $< 0,001$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Tedavi edici ajanlarla birlikte parasetamolun verildiği gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük bulunamamıştır.

Kan GR (Glutasyon Redüktaz) Değerleri:

Kan GR ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $0,303$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı değildir.

Karaciğer GR (Glutasyon Redüktaz) Değerleri:

Karaciğer GR ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri $< 0,001$ bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır. Tedavi edici ajanlarla birlikte parasetamolun verildiği gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük bulunamamıştır.

Kan ve dokulardaki GR değerleri açısından tedavi edici ajanlarla birlikte parasetamolun verildiği gruplar incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir üstünlük gruplar arasında bulunmamıştır.

Çalışmamızda deney hayvanlarından alınan kan, karaciğer dokusu ve böbrek dokusunda Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) değerlerine bakılmıştır.

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) sitozolde bulunur, 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır. Glutasyon peroksidaz hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGSH-Px) adı verilen bir enzim monomerik yapıdadır ve esas olarak membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger. Fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGSH-Px) membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğunda membranı peroksidasyona karşı korur.

GSH-Px'ın fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler.

GSH-Px eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. (62)

Böbrek GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz) Değerleri:

Böbrek GSH-Px ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri < 0,001 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

tedavi edici ajanlarla birlikte parasetamolun verildiği gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük bulunamamıştır.

Kan GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz) Değerleri:

Kan GSH-Px ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri < 0,001 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

tedavi edici ajanlarla birlikte parasetamolun verildiği gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük bulunamamıştır.

Karaciğer GSH-Px (Glutasyon Peroksidaz) Değerleri:

Karaciğer GSH-Px ortalama değerleri ANOVA (Brown-Forsythe) Post Hoc Test: LSD - Games Howell Yöntemine göre incelendiğinde tüm grupların p değeri < 0,001 bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Tedavi edici ajanlarla birlikte parasetamolun verildiği gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük bulunamamıştır.

Kan ve dokulardaki GSH-Px değerleri tedavi edici ajanlarla birlikte parasetamolün verildiği gruplar arasında kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak bir üstünlük görülmemiştir.

Literatür incelemelerimizde amifostinin, parasetamol intoksikasyonunda NAC ile kıyaslandığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak literatürde parasetamol intoksikasyonun deneysel olarak oluşturularak NAC ile kıyaslandığı çalışmalar ve farklı mekanizmalarla oluşturulan böbrek ve karaciğer hasarlarında NAC ve NAC'a alternatif olan bazı moleküller kullanarak bunların etkilerinin gözlendiği çalışmalar vardır.

Kamanaka ve ark. (63) yaptığı deneysel hayvan modeli çalışmasında deney hayvanlarına 1gr/kg dozunda parasetamol, intraperitoneal olarak verilmiş ve toksisite oluşturulmuştur. Bizde bu şekilde klinikte karşımıza çıkan yüksek doz alımlarda olduğu gibi benzer bir deneysel model oluşturduk.

Aydoğdu ve ark. (64) yapmış olduğu bir çalışmada deney hayvanlarındaböbrek iskemi reperfüzyon hasarında NAC'ın oksidatif stresi azaltarak etkili olduğu görülmüştür.

Meotti ve ark. (65) yaptığı bir çalışmada parasetamol uygulamasından 4 saat sonra total hepatik GSH derişiminde anlamlı bir azalma gözlemlenirken, 24 saat sonunda ise anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da GSH değerlerinde beklenen değişimlerin olmamasını deney hayvanlarından örneklerin toksikasyon modeli oluşturulduktan 24 saat sonra alınmasına bağlıyoruz..

Fakurazi ve ark. (66) yaptığı deneysel bir çalışmada deney hayvanlarına parasetamol verilerek hepatotoksisite oluşturulmuş ve Moringa Oleifera isimli bir maddenin antioksidan ve karaciğer hasarına karşı etkileri değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmada. Parasetamol zehirlenmesi öncesi Moringa Oleifera isimli antioksidanın verildiği grupta ise karaciğer hasarının patolojik bulgularında antioksidan verilmeyen gruba göre belirgin iyileşme gözlenmiştir.

Terneus ve ark. (67) tarafından yapılan bir deneysel çalışmada parasetamol intoksikasyonunda S-Adenozil-L-methiyonin ve N-acetylcysteine'nin etkileri araştırılmış ve NAC tedavisi ile hepatik hasarın tedavi edildiği belirlenmiştir.

Tüm bulgular birlikte incelendiğinde parasetamol+amifostin+Nac grubu parasetamol+NAC ve parasetamol+Amifostin gruplarına göre istatistiksel olarak kan ve doku GSH değerleri hariç üstün olarak tespit edilmiştir. bu bulgular ışığında amifostin ile birlikte NAC tedavisinin parasetamol toksikasyonunda deneysel modelimizde olduğu gibi tek doz bolus uygulaması sonrası standart tedavinin tek doz bolus uygulamasına üstün olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda deneysel bir model olarak parasetamol intoksikasyonu oluşturulmuş ve Standard olarak kabul edilen etkinliği ispatlanmış NAC tedavisinin ilk ayağı olan bolus dozunun etkinliği ile parasetamol intoksikasyonunda tedavide etkin olabileceği tezini ortaya koyduğumuz Amifostinin ve NAC ile kombine Amifostinin etkinlikleri araştırdık. Çalışmamız bize parasetamol intoksikasyonunda tek doz bolus amifostin ve nac kombinasyonunu uygulanmasının standart tedavi olan bolus doz NAC uygulanmasına istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğunu göstermiştir.

Bu bilgiler ışığında amifostin ve NAC kombinasyonunun parasetamol intoksikasyonunda daha ideal bir tedavi seceneği olabileceğini düşündürmektedir. Ancak amifostin ve NAC'ın idame dozlarında verildiği daha geniş kapsamlı çalışmalarla bu tez kapsamlı bir şekilde araştırılabilir.

Amifostin ve NAC'ın kombine tedavisinin parasetamol toksikasyonunda karaciğer ve böbrek hasarını standart tedaviye göre daha iyi engellediği göz önüne alınarak kontrast nefropatisi, mantar intoksikasyonları, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlara bağlı gelişen nefrotoksisite gibi klinikte karaciğer ve böbrek hasarı ile karşılaşılabilen durumlarda amifostinin etkinliğinin araştırılması sonucunu doğurmuştur.

7. ÖZET

PARASETEMOL İNTOKSİKASYONUNA BAĞLI RENAL VE KARACİĞER HASARINI ÖNLEMEDE AMİFOSTİNİN ROLÜ

Parasetamol tüm dünyada pediatrik ve erişkin grupta yaygın bir şekilde kullanılan ağrı kesici ve ateş düşürücü bir ajandır. Kullanım yaygınlığı ile paralel toksik dozda kullanımı da yaygın olup, toksikasyonlarında karaciğer ve böbrek hasarına sebep olabilen morbidite ve mortalite sebebidir.

Biz bu çalışmada parasetamol intoksikasyonlarında tedavide etkinliği ispatlanmış ve tüm dünyada kabul gören tedavi algoritması olan N-Asetilsistein ile Kemoterapik ilaçların ve radyoterapinin yan etkilerini azalttığı bilinen ve parasetamol intoksikasyonlarında hali hazırda antidot olarak kullanımı olmayan Amifostin'i deneysel olarak parasetamol intoksikasyonu modeli oluşturarak kıyaslamak istedik.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre parasetamol intoksikasyonunda amifostin ve N-Asetilsistein'in kombine tedavisinin standart tedavi olan N-Asetilsistein'e üstün olduğu görülmüştür.

Çalışmamızı destekleyecek gerekli klinik çalışmalar yapıldığı takdirde gelecekte Amifostin ve N-Asetilsistein kombinasyonunun parasetamol intoksikasyonunda daha etkin bir tedavi modeli olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Parasetamol (asetaminofen) İntoksikasyonu, N-Asetilsistein, Amifostin, Karaciğer Hasarı, Renal Hasar

İletişim Adresi: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilimdalı, Aydın

8. İNGİLİZCE İSİM ve ÖZET

ROLE OF AMIPHOSTINE IN PREVENTION OF HEPATIC AND RENAL INJURIES DUE TO PARACETAMOL INTOXICATION

Paracetamol is an analgesic and antipyretic agent which is commonly used all over the world in both pediatric and adult age groups. Parallel to its prevalence of usage, toxic ingestions are not rare, and this can be a cause of morbidity and mortality due to hepatic and renal injury.

In our study, we wanted to create an experimental paracetamol intoxication and compare N- acetyl cysteine which has a proven effectivity in treatment of paracetamol intoxications and used worldwide as standard treatment algorhytm, and an agent which is not used currently as an antidote for paracetamol intoxications, Amiphostine known for reducing the side effects of chemotherapeutic agents as well as radiotherapy

According to data obtained in our study, combination therapy of Amiphostine and N- acetyl cysteine is proven superior to standard N-acetyl cysteine.

In our opinion, combination therapy of Amiphostine and N-acetyl cysteine can be used as more effective therapy model in paracetamol intoxications in the future, although further studies needed.

Keywords: Paracetamol (acetaminophene) intoxication, N-acetyl cysteine, Amiphostine, hepatic injury, renal injury

Address: Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Aydın

KAYNAKLAR

1. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. Brit Med J. 1966; 2: 497-9.
2. Lee WM. Acetaminophen and the U.S. acute liver Failure Study Group: lowering the risk of hepatic failure. Hepatology 2004; 40:6.
3. Oliver LH, Lewis SN. Acetaminophen. In Judith E.Tintinalli, MD, MS, Editor. Emergency Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.p.1246-52.
4. Akın D, Tüzün Y, Çil T. Türkiye'nin Güneydoğusundaki Akut Zehirlenme Olgularının Profili. Dicle Tıp Dergisi 2007; 34: 195-198.
5. Kandış H, Erkan ME, Yildirim U, Güneş H, Erbaş M, Yildirim HA, Gezer S, Kara IH. Comparison of the effects of N-acetyl cysteine and erdosteine in rats with renal injury caused by paracetamol intoxication. Hum Exp Toxicol. 2011; 9: 1350-8.

6. Mietka-Ciszowska A, Stojakowska M, Groszek B. Severe paracetamol poisoning complicated with liver and renal failure--case report and review of literature. *Przegląd Lekarski*. 2012; 69: 614-7.
7. Le Vaillant J, Pellerin L, Brouard J, Eckart P. Acetaminophen (paracetamol) causing renal failure: report on 3 pediatric cases. *Arch Pediatre*. 2013; 6: 650-3.
8. Bond GR, Novak JE. Review The human and economic cost of paracetamol (acetaminophen) overdose. *Pharmacoeconomics*. 1995; 3: 177-81.
9. Hendrickson RG, Bizovi KE. Acetaminophene. In Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson NA, Editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.333-43.
10. Feng M, Smith DE, Normolle DP, Knol JA, Pan CC, Ben-Josef E, Lu Z, Feng MR, Chen J, Ensminger W, Lawrence TS. A Phase I clinical and pharmacology study using amifostine as a radioprotector in dose-escalated whole liver radiation therapy. *Int J Radiat Oncol*. 2012; 83: 1441–1447.
11. Hinson JA. Biochemical toxicology of acetaminophen. *Rev Biochem Toxicol*. 1980; 2:103–129.
12. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, Macdonald TM. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM Int J Med*. 2002; 95: 609–19.
13. Wells C. Deaths related to drug poisoning in England and Wales, 2008. *Health Stat Q*. 2009; 43: 48–55.
14. Bonkovsky HL, Shedlofsky SI, Jones DP. Drug-induced liver injury. In: Boyer TD, Manns MP, Sanyal A (eds). *Zakim and Boyer's Hepatology – A Textbook of Liver Disease*, 6th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2011; p. 417-462.
15. Jaeschke H, Bajt ML. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. *Toxicol Sci*. 2006; 89: 31–41.

16. Gonzalez FJ. The 2006 Bernard B. Brodie award lecture. CYP2E1. Drug Metab Dispos. 2007; 35: 1–8.
17. Hendrickson RG. Acetaminophen (8. ed.) In: Flomenbaum, N. E. Goldfrank, L. R. Hoffman, R. S. eds. Toxicological Emergency 2006 Chapter 34 pp. 656-659 McGraw-Hill.
18. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. Toxicol Sci. 2002; 65: 166–76.
19. Jaeschke H, Bajt ML. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. Toxicol Sci. 2006; 89: 31–41.
20. Nazareth WM, Sethi JK, McLean AE. Effect of paracetamol on mitochondrial membrane function in rat liver slices. Biochem Pharmacol. 1991; 42: 931–36.
21. Strubelt O, Younes M. The toxicological relevance of paracetamol-induced inhibition of hepatic respiration and ATP depletion. Biochem Pharmacol. 1992; 44: 163–70.
22. Esterline RL, Ji S. Metabolic alterations resulting from the inhibition of mitochondrial respiration by acetaminophen in vivo. Biochem Pharmacol. 1989; 38: 2390–2.
23. Martin FL, McLean AE. Adenosine triphosphate (ATP) levels in paracetamol-induced cell injury in the rat in vivo and in vitro. Toxicology. 1995; 104: 91–7.
24. Porter KE, Dawson AG. Inhibition of respiration and gluconeogenesis by paracetamol in rat kidney preparations. Biochem Pharmacol. 1979; 28: 3057–62.
25. Bajt ML, Knight TR, Lemasters JJ, Jaeschke H. Acetaminophen-induced oxidant stress and cell injury in cultured mouse hepatocytes: protection by N-acetyl cysteine. Toxicol Sci. 2004; 80: 343–9.
26. Kon K, Kim JS, Jaeschke H, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced necrosis and apoptosis of cultured mouse hepatocytes. Hepatology. 2004; 40: 1170–9.

27. Jaeschke H. Glutathione disulfide formation and oxidant stress during acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice in vivo: the protective effect of allopurinol. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990; 255: 935–41.
28. Landin JS, Cohen SD, Khairallah EA. Identification of a 54-kDa mitochondrial acetaminophen-binding protein as aldehyde dehydrogenase. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996; 141: 299–307.
29. Fannin RD, Russo M, O'Connell TM, Gerrish K, Winnike JH, Macdonald J, Newton J, Malik S, Sieber SO, Parker J, Shah R, Zhou T, Watkins PB, Paules RS. Acetaminophen dosing of humans results in blood transcriptome and metabolome changes consistent with impaired oxidative phosphorylation. *Hepatology.* 2009; 51: 227–36.
- 30.. Satar S. Parasetamol zehirlenmesi. Karakoç E. Acilde Klinik Toksikoloji 1.Baskı, Adana, Nobel kitabevi, 2009. p: 355-357.
31. Rumack BH , Peterson RC, Koch GG,Amara IA. Acetaminophen overdose: 622 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment.*Arch Intern Med.*1981; 141: 380-385.
32. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med.* 2003; 1: 299-305.
33. Riordan SM, Williams R.Treatment of hepatic encephalopathy. *New Engl J Med.* 1997; 337: 473-9.
34. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of Nacetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci.* 2003; 60: 6-20.
35. Ventresca GP, Cicchetti V, Ferrari V. Acetylcysteine. In: Braga PC, Allegra L, eds. *Drugs in Bronchial Mucology.* New York, Raven Press, 1989; pp. 77–102.
36. De Flora H, Silvio T. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. *Am J Med,* 1991; 3: 122-130.

37. Jones AL. Mechanism of action and value of Nacetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 277–85.
38. N.Aydogdu, K.Kaymak, Ö. Yalçın. Sıçanlarda Böbrek iskemi/Reperfüzyon Hasarında N-Asetilsisteinin Etkileri. *Fırat Tıp Dergisi*, 2005; 10: 151-155.
39. Foresti R, Sarathchandra P, Clark JE, Green CJ, Motterlini R. Peroxynitrite induces heme oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis. *Biochem J*, 1999; 339: 729-37
40. Hinson JA, Bucci TJ, Irwin LK, et al. Effect of inhibitors of nitric oxide synthase on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Biology and Chemistry* 2002; 6: 160–167
41. Moling O, Cairon E, Rimenti G, et al. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clinical Therapeutics* 2006; 28: 755-760.
42. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977; 2: 432-4.
43. Klein-Schwartz W, Doyon S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 119-30.
44. Vendramini V, Sasso-Cerri E, Miraglia SM. Amifostine reduces the seminiferous epithelium damage in doxorubicin-treated prepubertal rats without improving the fertility status. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010; 8: 1-13.
45. Yuhas JM, Storer JB. Differential chemoprotection of normal and malignant tissues. *J Natl Cancer Inst.* 1969; 42: 331–335.
46. Glover D, Glick JH, Weiler C, Fox K, Guerry D. WR-2721 and high-dose cisplatin: an active combination in the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1987; 5: 574–578.
47. Capizzi RL. Protection of normal tissues from the cytotoxic effects of chemotherapy by amifostine (Ethyol): clinical experiences. *Semin Oncol.* 1994; 21: 8–15.

48. Cetingül N, Midyat L, Kantar M, Demirağ B, Aksoylar S, Kansoy S. Cytoprotective Effects of Amifostine in the Treatment of Childhood Malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 829–833.
49. Fisher MJ, Lange BJ, Needle MN, Janss AJ, Shu HK, Adamson PC, Phillips PC. Amifostine for children with medulloblastoma treated with cisplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 780–784.
50. Lirdi LC, Stumpp T, Sasso-Cerri E, Miraglia SM. Amifostine protective effect on cisplatin-treated rat testis. *Anat Rec* 2008; 291: 797–808.
51. Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Gururangan S, Hassall T, Gronewold L, Stewart CF, Wallace D, Broniscer A, Hale GA, Kasow KA, Merchant TE, Morris B, Krasin M, Kun LE, Boyett JM, Gajjar A. Amifostine protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3749-55.
52. Feng M, Smith DE, Normolle DP, Knol JA, Pan CC, Ben-Josef E, Lu Z, Feng MR, Chen J, Ensminger W, Lawrence TS. A Phase I clinical and pharmacology study using amifostine as a radioprotector in dose-escalated whole liver radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83: 1441-7.
53. Katsanos KH, Briasoulis E, Tsekeris P, Batistatou A, Bai M, Tolis C, Capizzello A, Panelos I, Karavasilis V, Christodoulou D, Tsianos EV. Randomized phase II exploratory study of prophylactic amifostine in cancer patients who receive radical radiotherapy to the pelvis. *J Exp Clin Canc Res*. 2010; 29: 68-75.
54. Dedieu S, Canron X, Rezvani HR, Bouhecareilh M, Mazurier F, Sinisi R, Zanda M, Moenner M, Bikfalvi A, North S. The cytoprotective drug amifostine modifies both expression and activity of the pro-angiogenic factor VEGF-A. *BMC Med*. 2010; 24: 8-19.
55. <http://www.medicinenet.com/amifostine-injection/article.htm>. 16.01.2014
56. <http://reference.medscape.com/drug/ethyol-amifostine-342249> 16.01.2014

57. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a696014.html> 16.01.2014
58. Beutler E, Durgun O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963; 51: 882-888.
59. Kakkar R, Mantha SV, Radhi J, Prasad K. Increased oxidative stress in rat liver and pancreas during progression of streptozotocin-induced diabetes. *Clin Sci* 1998; 94: 623-632.
60. Racker E. Glutathione reductase (liver and yeast). In: Colowick SP, Kaplan NO. *Methods in Enzymology*, vol 2, Academic Press, New York, 1955: 722-729
61. Navarro-González JA, García-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clinical Chemistry*. 1998; 44: 679–681.
62. Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach*. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland. 1996: 214-242.
63. Kamanaka Y, Kawabata A, Matsuya H, Effect of a potent iNOS inhibitor (ONO-1714) on acetaminophen-induced hepatotoxicity in the rat. *Life Sciences*. 2003; 74: 793–802.
64. Aydoğdu N, Kaymak K, Yalçın Ö. Sıçanlarda Böbrek İskemi/Reperfüzyon Hasarında N-Asetilsisteinin Etkileri. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 151-155.
65. Meotti FC, Rosa JM, Bracardo PS, Balz D, Waltrick AP, Bagio A, Golulart EC, Dafre AL, Rodrigues AL, Santos RS. Protective effect of crude extract from *wedelia paludosa* on the hepatotoxicity induced by paracetamol in mice. *Journal Of Pharmacy and Pharmacology*. 2006; 58: 137-142.
66. Fakurazi S, Nanthini U, Hairuszah I, Hepatoprotective and antioxidant action of *Moringa Oleifera* Lam. againsts acetaminophen induced Hepatotoxicity in rats. *International Journal of Pharmacology*. 2008; 4: 270-275.
67. Terneus M. V, Brown J. M, Carpenter A. B, Comparison of S-adenosyl-L-methionine (SAME) and N-acetylcysteine (NAC) protective effects on hepatic damage when administered after acetaminophen overdose. *Toxicology*. 2008; 244: 25–34.

