

## KÖPEKLERDE DENEYSEL AKUT PARASETAMOL (ASETAMİNOFEN) TOKSİKASYONU VE SAĞALTIMINDA N-ASETİLSİSTEİN'İN ETKİNLİĞİ

### Experimental Acute Paracetamol (Acetaminophen) Toxication and the Therapeutic Effect of N-Acetylcysteine in Dogs.

Aslan KALINBACAK\* Betül TANYEL\*\* Mukadder CAN\*\*\*

#### ÖZET

Bu çalışmada köpeklerde akut parasetamol (Asetaminofen) toksikasyonunda klinik ve hematolojik bulguların belirlenmesi ve oral N-Acetylcysteine'in (NAC) sağaltıcı etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

500 mg/kg dozda parasetamol ile zehirlenen toplam 11 köpeğin 5'i toksikasyon ve 6'sı sağaltım grubu olarak ayrıldı. Sağaltım grubundaki köpeklere toksikasyondan sonraki 4. saatten itibaren oral NAC verilirken, toksikasyon grubundakilere herhangi bir uygulama yapılmadı. Tüm köpeklerden toksikasyon öncesi (0) ve sonrasında 4, 8, 24, 48, 96 ve 288. saatlerde klinik (mukozaların kontrolü, vücut ısısı, nabız ve solunum sayıları vb.) ve hematoloji (RBC, MCV, HCT, WBC, Hb, MetHb, pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, Sat O<sub>2</sub>, BD, AST, ALT, ALP, total ve direkt bilirubin, total protein, kreatinin ve prothrombin zamanı) muayeneler yapıldı. Toksikasyon grubundaki köpeklerin toksikasyon sonrası 4, 8 ve 24. saatlerdeki methemoglobin miktarı, 8. saatteki AST ve ALP miktarları, 48 ve 96. saatlerdeki ALT miktarlarının toksikasyon öncesi (0) değerlerine göre yüksek (p<0.05, 0.01, 0.001), 4. saatteki WBC, 8 ve 48. saatlerdeki MCV, 8. saatteki pO<sub>2</sub> ve Sat O<sub>2</sub>, 24 ve 288. saatlerdeki pCO<sub>2</sub>, 96 ve 288. saatlerdeki prothrombin zamanı ve 288. saatteki HCO<sub>3</sub> değerlerine göre ise düşük (p<0.05, 0.01, 0.001) olduğu belirlendi.

NAC kullanımından sonra sağaltım grubunda ölçülen methemoglobin, AST, ALT, BD ve Prothrombin zamanı değerlerinin toksikasyon grubuna göre düşük (p<0.05, 0.01), PCO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub> değerlerinin ise yüksek (p<0.05, 0.01, 0.001) olduğu saptandı.

Sonuç olarak; köpeklerde akut acetaminophen toksikasyonunda diğer klinik ve hematolojik bulgular yanında en karakteristik değişimin methemoglobinemi ve serum karaciğer enzim düzeyindeki artışlarda meydana geldiği ve sağaltımda oral NAC kullanımının karaciğer ve alyuvarlar üzerindeki olumsuz etkilerin giderilmesinde yararlı bir sağaltım metodu olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Parasetamol (Asetaminofen), Akut Toksikasyon, N-Asetilsistein, Köpek.

#### SUMMARY

In this study, it was aimed to determine of clinical and haematological findings of acute paracetamol (Acetaminophen) toxication and to investigate the therapeutic effect of oral N-Acetylcysteine (NAC) application in dogs.

Dogs toxicated with 500 mg/kg Acetaminophen were divided into the toxication (5 dogs) and therapy (6 dogs) groups. While NAC was administered orally to therapy group apart from 4th hour of toxication, no attempt was made to toxication group. Clinical (Mucosa controls, body temperature, pulsation and respiration rate) and hematological (RBC, MCV, HCT%, WBC, Hb, MetHb, pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, Sat O<sub>2</sub>, BD, AST, ALT, ALP, total and direct bilirubin, total protein, creatinine and prothrombin time) investigations were made before (0) and after toxication on the hours 4, 8, 24, 48, 96 and 288.

In toxication group, methemoglobine at 4, 8 and 24, AST and ALP at 8, ALT at 48 and 96th hours of toxication were found higher (p<0.05, 0.01, 0.001) than 0 hours, whereas WBC at 4, MCV at 8 and 48., pO<sub>2</sub> and SatO<sub>2</sub> at 8, pCO<sub>2</sub> at 24 and 288, PTT at 96 and 288 and HCO<sub>3</sub> at 288th hours of toxication were low (p<0.05, 0.01, 0.001) from 0 hours.

Following NAC administration, in therapy group Methemoglobine, AST, ALT, BD and PTT values were low (p<0.05, 0.01), while pCO<sub>2</sub> and HCO<sub>3</sub> values were high (p<0.05, 0.01, 0.001) in respect to toxication group.

As a result, it was concluded that beside the other clinical and haematological changes, the most characteristic findings of acute acetaminophen toxication in dogs were methemoglobinemia and increasing serum liver enzyme levels and additionally oral NAC administration was useful therapeutic method to prevent liver and erythrocytes from the toxic effect of acetaminophen.

**Key Words:** Paracetamol (Acetaminophen), Acute toxication, N-Acetylcysteine, Dog.

#### GİRİŞ

Parasetamol veya Asetaminofen (N-Acetyl-p--aminophenol) insan hekimliğinde ateş düşürücü ve ağrı kesici özelliğinden sıklıkla yararlanılan bir ilaçtır (1-3). Sağaltım dozunda, aynı amaçlarla kullanılan Asetil salisilik asit (Aspirin) kullanımında

rastlanan bazı yan etkilere (Mide tahrişi, plateletlerde yapışma ve kümeleşme yeteneğinin azalması) yol açmadığından yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2,4). Köpeklerde terapötik olarak oral yolla 45 mg/kg/gün (15mg/kg günde

\* Arş.Gör.Dr., AÜ Vet. Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

\*\* Uzm.Kimyager, AÜ Vet. Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

\*\*\* Biokim. Uzm. Dr. Yzb. K.K.K. Mevki Asker Hastanesi Biokimya Bölümü, Ankara-TÜRKİYE

3 defa) dozunda kullanılmakta ve 200 mg/kg'dan daha yüksek dozlarda klinik zehirlenme belirtileri ortaya çıkmaktadır (1,2). Parasetamol gastrointestinal kanaldan süratle emilmekte ve 30-120 dakika içinde plazmada en yüksek değerine ulaşmakla beraber midenin dolu olması emilimde gecikmeye neden olabilmektedir (4). Toksik dozda ilacın yarı ömrü 200 mg/kg için 72 dakika, 500 mg/kg için 210 dakikadır (2,5).

Parasetamol'ün biyotransformasyonu karaciğerde 3 temel mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlar glukuronidasyon, sülfasyon ve sitokrom P-450'ye bağlı oksidasyondur (2,4-6). Glukuronidasyon ve sülfasyon konjugasyonu sonucu oluşan metabolitler ve ilacın konjuge olmayan formları vücut için toksik olmayıp idrarla dışarı atılmaktadır (6). Sitokrom P-450'ye bağlı oksidasyonda oluşan aktif intermediyer metabolit N-Acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) ise toksiktir (1,2,4). Bu metabolit normal olarak glutation ile bağlanarak detoksifiye edilmekte ve merkapturik asit ve sistein konjugatları olarak idrarla atılmaktadır (2,4). Tedavi dozunda ilaç alımını takiben biyotransformasyon büyük oranda glukuronidasyon ve sülfasyon ile gerçekleşmekte, sitokrom P-450'ye bağlı oksidasyon minimum düzeyde (%4) olmaktadır (6). Toksik dozlarda ilaç alımını takiben ise ilk iki mekanizmanın detoksifikasyon kapasitesi sınırlı olduğu için P-450'ye bağlı oksidasyon ve dolayısıyla NAPQI miktarı artar. NAPQI, vücuttaki depo glutation'a bağlanarak zararsız hale getirilmeye çalışılır. Bu arada glutation depoları tükenir. Arta kalan serbest haldeki NAPQI eritrositlerdeki demire ve karaciğer hücrelerindeki makromoleküllere bağlanarak methemoglobinemi, alyuvar patolojisi ve sentrilobuler karaciğer hasarına yol açmaktadır (1,2,7). Hepatik toksikasyon için karaciğer glutation depolarının % 70'inden fazlasının kaybolması gerektiği bildirilmiştir (2).

Köpeklerde akut parasetamol toksikasyonu genellikle uygun olmayan yerlerde saklanan ilaçların hayvanlar tarafından kazara yenmesi ile oluşmakta ve ilk belirtiler ilaç alımını takip eden 1-4. saatlerde ortaya çıkmaktadır (2,5). Klinik olarak depresyon, kusma, yüzde, bacaklarda ve patilerde ödem, mukozaların kahverengine dönmesi, anoreksi, taşikardi ve taşipne görülürken

hematolojik olarak methemoglobinemi, Aspartat transaminaz (AST), Alanin transaminaz (ALT), Alkalen fosfataz (ALP) ve bilirubin miktarlarında artış ve protrombin zamanında uzama görülebileceği bildirilmiştir (2,6-8). Ölen köpeklerin otopsisinde karaciğerde sentilobuler nekroz görüldüğü bildirilmiştir (1,2).

Köpeklerde akut parasetamol toksikasyonunun sağaltımında mide lavajı, kusturucular ve yutulan ilacın emilimini azaltan aktif kömür uygulamaları ilk 4 saat içinde yararlı olmaktadır (4). Parasetamol toksikasyonunda antidot olarak N-Acetylcystein (NAC) önerilir (3,9,10). NAC çok sayıda sülfidril grubu içeren ve mukolitik olarak kullanılan bir ilaçtır (1). Serum inorganik sülfat miktarını artırır ve glutation prekürsörü olarak glutation sentezini hızlandırmaktadır (1,2). Aktif kömürle inaktive olabileceğinden, birlikte kullanılmamalıdır (3,4). İnsanlarda NAC oral ve damar içi kullanılabilir ancak damar içi uygulamalarda anafilaktik reaksiyonlar sıklıkla şekillendiğinden sürekli kusma gösteren hastalar dışında kullanılması önerilmez (4). Oral NAC kullanımının toksikasyon sonrası ilk 8 saat içerisinde maksimum etki göstereceği, 8-24 saat arasında etkisinin hala güvenilir olduğu, 24 saatten sonra etkisinin giderek azalacağı bildirilmiştir (10,11). Oral olarak NAC'in başlangıçta 140 mg/kg ve devamında 70 mg/kg dozda 6 saatte bir kez, 6 defa kullanılması önerilmektedir (1,2,8). Ayrıca oluşan methemoglobineminin enzimatik olmayan yolla redüksiyonunu sağlamak amacıyla Askorbik asit (30 mg/kg dozda P.O. veya İ.V. her 6 saatte bir 6 defa) kullanılmasının yararlı olduğu kaydedilmiştir (2,7,8).

Bu çalışma, köpeklerde eksperimental akut parasetamol toksikasyonunun neden olduğu klinik ve bazı hematolojik değerlerdeki değişikliklerin saptanması ve toksikasyon sonrası 4. saatten itibaren verilen oral N-Asetilsistein'in sağaltımdaki etkisini belirlemek amacıyla yapıldı.

#### MATERYAL ve METOT

Bu çalışmanın materyalini muhtelif ırk ve cinsiyette toplam 11 adet ergin köpek oluşturdu. Deneme öncesinde (0) klinik kontrolleri yapıp, hematolojik ölçümler için kanları alınan tüm köpeklere 500 mg/kg

dozda parasetamol (Minoset tablet, 500 mg/tab., Roche) verildi. Köpeklerin 5'i toksikasyon ve 6'sı sağaltım grubu olarak ayrıldı. Toksikasyon grubundaki köpeklere ise herhangi bir uygulama yapılmazken, sağaltım grubundakilere ilaç uygulamasını takiben 4. saatten itibaren N-Asetilsistein (Asist şurup, %4, 150 mg/5 ml, Bilim) başlangıçta 140 mg/kg ve devamında 70 mg/kg, 6 saat ara ile 6 kez, oral verildi (1,2,8). Her iki gruptaki köpeklerin parasetamol verildikten sonraki 4,8,24,48,96 ve 288. saatlerde klinik kontrolleri yapıp, kanları alındı.

Çalışmada klinik olarak vücut sıcaklığı, nabız ve solunum sayıları, mukozaların rengi, iştah ve kusma vb. durumlar kontrol edilirken, heparinli tüplere alınan kanda kan sayımları (RBC, MCV, HCT, WBC ve Hb), kan gazları (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, SatO<sub>2</sub> ve BD) ve methemoglobin ölçümleri (12),

sitratlı kanda prothrombin zamanı ölçümleri (13)ve katkısız kan alınıp serum çıkarılarak otomatik analizörde serum analizleri (AST, ALT, ALP, total ve direkt bilirubin, kreatinin, total protein) yapıldı. Çalışmanın 12. gününden (288. saat) itibaren 15 gün süreyle köpekler gözlem altında tutuldu.

Elde edilen değerlerin gruplar arası istatistiksel değerlendirmeleri 'student t' ve alımlar arası istatistiksel değerlendirmesi ise "eşlemeye dayalı t" testleri kullanılarak yapıldı (14).

### BULGULAR

Toksikasyon ve sağaltım gruplarındaki köpeklerden elde edilen klinik muayene sonuçları ile gruplar arası ve alımlar arası istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Toksikasyon ve sağaltım grubundaki köpeklerden elde edilen bazı klinik bulgular ve istatistiksel değerlendirme sonuçları.

**Table 1.** Some clinical findings and statistical evaluation results obtained from toxication and therapy group dogs.

### A L I M L A R

Aranan	Gruplar	1 (0.saat)		2 (4.saat)		3 (8.saat)		4 (24.saat)		5 (48.saat)		6 (96.saat)		7 (288.saat)		Alımlar arası istatistiksel değerlendirmeler	
		x	Sx	x	Sx	x	Sx	x	Sx	x	Sx	x	Sx	x	Sx		
		Min - Max		Min - Max		Min - Max		Min - Max		Min - Max		Min - Max		Min - Max			
Vücut sıcaklığı (°C)	Toksikas. n=5	39.22±0.124 (38.9-39.6)	38.34±0.267 (37.4-38.9)	38.38±0.274 (37.3-38.8)	39.20±0.212 (38.5-39.8)	39.10±0.208 (38.0-39.7)	39.10±0.122 (38.8-39.5)	39.16±0.180 (38.7-39.5)	2<4*,7* 3<4*,7*								
	Sağaltım n=6 ±t	38.75±0.152 (38.5-39.4) 2.396*	37.95±0.247 (37.0-38.8)	38.33±0.084 (38-38.6)	38.78±0.140 (38.5-39.4)	38.65±0.084 (38.3-38.9)	38.58±0.135 (38.3-39) 2.858*	38.58±0.098 (38.2-38.8) 2.974*	1>2* 2<4*,5*3<4*								
Nabız sayısı (Dak.)	Toksikas. n=5	115.2±10.229 (92.-152)	158±15.491 (116.-192)	150.4±13.302 (116.-176)	151.2±6.499 (128.-168)	136.0±5.572 (124.-160)	134.4±10.524 (100.-156)	117.0±6.648 (100-140)	1<2**,3* 2>6*,7*		3>7**4>7*5>7*						
	Sağaltım n=6 ±t	91.33±9.60 (60-124)	180±9.852 (140-212)	157.3±15.376 (124-224)	117.3±12.590 (84-152) 2.392*	109.3±7.636 (84-132) 2.591*	90.6±6.168 (72-104) 3.559*	88.0±8.066 (64-124) 2.774*	2>(4,5,6,7)***4>7* 3>(4,5,6,7)**5>7*								
Solunum sayısı (Dak.)	Toksikas. n=5	17.4±2.315 (13-24)	15.4±0.50 (13-16)	14.6±1.77 (9-20)	15.4±1.805 (9-20)	16.4±1.285 (13-20)	14.2±1.562 (10-16)	15.6±0.40 (15-17)									
	Sağaltım n=6	14.0±0.85 (11-15)	14.8±2.151 (10-25)	13.0±0.186 (10-16)	14.5±0.519 (12-15)	16.8±1.356 (14-22)	18.0±0.836 (16-20)	15.0±1.080 (12-17)	1<6* 3<5**								

\*P&lt;0.05

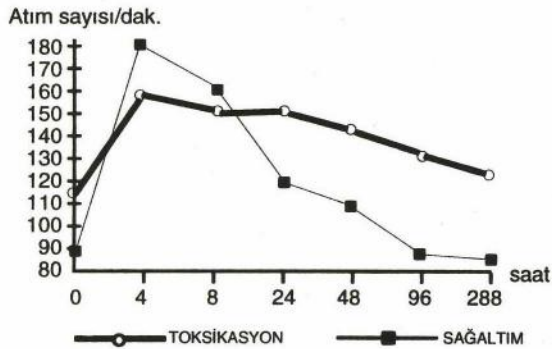
\*\*=P&lt;0.01

\*\*\*=P&lt;0.001

Tablo 1'de görüldüğü gibi gruplar arası değerlendirmede vücut sıcaklığı ve nabız sayıları ortalamalarında iki grup arasında istatistiksel olarak önemli ( $p < 0.05$ ,  $0.01$ ) farklılıklar elde edilmiştir. Çalışma süresince bu iki değerde meydana gelen değişimler tablodan kolaylıkla izlenebilir. Nabız sayılarında elde edilen değerler ayrıca Şekil 1'de de ifade edilmiştir. Solunum sayılarında iki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık tespit edilememiştir.

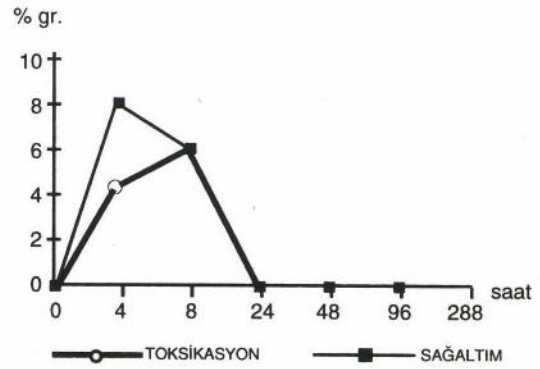
Her iki gruptaki köpeklerde zehirlenme sonrası mukozalarda siyanoz (çikolata rengi), yüzde, göz kapaklarında, konjunktivalarda ve ekstremitelerde ödem oluşumu gözlenmiş, iştahsızlık ve sürekli yatma isteği tespit edilmiştir. Göz çevresindeki ödem nedeniyle hayvanlar gözlerini kaşımayı ve sürekli kapalı tutmayı tercih etmişlerdir. Sağaltım grubundaki köpeklerde N-Asetilsistein uygulamasından sonra genel durum ve iştah normal olarak seyretmiş, ancak yüz, gözler ve ekstremitelerdeki ödemleşme ve kaşıntı bunlarda da gözlenmiştir. Her iki gruptaki köpeklerde de, parasetamol uygulamasına bağlı gastro-intestinal bozukluklar (kusma) gözlenmemiştir. Ne kontrol ne de sağaltım grubundan hiçbir köpek 12 günlük deneme süresinde ve denemenin bitiminden sonraki 15 gün içinde ölmemiştir.

Her iki gruptaki köpeklerden elde edilen hematolojik ölçümlere ait ortalama değerler  $\bar{x}$ , standart hataları  $Sx$ , minimum-maksimum değerleri (Min-Maks) ile gruplar ve alımlar arası istatistiksel değerlendirme

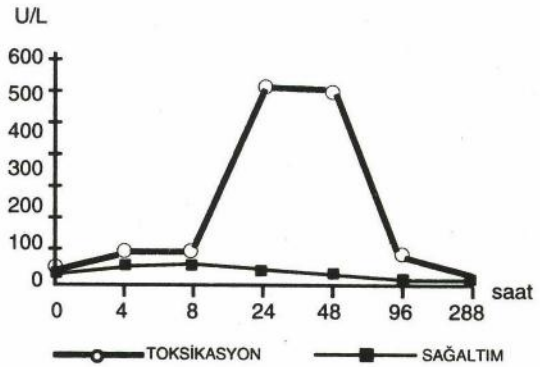


**Şekil 1.** Her iki gruptaki köpeklerden elde edilen nabız sayısı değerleri.  
**Graphic 1.** Pulsation rates obtained from both group dogs.

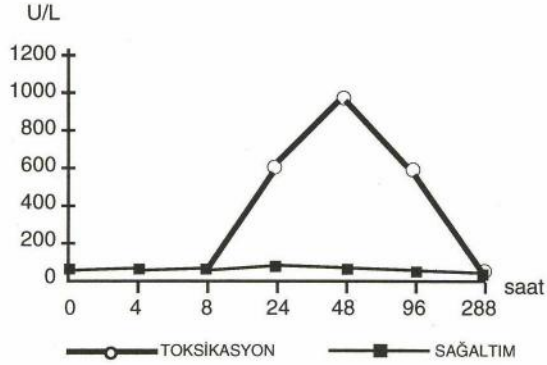
sonuçları Tablo 2'de verilmiş ve bazı değerler şekillerle de (Şekil 2,3,4,5,6) ifade edilmiştir.



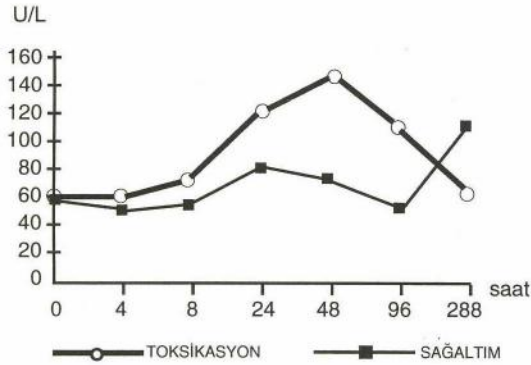
**Şekil 2.** Her iki gruptaki köpeklerden elde edilen Methemoglobin değerleri.  
**Graphic 2.** Methemoglobine values obtained from both group dogs.



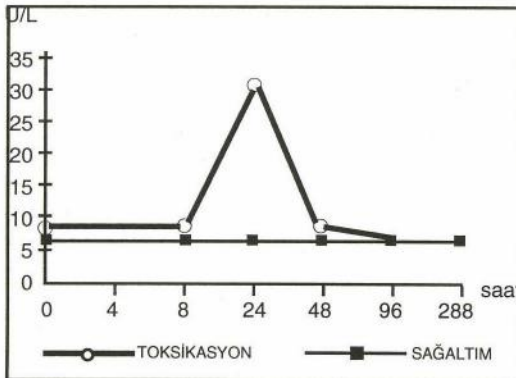
**Şekil 3.** Her iki gruptaki köpeklerden elde edilen AST değerleri.  
**Graphic 3.** AST values obtained from both group dogs.



**Şekil 4.** Her iki gruptaki köpeklerden elde edilen ALT değerleri.  
**Graphic 4.** ALT values obtained from both group dogs.



**Şekil 5.** Her iki gruptaki köpeklerden elde edilen ALP değerleri.  
**Graphic 5.** ALP values obtained from both group dogs.



**Şekil 6.** Her iki gruptaki köpeklerden elde edilen Protrombin zamanı değerleri.  
**Graphic 6.** Prothrombin time values obtained from both group dogs.

Tablo 2'den de izlenebileceği gibi gruplar arası değerlendirme de NAC verildikten sonra elde edilen değerler dikkate alındığında 4 ve 24. saatlerdeki methemoglobin, 48 ve 96. saatlerdeki BD, 8. saatteki AST, 48 ve 96. saatlerdeki ALT ve 8. saatteki protrombin zamanı değerlerinin toksikasyon grubuna göre sağaltım grubunda düşük ( $p < 0.05$ ,  $0.01$ ), buna karşılık 48 ve 96. saatlerdeki  $pCO_2$  ve  $HCO_3$  değerlerinin ise yüksek ( $p < 0.05$ ,  $0.01$ ,  $0.001$ ) olduğu saptandı.

Toksikasyonun neden olduğu semptomların izlenmesi amacıyla toksikasyon grubundaki köpeklerin değerleri dikkate alınarak yapılan alımlar arası istatistiksel değerlendirmede, toksikasyon sonrası 4, 8 ve 24. saatlerdeki methemoglobin, 8. saatteki AST ve ALP ve 48. saatteki ALT miktarlarının toksikasyon öncesi değerlere (0) göre arttığı ( $p < 0.05$ ,  $0.01$ ,  $0.001$ ), 4. saatteki WBC, 8 ve 48. saatlerdeki MCV, 8. saatteki  $pO_2$  ve  $SatO_2$ , 24 ve 48. saatlerdeki  $pCO_2$ , 96 ve 288. saatlerdeki protrombin zamanı ve 288. saatteki  $HCO_3$  değerlerinin ise düştüğü ( $p < 0.05$ ,  $0.01$ ,  $0.001$ ) belirlendi.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Analjezik ve antiinflamatuvar özelliğinden insan hekimliğinde sıklıkla yararlanan parasetamol, her evde bolca bulunması nedeniyle evcil hayvanlarda kaza ile zehirlenme yapma olasılığı yüksek olan bir ilaçtır. (1,3,7,15). Jones ve ark. (15), çalışmalarında nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan meydana gelen zehirlenme olayları arasında parasetamole bağlı olanların oranını %49.7 olarak kaydetmişler ve köpeklerde ilacın kaza ile yenmesini takibeden zehirlenme olayları sık görülürken (%75), kedilerde hatalı ilaç kullanımının (%56) daha çok toksikasyon nedeni olduğunu bildirmişlerdir.

Akut parasetamol toksikasyonunda klinik olarak saptanan mukozalarda siyanoz, depresyon, kusma, yüzde ödem (1,3,7), hipotermi (2,7) ye ek olarak bu çalışmada konjunktivalarda şiddetli ödem tespit edilirken, görülebileceği kaydedilen (1,3,15) kusma veya diğer gastrointestinal bozukluklara rastlanmamıştır. Ölüm olaylarının meydana gelebileceği bildirimlerinin (2,3) aksine her iki grupta da ölen hayvan olmamıştır.

**Tablo 2.** Toksikasyon ve sağaltım grubu köpeklerden elde edilen bazı hematolojik değerler ve istatistiksel değerlendirme sonuçları.**Table 2.** Some hematological parameters and statistical evaluation obtained from toxication and therapy groups dogs.

Aranan	Gruplar	1 (0. saat)		2 (4. saat)		3 (8. saat)		4 (24. saat)		5 13•n saat)		6 (96. saat)		7 (288.saatt)		Alımlar arası istatistiksel değerlendir- meler
		x	Sx	x	Sx	x	Sx	x	Sx	x	Sx	x	Sx	x	Sx	
		Min - Max		Min - Max		Min - Max		Min - Max		Min - Max		Min - Max		Min - Max		
RBC 10 <sup>6</sup> / mm <sup>3</sup>	Toksikasyon n=5	6.21±0.67 (4.79-8.54)	6.29±0.39 (5.17-7.42)	6.52±0.30 (5.93-7.59)	7.03±0.43 (6.14-8.43)	6.06±0.40 (5.21-7.43)	5.72±0.53 (4.82-5.57)	5.45±0.51 (3.64-5.49)	4>6*							
	Sağaltım n=6	5.88±0.38 (4.50-7.04)	6.54±0.59 (4.25-8.58)	6.82±0.30 (5.02-7.05)	6.40±0.44 (5.37-8.24)	5.39±0.28 (4.79-6.64)	4.90±0.21 (4.34-5.80)	5.14±0.23 (4.03-5.50)	1>6*2>6*,7* 3>5**,7* 4>6,7*							
MVC µm <sup>3</sup>	Toksikasyon n=5	86.4±2.09 (79-91)	81.0±3.05 (72-90)	81.8±2.06 (75-85)	87.0±1.38 (83-90)	79.6±2.61 (70-85)	82.4±2.77 (74-89)	84.2±2.69 (78-92)	1>3***,5*3<4* 4>5*,6*5<6*							
	Sağaltım n=6	83.7±1.33 (79-87)	87.2±0.70 (85-90)	87.17±2.56 (82-99)	85.5±0.96 (82-88)	82.3±1.58 (78-87)	86.5±1.48 (80-90)	88.7±2.38 (81-97)	1<7*2>4*,5* 5<6*** 5<7***							
HCT (%)	Toksikasyon n=5	53.84±6.19 (42.0-76.1)	51.18±4.28 (40.9-67.0)	53.48±2.62 (46.0-60.8)	61.62±4.65 (52.4-76.7)	48.58±4.40 (37.6-61.8)	46.72±3.28 (41.4-59.4)	46.14±4.30 (31.2-58.0)	4>6*							
	Sağaltım n=6	49.48±3.56 (38.1-61.9)	57.02±5.32 (38.3-76.3)	50.53±2.11 (42.9-58.1)	54.87±4.02 (46.2-73.1)	44.47±2.93 (37.3-58.0)	42.38±1.17 (39.0-46.3)	45.52±1.97 (37.5-52.5)	2>5*3>5**,6* 4>6* 5>6**							
WBC 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup>	Toksikasyon n=5	11.40±1.66 (6.7-16.7)	9.24±1.21 (6.2-13.6)	13.00±2.16 (4.5-14.9)	17.64±6.45 (3.6-36.3)	11.60±2.24 (5.3-16.5)	14.28±4.43 (6.3-31.5)	10.00±1.65 (6.2-10.1)	1>2*							
	Sağaltım n=6	9.08±1.84 (3.9-16.6)	9.58±1.91 (3.8-18.2)	11.45±2.18 (5.0-21.3)	17.98±3.91 (8.9-36.7)	12.02±1.58 (9.8-20.1)	9.77±1.80 (4.9-15.7)	8.58±1.88 (4.0-17.4)	1>5***2>3,4,5* 3<4*3>7** 4>6*,7*5>6* 5>7**							
Hb gr/dl	Toksikasyon n=5	13.80±1.31 (10.9-18.6)	14.06±1.35 (10.9-18.3)	13.00±1.06 (11.2-16.3)	14.52±10.51 (10.6-18.3)	13.88±1.06 (11.4-17.2)	12.00±0.46 (10.2-12.7)	12.10±1.14 (7.8-14.2)	1>5**,6*,7*** 2>7*3>7** 4>6*,7*5>7*							
	Sağaltım n=6	14.23±0.49 (13.1-15.6)	15.12±0.99 (13.4-19.7)	13.75±0.59 (12.4-16.5)	14.20±0.82 (11.5-17.0)	12.58±0.58 (11.4-14.3)	11.70±0.38 (10.5-12.8)	11.80±0.26 (11.1-12.8)								
Methb % gr	Toksikasyon n=5	0.02±0.01 (0.00-0.04)	4.69±1.07 (0.83-7.15)	6.60±2.49 (0.90-10.51)	0.22±0.03 (0.14-0.20)	0.09±0.05 (0.00-0.29)	0.16±0.09 (0.00-0.51)	0.09±0.05 (0.04-0.29)	1<2*,3*,4**2>4*, 5*,6*,7*							
	Sağaltım n=6 ±t	0.05±0.085 (0.00-0.29)	8.07±0.24 (7.36-8.88) 3.082*	6.40±0.98 (3.47-9.17)	0.09±0.03 (0.00-0.18) 3.066*	0.03±0.02 (0.00-0.11)	0.00±0.00 (0.00-0.00)	0.01±0.01 (0.00-0.04)	1<(2,3)*** 2>(4,5,6,7)*** 3>(4,5,6,7)*** 4>(5,6,7)*							
Methb %	Toksikasyon n=5	0.12±0.08 (0.00-0.37)	34.61±7.98 (5.46-49.31)	44.49±14.95 (8.04-86.81)	1.61±0.31 (0.80-2.36)	0.70±0.35 (0.00-2.06)	1.39±0.79 (0.00-4.15)	0.99±0.68 (0.28-3.72)	1<2*,3*,4* 2>4*,5*,6*,7* 3>4*,5*,6*,7*							
	Sağaltım n=6 ±t	0.37±0.37 (0.00-2.21)	54.44±3.71 (41.42-65.29)	46.19±5.38 (24.79-62.82)	0.61±0.20 (0.00-1.08) 2.711*	0.23±0.15 (0.00-0.89)	0.00±0.00 (0.00-0.00)	0.05±0.05 (0.00-0.31)	1<(2,3)*** 2>(4,5,6,7)*** 3>(4,5,6,7)*** 4>5*,6*,7*							

Tablo 2. (Devam)

pH	Toksikasyon	7.321±0.034 (7.210-7.404)	7.312±0.031 (7.233-7.395)	7.324±0.015 (7.287-7.359)	7.284±0.013 (7.262-7.327)	7.307±0.017 (7.289-7.348)	7.242±0.022 (7.173-7.309)	7.286±0.009 (7.265-7.308)	3>4*,5***,6*5>6*
	Sağaltım	7.269±0.024 (7.176-7.337)	7.291±0.011 (7.251-7.328)	7.298±0.013 (7.258-7.338)	7.308±0.013 (7.275-7.363)	7.326±0.017 (7.259-7.372)	7.282±0.018 (7.214-7.342)	7.224±0.026 (7.127-7.301)	1<5**3<5*3>7* 4>7** 5>6*,7*6>7*
pCO <sub>2</sub> mm/ Hg	Toksikasyon	51.92±3.45 (45.3-65.2)	38.36±3.48 (26.8-45.4)	41.24±1.39 (37.3-44.1)	41.04±0.70 (39.9-43.3)	40.48±1.94 (34.4-46.0)	45.90±1.71 (42.3-51.7)	42.02±1.87 (34.8-45.5)	1>4*,7*3<5* 4<6**5<6*
	Sağaltım	51.23±2.45 (41.9-58.1)	43.28±2.77 (35.4-52.8)	41.02±1.45 (36.9-47.0)	44.52±2.40 (39.9-55.7)	48.80±2.70 (37.5-57.7) 2.502*	54.35±2.48 (47.9-63.2) 2.805*	49.87±3.62 (43.1-56.0)	1<3**2<6*3<5*, 6** 4<6*5<6*
pO <sub>2</sub> mm/ Hg	Toksikasyon	45.60±2.95 (38.6-56.2)	31.08±3.75 (18.2-40.3)	31.50±3.37 (19.8-39.3)	44.72±3.77 (34.6-57.2)	46.94±4.69 (34.3-60.6)	43.82±2.27 (36.4-50.3)	51.80±6.37 (32.3-67.0)	1>3**2<4*,5*, 7***3<4* 3<6*,7*
	Sağaltım	35.38±2.39 (23.7-39.7) 2.692*	27.22±5.58 (15.8-53.5)	30.07±4.79 (19.0-49.9)	35.85±3.91 (34.6-72.9)	48.07±5.67 (36.7-74.5)	38.97±3.14 (32.5-49.0)	43.42±4.73 (30.5-55.1)	1<4*2<4**,5***, 6*,7* 3<4**,5*,6*,7*
HCO <sub>3</sub> mmol /L	Toksikasyon	25.14±2.23 (19.4-31.3)	10.18±1.88 (13.2-25.1)	21.12±0.85 (19.1-24.2)	19.50±0.58 (17.6-21.0)	19.74±0.52 (18.4-20.9)	19.60±1.41 (15.7-23.4)	19.52±1.08 (15.5-21.4)	1>7*
	Sağaltım	22.95±0.81 (20.9-25.8)	20.52±1.05 (17.8-23.7)	19.83±0.91 (16.9-23.1)	21.85±0.94 (18.5-25.4)	24.97±1.02 (20.3-27.0) 4.568***	25.13±0.74 (22.1-27.2) 3.536**	20.07±0.50 (18.3-21.4)	1>2*,3***2>7*2< 5**,6*** 3<(4,5)***5**, 4<5*,6* 7<5,6***
O <sub>2</sub> Sat	Toksikasyon	72.14±3.87 (58.7-81.0)	48.74±8.18 (18.5-66.5)	49.08±5.95 (28.7-61.4)	67.02±4.97 (49.7-79.9)	70.14±6.27 (48.8-85.4)	61.28±3.83 (54.2-72.7)	72.76±7.45 (47.8-88.5)	1>3**2<4*,5*, 7***
	Sağaltım	52.07±4.82 (30.6-65.5) 3.247*	37.92±9.38 (17.9-80.0)	43.73±8.87 (23.5-79.6)	77.17±6.61 (52.2-91.9)	71.80±5.40 (57.1-92.7)	58.70±5.55 (45.4-78.2)	61.23±8.13 (38.2-82.2)	1<4**,5*2<4**, 5*,7* 3<4**,5**6<4**,5*
BD	Toksikasyon	-0.26±2.63 (-7.7+6.7)	-5.52±2.04 (-10.5+1.5)	-3.74±0.68 (-5.4-0.9)	-5.52±0.80 (-7.8-3.7)	-5.02±0.57 (-6.8-3.5)	-5.94±1.67 (-11.7-1.9)	-5.64±1.04 (-9.5-3.7)	3>6*
	Sağaltım	-3.65±1.09 (-7.7-0.5)	-5.30±0.68 (-7.0-3.2)	-5.52±0.94 (-8.8-2.9)	-3.45±0.77 (-5.5-1.3)	-0.58±0.93 (-3.5+2.2) 4.070**	-1.65±0.85 (-4.9+0.2) 2.823*	-7.22±0.73 (-9.0-4.3)	1>3***,7*1<6** 2<4*(5,6)***3< (4,5,6)*** 4<5*4>7**7<5,6***
AST (U/L)	Toksikasyon	48.0±9.89 (18-66)	84.02±18.35 (30-140)	90.02±12.70 (56-128)	514.4±350.2 (57-1904)	502.8±324.5 (32-1758)	95.6±46.36 (34-276)	31.5±3.19 (24-40)	3>1***2>7*3>7*4 >6*
	Sağaltım	28.0±3.09 (22-42)	41.67±6.17 (21-57)	49.50±9.27 (25-86) 3.227*	37.83±5.13 (25-53)	24.83±1.95 (18-31)	22.33±3.25 (16-35)	21.67±2.23 (15-30)	1<7**2>5*,6*,7*3< 5*,6*,7* 4>7*5>7*
ALT (U/L)	Toksikasyon	32.8±4.02 (19-43)	49.0±13.48 (20-100)	58.8±11.55 (40-104)	591.0±429.7 (56-2303)	1055.2±805.7 (60-4272)	582.6±417.3 (125-1415)	75.25±36.7 (34-185)	5>1*3<2**5<2*
	Sağaltım	42.67±9.65 (17-79)	40.67±9.05 (16-77)	46.17±11.36 (15-97)	78.5±12.62 (39-128)	69.83±11.88 (48-119) 2.747*	57.16±12.21 (22-103) 3.461*	42.67±14.24 (12-107)	4>1*,2*,3*,6*,7* 5>1*,2*,4*
ALP (U/L)	Toksikasyon	62.4±27.9 (21-123)	62.4±21.29 (21-123)	76.2±23.07 (25-139)	125.8±29.4 (54-223)	152.4±41.6 (62-288)	117.8±30.03 (40-220)	70.4±11.51 (39-107)	3>1*,2*
	Sağaltım	59.5±9.12 (30-89)	51.67±7.52 (25-78)	54.67±7.62 (27-78)	88.84±15.61 (57-162)	79.17±11.29 (53-122)	58.84±0.17 (28-90)	116.83±19.39 (54-190)	7>2*,3*,5*5>6*
Total Biliru- bin (mg/ dl)	Toksikasyon	0.20±0.00 (0.2-0.2)	0.34±0.07 (0.2-0.5)	0.44±0.12 (0.2-0.9)	0.42±0.10 (0.2-0.5)	0.32±0.09 (0.1-0.6)	0.36±0.07 (0.2-0.6)	0.26±0.05 (0.2-0.5)	
	Sağaltım	0.18±0.03 (0.1-0.3)	0.35±0.07 (0.1-0.6)	0.43±0.08 (0.3-0.8)	0.32±0.08 (0.2-0.7)	0.17±0.02 (0.1-0.2)	0.38±0.09 (0.2-0.7)	0.17±0.02 (0.1-0.2)	1<3*,6*2>5*3>4*, 5*,6* 5<6*

Tablo 2. (Devam)

Direk Bilurubin (mg/dl)	Toksikasyon n=5	0.10±0.00 (0.1-0.1)	0.14±0.04 (0.1-0.3)	0.16±0.04 (0.1-0.3)	0.14±0.04 (0.0-0.2)	0.12±0.02 (0.1-0.2)	0.12±0.02 (0.1-0.2)	0.14±0.06 (0.0-0.4)	1<3*,4*
	Sağaltım n=6 ±t	0.05±0.02 (0.0-0.1)	0.10±0.03 (0.0-0.2)	0.15±0.03 (0.1-0.3)	0.17±0.05 (0.1-0.4)			0.10±0.00 (0.1-0.1)	
Total protein (gr/dl)	Toksikasyon n=5	6.52±0.30 (5.8-7.4)	6.62±0.17 (6.2-7.0)	6.62±0.23 (5.8-7.2)	6.24±0.28 (5.2-6.8)	5.82±0.25 (5.1-6.4)	6.12±0.39 (5.7-7.6)	5.98±0.34 (5.0-6.8)	2>5**3>5* 1>5**,7*2>5** 3>5***,6*,7* 4>5**5>6***,7*
	Sağaltım n=6 ±t	7.18±0.20 (5.4-7.8)	7.17±0.29 (6.3-8.0)	7.03±0.24 (5.5-8.0)	6.73±0.21 (5.9-7.3)	5.83±0.17 (5.4-8.5)	6.67±0.17 (6.3-7.4)	6.43±0.20 (6.0-7.3)	
Kreatinin (gr/dl)	Toksikasyon n=5	0.85±0.15 (0.7-1.0)	1.05±0.05 (1.0-1.1)			0.74±0.04 (0.7-0.9)	0.78±0.09 (0.6-1.1)	0.84±0.11 (0.6-1.2)	. 1>5**,6***,7**2 >4** 2>(5,6,7)***3> (4,5,7)**,6* 4>5***,6*,7*
	Sağaltım n=6 ±t	1.23±0.11 (0.8-1.5)	1.40±0.07 (1.2-1.5) 3,950*	1.40±0.09 (1.1-1.5)	1.12±0.07 (0.9-1.4)	0.85±0.08 (0.5-1.1)	0.92±0.09 (0.6-1.2)	0.92±0.05 (0.7-1.0)	
Protrombin zamanı (sn)	Toksikasyon n=5	7.8±0.37 (7-9)		8.0±0.45 (7-9)	31.2±22.2 (8-120)	9.2±1.96 (7-17)	6.8±0.2 (6-7)	6.6±0.24 (6-7)	1>6*,7***3>6*, 7**
	Sağaltım n=6 ±t	7.0±0.00 (7-7)		6.8±0.17 (6-7) 2,452*	6.8±0.17 (6-7)	6.67±0.21 (6-7)	7.0±0.00 (7-7)	7.0±0.00 (7-7)	

\* = P &lt; 0.05

\*\* = P &lt; 0.01

\*\*\* = P &lt; 0.001

İnsanlarda meydana gelen parasetamol toksikasyonu olaylarında sadece destekleyici tedavinin uygulanması ile vakaların % 51-67'sinde serum AST miktarının 1000'in üzerine çıktığı kaydedilmiştir (4). Bu çalışmada ise toksikasyon grubundaki bir köpeğin (%20) methemoglobinemi durumu belirgin olmamasına (en yüksek değeri 8. saatte 3.07 g.) rağmen, AST (24. saatte 1904, 48. saatte 1758), ALT (24. saatte 2303, 48. saatte 4272), ALP (24. saatte 223, 48. saatte 268) ve protrombin zamanı (24. saatte 120 sn, 48. saatte 17 sn.) değerleri grup ortalamalarının (Tablo 2) çok üzerinde olmuştur. Bu bulgu, toksikasyonda izlenecek semptomların alınan parasetamol miktarından daha çok dokulardaki glutation depolarının durumuna ve mikrozomal P-450 aktivitesine bağlı olduğu görüşüne (16,17) uygun olmuştur. Özellikle kronik olarak sitokrom P-450 sistemini aktive eden antihistaminik, etanol, fenobarbital ve fenitoin gibi ilaçların alımı (4,18,19), kronik hepatit veya siroz yapan ilaçlara maruz kalma (4) ya da insanlarda alkol bağımlılığının söz konusu olduğu durumlarda (20) parasetamolün toksisitesinin artacağı bildiriminin ışığında bu köpeğin benzer bir tür etkileşime maruz kalmış olabileceğini düşünüyoruz.

Bazı araştırmacılar (5,7), köpeklerde parasetamol toksikasyonunda anemi tespit ettiklerini bildirmiş olmalarına rağmen bu çalışmada alyuvar sayılarında önemli farklılıklar elde edilemedi. Bu durum akut toksikasyonda anemi oluşumunun kedilerde belirgin olarak görüldüğü (21), köpeklerde ise çok daha fazla dozlarda aneminin oluşturulabileceği (3) görüşüyle açıklanabilir.

Methemoglobinemi oluşumu nedeniyle kanın oksijen taşıma kapasitesindeki düşüşün nabız ve solunum sayısında artışa neden olacağı bildirimlerine (1) benzer olarak biz de nabız sayısında toksikasyon öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak önemli (p<0.05, 0.01) artışlar saptadık, ancak solunum sayılarındaki değişimin önemli çıkmaması, solunumdaki kompenzasyonun büyük oranda solunum derinliğinin artırılması yolu ile yapıldığını gösterdi. Zaten solunum derinliğinin arttığı klinik olarak da belirlenmiştir. Ayrıca PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> ve SatO<sub>2</sub> değerlerinde toksikasyon öncesi değerlere göre elde edilen düşüşler, alyuvarların gaz taşıma işlevindeki azalmayı ortaya koymuştur.

Toksikasyon öncesi ve sonrasında mucozalarda gözlenen kahverengi siyanotik renk ve kan methemoglobin düzeylerindeki önemli farklılıklar (P<0.05, 0.001) klinik tanıda methemoglobineminin değerini ortaya koymuştur.



Serum AST, ALT, ALP ve kan protrombin zamanı ölçümlerinde elde edilen sonuçlar acetaminophen toksikasyonunda köpeklerde karaciğerin etkileneceği bildirimlerince (1-3,7,22,23) desteklenmiştir. Sağaltım grubundaki köpeklerde bu enzimlerde oluşan değişikliklerin toksikasyon grubundakilere göre daha ılımlı olması ve toksikasyon öncesi düzeylerine daha kısa sürede dönmeleri N-Asetilsistein'in antidotal tedavideki etkinliğini göstermiştir.

İnsanlarda meydana gelen acetaminophen toksikasyonu olaylarında yaşın önemli bir faktör olduğu ve 9 yaşından küçük çocuklarda meydana gelen olayların erişkinlerdekenden daha az hasar verici olduğu çünkü çocuklarda detoksifiye mekanizmasının büyük oranda sülfasyon basamağı üzerinden gerçekleştiği bildirilmiştir (24). Bu nedenle bu çalışmada bir yaşın üzerindeki ergin köpekler kullanılmıştır. Hatta çalışmaya dahil edilmeyen biri 3, diğeri 4 aylık iki köpekte aynı dozlarda oluşturulan toksikasyonda belirgin met-hemoglobininin tespit edilemediği, genel olarak da hayvanların az etkilendiği gözlenmiştir. Bu da çocuklardaki mekanizmanın yavru köpeklerde söz konusu olabileceğini düşündürmüştür; ancak, kesin bir yargıya varılabilmesi için üzerinde daha detaylı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

Parasetamol toksikasyonunda antidot olarak kullanımı önerilen (1-3,10) NAC 'in inorganik sülfat miktarını artırdığı ve glutation sentezini hızlandırarak eksilen glutation depolarını tamamladığı bildirimlerine (1,2) benzer olarak 4. saatten itibaren 6 saat ara ile 7 defa kullanılan N-Asetilsistein'in sağaltım grubundaki hayvanlarda karaciğer enzimlerinin aşırı yükselmesini engellediği ve daha kısa sürede başlangıç değerine dömesini sağladığı belirlendi (Tabo 2), (Şekil 3,4,5).

Kaza ile meydana gelen zehirlenme vakalarının tedavisinde N-Asetilsistein'e ilaveten redoks özellik gösteren Ascorbik asit (Vitamin C) kullanımının da yararlı olduğunun belirtilmesine (2,3,7,8) rağmen, bu çalışmada N-Asetilsistein'in etkisinin belirlenmesi amaçlandığından sağaltım grubundaki köpeklere N-Asetilsistein dışında herhangi bir diğer ilaç kullanılmadı.

Sonuç olarak, köpeklerde akut acetaminophen toksikasyonunda elde edilen klinik ve hematolojik bulgular arasında en önemli değişimlerin methemoglobinemi ve serum AST, ALT ve ALP düzeylerinde meydana geldiği ve olası toksikasyon durum-

larında alyuvarlar ve karaciğer üzerinde oluşacak hasarların giderilmesinde N-Asetilsistein'in etkili bir şekilde kullanılabileceği kanısına varıldı.

## KAYNAKLAR

- 1.Hjelle, J.J.: Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. JAVMA., 188(7): 742-746, 1986.
2. Kolf-Clauw, M et Keck, G.: L'intoxication par le paracetamol chez les carnivores. Pratique Medicale et Chirurgicale de l'animal de Compaigne, 27(4): 569-577, 1992.
3. Mount, M.E.: Toxicology. chapter 55. pp. 479. Ed Ettinger, S.J. In "Textbook of Veterinary Internal Medicine" W. B Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, 1989.
4. Goldfrank, L. R., Howland, M. A., Weisman, R.S., Smilkstein, M.J., Kirstein, R.H.: Acetaminophen. pp 251-260, Ed. Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N.E., Lewin, N.A., Weisman, R.S., Howland, M.A. In "Goldfrank's Toxicologic Emergencies" 4th ed. Appleton and Lange Connecticut, USA, 1990.
5. Savides, M.C., Oehme, F.W., Nash, S.L., Leipold, H.W.: The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 74, 26-34, 1984.
6. Hjelle, J.J., Klaassen, C.D.: Glucuronidation and biliary excretion of acetaminophen in rats. J. Pharmacol Exp. Ther., 288, 407-413, 1984.
7. Schlesinger, D.P.: Methemoglobinemia and anemia in a dog with acetaminophen toxicity. Can. Vet. J., 36, 515-517, 1995.
8. Cullison, R.F.: Acetaminophen toxicosis in small animals: Clinical signs, mode of action and treatment. Compend. Contin. Educat. Pract. Vet. 6: 315-321, 1984.
9. Graund, S.D., Baker, D.C., Green, R.A.: Clinicopathologic evaluation of N-Acetylcysteine therapy in acetaminophen toxicosis in the cat. Am. J. Vet. Res., 42: 1982-1984, 1981.
10. Smilkstein, M.J., Knapp, G.I., Kulig, K.W., Rumack, B.H.: Efficacy of oral N-Acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976-1985): N. Eng. J. Med., 319, 1557-1562, 1988.
11. Peterson, R.G., Rumack, B.H.: Treating acute acetaminophen poisoning with N-Acetylcysteine, JAVMA., 237, 2406-2407, 1977.

12. Williams, W.J., Beutler, E., Erslew, A.J., Lichtman, M.A.: "Hematology" 4. ed. McGraw-Hill Publishing Company, New York, USA, 1991.
13. Yensan, M.: Klinik biyokimya laboratuvar çalışmaları. 301-303, Geliştirilmiş 6. baskı. Beta Basım Yay. Dağıtım A.Ş., İstanbul, 1986.
14. Düzgüneş, O., Kesici, T., Gürbüz, F.: "İstatistik Metotları 1" AU Zir. Fak. Yay. 861, Ders Kitabı, Ankara, 1983
15. Jones, R.D., Baynes, R.E., Nimitz, C.T.: Nonsteroidal antiinflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989-1990). JAVMA., 201(3): 475-477, 1992.
16. Johnson, G.K., Tolman, K.C.: Chronic liver disease and acetaminophen. Ann. Intern. Med., 87, 302-304, 1977.
17. Prescott, L.F., Critchley, J. Balali-Mood, M., Pertland. B.: Effect of microsomal enzyme induction on paracetamol metabolism in man. Br. J. Clin. Pharm., 12, 149-153, 1981.
18. Lieber, C.S., DeCarli, L.M.: Ethanol oxidation by hepatic microsomes. Adaptive increase after ethanol feeding. Sci., 162, 917-918, 1968.
19. Mitcheel, J.R., Jollow, D.J., Potter, W.Z., Gillette, J.R., Brodie, B.B.: Acetaminophen-induced hepatic necrosis 4. protective role of glutathione. J. Pharmacol. Exp. Ther. 187, 211, 1973.
20. Seff, L.B., Cuccherini, B.A., Zimmermann, H.J.: Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. A therapeutic misadventure. Ann. Int. Med., 104, 33-404, 1986.
21. Finco, D.R., Duncan, J.R., Schall, W.D., Prasse, K.W.: Acetaminophen toxicosis in the cat. JAVMA, 166: 469-472, 1975.
22. Gazzard, B. G., Hughes, R. D., Mellon, P.J., Portmann, P., Williams, R. : A dog model of fulminant hepatic failure produced by paracetamol administration. Br. J. Exp. Path., 56: 408-411, 1975.
23. Harwey, J.W., French, T.W., Senior, D.F.: Hematologic abnormalities associated with chronic acetaminophen administration in a dog. JAVMA, 1898 (10):1334-1335, 1986.
24. Miller, R.P., Robert, R.J., Gischer, L.J.: Acetaminophen elimination kinetics in meonates, children and adults. Clin. Pharm. Ther. 19, 284-294, 1976.