

اثرات تراژونیک استامینوفن بر تکامل سیستم بینایی جنین موش

دکتر مهدی جلالی^۱، دکتر محمدرضا نیکروش^۲

چکیده

پیش زمینه و هدف: مطالعات مختلف نشان داده است که بسیاری از مواد و داروها دارای اثرات مزاحمتی و مخربی بر تکامل جنین هستند. از جمله این داروها باید به استامینوفن اشاره نمود که براساس باور بسیاری از مردم به عنوان دارویی بی خطر در طیف وسیعی حتی بدون تجویز پزشکان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این پژوهش سعی گردید تا در روزهای حساس (هشتم تا یازدهم) حاملگی موش نژاد بآلب - C اثرات این دارو مورد ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روش: برای این منظور در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ به ترتیب از دوز درمانی ۴۸/۵mg/kg و دو برابر آن (۹۷mg/kg) قطره استامینوفن استفاده شد که به صورت یک نوبت در روز، از طریق گاواژ انجام گرفت. در گروه کنترل در روزهای یاد شده صرفاً از سرم فیزیولوژی استفاده گردید.

نتایج: یافته‌ها نشان داد که هر یک از دوزهای یاد شده در طی این روزها موجب ناهنجاری‌های متنوعی در جنین موش می‌گردد که نقص در تکامل دستگاه بینایی یکی از آنها است. از جمله نقایص مربوط به سیستم بینایی می‌توان به میکروفتالمیا، آنوفتالمیا و کاتارکت اشاره نمود که در بعضی از جنین‌های گروه‌های تجربی مشاهده شد. علاوه بر این تأخیر رشد داخل رحمی، جذب جنینی و بروز بعضی دیگر از ناهنجاری‌ها مثل نقص در سیستم اسکلتی و سیستم عصبی موضوع پیدایش نمونه‌های دیگر این تأثیرگذاری بود. بررسی‌های به عمل آمده همچنین گواه این واقعیت است که هرچند با دوبرابر شدن دوز درمانی (در گروه تجربی ۲) بر شدت بروز ناهنجاری‌ها افزوده شد اما این موضوع در ارتباط با بروز نقایص سیستم بینایی در گروه‌های تجربی ۱ و ۲ تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. بحث و نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های موجود جنین به نظر می‌رسد که استامینوفن تجویز شده می‌تواند در کبد به متابولیت‌های سمی و پایدار منجر شود که در زمان حاملگی از جفت عبور می‌نماید و در برهه‌های حساس ارگانوژنز، تکامل جنینی و از جمله شکل‌گیری سیستم بینایی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

کل واژگان: استامینوفن، تراژونیک، سیستم بینایی، موش

مجله پزشکی ارومیه، سال چهاردهم، شماره چهارم، ص ۲۶۹-۲۶۲، زمستان ۱۳۸۲

آدرس مکاتبه: مشهد - گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۱- دانشیار گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- دانشیار گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه

مصرف استامینوفن و تأثیر آن بر بسیاری از جنبه‌های تکاملی و از جمله تکامل سیستم بینایی پژوهش هدف‌داری تاکنون صورت نگرفته است.

بنابراین با توجه به این که مصرف استامینوفن در جنین می‌تواند تکامل سیستم مغزی را تحت تأثیر قرار دهد و از سوی دیگر دستگاه بینایی استپاله‌ای تمایز یافته از مغز قدامی^۱ محسوب می‌شود، در این پژوهش سعی گردید تا تأثیر استامینوفن بر تکامل سیستم بینایی موش مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش

برای این منظور موش‌های باکره نژاد بальb - c با موش‌های نر هم نژاد مورد آمیزش قرار گرفته و پس از مشاهده واژینال پلاگ و تعیین روز صفر حاملگی به صورت تصادفی به دو گروه تجزی، و یک گروه کنترل تقسیم شدند. سپس ضمن نگهداری حیوانات در شرایط استاندارد خانه حیوانات، نمونه‌های گروه تجربی ۱ در روزهای ۸ تا ۱۱ حاملگی از طریق خوراکی، روزانه یک نوبت $48/5 \text{ mg/kg}$ قطره استامینوفن (ساخت شرکت داروسازی ابوریحان) دریافت نمودند. به نمونه‌های گروه تجربی ۲ نیز مطابق روزهای یاد شده در هر نوبت 9 mg/kg استامینوفن خوراندند. در نمونه‌های گروه کنترل نیز مطابق این زمان‌بندی از سرم فیزیولوژی استفاده گردید. در روز هجدهم حاملگی با استفاده از عمل سزارین که تحت بیهوشی انجام گرفت، همه جنین‌ها جمع‌آوری گردیده و ضمن شمارش به شیشه‌های کدگذاری شده محتوی فیکساتور (فرمالین ۱۰٪) انتقال یافتند. در این مرحله پس از شکافتن لوله‌های رحم هر یک از مادران، سعی شد تا ضمن بازبینی بقایای جذب احتمالی بعضی از جنین‌ها که در حال اتولیز و از بین رفتن بودند یا جنین‌هایی که مرده و هنوز دچار جذب نگردیده بودند نیز مورد ارزیابی و ثبت قرار گیرند.

برای سال‌های متمادی آسپرین به‌عنوان یک مسکن قوی کاربرد ویژه‌ای در پزشکی داشته است. اما به دلیل مسمومیت ناشی از اثرات سوء آن بر بیماران به ویژه افراد حساس به آسپرین ابتدا از اوایل دهه ۱۹۶۰ استامینوفن در بریتانیا جایگزین آسپرین گردید (۱۵) و پس از آن به سرعت در سایر نقاط جهان به‌عنوان یک داروی جایگزین و موثر مورد استفاده قرار گرفت. امروزه استامینوفن به‌عنوان دارویی ضد درد و ضد تب شناخته شده است که در طیف وسیعی مورد استفاده قرار می‌گیرد. اهمیت این موضوع از آنجا ناشی می‌شود که در مقایسه با سایر داروهای شیمیایی برای استامینوفن اثرات جانبی کمتری بیان شده است تا آنجا که تا حدود یک دهه پیش شاید به‌عنوان یکی از محدود داروهای بی‌خطر شناخته شده بود (۱۶). امروزه این موضوع که از این دارو بتوان در تمام شرایط به‌عنوان یک داروی کاملاً بی‌خطر استفاده نمود جای بحث و بررسی بیشتری دارد. اهمیت این امر از آنجا ناشی می‌شود که با جذب استامینوفن در دستگاه گوارش و تجزیه آن در کبد، متابولیت‌های سمی فراوان و متعددی حاصل می‌شود که دارای نیمه عمر قابل ملاحظه‌ای هستند (۱۳). تأثیر سوء این‌گونه متابولیت‌ها امروز بر روی بعضی از ارگان‌های بدن به اثبات رسیده است. چنان که به بروز اثرات هپاتوکسیک ناشی از مصرف دارو در بالغین به فراوانی اشاره شده است (۶).

موضوع دیگر این که در مطالعات حیوانی ثابت شده است که متابولیت‌های حاصل از تجزیه استامینوفن می‌توانند در زمان حاملگی به راحتی از سد جفتی عبور نمایند و به احتمال زیاد بر ارگانوژنز جنین تأثیر بگذارند (۲). در این رابطه گزارش‌هایی در مورد بروز ناهنجاری‌های تکامل دستگاه‌های اسکلتی و عصبی (۳ و ۹) و همچنین شواهدی مبنی بر بروز نقایص کراتیوفاسیال در دست است (۱۴). با این وجود هنوز در مورد

است. جمعیت جنین‌های ناهنجار نیز بالغ بر ۱۲٪ کل جنین‌های گروه تجربی ۱ است (جدول ۱) در صورتی که این تعداد در گروه تجربی ۲ قریب به ۳۰٪ محاسبه شده است و در گروه کنترل اثری از ناهنجاری جنینی به چشم نمی‌خورد. همچنین در گروه‌های تجربی اثراتی از جذب جنینی و مرگ‌های داخل رحمی (جدول ۱) مورد مشاهده قرار گرفت که چنین پدیده‌ای در گروه کنترل دیده نشد. مقایسه به عمل آمده از وزن جنین‌های گروه‌های مختلف نیز مشخص‌کننده این واقعیت است که وزن جنین‌های گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل به صورت قابل توجهی کاهش یافته است.

در ارزیابی ناهنجاری‌های پدید آمده در جنین‌های تجربی و دسته‌بندی آن‌ها مشخص شد که هر یک از جنین‌های ناهنجار دارای ۱، ۲ یا چند نقص جنینی هستند که براساس میزان درصد بروز ناهنجاری‌های متفاوت چشمی (جدول ۲) به شکل میکروفتالمی (مشخص نبودن یا نامحسوس بودن پلک‌ها و شکاف پلکی)، آنوفتالمیا (عدم تشکیل چشم) به صورت یک طرفه، کدورت عدسی (کاتاراکت) و عدم تقارن چشم‌ها قابل ارزیابی بود.

در مرحله بعد جنین‌های مربوط به هر مادر در هر یک از گروه‌ها با استفاده از ترازوی دیجیتال تعیین وزن گردیده و ارقام به دست آمده ثبت جدول گردید. همچنین با استفاده از میکروسکوپ استرئو سعی گردید تا نقایص ظاهری جنینی مورد جستجو و ثبت قرار گیرد. سپس از میان ناهنجاری‌های پدید آمده آن دسته از نقایصی که مربوط به تکامل دستگاه بینایی بود با استفاده از میکروسکوپ استرئو دوربین‌دار مورد تصویربرداری قرار گرفت. سرانجام نتایج به دست آمده از هر یک از گروه‌ها با هم دیگر مقایسه گردید و پارامترهای مورد اهمیت از جمله جمعیت‌های جنینی در گروه‌های مختلف، تعداد جنین‌های ناهنجار، تعداد جنین‌های در حال جذب و تعداد مرگ‌های داخل رحمی بین گروه‌های تجربی ۱ و ۲ با گروه کنترل مقایسه گردید و با استفاده از آنالیز واریانس مورد ارزیابی و مطالعه آماری قرار گرفت.

نتایج

نتایج حاصل از شمارش جنین‌های گروه تجربی نشان داد که میانگین تعداد جنین‌های به دست آمده در گروه تجربی ۱ معادل ۸/۱۶، در گروه تجربی ۲ معادل ۶/۱۷ و در گروه کنترل ۸/۸۳

جدول شماره ۱: نتایج جنینی حاصل از هر یک از گروه‌ها

گروه	تعداد مادران	جنین‌های هر گروه	جنین‌های ناهنجار	تعداد جذب‌های جنینی اولیه	تعداد مرگ‌های داخل رحمی	میانگین وزن جنینی به گرم
تجربی ۱	۱۲	۹۸*	۱۲** (۱۲/۲۴)٪	۸ (۸/۶)٪	۱۰ (۱۰/۴)٪	۰/۸۳ ± ۰/۱۴***
تجربی ۲	۱۲	۷۴	۲۲ (۲۹/۸)٪	۱۴ (۱۸/۸)٪	۷ (۸/۱)٪	۰/۷۸ ± ۰/۰۸
کنترل	۱۲	۱۰۶	۳ (۳/۱)٪	۰ (۰)٪	۰ (۰)٪	۱/۰۲ ± ۰/۱۱

* در مقایسه تعداد جنین‌های تجربی نسبت به گروه کنترل ($p < 0/05$)

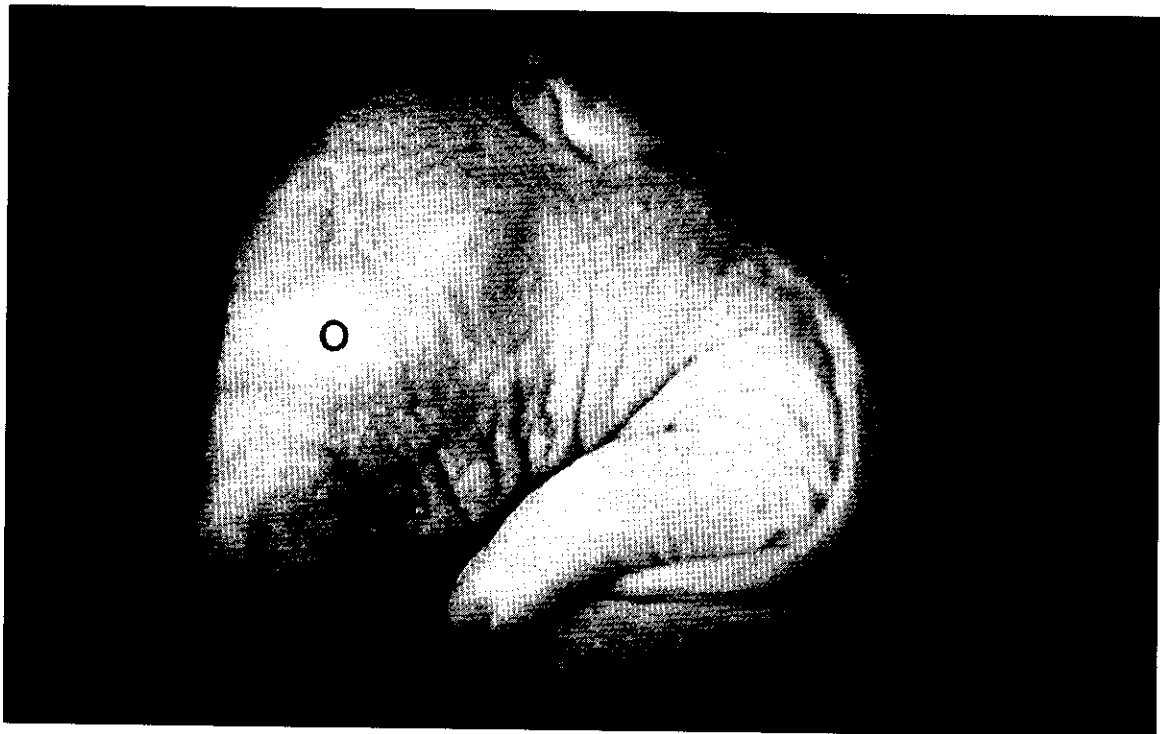
** تعداد (درصد) جذب جنین‌های ناهنجار در گروه‌های تجربی نسبت به کنترل ($p < 0/002$)

*** در مقایسه تفاوت میانگین وزن جنین‌های تجربی و کنترل ($p < 0/005$)

جدول شماره ۲: نقایص تکاملی مربوط به دستگاه بینایی در هر یک از گروه‌ها

گروه	کل جنین‌های ناهنجار	نقایص چشمی	درصد ناهنجاری‌های دستگاه بینایی
تجربی ۱	۱۲	۲	$16.6\% \pm 0.11^*$
تجربی ۲	۲۲	۴	$18.1\% \pm 0.08^*$
کنترل	۳	(۰)۰	(۰)۰

* مقایسه آماری مربوط به ناهنجاری‌های چشمی در دو گروه تجربی نسبت به هم دیگر معنی دار به نظر نمی‌رسد ($p > 0.05$).



شکل ۱: نمای طرفی مربوط به یک جنین تجربی گروه ۱ که نشان دهنده میکروفتالمیا است. در این حالت عدم تکامل پلک و تمایز نیافتن شکاف پلکی (پیکان نشانه) به وضوح قابل رؤیت است. با استفاده از برشی که در ناحیه شکاف پلکی داده شد با استفاده از میکروسکوپ استرئو کدورت عدسی کاملاً مشهود بود.



شکل ۲: نمای طرفی مربوط به یک جنین تجربی گروه ۲ که نشان دهنده آنوفتالمیای یک طرفه است. در این حالت اثری از جایگاه و محل پیدایش پلک‌ها (دایره) دیده نمی‌شود. با بررسی نسوج زیرجلدی که به کمک میکروسکوپ استروئو انجام گرفت، مشخص گردید که کره چشم تشکیل نگردیده و به جای آن توده‌ای از بافت همبندی عروقی حفره اربیت را اشغال کرده است.

بحث

انسان، ناشی از مصرف داروها و مواد شیمیایی در دوران بارداری است. در ارتباط با اثرات تراتوژنیک استامینوفن مطالعات پراکنده‌ای وجود دارد و در بعضی از آنها به اثرات سوء جنینی ناشی از مصرف استامینوفن در این دوران اشاره شده است که از جمله به ناهنجاری سیستم اسکلتی و عصبی (۳، ۹) و در مواردی به سقط و مرگ جنین اشاره شده است (۱۷). تحقیقات نشان داده است که به دنبال تجویز استامینوفن، با گذشت چند دقیقه این دارو از طریق دستگاه گواش جذب خون می‌شود و تحت تأثیر سیستم سیتوکروم P-450 در کبد به ان-استیل - پی - بنزوکینون‌ایمین^۱ که یک متابولیت فعال و سمی

یکی از اهداف اصلی این پژوهش دستیابی به این واقعیت است که آیا تجویز میزان پایین استامینوفن قادر است به ایجاد ناهنجاری سیستم بینایی منجر شود؟ و اگر چنین است، بین افزایش دوز دارو و بروز این ناهنجاری‌ها آیا می‌تواند رابطه‌ای وجود داشته باشد؟ مطالعاتی که در این زمینه‌ها تاکنون به انجام رسیده، نشان داده است که به دلیل شرایط خاص بدن مادر در دوران بارداری و حساسیت فوق‌العاده جنین نسبت به مواد شیمیایی (به‌ویژه در دوره اندام‌زایی). حتی داروهای کم‌خطر از قبیل استامینوفن هم قابلیت این را دارند که خطرناک باشند. براساس مطالعات انجام شده در حال حاضر بخشی از ناهنجاری‌های جنینی در حیوانات آزمایشگاهی و احتمالاً

1- N-Acetyl-P-benzoquinone Imine (NAPQI)

زرده را کاهش می‌دهد و نقصان گلوکوتایون این کاهش را تشدید می‌کند (۱۰). بنابراین، وجود یا عدم وجود تری‌پپتید گلوکوتایون در میزان پیوند شدن استامینوفن با پروتئین‌های سلولی و اعمال اثر تراژونیک آن موثر است و در شرایط کاهش گلوکوتایون این اثر تشدید می‌شود. بنابراین از نتایج به دست آمده از این پژوهش و جمع‌بندی مطالعات قبلی در مورد استامینوفن مشخص می‌شود که احتمالاً اثرات تراژونیک این دارو به دو طریق اعمال می‌گردد.

۱- با دخالت مستقیم استامینوفن و بدون این که به متابولیت‌های سمی فعال تبدیل شود. در این حالت استامینوفن پس از مصرف به صورت کوزوگه‌های اسید گلوکوروبونیک (۶۰ درصد) و اسید سولفوریک (۳۵ درصد) درمی‌آید و درصد بسیار کمی از آن به صورت آزاد باقی می‌ماند که احتمال تراژونیک بودن آن کم است (۱۳). اما چنانچه حیوان آزمایشگاهی یا انسان دچار آسیب کبدی باشد یا در شرایط فقر غذایی به‌ویژه فقر پروتئینی (که ذخایر گلوکوتایون کاهش یافته است) قرار گرفته باشد، استامینوفن می‌تواند مستقیماً تراژونیک باشد و این اثر را از طریق افزایش اکسیداسیون و کاهش چرخه‌احیا در ترکیبات اکسیژن‌دار اعمال نماید (۱۱، ۱۲).

۲- استامینوفن با واسطه NAPQI از طریق پیوند شدن با گلوکوتایون که یکی از ترکیبات حیاتی سلول می‌باشد موجب کاهش ذخیره آن، کاهش عمل میتوکندری‌ها، کاهش ATP سلولی و در نهایت ایجاد اثرات تراژونیک می‌شود که حتی در حداقل مقادیر درمانی نیز موثر واقع می‌شود و کمترین اثرات آن می‌تواند به صورت کاهش وزن و کاهش CR جنینی ظاهر شود (۱۰). این پژوهش نشان می‌دهد که اگرچه با افزایش دوز دارو در مجموع ناهنجاری‌های جنینی افزایش می‌یابد اما در مقایسه ناهنجاری‌های چشمی این تفاوت معنی‌دار نیست زیرا احتمال می‌رود تجویز استامینوفن و افزایش دوز این دارو در دوران ارگانوژنز به گونه‌ای با بروز ناهنجاری‌های مختلف از قبیل

است تبدیل می‌گردد. این متابولیت می‌تواند با ماکرومولکول‌های اصلی سلول‌ها از قبیل DNA و RNA و پروتئین‌ها پیوند کووالانسی ایجاد نماید (۴). با توجه به این که ماده خارج سلولی نقش مهم و کلیدی و در عین حال پیچیده و حیاتی در تنظیم رفتار تکاملی سلول‌ها ایفا می‌نماید نقش مولکول‌های مختلفی از قبیل فیبرونکتین، لامینین و انواع کلاژن در این رابطه به اثبات رسیده است (۱). لذا این مولکول‌ها احتمالاً در میانکشی‌های اپی‌تلیالی - مزانشیمی که در شکل‌گیری جام بینایی و در نهایت ارگان بینایی موثر است، شرکت می‌نمایند. براین اساس هرگونه تغییر در ماده خارج سلولی و اجزاء آن در طی زمان‌های حساس تکاملی می‌تواند تغییرات اساسی را در پیدایش طبیعی مشتقات سیستم عصبی مرکزی (که دستگاه بینایی یکی از آنها است) اعمال نماید (۹).

از سوی دیگر تجویز استامینوفن نشان‌دار شده با رادیواکتیو در رت حامله نشان داده است که این ماده تمایل بیشتری جهت اتصال به پروتئین‌های سلولی دارد و کمتر با DNA و RNA پیوند کووالانسی تشکیل می‌دهد (۵). بنابراین استامینوفن می‌تواند از طریق پیوند شدن با پروتئین‌های خاص سلولی که در اندام‌زایی جنینی ایفای نقش می‌نمایند اثرات تراژونیک خود را اعمال نماید. علاوه بر این مشخص شده است که متابولیسم استامینوفن با متابولیسم گلوکوتایون سلولی ارتباط دارد چنان که تری‌پپتید گلوکوتایون در تنظیم مراحل گوناگون فعالیت‌های سلولی از قبیل پروتئولیز، متابولیسم و تنظیم آنزیمی دارای نقش است و در دفاع بیوشیمیایی می‌تواند بر علیه واسطه‌های فعال وارد عمل شود (۱۰). علاوه بر این در حضور گلوکوتایون، استامینوفن با این پروتئین کوزوگه شده و قادر نیست به واسطه‌های سمی مانند آن - استیل - پی - بنزوکینون‌ایمین تبدیل شود (۱۰). تحقیقات نشان می‌دهد که مصرف استامینوفن به میزان ۵۰۰ mm در موش به صورت *in vivo* محتویات پروتئینی کیسه

ارگانوژنز با غلظت‌های یاد شده می‌تواند اثرات سمی نامطلوبی بر دستگاه‌های در حال تکامل باقی بگذارد که بروز نقایص مربوط به دستگاه بینایی یکی از این موارد است. بنابراین به اعتبار این که در سطح وسیعی از جوامع انسانی و حتی در تجویز آن به مادران حامله، نسبت به مصرف آن هیچگونه هشدار جدی داده نمی‌شود، مصرف این دارو بدون مشورت با متخصصان امور دارو و درمان به صورت خوددرمانی و بدون در نظر گرفتن دوز معین می‌تواند در دوره خاصی از بارداری احتمالاً بسیار خطرناک باشد و در شرایطی که نتایج بدست آمده از این گونه پژوهش‌ها بخواهد مدنظر قرار گیرد، بدیهی است که در استفاده از استامینوفن نیز به مانند هر داروی دیگر در دوران حساس بارداری باید احتیاط لازم به عمل آید.

نقایص اسکلتی، نقص اندام‌های حرکتی و نقص‌های کرانیوفاسیال نسبت مستقیم داشته باشد (۸). مطالعه آماری مربوط به این تحقیق نشان می‌دهد که اگرچه بخشی از ناهنجاری‌های پدید آمده مربوط به نقایص چشمی است اما افزایش غلظت داروی تجویز شده در پیدایش بیشتر این‌گونه ناهنجاری‌ها تأثیر چشمگیری ندارد. شاید این موضوع به این خاطر باشد که در روزهای اولیه ارگانوژنز موش در شرایطی که وزیکول بینایی در حال تمایز یافتن است مقدار دوز موثر (۴۸/۵mg/kg) دارو یا بالاتر از آن (۹vmg/kg) که در پژوهش‌های قبلی ما مورد استفاده قرار گرفته است (۷)، به همان نسبت می‌تواند روند تکامل این سیستم را تحت تأثیر قرار دهد. نتیجه حاصل آن که تجویز استامینوفن در طی روزهای حساس

References

- 1- Betz P, Nerlich A, Wilske J: Time-dependent pericellular expression of collagen type IV, laminin and heparin sulphate proteoglycan in myofibroblasts. *Int J Legal Med*, 1992, 105: 169-172.
- 2- Burdan F: Effects of prenatal exposure to combination of acetaminophen, isopropylantipyrene and caffeine and intrauterine development in rats. *Hum Exp toxicol*, 2002, 21(1): 25-31.
- 3- Burdan F: Evaluation of bone formation in fetal skeletons following prenatal paracetamol administration in single alizarin-stained specimens in wistar rats. *Folia Morphol*, 2000, 59, 167-171.
- 4- Corbett MD, Corbett BR, Hannotiaux MH, Quintana SJ: The covalent binding of acetaminophen to cellular nucleic acids as the result of the respiratory burst of neutrophils derived from the HL-60 cell line. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1992, 113(1): 80-86.
- 5- Hayward NK, Calder I, Lavin MF: Effect of N-hydroxyacetamol on DNA, RNA, and protein synthesis and chromatin structure. *Mol Pharmacol*, 1986, 29(5): 478-483.
- 6- Hynson JL, South M: Childhood hepatotoxicity with paracetamol doses less than 150 mg/kg per day. *Med A Aust*, 1999, 171(9): 497.

- 7- Jalali M, Parivar K, Nikravesh MR, Hossaini-ravesh MR: Study of the teratogenic effects of acetaminophen in mouse embryo. Hamadan J Med Sci, 2000, 1: 25-35.
- 8- Kaemmerer K, Seidler M: Evaluation of teratogenic lesions in the fetal skeleton of rats. Dtsch Tierarztl Wochenschr, 1970, 77(19): 515-517.
- 9- Kang ES, Olson G: Development of encephalopathic features similar to Reye syndrome in rabbits. Proc Nat Acad Sci, 1984, 81(19): 6169-6173.
- 10- Laub DN, Elmaghari NO, Elmaghari NM, Hausburg MA, Gardiner CS: Effects of acetaminophen on preimplantation embryo glutathione concentration and development in vivo and in vitro. Toxicol Sci, 2000, 56(1): 150-155.
- 11- Lawson JA, Hopper RD, Bajt ML, Jaeschek H: The hepatic inflammatory response after acetaminophen overdose: Role of neutrophils. toxicol Sci, 2000, 54(2): 509-516.
- 12- Lee SS, Buters JT, Pineau T, Fernandez - Salguero P, Gonzalez FJ: Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of acetaminophen. J Biol Chem, 1996, 271(20): 12063-12067.
- 13- McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN, Fitzpatrick R: Paracetamol poisoning in pregnancy: an analysis of the outcomes of cases referred to the Teratology Information Service of the National Poisons Information Service. Hum Exp, Toxicol, 1990, 9(3): 147-153.
- 14- Padamanbhan R, Hameed MS: Malformations of the axial skeleton in cranioschisis aperta and exencephaly in rat fetuses induced after neural tube closure. Virchows Arch Pathol Anat Histopathol, 1985, 408(1): 61-73.
- 15- Rudolph AM: Effect of aspirin and acetaminophen in pregnancy and in the newborn. Arch Intern Med, 1981, 141: 358-363.
- 16- Thulstrup AM, Sorensen HT, Nielsen GL, Anderson L, Barrett D, Vilstrup H, Olsen J: Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiveing prescriptions for acetaminophen during pregnancy. Am J Perinatol, 1999, 16(7): 321-326.
- 17- Upchurch F. Paracetamol overdose. J Accid Emerg Med, 1996, 13(2): 150.