

PARASETAMOL (ASETAMİNOFEN) ZEHİRLENMELERİ

Abdullah ERCAN¹

Epidemioloji

Parasetamol (asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, 4-hidroksi asetanilid) dünyada en yaygın kullanılan analjezik ajan olup, 2015 yılı itibariyle ülkemizde 300'den fazla ilaç preparatının içinde bulunmaktadır (1). Parasetamol 1878'de Morse tarafından sentezlenmiş (2) ve ilk defa 1893'te Von Mering tarafından klinik olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte parasetamolün ticari kullanımı 1950'li yılların sonunda başlamıştır. Pediatrik hasta grubunda asetil salisilik asit türevlerinin Reye Sendromu'na yol açtığına anlaşılmaması analjezik seçiminde parasetamole yönelme anlamında önemli bir dönüm noktası olmuştur. Sonuç olarak, parasetamol 1980'li yıllarda çocuklar için temel analjezik ve antipiretik ilaç haline gelmiş ve Reye sendromu insidansında azalma görülmüştür (3). Parasetamol önerilen dozlarda kullanılması halinde güvenli bir ilaçtır. Ancak doz aşımaları özellikle karaciğer hasarının görüldüğü zehirlenme durumlarına yol açabilir (2). Ulusal Zehir Danışma Merkezi'nin 2008 yılında yayınladığı çalışma raporu parasetamolün Türkiye'de zehirlenmeye en sık neden olan ilaç olduğunu göstermektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde ilaç ilişkili karaciğer hasarı olgularının en sık nedeni yine parasetamoldür (5).

Farmakoloji

Parasetamolün etki mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Prostaglandin sentezinin inhibisyonu, serotoninerjik, opioid, nitrik oksit (NO) ve

¹ Uzm. Dr. Abdullah ERCAN, Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Bölümü
drabdullahercan422@gmail.com

uygulanması tedavi başarısını etkileyen en önemli faktördür. Hastaların tedavi süresince özellikle karaciğer transaminazları, böbrek fonksiyon testleri ve koagülasyon testleri yönünden takip edilmesi, hepatoksisite, akut karaciğer yetmezliği gibi ölümcül komplikasyonların gelişebileceği ve ileri özelleşmiş yoğun bakım takibi veya karaciğer transplantasyon ihtiyacı doğabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Emet, M., Yayla, M. Asetaminofen (Parasetamol) Zehirlenmesi. Türkiye Klinikleri J Emerg Med-Special Topics. 2016;2(1),51-7
2. Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., et al. Paracetamol : New vistas of an old drug. CNS. Drug. Rev. 2006;12(3-4), 250-275.
3. Prescott, L.F. Paracetamol: past, present, and future. Am J Ther. 2000;7(2):143-7.
4. Özcan, N., İkinçioğulları, D. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 Yılı Çalışma Raporu Özeti. Turk Hij Den Biyol Derg. 2009; 66(ER-3): 29-58.
5. Rotundo, L., Pyrsopoulos, N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. World J Hepatol. 2020;12(4):125-136. doi:10.4254/wjh.v12.i4.125.
6. Sharma, C.V., Mehta, V. Paracetamol: mechanisms and updates. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care&Pain. 2014, 14(4), 153-158.
7. Eroğlu, M., Eyigör, S. Kronik Bel ve Boyun Ağrılı Hastada Temel Analjezikler. TOT-BİD Dergisi 2017;16:126-132. Doi : 10.14292/totbid.dergisi.2017.20.
8. Smith, H.S. Potential analgesic mechanism of acetaminophen. Pain Physician 2009; 12(1): 269– 80.
9. Dougherty, P.P., Klein-Schwartz, W. Unexpected late rise in plasma acetaminophen concentrations with change in risk stratification in acute acetaminophen overdoses. J Emerg Med 2012;43(1):58-63.
10. Mazaleuskaya, L.L., Sangkuhl, K., Thorn, C.F., et al. PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. Pharmacogenetics and genomics.2015;25(8):416-26.
11. Eroğlu, S.E.(2016). Parasetamol (Asetaminofen) Zehirlenmeleri. Başar Cander (Ed.), Cander Acil Tıp : Temel Başvuru Kitabı Cilt-2 1. Baskı içinde (s.1911-1918). İstanbul : İstanbul Tıp Kitabevleri
12. Pillay, V.V.(2013). Modern Medical Toxicology. (Fourth Edition). New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
13. Karabağ Çoban, F., Kuru, B. Effect of boron on trace element level and oxidative stress in paracetamol induced hepatotoxicity model.Journal of Boron 2019;4(2),92-99. DOI: 10.30728/boron.518606.
14. Kartal, N., Ozbek-bilgin, A., Yücelik, Ş., ve ark. Protective Effects of Agomelatin, a Melatonin Receptor Agonist, on Paracetamol Induced Nephrotoxicity.Hacettepe

- University Journal of the Faculty of Pharmacy, 2019;39(2),81-89.
15. Mazlum, A., Ceylan, B., Şişman, G. Parasetamolün Tedavi Edici Dozlarda Verilmesi Sonrası Hepatoselüler Hasar Gelişen Olgu. *İstanbul Tıp Dergisi* 2007;8(4):23-25
 16. Wightman, R.S., Nelson, L.S.(2020). Acetaminophen. Judith E. Tintinalli (Ed.), *Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide* Nineth edition içinde (s.1252-1258). New York: McGraw-Hill Education.
 17. Agrawal, S., Khazaeni, B. Acetaminophen Toxicity. StatPearls [Internet]. U.S. National Library of Medicine, November 20, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>.
 18. Saljoughian, M. Acetaminophen Intoxication : A Critical-Care Emergency. *US Pharm.* 2016;41(12):38-41.
 19. Levine, M., Stellpflug, S.J., Pizon, A.F., et al. Hypoglycemia and lactic acidosis outperform King's College criteria for predicting death or transplant in acetaminophen toxic patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(7):622-625.
 20. Chun, L.J., Tong, M.J., Busuttill, R.W., et al. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:342-349.
 21. Rumack, B.H. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(1):3-20.
 22. Radke, J.B., Algren, D.A., Chenoweth, J.A., et al. Transaminase and Creatine Kinase Ratios for Differentiating Delayed Acetaminophen Overdose from Rhabdomyolysis. *West J Emerg Med.* 2018;19(4):731-736.
 23. Bizovi, K.E., Aks, S.E., Paloucek, F., et al. Late increase in acetaminophen concentration after overdose of Tylenol Extended Relief. *Ann. Emerg. Med.* 1996;28:549-551.
 24. James, L.P., Wells, E., Beard, R.H., et al. Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. *J Pediatr.* 2002 ;140(5):522-6. doi: 10.1067/mpd.2002.122936.
 25. Tandoğan, M., Emektar. E., Dağar, S., ve ark. Acil Servise Parasetamol İntoksikasyonu Nedeniyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi. *Eurasian J Tox.* 2019; 1 (1): 11-14.
 26. Levine, M., O'Connor, A. D., Padilla-Jones, A., et al. Comparison of prothrombin time and aspartate aminotransferase in predicting hepatotoxicity after acetaminophen overdose. *Journal of Medical Toxicology.* 2016;12(1):100-106. doi: 10.1007/s13181-015-0504-x.
 27. Gökhan Ş. (2016). Asetaminofen. Judith E. Tintinalli (Ed.), *Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide* içinde (s.1246-1252). New York: McGraw-Hill Education.
 28. Smilkstein, M.J., Knapp, G.L., Kulig, K.W., et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study (1976 to 1985) *N Engl J Med.* 1988;319(24):1557.
 29. Daly, F.F., Fountain, J.S., Murray, L., et al: Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand—explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poi-

- sons information centres. *Med J Aust* 2008;188(5):296-301.
30. Beltrán-Olazábal, A., Martínez-Galán, P., Castejón-Moreno, R., et al. Management of acetaminophen toxicity, a review. *Iberoamerican Journal of Medicine*. 2019; 1(1):22-8.
 31. Park, B.K., Dear, J.W., Antoine, D.J. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ clinical evidence* 2015; 2015: 2101.
 32. Bakhsh, Y.B., Alsulami, T.S., Nasief, B.M., et al. Evaluation of the Role of Emergency Physician in Diagnosis and Management of Acetaminophen in the Emergency Department. *Arch Pharma Pract* 2019;10(2):24-7.
 33. Heard, K.J. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*. 2008;17;359(3):285-92. doi: 10.1056/NEJMct0708278.
 34. Prescott, L.F., Stewart M.J., Proudfoot A.T. Cysteamine or N-acetylcysteine for paracetamol poisoning *Br Med J*. 1978;1(6116):856-7.
 35. Muñoz Romo, R., M Borobia Pérez, A., A Muñoz, M., et al. Efficient diagnosis and treatment of acute paracetamol poisoning: cost-effectiveness analysis of approaches based on a hospital toxicovigilance program. *Emergencias*. 2018;30(3):169-176.
 36. Heard, K., Green, J. Acetylcysteine therapy for acetaminophen poisoning. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13(10): 1917-23.
 37. Green, J.L., Heard K.J., Reynolds K.M. et al. Oral and intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicity: a systematic review and meta-analysis." *Western Journal of Emergency Medicine* 2013;14(3):218-226.
 38. Zyoud, S.H., Awang, R., Sulaiman, S.A. : Reliability of the reported ingested dose of acetaminophen for predicting the risk of toxicity in acetaminophen overdose patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21: 207-13.
 39. Klein-Schwartz, W., Doyon, S. : Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(1):119-130.
 40. Martello, J.L., Pummer, T.L., Krenzelok, E.P.: Cost minimization analysis comparing enteral N-acetylcysteine to intravenous acetylcysteine in the management of acute acetaminophen toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48(1):79-83.
 41. Bateman, D.N., Dear, J.W., Thomas, S.H.L. : New regimens for intravenous acetylcysteine: where are we now? *Clin Toxicol* 2016;54(2):75-8.
 42. Yarema, M., Chopra, P., Sivilotti, M.L.A., et al: Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine during treatment for acetaminophen poisoning. *J Med Toxicol* 2018;14(2):120-127.
 43. Prescott, L.F., Park, J., Ballantyne, A., et al. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1977;2:432-4.
 44. Wilkes, J.M., Clark, L.E., Herrera, J.L. : Acetaminophen overdose in pregnancy. *South Med J* 2005;98(11):1118-22.
 45. Gosselin, S., Juurlink, D.N., Kielstein, J.T., et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(8):856-67. doi:10.3109/15563650.2014.946994.
 46. Rumack, B.H., Bateman, D.N. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration

- on: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50(2): 91-98.
47. Whyte, I.M., Francis, B., Dawson, A.H. Safety and efficacy of intravenous N-acetylcystine for acetaminophen overdose: analysis of the Hunter Area Toxicity service (HATS) Database. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2359–2368. doi: 10.1185/030079907X219715.
 48. Hodgman, M.J., Garrard, A.R. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin.* 2012; 28: 499-516.
 49. Prescott, L.F., Illingworth, R.N., Critchley, J.A., et al. Intravenous N-acetylcystine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J.* 1979;2:1097–1100. doi: 10.1136/bmj.2.6198.1097.
 50. Chiew, A.L., Gluud, C., Brok, J., Buckley, N.A. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD003328. doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3.
 51. Mazer, M., Perrone, J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol.* 2008;4(1):2-6. doi: 10.1007/BF03160941..
 52. Dargan, P.I., Jones, A.L. Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist. *Crit Care.* 2002;6(2):108-10. doi: 10.1186/cc1465. Epub 2002 Mar 14. PMID: 11983032; PMCID: PMC137288.
 53. Jones, A.L., Dargan, P.I. Over the counter analgesics: a toxicological perspective. *Am J Ther.* 2002;9(3):245-57.
 54. Ellis, A., Wendon, J. Circulatory, respiratory, cerebral and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liv Dis.* 1996;16:379–388.
 55. Köseoğlu, H., Ersoy, O. Karaciğer Hastalıklarında N-asetil Sistein Kullanımı. *Güncel Gastroenteroloji*, 2014;18(1),119-124.
 56. Sivilotti, M.L., Yarema, M.C., Juurlink, D.N., et al: A risk quantification instrument for acute acetaminophen overdose patients treated with N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 2005;46(3): 263-71.
 57. Mitchell, I., Bihari, D., Chang, R., et al: Early identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med* 1998; 26(2): 279-84.
 58. Schmidt, L.E., Dalhoff, K. : Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36(3): 659-65.
 59. Mehrpour, O., Shadnia, S., Sanaei-Zadeh, H. : Late extensive intravenous administration of N-acetylcysteine can reverse hepatic failure in acetaminophen overdose. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(1):5154.