

Aspirin ve Parasetamolü 26 Hafta Süreyle Hergün Verdiğimiz Sıçanların Karaciğerlerinde Oluşan Histopatolojik Değişiklikler

Sahsine TOLUNAY*

ÖZET

Aspirin ve parasetamol yaygın olarak kullanılan analjezik ve antipiretik ilaçlardır. Kaynaklarda her ikisinde hepatotoksik etkilerinin bulunduğu bildirilmiştir.

Parasetamolü tek yüksek dozda (15 gr. in üstünde) alanlarda karaciğerde sentrilobüller nekroz, yüksek tedavi edici dozlarda uzun süre kullananlarda kronik hepatitis olduğu bildirilmiştir. Aspirin birkaç kere yüksek tedavi edici dozlarda alındığında, romatizmal hastalığı olan kişilerde daha çok olmak üzere karaciğerde fokal nekroz, hücresel dizilimde düzensizlik, dejeneratif değişiklikler, portal alanda genişleme ve çok ender olarak kronik aktif hepatitis oluşturduğu yayınlanmıştır.

Bu çalışmada aspirin ve parasetamol sıçanlara ayrı ayrı ve birlikte, içme sularında eritilerek 26 hafta süreyle hergün verildi. Bu süre sonunda karaciğerlerin mikroskopik incelenmesinde deney gruplarındaki sıçanlarda belirgin sinüzoidal dilatasyon ve sentrilobüller konjesyon, hepatositlerde hücresel şişme ve hücre diziliminde düzensizlik olduğu dikkati çekti. Nekroz ve kronik aktif hepatitis gibi ciddi bözöklüklere hiç rastlanmadı. Sentrilobüller konjesyon ve dilatasyon ile hepatositlerdeki hücresel şişmenin aspirin ve parasetamolü birlikte alan sıçanlarda, ayrı ayrı alan sıçanlara göre daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi.

* Yard. Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

SUMMARY

Histopathologic Alterations in the Hepatocysts of Rats, Given Aspirin and Paracetamol Daily, in Combination and Seperate for 26 Weeks

Aspirin and paracetamol are widely used antipyretics and analgesic drugs. Their hepatotoxic side effects have been reported by various authors. Centrilobular necrosis caused by high dose (15 gr.) paracetamol intake, was reported in many cases. On the other hand some studies have shown that high therapeutic doses of paracetamol cause chronic hepatitis.

Aspirin when taken in high therapeutic doses such as in rheumatic fever has been shown that it causes focal necrosis, distortion of the cellüler architecture, degenerative changes, portal dilatation and less extent chronic active hepatitis.

In this study, aspirin and paracetamol were given to the rats, alone and in combination in their drinking water for 26 weeks daily. At the end of this period, histopathologic examination of the liver sections revealed, centrilobular congestion, sinusoidal dilatation, cellüler swelling of the hepatocysts in all experimental groups. Parenchymal necrosis or chronic hepatitis were not encountered. But these alterations are much more conspicuous in experimental animals taking these drugs in combination than their conterparts taking alone.

GİRİŞ

Çoğu ilaçların karaciğer üzerine toksik etkisi bulunmaktadır. Genellikle bu etkileri ilacın klinik kullanıma girmesinden sonraki birkaç yıl içinde anlaşılır. Aspirin için bu durum çok farklı olmuştur. Antiromatik aktivitesinin tanımlanmasından sonra yaklaşık 70 yıl hepatotoksik olduğu bilinmeden kullanılmıştır. Son yıllarda ise aspirine bağlı olarak oluşan karaciğer zedelenmelerini gösteren yayınların sayısı gittikçe artmaktadır. İlk yayınlar, aspirin kullanan akut romatizmal ateşli hastaların serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) ve serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) seviyelerinin yükseldiğini göstermiş, daha sonraki araştırmalarda aspirinin karaciğerde oluşturduğu toksik etkinin romatizmal ateşli hastalara sınırlı olmadığı gösterilmiştir. Aspirinin karaciğer üzerindeki etkisinin mekanizması henüz bilinmemektedir. Tek, yüksek dozun etkisi ile karaciğerde hasar oluşmamakta, yüksek tedavi edici dozların birkaç gün alınmasından sonra hasar meydana gelmektedir. Bu nedenle birikimsel bir etki oluşturduğu düşünülmektedir.

Parasetamolün (Asetaminophen) yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmasından yaklaşık 10 yıllık bir süre sonra karaciğerde zedelenme oluşturduğu keşfedilmiştir. Tek ve yüksek doz parasetamol yayınlanan olguların yaklaşık % 80'inde 15 gr. ın üzerinde alınan parasetamolün karaciğerde hasar oluşturduğu bildirilmiştir. Zedelenmenin mekanizması son derece açıktır. Parasetamol vücutta % 10 oranında toksik bir metabolite dönüşmektedir. Bu metabolit glutathione ile konjuge edilerek hızla inaktive edilir ve idrarla atılır. Yüksek dozda

alındığında glutathione depoları tükenir ve toksik metabolit inaktive edilemez, böylece hepatotoksik reaksiyon meydana gelir¹.

Bu çalışmada aspirin ve parasetamolün yüksek dozda ve uzun süre verilmesiyle karaciğerde oluşacak histopatolojik değişiklikleri gözlemek amacıyla parasetamol ve aspirin birlikte ve ayrı ayrı 26 hafta süreyle hergün sıçanlara verilecek, deney sonunda karaciğerleri histopatolojik olarak incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda Atabay ilaç firmasından temin edilen % 100 saflıkta kristalize toz parasetamol ve kristalize aspirin, Swiss Albino Rotus Norvegus F 28 tipi 2 aylık sıçanlara içme sularında eritilerek verilmiştir. Çalışmada toplam 60 adet sıçan kullanılmış ve sıçanlar her birinde 15'er adet bulunan dört gruba ayrılmıştır. Her gruptaki sıçanların beşer tanesi aynı kafese konulmuştur. Bütün sıçanlar deneye başlanmadan önce tartılmıştır. Sıçanlara içme suyu olarak çeşme suyu yem olarak da Devlet Yem Sanayiinin standart yemleri verilmiştir. Aspirin ve parasetamol ağız yoluyla alınan, sindirim sisteminden tam olarak emilen, solusyon şeklinde verdiklerinde emilimleri daha hızlı olan ilaçlardır. Vücut dokularına hızla uniform olarak dağılırlar. Her ikisi de suda çözünür. Aspirinin sudaki çözeltisi hidrolize olabileceğinden taze hazırlanması gereklidir. Bu özelliklerini göz önünde bulundurarak aspirin ve parasetamolu içme sularında eritecek vermeyi tercih ettik. Eriyikleri vermeden hemen önce hazırladık. Sıçanların beş tanesi aynı suluğu kullandıklarından 1 günde tükettikleri sıvı miktarını ortalama olarak hesapladık.

I. gruptaki sıçanların içme sularının 1 ml. sinde 5 mgr. parasetamol, II. gruptaki sıçanların içme sularının 1 ml. sinde 3 mgr. aspirin, III. gruptaki sıçanların içme sularının 1 ml. sinde 2,5 mgr. parasetamol, + 1,5 mgr. Aspirini erittik. Böylece ortalama olarak her gün I. gruptaki sıçanların herbiri 154 mgr. parasetamol, II. gruptaki sıçanların herbiri 74 mgr. Aspirin, III. gruptaki sıçanların herbiri 75 mgr. parasetamol + 45 mgr. aspirin almış oldu (Tablo: I). IV. gruptaki sı-

Tablo: I- Her Gruptaki Sıçanın Aldığı Günlük Su, İlaç Miktarları İle Deney Öncesi ve Sonrasındaki Vücut Ağırlıklarının Karşılaştırılması

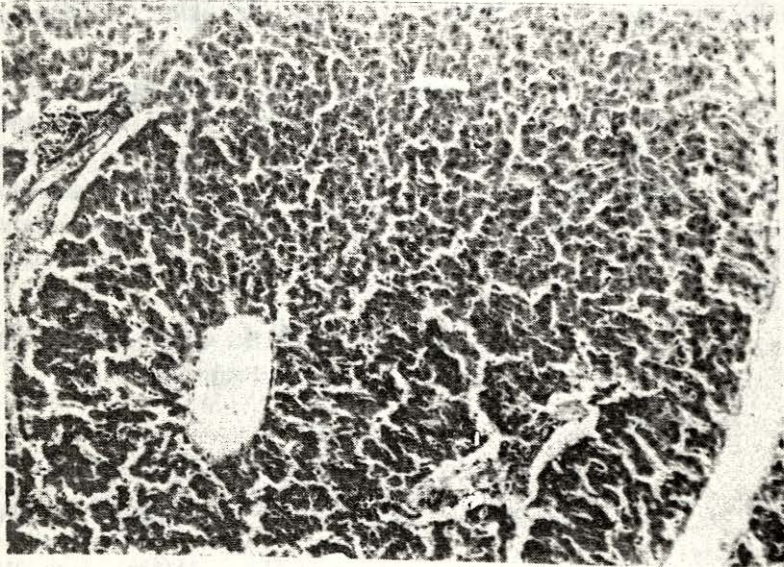
Grup	Verilen İlaç	Her sıçanın aldığı ortalama günlük su miktarı	Ortalama, bir günde her sıçanın aldığı ilaç miktarı mgr.	Deney öncesi ortalama vücut ağırlıkları	Deney sonrası ortalama vücut ağırlıkları
I	Parasetamol	30,8 ml	154 mgr.	141 gr.	212 gr.
II	Aspirin	24,75 ml	74 mgr.	161 gr.	187 gr.
III	Parasetamol + Aspirin	30 ml	75 mgr. parasetamol + 45 mgr. Aspirin	134 gr.	209 gr.
IV	Çeşme suyu	36 ml	—	144 gr.	235 gr.

çanlara ise sadece çeşme suyu verildi. Deney 26 hafta sürdü. Bu sürenin sonunda tüm sıçanlar yeniden tartıldı ve deserebre edilerek otopsilileri yapıldı.

BULGULAR

Karaciğer dokularının makroskopik incelenmesinde parasetamol grubunda 1, parasetamol + aspirin alan gruptan bir sıçanda 0,5 cm çapında duvarı beyaz renkte olan birer kistik oluşum dikkati çekti. Kistlere kesit yapıldığında duvarların beyaz renkte ve çok ince olduğu, lümenlerinin koyu mukoid kıvamda materyalle dolu olduğu görüldü. Mikroskopik inceleme için her gruptaki sıçanların karaciğer dokularının birer kesit yüzeyleri takibe alınarak hazırlanan kesitler hematoxylen eosin (H.E.) ile boyandı. Ayrıca bazılarında Hemosiderin boyası yapıldı.

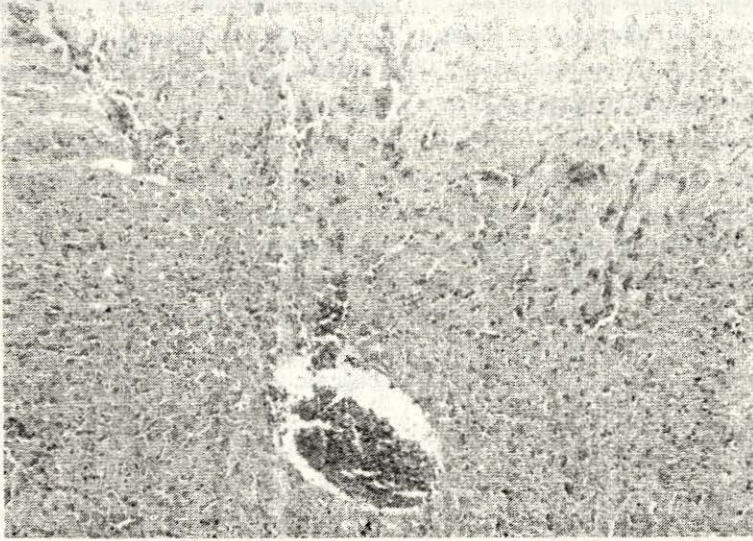
Mikroskopik incelemede makroskopik olarak saptadığımız kistik oluşumların paraziter kist olduğunu gördük (Resim: 1). Ayrıca parasetamol grubunda 10 sıçanda sentrizonal konjesyon, altı sıçanda özellikle sentrizonal sinuzoidlerde dilatasyon, üç sıçanda hepatositlerde hücresel şişme, bir sıçanda hücre diziliminde düzensizlik, bir sıçanda V. sentralis ve portal alanlardaki damar lümenlerinde genişleme, bir sıçanda Kupfer hücre sayısında belirgin artış görüldü. İki sıçanda portal alanlarda ve sentral bölgelerde hemosiderin granülleri tespit edildi.



Resim: 1

Aspirin verilen sıçanlardan birinde belirgin sinuzoidal dilatasyon ve konjesyon. (H.E. 10x16/0,40)

Aspirin verilen grupta, yedi sıçanda lobülün santral kısımlarında konjesyon, bir tanesinde konjesyon lobulun orta kısımlarında da mevcuttu. Dört sıçanda santral bölgedeki sinuzoidlerde dilatasyon (Resim: 2), bir sıçanda hepatositlerde hücresel şişme, bir sıçanda hepatositlerin diziliminde düzensizlik, bir sıçanda portal alanlarda ve parenkim içine de yayılan hafif mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Bir sıçanda portal alanlarda hemosiderin granülleri tespit edildi. Parasetamol ve aspirin verilen grupta 12 sıçanda santral bölgede konjesyon, sekiz sıçanda santralde sinuzoidlerde dilatasyon, üç sıçanda hepatositlerde hücresel şişme, bir sıçanda sinüzoidler içinde lenfosit infiltrasyonu, bir sıçanda Kupfer hücrelerinin sayısında artma olduğu görüldü.



Resim: 2

Parasetamol verilen grupta bir sıçanda hepatositlerde hücresel şişme ve V. sentralis ile santral lobüler bölgede belirgin konjesyon.

(H.E. 10x25/0,65)

Kontrol grubundaki sıçanlardan sekiz tanesinde V. sentralislerde ve V. sentralislere yakın sinuzoidler içinde az sayıda eritrositlerin bulunduğu gözlemlendi. Ancak deney grubu sıçanlarda görüldüğü kadar belirgin konjesyona hiç rastlanmadı.

TARTIŞMA

Aspirin ve parasetamol yaygın ve güvenilir bir şekilde kullandığımız analjezik ve antipiretik ilaçlardır. Aspirinin ayrıca hafif antiinflamatuvar etkisi vardır. Karaciğer üzerine oluşturdıkları etkiler halâ tartışılmakta ve araştırılmaktadır.

Aspirinin karaciğerde hasar oluşturduğu daha önce bazı araştırmacılar tarafından belirtildiyse de bu konuda asıl yoğunlaşma 1970 yılından sonra oluşmuştur².

Yapılan deneysel bir çalışmada kedilere aspirin verildiğinde karaciğerlerinde hafif dejeneratif değişiklikler olduğu gözlenmiştir². Aspirinin karaciğerde oluşturduğu hasar genellikle hafif olup, yüksek terapötik dozların birkaç gün alınmasından sonra ortaya çıkmaktadır.

İlk çalışmalarda romatizmal ateş nedeniyle aspirin kullanan hastaların değişen serilerde % 25-50'sinde serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) ve serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) seviyelerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda romatizmal ateşin dışındaki nedenlerle aspirin kullanan bazı kişilerde de karaciğerde hasar olduğu gösterilmiştir. 1981 yılına kadar aspirin veya diğer salisilatlarla tedavi edilmeler sonunda karaciğerlerinde hasar oluşan 300 olgu yayınlanmıştı.

Bunların 1/3'ü juvenil romatoid artritli, 1/3'ü romatik ateşli, romatoid artrit veya sistemik lupus eritematosus'lu hastalardır. Geri kalan 1/3'ünü diğer romatik hastalar ve az sayıda normal kişiler oluşturmaktadır. Bu olguların karaciğerlerindeki hasarın çoğu akut ve serum transaminaz seviyelerinde hafif yükselmeler görülmüştür. Aspirinin kesilmesiyle biyokimyasal belirtilerin yatıştığı izlenmiştir. Olguların yalnızca % 3'ünde ciddi hasar oluşmuş, karaciğerde fokal nekroz, hücresel dizilimde düzensizlik, balloning ve eozinofilik dejenerasyon, bazen asidofilik cisimler, portal alanlarda genişleme ve iltihabi infiltrasyon, çok ender olarak da parankimal nekroz ve kollaps görülmüştür¹. Sadece üç olguda kronik aktif hepatitis gelişmiş, bu olgularda da aspirinin kesilmesiyle karaciğerdeki patolojik olay yatışmış, tekrar verilmesiyle yeniden alevlenmiştir. Aspirinin kandaki seviyesi karaciğer hasarı oluşan olguların bazılarında 35 mgr/dl den yüksek, bazılarında ise 25 mgr/dl den yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastalar aspirini yüksek terapötik dozlarda en az altı gün, genellikle de birkaç hafta süreyle kullanmışlardır¹. Bir tek yüksek doz aspirin alınmasıyla karaciğerde hasar olduğu görülmemiştir. Bu nedenle aspirine bağlı karaciğer hasarının toksik metabolitleri ile veya henüz anlaşılamayan nedenlerle oluşturduğu birikimsel bir etki olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda aspirin kullanımı ile Reye sendromu arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Reye sendromu karaciğer, kalp, böbrek gibi parenkimatöz organlarda yağlı dejenerasyon ve akut ensefalopati ile karakterli bir durumdur. Karaciğerin yağlı metamorfozu Reye sendromunun belirgin komponentidir. Erken çocukluk ve genç erişkin yaşlar arasında herhangi bir yaşta görülürse de tipik olarak çocukluk çağında oluşur. Mortalitesi yüksektir. Karaciğerde hepatositlerin stoplazmasında çok sayıda küçük lipid depozitleri bulunur. Hepatositlerde fokal nekroz ve özellikle portal alanlarda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu görülebilir⁴.

Danks, Avusturalya'da küçük çocuklarda aspirin kullanımı ile Reye sendromunun bir arada sıkça görüldüğünü, aspirin yerine parasetamol kullanılmaya

başlanmasıyla Reye sendromunun hemen hemen hiç görülmemeye başladığını belirtmiştir⁵.

Boral'da 21 Reye sendromu olgusunun 11'inde sendromun başlangıcından önce aspirin verildiğinin saptandığını belirterek⁶, aspirin kullanımı ile Reye sendromu arasında ilişki olduğunu savunmuştur.

Bu bilgiler aspirinin hepatotoksik etkisinin düşük olmakla birlikte yüksek terapötik dozlarda aspirinin özellikle romatizmal hastalığı olan kişiler tarafından ardarda birçok kez alınması ile karaciğerde hasar oluşturduğunu ve bazen Reye sendromuna yol açtığını göstermektedir. Parasetamol (Asetaminofen) ün hepatotoksik etkisi aspirinden daha fazladır.

Deney hayvanlarında ve insanlarda bir kerede çok yüksek dozda alınan parasetamolün karaciğerde oluşturduğu karakteristik lezyonun sentrizonal hemorajik nekroz olduğu görülmüştür. Ayrıca sinüzoidlerde sıklıkla santralde dilatasyon ve konjesyon, asidofilik cisimler, tek hücre nekrozu ve periportal genişlemede görülebilir^{1,3,7}.

Frescott 31 kere, aşırı yüksek dozda parasetamol alarak intihara teşebbüs eden bir kişide, 16 kez aşırı parasetamol alınından sonra karaciğer iğne biyopsisinde hafif fibrozis oluştuğunu, 31 kez aşırı doz parasetamol alınından sonra ise siroz geliştiğini saptamıştır. Bu olgu birçok kez aşırı doz parasetamol alınımının karaciğerde ciddi sonuçlar doğuracağını göstermektedir⁸.

Nogen, üst solunum yolu enfeksiyonuna bağlı yüksek ateşi olan 3,5 yaşındaki bir kız çocuğuna 24 saatte 5 gr. parasetamol verilmesi sonucunda karaciğer ve böbrek yetmezliği oluştuğunu göstermiştir. Karaciğerde sentrilobuler alanlarda nekroz, böbrekte hücresel dejenerasyon ve nekroz ile kalsifik dejenerasyon odakları görülmüştür. Bu olguda hepatotoksik etkinin, parasetamolün yüksek dozda alınması ile hepatik glutathion depolarının tükenmesi ve normalde glutathione ile detoksifiye edilen ara toksik bir metabolitin, karaciğer hücrelerinde nekrozuna neden olduğu belirtilmiştir. Nefrotoksik etkinin ise ikinci bir olay olduğu düşünülmüştür⁹.

Wilkinson'da yüksek doz parasetamol alınmasına bağlı olarak oluşan fulminan hepatik yetmezlik olguların % 53'ünde renal yetmezliğinde görüldüğünü saptamıştır. Parasetamolün birincil olarak karaciğer üzerine etkili olduğunu, böbrek üzerine direkt toksik etkili olduğunu destekleyen bulgular görülmediğini, böbrekteki etkisinin oluşan endotoksemi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür¹⁰.

Parasetamolün tek yüksek dozda alındığında hepatotoksik olduğu bilinmekte ve hepatotoksik etkisi şu faktörlere bağlanmaktadır. 1) Alınan total ilaç miktarı, 2) Oluşan kan seviyesi, 3) Dispozisyonun hızı, 4) Mikst fonksiyon oksidaz sisteminin aktivitesi, 5) Glutathione depolarının yeterliliği.

Hepatik nekroz oluşan olguların % 80'inde tek doz miktarı 15 gr.ı aşmaktadır. Kandaki ilaç seviyesi 4 saat içinde 300 mgr/dl den düşük olanlarda hasar oluşmamaktadır. Parasetamol mikst fonksiyon oksidaz sistemi ile aktif metabo-

lite dönüştüğünden bu sistemin aktivitesi hepatotoksisitesini etkilemektedir. Parasetamolün çok az bir kısmı (% 10'u) aktif metabolite dönüşmektedir. Bu aktif metabolit gluthathione ile detoksike edilerek idrarla atılır. Fazla miktarda alındığında eğer gluthathione miktarı yetersiz kalırsa fazla metabolitler sertilobuler bölgedeki hücrelerin nekrozuna neden olur.

Deney hayvanlarında hepatik gluthathion'un dietil meleata ile % 70 oranında azaltılmasından sonra parasetamol verildiğinde hepatik nekroz olduğu görülmüştür. Parasetamol ile oluşan nekroz sent lobulerdir. Bunun nedeni ilacın ana metabolizması ile ilişkili enzimlerin sentilobuler yerleşimli olmasıyla açıklanmaktadır. Alkoliklerde etanol tarafından mikst fonksiyon oksidazın indüksiyonu ve gluthathion depolarının boşaltılması nedeniyle, bu kişilerin tek büyük doz veya multupl doz parasetamole daha hassas oldukları düşünülmektedir¹.

Kempe ise bunun tersine 417 çocuğu içeren çalışmasında parasetamol ile birlikte alkol içen çocuklarda sadece parasetamol içen çocuklara oranla SGOT seviyelerinin daha düşük olduğunu, yine bu çocuklarda parasetamolün plazma seviyelerinin toksik düzeyde olmasına karşın, hepatotoksik etkinin erişkinlerde oluşanlara göre daha hafif olduğunu gözlemiştir¹¹.

Sağlıklı kişilerde (4 gr/gün) normal dozda parasetamol kısa periyotlarla veya arada sırada kullanıldığında herhangi bir hepatik etki oluşturmamaktadır. Bununla birlikte terapötik dozlarda uzun periyotlarla kullanılmasıyla toksik hepatitiz ve kronik aktif hepatitiz oluşturduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Ancak bunların mekanizması hala bilinmemektedir^{12,13}.

Bazı araştırmacılar parasetamolün kronik aktif hepatitisin gelişmesinde tetik çekici bir rol oynadığını ileri sürmüşler, parasetamolün veya bir metabolitinin karaciğer hücrelerinin membranlarının yapısını değiştirerek immunolojik bir olayın gelişmesinde uyarıcı etki oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir¹². Bazı araştırmacılar da düşük dozlarda parasetamolün, gluthathione depoları azaltıldıktan sonra verildiği zaman hepatotoksik etki oluşturabileceğini göstermişlerdir (Günde 2.5 gr. dan az miktarda alınan parasetamolün kronik aktif hepatitis oluşmasında rol oynayabileceği şüpheli görülmektedir².

Araştırmacıların çoğu alkol içme alışkanlığı olan kişilerde parasetamolün hepatotoksik etkisinin daha çok görüldüğünü göstermektedir.

Hall 14 gün süreyle günde 4 gr. parasetamol ve alkol içme alışkanlığı olan bir kişide siroz geliştiğini saptamıştır. Ancak bazı semptomların parasetamolün alınmasından önce de bulunması nedeniyle karaciğerdeki hasarı direkt olarak parasetamole bağlı olduğunu ispatlayamamıştır¹⁴.

O'Dell alkol alan bir hastada 6 gün günde 6 gr. parasetamol alınmasından sonra akut hepatosellüler nekroz ve sonradan sentrilobuler fibrozis geliştiğini saptamıştır. Kronik alkol kullanımına bağlı değişiklikler görülmediğinden, lobülün diğer kısımlarında fibrozis oluşmaksızın sadece sentrilobuler bölgesinden fibrozis oluşumunun sadece alkol kullanımına bağlı olmadığı düşünülmüş ve bu

dozlarda parasetamolün alkol ile birlikte hem akut hepatik nekroz, hem de kronik sentilobuler fibrozis geliştireceğini ileri sürmüştür⁷.

Porubek izole sıçan hepatositleri ile yaptığı çalışmada, asetaminofen ve analogları olan 3,5-Dimethylacetaminofen ile 2,6-Dimethylacetaminofen arasından asetaminofenin en fazla sitotoksik etkiye sahip olduğunu bulmuştur¹⁵.

Bütün bu çalışmaların sonuçları çok yüksek tek doz parasetamolün alınmasıyla karaciğerde sentilobuler hemorajik nekroz oluşturduğunu, tedavi edici dozlarda da uzun süre alınmasıyla özellikle alkol içme alışkanlığı olan kişilerde daha fazla olmak üzere kronik hepatitis oluşturduğunu göstermektedir. Aspirinde parasetamole göre daha az hepatotoksik olmakla birlikte yüksek terapötik dozların birkaç kere alınmasıyla özellikle romatizmal hastalığı olan kişilerde daha çok olmak üzere, karaciğerde hasar oluşturduğu, çocuklarda Reye sendromuna yol açtığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda parasetamol ve aspirin sıçanlara yüksek dozlarda 26 hafta süreyle her gün verilmiştir. Belirgin sentrilobüler sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon ile hafif hepatosellüler dejenerasyon seyrek olarak hücre diziliminde düzensizlik Kupfer hücre hiperplazisi dışında bir bulguya rastlanılmamıştır. Sentrilobüler sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon en fazla parasetamol ve aspirinin birlikte verildiği grupta görülmüş, yalnızca parasetamol verilen grupta, yalnız aspirin verilen gruba göre daha yüksek oranda bulunduğu izlenmiştir. Hepatositlerde hücresel şişmede yine en çok aspirin ve parasetamolün birlikte verildiği grupta görülmüştür. Aspirin ve parasetamolün birlikte verdiklerinde tek başına verilmelerinden daha fazla hepatotoksik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. ZIMMERMAN, H.J.: Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. Arch. Intern. Med. 141: 333-342, 1981.
2. SHELLEY, J.H.: Pharmacological mechanisms of analgesic nephropathy, Kidney International 13: 15-26, 1978.
3. SHELLEY, J.H.: Phenacetin, through the looking glass clinical pharmacology and therapeutics. 8(3): 427-471, 1966.
4. ANDERSON, W.A.D., SCOTTI, T.M.: Synopsis of Pathology, Tenth Edition. The C.U. Mosby Company, St. Louis, Toronto, London, 1980, p. 438-439.
5. DANKS, D.M.: Reye's syndrome and aspirin, Lancet. 10: 2(8563) 864, 1987.
6. BARAL, J.: Aspirin and Reye syndrome. Pediatrics. 82(1): 135-136, 1988.
7. O'DELL, J. R., ZETTERMAN, R. K., BURNETT, D.A.: Centrilobular hepatic fibrosis following acetaminophen. Induced Hepatic necrosis in an alcoholic, JAMA, 255(19): 2636-2637, 1986.

8. FRESCOTT, L.F., OSWALD, I., PROUDFOOT, A.T.: Repeated selfpoisoning with paracetamol, *British Medical Journal*. 18: 1399, 1978.
9. NOGEN, A.C., BREMNER, J.E.: Fatal acetaminophen overdosage in a young child. *The Journal of Pediatrics*, 92(5): 832-833, 1978.
10. WILKINSON, S.P., MOCDIE, H., ARREYO, N.A., WILLIAMS, R.: Frequency of renal impairment in paracetamol overdose compared with other causes of acute liver damage. *J. Clin. Path.* 30: 141-143, 1977.
11. KEMPE, C.H.: Acetaminophen overdose in young children *AJDC*: 138: 428-433, 1984.
12. NEUBERGER, J., DAVIS, M., WILLIAMS, R.: Long-term ingestion of paracetamol and liver disease, *The Royal Society of Medicine*, 73: 701-707, 1980.
13. CLISSOLD, S.P.: Paracetamol and pheracetin. *Drugs*. 32(4): 46-59, 1986.
14. HALL, A.H., KULIG, K.W., RUMACK, B.H.: Acetaminophen Hepatotoxicity. *JAMA* 256 (14): 1893-1894, 1986.
15. PORUBEK, D.J., RUNDGREN, M., HARVISON, P.J., NELSON, S.D., MOLDEUS, P.: Investigation of mechanisms of acetaminophen toxicity. *Molecular pharmacology* 31: 647-653, 1987.

Yard. Doç. Dr. Şahsine TOLUNAY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
BURSA