

Nimesulidin hepatotoksik etkisinin sıçanlarda araştırılması

Investigation of hepatotoxic effect of nimesulide on rats

Sözer S¹Karadağlı F¹Ortaç R²Lermioğlu F¹¹Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji AD, Bornova-İZMİR²Behçet Uz Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İZMİR.

Özet

Amaç: Nimesulid verilisinden sonra ciddi karaciğer hasarının görüldüğü çeşitli olgular rapor edilmiştir. Nimesulidin hepatotoksik etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Hasar oluşumundan oksidatif strese neden olan reaktif metabolitleri sorumlu tutulmaktadır. Ancak nimesulidin serbest radikalleri temizleyici özelliği nedeniyle antioksidan aktivite gösterdiği de bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, nimesulidin hepatotoksik etkisini ve hasar oluşumunda oksidatif stres ile antioksidan enzim aktivitelerinin ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Nimesulid, yetişkin dişi sıçanlara intragastrik gavajla, 2X2.5 (Grup I) ve 2X5.0 (Grup II) mg/kg/gün dozlarında, 14 gün süreyle uygulanmıştır. Kontrol grubunu oluşturan sıçanlara (Grup K) yalnızca % 0.5' lik karboksimetil selüloz (CMC) verilmiştir. Hepatotoksisite değerlendirmesi için karaciğer dokuları histopatolojik olarak incelenmiş, plazma malondialdehid (MDA) düzeyi ve serum göstergeleri ölçülmüştür. Eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri tayin edilmiştir.

Bulgular: Nimesulid uygulaması, her iki grupta da plazma MDA düzeylerinde anlamlı artışlara neden olmuştur. Serum AST aktiviteleri Grup I' de, serum ALP aktiviteleri ise nimesulid uygulanan her iki grupta, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Antioksidan enzimlerden yalnızca katalaz enzim aktivitesi Grup II' de artmıştır. Karaciğerlerin histopatolojik incelemesi, yüksek doz nimesulid uygulanan sıçanlarda daha belirgin olmak üzere, hafiften orta derecede değişen şiddette hasar oluştuğunu göstermektedir.

Sonuç: Bulgularımız, yetişkin dişi sıçanlarda nimesulidin hepatotoksik etki potansiyeline sahip olduğunu ve hasar oluşumunda oksidatif stresin rolü olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nimesulid, hepatotoksisite, oksidatif stres, dişi sıçan

Summary

Aim: Several cases of severe liver injury have been reported following the administration of nimesulide. The exact mechanism of hepatotoxic effect of nimesulide is yet to be clarified. The reactive metabolites that induce oxidative stress, has been suggested to be responsible for the liver damage as a result of the drug administration. However, it is well known that nimesulide has antioxidant activity as a consequence of its free radical scavenging activity. In this study, we aimed to investigate the hepatotoxic effect of nimesulide, the relationship of drug-induced liver damage and oxidative stress as well as antioxidant enzyme activities.

Material and Method: Adult female rats were treated with nimesulide at doses of 2X2.5 (Group I) or 2X5.0 mg/kg/day (Group II) by intragastric gavage for 14 days. Control rats (Group K) received only 0.5 % carboxymethyl cellulose (CMC). Hepatotoxicity was monitored by histopathological evaluation of the livers and by measuring plasma malondialdehyde (MDA) level and serum biomarkers. Erythrocyte antioxidant enzymes activities were determined.

Results: Nimesulide treatment caused significant increases in plasma MDA levels in both groups. Serum AST activities in Group I, and serum ALP activities in both nimesulide-treated groups, were significantly higher compared to Group K. In regard to antioxidant enzymes, a significant increase in the activity of catalase was observed in Group II. Histopathological examination of livers revealed mild to moderate damage, particularly in the rats treated with high dose of nimesulide.

Conclusion: Our results indicate the hepatotoxicity potential of nimesulide and that oxidative stress might play a role for the development of liver injury in female rats.

Key words: Nimesulide, hepatotoxicity, oxidative stress, female rat

Giriş

Nimesulid, güçlü analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkinliğe sahip selektif COX-2 inhibitörü bir ilaçtır. Özellikle akut ağrı, ağrılı osteoartrit ve primer dismenore tedavisinde kullanılmaktadır. Kimyasal yapısı "4-nitro-2-fenoksimetan-sulfonilid" olması nedeniyle nimesulid olarak adlandırılmıştır (1). Gastrointestinal yan tesirlerinin, diğer nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlara göre daha az olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak son yıllarda bazı fatal karaciğer yetmezliği olgularının nimesulid kullanımı ile ilişkilendirilmesi nedeniyle, çeşitli ülkelerde ilacın kullanımı sınırlandırılmış ya da satışı geçici olarak durdurulmuştur (2-7). Avrupa Birliği Ruhsatlandırma Kurumu (EMA) söz konusu etken maddeyi içeren preparatları, advers etkileri nedeniyle incelemeye almıştır. Bu gelişmeler doğrultusunda 10.05.2002 tarihinde ülkemizde nimesulid etken maddesi içeren preparatların satışı askıya alınmış ve toplatılmıştır. EMA'nın, "nimesulidin güvenli ve etkili olduğu" yönündeki son kararı doğrultusunda, Sağlık Bakanlığı 27.10.2003 tarihinde tablet ve saşe formlarının ruhsatını onaylayarak kullanıma sunmuştur (8).

Nimesulid ile ilgili raporlar incelendiğinde, hastalarda serum transaminazlarının yükselmesinden hepatoselüler nekroz, intrahepatik kolestaz ve fatal karaciğer yetmezliğine kadar değişen şiddette hepatotoksisite görüldüğü anlaşılmaktadır. Hastaların genellikle ileri yaşta kadınlar olması dikkat çekicidir (1,9).

Nimesulidin hepatotoksik etki mekanizması kesin olarak aydınlatılmamıştır. Moleküler düzeyde, aromatik nitro grubunun indirgenmesine bağlı biyoaktivasyonunun oksidatif strese neden olabileceği ve reaktif ara ürünlerin proteinlere kovalent bağlanmasını indükleyeceği ileri sürülmektedir (4,9-11). Diğer taraftan nimesulid ve/veya metabolitlerinin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak antioksidan aktivite gösterdikleri ve in vitro modellerde MDA oluşumunu anlamlı olarak inhibe ettikleri gösterilmiştir (5,12-14).

Yukarıdaki verilerden hareketle çalışmamızda, nimesulidin hepatotoksik etkisini ve olası hasar durumunda oksidatif stres ve antioksidan enzim aktiviteleriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Nimesulid Helsinn Chemicals SA (İsviçre)' den temin edilmiştir. Serum parametrelerinin tayininde, Bilimsel Tıbbi Ürünler Pazarlama Sanayi ve Ticaret Limited Şirketinden satın alınan Med-Tec (Almanya) diagnostik kitleri kullanılmıştır. Kullanılan diğer kimyasalların tümü analitik saflıktadır.

Deney Hayvanları ve Çalışma Protokolü

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışmamızda, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden temin edilen yetişkin dişi Wistar Albino sıçanlar (140-160 g) kullanılmıştır. Deney hayvanları, 20 ± 2 C° de, 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde barındırılmışlardır. Sıçanların bir hafta önceden ortam koşullarına uyumu sağlanmış, yem ve su tüketimleri deney süresince sınırlanmamıştır.

Deney grupları, her grupta 15'er sıçan olmak üzere, terapötik doz nimesulid uygulanan (Grup I), yüksek doz nimesulid uygulanan (Grup II), ve kontrol grubu (Grup K) şeklinde oluşturulmuştur. Nimesulid, sıçanlara 14 gün süreyle, % 0.5'lik CMC içinde hazırlanan süspansiyonları şeklinde, intragastrik gavajla verilmiştir. Grup I'deki sıçanlara, 2X2.5 mg/kg/gün, Grup II'deki sıçanlara, 2X5.0 mg/kg/gün dozlarında uygulanmıştır. Nimesulid dozlamında, ilacın yarılanma ömrü ve insanlarda kullanılan dozlar göz önüne alınmıştır. Grup K'daki sıçanlara yalnızca % 0.5'lik CMC verilmiştir.

Deney sonunda (15. gün) sıçanlara 50 mg/kg sodyum pentobarbital (i.p.) verilmiş ve anestezi altında kalpten kan örnekleri alınmıştır. Hayvanların karaciğerleri uygun yöntemle çıkarılarak tartılmış ve histopatolojik çalışmalar için %10' luk formol çözeltisinde tesbit edilmişlerdir. Karaciğer ağırlıkları vücut ağırlıklarına göre oranlanarak ağırlık değişimi değerlendirilmiştir.

Boş tüplere toplanan kan örnekleri 3000 x g' de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri ise +4 C° de 3000 x g' de 10 dakika santrifüj edilerek plazma elde edilmiştir. Kalan kısmın buz soğukluğundaki % 0.9 NaCl ile 3 kez yıkanıp, soğuk bidistile su ile 1/5 oranında dilüe edilmesiyle elde edilen eritrosit lizatları, antioksidan enzimler [süperoksit dismutaz (SOD); katalaz (CAT); glutatyon peroksidaz (GPx)] ve hemoglobin (Hb) tayinleri için -80 C° de saklanmışlardır.

Serumda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrojenaz (LDH) enzim aktiviteleri, total bilirubin, üre ve ürik asit düzeyleri spektrofotometrik yöntemle tayin edilmişlerdir.

Lipid peroksidasyon tayini için plazma malondialdehid (MDA) düzeyi ölçülmüştür (15,16). Yöntem, tiyobarbitürik asit ile lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehidin, sıcak ortamda ve asidik pH' da oluşturdukları pembe renkli kompleksin absorbansının 533 nm' de, spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır.

Antioksidan enzimler olan GSH-Px, CAT ve SOD aktivite-leri eritrosit lizatlarında spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür.

Eritrosit hemoglobin (Hb) düzeyi "siyanmethemoglobin yöntemi" kullanılarak tayin edilmiştir (17). Antioksidan enzim aktiviteleri Hb düzeyine göre "U/g Hb" olarak ifade edilmiştir.

Eritrosit GPx aktivite tayini, Pleban ve arkadaşlarının yöntemleri temel alınarak uygulanmıştır (18). GPx, hidrojen peroksit varlığında indirgenmiş glutatyon (GSH)' u oksitlenmiş glutatyon (GSSG)' a dönüştürür. GSSG, glutatyon redüktaz enzimi ile tekrar GSH' a dönüşür. Oluşan tepkimede, ortamdaki NADPH' ın NADP'ye dönüşmesi esnasında, spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda absorbanstaki azalma izlenerek GSSG oluşum hızı ölçülmüş ve GPx enzim aktivitesi hesaplanmıştır.

Eritrosit CAT aktivite tayini, Aebi'nin yöntemi temel alınarak uygulanmıştır (19). Yöntem, CAT tarafından hidrojen peroksidin parçalanmasının spektrofotometrik yöntemle tayini esasına dayanmaktadır.

Eritrosit SOD aktivitesi, Misra ve Fridovich' in yöntemi ile tayin edilmiştir (20). Yöntem, epinefrinin adrenokroma otooksidasyonunun, SOD ile inhibisyonun spektrofotometrik yöntemle, 480 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Karaciğer dokularının histopatolojik incelemesi için, % 10' luk formol çözeltisi içinde tesbit edilen doku örnekleri, dereceli alkol serileri ve ksilenden geçirildikten sonra parafine gömülmüşlerdir. Alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler hematoksilin-eozin ve periyodik asit-Schiff bazı ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarına ait veriler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Tüm istatistiksel analizler Macintosh bilgisayar için hazırlanmış olan Statview-II istatistiksel paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Sonuçlar nonparametrik Mann-Whitney U testine göre analiz edilmiş ve p<0.05 olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızda kullanılan deney hayvanlarının dış görünüşleri ve vücut ağırlıkları çalışma süresince izlenmiştir. Sıçanların genel görünümünde nimesulide bağlı herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Vücut ağırlıkları ve karaciğer ağırlıklarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ölçülen tüm parametrelerle ilgili sonuçlar Tablo 1 ve 2' de gösterilmiştir.

Histopatolojik incelemelerde kontrol grubuna ait karaciğer dokuları normal olarak gözlenmiştir. Grup I' deki sıçanlarda hidropik dejeneresans, konjestiyon, portal inflamasyon ve kolestaz (Resim 1); Grup II' deki sıçanlarda ise ilave olarak fokal nekroz odakları (Resim 2) ve kupffer hücre proliferasyonu gözlenmiştir. Deney sırasında II. Grupta bir sıçan ölmüş, karaciğer incelemesinde nekroz odakları saptanmıştır.

Tablo 1. Kontrol ve deney grubu sıçanların serum parametreleri

Parametreler	Kontrol (n=8-13)	Grup I (n=13)	Grup II (n=13)
ALT (U/L)	25.5 ± 10.4	25.3 ± 6.5	24.9 ± 5.4
AST (U/L)	62.7 ± 13.5	85.9±15.5**	68.9 ± 13.1
ALP (U/L)	156.7±38.0	204.4±52.9*	212.3±55.7*
LDH (U/L)	305.1±148.2	336.9±50.3	343.1±42.9
Üre (mg/dL)	34.7 ± 7.1	35.7 ± 5.5	36.6 ± 6.0
Ürik asit (mg/dL)	2.1 ± 0.63	1.9 ± 0.27	2.2 ± 0.7
Total bilirubin (mmol/L)	1.10 ± 0.54	0.82±0.21	1.03 ± 0.4

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık p<0.05; **p<0.005.

Tablo 2. Kontrol ve deney grubu sıçanların antioksidan enzim aktiviteleri ve MDA düzeyleri.

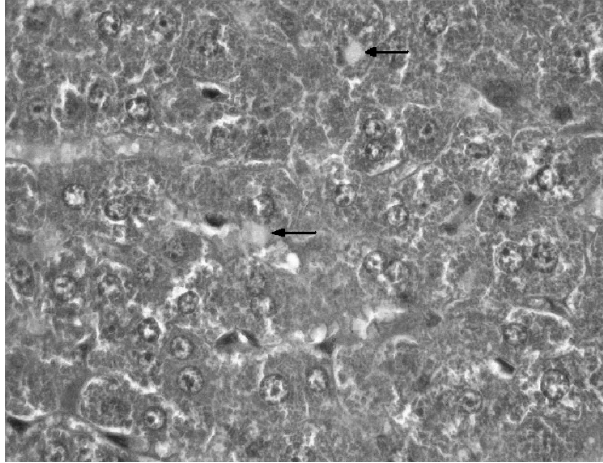
Parametreler	Kontrol (n=8-13)	Grup I (n=13)	Grup II (n=13)
MDA (nmol/mL)	1.59±0.24	2.91±0.79**	3.12±0.66***
GSH-Px (U/g Hb)	88.46±47.8	66.45±30.8	86.49±47.8
SOD (U/g Hb)	4195.99±266.2	2983.34±1323.6	4936.03±2762.35
CAT (U/g Hb)	4323.54±890.6	3776.62±1298.3	7167.46±2533.18*

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

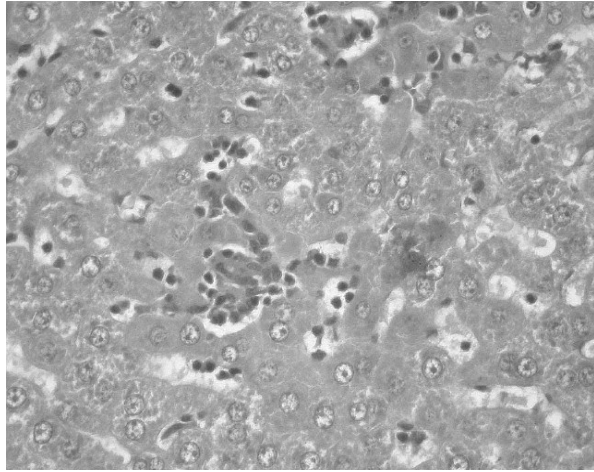
Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık * p<0.05; **p<0.0005; ***p=0.0001.

Tartışma

Çalışmamızda karaciğer histopatolojisine ilişkin bulgular, sıçanlarda nimesulide bağlı hafif-orta derecede karaciğer hasarını göstermektedir. Nimesulidin kullanılan her iki dozda da lipid peroksidasyonunu artırması, hasar oluşumunda oksidatif stresin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Chatterjee ve arkadaşlarının çalışmalarında nimesulid, oksidatif stresi artıran ajan olarak kullanılmıştır (21,22).



Resim 1. İntrahepatik kolestaz (H.E. X400)



Resim 2. Karaciğer parankiminde fokal nekroz (H.E. X200)

Nimesulidin intraselüler kolestaza neden olabildiği, karaciğer transaminazları ve ALP aktiviteleri ile bilirubin konsantrasyonunda anormallikler oluşturabildiği bildirilmiştir (6,9,23,24). Chatterjee ve arkadaşlarının, farelere 7 gün süreyle 10 mg/kg dozda nimesulid verdikleri çalışmada, karaciğerde sentrilobüler nekroz gelişimi ve safra kanalında proliferasyon oluşumu gösterilmiştir (21). Çalışmamızda sıçanlarda kolestaz gelişimi histopatolojik olarak saptanmıştır. Serum ALP aktivitesinde görülen artışın bu tip hasarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür; ancak total bilirubin düzeyinde anlamlı bir artış saptanmamıştır.

Kaynaklar

1. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology* 2006;14:120-137.
2. Figueras A, Estevez F, Laporte JR. New drugs, new adverse drug reactions, and bibliographic databases. *Lancet* 1999;353(9162):1447-1448.
3. McCormick PA, Kennedy F, Curry M, et al. COX 2 inhibitor and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1999;353(9146):40-41.
4. Merlani G, Fox M, Oehen HP, et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(4):321-326.

Antioksidan enzimler, organizmayı oksidatif strese karşı koruyucu rol oynarlar. SOD, süperoksit anyonlarını nötralle ederek hidrojen peroksit oluşturur. Hidrojen peroksit, CAT ve GPx enzimleri ile parçalanır. Süperoksit anyonu, CAT enzim aktivitesini inhibe ederek hidrojen peroksit birikimine neden olabilir; hidrojen peroksit, SOD' u inhibe eder. Hidrojen peroksitin detoksifiye edilmesinde GPx etkin rol oynar. GPx yeterli olmadığında CAT enzimi devreye girer. Çalışmamızda nimesulid, antioksidan enzimlerden yalnızca CAT aktivitesinde anlamlı artışa neden olmuştur. Yüksek doz grubunda görülen bu durum hidrojen peroksit oluşumundaki artışı kompanse edici bir mekanizma olabilir. Ancak nimesulid ve metabolitlerinin toksik oksijen radikallerinin oluşumunu azalttığı ya da inhibe ettiğine ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır (5). Nimesulidin •OH radikali tutma kapasitesi yüksektir. İlacın metabolitlerinden 4-OH-nimesulidin, süperoksit anyonu ve peroksi radikallerinin güçlü inhibitörü olduğu, •OH radikali tutmada nimesulid ile sinerjik etkileşme gösterdiği ve sonuç olarak serbest radikallere bağlı doku hasarını önlediği ileri sürülmüştür (1,25). Tardieu ve arkadaşları, oral yoldan verilen nimesulidin kolon mukozasında dekstran sodyum sülfatla oluşan süperoksit anyonu artışını baskıladığını göstermişlerdir (5). Bu nedenle çalışmamızda CAT aktivitesindeki artışın adaptif bir yanıt mı, yoksa nimesulid ve/veya metabolitlerinin antioksidan aktivitesiyle mi ilişkili olduğunu söylemek zordur. Nimesulidin oluşturduğu karaciğer hasarının mekanizması ile ilgili bir çalışmada, ilaç bir hafta boyunca günde 2 kez, oral yoldan 9 mg/kg/gün dozda uygulanmış, lipid peroksidlerde azalma, karaciğer GPx aktivitesinde artma ve SOD aktivitesinde önemli oranda azalma saptanmıştır. SOD aktivitesindeki azalmanın karaciğer hasarı ile ilgili bir faktör olabileceği, lipid peroksidlerdeki azalma ile GPx aktivitesindeki artışın ise kompanse edici bir mekanizma olabileceği ileri sürülmüştür (26). Çalışmamızda, düşük doz grubunda SOD aktivitesi azalmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışma sonuçlarımız, "nimesulidin hepatotoksisite potansiyeline sahip olduğu ve hasar oluşumunda oksidatif stresin rol oynayabileceği" görüşlerini desteklemektedir.

5. Tardieu D, Jaeg JP, Deloly A, et al. The COX-2 inhibitor nimesulide suppresses superoxide and 8-hydroxy-deoxyguanosine formation and stimulates apoptosis in mucosa during early colonic inflammation in rats. *Carcinogenesis* 2000;21(5):973-976.
6. Van Steenberg W, Peeters P, De Bondt J, et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol* 1998;29(1):135-141.
7. Thawani V, Sontakke S, Gharpure K, et al. Nimesulide: The current controversy. *Indian J Pharmacology* 2003;35:121-122.
8. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 16.10.2003 tarih, 042692 sayılı yazısı.
9. Rainsford KD. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. *Inflammo-pharmacology* 1998;6:203-221.
10. Mingatto FE, Rodrigues T, Pígozo AA, et al. The critical role of mitochondrial energetic impairment in the toxicity of nimesulide to hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303(2):601-607.
11. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002;25(9):633-648.
12. Facino RM, Carini M, Aldini G. Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. *Drugs* 1993;46(Suppl.1):15-21.
13. Facino RM, Carini M, Aldini G, et al. Differential inhibition of superoxide, hydroxyl and peroxy radicals by nimesulide and its main metabolite 4-hydroxynimesulide. *Arzneimittelforsch* 1995;45(10):1102-1109.
14. Orhan H, Doğruer DS, Çakır B, et al. The in vitro effects of new non-steroidal antiinflammatory compounds on antioxidant system of human erythrocytes. *Exp Toxicol Pathol* 1999;51(4-5):397-402.
15. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta* 1978;90:37-43.
16. Yagi K. Assay for blood plasma or serum. *Methods Enzymol* 1984;105:328-331.
17. Tietz NW. Biochemical aspects of hematology. *Fundamentals of Clinical Chemistry*, Philadelphia: W.B.Saunders, 1987:803-804.
18. Pleban PA, Munyani A, Beachum J. Determination of selenium concentration and glutathione peroxidase activity in plasma and erythrocytes. *Clin Chem* 1982;28(2):311-316.
19. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-126.
20. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972;247(10):3170-3175.
21. Chatterjee M, Sarkar K, Sil PC. Herbal (Phyllanthus niruri) protein isolate protects liver from nimesulide induced oxidative stress. *Pathophysiology* 2006;13(2):95-102.
22. Chatterjee M, Sil PC. Protective role of Phyllanthus Niruri against nimesulide induced hepatic damage. *Indian J Clin Biochem* 2007;22(1):109-116.
23. Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Semin Gastrointest Dis* 2001;12:113-124.
24. Bjarnason I, Bissoli F, Conforti A, et al. Adverse reactions and their mechanisms from nimesulide. In: *Nimesulide. Actions and Uses*. Ed: Rainsford, K D Basel: Birkhäuser, 2005;315-415.
25. Ottonello L, Dapino P, Pastorino G, et al. Nimesulide as a downregulator of the activity of the neutrophil myeloperoxidase pathway: focus on the histoprotective potential of the drug during inflammatory processes. *Drugs* 1993;46(Suppl.1):29-33.
26. Sohi KK, Khanduja KL. Nimesulide affects antioxidant status during acute lung inflammation in rats. *Indian J Biochem Biophys* 2003;40:238-245.

**Bu çalışma Ulusal Toksikoloji ve Klinik Toksikoloji Sempozyumunda poster bildirisi olarak sunulmuştur. Projemiz, E.Ü. Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.*