

PARASETAMOL İNTOKSİKASYONU

Dr. Vildan ÖZER

Parasetamol (N-asetil-p-aminofenol, Asetaminofen, APAP) dünyada en çok kullanılan analjezik olup intihar amaçlı alınan en sık ilaçtır. Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da karaciğer yetmezliğine en sık neden olan ilaç parasetamoldür. Parasetamolün 200'den fazla ticari formu bulunmaktadır. Ucuz ve temin edilmesinin kolay olması kötüye kullanım sıklığını artırmaktadır.

Amerika'daki karaciğer yetmezliklerinin %42'si parasetamol kaynaklıdır. Tüm karaciğer transplantasyonlarının %20 oranındaki sebebi parasetamol zehirlenmesi olarak tespit edilmiştir. Genel olarak karaciğer transplantasyon nedenleri arasında ise en sık 6. neden olarak sınıflandırılmıştır.

Toksik etki mekanizması ve toksik doz

Parasetamolün günlük tedavi dozu çocuklarda 4-6 saatte bir 10-15 mg/kg dır. Oral yolla alındığında gastrointestinal yoldan hızla emilir ve serum tepe konsantrasyonu 60-120 dakikadır. Çocuklarda maksimum doz 90 mg/kg/gün, erişkinlerde maksimum doz 4 gr/gün'dür.

Vücuda alınan asetaminofenin %90'ı hepatik konjugasyonla non-toksik ve inaktif metabolitleri olan glukoronid ve sulfata dönüştürülerek atılır, geri kalan %5-10'luk kısmı sitokrom P450 enzimleriyle oksitlenerek toksik metabolit olan N-acetyl-para benzokimin'e (NAPQI) dönüştür-

lür. NAPQI glutasyon ile non-toksik bileşik olan merkaptata dönüştürülerek idrarla atılır. Yüksek miktarlardaki parasetamol alımlarında glutasyon rezervi bittiğinden NAPQI merkaptata dönüştürülemez ve toksik metabolit olan NAPQI ortamda birikmeye başlar. NAPQI karaciğer hepatositlerindeki protein makromoleküllerine bağlanarak sentrilobuler nekroza neden olur.

Yaşlılarda, gebelerde ve çocuklarda hepatotoksisite daha belirgindir. Beş yaş altı çocuklarda sitokrom P450 enzimleri henüz tam olgunlaşmadığından ve toksik metabolit olan NAPQI bu enzimin metabolizmasıyla oluştuğundan, 5 yaş altı çocuklarda hepatotoksisite çok nadirdir. Alkol, antitübürküloz ajanlar ve anti-tüberküloz ajanlar karaciğerde sitokrom P450 enzimleriyle metabolize olduğundan parasetamol intoksikasyona bağlı hepatotoksisite daha kötü prognozlidir.

Akut toksisite : >10 gr ya da 200 mg/kg tek seferde ya da 24 saatte

Ciddi karaciğer toksisitesi 350 mg/kg'dan fazla alımlarda görülür, ciddi toksisite de alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) 1000 IU/lt'nin üzerine çıkmaktadır.

Klinik

Parasetamol zehirlenmesinde 24 saatten sonraki geç hastane başvuruları kötü prognozlu seyredir. Masif alımlarda klinik kötüleşir, laktik

150 mg/kg'dan az olan kazara alımlarda ve toksisite belirtisi olmayan hastalar alımdan 6 saat sonra taburcu edilebilir, ancak hastaya 24 saat içerisinde toksisite belirtisi ortaya çıkabileceği ve acil servise başvurması gerekeceği anlaşılmalıdır. Hastanın kliniğinde ve asit-baz dengesinde düzelme oluncaya kadar ve serum salisilat seviyeleri terapötik seviyelere inene kadar hasta gönderilmemelidir. Eğer laboratuvar, tedavi imkanı kısıtlı ise hasta bekletilmeden sevk edilme-lidir.

Kaynaklar

- Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Treatment. <http://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment>.
- Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and diagnosis. <http://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-anddiagnosis>
- Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383(9918):697-704.
- Blieden M, Paramore LC, Shah D, BenJoseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(3):341-349.
- Brenner, Barry E., and Robert R. Simon. "Management of salicylate intoxication." *Drugs* 24.4 (1982): 335-340.
- Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(2):285-94.
- Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44(1):1-18.
- Ghallab A. Highlight report: acetaminophen hepatotoxicity. *Arch Toxicol* 2015;89(12): 2449-51.
- Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Bernuau J, Bissoli F, Horsmans Y, et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(3):599-606.
- 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.
- Herren T, Como F, Krahenbuhl S, Wyss PA: Therapy of acute salicylate poisoning. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 38: 775-783.
- Hu H, Spezier FE: Environmental and Occupational Hazards. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher K et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th ed, McGraw-Hill Inc. New York, 1998; 18-21.
- Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, et al. Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. *Ann Emerg Med*. 2015 Aug. 66 (2):165-81. [Medline].
- Krause DS, Wolf BA, Shaw LM: Acute aspirin overdose: Mechanisms of toxicity. *Ther Drug Monit* 1992; 6: 441-451.
- Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol* 2015;89(2):193-9.
- Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995;109(6): 1907-16.
- Mücahit, E. M. E. T., and Muhammed YAYLA. "Asetaminofen (Parasetamol) Zehirlenmesi." *Türkiye Klinikleri Journal of Emergency Medicine-Special Topics* 2.1 (2016): 51-57.
- Medicine: A Comprehensive Study Guide, 5th edition, New York, McGraw-Hill, 2000:1121-1125.
- Oliver LH, Lewis SN. Acetaminophen. In Judith E. Tintinalli, MD, MS, Editor. *Emergency Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill;2010.p.1246-52
- Prescott LF. Paracetamol overdose. *Pharmacological considerations and clinical management*. *Drugs* 1983;25(3):290-314.
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55:871-6.
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55(6):871-6.
- Yarema MC, Johnson DW, Berlin RJ, Sivilotti ML, Nettel-Aguirre A, Brant RF, et al. Comparison of the 20-hour intravenous and 72-hour oral acetylcysteine protocols for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Ann Emerg Med* 2009;54(4):606-14.
- Winchester JF, eds. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 3th edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 1998:675-687. Yip L, Dart RC. Salicylates. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *Emergency* 2.