

ASETOMİNOFEN ZEHİRLENMELERİ

UZ. DR. MEHMET YİĞİT

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

«

Sunum planı

Epidemiyoloji

Farmakokinetik

Klinik özellikler

Tanı

Tedavi

Sonuç

Epidemiyoloji

Asetaminofen (APAP)

- N-asetil-p-aminofenol
- Asetil-ile ilişkilenmişpara-amino-phenol

1877'de Amerika'da sentezlenmiş.

1947'de Amerika'da kullanıma girmiş.1960'da tüm dünyada.

Analjezik ve antipiretik.

1966'da karaciğer toksisitesi.

Amerika'da 200'den fazla preparatta mevcut.

Epidemiyoloji

ABD'de 2014'de 50396 intoks. Vakası → 107 ölüm.

Birleşik Krallık'ta transplant gerektiren Kc. yetmezliğinin en sık sebebi.

ABD'de 1992'den beri Kc. yetmezliğinin en sık sebebi.

Dünyada'da veriler benzer.

Farmakokinetik

Terapötik doz: çocukta 10-15 mg/kg

erişkinde 325 – 1000 mg

Günde 3-4 doz

Total doz: çocukta 80 mg/kg

erişkinde 4gr (FDA 3gr öneriyor)

Farmakokinetik

Tek doz < 150 mg/kg : Toksisite beklenmez.

Erişkinde 7.5 – 10 g : TOKSİK (200mg/kg).

Erişkinde > 150 mg/kg 48 saatten uzun süre alım.

Erişkinde > 100 mg/kg 72 saatten uzun alım.

24 saatte > 250 mg/kg veya > 12g alımlarda toksisite sık

> 350 mg/kg ciddi karaciğer toksisitesi

Farmakokinetik

GİS emilimi hızlıdır

Oral alımdan 90-120 dk. sonra serum seviyesi pik yapar.

Mide boşalması gecikirse > 4 saati bulabilir

Çoklu ilaç alımı: opiatlar, antikolinerjikler.

Yarı ömür 2-4 saat

Kc toksisitesinde yarı ömür artabilir

Farmakokinetik

APAP karaciğerden çeşitli yollarla metabolize olur.

%52 sülfat ile birleşip idrar ile atılır.

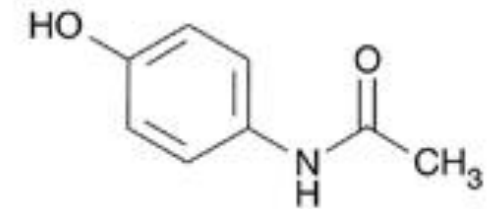
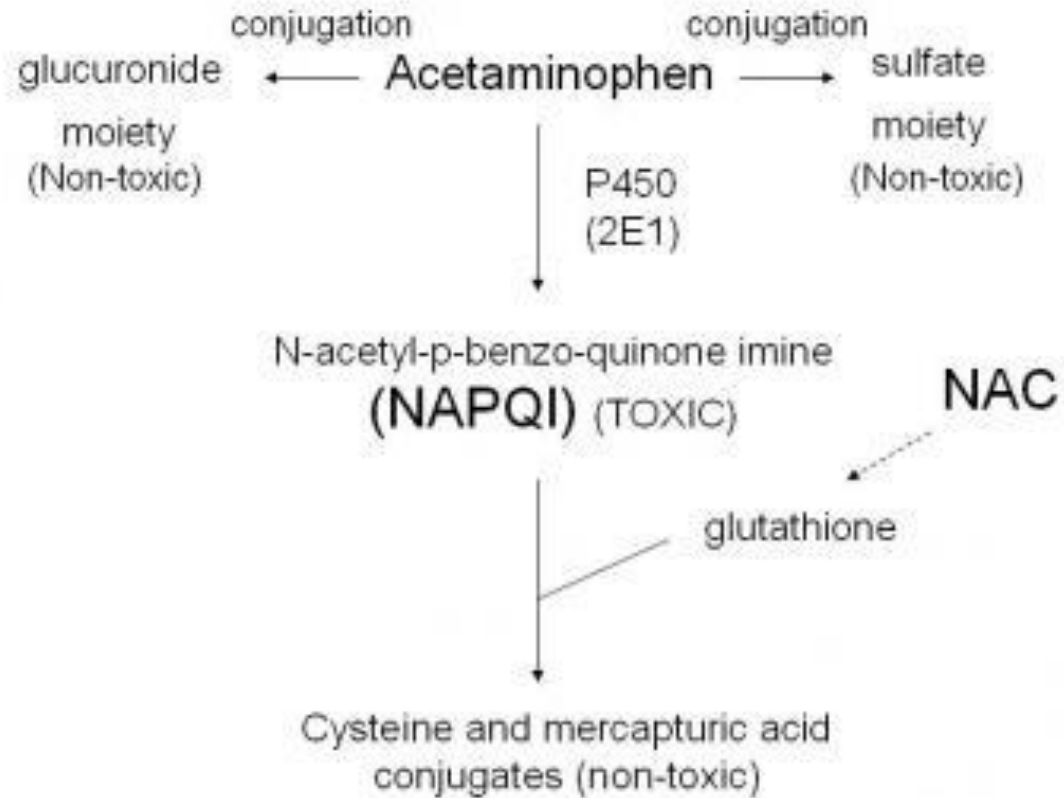
%42 glukoronid ile birleşip idrar ile atılır.

%2'si idrarla değiştirilmeden atılır.

%4 sitokrom P450 MFO enzimleri ile NAPQI'ye yıkılır.

NAPQI toksik, reaktif, elektrofilik bir metabolittir..

Farmakokinetik



Acetaminophen

$C_8H_9NO_2$

MW = 151.16

Farmakokinetik

Toksik alımlarda glukronizasyon ve sülfasyon satüre olduğundan Sitokrom sistemine daha çok APAP gider NAPQI düzeyi artar

NAPQI hepatositlerde glutatyon ile konjüge edilir

Glutatyon düzeyi azalınca hepatotoksisite başlar

Farmakokinetik

Hepatotoksisite geri dönüşümsüz

Oksidatif stres reaksiyonudur

Sentral hepatik nekroz ile görülür

Hepatositlerden salınan sitokinlerle sekonder hasar da olur

Klinik Özellikler

Hepatotoksisiteyi;

- APAP düzeyi
- Sitokrom aktivitesi (kronik alkol alımı)
- Glukronidasyon ve sülfasyon kapasitesi (beslenme)
- Glutatyon düzeyi etkiler

Klinik Özellikler

Hepatotoksisiteyi;

- Alkol kullanımı
- Sigara kullanımı
- Genetik özellikler
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Yaş
- Beslenme durumu

etkiler

Toksisitenin Evreleri

1. Evre
30 dk -24
saat

2. Evre
24 -72
saat

3. Evre
72 -96
saat

4. Evre
4 gün – 2
hafta

Klinik Özellikler

1. Evre: 30dk – 24 saat

Bulantı, kusma, diyaforez, letarji, halsizlik

Asemptomatik olabilir

Laboratuvar normal

Klinik Özellikler

2. Evre: 24 – 72 saat

Hepatotoksiste ve nefrotoksisite hakim

ALT ve AST artar

Sağ üst kadrın ağrısı

Hepatomegali ve hassasiyet

Total bilirubin ve Protrombin zamanı artar

Oligüri olabilir

Klinik Özellikler

3. Evre: 72– 96 saat MODS ve ölüm

Sarılık görülür ve evre 1 semptomları

Ensefalopati olabilir

ALT –AST > 10000 IU/L

Bilirubin > 4 mg/dl (indirekt hakim)

Kanama diyatezi

Laktik asidoz

Klinik Özellikler

4. Evre: 4 gün - 2 hafta iyileşme

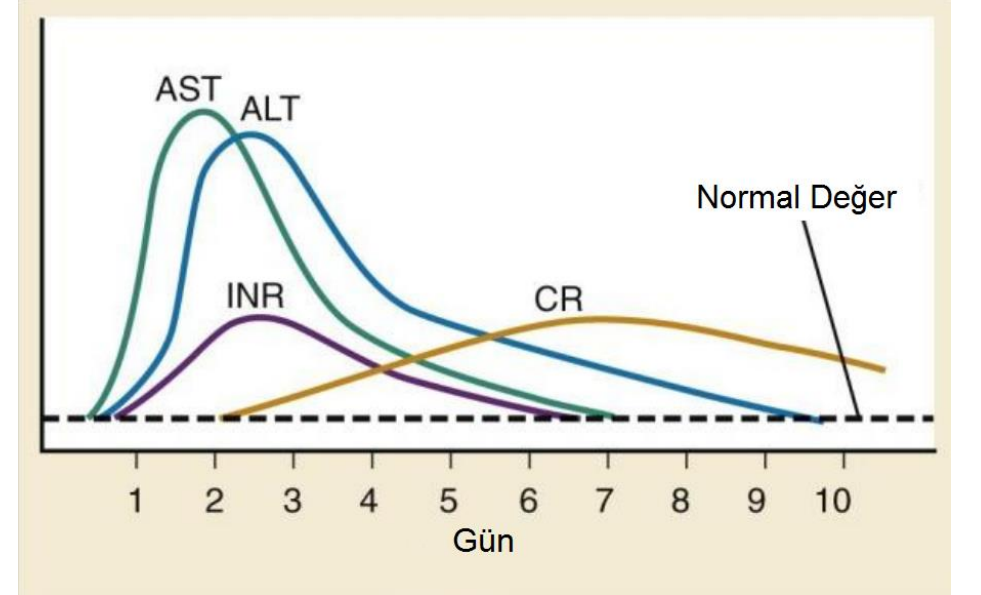
Evre 3'de ölmeyen hastalar iyileşir

Zon III sentrilobüler nekroz

Tam iyileşme 3 ayı bulabilir

Kronik karaciğer disfonksiyonu

beklenmez



Klinik Özellikler»

Akut Böbrek Hasarı:

Karaciğer hasarı gelişirse > %50 ABY de olur

Hepatorenal sendrom?

Akut tübüler nekroz olur

1-4 haftada iyileşir

Asetilsistein etkisiz!!!

Tanı

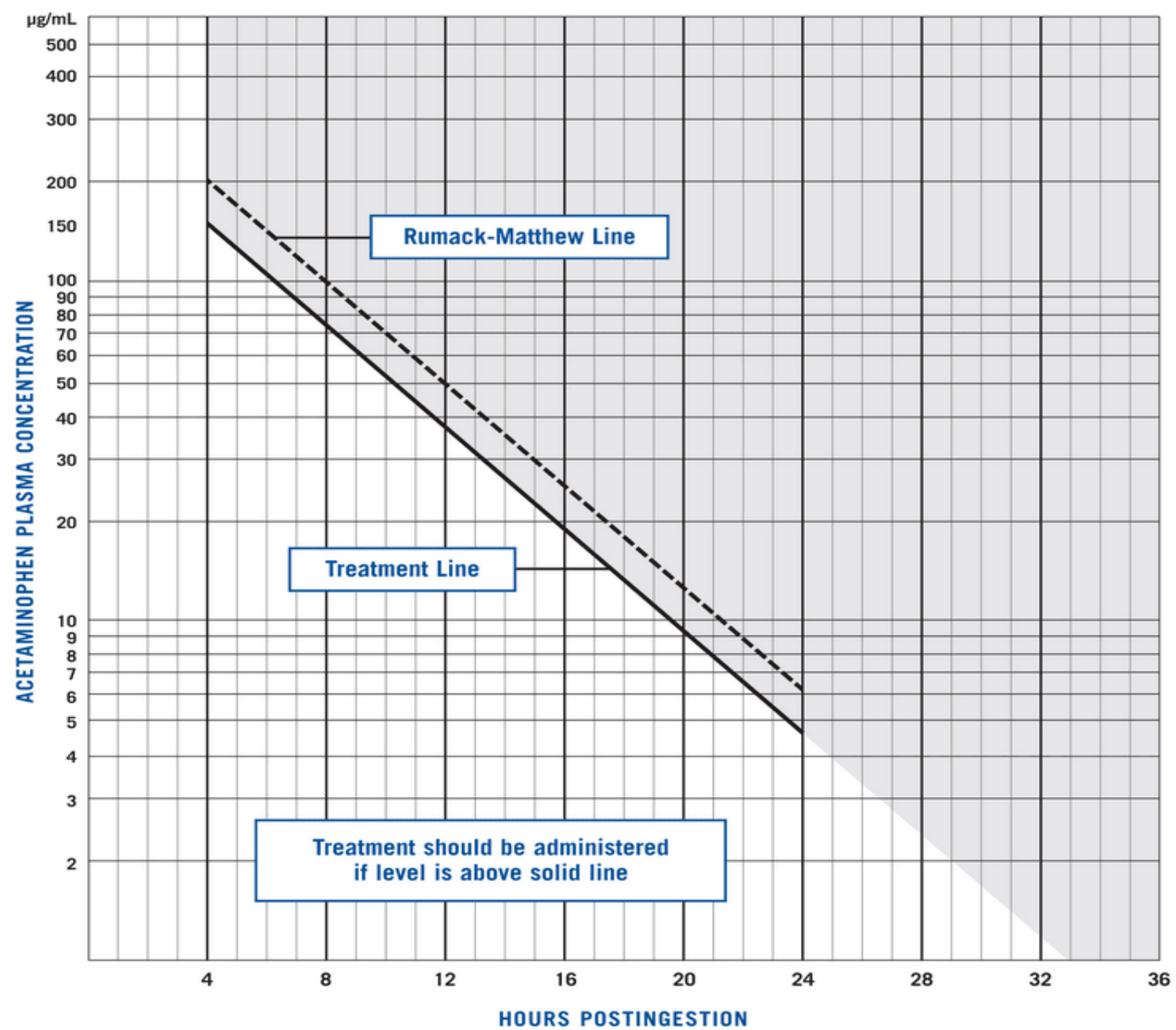
Serum APAP düzeyi ve klinik şüphe ile tanı koyulur.

Hasta ile ilk temasta ve 4 saat sonra

Ölçülen doz **Rumack-Matthew** nomogramına işaretlenir.



Single Acute Acetaminophen Overdose Nomogram



Tanı

APAP alım saati;

< 4 saat ise 4. saatte APAP düzeyi alınır

> 4 saat ise hemen alınır

Geç salınımlı tabletlerde

4 ve 8. saatte alınır.

Tanı

> 24 saat olan hastalarda nomogram kullanılamaz

Evre 2 bulguları aranır

APAP düzeyi yanında rutin biyokimya ve kanama testleri istenir

Tedavi

TREATMENT OF PARACETAMOL (ACETAMINOPHEN) POISONING WITH N-ACETYLCYSTEINE

L. F. PRESCOTT

J. PARK

A. BALLANTYNE

P. ADRIAENSSENS

A. T. PROUDFOOT

*Regional Poisoning Treatment Centre, and University
Department of Therapeutics, Royal Infirmary, Edinburgh
EH3 9YW*

Summary Fifteen patients with paracetamol (acetaminophen) poisoning were treated with intravenous N-acetylcysteine (300 mg/kg given over 20 h). Mean admission and 4 h plasma-paracetamol concentrations were 262 and 369 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Liver-function tests remained normal or were only slightly disturbed in 11 of 12 patients treated within 10 h of paracetamol ingestion. Severe liver damage developed in the other patient and in the three in whom treatment was started more than 10 h after paracetamol ingestion. In contrast to cysteamine, N-acetylcysteine was

Tedavi

GİS dekontaminasyonu

Uygun zamanda N-asetil sistein (NAC) başla

Klinik belirtileri gözle

Destek tedavi ve izlemi planla

Tedavi

NAC

Glutatyon öncülü

Erken dönemde (< 8 saat)

NAPQI direkt APAP'a çeviriyor

Geç dönem (> 24 saat)

Antioksidasyon – Kc hasarı azalıyor

İlk 8 saatte NAC başlanması ölümü azaltıyor!!!

Tedavi

NAC endikasyonları:

Akut alımda ilk 4 saat APAP > nomogram

APAP ölçülemiyorsa > 150mg/kg alım şüphesi!!!!

Alım zamanı bilinmiyorsa APAP > 10mcg/ml

APAP alımı + hepatotoksisite bulgusu

> 24 saat önce alım + hepatotoksisite + sık kullanım öyküsü

Tedavi

Oral NAC protokolü: 72 saat

Yükleme dozu: 140 mg/kg

İdame dozu: 70 mg/kg 4 saatte 72 saat (toplam 17 doz)

Hasta mutlaka hidrate edilmelidir.

Tedavi

IV NAC protokolü: 20 saat

Yükleme dozu: 150 mg/kg % 5 Dextroz 200 ml 15 dk. infüzyon

İdame dozu: 50 mg/kg % 5 Dextroz 500 ml 4 saatte infüzyon

Geri kalan 100 mg/kg % 5 Dextroz 1000 ml 16 saatte infüzyon

Tedavi

İlk 8 saatte IV 24 saat, IV 48 saat ve oral 72 saat protokolleri denk

> 8 saatte IV 24 saat etkinliği azalıyor

Ciddi yetmezlikte uzun süre daha iyi

Transplantasyona kadar devam et!!!

Hemodiyaliz yapılabilir

Hemodiyaliz NAC'ı da atar 6 saat önce 2x doz ver, 30 dk sonra 1 doz daha ver

Tedavi

IV NAC yan etkileri;

Anaflaksi

Bulantı kusma

Hipotansiyon

Deri döküntüleri

Anjioödem

Bronkospasm

Ani ölüm

Tedavi

NAC ALERJİSİ olanlarda

İlk 10 saatte başlamak koşulu ile

Methionin

2.5 gr 4 saatte bir

Toplam 10 gr 16 saatte.

Özet

Çoklu ilaç alımlarında APAP'ı unutma.

Nomogram ilk 24 saatte ve akut alımda faydalı.

İlk 8 saatte NAC başlanan hastalarda ölüm çok az.

Yükleme dozu: 150 mg/kg 15 dk. infüzyon

İdame dozu: 50 mg/kg 4 saatte infüzyon

Geri kalan 100 mg/kg 16 saatte infüzyon