



N-asetil-L-Sisteinin Ekstramukolitik Etkileri

Devran COŞKUN¹

¹Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye

Geliş Tarihi/Received
30.05.2017

Kabul Tarihi/Accepted
30.06.2017

Yayın Tarihi/Published
25.12.2017

Öz

N-asetil-L-sistein, mukolitik ve ekspektoran etkisi oldukça belirgin bir solunum sistemi ilacıdır. Bu etkileri sayesinde solunum sistemi enfeksiyonlarında sıklıkla reçete edilmektedir. Yapılan araştırmalarda ise N-asetil-L-sisteinin solunum sistemi dışında birçok vakada faydalı etkileri belirlenmiştir. Bu derlemede N-asetil-L-sisteinin kullanıldığı farklı hastalıklar ve farklı etki mekanizmaları hakkında bilgi verilmiştir. Özellikle merkezi sinir sistemi ve antioksidan etkilerinin sayesinde klinikte birçok hastalıkta kullanılabileceği ve asıl tedaviye destek amaçlı kullanılabileceği anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: N-asetil-L-sistein, ekstramukolitik

Extramucolytic Effects of N-acetyl-L-cysteine

Abstract

Mucolytic and expectorant effects of N-acetyl-L-cysteine are very pronounced in the respiratory system. Owing to these effects, N-acetyl-L-cysteine is often prescribed in the respiratory system infections. Structural studies have shown that N-acetyl-L-cysteine has beneficial effects in many cases other than the respiratory system. In this review, it has been mentioned that extra usage of N-acetyl-L-cysteine in different illness and different mechanisms of actions. Especially with its central nervous system and antioxidant effects, it can be used clinically in many diseases, and it may be used as supportive drug in addition to basic therapy.

Keywords: N-acetyl-L-cysteine, extramucolytic

1. Giriş

Mukustan temizlenmesini teşvik eden ve yapı özelliklerini etkileyerek viskozitesini spesifik olarak değiştiren (1) veya mukus üretimi ile bileşimine etkiyerek yapısını değiştiren ilaçlara mukoaktif ilaçlar denir (2). Mukoaktif ilaçlar potansiyel etki mekanizmalarına göre mukolitik, ekspektoran, mukokinetik ve mukoregulator olarak sınıflandırılmaktadır (1). Mukolitikler mukusun içindeki mukoproteinlerin yapısını kimyasal olarak bozarak ya da içinde bulunan DNA yapıları parçalayarak mukusun viskozitesini düşürür (3). Ekspektoran ilaçlar solunum yollarında birikmiş

mukusu sulandırarak yapışkanlığını azalmak suretiyle ve/veya mukus sekresyonunu artırarak mukusun öksürük yoluyla dışarıya atılmasını kolaylaştırarak etkir (2, 3). Mukokinetik ilaçlar siliyalar üzerine etki ederek, mukosilyar temizlenmeyi artırarak etki gösterirler. Mukoregulator ilaçlar ise mukus sekresyonunu düzenleyerek etki gösteren ajanlar olarak tanımlanmaktadır (1).

2. N-asetil-L-sisteinin yeni kullanım alanları

N-asetil-L-sistein (NAC), bir amino asit olan L-sisteinin asetilenen bir türevidir. Mukusun

polimerleri arasındaki disülfidril bağlarını parçalayarak mukusun visko-elastikiyetini azaltır (4). İlaç oral uygulama sonrasında hızlı ve neredeyse tamamen emilir (5). NAC nispeten düşük toksisiteye sahiptir ve mide bulantısı, kusma, burun kanaması, pruritus ve taşikardi gibi hafif yan etkiler rapor edilmiştir (4). NAC'ın çok sayıda yolağı uyardığı fakat ana etki mekanizmasını hücrelerde glutatyon (GSH) seviyesini yükselterek gösterdiği bildirilmiştir. Canlıda GSH endojen antioksidan, reaktif oksijen radikalleri (ROS)'nin detoksifikasyonu, elektrofilik ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, sistenin depolanması ve taşınması, hücre proliferasyonunun düzenlenmesi, immün sistemin, lökotrien ve prostaglandin sentezinin regülasyonunda rol almaktadır (4, 6).

Bağımlılık: Yapılan klinik çalışmalarda NAC kullanımının kokain kullanma isteği ve alınımına bağlı belirtilerin görülme zamanını azalttığı bildirilmiştir. NAC'ın bu etkisini bozulan glutamat homeostazısını düzelterek gösterebildiği ifade edilmiştir (7). Ratlarda NAC kullanımının kokain kullanımına bağlı oluşmuş zararı iyileştirdiği ve alımının tekrarlanmasını engellediği belirtilmiştir (8). Ayrıca nikotin bağımlılığı sonucunda oluşan DNA hasarını azalttığı bildirilmiştir (9).

Antioksidan: NAC'nin antioksidan etki göstererek asetaminofen toksikasyonunun erken döneminde uygulanmasının hepatik hasarı önleyebildiği ve özellikle hepatik yetmezliği olan hastalarda ölüm riskini düşürebildiği (10), travmatik beyin hasarı, serebral iskemi ile subaraknoid kanamada tedaviyi kolaylaştırabildiği (6), deneysel septik şokta deferoksamin ile birlikte kullanıldığında mitokondriyal disfonksiyonu ve nötrofil inflamasyonu sınırladığı ve oksidatif stresi azaltarak ratlarda hayatta kalmayı arttırabildiği (11) ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerin yaygın yan

etkilerinden olan ototoksiteyi engelleyebildiği bildirilmiştir (12, 13). Pestisit toksisitenin erken safhalarında NAC uygulamasının yararlı etkileri olabileceği ve bu etkisini serbest radikallerle hızlı tepkimeye girmesiyle ve redükte glutatyonun geri kazanılmasını sağlaması ile gerçekleştirdiği ifade edilmiştir (14). Atriyal fibrilasyon, kalp operasyonları sonrasında en sık rastlanan aritmi çeşididir. Artan kanıtlar, oksidatif stresin atriyal fibrilasyonun patofizyolojisinde önemli rol oynadığını göstermektedir. NAC serbest radikalleri temizleyici kabiliyetlerinden dolayı patofizyolojik yanıtı hafifletebileceği, atriyal fibrilasyon ile ilişkili mortaliteyi ve post-operatif atriyal fibrilasyon insidansını azaltabileceği ifade edilmiştir (15, 16). Kalp cerrahisi sırasında ortaya çıkan ROS'un post-operatif dönemde yapışma oluşumunda önemli bir role sahip olabileceği belirtilmiştir. Yeni Zelanda tavşanlarında yapılan çalışmada post-operatif perikardiyal yapışmaların önlenmesinde NAC kullanımının adezyon ve fibroz skorlarına düşürüldüğünden etkili bir şekilde perikardiyal yapışmanın oluşumunu engellediği bildirilmiştir (17). Birçok metabolik hastalıkta endotel kaynaklı disfonksiyona bağlı olarak kardiyovasküler kaynaklı mortaliteler gözlemlendiği ve metabolik hastalıklarda NAC kullanımının etkili olabileceği ifade edilmiştir (18). *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonunun oksidatif stres oluşturduğu düşünülmektedir. NAC mukolitik ve antioksidan etkilere sahip olması nedeniyle tüberküloz dâhil olmak üzere kronik akciğer hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır. *M. tuberculosis* ile enfekte insan makrofajlarında NAC'nin, mikobakterilerin neden olduğu oksidatif stres ve hücre ölümünde azalmaya neden olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca *M. tuberculosis* ile enfekte edilen farelerde NAC tedavisi, akciğerlerdeki mikobakteriyel yükü önemli oranda azaltmıştır (19). NAC'ın mukus

viskozitesini azalttığı, akciğer fonksiyonlarını koruduğu ve GSH seviyesini artırdığı için kistik fibrosis sağaltımında faydalı olabileceği belirtilmiştir (20). NAC'nin oksidatif stresi engelleyerek COPD'in şiddetlenmesini engelleyebildiği ifade edilmiştir (21, 22). İndometazin ile indüklenmiş gastrik ülserli rat modelinde NAC uygulamasının, gelişen lipid peroksidasyonunu engellediği, ülserli alanları azalttığı ve mide dokusu tiyol (SH) düzeyini artırdığı ifade edilmiştir (23). Yağlı karaciğer sendromu ve ketozisli sığırlarda düşük yoğunluklu lipoprotein, hiperketonemi ve oksidatif stresten dolayı ortaya çıktığını ve bu bağlantılar arasında potansiyel bir ilişki olduğu ifade edilmiştir. Tedaviye NAC eklenmesinin oksidatif stresi iyileştirerek faydalı etkiler gösterebileceği belirtilmiştir (24).

Merkezi sinir sistemi: Özellikle otizm, Alzheimer hastalığı, kokain ve esrar bağımlılığı, bipolar bozukluk, depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, şizofreni, ilaç bağımlılığı gibi çeşitli psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda NAC kullanımının faydalı olabileceği bildirilmiştir (25). Çeşitli mental bozukluklar ve şizofrenide olumlu etkileri ifade edilmiştir (26). Şizofrenide glutamat disfonksiyonu geliştiği ve NAC'nin indirekt olarak glutamat reseptörlerini stimüle ettiği iddia edilmiştir (27). Şizofren tedavisinde NAC kullanımının semptomların yatıştırılmasında etkili ve güvenli olduğu söylenmiştir (28). NAC'nin merkezi sinir sisteminde anksiyetede rol alan bazı yolları etkileyerek anksiyolitik etkiler gösterebileceği belirtilmiştir (29). Deneysel araştırmalarda, NAC kullanımının anksiyetede olumlu etkilere sahip olduğu, ancak etki mekanizması ile ilgili olarak daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir (30). Majör depresif bozukluklarda ise

etkisinin tartışmalı olduğu bildirilmiştir (31). Obsesif kompulsif bozukluklarda, NAC'nin merkezi sinir sisteminde glutamat modülatörü etkisinden dolayı semptomların şiddetinde azalma görüldüğü ve bunun yanı sıra kolay tolere edilebilir bir profil ve düşük yan etki gösterdiği ifade edilmiştir (32). Psikiyatrik bozukluklarda bileşik tedavi açısından önemli olduğu belirtilmiştir (33). NAC'nin Parkinson hastalığının gelişim ve ilerleme sürecini yavaşlattığı belirtilmiştir (34). Parkinson modeli oluşturulan farelerde nöro-koruyucu etkiye sahip olan 17 β -östradiol ile NAC birlikte kullanılması sonucu daha güçlü bir nöro-koruyucu etki oluşturduğu ifade edilmektedir (35).

Ürogenital sistem: Polikistik over sendromunda kısmen olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmesine rağmen daha fazla çalışmaya gerek duyulduğu ifade edilmiştir (36, 37). Kronik metritisli ineklerde antibiyotikle birlikte intrauterin NAC uygulanmasının sadece antibiyotik uygulanan gruptaki ineklere göre ilk östrus görülme ve gebe kalma oranının yüksek olduğu ifade edilmiştir. Bu etkisini biyofilm oluşumunu engelleyici ve antibiyotiklerin patojenlere geçişini artırıcı özelliği ile sağlayabilmektedir (38). Herhangi uterus patojeni içermeyen mukusun hipersekresyonu bulgularına sahip repeat breeder kısıraklarda bazı antibiyotiklerle kombine NAC kullanıldığında gebelik oranının %77 kadar arttığı ifade edilmiştir (39). Hücrelerde glutasyon depolarını tüketerek nefrotoksik etki gösteren ifosfamid ile indüklenen böbrek hücre hasarının (40), antioksidan ve vasodilatör etkisi ile tanı amacı ile hastalarda kullanılan kontrast madde kaynaklı nefropatiyi engelleyebildiği, ilacın bu etkisinin anlaşılabilmesi için daha fazla klinik çalışma gerektiği ifade edilmiştir (41-45). Ancak NAC uygulamasının glomerüler filtrasyon hızını artırdığı ve kreatinin

konsantrasyonunu önemli oranda azalttığı ifade edilmiştir (46).

Sindirim sistemi: Ursodeoksikolik asit ile birlikte uygulandığında safranın drenajını artırarak ve viskozitesini azaltarak kolanjit ve kolestazis tedavisinde kullanılabilirliği (47) ve kolitiste bazı sinyal yollarını uyararak etkili olabileceği bildirilmiştir (48). Larengofarengeal reflülü hastalarda omeprazol ile birlikte kullanıldığında larengiyal ödem/eritemi, mide yanması, göğüs ağrısı, hazımsızlık, mide asit salgısını, ses kısıklığı veya ses ile ilgili sorunları, mukusu birikimini önlemede faydalı etkileri olduğu belirlenmiştir (49). Özofagogastrik neoplaziyi teşhis etmek için diagnostik gastroskopi uygulama öncesinde NAC ve simetikon ile birlikte premedikasyon yapıldığında intraluminal mukus ve safra kaynaklı görüntü engellemesinin düzeldiği ve daha iyi görünüm sağlandığı ifade edilmiştir (50). Sonuçta mide endoskopisinden önce NAC uygulanmasının optimum görüntü kalitesi sağladığı ifade edilmiştir (51).

Antiinflamatuvar: Ratlarda yapılan deneysel endotoksemi modelinde, endotoksemi oluşturmadan 1 saat önce NAC uygulamasının, tek başına endotoksemi grubu ile karşılaştırıldığında prostaglandin konsantrasyonunda azalma ve IL-10 düzeyinde artış gözlemlendiği belirlenmiştir. Sonuçta NAC'nin IL-10 yoluyla antipiretik etki yaptığı söylenmiştir (52). Benzer çalışmada deneysel solunum sistemi enfeksiyon modelinde NAC uygulamasının proinflamatuvar sitokin düzeyini düşürdüğü ifade edilmiştir (21). Sepsiste kullanıldığında böbrek ile karaciğer fonksiyon belirteçleri üzerine olumlu etkileri olduğu, NF-kB aktivasyonunu engelleyebildiği belirtilmiştir (53).

Biyofilmler: İnsanlarda mide yangısına neden olan *Helicobacter pylori* (54) ve medikal aletler ile

ilişkili enfeksiyonlara sebep olan *Staphylococcus epidermidis* kaynaklı biyofilm oluşumuna karşı etkili olabildiği belirtilmiştir (55). Ayrıca vasküler ve üretral kateter uygulaması sonrasında biyofilm yaparak enfeksiyon oluşturabilen *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Proteus vulgaris* (56) ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Candida albicans* ve *Candida krusei*'eye karşı NAC kullanıldığında biyofilm oluşumunu baskılayabildiği bildirilmiştir (57). NAC bu etkisini hücrede polisakkarit matriksinin üretimini azaltarak ve antimikrobiyal direnci engelleyerek gösterebildiği ifade edilmiştir (58). Sonuçta COPD, bronşektazi, otitis ve bronşitli hastalarda biyofilm oluşumu ve enfeksiyon görülme insidansını azalttığı belirtilmiştir (59).

Antibakteriyel: Otitis eksternalı köpeklerden izole edilen bakterilere (*S. pseudintermedius*, *P. aeruginosa*, *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.*) in vitro NAC uygulamasının bakteriyel ilaç direncini baskıladığı ve otitis eksternalının tedavisi için yeni bir ajan olarak kullanımının uygun olduğu belirtilmiştir (60). *Bacillus cereus* ve *B. subtilis*'in NAC ile kaplanan çelik yüzeylere (61), *Morexalle catarrhalis* (62), *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae*'nin farengial bölgeye yapışmasını azalttığını, kronik bronşitli bireylerde NAC kullanımının bakteriyel yapışma ve enfeksiyon oranını azaltabileceği belirtilmiştir (63). İnsanlarda *Scedosporium* türlerinden kaynaklanan ve zor tedavi edilen üst solunum yolu ile akciğer enfeksiyonlarında bir antifungalle birlikte NAC kullanıldığında tedavide daha etkili sonuçlar alındığı bildirilmiştir (64). NAC uygulamasının *influenzae A* virüs replikasyonunu baskıladığı ve *influenzae A* virüs pandemi durumlarında tedaviye ek olarak kullanılabilirliği ifade edilmiştir (65).

Diğer etkiler: NAC'nin antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özelliklerinden dolayı insülin direnci sırasındaki inflamasyonu etkileyerek insülin direncinin temelindeki mitokondriyel oksidasyonu, inflamasyonu ve apoptosisi yatıştırarak etkili olabileceği ifade edilmiştir. Buna ek olarak NAC'nin hem β hücrelerinde hem de insülin hedef hücrelerinde bazı sinyal yollarını modüle ettiği belirtilmiştir. Sonuçta NAC kullanımının insülin direncini ortadan kaldırılmasında ve diyabetin tedavisinde yararlı olacağı ifade edilmiştir (66). Ayrıca yara iyileşmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (67).

3. Sonuç ve öneriler

Sisteinin asetillenmesiyle oluşan NAC'nin bağımlılığa karşı, antioksidan, antiinflamatuvar, biofilm önleyici, antibakteriyel, insülin direnci ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri, bazı merkezi sinir sistemi, ürogenital sistem ve sindirim sistemi hastalıklarına karşı olumlu etkileri gibi ekstra etkileri bulunmaktadır.

Özellikle merkezi sinir sistemi üzerine olan etkisi ve antioksidan etkisi ile birçok çalışma yapıldığı, çoğunda olumlu sonuçlar elde edildiği dikkate alındığında klinikte asıl tedaviye ek olarak kullanılabileceği ifade edilebilir.

4. Kaynaklar

1. Dhar R. (2013). Role of mucolytics in wet cough. *J Assoc Physicians India*. 61: 23-27.
2. Malerba M, Ragnoli B. (2008). Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Met*. 4(8): 1119-1129.
3. Kayaalp O. (1995). Tıbbi Farmakoloji Bölüm 5: Solunum sistemi ile İlgili Bazı İlaçlar. 7. baskı. 1558-1563. Feryal Matbaacılık San ve Tic. Ltd. Şti. Ankara.
4. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. (2013). The chemistry and biological activities of

N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 1830 (8): 4117-4129.

5. EMA.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_Report/2009/11/WC500009290.pdf. Erişim tarihi:10.05.2017.

6. Bavarsad Shahripour R, Harrigan MR, Alexandrov AV. (2014). N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain and behavior*. 4(2): 108-122.

7. Echevarria MAN, Reis TA, Capatti GR et al. (2017). N-acetylcysteine for treating cocaine addiction—A systematic review. *Psychiatry Research*. 251: 197–203

8. Moussawi K, Pacchioni A, Moran M et al. (2009). N-Acetylcysteine reverses cocaine-induced metaplasticity. *Nat. Neurosci*. 12(2): 182-189.

9. Dean O, Giorlando F, Berk M. (2011). N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *JPN*. 36(2): 78.

10. Heard K, Green J. (2012). Acetylcysteine therapy for acetaminophen poisoning. *Curr Pharm Biotechnol*. 13(10): 1917-1923.

11. Ritter C, Andrades ME, Reinke A et al. (2004). Treatment with N-acetylcysteine plus deferoxamine protects rats against oxidative stress and improves survival in sepsis. *Critical care medicine*. 32(2): 342-349.

12. Feldman L, Sherman RA, Weissgarten J. (2012). N-Acetylcysteine Use for Amelioration of Aminoglycoside Induced Ototoxicity in Dialysis Patients. *Semin Dial*. 25(5): 491-494.

13. Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Hesseling AC. (2016). The safety and tolerability of the second-line injectable antituberculosis drugs in children. *Expert Opinion on Drug Safety*. 15(11): 1491-1500.

14. Dhouib IE, Jallouli M, Annabi A et al. (2016) A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches. *Life sciences*. 151: 359-363.
15. Gu WJ, Wu ZJ, Wang PF, Aung LHH, Yin RX. (2012). N-Acetylcysteine supplementation for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of eight randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 12(1): 10.
16. Liu XH, Xu CY, Fan GH. (2014). Efficacy of N-acetylcysteine in preventing atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 14(1): 52.
17. Colak N, Nazli Y, Alpay MF et al. (2013). Effect of topical N-acetylcysteine in the prevention of postoperative pericardial adhesion formation in a rabbit model. *Cardiovascular Pathology*. 22(5): 368-372.
18. Masha A, Martina V. (2014). Endothelial dysfunction in metabolic diseases: role of oxidation and possible therapeutic employment of N-acetylcysteine. *Curr Med Chem*. 21(32): 3616-3635.
19. Amaral EP, Conceição EL, Costa DL et al. (2016). N-acetyl-cysteine exhibits potent anti-mycobacterial activity in addition to its known anti-oxidative functions. *BMC microbiology*. 16(1): 251.
20. Dasenbrook EC Chmiel JF. (2017). Anti-Inflammatory Therapies for Cystic Fibrosis, in *Treatment of Cystic Fibrosis and Other Rare Lung Diseases*. Springer. 139-151.
21. Cazzola M, Calzetta L, Facciolo F, Rogliani P, Matera MG. (2017). Pharmacological investigation on the anti-oxidant and anti-inflammatory activity of N-acetylcysteine in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Respiratory Research*. 18(1): 26.
22. Dekhuijzen P. (2004). Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 23(4): 629-636.
23. Atalay F, Odabasoglu F, Halici M et al. (2016). N-Acetyl Cysteine Has Both Gastro-Protective and AntiInflammatory Effects in Experimental Rat Models: Its Gastro-Protective Effect is Related to its in Vivo and in Vitro Antioxidant Properties. *J Cell Biochem*. 117(2): 308-319.
24. Shi X, Li D, Deng Q et al. (2016). Acetoacetic acid induces oxidative stress to inhibit the assembly of very low density lipoprotein in bovine hepatocytes. *J Dairy Res*. 83(4): 442-446.
25. Slattery J, Kumar N, Delhey L et al. (2015). Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 55: 294-321.
26. Miyake N, Miyamoto S. (2016). Effectiveness of N-acetylcysteine in the treatment of schizophrenia. *Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi. J Clin Psychopharmacol*. 36(2): 29.
27. Zavodnick AD, Ali R. (2014). N-Acetylcysteine and metabotropic glutamate receptors: implications for the treatment of schizophrenia: a literature review. *Psychiatric Quarterly*. 85(2): 177-185.
28. Farokhnia M, Azarkolah A, Adinehfar F et al. (2013). N-acetylcysteine as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 36(6): 185-192.
29. Santos P, Herrmann AP, Benvenuti R et al. (2017). Anxiolytic properties of N-acetylcysteine in mice. *Behavioural brain research*. 317: 461-469.
30. Mocelin R, Herrmann AP, Marcon M et al. (2015). N-acetylcysteine prevents stress-induced anxiety behavior in zebrafish. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 139: 121-126.

31. Berk M, Dean OM, Cotton SM et al. (2014). The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 75(6): 628-636.
32. Oliver G, Dean O, Camfield D et al. (2015). N-acetyl cysteine in the treatment of obsessive compulsive and related disorders: a systematic review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 13(1): 12-24.
33. Minarini A, Ferrari S, Galletti M et al. (2017). N-acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 13(3): 279-292.
34. Martínez-Banaclocha M. (2016). Cysteine Network (CYSTEINET) Dysregulation in Parkinson's Disease: Role of N-acetylcysteine. *Curr Drug Metab*. 17(4): 368-385.
35. Botsakis K, Theodoritsi S, Grintzalis K et al. (2016). 17 β -Estradiol/N-acetylcysteine interaction enhances the neuroprotective effect on dopaminergic neurons in the weaver model of dopamine deficiency. *Neuroscience*. 320: 221-229.
36. Thakker D, Raval A, Patel L, Walia, R. (2015). N-acetylcysteine for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Obstet Gynecol Int*. Article ID: 817849.
37. Saha L, Kaur S, Saha PK. (2013). N-acetyl cysteine in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome: A review of reported outcomes. *JPP*. 4(3): 187.
38. Tras B, Dinc DA, Uney K. (2014). The effect of N-acetylcysteine on the treatment of clinical endometritis and pregnancy rate in dairy cows. *Eurasian J Vet Sci* 30(3): 133-137.
39. Gores-Lindholm AR, LeBlanc MM, Causey R et al. (2013). Relationships between intrauterine infusion of N-acetylcysteine, equine endometrial pathology, neutrophil function, post-breeding therapy, and reproductive performance. *Theriogenology*. 80(3): 218-227.
40. Chen N, Aleksa K, Woodland C, Rieder M, Koren G. (2007). Prevention of ifosfamide nephrotoxicity by N-acetylcysteine: clinical pharmacokinetic considerations. *Can J Clin Pharmacol*. 14: e246-e250.
41. Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P et al. (2004). N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J*. 148(4): 690-695.
42. Anderson SM, Park ZH, Patel RV. (2011). Intravenous N-acetylcysteine in the prevention of contrast media-induced nephropathy. *Ann Pharmacother*. 45(1): p. 101-107.
43. Tepel M, Van Der Giet M, Schwarzfeld C. (2000). Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343(3): 180-184.
44. Wu MY, Hsiang HF, Wong CS. (2013). The effectiveness of N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing contrast-enhanced computed tomography: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* 45(5): 1309-1318.
45. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF. (2016). Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 164(6): 406-416.
46. Hoffmann U, Fischereder M, Krüger B, Drobnik W, Krämer BK. (2004). The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol*. 15(2): 407-410.

47. Ozdil B, Cosar A, Akkiz H, Sandikci M, Kece C. (2011). New therapeutic option with N-acetylcysteine for primary sclerosing cholangitis: two case reports. *Am J Ther* 18(3): e71-e74.
48. Hou Y, Wang L, Yi D, Wu G. (2014). N-acetylcysteine and intestinal health: a focus on its mechanism of action. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 20: 872-891.
49. Dabirmoghaddam P, Amali A, Langroudi MM et al. (2013). The Effect of N-Acetyl Cysteine on Laryngopharyngeal Reflux. *Acta Medica Iranica*. 51(11): 757.
50. Neale JR, James S, Callaghan J, Patel P. (2013). Premedication with N-acetylcysteine and simethicone improves mucosal visualization during gastroscopy: a randomized, controlled, endoscopist-blinded study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 25(7): 778-783.
51. Chen MJ, Wang HY, Chang CW. (2013). The add-on N-acetylcysteine is more effective than dimethicone alone to eliminate mucus during narrow-band imaging endoscopy: a double-blind, randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 48(2): 241-245.
52. Wrotek S, Jędrzejewski T, Piotrowski J, Kozak W. (2016). N-Acetyl-L-cysteine exacerbates generation of IL-10 in cells stimulated with endotoxin in vitro and produces antipyresis via IL-10 dependent pathway in vivo. *Immunology Letters*. 177: 1-5.
53. Prauchner CA. (2016). Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy. *Burns*. 43 (3): 471-485.
54. García A, Salas-Jara MJ, Herrera C, González C. (2014). Biofilm and *Helicobacter pylori*: from environment to human host. *World J Gastroenterol*. 20(19): 5632-5638.
55. Leite B, Gomes F, Teixeira P et al. (2013). *Staphylococcus epidermidis* biofilms control by N-acetylcysteine and rifampicin. *Am J Ther*. 20(4): 322-328.
56. Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, Pintucci JP. (2014). N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 18(19): 2942-8.
57. Aslam S, Darouiche RO. (2011). Role of antibiofilm-antimicrobial agents in control of device-related infections. *Int J Artif Organs*. 34(9): 752.
58. Kashef N, Karami S, Djavid GE. (2015). Phototoxic effect of hypericin alone and in combination with acetylcysteine on *Staphylococcus aureus* biofilms. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 12(2):186-192.
59. Blasi F, Page C, Rossolini GM et al. (2016). The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med*. 117:190-197.
60. May ER, Conklin KA, Bemis DA. (2016). Antibacterial effect of N-acetylcysteine on common canine otitis externa isolates. *Vet Dermatol*. 27(3): 188-e47.
61. Olofsson AC, Hermansson M, Elwing H. (2005). Use of a quartz crystal microbalance to investigate the antiadhesive potential of N-acetyl-L-cysteine. *Appl Environ Microbiol*. 71(5): 2705-2712.
62. Zheng CH, Ahmed K, Rikitomi N, Martinez G, Nagatake T. (1999). The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells. *Microbiol Immunol*. 43(2): 107-113.
63. Riise GC, Qvarfordt I, Larsson S, Eliasson V, Andersson BA. (2000). Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human

oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Respiration*. 67(5): 552-558.

64. Homa M, Galgóczy L, Tóth E et al. (2016). In vitro susceptibility of *Scedosporium* isolates to N-acetyl-L-cysteine alone and in combination with conventional antifungal agents. *Med Mycol*. 54 (7): 776-779.

65. Geiler J, Michaelis M, Nacz P et al. (2010). N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochem Pharmacol*. 79(3): 413-420.

66. Lasram MM, Dhouib IB, Annabi A, El Fazaa S, Gharbi N. (2015). A review on the possible molecular mechanism of action of N-acetylcysteine against insulin resistance and type-2 diabetes development. *Clin Biochem*. 48(16): 1200-1208.

67. AlMatar M, Batool T, Makky EA. (2016). Therapeutic Potential of N-Acetylcysteine for Wound Healing, Acute Bronchiolitis, and Congenital Heart Defects. *Curr Drug Metab*. 17(2): 156-167.

Yazisma Adresi:

Arş. Gör. Devran COŞKUN
Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
E-mail: devrancoskun@selcuk.edu.tr
devrancoskun@gmail.com