

ASETAMİNOFEN İNTOKSİKASYONUNDA OLUŞAN KARACİĞER NEKROZUNDA VİTAMİN E VE SELENYUMUN KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

* Sefer Kumandaş ** Hatice Paşaoğlu *** Olcay Kandemir * Kazım Üzüm

**** Zübeyde Gündüz ***** Bekir Çoksevrim

Özet: Asetaminofen hepatotoksitesinde vitamin E ve selenyumun yapısal ve fonksiyonel etkilerinin incelendiği bu çalışma; 5 gruba ayrılan toplam 40 rat üzerinde yapıldı. Birinci gruba plasebo çözelti, II. gruba asetaminofen, III. gruba vitamin E + asetaminofen, IV. gruba selenyum + asetaminofen, V. gruba vitamin E + selenyum+ asetaminofen verildi. Serum transaminaz düzeyleri, asetaminofen verildikten 24 saat sonra ölçüldü. Karaciğerin histopatolojik yapısı ışık mikroskopisi düzeyinde incelendi.

Birinci grup ile V. grubun serum transaminaz ve serum alkalin fosfataz düzeyleri benzer ($p>0.05$), diğer grupların serum transaminaz ve serum alkalin fosfataz düzeyleri yüksek bulundu ($p<0.05$). Histopatolojik incelemede; plasebo çözelti verilen grupta; normal karaciğer dokusu, sadece asetaminofen verilen grupta; hepatoselüler nekroz, vitamin E + asetaminofen ve selenyum+ asetaminofen verilen gruplarda; hafif hepatoselüler dejenerasyon gözlemlendi. Selenyum + vitamin E + asetaminofen verilen grupta karaciğer dokuları normale yakın olarak bulundu.

Vitamin E ile birlikte verilen selenyumun, asetaminofene bağlı olarak gelişen hepatotoksitede koruyucu etkisi olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Asetaminofen, vitamin E , selenyum, hepatotoksitesite.

An experimental study on the preventive effects of vitamin E and selenium in acetaminophen hepatotoxicity

Summary: The functional and structural effects of selenium and vitamin E in acetaminophen hepatotoxicity were examined in this experimental study and 40 rats were used, consisting of 5 subgroups. While the first group received the plasebo solution, acetaminophen, vitamin E plus acetaminophen, selenium plus acetaminophen and vitamin E plus selenium plus acetaminophen preparations were given to the second, third, fourth and the fifth groups, respectively.

Serum transaminase and alkaline phosphatase levels were measured, 24

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Doçenti.

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

**** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi.

***** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

hours following the acetaminophen combinations and placebo treatments. Histopathologic structures of the liver were also studied in each group, using light microscopy.

When compared to the first group, serum transaminase and serum alkaline phosphatase levels of the fifth group were found to be similar ($p>0.05$), but the levels of the other groups were significantly higher ($p<0.05$). In histopathologic study, the placebo group had normal livers and hepatocellular necrosis in the second group (given only acetaminophen), slight hepatocellular degeneration in the third and fourth groups (given vitamin E plus acetaminophen and selenium plus acetaminophen) were observed. Livers in the fifth group which received selenium plus vitamin E plus acetaminophen were quite close to normal livers.

A significantly preventive effect on acetaminophen hepatotoxicity was found when selenium was given together with vitamin E.

Key Words: Acetaminophen, vitamin E, selenium, hepatotoxicity.

Asetaminofen analjezik ve antipiretik özelliklere sahip bir madde olup, asetilsalisilik asit ve fenasetinden daha güvenilir kabul edilmekte ve kullanım alanı gittikçe artmaktadır. Terapötik dozlarda alındığında emin ve etkili bir analjezik olan asetaminofen; aşırı dozlarda alındığında hepatotoksitete neden olabilmektedir (12,23). Asetaminofenin karaciğer toksisitesi; daha önce karaciğer hastalığı olanlarda, E vitamini eksikliğinde, malnütrisyonlu hastalarda ve mikrozomal enzim indüksiyonu yapan bir madde (alkol, fenobarbital, kafein..gibi) kullananlarda daha

ağır olmaktadır (3,12,17,22)

Hepatotoksitenin, toksik bileşiklerin metabolizması sırasında oluşan oksijen radikalleri ve bunların oluşturduğu peroksidan maddelerle oluştuğu ve önlenmesinde antioksidan maddelerin koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (1,2,3,9,14,20,26,32).

Selenyum; glutatyon peroksidazın aktivitesi için gerekli olan bir elementtir. Glutatyon peroksidaz peroksidan maddelerin ortadan kaldırılmasında ve hidroperoksitlerin daha az reaktif olan alkol şekillerine dönüşümünde rol oynayan bir enzimdir. Vitamin E (Vit. E) ise serbest radikallerin etkilerini önleyerek hücre zedelenmesini önleyebilmektedir (7,14,29, 31, 32). Biyolojik membranların oksidan maddelerden korunmasında selenyum ve Vit E'nin sinerjik etki yaptığı, bu etkinin birbirleri ile benzer ancak birbirinden bağımsız olduğu gösterilmiştir (7,14).

Bu çalışmada amacımız; yüksek doz asetaminofen verilen ratlarda, serum transaminaz (AST, ALT), serum alkalin fosfataz (AP) düzeylerini ve karaciğerin histolojik yapısındaki değişiklikleri inceleyerek karaciğer nekrozunu önlemede vitamin E ve selenyumun koruyucu etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma ortalama ağırlıkları 250 gram olan Swiss Albino tipi 20'si dişi, 20'si erkek toplam 40 rat üzerinde yapıldı. Ratlar; her guruba dört erkek, dört dişi, toplam 8 rat düşecek şekilde 5 guruba ayrıldı.

Mililitresinde 100 miligram (mg) asetaminofen içeren çözelti ve aynı çözücülerden oluşan fakat asetaminofen içermeyen plasebo çözelti SABA ilaç firmasından temin edildi.

I. grup : 3 gün süreyle tek dozda nazogastrik sonda ile plasebo çözelti verilen kontrol grup.

II. grup : 3 gün süre ile 500 mg/kg/gün tek dozda nazogastrik sonda ile asetaminofen verilen grup.

III. grup : 2 gün süre ile 150 IU intraperitoneal vitamin E verildikten sonra 3 gün süre ile 500 mg/kg/gün tek dozda nazogastrik sonda ile asetaminofen verilen grup.

IV. grup : 21 gün süre ile 5 ppm/gün içme suyuyla Na-selenit verilirken 19, 20, 21.günlerde 500 mg/kg/gün tek dozda nazogastrik sonda ile asetaminofen verilen grup.

V. grup : 21 gün süre ile 5 ppm/gün içme suyuyla Na-selenit verilirken 17 ve 18.inci günlerde 150 IU/gün intraperitoneal vitamin E ve 19,20,21.inci günlerde 500 mg/kg/gün tek dozda nazogastrik sonda ile asetaminofen verilen grup.

Deney süresince bütün ratlar Yem Kurumu palet rat yemi ile beslendi. Süresi dolan ratlardan AST,ALT ve AP düzeyleri için kan örnekleri subklavian arterden alındı ve aktiviter Encore otoanalizör (Baker GB) ile ölçüldü.

Eter koklatılarak hafif uyutulan ratların, hızlı bir şekilde karın boşlukları açılarak çıkarılan karaciğerleri formol solüsyonunda korundu.

İstatistiksel değerlendirmede Mann- Whitney U testi kullanıldı (30).

BULGULAR

Kontrol grubu ile V.grubun AST, ALT ve AP düzeyleri benzer ($p>0.05$) bulunurken II., III., ve IV. grupların AST, ALT, AP düzeyleri,

kontrol grubundan yüksek bulundu ($p>0.05$). En yüksek AST, ALT, AP düzeyleri tek başına asetaminofen verilen grupta saptandı. Bu grup ile diğer gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). Selenyum + asetaminofen verilen IV. grubun ALT, AST, AP aktivitelerindeki yükselme, vitamin E + asetaminofen verilen gruptan daha azdı, fark anlamsızdı ($p >0,05$). Grupların AST, ALT, AP düzeyleri tablo I ' de karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Karaciğer örneklerinin histopatolojik incelenmesinde; sadece asetaminofen verilen II. grupta, sentrilobüler nekroz ve fokal parankimal nekroz saptandı (Şekil I). Asetaminofen + vitamin E verilen III. grupta ve asetaminofen + selenyum verilen IV. grupta santral bölgelerde hafif granüler dejenerasyon ve bazı sahalarda hafif nekrotik değişiklikler izlendi (Şekil II ve III). Asetaminofen + vitamin E + selenyum verilen V. grupta ise karaciğerde nekroz saptanmadı, santral hepatositlerde çok hafif bir granüler dejenerasyon görüldü (Şekil IV).

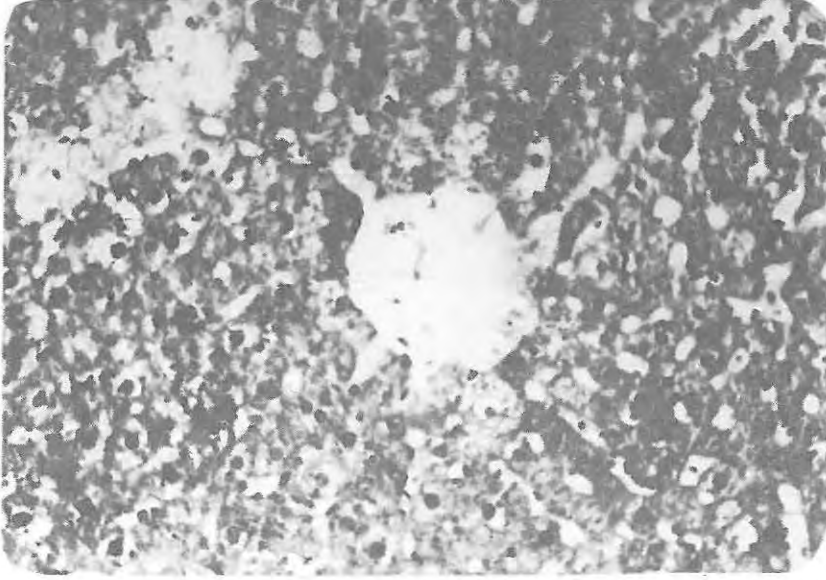
Tablo I. Grupların ALT, AST ve AP Değerleri

Sıra No	Kontrol Grubu			Asetaminofen			Asetaminofen+Vit E			Asetaminofen+Se			Asetaminofen Vit E+Se		
	AST IU/L	ALT IU/L	AP* IU/L	AST IU/L	ALT IU/L	AP IU/L	AST IU/L	ALT IU/L	AP IU/L	AST IU/L	ALT IU/L	AP IU/L	AST IU/L	ALT IU/L	AP IU/L
1	145	56	113	567	320	351	255	186	174	204	157	204	177	59	160
2	163	39	143	505	215	302	230	137	277	248	169	213	139	48	97
3	197	50	144	533	253	376	210	240	196	286	180	179	179	66	149
4	115	42	122	438	259	343	289	316	150	256	193	145	159	67	121
5	153	62	130	505	310	343	259	275	160	260	147	131	162	50	132
6	148	55	118	566	356	318	254	169	217	276	215	220	194	61	143
7	123	49	127	528	385	396	238	210	206	281	172	147	167	47	102
8	160	57	136	548	319	374	271	201	215	257	201	168	188	72	148
X	150.5 ^a	51.3 ^b	129.1 ^c	523.8 ^{a1}	302.1 ^{b1}	350.4 ^{c1}	250.8 ^{a2}	216.8 ^{b2}	199.4 ^{c2}	258.5 ^{a3}	179.3 ^{b3}	175.9 ^{c3}	170.6 ^{a4}	58.8 ^{b4}	131.5 ^{c4}
±SX	26.3	7.8	11.3	42.1	56.4	31.1	23.0	54.4	37.5	24.1	21.3	31.6	30.0	14.0	23.0

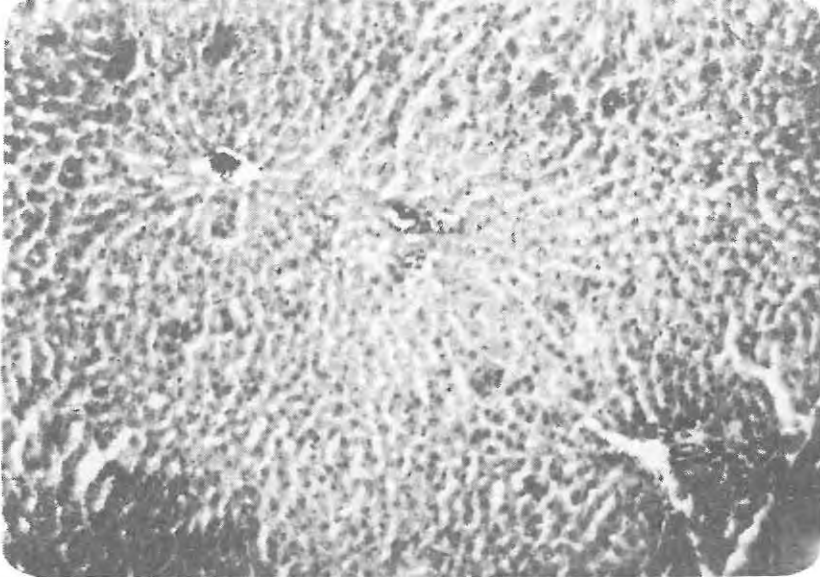
AST: Serum Aspartate Aminotransferase, ALT: Serum Alanine Aminotransferase, AP: Alkaline Phosphatase, Se: Selenyum, Vit E: Vitamin E

a-a ₁	p<0.05	b-b ₁	p<0.05	c-c ₁	p<0.05	a ₁ -a ₂	p<0.05	b ₁ -b ₂	p<0.05	c ₁ -c ₂	p<0.05	a ₂ -a ₃	p>0.05	b ₂ -b ₃	p>0.05	c ₂ -c ₃	p>0.05
a-a ₂	p<0.05	b-b ₂	p<0.05	c-c ₂	p<0.05	a ₁ -a ₂	p<0.05	b ₁ -b ₃	p<0.05	c ₁ -c ₃	p<0.05	a ₂ -a ₄	p<0.05	b ₂ -b ₄	p<0.05	c ₂ -c ₄	p<0.05
a-a ₃	p<0.05	b-b ₃	p<0.05	c-c ₃	p<0.05	a ₁ -a ₄	p<0.05	b ₁ -b ₄	p<0.05	c ₁ -c ₄	p<0.05	a ₃ -a ₄	p<0.05	b ₃ -b ₄	p<0.05	c ₃ -c ₄	p<0.05
a-a ₄	p>0.05	b-b ₄	p>0.05	c-c ₄	p>0.05												

Asetaminofen Intoksikasyonunda Oluşan Karaciğer Nekrozunda Vitamin E ve Selenyumun Korumaya Etkilerinin Araştırılması: KUMANDAŞ Sefer ve ark.

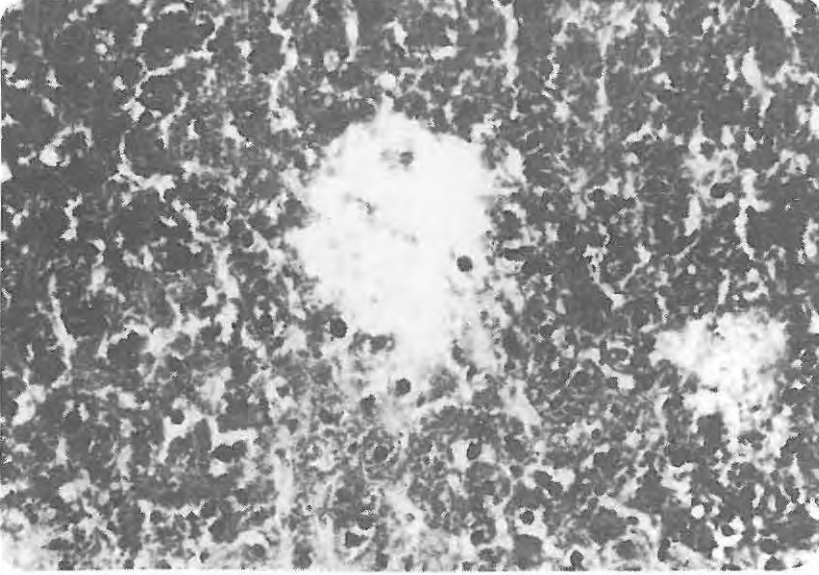


Resim 1. Asetaminofen verilen guruba (II. ci gurup) ait rat karaciğerlerinde santral ven etrafındaki hepatositlerde nekrotik değişiklikler ve lobül içinde fokal nekroz odakları izlenmektedir (X 200, H-E).

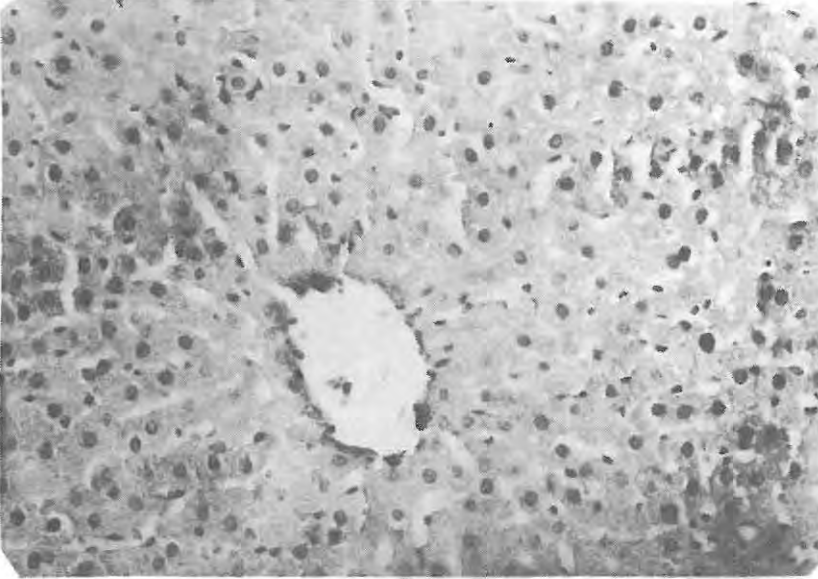


Resim 2 . Vitamin E + asetaminofen verilen grupta (III.cü gurup) yağlanma, yer yer granüler dejenerasyon ve santral venler etrafında hafif nekrotik değişiklikler görülmektedir (X 160, H-E).

Asetaminofen Intoksikasyonunda Oluşan Karaciğer Nekrozunda Vitamin E ve Selenyumun Korumucu Etkilerinin Araştırılması: KUMANDAŞ Sefer ve ark.



Resim 3. Selenyum + asetaminofen verilen grupta (IV.cü grup) hepatositlerde granüler dejenerasyon, santral ven etrafındaki hepatositlerde hafif nekrotik değişiklikler görülmektedir (X 200, H-E).



Resim 4. Selenyum + vitamin E + asetaminofen verilen grupta (V.ci grup) karaciğerin normal yapısı korunmuş olup, santral ven etrafında hafif granüler dejenerasyon dışında patolojik bir bulgu gözlenmemektedir (X 200,H-E).

Karaciğerin histopatolojik bulguları ile ALT, AST, AP düzeyleri arasında paralellik saptandı. Karaciğer nekrozu saptanan gruplarda ALT, AST, AP düzeyleri yüksek bulunurken, nekroz saptanmayan grupta kontrol grubuna göre önemli bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Asetaminofen analjezik ve antipiretik özelliklere sahip bir maddedir (4,12,22). Oral alındıktan 30-120 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine %25 oranında bağlanır ve vucut sıvılarının çoğuna üniform dağılım gösterir. Plazma yarı ömrü 1-3 saat olup, alınan ilacın % 94'ü glukuronid veya sülfat şeklinde konjüge olurken, % 4'ü sitokrom P-450 sistemi ile yeterli glutasyon varlığında glutasyon ile konjüge olur ve merkaptürik asit oluşumu ile idrarla itrah edilir (4,12, 22, 24, 27, 28).

Hepatotoksisite 140 mg/kg'ın üzerinde asitaminofen alındığında görülebilmektedir. Hepatotoksisiteden; asetaminofenin metabolizması sonucu az miktarda oluşan, yüksek oranda reaktif bir ara metaboliti olan N-asetil-p-benzoquinoneimin'in sorumlu olduğu bildirilmektedir (4,10,12.23). Bu metabolitin oluşumunu engelleyerek etki gösteren cimetidini gibi maddelerin, asetaminofen hepatotoksisitesinde koruyucu etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (12,33).

Asetaminofenin toksik metabolitleri; öncelikle glutasyonla birleşmekte ve merkaptürik asit olarak idrardan itrah edilmektedir. Asetaminofen toksisitesi glutasyon düzeyinin %70 oranında azalmasından sonra görülmektedir (12). Glutasyon prekürsör bileşikleri olan sistein, metionin veya diğer sülfidril bileşiklerinin (sisteamin, N-asetilsistein) aşırı

asetaminofen dozlarında koruyucu etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (4,11,15). Asetaminofen-glutasyon bileşiminin idrardan atılım şekli olan merkaptürik asidin ölçülmesiyle, asetaminofene bağlı toksik bileşikler hakkında bilgi edinmek mümkündür (12,23).

Normal hücre metabolizması esnasında veya alınan bazı toksik bileşiklerin metabolizması sırasında oluşan toksik oksijen radikalleri biyolojik membranların yapısında bulunan fosfolipidlerin poliansatüre yağ asitleri üzerine etki ederek onları hidroperoksitlere çevirirler. Oluşan hidroperoksitlerin parçalanması sonucunda daha fazla serbest radikal açığa çıkar. Bu olaylar hücre membranında harabiyete ve hücrenin ölmesine kadar gidebilen değişikliklere neden olur (5,6,8,13,18,25).

Hücreye zarar verebilen hidroperoksitlerin, serbest radikallerin veya diğer oksitleyici ara maddelerin ortadan kaldırılması yada etkilerinin önlenmesi için vucudun koruyucu mekanizmaları vardır. Mitokondri ve sitoplazmada bulunan glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimler peroksidan maddelerin ortadan kaldırılmasında rol oynarken, kuvvetli bir antioksidan madde olan ve hücre membranının yapısında bulunduğu kabul edilen vitamin E serbest radikallerin etkilerini önleyerek ve sekestrasyonlarını sağlayarak hücre zedelenmesini önleyebilmektedir (7,16,19,21,29). Glutasyon peroksidaz hidroperoksitlerin daha az reaktif olan alkol şekillerine redüksiyonlarını oluşturan indirgenmiş glutasyonu sağlayarak hücre zarındaki zedelenmeyi azaltır (18,32).

Yurdakök ve arkadaşları (32) karbontetraklorür hepatotoksisitesine karşı tek başına vitamin E veya selenyum verilmesinin etkili

olmadığını, fakat vitamin E + selenyumun birlikte verilmesinin karbontetraklorür hepatotoksitesine karşı etkili olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda 3 gün süreyle, 500 mg/kg dozunda asetaminofen verilen ratlarda karaciğer nekrozu olduğu gözlemlendi. Yurdakök ve arkadaşlarının bulgularından farklı olarak, vitamin E ve selenyum verilen gruplarda, sadece asetaminofen verilen gruba göre daha hafif bir hepatotoksik etki saptandı. Tek başına selenyum veya vitamin E verilmesinin hepatotoksitesiteye karşı, hafif de olsa, koruyucu etkisi olduğu gözlemlendi. Bu farklılığın; glutasyon peroksidazın aktivasyonu için gerekli olan selenyumun (enzimin yapısına katılabilmesi için süre gerekebileceği düşünülerek) ve vitamin E'nin asetaminofenden daha önce verilmesiyle ilgili olabileceği düşünüldü.

Selenyum verilen IV. gruptaki AST, ALT, AP aktivitelerindeki yükselmenin ve karaciğer nekrozunun vitamin E verilen III. gruptan daha düşük olduğu saptandı. Asetaminofen hepatotoksitesinin önlenmesinde selenyumun, vitamin E' den daha etkili olduğu düşünüldü. Vitamin E + selenyum + asetaminofen verilen V. grupta AST, ALT, AP düzeyleri ile kontrol grubunun AST,ALT,AP düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p<0.05$). Işık mikroskopisinde karaciğer dokularında nekroz saptanmadı ve dokular normale yakın olarak değerlendirildi.

Birlikte verilen selenyum + vitamin E'nin asetaminofenin hepatotoksik etkisine karşı koruyucu etkisi olduğu saptandı. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda, mikrozomal enzim induksiyonu yapan ilaç kullananlarda, malnütrisyonu olanlarda ve E vitamin eksikliği olanlarda asetaminofenin düşük dozlarında da hepatotoksitesite gelişebileceği

unutulmamalıdır. Bu gibi hastalığı olan ve acetaminofen alması zorunlu olan hastalara birlikte vitamin E ve selenyum verilmesinin faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1- Anıl A, Erbaş D, Hacisalihoğlu A: Vitamin E ve selenyumun dietilnitrozamine bağlı değişikliklere etkisi. *Doğa-Tr J of Medical Sciences* 15:205-209, 1991.

2- Bilgin U Y, Karaöz E, Bengisu H: Sıçanlarda bleomisin nenden olduğu akciğer fibrozisi üzerine E vitaminin etkisi. *Doğa-Tr J of Medical Sciences* 15: 270-277, 1991.

3- Black M: Recent advances in drug metabolism and drug hepatotoxicity. *Current Opinion in Gastroenterology* 4:428-437, 1988.

4- Black M. Acetaminophen hepatotoxicity: *Gastroenterology* 78:382-392, 1980.

5- Bucher JR, Roberts RJ: Effects of alpha-tocopherol treatment of newborn rat lung development and injury in hyperoxia. *Pediatr Pharmacol* 2(1):1-9, 1982.

6- Bulay O. Hücre zedelenmesi lokal dolaşım bozuklukları, iltihap, immunité ve timus hastalıkları. Ankara: *A Ü Tıp Fak Yay.* 1984, s 439.

7-Burton GW, Cheeseman KH, Doba T, et al: Vitamin E, as an antioxidant in vitro and in vivo, In: *Biology of Vitamin E*. London : Pitman Books (Ciba Foundation Symposium 101), 1983; 4-18.

8-Donchenko EV, Metal'ninkova NP, Kruglikova, et al: Effect of alpha-tocopherol

- on relations between RNA and abiquinane biosynthesis in rat liver. **Vopr. Piton** 5:63-66, 1982.
- 9- Dooley MM, Sano N, Kawashima H, et al: Effects of 2-2'-azobis (2-Amidinopropane) hydrochloride in vivo and protection by vitamin E. **Free Radical Biology and Medicine** 9:199-204, 1990.
- 10- Forrest J H, Adriaenssens P, Finlayson ND, et al: Paracetamol metabolism in chronic liver disease. **Europ J Clin Pharmacol** 15: 427- 431, 1979.
- 11- Glazenburg EJ, Jekel-Halsema IMC, Scholtens E, et al: Effects of variation in the dietary supply of cysteine and methionine on liver concentration of glutathione and "active sulfate" (PAPS) and serum levels of sulfate, cystine, methionine and taurine: Relation to the metabolism of acetaminophen. **J Nutr** 113: 1363-1373, 1983.
- 12- Goldfrank LR, Howland MA, Weisman RS, et al: Acetaminophen. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al (eds), **Goldfrank's toxicologic emergencies**. Connecticut: Prentice-Hall International Inc, 1990, pp 251-260.
- 13- Handelman GJ, Van Kuik FJGM, Chatterjee A, Krinsky NI: Characterization of products formed during the autooxidation of b-carotene. **Free Radical Biology and Medicine** 10:427-437, 1991.
- 14- Hoekstra WG: Biochemical function of selenium and its role to vitamin E: **Fer Proc.** 34:2083-9, 1975.
- 15- Howie D, Adriaenssens PI, Prescott LF: Paracetamol metabolism following overdose : Application of high performance liquid chromatography. **J Pharm Pharmac.** 29: 235-237, 1977.
- 16- Kayaalp O: Genel farmakoloji ve farmakokinetik. In: Kayaalp O (ed): **Tıbbi Farmakoloji** . Ankara 1981, s 263.
- 17- Kurtoğlu S: Parasetamol zehirlenmesi ve tedavisi. In: Kurtoğlu S (ed): **Zehirlenmeler**. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları, 1992, s287-297.
- 18- Landougt C, Elmadfe I: Effect of alpha- and gamma tocopherol as well as cholesterol on lipid peroxidation. **Z Ernährungswiss** 25(1):47-62, 1986.
- 19- Lawrence RA, Parkhill LK, Burk RF: Hepatic cytosolic nonselenium- dependent glutathione peroxidase activity, its nature and the effect of selenium deficiency. **J Nutr.** 108: 981-7, 1978.
- 20- Marubayashi S, Dohi K, Ochi K, Kawasaki T: Role of free radicals in ischemic rat liver cell injury prevention of damage by a- tocopherol administration. **Surgery** 99 (2) : 184-191, 1986.
- 21- Marubayashi S, Dohi K, Ochi K, Kawasaki T: Protective effects of free radical scavenger and antioxidant administration on ischemic liver cell injury. **Transplantation Proceedings** 19 (1): 1327-1328, 1987.
- 22- Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ: Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. **Clinical Pharmacology and Therapeutics** 19 (3) : 284-294, 1976.
- 23- Mitchell JR, Thorgeirsson SS, Potter WZ et al: Acetaminophen- Induced hepatic injury: Protective role of glutathione in man aratio-

Asetaminofen Intoksikasyonunda Oluşan Karaciğer Nekrozunda Vitamin E ve Selenyumun Koruyucu Etkilerinin Araştırılması: KUMANDAŞ Sefer ve ark.

nale for therapy. **Clinical Pharmacology and Therapeutics** 16 (4): 676-684, 1987.

24- Morris ME, Levy G: Serum concentration and renal excretion by normal adults of inorganic sulfate after acetaminophen, ascorbic acid or sodium sulfate. **Clin Pharmacol Ther.** 33 (4): 529-536, 1983.

25- Moudgil KD, Nararg BS: Physiological and therapeutic role of vitamin E in humans: an Update. **Indian J Pediatr** 51, 413, 715-724, 1984.

26- Özcan O, Karagöz E, Sarsılmaz M, et al: Sıçanlarda karbon tetraklorür hepatoksisitesine karşı E vitaminin etkisi. **Doğa- Tr J of Medical Sciences** 16:45-54, 1992.

27- Prescott LF: Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. **Br J Clin Pharmacol.** 10:291s-298s, 1980.

28- Rawlins MD- Henderson DB, Hijab AR: Pharmacokinetics of paracetamol (Acetaminophen) after intravenous and oral administration. **Europ J Clin Pharmacol** 11: 283-286, 1977.

29- Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, et al: Selenium, biochemical role as a component of glutathione peroxidase. **Science** 179:588, 1972.

30- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: **Biyostatistik.** Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 1990.

31- Tappel AL: Vitamin E and selenium protection from in vivo lipid peroxidation. **Ann NY Acad Sci,** 355:18-9, 1980.

32- Yurdakök M, Çağlar M, Yurdakök K: Sıçanlarda vitamin E ve selenyumun karbon tetraklorür hepatotoksisitesine karşı etkileri.

Hacettepe Tıp Dergisi 18(1): 10-17, 1985.

33- Yurdakök M, Çağlar M, Yurdakök K: Treatment of acetaminophen poisoning with cimetidine in mice. **Hacettepe Medical Journal** 18 (1):1-5,1985.