

**PARASETAMOL VE ASPIRİNİN PLAZMA VE KARACİĞERDE LİPİD
PEROKSİDASYONA ETKİSİ**

**EFFECTS OF PARACETAMOL AND ASPIRIN ON LIPID PEROXIDATION
IN PLASMA AND LIVER**

Gülhan CENGİZ Nergiz AKSOY Göknur AKTAY Tülin SÖYLEMEZOĞLU

Ankara Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, Cebeci Tıp Kampüsü 06100 - ANKARA

ABSTRACT

In order to investigate the role of lipid peroxidation in the paracetamol and aspirin hepatotoxicity, toxic doses of paracetamol (500 mg/kg) and aspirin (200 mg/kg) were given IP to rats. Malondialdehyde (MDA), a product of lipid peroxidation, was tested in both plasma and liver.

Plasma MDA levels were found to be 16.33 ± 0.92 in control group, 24.25 ± 0.86 in paracetamol group and 20.27 ± 0.73 nmol MDA/ml in aspirin group. Hepatic MDA levels were found to be 348 ± 15.8 in control group, 425 ± 8.17 in paracetamol group and 406 ± 10.27 nmol MDA/g wet weight in aspirin group. Paracetamol and aspirin caused significantly increases in MDA levels in both plasma and liver ($p < 0.05$).

According to our results, lipid peroxidation may conclude an indicator of paracetamol and aspirin hepatotoxicity.

Key words: Paracetamol, aspirin, lipid peroxidation, hepatotoxicity.

ÖZET

Parasetamol ve aspirin hepatotoksitesinde lipid peroksidasyonun rolünü araştırmak amacıyla sıçanlara toksik dozda İP parasetamol (500 mg/kg) ve aspirin (200 mg/kg) verildi. Lipid peroksidasyon son ürünü olan malondialdehid (MDA), plazma ve karaciğerde ölçüldü.

Plazma MDA düzeyi; kontrol grubunda 16.33 ± 0.92 , parasetamol grubunda 24.25 ± 0.86 ve aspirin grubunda 20.27 ± 0.73 nmol MDA/ml olarak bulundu. Karaciğer MDA düzeyi; kontrol

grubunda $348. \pm 15.8$, parasetamol grubunda $425. \pm 17$ ve aspirin grubunda 406 ± 10.27 nmol MDA/g yaş ağırlık olarak bulundu. Parasetamol ve aspirin, plazma ve karaciğer MDA düzeylerinde önemli bir artışa neden oldu ($p < 0.05$).

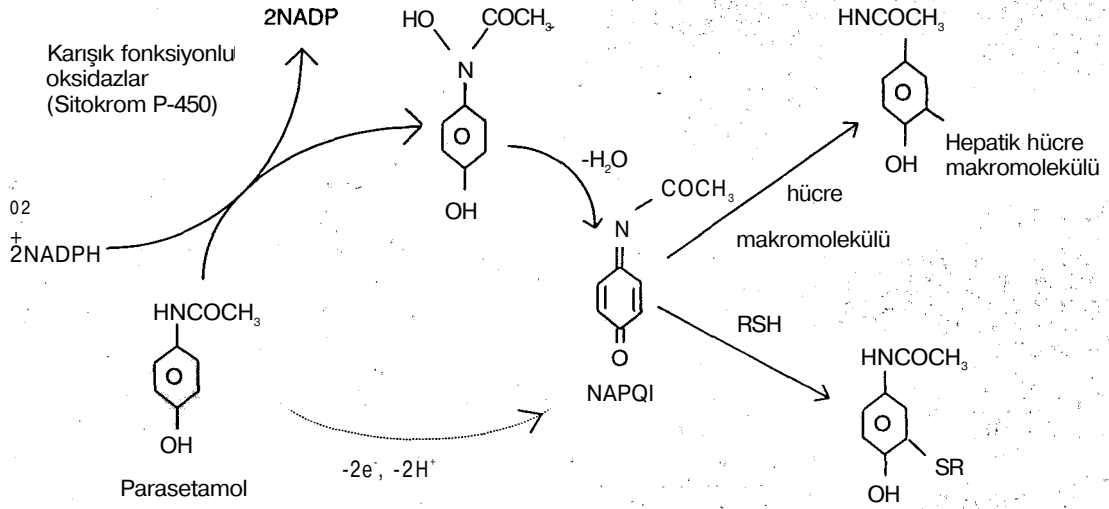
Bulgularımıza göre, lipid peroksidasyonun parasetamol ve aspirin hepatotoksitesinin bir göstergesi olarak değerlendirilebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Parasetamol, aspirin, lipid peroksidasyonu, hepatotoksiste

GİRİŞ

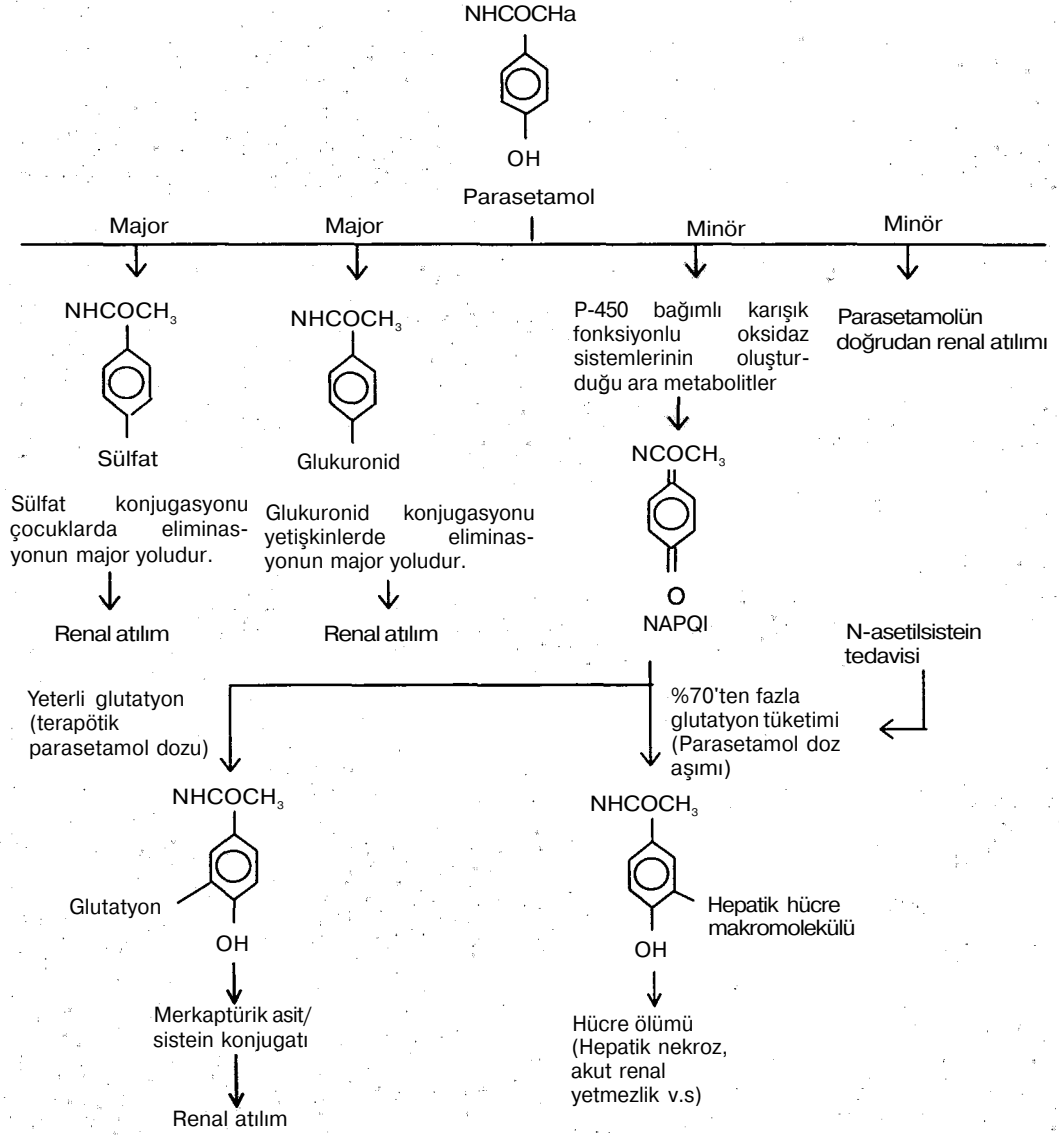
Hücrel homeostasis, hücre membranlarındaki lipid bariyerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğüne bağlıdır. Hücrede membran hasarına neden olan etkenler birçok patolojik olayın başlamasına katkıda bulunurlar. Hücre içinde radikal artışı veya dokularda antioksidan savunmanın azalması serbest radikal hasarına bağlı hücre ölümü, doku hasarı ve organ fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir (1,2). Serbest radikal toksitesiyle karakterize lipid peroksidasyonu (LPO), membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu ile gelişen zincirleme bir kimyasal reaksiyondur. LPO'nun organizma açısından önemi, reaksiyon son yıkım ürünleri olan sitotoksik aldehytlerden ileri gelir. Bu ürünler, protein sentezini inhibe ederek, proteinlerde çapraz bağlanmalara neden olarak, DNA replikasyonunu bloke ederek ve hücre membranının akışkanlığını azaltarak hücrel fonksiyonları bozarlar (3-5). Serbest radikaller birçok dejeneratif hastalık yanında ksenobiyotik toksitesinde de rol oynayarak LPO'yu stimüle ederler (6).

Parasetamol, terapötik dozlarda alındığında büyük oranda karaciğerde glukuronik asit ve sülfatla konjuge olur. Küçük bir miktarı ise hepatik sitokrom P-450 bağımlı karışık fonksiyonlu oksidazlar tarafından N-asetil-p-benzokinonimin (NAPQI) metabolitine dönüştürülür (7,8,9). Bu olay, ya parasetamolün oksijenasyonla önce N-hidroksil parasetamole ve ardından dehidratasyonla NAPQI'ya dönüşmesiyle ya da molekülün doğrudan NAPQI'ya oksidasyonu ile olur (8,9) (Şekil 1).



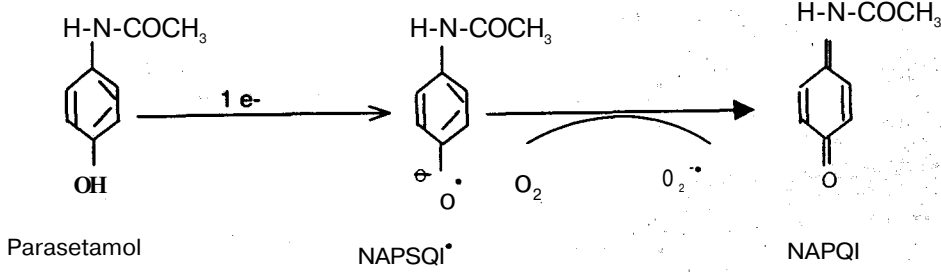
Şekil 1. Parasetamolün NAPQI'ya biyotransformasyonu

Parasetamolün terapötik dozundan sonra oluşan NAPQI, glutatyon bağımlı reaksiyonlarla toksik olmayan sisteine ve merkaptürik asit konjugatlarına metabolize olarak atılır. Parasetamol, toksik dozlarda (7.5g'ın üstü) alındığında ise hepatic glutatyon tüketimini artırarak antioksidan kapasitenin azalmasına neden olur. Doz aşımında glutatyonun %70'ten fazlası tükenir. Oluşan reaktif metabolitler hücrede protein, lipid ve nükleik asit gibi hücre makromoleküllerine bağlanarak hücre hasarına ve ölümüne neden olabilir (10,11). (Şekil 2).



Şekil 2. Parasetamol metabolizması

Son yıllarda, parasetamol metabolizmasının karaciğerde oksidatif stress oluşturarak hepatositlerin ölümüne neden olduğu ve hepatotoksik etki mekanizmasında serbest radikallerin rolü ileri sürülmektedir. Buna göre, yüksek dozda alınan parasetamol bir elektron oksidasyonu ile N-asetil-p-benzosemikinonimin (NAPSQI) radikaline dönüşmektedir (12) (Şekil 3). NAPSQI radikalinin moleküler oksijene bir elektron vermesiyle süperoksit radikali ve NAPQI oluşur. Bu reaksiyonun sürekli süperoksit radikallerinin salıverilmesine neden olarak LPO'yu indüklediği düşünülmektedir (12,13).



Şekil 3. NAPSQI radikalinin oluşması

Diğer taraftan, parasetamolün LPO'da azalmaya yol açtığı (14,15) ve parasetamol hepatotoksitesinde LPO'nun önemli bir rolü olmadığı da ileri sürülmektedir (16).

İnflamasyon olayının çeşitli basamaklarında serbest oksijen radikallerinin rol oynaması (17,18), antiinflamatuvar ilaçların antioksidan etkili olabileceklerini düşündürmüştü ve bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. Oyanagui, steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAID'lerin), serbest oksijen radikallerinin oluşumunu inhibe ettiğini ve var olanları da yok ettiğini öne sürmüştür (19). Bazı araştırmacılar ise hidroksil radikalinin uzaklaştırılmasının antiinflamatuvar ilaç etkinliğinin bir başka yolu olabileceğini öne sürmüşlerdir (20). Aspirin de bu amaçla araştırılan ilaçlardan biridir (19,21,22,23).

Aspirinin LPO üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Yüksek dozda aspirin alımını takiben gastrik mukozada ve karaciğerde LPO'nun arttığı gösterilmekle beraber, LPO'nun aspirin toksitesinin temel mekanizması olup olmadığı tam olarak aydınlatılamamıştır (24). Bazı araştırmalarda aspirinin yüksek dozlarda LPO'yu artırdığı bildirilmişse de (24-29) terapötik dozlarda başta inflamasyon olmak üzere miyokardiyal enfarktüs, preeklamsia gibi bazı hastalıklarda artan lipid peroksit düzeyini azalttığı yönünde bulgular da bulunmaktadır (19,22,30,31,32).

Aspirinin oluşturduğu LPO artışının mekanizması bilinmemektedir. Ancak, bu etkinin asetil salisilik asitten çok metabolitleri tarafından sağlandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar aspirinin hepatik LPO'yu artırıcı etkisinin prostaglandin biyosentezini inhibe edici etkisiyle bağıntılı olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, hepatik LPO'yu artırıcı etkinin

lipolitik enzimlerin yıkıma uğraması ve/veya lipoprotein olarak dolaşıma katılmayı sağlayan hepatic lipid sekresyonunun depresyonu ile kısmen ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılan araştırmalar aspirinin hepatic lipid peroksidasyonu artırıcı özelliğinin mekanizmasını araştırmaya yöneliktir (24).

Bu bilgilerin ışığı altında, parasetamol ve aspirinin toksik etki mekanizmalarında LPO'nun rolünü irdelemek amacıyla çalışmamızda sıçan plazma ve karaciğerinde, LPO'nun göstergesi olan malondialdehit (MDA) düzeyi değerlendirmeye alınmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

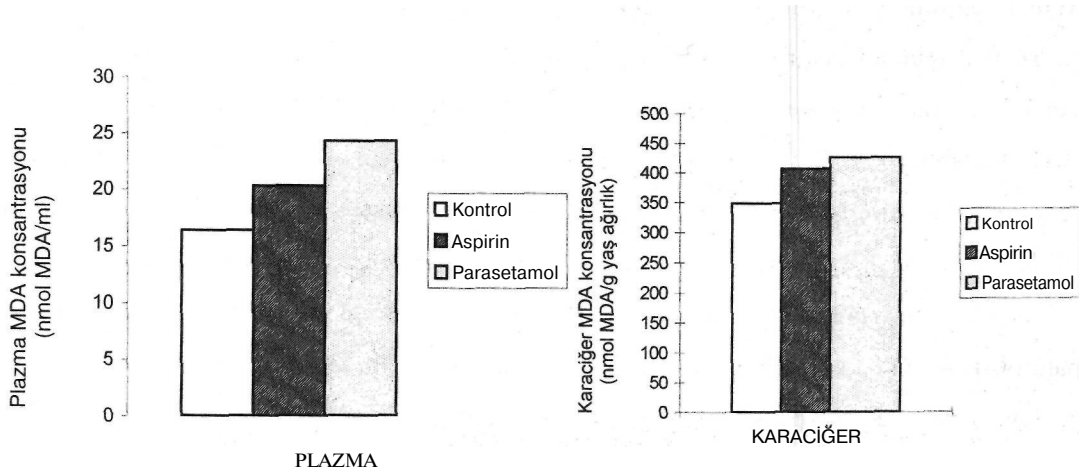
Çalışmada 8 haftalık Wistar Albino cinsi, 190-210 g ağırlığında erkek sıçanlar (n=21) 3 gruba ayrıldı. Sıçanlara deneylerden 24 saat önce katı yem verme işlemi kesilerek sadece su verildi. Deneylerden 12 saat önce kontrol grubuna 1 ml %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi (n=7); parasetamol grubuna %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içinde tek doz (500 mg/kg) parasetamol ve aspirin grubuna %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi içinde tek doz (200 mg/kg) aspirin (n=7) i.p. olarak verildi. Tüm hayvanlar 0.5 ml i.p. sodyum pentotal verilerek anestezi altına alındı. Anestezi altındaki deneklerin intrakardiyak kanları toplandı, karaciğerleri vena portadan soğuk %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisi ile perfüze edilerek çıkarıldı ve aynı çözelti içinde yıkandı.

MDA tayini; plazmada Kurtel ve arkadaşlarının (33), karaciğerde ise Jamall ve Smith'in (34) yöntemlerine göre yapılmıştır. Her iki yöntem de peroksidasyona uğrayan lipidlerin yıkımı sonucu oluşan maddelerin tiyobarbitürik asit (TBA) reaktifi ile reaksiyona girerek verdiği ürünün spektrofotometrik olarak tayini esasına dayanmaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar student's t testi ile değerlendirilmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Yüksek dozda i.p. parasetamol (500 mg/kg) ve aspirin (200 mg/kg) enjekte edilen sıçanların plazma ve karaciğer MDA düzeyleri ile kontrol grubunun plazma ve karaciğer MDA düzeylerine ait bulgular şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4: Parasetamol ve aspirin enjeksiyonu yapılan gruplar ile kontrol grubunda plazma ve karaciğer MDA düzeyleri * $p < 0.05$

Kontrol grubunda ortalama plazma MDA düzeyi 16.33 ± 0.92 nmol MDA/ml, ortalama karaciğer MDA düzeyi 348 ± 15.8 nmol MDA/g yaş ağırlık iken, parasetamol grubunda 24.25 ± 0.86 nmol MDA/ml ve 425 ± 8.17 nmol MDA/g yaş ağırlık; aspirin grubunda ise 20.27 ± 0.73 nmol MDA/ml ve 406 ± 10.27 nmol MDA/g yaş ağırlık olarak bulundu. Uygulanan dozda parasetamol ve aspirinin plazma ve karaciğerde MDA düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Parasetamol ve aspirin grubu ile kontrol grubu sıçanların ortalama plazma ve karaciğer MDA değerleri

PLAZMA			KARACİĞER		
Kontrol	Parasetamol	Aspirin	Kontrol	Parasetamol	Aspirin
$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
16.33 ± 0.92	$24.25 \pm 0.86^*$	$20.27 \pm 0.73^{**}$	348 ± 15.8	425 ± 8.17	406 ± 10.27
* $t = -11.8$	$p < 0.05$		* $t = -8.37$	$p < 0.05$	
** $t = -6.3$	$p < 0.05$		** $t = -5.79$	$p < 0.05$	

Parasetamolün doz aşımında, glutasyon düzeyinin pik fizyolojik değerinin altına düşmesi, NADPH-bağımlı LPO'yu önleyen glutasyon savunma mekanizması açısından önemlidir (35,36). Parasetamol zehirlenmelerinde kullanılan sülfidril grubu içeren bileşikler, glutasyon düzeyinin normale dönmesini sağlamaktadır. Bazı sülfidril bileşiklerinin ise parasetamolün reaktif metabolitiyle doğrudan etkileşerek mikrozomal proteinlere kovalan bağlanmayı önledikleri bildirilmiştir (35). Glutasyon, oksidatif hasara karşı en önemli koruma faktörlerinden biridir. Parasetamolün neden olduğu glutasyon tüketimiyle birlikte karaciğer hücrelerinde similtan LPO gelişebilir. LPO'ya bağılı membran hasarı, parasetamol hepatotoksisitesinden sorumlu bir mekanizma olarak kabul edilmektedir (35,37).

Diğer taraftan, izole sıçan hepatosit süspansiyonuna eklenen parasetamolün, şiddetli glutasyon tüketimine rağmen LPO'yu indüklediği de ileri sürülmektedir, 10 mM parasetamolün hepatositlerde beklenmedik bir şekilde LPO'yu azalttığı ve parasetamolün tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddelerin (TBA-Rs) oluşumu üzerindeki inhibitör etkisinin bir antioksidan olan silibin tarafından artırıldığı bildirilmiştir (14). Bir başka çalışmada parasetamolün LPO'ya etkisi TBA-Rs düzeyi saptanarak araştırılmıştır. Parasetamolün bulunmadığı inkübasyon ortamında LPO'nun zamanla arttığı, parasetamol ile inkübasyon sonucu ise LPO'nun inhibe olduğu bulunmuştur. 0.5mM parasetamolün TBA-Rs düzeyini yaklaşık %40 oranında azalttığı saptanmıştır (15). Kamiyama ve arkadaşları parasetamolün NADPH-bağımlı LPO sisteminde TBA-Rs oluşumunu inhibe ettiğini, Fe²⁺/askorbik asitin indüklediği LPO'da ise TBA-Rs oluşumunu etkilemediğini bulmuşlardır ve bu sonuçlara dayanarak parasetamol hepatotoksisitesinden LPO'nun sorumlu olmadığını ileri sürmektedirler (16). Ayrıca, parasetamolün in vitro antioksidan özelliğinin olduğu da gösterilmiştir. Parasetamolün milimolar konsantrasyonlarının sıçan mikrozomlarında indüklenen LPO'yu inhibe edebileceği bildirilmektedir (36).

Bunun yanısıra, 500 mg/kg parasetamol verilen farelerde LPO'nun arttığı ve glutasyon düzeyinin azaldığı saptanmıştır (40). 200 mg/2 ml H₂O parasetamol verilen sıçanların karaciğer MDA düzeylerinin arttığını ve 400mg/kg uygulanan parasetamolün fare karaciğerinde LPO'yu stimüle ettiğini gösteren bulgular, hücresel hasarın biyokimyasal göstergeleri olan serum glutamik piruvik transaminaz (GPT) ve sorbitol dehidrogenaz (SDH) bulguları ile desteklenmiştir (35, 39). Bir başka çalışmada ise 400 mg/kg parasetamol verilen fare karaciğerlerinin TBA-Rs düzeyilerindeki artış, alfa-tokoferol ön tedavisi ile %13, ko-enzim Q

10 (Co Q 10) ön tedavisiyle ise %30 oranında azalmıştır. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar; parasetamolün indüklediği hepatik hasarın patogenezinde LPO'nun rolü olabileceğini ve CoQ10, alfa-tokoferol gibi lipitte eriyebilen antioksidanların parasetamolün oluşturduğu hepatik hasarı azaltabileceğini öne sürmektedirler (41).

Çalışmamızda da, letal doza yakın (500 mg/kg, i.p) parasetamolün sıçan karaciğerinde MDA düzeyini artırması, parasetamol hepatotoksitesinde LPO'nun rolü olduğu görüşünü desteklemektedir.

Diğer taraftan, aspirinin LPO üzerindeki etkileri çelişkilidir. Sıçanlarda isoproterenol tarafından indüklenen miyokardiyal enfarktüste; hiperglisemi, hiperlipidemi ve artan miyokardiyal lipid peroksit düzeyleri tespit edilmiştir. Serbest radikal oluşumundaki artışın miyokardiyal membranlardaki fonksiyon ve bütünlük kaybından olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmaların sonunda sıçanlarda isoproterenol tarafından indüklenen miyokardiyal enfarktüste verilen aspirinin; demir ile katalize olan LPO'yu engellediği, azalan serbest demir iyonu oluşumuna bağlı olarak serüloplazmin aktivitesini, süperoksit dismutaz ve katalaz düzeylerini artırdığı ve lipid peroksit düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir (30,31,42). Etanolla akut zehirlenen sıçanlarda yapılan bir çalışmada ise 56 mg/kg aspirinin, karaciğerde etanolün neden olduğu TBA-Rs ve triaçilgliseroldeki artışı inhibe ettiği bulunmuştur (43).

Hamilelikte hipertansiyon ile birlikte görülen bir hastalık olan preeklampsinin etiyolojisi bilinmemekle birlikte artan tromboksan, azalan prostasiklin düzeyleri ve artan lipid peroksit, azalan antioksidan düzeyleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Düşük dozda aspirin tedavisinin (60-150 mg/günde ya da 1/5-1/2 aspirin tablet günde) preeklampsi oluşumunu engellediği gösterilmiştir (44,45). Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle, düşük dozda aspirinin sadece platelet tromboksanını değil, aynı zamanda plasental tromboksanı ve lipid peroksitleri de inhibe edebileceği düşünülmektedir (32).

Bazı araştırmalarda ise aspirinin yüksek dozda LPO'yu artırdığı bildirilmiştir (24-29). 24 saat aç bırakılan sıçanlara nekroz oluşturucu bir ajan olarak verilen 200 mg/kg aspirinin, LPO'yu gastrik mukozada yaklaşık 3 kat, intestinal mukozada ise 3.5 kat artırdığı bildirilmektedir (28). Bir başka çalışmada, farelere diyet içerisinde 10 gün boyunca verilen yüksek doz aspirinin (1.5 g/kg gün) fare karaciğerinde LPO'ya mikrozomal duyarlılığı önemli bir şekilde artırdığı bulunmuş ve buna dayanarak aspirinin kronik yüksek dozlarının ateroskleroz gelişiminde rolü olabileceği öne sürülmüştür (29). Nakagawa ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada ise aspirin alınmasıyla lipid peroksit düzeyi MDA üzerinden değerlendirilmiş ve sıçan karaciğer homojenatlarında belirgin lipid peroksit artışı gözlenmiştir (24).

Çalışmamızda da, 200 mg/kg i.p. aspirin enjekte edilen sıçanların karaciğer ve plazma MDA düzeylerindeki artış, aspirinin LPO'nun artmasına neden olduğu görüşünü desteklemektedir.

Hücre içindeki serbest radikallerin membran yağ asitleriyle etkileşerek oluşturdukları lipid peroksitlerinin düzeyi artınca, hücre membranından salınarak sistemik dolaşıma geçtikleri ve spesifik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (46). Çalışmamızda, plazma MDA düzeylerinin de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkması, parasetamol ve aspirinin stimüle ettiği LPO ile birlikte hücre içi serbest radikal düzeyinin sitotoksik düzeylere ulaşarak, membran hasarı sonucu dolaşıma salındığını düşündürmektedir.

Bulgularımıza dayanarak, LPO'nun parasetamol ve aspirin hepatotoksitesinde alternatif bir mekanizma olarak kabul edilebileceğini, plazma ve doku MDA düzeylerinin hücrel hasarın bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğini söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. **Dix, T.A. and Aikens, J.** "Mechanism and biological relevance of lipid peroxidation initiation." , *Chetn. Res. Toxicol.*, 6, 2-18 (1993).
2. **Bast, A. and Goris, R.J.A.** "Oxidative stress. Biochemistry and human disease.", *Pharm. Weekbl. Sci.*,3, 117-127 (1989).
3. **Draper, H.H. and Hadley, M.** "Malondialdehyde as index of lipid peroxidation.", *Methods in Enzymology*, **186**, 421-431 (1990).
4. **Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C.** "The importance of free radicals and catalytic metal ions in human disease.", *Mol. Aspects. Med.*, 8, 89-193 (1985).
5. **Hauptlorenz, S., Esterbauer, H., Moll, W., Rumbel, R., Schautentstein, E. and Puschedrof, B.** " Effects of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal and related aldehydes on proliferation and viability of cultured Ehrlich ascites tumor cells.", *Biochem. Pharmacol.*, 34, 3803-3809 (1985).
6. **Kehrer, J.P.** "Free radicals as mediators of tissue injury and disease.", *Critical Reviews in Toxicology*, **23(1)**, 21-48 (1993).

7. **Gupta, S., Rogers, L.K., Taylor, S.K. and Smith, C.V.** "Inhibition of carbamyl phosphate synthetase-1 and glutamine synthetase by hepatotoxic doses of acetaminophen in mice.", *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **146**, 317-327 (1997).
8. **Thomas, S.H.L.** "Paracetamol (Acetaminophen) poisoning.", *Pharmacol. Ther.*, **60**, :91-120 (1993).
9. **Miner, D.J. and Kissinger, P.T.** "Evidence for the involvement of N-acetyl-p-quinoneimine in acetaminophen metabolism.", *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 3285-3290 (1979).
10. **Albano, E., Rundgren, M., Harvison, P.S., Nelson, S.D. and Moldeus, P.** "Mechanisms of N-acetyl -p-benzoquinone imine cytotoxicity. " *Molec. Pharma.*", **28**, 306-311 (1985).
11. **Goldfrank, L.R., Howland, M.A., Weisman, R.S., Smilkstein, M.J. and Kristein, R.H.**, "Acetaminophen." *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 4th . ed. Prentice-Hall International Inc. New York, 251-258 (1990).
12. **Horton, A.A. and Fairhurst, S.** "Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity." , *Critical Reviews in Toxicology.*, **18** (1), 27-66 (1987).
13. **Younes, M., Cornelius, S. and Siegers, C.P.** "Ferrous ion supported in vivo lipid peroxidation induced by paracetamol - Its relation to hepatotoxicity.", *Res. Com. Chem. Path. Pharmacol.*, **51** (1), 89-99 (1986).
14. **Garrido, A., Arancibia, R.C. and Valenzuela, A.** "Acetaminophen does not induce oxidative stress in isolated rat hepatocytes: Its probable antioxidant effect is potentiated by flavonoid silybin.", *Pharmacol. Toxicol.*, **69**, 9-12 (1991).
15. **Dinis, T.C.P., Maderia, V.M.C. and Almeida, L.M.** "Action of phenolic derivatives (acetaminophen, salicylate, and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membran lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers.", *Arch. Biochem. Biophys.*, **315(1)**, 161-169(1994).
16. **Kamiyama, T., Sato, C, Liu, J., Tajiri, K., Miyakawa, H. and Marumo, F.** "Role of lipid peroxidation in acetaminophen-induced hepatotoxicity: comparison with carbon tetrachloride.", *Toxicol. Lett.*, **66**, 7-12, (1993).
17. **Del Maestro, R.F., Thaw, H.H., Bjork, J., Planker, M. and Arfors K.E.** " Free radicals as mediators of tissue injury." *Acta Physiol. Scandl*, **492 (suppl)**, 43-47, (1980).

18. **Beckman, R. and Flohe, L.** "The pathogenic role of superoxide in inflammation: efficacy of exogenous superoxide dismutase." *Bull. Eur. Physiopath. Resp.*, **17 (suppl)**, 275-282 (1981).
19. **Oyenagui, Y.** "Inhibition of superoxide anion production in macrophages by anti-inflammatory drugs.", *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 1473-1480 (1976).
20. **Auroma, O.I. and Halliwell, B.** "The iron binding and hydroxyl radical scavenging action of anti-inflammatory drugs." *Xenobiotica*, **18**, 459-470 (1988).
21. **Hanel, A. and Lands, W.E.M.** "Modification of anti-inflammatory drugs effectiveness by ambient lipid peroxides." *Biochem. Pharmacol.*, **31(20)**, 3307-3311 (1987).
22. **Sagone, A.L. and Husney, R.M.** "Oxidation of salicylates by stimulated granulocytes: evidence that these drugs act as free radical scavengers in biological systems.", *J. Immun.*, **138(7)**, 2177-2183 (1987).
23. **Weglarz, L., Drozoz, M. and Goss, M.** "Effect of anti-inflammatory drugs on the activity of antioxidant enzymes and in vivo peroxidation products in the liver and kidney rat." *Com. Biochem. Physiol*, **90(1)**, 83-85 (1990).
24. **Nakagawa, M., Ishihara, N., Shimokawa, T. and Kojima, S.** "Effect of colifibrate on lipid peroxidation in rats treated with aspirin and 4-pentenoic acid.", *J. Biochem.*, **101**, 81-88 (1987).
25. **Czegledi, B., Javor, T., Nagy, L., Patty, I., Tigy, A., Tarnok, f, Zsoidos, T. and Mozsik, G.Y.** "The interrelationships between the lipid peroxidation superoxide dismutase activity, development of gastric H⁺ secretion and gastric mucosal damage produced by intragastric administration of aspirin in pylorus-ligated rats." *Int. J. Tiss. Reac.*, **8(1)**, 23-30 (1986).
26. **Pihan, G., Regillo, C. and Szabo, S.** "Free radicals and lipid peroxidation in ethanol or aspirin induced gastric mucosal injury.", *Digestive Diseases and Sciences.*, **32(12)**, 1395-1401 (1987).
27. **Salim, A.S.** "Use of scavenging oxygen-derived free radicals to protect the rat against aspirin and ethanol induced erosive gastritis.", *J. Pharm. Sci*, **81(9)**, 943-946 (1992).
28. **Bagchi, D., Carryl, D.R., Tran, M.X., Bagchi, M., Vuchetich, P., Krohn, R., Ray, S., Mitra, S. and Stohs, S.** "Protection against chemically-induced oxidative gastrointestinal tissue injury in rats by bismuth salts." *Digestive Diseases and Sciences.*, **42(9)**, 1890-1990(1997).

29. **Cai, Y., Sohlenius, A.K., Andersson, K., Sundberg, C. and Depierre, J.W.** "Effects of acetylsalicylic acid on parameters related to peroxisome proliferation in mouse liver.", *Biochem. Pharmacol*, 47(12), 2213-2219 (1994).
30. **Kumari, S.S., Varghese, A., Muraleedharan, D. and Menon, V.P.** "Protective action of aspirin in experimental myocardial infarction induced by isoproterenol in rats and its effect on lipid peroxidation." *Indian Journal of Experimental Biology.*, **28**, 480-485 (1990).
31. **Manjula, T.S., Deepa, R. and Devi, S.C.S.** "Effect of aspirin on lipid peroxidation in experimental myocardial infarction in rats.", *J. Nutr. Biochem.*, 5, 95-98 (1994).
32. **Wang, Y. and Walsh, W.S.** "Aspirin inhibits both lipid peroxides and thromboxane in preeclamptic placentas." *Free Radic. Biol. Med.*, **18(3)**, 585-591 (1995).
33. **Kurtel, H., Granger, N., Tso, P. and Grisham, M.B.** "Vulnerability of interstitial fluid to oxidant stress.", *Am. J. Physiol*, **263**, 573-578 (1992).
34. **Jamall, I.S. and Smith, J.C.** "Effect of cadmium on glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation in the rat heart: A possible mechanism of cadmium cardiotoxicity.", *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 80, 33-42, (1985).
35. **Fairhurst, S., Barber, D.J., Clark, B. and Horton, A.A.** "Studies on paracetamol-induced lipid peroxidation.", *Toxicology*, **23**, 249-259 (1982).
36. **Kourounakis, A.P., Rekkas, E.A. and Kourounakis, P.N.** "Antioxidant activity of guaiazulane and protection against paracetamol hepatotoxicity in rats.", *J. Pharm. Pharmacol*, 49, 938-942 (1997).
37. **Muriel, P., Quintanar, M.E. and Perez-Alvarez, V.** "Effect of colchicine on acetaminophen-induced liver damage.", *Liver*, **13**, 217-221 (1993).
38. **DuBois, P.R., Hill, K.E. and Burk, R.F.** "Antioxidant effect of acetaminophen in rat liver.", *Biochem. Pharmacol*, **32**, 2621-2622 (1983).
39. **Younes, ., Cornelius, S. and Siegers, C.P.** "Ferrous ion supported in vivo lipid peroxidation induced by paracetamol-Its relation to hepatotoxicity." *Res. Com. Chem. Path. Pharmacol*, **51(1)**, 89-99 (1986).
40. **Özdemirler, G., Aykaç, G., Uysal, M. and Öz, H.** "Liver lipid peroxidation and glutathione-related defence enzyme systems in mice treated with paracetamol." *J. Appl Toxicol*, **14(4)**, 297-299 (1994).

41. **Amimoto, T., Matsura, T., Koyama, S.Y., Nakanishi, T., Yamada, K. and Kajiyama, G.** "Acetaminophen-induced hepatic injury in mice: the role of lipid peroxidation and effects of pretreatment with coenzyme Q 10 and alpha-tocopherol.", *Free Radic. Biol. Med.*, 19(2), 169-176(1995).
42. **Weksler, B.B., Pett, B.S. and Alsano, D.** "Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients.", *New. Engl. J. Med.*, 308, 800-805 (1983).
43. **Pina, M.Z., Balmori, Y.S., Tobias, A.H. and Pina, E.** "Nonsteroidal antiinflammatory drugs lower ethanol-mediated liver increase in lipids and thiobarbituric acid reactive substances.", *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 17(6), 1228-1232 (1993).
44. **Imperiale, T.F. and Petrulus, A.S.** "A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of pregnancy induced hypertensive disease.", *JAMA.*, 266, 260-264 (1991).
45. **Hauth, J.C., Goldberg, R.L., Parker, C.R., Phillips, J.B., Copper, R.L., Dubard, M.B. and Cutter, G.R.** "Low dose aspirin therapy to prevent preeclampsia.", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 168, 1083-1093 (1993).
46. **Girotti, M.J., Khan, N. and Mclellan, B.A.** "Early measurement of systemic lipid peroxidation products in the plasma of major blunt trauma patients.", *J. Trauma*, 31(1), 32-35(1991).