

Parasetamol Zehirlenmesinde İntravenöz N-Asetil Sistein Kullanımı

Use of Intravenous N-Acetyl Systeine in Paracetamol Intoxication

Latif Duran, Bülent Şişman, Canan Doğruel, Türker Yardan, Ahmet Baydın, Yücel Yavuz
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, parasetamol zehirlenmesi ile acil servisimize başvuran hastalarda intravenöz (İV) N- Asetil Sistein (NAC) uygulanması ile ilgili tecrübelerimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Ocak 2007 ve Aralık 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine Parasetamol zehirlenmesi ile başvuran yetişkin hastaların hastane kayıtlarının geriye dönük incelenmesi ile yapılmıştır. Çalışmaya sadece toksik dozda Parasetamol alıp İV NAC tedavisi başlanan toplam 53 hasta dahil edilmiştir. Toksik doz kriteri olarak, akut alımlarda 140mg/kg'ın üzeri ve 24 saat içinde 7.5 gr ve üzeri alımlar kabul edilmiştir. Elde edilen veriler, SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science) bilgisayar programına kaydedildi ve analiz edildi. Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Bulgular: Hastaların 27'si (%50.9) kadın ve yaş ortalaması 25.0±7.1 iken 26'sı (%49.1) erkek ve yaş ortalaması 29.5±10.4 idi. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Hastaların %56.6'sında bulantı ve/veya kusma şikayeti olduğu belirlendi. Alınan parasetamol miktarının ortalama 11.9±4.5 gr olduğu saptandı. Hastaların %64.2'sinde parasetamol ile birlikte ek ilaç alımı olduğu belirlendi. Ortalama tedaviye başlama süresi 5.8±4.9 saat idi. İV NAC verilmesine bağlı komplikasyon (ürtikeryal reaksiyon) bir (%1.9) hastada tespit edildi. Bu komplikasyonun da antihistaminik tedavisine yanıt verdiği belirlendi.

Sonuç: Parasetamol zehirlenmesinde kullanılan İV NAC tedavisinin, genel olarak çoğu minör olmak üzere az sayıda yan etkisi görülmektedir. Parasetamol zehirlenmesinde İV NAC tedavisi güvenli olarak görülmekle beraber bunu desteklemek için daha geniş prospektif çalışmalar yapılmalıdır. (JAEM 2011; 10: 145-7)

Anahtar kelimeler: Parasetamol zehirlenmesi, intravenöz n-asetil sistein, acil servis

Alındığı Tarih: 16.05.2011

Kabul Tarihi: 24.08.2011

Abstract

Objective: In this study, we aimed to present our clinical experiences of intravenous (IV) N-Acetyl cysteine administration in patients admitted to our emergency department with paracetamol intoxication.

Material and Methods: This study was conducted between January 2007 and December 2009, in the Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital, Emergency Service, and the hospital records of adult patients admitted with paracetamol poisoning were examined retrospectively. Fifty three patients who were exposed to toxic dose and administered IV NAC therapy were included in the study. In acute intoxication 140mg/kg and 7.5 gr and above in 24 hours were considered as toxic dose. Obtained data using SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science) program was recorded and analyzed. Data are given as mean±standard deviation.

Results: Of the patients, 27 were female (50.9%) average age 25.0±7.1 years, and 26 were male (49.1%) average age 29.5±10.4 years. There was no difference in the average age of the sexes ($p>0.05$). Nausea and/or vomiting was determined in 56.6% of the patients. Average dose ingested was 11.9±4.5. In 64.2% of the patients, we determined a co-ingestion of other drugs. Average time of therapy initiation was 5.8±4.9 hours. Complication due to IV NAC therapy (urticarial reaction) was observed in one patient (1.9%). This complication improved with antihistaminic therapy.

Conclusion: A few complications -most of them were minor-due to IV NAC therapy used in paracetamol intoxication were observed. Even if IV NAC therapy seems to be safe in paracetamol intoxication, wide prospective studies are needed for confirmation. (JAEM 2011; 10: 145-7)

Key words: Paracetamol intoxication, intravenous n-acetyl cysteine, emergency department

Received: 16.05.2011

Accepted: 24.08.2011

Giriş

Fenasetinin bir metaboliti olan Parasetamol tüm dünyada 1950'den beri kullanılmaktadır. Parasetamol kullanım sıklığının artmasıyla aşırı doz alımlarda karaciğer (KC) toksisitesi ve ölüm oranlarında artış görülmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Zehir Kontrol Merkezi'nin raporuna göre her yıl 100.000'nin üzerinde Parasetamol zehirlenmesi meydana gelmektedir (1, 2).

Parasetamol oral alındıktan sonra KC' de sitokrom p450 enzim sistemi tarafından toksik metaboliti olan N-acetyl-p-benzoquinonimine (NAB) metabolize olur. Bu metabolit Parasetamol'un normal doz kullanımlarında endojen glutatyon ile detoksifiye edilir. Yüksek doz alımlarda glutatyon depoları tükenir ve NAB detoksifiye edilemediğinden KC toksisitesi oluşur. Akut Parasetamol zehirlenmesinde; alımı takiben ilk sekiz saat içerisinde uygulanan N- Asetil Sistein (NAC)'ın KC toksisitesi gelişmesini yüzde yüze yakın oranda önlediği bildirilmektedir (1-3).

İntravenöz (İV) NAC tedavisinin uygulanması kolay ve hasta uyumu iyidir. Ancak literatürde nadiren de olsa bazı yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkilerin çoğu ürtiker, yüzde kızarıklık, kaşıntı gibi minör reaksiyonlardan oluşmasına rağmen, hipotansiyon ve anjiyödem gibi ciddi reaksiyonlar ve ölüm de görülebilmektedir. Bildirilen ölümlerde hastalara verilmesi gerekenden daha yüksek dozda NAC verildiği tespit edilmiştir (1-5). Yan etkilerin geniş spektrumda olması ve ölüme yol açabilmesi klinisyenlerin İV NAC tedavisinden kaçınmalarına yol açmaktadır.

Bu çalışmada, Parasetamol zehirlenmesi ile acil servisimize başvuran hastalarda İV NAC uygulanması ile ilgili tecrübelerimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ocak 2007 ve Aralık 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine Parasetamol zehirlenmesi ile başvuran yetişkin hastaların hastane kayıtlarının geriye dönük incelenmesi ile yapılmıştır. Çalışmaya sadece toksik dozda Parasetamol alıp İV NAC tedavisi başlanan 18 yaş üstü toplam 53 hasta dahil edilmiştir. Toksik doz kriteri olarak, akut alımlarda 140mg/kg'ın üzeri ve 24 saat içinde 7.5 gr ve üzeri alımlar kabul edilmiştir (1, 3). Hastaların başvuru şikayetleri, ilaç alımı ile nazogastrik (N/G) irrigasyon, aktif kömür verilmesi ve İV NAC tedavisi başlanması arasında geçen süre, geliş ve tedavi sonrası karaciğer fonksiyon testleri ve komplikasyonlar kaydedilmiştir. İV NAC tedavisi için önerilen dozlar ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Bizim vakalarımızda standart doz olan 21 saatlik uygulama protokolü kullanılmıştır. Bu protokole göre; toplam doz 300 mg/kg olacak şekilde, yükleme dozu olarak 150 mg/kg/15-60 dakikada 200 mL sıvı içinde verilir. Takiben idame dozu olarak 50 mg/kg/4saat'te 500 mL sıvı içinde ve hemen ardından 100 mg/kg/16 saat'te 1000 mL sıvı içinde verilir. Uygulanacak sıvı %0.9 Serum Fizyolojik veya %5 Dekstroz olabilir (1, 3, 5, 6). Elde edilen veriler SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science) bilgisayar programına kaydedildi ve analiz edildi. Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Bulgular

Hastaların 27'si (%50.9) kadın ve yaş ortalaması 25.01±7.1 iken 26'sı (%49.1) erkek ve yaş ortalaması 29.5±10.4 idi. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Hastalar acil servise en fazla (%56.6) bulantı ve/veya kusma yakınması ile başvurmuştu. Hastaların %84.9'u ilk sekiz saat içinde acil servise başvurmuştu. Hastaların %94.3'nün midesinin yıkandığı, %96.2'sine aktif kömür verildiği tespit edildi. Alınan Parasetamol miktarının ortalama 11.9±4.5 gr olduğu saptandı. Hastaların %64.2'sinde Parasetamol ile birlikte ek ilaç ve madde alımının olduğunu belirlendi (Tablo 1). Alım sonrası ortalama tedaviye başlama süresi 5.8±4.9 saat idi. Ortalama takip süremiz 37.8±12.4 saattir. İV NAC verilmesine bağlı ürtikeryal reaksiyon bir (%1.9) hastada tespit edildi. Bu komplikasyonun da antihistaminik tedavisine yanıt verdiğini belirledik. Toplam altı hastanın ilk geliş anında transaminaz seviyesi yüksekti. Ancak bu hastalardan sadece bir tanesinde transaminaz seviyesinin progresif olarak arttığı, o hastaya da 10. saatte İV NAC başlandığı tespit edildi. Bu hasta daha sonra transplantasyon yapılabilecek bir merkeze sevk edildi. Diğer hastaların tamamının acil servisten şifa ile taburcu olduğu belirlendi.

Tablo 1. Parasetamol ile birlikte ek ilaç ve madde alımı

Ek ilaç veya madde	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Çoklu ilaç	16	30.2
Antigribal	5	9.4
Alkol	3	5.2
Nonsteroid antiniflamatur	3	5.2
Alkol ve çoklu ilaç	2	3.8
Diğer	5	9.4
Toplam	34	64.2

Tartışma

Parasetamol zehirlenmesinde oral NAC tedavisi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1965 yılında onaylanmıştır (1). İlk kez 1974 yılında Prescott ve Matthew Parasetamole bağlı karaciğer toksitesinde İV NAC'ın tedavide kullanılabileceğine dikkat çekmiş ve 1977 yılında Prescott ve ark. 15 hastada İV olarak NAC kullanmışlardır (7, 10). İV NAC tedavisi 2004 yılında FDA tarafından onaylanmış ve kullanılmaya başlanmıştır (9). İV NAC tedavisi astım veya bronkospazmı olmayan, daha önceden anafilaktik şok öyküsü bulunmayan hastalara önerilmekte ve halen birçok ülke tarafından kullanılmaktadır (1, 10-12). Yapılan çalışmalarda zehirlenme sonrası ilk 8-10. Saatlerde NAC tedavisi başlanan hastalarda oral ve IV tedavi arasında fark bulunmamıştır ve bu zaman diliminde antidot'un etkisinin en yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (6, 8).

Literatürde serum Parasetamol düzeyine göre yüksek riskte olan hastaların tedavi sonuçlarında oral veya IV NAC tedavisi arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır (8, 13). Ancak her iki tedavinin de olumlu ve olumsuz yönleri vardır. Oral NAC tedavisinin anafaksi gibi ciddi yan etkilerin görülmemesi, evde de uygulanabilirliği bir avantaj iken, etkin kan konsantrasyonuna geç ulaşması, sık aralıklarla yüksek doz uygulama nedeniyle hasta uyum sorunları, bilinç kapalı hastada aspirasyon oluşturabilmesi ve en önemlisi; ciddi bulantı kusma gibi kısıtlayıcı yönleri de vardır. İV NAC tedavisinin kısa zamanda yüksek kan konsantrasyonuna ulaşma, tedavi süresinin kısa olması, hasta uyumunun daha iyi olması, bilinç kapalı hastada uygulanabilmesi olumlu yönleri iken, ürtikeryal reaksiyon, ciddi anafaksi ve buna bağlı ölüm de görülebilmektedir (1). Parasetamol zehirlenmesinde İV ve oral NAC ile tedavi edilen hastaları maliyet açısından karşılaştıran bir çalışmada İV NAC tedavisi hastanın daha az hastanede kalmasını gerektirdiğinden yatış maliyetlerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (14).

Gebeler, fulminan karaciğer yetmezliği ve oral NAC tedavisinin tolere edilemediği durumlar İV NAC tedavisinin spesifik endikasyonlarını oluşturmaktadır (1). Parasetamol zehirlenmesinde NAC tedavisin mümkün olan en kısa sürede başlanması önemlidir. Broke ve ark. (15) çalışmasında ilk 10 saat içinde antidot olarak NAC verilenler ile 10'uncu saatten sonra NAC verilenleri karşılaştırmış ve 10 saatten sonra NAC verilende %20 gibi daha fazla bir oranda hepatotoksiste geliştiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama NAC tedavisine başlama süremiz 5.8 saat idi. Toplam altı hastanın ilk geliş anında transaminaz seviyesi yüksekti. Ancak bu hastalardan sadece bir tanesinde transaminaz seviyesinin progresif olarak arttığı, o hastaya da 10. saatte İV NAC başlandığı tespit edildi. Bu hasta daha sonra transplantasyon yapılabilecek bir merkeze sevk edildi. Diğer hastaların tamamının acil servisten şifa ile taburcu olduğu belirlendi.

Yapılan çalışmalarda Parasetamol zehirlenmesi nedeniyle uygulanan NAC tedavisinin yan etkileri çeşitlilik göstermektedir (13, 16, 17). İki prospektif çalışmada bu yan etkilerin oranları %42 ve %48 iken, üç retrospektif çalışmada ise bu oranlar %3.7 ile %9 arasında değişmektedir (18-22). Bizim çalışmamızda yukarıda belirtilen çalışmalara oranla alerjik reaksiyon gelişme oranı oldukça düşüktü (%1.9) ve ölüm görülmedi. Merl ve ark. (22) Parasetamol intoksikasyonu olan 333 hastada İV NAC tedavisi uygulamışlar ve bizim çalışmamıza benzer şekilde yan etki olarak ürtikeryal döküntünün %6 oranında görüldüğünü ve hiç ölüm görülmediğini bildirmişlerdir. Bu yan etkiler daha çok tedavinin başlandığı ilk bir saat içerisinde ortaya çıkmaktadır (5).

NAC tedavisinde yan etki reaksiyon paterni kişiden kişiye değişir. Yan etkiler daha çok bulantı ve kusma ile birlikte olmasına rağmen, bazı hastalarda bronkospazm ve cilt reaksiyonları da tanımlamıştır. NAC uygulamasının Status epileptikus, elektrokardiyografi anormallikleri ve serum hastalığına benzer hastalık gibi daha nadir yan etkileri de mevcuttur (5). Bizim çalışmamızda bunlar gibi nadir bildirilen yan etkiler görülmemiştir. Ölümcül reaksiyonlar da çok daha nadir olarak görülmektedir. Atopik bünye veya astım hikayesi varlığı, tedavi esnasında yanlılıkla NAC aşırı doz uygulaması bu ölümcül reaksiyonların nedenleri arasında yer alır (5).

NAC uygulaması esnasında gelişen yan etkiler için farklı tedaviler önerilmektedir (5). Ortaya çıkan cilt lezyonları NAC tedavisini kesmeyi gerektirmez ve difenhidramin ile tedavi edilebilir. Angioödem, bronkospazm gibi solunumsal semptomlar veya hipotansiyon gelişirse NAC tedavisi kesilmeli ve difenhidramin, kortikosteroid tedavisinin yanı sıra, bronkospazm için bronkodilatör ve gerekirse adrenalin uygulanmalıdır. Eğer bu tedaviden sonra 1 saat içinde herhangi bir semptom yoksa daha yavaş bir oranda infüzyona tekrar başlanabilir. Ayrıca bu hastalarda alternatif olarak oral tedavi düşünülmelidir (5, 23).

Sonuç olarak; parasetamol zehirlenmesinde kullanılan İV NAC tedavisinin çoğu minör olmak üzere az sayıda yan etkisi görülmektedir. Parasetamol zehirlenmesinde İV NAC tedavisi güvenli olarak görülmekle birlikte bunu desteklemek için daha geniş prospektif çalışmaların yapılması gereklidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Hendrickson RG, Bizovi KE. Acetaminophene. In Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson NA, Editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.333-43.
- Oliver LH, Lewis SN. Acetaminophen. In Judith E.Tintinalli,MD,MS, Editor. Emergency Medicine.7th ed. New York: McGraw-Hill;2010.p.1246-52.
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975; 55: 871-6.
- Mant TG, Tempowski JH, Volans GN, Talbot JC. Adverse reactions to acetylcysteine and effects of overdose. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289: 217-9. [CrossRef]
- Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. Clin Toxicol (Phila) 2009; 47: 81-8. [CrossRef]
- Klein-Schwartz W, Doyon S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. Expert Opin Pharmacother 2011; 12: 119-30. [CrossRef]
- Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. Lancet 1977; 2: 432-4. [CrossRef]
- Kanter MZ. Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: 1821-7. [CrossRef]
- Lavonas EJ, Beuhler MC, Ford MD, Kerns WP 2nd, Rouse AM, Tomaszewski CA, et al. Intravenous administration of Nacetylcysteine: oral and parenteral formulations are both acceptable. Ann Emerg Med 2005; 45: 223-4. [CrossRef]
- Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37: 759-67. [CrossRef]
- Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. Ann Emerg Med 1998; 31: 710-5. [CrossRef]
- Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: still the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br Med J 1980; 280: 46-7. [CrossRef]
- Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. Arch Intern Med 1981; 141: 380-5. [CrossRef]
- Martello JL, Pummer TL, EP Krenzelok. Cost minimization analysis comparing enteral N-acetylcysteine to intravenous acetylcysteine in the management of acute acetaminophen toxicity. Clinical Toxicology 2010; 48: 79-83. [CrossRef]
- Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst Rev 2006; 19: CD003328.
- Crouch BI, Rusho WJ. Intravenous administration of N-acetylcysteine. Ann Emerg Med 2005; 46: 207. [CrossRef]
- Horowitz RS, Dart RC, Jarvie DR, Bearer CF, Gupta U. Placental transfer of N-acetylcysteine following human maternal acetaminophen toxicity. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35: 447-51. [CrossRef]
- Kerr F, Dawson A, Whyte IM, Buckley N, Murray L, Graudins A, et al. The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. Ann Emerg Med 2005; 45: 402-8. [CrossRef]
- Lynch RM, Robertson R. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. Accid Emerg Nurs 2004; 12: 10-5. [CrossRef]
- Schmidt LE, Dalhoff KP. Side-effects of Nacetylcysteine treatment in patients with paracetamol poisoning. Ugeskr Laeger 1999; 161: 2669-72.
- Yip L, Dart RC, Hurlbut KM. Intravenous administration of oral N-acetylcysteine. Crit Care Med 1998; 26: 40-3. [CrossRef]
- W Merl, Z Koutsogiannis, D Kerr, AM Kelly. How safe is intravenous N-acetylcysteine for the treatment of paracetamol poisoning? Hongkong Journal of Emerg Med 2007; 14: 198-203.
- Kennon J, Heard MD. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. N Engl J Med 2008; 359: 285-92. [CrossRef]