

PARASETAMOL ZEHİRLENMESİ

Hakan Oğuztürk
İnönü Üniversitesi
Acil Tıp AD-2011

OLGU

- 25 yaşında erkek hasta
- Yaklaşık 3 saat önce 40 adet parasetamol (500 mg)
- Suisidal amaçlı almış
- Bulantı dışında şikayeti yok.
- **Özgeçmiş:** Özellik Yok
- **Alışkanlıklar :** Sigara +, Alkol-, Madde kullanımı-

Fizik Muayene

- Genel durumu iyi, oryante, koopere
- TA:150/80 mmHg
- Nabız: 78/dk
- Solunum sayısı: 24/dk
- Vücut ısı: 36.4 C
- Baş Boyun Muayenesi: Normal
- Solunum sistemi: Normal
- KVS : Normal
- Abominal Sistem: Normal

Başlangıç Laboratuvar Değerleri

• Glukoz: 87 mg/dl	Lökosit: 8600 μ L
• BUN: 7.8 mg/dl	Hb: 10.6 g/dL
• Crea: 1.0 mg/dl	Platelet: 192000 μ L
• Na: 145 mmol/L	
• K: 4.8 mmol/L	
• ALT: 20 U/L	
• AST: 25 U/L	
• Total Bilürubin: 2.1 mg/dl	
• Direkt Bilürubin: 0.3 mg/dl	

TAKİP

- Zehir Danışma merkezi ile iletişim
- Mide Lavajı ve Aktif Kömür
- 4. saat parasetamol düzeyi
- Rumack Matthew nomogramı ile değerlendirme
- Antidot uygulaması

LABORATUVAR

- 4.saat kan parasetamol düzeyi 190 mg/ml

TAKİP

- 20 saatlik NAC tedavisine başlandı
- Hastaneye yatırıldı.
- **24. saatte kontrol değerleri**
- Kan parasetamol düzeyi 150 mg/ml
- ALT: 190 U/L
- AST: 230 U/L
- aPTT: 34.3 sn
- INR: 1.8 mg/dl

OLGU

- Yatışının 4. günü KCFT : NORMAL
- Genel durumu normal
- TABURCU

OLGU-2

18 yaşında bayan hasta
7 saat önce 60 adet parasetamol 500 mg. (30 gram)
Suisidal amaçlı almış
Bulantı dışında şikayeti yok

- **Özgeçmiş:** Özellik Yok
- **Alışkanlıklar :** Sigara -, Alkol-, Madde kullanımı-

Fizik Muayene

- Genel durumu iyi, oryante, koopere
- TA:125/80 mmHg
- Nabız: 96/dk
- Solunum sayısı: 25/dk
- Vücut ısı: 37° C
- Baş Boyun Muayenesi: Normal
- Solunum sistemi: Normal
- KVS : Normal
- Abominal Sistem: Normal

OLGU-2

- Mide lavajı+aktif kömür
- NAC tedavisi; sıvı destek tedavisi
- Hastaneye yatış
- 1. **Gün:** Laboratuvar sonuçları normal
- 2. **Gün:** Laboratuvar sonuçları ve klinikte bozulma yok

OLGU-2

- **3.gün**
- Kan Üre: 60mg/dl
- Kreatinin: 2,4 mgr/dl
- Diğer lab. Testleri normal
- **4. gün**
- Kan Üre: 120mg/dl
- Kreatinin: 3,6 mgr/dl
- Diğer lab. Testleri normal

- **İdrar mikroskopik incelemesi:**

- Her sahada bol lökosit

- **24 saatlik idrar incelemesi:**

- 1200 mg/24 saat protein
- Kreatinin Klirensi: 34ml/dk
- Fraksiyone Na atılımı>1

AKUT TUBULER NEKROZ

Takip sırasında

12 günde kan kreatinin,üre, elektrolit değerleri normale döndü

Psikiyatri konsültasyonu: Major depresyon
13. günde taburcu

PARASETAMOL

Parasetamol (asetaminofen) yaygın olarak kullanılan analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır*

Çocuklarda tedavi dozu oral 4-6 saatte bir 10-15mg/kg...

Erişkinde 4x1 (325-625 mg)

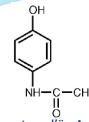
Erişkinlerde ise günlük max doz 4 gr.

Çocuklarda max 90mg/kg

* Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, Macdonald TM. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. QJM 2002; 95: 609-19.

Parasetamol

(Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, C₈H₉NO₂)



Parasetamol'un Açık Kimyasal Formülü

1877 yılında Amerika'da sentezlendi.

1947 den itibaren tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlandı
Toksik etkileri ilk olarak 1971de Amerika'da bildirildi

- Hawton ve ark.'nın 80 olguda yaptığı çalışmada, intihar olgularında sıklıkla neden parasetamolün tercih edildiği konusunda şu sonuçlar elde edilmiştir:
- Olgulardan %50'si bu ilaca ulaşımın kolay olduğu, %29'u tehlikeli olduğunu, %4'ü ise ucuz olduğunu belirtmişlerdir

• Hawton K, Ware C, Mistry H, Hewitt J, Kingsbury S, Roberts D, Weitzel H. Why patients choose paracetamol for self poisoning and their knowledge of its dangers. BMJ.(Electronic Journal), 1995; 310:164.

Parasetamol kullanımında

- Tek veya tekrarlanan teröpatik dozların kardiyovasküler ve solunum sistemleri üzerinde etkisi yoktur

Parasetamol

Analjezik, anti-piretik, zayıf periferik anti-inflamatuar
Antipiretik etkisi
 SSS'de siklooksijenazı ve PGE sentaz enzim blokajı sonrası PGE2 inhibisyonu ile

- **Analjezik etkisi**

COX-2 ve PGE sentaz blokajının indirekt etkileri ile serotonin yolağını baskılaması sonucu oluştuğu düşünülmekte...

PARASETAMOLUN 200 DEN FAZLA TİCARİ FORMU BULUNMAKTADIR

Tylenol	Parol	Vermidon
Tylenol cold	Goody's	Comtrex multi sx
Contac Severe Cold	Junior Strength Tylenol	Vicks Nyquil
Sinutab Sinus	Theraflu	Sine-off
Sinarest	Robitussin Cold	Panadol
Midol PMS	Sudafed Sinus	Vanquish
Vicks 44M	Unisom	Singlet
Pyrroxate	Midol teen	Coricidin
Dimetapp allergy	Drixoral Cold	Alka Seltzer Plus
Actifed Sinus	Benadryl allergy	Panex

Farmokokinetik mekanizma

- **Emilim**

Gastrointestinal yoldan hızlı Emilim

Serum tepe konsantrasyonu genellikle 60 ile 120 dk larda oluşur.

Oral biyoyararlanım %70-90

Yarılama ömrü nontoksik dozda 2-3 s. kadardır

Plasenta ve kan beyin bariyerinden geçer

Dağılım

Karaciğer

Böbrekler

% 90' hepatic konjugasyon;

inaktif glukronid ve sülfat konjugatlarına dönüştürülüp atılır

Geri kalan (%5-10) + sitokrom P450 enzimleriyle oksitlenir.

NAPQI

Glutasyon

Merkaptat

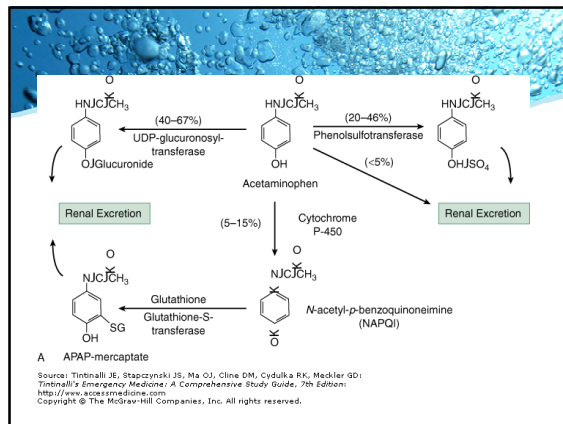
Renal atılım

Toksik etki

Toksik metabolit NAPQI (**N-acetyl-para-benzokinomin**)
 hepatositlerdeki protein makromoleküllerine bağlanarak etki eder*

Sentrilobüler nekroz

* Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. J Pharmacol Exp Ther 1973; 187: 211-7.



Parasetamol ile Zehirlenmeler

Hepatotoksisiteyi Etkileyenler

- Yaş, diyet, beslenme durumu, metabolik durum
- Alkolizm
- Antikonvülzanlar anti tüberküloz ajanlar
- AIDS
- Gebe

Parasetamol ile Zehirlenmeler

Potansiyel Karaciğer Hasarı

- AKUT alımlar:
 - 140 mg/kg (çocuklarda)
 - 7,5 gr ↑ (24 h) (erişkinlerde)
 - > 200 mg/kg (<10 yrs)
- Kronik alımlar:
 - 4-6 gram /gün , erişkinde, uzun süre
 - 60-150 mg/gün, çocukta 2-8 gün

Parasetamol ile zehirlenmede 4 evre

- **Evre 1:** (½-24 saat) Sıklıkla asemptomatik
Bulantı kusma, terleme ve solukluk
Lab: N
- **Evre 2:** (24-72 saat): Ek olarak sağ üst kadrın ağrısı,
Hepatomegali,
AST ↑, ALT ↑, Bil ↑, ALP ↑, PT ↑

Parasetamol ile zehirlenmede 4 evre

- **Evre 3:** (72-96 saat sonra)
- Sarılık, trombositopeni, uzun aPTT, Fulminan karaciğer yetersizliği (<12 yaş nadir) Hepatik ensefalopati, Böbrek yetersizliği ve kardiyomiyopati, Hiperglisemi, Laktik asidoz
- AST ↑, ALT ↑, Bil ↑, ALP ↑, PT ↑
- %50 karaciğer yetmezliği, %25 böbrek yetmezliği
- **Evre 4:** (4. gün-2 hafta) iyileşme başlar. Histolojik değişikliklerin düzelmesi 3 ay

GEBELERDE

Gebelerde gebe olmayanlara göre anlamlı bir fark yoktur...
Asetaminofen yaklaşık oral alımdan 1-2 saat içinde fetal kanda anne seviyesine ulaşır.
Ancak fetal toksisite çok nadir. 23. haftada henüz sit p450 sistemi %20 kapasite ile çalışmaktadır.
Çok nadir olmakla birlikte fetal toksisite 3.trimesterde görülebilir ancak ciddi maternal toksisite ile beraberdir.
NAC tedavisi toksik dozda önerilir. iv tercih

ÇOCUKLARDA

Daha çok kaza ile doz aşımaları olsa da özellikle 5 yaş altında hepatotoksisite çok nadir...
Bu yaş grubunda sit p450 sistemi henüz tam olgunlaşmamış , sulfotranferaz ve UDP-glukuronozil transferaz aktivasyonu artmıştır
Ancak yeterli klinik vaka ve veri olmadığı için hepatotoksisite ve NAC tedavisi uygulanması net değildir
NAC kullanımı çocuklardaki toksik etkisini gösteren veri yoktur

Karaciğer dışı toksik etkiler

- **Renal yetmezlik:** Toksik doz alımında %1, 24-48. saat oligurik renal yetmezlik, mikroskopik hematuri, proteinüri, analjezik nefropatisi, akut tübül nekroz *
- **Kardiyotoksisite:** Mikroveziküler yağlı dejenerasyon, fokal kas nekrozu, subendokardiyal nekroz, sol ventrikül dilatasyonu, fokal nötrofil infiltrasyonu, ST/T anomalileri
- **Pankreatoksiste:** Hiperamilazemi

*Koivusalo AM, Yildirim Y, Vakkuri A, Lindgren L, Höckerstedt K. Experience with albumin dialysis in five patients with severe overdoses of paracetamol. Acta Anaesthesiol Scand. 2003 Oct;47(9):1145-50.

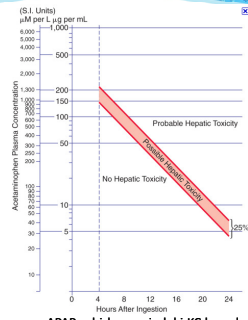
Hipersensitivite reaksiyonu: Bülloz egzama, ürtiker, eksfoliatif dermatit, bronkospazm

Anaflaksi: Kusma, diyare, pruritus, ürtiker, anjioödem, dispne, hipotansiyon

Subkonjonktival kanama**

**Yilduzhan E, Kutlucan A, Güngör A, Kılıç C, Kandış H. Diklofenak ve parasetamolun intihar amaçlı kullanımına bağlı subkonjonktival kanama gelişen iki olgu. Dicle Tıp Dergisi. 2011;38(1):79-82.

TANI



Tek, akut alımdan sonra APAP zehirlenmesindeki KC hasarlanmasını gösterir

Parasetamol ile Zehirlenmeler

Labor:

- Hemogram
- Renal fonksiyon testleri, glukoz, elektrolit
- Karaciğer fonksiyon testleri (3 gün)
- Kan gazı
- PT ölçümü
- Serum parasetamol düzeyi

Parasetamol ile Zehirlenmeler

Ayırıcı Tanı:

- Viral hepatit
- Alkolik hepatit
- Diğer ilaç ve toksinlere bağlı hepatit
- Hepatobiliyer hastalıklar

Parasetamol ile Zehirlenmeler

Tedavi:

- 1) ABC
- 2) Gastrik lavaj
- 3) Aktif kömür (1 gr/kg)

Tedavi

- 100-140 mg/kg 4 h dan az ise; İpeka şurubu pek fazlaca önerilmez, aktif kömür
- 100-140 mg/kg 4 h dan fazla ise gastrik lavaj

- Hemodialysis
– Sınırlı fayda
- Hemoperfusion
– Faydasız
- Peritoneal dialysis
– Faydasız

Antidot

- Tedavinin temeli N asetilsistein
- <8 saat alımlarda asetilsistein
- NAPQI nun hepatik makromoleküllere bağlanmasını engeller
- NAC bir glutatyon öncülü.
- NAPQI ile glutatyon yerine bağlanıp sulfat konjugasyonunu artırır.
- Azalmış glutatyon depolarını tazeler.

TEDAVİ

Erken alım ilk 12 saat içerisinde ise

N-asetilsistein 20 saatlik i.v tedavi

- 150 mg /kg 200 ml %5 dekstroz 15. dk da
- 50 mg/kg 500 ml %5 dekstroz içinde 4 saatte
- 100 mg/kg 1000 ml %5 dekstroz içinde 16 saatte

NAC Tedavisi

- 72 saatlik oral tedavi
- Yükleme Dozu: 140 mg/kg peroral
- Tekrarlayan Doz: 70 mg/kg PO, 4 saatte bir 17 doz

24 saat sonrası NAC tedavisinin yararı *?

*Kovusalo AM, Yildirim Y, Vakkuri A, Lindgren L, Hockerstedt K, Isoniemi H. Experience with albumin dialysis in five patients with severe overdose of paracetamol. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47:1145-50.

*Herro JL, Castellano I, Gomez -Martino JR, Novillo R, Covarsi A. Sección de Nefrología, Hospital San Pedro de Alkantra, Arda. Acute kidney failure caused by paracetamol poisoning. Nefrologia.2001;21 :592-5.

- Asetilsistein aktif kömür tarafından emilsede ; aktif kömürün asetilsisteinin klinik etkisini inhibe ettiğini gösteren kanıt yok

NAC

- Yan etki
- NAC tedavisi alanların %5'de kızarıklık, anjioödem,
- hipotansiyon ve bronkospazm gelişir
- PO uygulandı bulantı için; Antiemetik

• Benjamin N, Rawlins M, Vale JA. Drug therapy and poisoning. In: Kumar P, Clark M, editors. Kumar and Clark Clinical Medicine. 5th ed. United Kingdom: WB Saunders, 2002;985-7.

TAKİP VE TABURCULUK

- Zehir danışmayla bağlantıya geç
- Asetilsistein başlananlar tedavi bitimine kadar hastanede gözlem
- Hepatotoksisite riski olmayanlar taburcu
- Psikiyatri konsultasyonu...

Fulminan hepatik yetmezlik

- Metabolik asidoz (ph<7.30) sıvı ve resusitasyona yanıtızsız
- Koagülopati (pt>100 sn)
- Renal yetmezlik (serum kreatinin>3.3 mg/dl)
- Grade 3-4 hepatik ensefalopati
- Transplantasyon

TEŞEKKÜRLER

www.acilturk.com