

Acil Servise Parasetamol İntoksikasyonu Nedeniyle Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi

Meral TANDOĞAN, Emine EMEKTAR, Seda DAĞAR, Yücel YÜZBAŞIOĞLU, Rabia Handan KARAATLI, Yunsur ÇEVİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Abstract

Objective: We aimed to evaluate the demographical and clinical variations and treatment and complications of the patients admitted to emergency department (ED) with paracetamol intoxication.

Materials and Methods: This is a retrospective study. Patients who were diagnosed as paracetamol intoxication at the ED of Keçiören Health Research and Application Center Hospital included into the study. Patients with missed data, pregnant patients and patients with drug intoxications other than paracetamol were excluded. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences version 16.0. P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Fifty-five patient included into the study. Mean age of the patients was 34 ± 12 years and 63.6% of them were female. The amount of paracetamol ingested was 11.02 ± 4.04 gr and fourth hour paracetamol level was $28.8 \mu\text{g/dl}$ (IQR 25-75: 12.5-41.7). There was a statistically significant weak correlation between the amount of paracetamol ingested and the blood paracetamol level of the patients ($r=0,475$ ve $p=0,04$). Liver function tests of the patients were elevated during the follow up and that was statistically significant ($p<0.05$).

Conclusion: According to the results despite of more than half of the patients ingested paracetamol at toxic doses, at most of them severity of intoxication was mild. Levels of the liver function tests of the patients could increase at paracetamol intoxication compared to baseline levels.

Keywords: paracetamol, intoxication, liver function tests

Özet

Amaç: Bu çalışmada, acil kliniğine parasetamol intoksikasyonu nedeniyle başvuran hastaların; demografik, klinik değişkenleri, tedavileri ve komplikasyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Keçiören Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi acil kliniğinde parasetamol intoksikasyonu tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Verileri eksik olanlar, gebeler, parasetamol dışı ilaçlarla zehirlenen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Verilerin analizi SPSS 16 programında yapıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 55 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 34 ± 12 yıl olup, %63,6'sı kadındı. Hastaların aldıkları parasetamol miktarı 11.02 ± 4.04 gr ve dördüncü saat parasetamol düzeyleri $28.8 \mu\text{g/dl}$ (IQR 25-75: 12.5-41.7) olarak bulundu. Hastaların aldıkları parasetamol miktarı ile kan parasetamol düzeyi arasında istatistiksel anlamlı zayıf düzeyde korelasyon saptandı ($r=0,475$ ve $p=0,04$). Hastaların takip süresince bakılan karaciğer fonksiyon testlerinde artış saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışma bulgularımıza göre hastalarımız yarından fazlası toksik doz parasetamol almış olmasına rağmen büyük bir kısmında zehirlenme şiddetinin hafif olduğu görülmüştür. Parasetamol zehirlenmelerinde hastaların karaciğer fonksiyon testlerinde başlangıç değerlerine göre artış olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: parasetamol, zehirlenme, karaciğer fonksiyon testleri

Giriş

Parasetamol, güvenilirliği, etkinliği ve ucuzluğu ile en sık kullanılan ağrı kesici ve analjeziktir. Yaygın kullanımı ve kolay ulaşılması sebebiyle parasetamol intoksikasyonu sık bildirilen intoksikasyonlardan biridir. Amerika Zehir Kontrol Merkezi'nin raporuna göre her yıl 100.000'nin üzerinde parasetamol zehirlenmesi bildirilmekte, 50.000 acil servis başvurusu ve yılda 10.000 hastaneye yatış meydana gelmektedir¹. Son dönemlerde Parasetamol kullanım sıklığının artmasıyla be-

raber, parasetamol aşırı doz alımları ve buna bağlı karaciğer toksisitesi ve ölüm oranlarında da artış görülmektedir². Parasetamol intoksikasyonu, hepatoselüler nekroza neden olarak, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 500 ölümden sorumludur. Toksik doz Parasetamol alımlarında sık olarak hepatotoksite gelişse de renal yetmezlik, metabolik asidoz, koagülopati, ensefalopati ve rekürren gastrointestinal sistem semptomları da görülebilir. Parasetamol oral alındıktan sonra karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından toksik metaboliti olan N-acetyl-p-benzoquinonimine (NAB)

Corresponding Author: Meral Tandoğan e-mail: reyyanyildirim33@hotmail.com

Received: 24.01.2019 • **Accepted:** 20.02.2019

©Copyright 2018 by Emergency Physicians Association of Turkey - Available online at www.ejtoxicology.com

dönüştürülür ve endojen glutatyon ile detoksifiye edilir. Yüksek doz alımlarda glutatyon depoları azalır ve toksik metabolitler detoksifiye edilemediği için karaciğer toksisitesi meydana gelir. N-Asetilsistein (NAS) bir glutatyon öncülüdür. Parasetamolün toksik metabolitlerinin hepatik makro moleküllere bağlanmasını önler ve azalmış glutatyon depolarını tazeler. NAS antioksidan mekanizmalarla da hepatik nekrozu azaltır. Akut parasetamol zehirlenmesinde; alımı takiben ilk 8 saat içerisinde uygulanan NAS'in toksisitesi gelişmesini büyük oranda önlediği bildirilmektedir¹⁻⁴.

Günümüzde özkıym amaçlı toksik doz parasetamol alımları acil kliniklerinde sık görülmektedir. Bütün intoksikasyon olgularında olduğu gibi parasetamol intoksikasyonlarının ilk değerlendirme yeri acil servislerdir ve özellikle toksik doz alımlarda başlangıç tedavisi hayati önem taşımaktadır^{1,2}. Bu nedenle acil doktoru, parasetamol toksisitesinin klinik bulguları ve tedavi protokollerine hâkim olmalıdır.

Biz bu çalışmada; acil servisimize parasetamol intoksikasyonu nedeniyle başvuran hastaların demografik, klinik değişkenleri, tedavileri ve komplikasyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. 01.01.2015-31.05.2018 tarihleri arasında Keçiören Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hastanesi acil servisine başvuran; X60 ICD kodu (opioid olmayan analjezikler, antipiretikler ve antiromatizmalere maruz kalma ve kasıtlı olarak kendine zarar verme) girilen, otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından parasetamol zehirlenmesi olduğu tespit edilen 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. Verileri eksik olanlar, gebeler, parasetamol dışı ilaçlarla zehirlenen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olguların demografik bilgileri, vital bulguları, aldıkları parasetamol miktarı, ek ilaç alımları, nazogastrik/orogastrik irrigasyon, aktif kömür uygulanıp uygulanmadığı, kan parasetamol düzeyleri, hastane sonlanımları, başvurularında ve acil serviste takip süresince bakılan tam kan sayımı ve biyokimyasal değerleri kaydedildi.

Akut alımlarda; 200 mg/kg'ın üzeri veya 10 gr üzeri alım, tekrarlayan alımlar için 24 saatte 10 gr ya da 200 mg/kg üzeri alımlar toksik alım olarak kabul edildi.

Kliniğimizde NAS tedavisi IV veya oral olarak parasetamol zehirlenme protokollerine uygun olarak verilmektedir. Hastaların aldıkları tüm tedaviler çalışma formlarına kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 16 paket programında yapıldı. Kesikli ve sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve

sürekli sayısal değişkenler için median (minimum-maksimum) şeklinde, kantitatif veriler gözlem sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler Ki-kare ile sürekli değişkenler ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Alınan parasetamol miktarı ile kan parasetamol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spaerman korelasyon testiyle araştırıldı.

$p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma boyunca 753 hasta dosyası tarandı. 62 hastanın parasetamol aldığı tespit edildi. 7 hastanın verileri eksik olduğu için çalışma dışı bırakıldı ve sonuçta 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 35'i (%63.6) kadın, 20'si (%36.4) erkek ve yaş ortalamaları 34 ± 12 'di. Hastaların aldıkları parasetamol miktarı ortalama (standart sapma) 11.02 ± 4.04 gr ve dördüncü saat parasetamol düzeyleri $28.8 \mu\text{g/dl}$ (medyan, IQR 25-75: 12.5-41.7) olarak bulundu. Hastaların %56.4'ü toksik doz alımdı. Hastalarımızın hiçbirinde mortalite gelişmedi ve transplantasyon ihtiyacı olmadı. Hastalara ait demografik veriler Tablo 1'de gösterildi.

Hastaların aldıkları parasetamol miktarları ile kan parasetamol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı aynı

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Cinsiyet n (%)	35 (%63.6)
Kadın	
Yaş ortalama± standart sapma	34 ± 12
Ek ilaç alımı n (%)	27 (%49.1)
Alınan ek ilaçlar n (%)	
Analjezik	13 (%23.6)
Antibiyotik	3 (%5.5)
Asetil salisilik asit	3 (%5.5)
Diğer	8 (%14.5)
Mide lavajı yapılması n (%)	30 (%55.6)
Parasetamol miktarı gr ortalama± standart sapma	11.02 ± 4.04
Toksik doz alan hasta sayısı n (%)	31 (%56.4)
4. saat parasetamol düzeyi medyan $\mu\text{g/dl}$ (IQR 25-75)	28.8 (12.5-41.7)
Vital bulgular ortalama± standart sapma	
Sistolik tansiyon mm/Hg	123.5 ± 15
Diastolik tansiyon mm/Hg	73.5 ± 7.9
Nabız /dakika	84.2 ± 14.5
N-asetil sistein verilmesi n (%)	18 (%32.7)
Hasta sonlanımı (%)	
Taburcu	35 (%63.6)
Servise yatış	13 (%23.6)
Yoğun bakıma yatış	7 (%12.7)

IQR: Inter quartile range

yönlü zayıf düzeyde korelasyon saptandı ($r=0,475$ ve $p=0,04$) (Tablo 2).

Hastaların karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde, takipte bakılan Alanin Amino Transferaz (ALT), Aspartat Transaminaz (AST) ve International Normalized Ratio (INR) değerlerinde, ilk bakılan değerlerine göre artış saptandı ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.019$, $p=0.003$). Hastalara ait laboratuvar değerleri Tablo 3’de verildi.

Tartışma

Acil servise parasetamol intoksikasyonu nedeniyle başvuran hastaların demografik verileri, tedavileri ve komplikasyonlarını değerlendirdiğimiz bu çalışmamızda iki sonuç elde ettik.

Birinci sonucumuz, hastaların çoğunun verilerinde toksik doz parasetamol dozu aldığı görülse de hastaların aldıkları miktar ile kan parasetamol düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon mevcuttu.

İkinci sonucumuz, hastaların karaciğer fonksiyon testlerinde başlangıç değerlerine göre artış platelet sayılarında azalma görüldü. Bu durum, parasetamolün karaciğerde subklinik, hücresel düzeyde etkilenmeye neden olduğunu gösterebileceğini düşünüyoruz.

Ateş düşürücü ve ağrı kesici etkileri olan parasetamol, tek başına veya nezle-grip ilaçlarıyla birlikte olacak şekilde sık kullanılmakta ve buna paralel olarak doz aşımı veya özkıyım amaçlı çok miktarda alınmasına bağlı yan etkilerine acil servislerde sık karşılaşılmaktadır⁵. Çalışmamızda hastalarımızın hepsi özkıyım amaçlı parasetamol almıştı. Özkıyım amacıyla ilaç alımına bağlı zehirlenmelerin büyük çoğunluğu 15-35 yaş arasındaki kadınlar oluşturmaktadır^{6,7}. Hastalarımızın yaşı ve cinsiyetleri literatür ile benzerdi. Hastaların yaklaşık yarısına mide lavajı yapılmadığı görüldü. Bu durum hastaların acil servise daha geç sürelerde başvurduğunu göstermektedir.

Parasetamol zehirlenmeleri düşük dozlarda zararsız iken, yüksek dozlarda ölümcül olabilmektedir¹. Parasetamol analjezik etkisi 10 mcg/ml, antipiretik etkisi 18 mcg/ml düzeyindeki kan konsantrasyonunda ortaya çıkar. Tek seferde 200mg/kg’ın üzeri veya 10 gr üzeri parasetamol alımı, tekrarlayan alımlar içinse 24 saatte 10 gr ya da 200 mg/kg üzeri toksik alım olarak kabul edilmektedir. Tek bir seferde belirgin toksisite genellikle 200 mg/kg ve üstü dozlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir². Hastalarımızın verileri incelendiğinde yarıdan fazlasının toksik doz parasetamol aldığı görüldü. Ancak hastaların parasetamol miktarları ile 4. saat parasetamol düzeyleri arasında zayıf bir ilişki mevcuttu, daha önce bildirilen çalışmalarda alınan parasetamol miktarı ile ölçülen serum konsantrasyonu arasında bir korelasyon bulunmadığı gösterilmiştir^{8,9}. Ayrıca bu durum hastalarımızın tamamının özkıyım amaçlı ilaç içen hastalardan oluşması ve içinde buldukları bu psikolojik açıdan sıkıntılı durumda verdikleri anamnezin güvenilirliğinin azalmasından da kaynaklanmış olabilir.

Tablo 2. Parasetamol miktarları ile kan parasetamol düzeyi ilişkisi

Parasetamol miktarı	r	p
Kan parasetamol düzeyi	0,475	0,04

Tablo 3. Hastaların bazı laboratuvar değerleri

Medyan IQR (25-75)	Başlangıç değerleri	Takip değerleri	p
Platelet	208 (182-246)	252 (228-285.2)	0.002
AST	16.5 (14-33)	22 (19-29)	0.002
ALT	14 (13-29)	17 (14-22)	0.019
INR	1.19 (1.17-1.31)	1.1 (1.03-1.18)	0.003

ALT: Alanin Amino Transferaz, AST: Aspartat Transaminaz, INR: Uluslararası Normalized Ratio IQR: Inter quartile range

Parasetamol aşırı doz alımıyla acil servise başvuran hastaların başvuru anındaki rutin laboratuvar tetkiklerinin toksisitenin ciddiyet hakkında bilgi vermediğini görülmüştür. Bu konuda literatür incelendiğinde çalışmamıza benzer şekilde başvuru anındaki laboratuvar tetkikleri ile akut parasetamol intoksikasyon ciddiyeti arasında ilişki gösterilememiştir^{9, 10}. Trombositlerin parasetamol zehirlenmelerinde von Willebrand faktörü aracılığıyla karaciğer harabiyetini artırdığı bilinmektedir¹¹. Parasetamol intoksikasyonlarında karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulmanın yanında platelet fonksiyonlarının inhibisyonu üzerinden koagülasyon bozukluğu görülebilmektedir¹². Shorr ve ark.’nın parasetamolün platelet agregasyonunu engelleyici etkisini laboratuvar ortamında göstermesinin ardından Niemi çalışmasında bu etkiyi sağlıklı gönüllülerde ortaya koymuştur^{13,14}. Bizim sonuçlarımıza baktığımızda hastaların başvuru anında alınan sonuçlara göre takipte alınan platelet sayılarında azalma tespit ettik. Ancak hastalarımızda herhangi bir kanama komplikasyonu gelişmedi. Bu durum hastalarımızın zehirlenme ciddiyetinin hafif olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Benzer durum karaciğer sentez fonksiyon göstergelerinden birisi olan INR için geçerlidir. Literatürde, hepatik hasarı göstermesi bakımından INR daha sensitif olduğunu vurgulayan yayınlar mevcuttur fakat bu oranın da hepatotoksosite riskini erken tahmin etmeden ziyade, karaciğer sentez fonksiyonunun düzelmesini gösterme bakımından daha kullanışlı olduğu vurgulanmıştır¹⁵. Whyte ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer hasarı olmaksızın INR yüksekliği olduğunu bildirmişlerdir¹⁶. Bizim hastalarımızda da benzer şekilde takip INR değerlerinde artış tespit ettik.

Parasetamol zehirlenmelerinde karaciğer fonksiyon testleri genellikle alımdan 24 saat sonra artmaya başlar¹⁷. Son dönemde yayınlanan çalışmada, acil servis başvurusunda bakılan AST’nin 50 IU/L’nin üzerinde olmasının hepatik hasarı göstermede; sensitivitesi %79.5, spesifitesi %82.6 bulunmuştur. Ancak bu çalışmada başvuru anında bakılan

AST'nin mortalite tahmini veya karaciğer transplantasyonunu belirlemede kullanışlı olmadığı vurgulanmıştır¹⁸. Karaciğer hasarının ciddiyetini göstermede geleneksel bir marker olan ALT ise genelde AST'ye göreceli olarak daha yavaş yükselmektedir¹⁷. Çalışmamızda hem AST ve ALT düzeylerinde başvuru anına göre takip değerlerinde artış saptadık ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Parasetamol toksik doz aşımı olan hastalarda NAS tedavisinin mümkün olan en kısa sürede başlanması önemlidir. İntravenöz NAS 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 gibi yan etkileri de mevcuttur¹⁹. Çalışmamızda sadece 18 hastaya intravenöz NAS uygulanmış olup herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamız öncelikli olarak retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların dosya kayıtları üzerinden verilere ulaşılmıştır. Çalışmamızda hastaların ilaç alımını takiben hastaneye başvurusu arasında geçen zamanın değerlendirilememiş olması diğer bir kısıtlılıktır. Hastalarımızın çoğunun zehirlenme bulguları hafiftir.

Sonuç

Çalışma bulgularımıza göre hastalarımızın aldıkları parasetamol miktarı ile kan düzeyleri korele değildir. Hastalarımızın yarıdan fazlası toksik doz parasetamol almış olsa da büyük bir kısmında zehirlenme hafif şiddette olup sonuçlarımız ağır zehirlenme olgularına genellenemez. Parasetamol zehirlenmelerinde hastaların karaciğer fonksiyon testlerinde başlangıç değerlerine göre artış olabilmektedir. Bu durum, parasetamolün karaciğerde hücresele düzeyde etkilenmeye neden olduğunu gösterebilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Oliver LH, Lewis SN. Acetaminophen. In Judith E.Tintinalli,MD,MS, Editor. Emergency Medicine.7th ed. New York: McGraw-Hill;2010.p.1246-52.
2. Hendrickson RG, Bizovi KE. Acetaminophene. In Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, et al Editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.333-43.
3. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975; 55: 871-6.

4. Prior MJ, Cooper K, Cummins P, Bowen D: Acetaminophen availability increases in Canada with no increase in the incidence of reports of inpatient hospitalizations with acetaminophen overdose and acute liver toxicity. Am J Ther 2004; 11:443-452.
5. Akinci E, Sert ET, Koylu R. İntoksikasyonlarda serum laktat düzeyleri ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde laktat klirenslerinin kullanılması Turkish Medical Journal 2012;6(2)
6. Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst Rev 2006; 19: CD003328.
7. Koylu R, Dundar ZD, Koylu O, Akinci E, Akilli NB, Gonen MO, et al. The experiences in a toxicology unit: a review of 623 cases. J Clin Med Res. 2014;6:59-65.
8. Read RB, Tredger JM, Williams R. Analysis of factors responsible for continuing mortality after paracetamol overdose. Hum Toxicol 1986; 5:201.
9. Ambre J, Alexander M. Liver toxicity after acetaminophen ingestion. Inadequacy of the dose estimate as an index of risk. JAMA 1977; 238:500.
10. Karaman K, Avcil M, Kantekin B, Özlüer YE, Yaşar HE, Avcil S, et al. Evaluation of Patients with Paracetamol Intoxication Who Admitted to Emergency Service Meandros Medical Journal 2016;17:11-6.
11. Lam FW, Rumbaut RE. Platelets mediate acetaminophen hepatotoxicity. Blood. 2015; 126:1738-9.
12. Munsterhjelm E, Munsterhjelm NM, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Dose-dependent inhibition of platelet function by acetaminophen in healthy volunteers. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2005;103:712-7.
13. Shorr RI, Kao KJ, Pizzo SV, Rauckman EJ, Rosen GM. In vitro effects of acetaminophen and its analogues on human platelet aggregation and thromboxane B2 synthesis. Thromb Res 1985; 38: 33-43.
14. Niemi TT, Backman JT, Syrjala MT, Viinikka LU, Rosenberg PH. Platelet dysfunction after intravenous ketorolac or propacetamol. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 69-74.
15. Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. BMJ2011; 342: d2218.
16. Whyte IM, Buckley NA, Reith DM, Goodhew I, Seldon M, Dawson AH. Acetaminophen causes an increased international normalised ratio by reducing functional factor VII. Ther Drug Monit 2000; 22: 742-8.
17. Green TJ, Sivilotti ML, Langmann C, Yarema M, Juurlink D, Burns MJ, et al. When do the aminotransferases rise after acute acetaminophen overdose? Clin Toxicol (Phila) 2010;48(8):787-92.
18. Levine M, O'Connor AD, Padilla-Jones A, Gerkin R. Comparison of prothrombin time and aspartate aminotransferase in predicting hepatotoxicity after acetaminophen overdose: a response. J Med Toxicol 2016;12(2): 218.
19. Martello JL, Pummer TL, Krenzlok EP. 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