



## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.  
2019; 33 (2): 61 - 65  
http://www.fusabil.org

Murat GÖNEN <sup>1,a</sup>  
Ferhat BALGETİR <sup>1,b</sup>  
Nalan KAYA <sup>2,c</sup>  
Bekir AKGÜN <sup>3,d</sup>  
Süleyman AYDIN <sup>4,e</sup>  
Tuncay KULOĞLU <sup>2,f</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Histoloji ve Embriyoloji  
Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Beyin ve Sinir Cerrahi  
Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>a</sup> ORCID: 0000-0002-3718-9519

<sup>b</sup> ORCID: 0000-0002-6222-921X

<sup>c</sup> ORCID: 0000-0001-8880-4932

<sup>d</sup> ORCID: 0000-0002-5173-2717

<sup>e</sup> ORCID: 0000-0003-2489-9906

<sup>f</sup> ORCID: 0000-0001-9874-3838

Geliş Tarihi : 05.03.2019  
Kabul Tarihi : 31.05.2019

### Yazışma Adresi Correspondence

Murat GÖNEN  
Fırat Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Anabilim Dalı,  
Elazığ - TÜRKİYE

mdmgonen@hotmail.com

## İskemi-Reperfüzyon Oluşturulmuş Rat Beyin Dokusunda N-Asetilsistein'in Oksidatif Hasar ve Adropin Üzerine Etkileri

**Amaç:** Beyinde iskemi-reperfüzyon (I-R) hasarının patogenezinde oksidatif stres önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada I-R oluşturulmuş rat beyin dokusunda antioksidan özelliği bilinen N-asetil sisteinin (NAS) oksidatif hasar ve doku adropin düzeyi üzerinde meydana getirdiği değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada, 24 adet Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları Kontrol, Sham, I-R ve IR+NAS olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna deney süresince hiçbir uygulama yapılmadı. I-R ve I-R + NAS grubundaki sıçanlar supine pozisyonda sabitlenip servikal orta hattan basit bir insizyonla bilateral karotis komunis arterler ortaya çıkarıldıktan sonra anevrizma klip'leri ile 60 dakika süre ile kliplendikten sonra klipler açılarak 120 dakika reperfüzyonu sağlandı. IR+NAS grubundaki sıçanlara kliplerin açılmasıyla birlikte tek doz 50 mg/kg NAS i.p. olarak uygulanıp 120 dakika reperfüzyonu sağlandı. Deney sonunda sıçanlar dekapite edildi. Sıçanlardan kan örnekleri ve beyin dokuları alındı. Rutin takip işlemleri ile dokular parafin bloklara gömüldü. Bloklardan alınan kesitlere adropin immünreaktivitesi için avidin-biotin-peroksidaz yöntemi uygulandı. Serum total antioksidan seviye ve total oksidan seviyeleri belirlendi.

**Bulgular:** Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum total antioksidan seviye ve adropin immünreaktivitesi I-R grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış, total oksidan seviye I-R grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış saptandı. I-R grubu ile karşılaştırıldığında ise I-R + NAS grubunda serum total antioksidan seviye ve adropin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış, total oksidan seviye istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışma I-R'nin beyin dokusunda adropin seviyelerini azalttığını ve adropinin de NAS gibi antioksidan olarak koruyucu rol oynayabileceğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İskemi-reperfüzyon, adropin, N-asetilsistein, beyin

### Effectivity of N-Acetylcysteine on Oxidative Stress and Adropin Levels in Rat Brain Induced by Ischemia/Reperfusion

**Objective:** Oxidative stress plays a key role in the pathogenesis of cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury. In this study, we aimed to investigate the effect of N-acetylcysteine (NAC), which is known to have antioxidant properties, on oxidative stress and tissue adropin levels, in I/R-induced rat brain tissue.

**Materials and Methods:** The study included 24 male Wistar-Albino rats. The animals were randomly divided into 4 groups: control, Sham, I/R, and I/R+NAC. In both I/R and I/R+NAC groups, bilateral common carotid arteries were clamped for 60 min using aneurysm clips, in I/R group clamps were removed and reperfusion was performed for 120 min. In the I/R+NAC group, after the removal of the clamps NAC 50 mg/kg intraperitoneally administrated in a single dose and reperfusion was performed for 120 min. At the end of the experiment, all the rats were decapitated. Serum samples were obtained and the brain tissues were removed and embedded in paraffin blocks. Sections obtained from paraffin blocks were analyzed using the avidin-biotin-peroxidase complex technique to assess adropin immunoreactivity. Serum total antioxidant status and total oxidant status levels were measured.

**Results:** The TAS levels and adropin immunoreactivity decreased significantly while the TOS levels increased significantly in the I/R group compared to the control group. However, the TAS levels and adropin immunoreactivity increased significantly while the TOS levels decreased significantly in the I/R+NAC group compared to the I/R group.

**Conclusion:** It was revealed that I/R injury decreased the adropin levels in brain tissue and adropin can provide antioxidant protection similar to NAC.

**Key words:** Ischemia-reperfusion, adropin, N-acetylcysteine, brain

### Giriş

Serebral iskemi sonucu gelişen hasar her zaman iskemik dönem ile sınırlı olmayıp, kan akımının tekrar sağlandığı durumlarda mortalite ve morbiditeyi arttıran "iskemi/reperfüzyon hasarı" denilen ek hasarlar da oluşabilir (1). İskemik inmenin erken aşamasında kan akışındaki hızlı düşüş, ATP tükenmesine ve ATP sentezi bozukluklarına neden olarak, nöronal hücre zarlarının depolarizasyonuna ve hücre içinde ve dışında iyon homeostazının bozulmasına yol açar (2). İskemi/reperfüzyon

hasarında altta yatan moleküler mekanizmalar belirsizliğini korumakla birlikte patogeneze oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (3-5). İskemi/reperfüzyon, aşırı reaktif oksijen radikalleri (ROS) üretimi, eksitotoksinite, oksidatif stres, enflamasyon, ödem, apoptoz, kan beyin bariyerinin bozulması, nekroz gibi bir dizi moleküler mekanizmalar yoluyla beyin hasarını artırır (2, 6). Bu durumu ortadan kaldırmak için deneysel çalışmalarda 50 den fazla nöroprotektif ilaç denenmiş olmasına rağmen hiçbir klinik kullanıma girebilecek yeterlilikte bulunmamıştır (7). İndirgenmiş glutatyonun (GSH) öncüsü olan N-asetilsistein (NAS) genellikle parasetamol intoksikasyonunun tedavisinde ve mukolitik tedavi amacıyla kullanılmasının yanı sıra, nöroprotektif özellikler gösteren bir ilaç olarak da kabul edildiğinden patogenezinde oksidatif stresin rol aldığı çeşitli hastalıkların tedavisinde de kullanılabilir (8, 9). NAS, oksidatif stres ile ilgili çeşitli bozukluklardaki etkisini, GSH üretimini artırarak, detoksifikasyon geliştiren ve doğrudan serbest radikal temizleyicileri olarak hareket eden metabolitlere dönüştürerek gösterdiğine inanılmaktadır (10-12). NAS'ın beyin iskemisi/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisini gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur (13-15).

Adropin ilk olarak Kumar ve ark. (16) tarafından karaciğer ve beyinde saptanmıştır. Lovren ve ark. (17)'nin yaptığı çalışmada endotelial nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırarak hücrelerin proliferasyonunu destekleyebileceği ve endoteliumun korunmasını sağlayabileceği ortaya konmuştur.

Bu çalışmada sıçan beyin dokusunda iskemisi/reperfüzyonun meydana getirdiği değişiklikler üzerine antioksidan etkinliği kanıtlanan NAS'ın koruyucu etkilerinin serum total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) değerlerinin yanında daha önce ölçülmemiş olan adropin immün reaktivitesi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmada 8-10 haftalık erişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar buldukları ortamın sıcaklığı 22-25 °C arasında sabit ortamda ve 12 saat ışık, 12 saat karanlıkta takip edildi. Sıçanlar havalandırma sistemi bulunan bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler özel çelik kaplarda, su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi.

Çalışmada kullanılan 24 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar; Kontrol, Sham, I-R ve IR+NAS olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna deney süresince herhangi bir işlem yapılmadı. Sham grubundaki sıçanlar supine pozisyonda sabitlenip servikal orta hatta basit bir insizyonla bilateral karotis kommunis arterler ortaya çıkarıldıktan sonra ciltleri 3/0 ipek ile kapatıldı ve deneyin 3. saatinde dekapite edildi.

I-R grubundaki sıçanlar supine pozisyonda sabitlenip servikal orta hattan basit bir insizyonla

bilateral karotis kommunis arterler ortaya çıkarıldıktan sonra anevrizma klipsleri ile 60 dakika süre ile kleplendikten sonra klipsler açılarak 120 dakika reperfüzyon sağlandıktan sonra dekapite edildi. I-R+NAS grubundaki sıçanlar ise supine pozisyonda sabitlenip servikal orta hattan basit bir insizyonla bilateral karotis kommunis arterler ortaya çıkarıldıktan sonra anevrizma klipsleri ile 60 dakika süre ile kleplendikten sonra klipsler açıldı ve klipslerin açılmasıyla birlikte tek doz 50 mg/kg N-Asetilsistein intraperitoneal olarak uygulanıp 120 dakika reperfüzyon sağlandıktan sonra dekapite edildi.

Deney sonunda tüm gruplardaki sıçanlar dekapite edildikten sonra beyin dokuları çıkarılıp %10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edilip histolojik takip serilerinden geçirildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Serum TAS ve TOS çalışması için alınan serumlar çalışma gününe kadar -80 °C saklandı.

**Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümleri:** Serum TAS ve TOS düzeyleri Olympus AU2700 otoanalizöründe Rel Assay Total Antioksidan Status Test Kiti (Mega Tıp San. ve Tic. Ltd. Şti., Gaziantep, Türkiye) kullanılarak ölçüldü (18, 19).

**İmmünohistokimya:** Parafin bloklardan 4-6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular derceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalga fırında (750W) 7+5 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solüsyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block, TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanana dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilüe edilen adropin primer antikor (anti-adropin antibody, ab122800, Abcam, Cambridge, UK) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Polyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkanıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solüsyonu (Large Volume VisionMount, TA-125-UG, Lab Vision

Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <math><0.25</math>, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu (Histoskor= yaygınlık x şiddet).

**İstatistiksel Analiz:** %80 güç ve 0,05 anlamlılık seviyesinde güç analizi yapıldığında her bir grupta en az 6 denek olması gerektiği hesaplanmıştır. Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Ölçülen değerlerin hassasiyet göstermesi ve örneklem hacminin büyütülmesi çalışma bütçesini aşacağından ve ayrıca ölçümlerin parametrik test varsayımlarını sağladığı da görüldüğünden dolayı gruplar arası karşılaştırmalar için One-way ANOVA ve post-hoc test olarak Tukey testi kullanıldı.  $p<0.05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

**TAS Düzeyleri:** Tüm gruplara ait serum TAS düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; TAS düzeyleri; kontrol ve Sham gruplarında benzerdi ( $P=0.995$ ). Kontrol grubuyla kıyaslandığında I-R grubunda TAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olarak izlendi ( $P<0.001$ ). I-R grubu ile kıyaslandığında ise I-R+NAS grubunda TAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştı ( $P<0.001$ , Tablo 1).

**Tablo 1.** Serum TAS ve TOS düzeyleri

Gruplar	TAS	TOS
Kontrol	60.29 $\pm$ 7.23	17.00 $\pm$ 4.98
SHAM	59.61 $\pm$ 3.42	21.03 $\pm$ 1.96
IR	25.44 $\pm$ 2.84 <sup>a</sup>	39.12 $\pm$ 6.39 <sup>a</sup>
IR + NAS	56.43 $\pm$ 1.81 <sup>b</sup>	21.18 $\pm$ 4.51 <sup>b</sup>

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol grubuna ile karşılaştırıldığında,

<sup>b</sup> I-R grubu ile karşılaştırıldığında ( $P<0.05$ ).

**TOS Düzeyleri:** Tüm gruplara ait serum TOS düzeylerinin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; TOS düzeyleri; kontrol ve Sham gruplarında benzerdi ( $P=0.551$ ). Kontrol grubuyla kıyaslandığında I-R grubunda TOS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak izlendi ( $P<0.001$ ). I-R grubu ile kıyaslandığında ise I-R+NAS grubunda TOS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı ( $P<0.001$ , Tablo 1).

**Adropin İmmünreaktivitesi:** Adropin immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; Adropin immünreaktivitesi; Kontrol (Şekil 1a) ve Sham (Şekil 1b) gruplarında benzerdi ( $P=0.798$ ). Kontrol grubuyla kıyaslandığında I-R grubunda (Şekil 1c) Adropin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir

şekilde azalmış bulundu ( $P<0.001$ ). I-R grubu ile kıyaslandığında ise I-R+NAS (Şekil 1d) grubunda Adropin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak izlendi ( $P<0.001$ ) (Tablo 2).

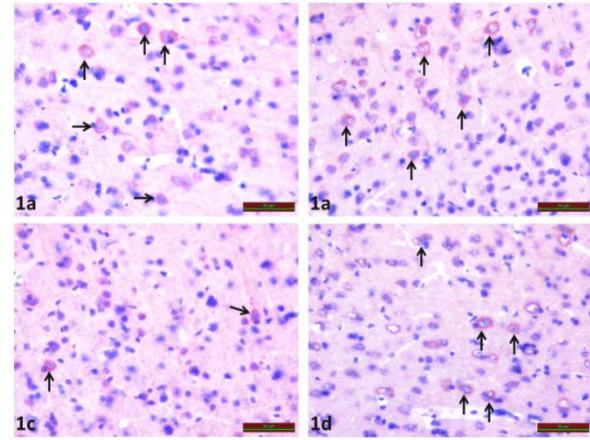
**Tablo 2.** Adropin İmmünreaktivitesi

Gruplar	Adropin
Kontrol	1.32 $\pm$ 0.26
SHAM	1.12 $\pm$ 0.40
IR	0.29 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>
IR + NAS	1.30 $\pm$ 0.47 <sup>b</sup>

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol grubuna ile karşılaştırıldığında,

<sup>b</sup> I-R grubu ile karşılaştırıldığında, ( $P<0.05$ ).



**Şekil 1.** Beyin dokusunda adropin immünreaktivitesi; Kontrol (Şekil 1a), Sham (Şekil 1b), I-R (Şekil 1c) ve I-R+NAS (Şekil 1d)

## Tartışma

İskemik dokuların reperfüzyonu, iskemiyin erken döneminde oluşan süperoksit ve nitrikoksit arasındaki dengenin süperoksit lehine değişmesine neden olmaktadır ve bunun sonucu olarak enflamatuvar mediyatörlerin salınımına neden olarak dokuda oluşan hasarı artırmaktadır (20). İskemi sonrası oluşan alanlar oksijen ve glukozdan yoksundur. Buna bağlı enerji ihtiyacını sağlayan ATP azalmakta, hücre içi  $Ca^{+2}$  düzeyi artmaktadır.  $Ca^{+2}$  düzeyindeki bu artış fosfolipaz ve proteazların aktivitesini artırarak irreversible hücre hasarına neden olmaktadır (21). İrreversible hücre hasarının etrafında nöronal aktivitenin baskılandığı fakat doku bütünlüğünün korunduğu penumbra alanı vardır (22). Penumbra alanını kurtarmanın yolu yeterli serebral kan akımı ile reperfüzyonu sağlamaktır (23). Reperfüzyon tedavisi, inmeli hastalarda tedavinin ilk aşamasında önemli bir rol oynar, fakat reperfüzyon hasarının olabileceği de akılda tutulmalıdır (24). Reperfüzyon ile oluşan enflamatuvar yanıt ve oksidatif stres patolojik kaskad reaksiyonlarına yol açabilir (25, 26).

Enflamasyonu baskılamak ve ROS üretimini azaltmak veya oksidatif yıkımı onarmak, serebral I-R hasarına karşı mücadelede önemli stratejilerdir (27).

Antioksidan ve antienflamatuar özellikleri olan NAS; serbest radikalleri nötrale ederek serbest radikallerin hücreleri hasara uğratmalarını engeller. NAS, hücrelerde sistein / GSH seviyesini yükseltir ve oksidan türlerin bir temizleyicisi olarak işlev görür (24). Knuckey ve ark. (28) yaptığı çalışmada iskemiden sonra nöronal ölüm patogenezinde serbest radikallerin rol oynadığını göstermiştir. Zhang ve ark. (29) NAS'ın iskemik beyinlerde antioksidan özellikleri sayesinde redoks homeostazisini koruyarak etki ettiğini saptamışlardır. NAS'ın bu özelliği, GSH düzeylerinde ve redoks yollarında değışikliklerin gözlemlendiği nörolojik bozukluk terapilerinde çok önemli bir faktör olabilir (24). NAS; serbest radikallerin GSH'ı tükenmesini engelleyerek ve reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleyerek hücrelerde antioksidan potansiyelin artmasını sağlar (30).

Bu çalışmada iskem/reperfüzyon oluşturulmuş rat beyin dokusunda NAS'ın oksidatif hasar ve adropin üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada yapılan biyokimyasal incelemede kontrol grubu ile Sham gruplarında serum TAS ve TOS düzeyleri benzerdi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında I-R grubunda TAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmışken, TOS düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış izlendi. I-R grubu ile kıyaslandığında ise I-R+NAS grubunda TAS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmışken, TOS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı. Bu da I-R ile beyin dokusunda oluşabilecek oksidatif hasara karşı NAS'ın koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

### Kaynaklar

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2016; 133: e38-360.
2. Wu R, Li X, Xu P, et al. TREM2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury. *Molecular Brain* 2017; 10: 20.
3. Su J, Liu J, Yan XY, et al. Cytoprotective effect of the UCP2-SIRT3 signaling pathway by decreasing mitochondrial oxidative stress on cerebral ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Molecular Sciences* 2017; 18: 1599.
4. Wu J, Chen Y, Yu S, et al. Neuroprotective effects of sulfiredoxin-1 during cerebral ischemia/reperfusion oxidative stress injury in rats. *Brain Research Bulletin*. 2017; 132: 99-108.
5. Ya BL, Liu Q, Li HF, et al. Uric acid protects against focal cerebral ischemia/reperfusion-induced oxidative stress via activating Nrf2 and regulating neurotrophic factor expression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018; 2018: 6069150.
6. Chen X, Sadowska GB, Zhang J, et al. Neutralizing anti-interleukin-1beta antibodies modulate fetal blood-brain barrier function after ischemia. *Neurobiology of Disease* 2015; 73: 118-129.
7. Kamisli S, Basaran C, Batcioglu K, et al. Neuroprotective effects of the new Na channel blocker rs100642 in global ischemic brain injury. *Arch Med Sci* 2019; 15: 467-474.

NO, çeşitli dokularda vücutta sürekli üretilen / salınan serbest bir radikaldır (31). NO iskem/reperfüzyon hasarı da dâhil çok sayıda patofizyolojik olayda etkilidir ve stres fizyolojisinde önemli rol üstlenmektedir (32). NO'in endotel fonksiyonu ve fizyolojik etkilerinin korunmasında bağımsız bir faktör olduğu kanıtlanmıştır (33). Oksidatif olaylar indüklenebilir nitrik oksid sentaz (iNOS) üzerinde kayda değer etki gösterir (34, 35). Dolayışındaki adropin seviyelerinin düşük olması endotelde NO'in seviyesinde azalmaya neden olarak endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (36, 37). Adropin endotel fonksiyonunu geliştirir ve endoteli korur. Adropin, vasküler yapılardan NO üretiminden sorumlu olan endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS) seviyesini artırır (17).

Ayrıca bu çalışmada immünohistokimyasal olarak beyin dokusundaki adropin immünreaktivitesi de incelenmiştir. Kontrol grubu ile Sham grupları benzer olarak bulundu. Kontrol grubu ile kıyaslandığında I-R grubunda adropin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış bulundu. I-R grubu ile kıyaslandığında ise I-R+NAS grubunda adropin immünreaktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olarak izlendi. Bu da iskem/reperfüzyon hasarına bağlı adropinin antioksidan olarak kullanımından dolayı dokudaki adropin seviyesinin azaldığını, I-R +NAS uygulanan grupta ise dışarıdan verilen NAS'ın beyin dokusunda adropinin kullanımını azalttığını, sonuç olarak adropinin endojen bir antioksidan olarak etki gösterebildiğini düşündürmektedir.

8. da Costa M, Bernardi J, Costa L, et al. N-acetylcysteine treatment attenuates the cognitive impairment and synaptic plasticity loss induced by streptozotocin. *Chemico-Biological Interactions* 2017; 272: 37-46.
9. Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, Alexandrov AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain and Behavior* 2014; 4: 108-122.
10. Teodorczyk M, Schmidt MHH. Notching on cancer's door: Notch signaling in brain tumors. *Frontiers in Oncology* 2014; 4: 341.
11. Hamid ZA, Tan HY, Chow PW, et al. The role of N-acetylcysteine supplementation on the oxidative stress levels, genotoxicity and lineage commitment potential of ex vivo murine haematopoietic stem/progenitor cells. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2018; 18: e130-e136.
12. Saha L, Kaur S, Saha PK. N-acetyl cysteine in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome: A review of reported outcomes. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics* 2013; 4: 187-191.
13. Wang B, Aw TY, Stokes KY. The protection conferred against ischemia-reperfusion injury in the diabetic brain by N-acetylcysteine is associated with decreased dicarbonyl stress. *Free Radical Biology & Medicine*. 2016;96:89-98.
14. Liu Y, Liu WC, Sun Y, et al. Normobaric hyperoxia extends neuro- and vaso-protection of N-acetylcysteine in

- transient focal ischemia. *Molecular Neurobiology* 2017; 54: 3418-3427.
15. Suha T, Asli M, Aynur S, et al. Effects of N-acetylcysteine and ethyl pyruvate on ischemia-reperfusion injury in experimental electrical burn model. *The American Journal of Emergency Medicine* 2016; 34: 1217-1224.
  16. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metabolism* 2008; 8: 468-481.
  17. Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010; 122: S185-192.
  18. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical biochemistry* 2004; 37: 277-285.
  19. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005; 38: 1103-1111.
  20. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of Pathology* 2000; 190: 255-266.
  21. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nature Medicine* 2011; 17: 796-808.
  22. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron* 2010; 67: 181-198.
  23. Marlier Q, Verteneuil S, Vandenbosch R, Malgrange B. Mechanisms and functional significance of stroke-induced neurogenesis. *Frontiers in Neuroscience* 2015; 9: 458.
  24. Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. 2018; 23: pii: E3305.
  25. Sodha NR, Sellke FW. Attenuation of inflammatory responses by hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) in ischemia/reperfusion injury. *Methods in Enzymology* 2015; 555: 127-144.
  26. Suzuki G, Okamoto K, Kusano T, et al. Evaluation of neuronal protective effects of xanthine oxidoreductase inhibitors on severe whole-brain ischemia in mouse model and analysis of xanthine oxidoreductase activity in the mouse brain. *Neurologia Medico-Chirurgica* 2015; 55: 77-85.
  27. Jianrong S, Yanjun Z, Chen Y, Jianwen X. DUSP14 rescues cerebral ischemia/reperfusion (IR) injury by reducing inflammation and apoptosis via the activation of Nrf-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2019; 509: 713-721.
  28. Knuckey NW, Palm D, Primiano M, Epstein MH, Johanson CE. N-acetylcysteine enhances hippocampal neuronal survival after transient forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1995; 26: 305-310.
  29. Zhang Z, Yan J, Taheri S, Liu KJ, Shi H. Hypoxia-inducible factor 1 contributes to N-acetylcysteine's protection in stroke. *Free Radical Biology & Medicine* 2014; 68: 8-21.
  30. Omara FO, Blakley BR, Bernier J, Fournier M. Immunomodulatory and protective effects of N-acetylcysteine in mitogen-activated murine splenocytes in vitro. *Toxicology* 1997; 116: 219-226.
  31. Stefano GB, Ottaviani E. The biochemical substrate of nitric oxide signaling is present in primitive non-cognitive organisms. *Brain Research* 2002; 924: 82-89.
  32. Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. Stress-related diseases - a potential role for nitric oxide. *Medical science monitor. International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 2002; 8: Ra103-118.
  33. Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2002; 16: 92-102.
  34. Alderton WK, Angell AD, Craig C, et al. GW274150 and GW273629 are potent and highly selective inhibitors of inducible nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *British Journal of Pharmacology* 2005; 145: 301-312.
  35. Gross GJ, Hsu A, Pfeiffer AW, Nithipatikom K. Roles of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and mitochondrial permeability transition pore (MPTP) in epoxyeicosatrienoic acid (EET)-induced cardioprotection against infarction in intact rat hearts. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2013; 59: 20-29.
  36. Oruc CU, Akpınar YE, Dervisoglu E, et al. Low concentrations of adropin are associated with endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2017; 55: 139-144.
  37. Aydın S. Kardiyopulmoner bypass ameliyatının zaman aralıklarına bağlı olarak sirküle adropin, elabela ve nitrik oksit düzeyine etkisi. *Koşuyolu Heart Journal* 2018; 21: 204-210.