

# 2012-2019 Yılları Arasında Acil Servise Parasetamol İntoksikasyonu ile Başvuran Hastaların Retrospektif Analizi

Ömer Faruk Gemiş<sup>1</sup>, Abdullah Osman Koçak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servis, Erzurum, Türkiye

<sup>2</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD, Erzurum, Türkiye

## Abstract

**Objective:** This study was planned to analyze some variables such as demographic, clinical, treatment, side effects, laboratory data of patients taking paracetamol for self-harm in a tertiary emergency department.

**Materials and Methods:** This is a retrospective study. Patients over 18 years of age who received paracetamol active substance for suicidal purposes in the emergency department of Atatürk University Research Hospital between 14.01.2012 and 04.05.2019 were included in the study. Patients with chronic disease, pregnant women, patients with poor general condition and missing data were excluded from the study.

**Results:** 129 patients were included in the study. 89 (69%) of the patients were female. The mean age of the patients was  $25.8 \pm 8.6$  years. The ages of the patients ranged from 18 to 69 years. Forty-three patients had received paracetamol in toxic doses. There was a correlation between the amount of paracetamol and blood paracetamol levels. There was no significant relationship between the amount of paracetamol and other blood parameters.

**Conclusion:** In our study, there was a correlation between the amount of paracetamol taken and blood paracetamol level. However, there was no statistically significant difference in liver function tests and International Normalized Ratio (INR) values. Further prospective studies are needed.

**Key words:** Acetaminophen, INR, Intoxication, Liver function tests, Paracetamol

## Özet

**Giriş:** Bu çalışma üçüncü basamak bir acil servis kliniğine kendine zarar verme amacıyla parasetamol alan hastaların demografik, klinik, tedavi, yan etkiler, laboratuvar verileri gibi bir takım değişkenlerin analizini yapmak amacıyla planlanmıştır.

**Materyal-Metod:** Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza 14.01.2012 ile 04.05.2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi acil servis polikliniğine suisid amacıyla parasetamol etken maddeli ilaç alan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Veriler hasta dosyaları taranarak elde edildi. Kronik hastalığı olanlar, gebeler, genel durumu kötü olanlar, eksik verisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza 129 hasta dahil edildi. Hastaların 89'u (%69) kadın cinsiyetteydi. Hastaların yaş ortalaması  $25,8 \pm 8,6$ 'ydı. Hastaların yaşları 18-69 arasında değişmekteydi. 43 hasta toksik dozda parasetamol almıştı. Hastaların aldıkları parasetamol miktarı ile kan parasetamol düzeyi arasında korelasyon vardı. Alınan parasetamol miktarı ile diğer kan parametreleri arasında anlamlı ilişki yoktu.

**Tartışma:** Çalışmamızda alınan parasetamol miktarı ile kan parasetamol düzeyi arasında korelasyon tespit edilmiştir. Ancak karaciğer fonksiyon testlerinde ve Uluslararası Düzeltme Oranı (INR) değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Bu konuda daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Asetaminofen, INR, İntoksikasyon, Karaciğer fonksiyon testleri, Parasetamol, Zehirlenme

## Giriş

Asetaminofen 1955 'den beri ABD'de en sık kullanılan ağrı kesici-ateş düşürücüdür. Dünya genelinde yüzlerce ilaç içerisinde kombine olarak bulunur<sup>1</sup>. Asetaminofen (parasetamol) doz aşımı kazara veya kasıtlı olarak aşırı dozda ilaç alımı sonucu ortaya çıkar ve acil servis başvuruları arasında önemli bir yer tutar. Parasetamol, dünya çapında özellikle gençler arasında öz kıyım için en sık kullanılan ilaçtır. Bu durumun muhtemel sebebi ilaca ulaşmanın nispeten kolay

olmasıdır. İngiltere'de her yıl yaklaşık 98.000 hasta parasetamol zehirlenmesiyle acil servislere başvurmakta ve yaklaşık 49.000 hasta hastaneye yatarak tedavi edilmektedir. Yalnızca parasetamol zehirlenmesine bağlı İngiltere'de her yıl tahminen 150 - 200 ölüm ve 15 - 20 karaciğer nakli gerçekleşmektedir<sup>2,3,4</sup>.

Parasetamolün 75 mg / kg'dan daha az alımlarının hepatotoksititeye yol açma ihtimali düşüktür. Bununla birlikte, terapötik dozlarda hepatotoksitite vakaları bildirilmiştir. Parasetamol doz aşımından kaynaklanan ölüm oranı yaklaşık

**Corresponding Author:** Ömer Faruk Gemiş e-mail: ofgemis@gmail.com

**Received:** 05.11.2019 • **Accepted:** 20.11.2019

**Cite this article as:** Gemis OF, Kocak AO. 2012-2019 yılları arasında acil servise parasetamol intoksikasyonu ile başvuran hastaların retrospektif analizi. Eurasian J Tox. 2019;1(3): 103-108

% 0,4'tür, ancak tedavi olmayan birçok hastada kan parasetamol düzeyine bağlı olarak ciddi karaciğer hasarı meydana gelir<sup>3</sup>.

Parasetamol'un terapötik serum konsantrasyonları 10-20 mcg/mL (65-130 mikromol / L) arasındadır<sup>5</sup>. Tek seferde 7,5-10 gram asetaminofen alınması ise toksik doz olarak tanımlanır<sup>6</sup>. Toksikitenin 200 mg/kg'dan daha yüksek tek dozda veya 24 saatlik bir süre zarfında 10 gramdan daha yüksek alımlarda ortaya çıkması olasıdır. 350 mg/kg'ı aşan dozlarda uygun tedavi edilmedikçe neredeyse tüm hastalarda ciddi karaciğer toksisitesi gelişir<sup>7</sup>. Tek seferde çocukta 150 mg / kg'dan daha az veya yetişkinde 7,5 - 10 gramdan az alımlarda toksisite gelişmesi beklenmez<sup>8</sup>. Eliminasyon yarı ömürleri, tüm asetaminofen preparatları için iki ila dört saat arasındadır, ancak eliminasyon fazı, uzun tablet erimesi ve emilimine bağlı olarak uzatılmış salınımlı preparatlar için başlangıçta uzayabilir<sup>9,10</sup>.

Parasetamol zehirlenmesinin ilk tanımlandığı yıllara göre günümüzde karaciğer yetmezliği ve ölüm vakaları daha az görülmektedir. Nispeten düşük ölüm sayısının temel nedeni, 1970'lerden bu yana intravenöz veya oral olarak uygulanan oldukça etkili bir antidot olan N asetil-sisteinin (NAC) kullanılmasıdır.

Asetilsistein oral veya % 5 dekstroz içinde intravenöz olarak verilebilir. Antidot tedavisine temelde alınan doza ve nomograma göre başlanır. N asetil-sisteinin tedavisinde, yan etki olarak özellikle bulantı-kusma ve anafilaktoid reaksiyonlar sık görülmektedir<sup>11</sup>.

Bu çalışma ile kliniğimize öz kıyım amacıyla parasetamol içeren preparatları alan hastaların demografik özellikleri ve tedavi rejimleri araştırılarak, literatüre katkı sağlanmak istenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

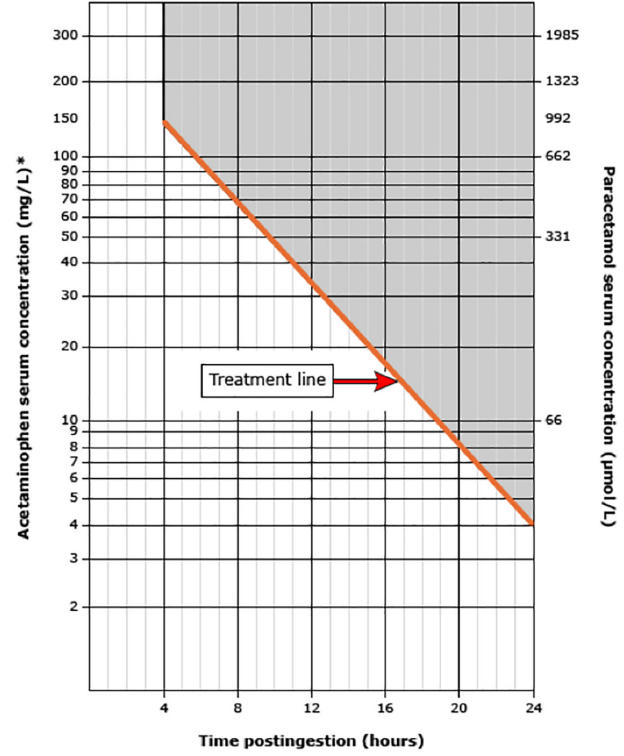
Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışmamıza 14.01.2012 ile 04.05.2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi acil servis polikliniğine öz kıyım amacıyla parasetamol etken maddeli ilaç alan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Veriler hasta dosyaları taranarak elde edildi. Kronik hastalığı olanlar, gebeler, genel durumu kötü olanlar, eksik verisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, vital bulguları, aldıkları etken maddeler ve ne kadar aldıkları, parasetamole ek ilaç alıp almadıkları, aldıkları parasetamol miktarı, acil serviste NAC tedavisi yapıp yapılmadığı, mide lavajı ve aktif kömür uygulanıp uygulanmadığı, dış merkezden sevk durumu, dış merkezde mide lavajı ve aktif kömür uygulanıp uygulanmadığı, başvuru esnasında kan parasetamol düzeyi, başvuru anından itibaren 48 saat boyunca aralıklarla yapılan laboratuvar tetkik sonuçları kaydedildi.

Tek seferde 200 mg/kg'ın veya 10 gramdan fazla alım, 24 saat içinde 10 gram ya da 200 mg/kg'dan fazla, ardışık 2

gün boyunca günde 6 gram veya 150 mg/kg'dan fazla alımlar toksik doz olarak kabul edildi.

Kliniğimizde hastalara NAC tedavisi hastanın toksik dozda parasetamol alıp almadığı ve Rumack Matthew nomogramına (Şekil 1) göre tedavi gereksinimi olup olmadığı göz önüne alınarak başlanmaktadır.



Şekil 1. Rumack-Matthew Parasetamol Nomogramı<sup>5</sup>

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM spss 20 programı kullanılarak yapıldı. Kesikli ve sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için median (minimum-maksimum), kantitatif veriler görülme sayısı ve yüzde (%) olarak verildi. Non-parametrik bağımsız değişkenler kıyaslanırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler arasında korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. p<0,05 istatistiksel anlamlılık eşik değeri olarak alındı.

## Bulgular

Çalışmamızda yedi yıl boyunca acil servis polikliniğine ilaç intoksikasyonu nedeniyle başvuran 1871 hastanın dosyası incelendi. Bu hastalarında 162'sinin parasetamol aldığı

tespit edildi. 19 hasta eksik veri nedeniyle, 9 hasta gebelik nedeniyle, 5 hasta kronik hastalıkları nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya nihai olarak 129 hasta dahil edildi.

Hastaların 40'ı (%31) erkek, 89'u (%69) kadındı. Hastaların yaş ortalaması  $25,84 \pm 8,6$ 'ydı. Hastaların yaşları 18-69 arası değişmekteydi. 43 hasta toksik dozda parasetamol almıştı. 21 hastada dördüncü saat parasetamol düzeyi tedavi verilmesi gereken düzeyin üzerindeydi. Hastaların 76'sına (%58) NAC tedavisi uygulanmıştı. Toksik dozda alımı olan veya dördüncü saat parasetamol düzeyi 150 mikrogram/ml üzerinde olan tüm hastalar intravenöz (iv) NAC tedavisi almıştı. N-Asetil-Sistein tedavisi alan hiçbir hastada alerjik veya anafaktoid reaksiyon kaydedilmemişti. Hastaların 116'sına (%89) mide lavajı uygulanmıştı. Mide lavajı uygulanan hastaların %66'sına merkezimizde geri kalanına ilk başvuru merkezde lavaj işlemi yapılmıştı. Hastaların 81 tanesine (%62) merkezimizde aktif kömür uygulanmıştı (Tablo 1).

Hastaların aldıkları parasetamol miktarı ile kan parasetamol düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon vardı. Parasetamol düzeyi ve alınan parasetamol miktarı ile diğer kan parametreleri arasında ise başvuru anında ve takip eden 48 saat içerisinde korelasyon yoktu.

Kadınlar ve erkekler arasında alınan parasetamol miktarı ve kan parasetamol düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. (p:0,880, p:0,104). Ayrıca veriler incelendiğinde karaciğer fonksiyon testleri ve International Normalized Ratio (INR) değerleri ile NAC tedavisi verilmesi arasında bir ilişki yoktu (p:0,710, p:0,740, p:0,214).

Ayrıca NAC tedavisi uygulanan hastaların hiçbirinde anafilaksi gelişmezken birkaç hastada geçici mide bulantısı veya baş ağrısı görüldü. Ancak NAC tedavisine devam edildi.

## Tartışma

Asetaminofen'in yaygın tıbbi kullanımına 1947'de başlandı. İlk zamanlarda ABD'de, asetaminofen sadece reçete ile

satılmaktaydı. 1960 yılında, preparat tezgah üstü (OTC) durumuna geçti. OTC preparatlarında asetaminofen mevcudiyeti hem pediatrik çağ hem de erişkinler için asetaminofeni tüm dünyada en sık kullanılan ağrı kesici-ateş düşürücü konumuna getirdi.

Parasetamol (ABD ve Kanada dışında) olarak da bilinen ve kimyasal adı *N*-asetil-p-aminofenol (APAP) Asetaminofen, tek bir ajan olarak veya kombinasyon halinde yüzlerce ilacın içinde mevcuttur.

Parasetamol toksisitesi nispeten sık görülür. Parasetamol, uygun terapötik dozlarda uygulandığında güvenli bir ajan olsa da, yanlış kullanım ve aşırı dozda hepatotoksisite ortaya çıkabilir.

Parasetamol toksisitesi çocuklarda yaygın olmakla birlikte, ciddi ve ölümcül vakaların çoğunu yetişkinler oluşturur. Parasetamol toksisitesi, Birleşik Krallık'ta karaciğer transplantasyonu gerektiren hepatik yetmezliğin en yaygın nedenidir. ABD'de, parasetamol toksisitesi, transplantasyon gerektiren en sık ikinci karaciğer yetmezliği nedenidir<sup>12</sup>. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı kendine zarar verme amacıyla parasetamol almıştı. Yalnızca üç hastada ciddi karaciğer yetmezliği düşündürecek karaciğer enzim yüksekliği tespit edildi. Hastaların hiçbirinde nakil ihtiyacı olmadı.

Yetişkinler için günlük terapötik maksimum parasetamol dozu 4 g'dır. Klasik kullanım 4-6 saatte bir 325-650 mg veya 6 saatte bir 1 g şeklindedir. 12 yaşından küçük ve/veya 50 kg'dan hafif çocuklar için, maksimum günlük doz 75 mg/kg'dır<sup>13</sup>. Bizim çalışmamızda hastaların çoğu terapötik doz aralığında, hastaların %33'ü de toksik dozda parasetamol almıştı.

Parasetamol zehirlenmelerinde çoğu hasta başlangıçta asemptomatiktir. Ancak olası bir karaciğer yetmezliğinin bulguları 24-48 saat içinde görülebilir<sup>13,14</sup>. Isbister ve arkadaşlarının 654 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların yaş ortancasının 29 (18-98), 453 hastanın kadın cinsiyette olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada NAC alan hastaların %33'ünde

**Tablo 1.** Temel İstatistik Verileri.

	Görülme Sayısı veya Ortalama	Görülme Yüzdesi veya Minimum-Maksimum Değer
Kadın	89	%69
Yaş ortalaması	$25,8 \pm 8,6$	(Min:18-Max:69)
Toksik dozda ilaç alanlar	43	%33
N-Asetil-Sistein uygulaması	76	%58
Mide lavajı uygulaması	116	% 89
Aktif kömür uygulaması	81	%62
4. saat parasetamol pozitif hasta	21	%16
Alınan parasetamol (gram)	$7,53 \pm 5,96$	(Min: 0,3 – max: 40)
Sistolik Tansiyon Arteriyal (mmHg)	$123,3 \pm 13,76$	(Min:73-Max:163)
Diastolik Tansiyon Arteriyal (mmHg)	$73,6 \pm 10,36$	(Min:43-Max:100)
Nabız (/dk)	$82,8 \pm 15,72$ /dk	(Min:43-Max:129)

çeşitli yan etkiler 3 tanesinde ise ciddi anafilaksi görüldüğü bildirilmiştir<sup>15</sup>. Başka bir çalışmada vakaların %71'inin kadın cinsiyette olduğu görülmüştür<sup>16</sup>. Bizim çalışmamızda NAC'a bağlı anafilaksi görülmedi. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması  $25,8 \pm 8,6$  olarak bulundu. Ayrıca çalışmamızda tespit ettiğimiz cinsiyet verileri de literatür ile uyumludur.

Gunnell ve arkadaşları, parasetamol zehirlenmesinden kaynaklanan ölüm oranlarının Birleşik Krallık'ta Fransa'ya kıyasla dört kat daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun nedeninin Fransa'da mevzuatın parasetamol paketlerini 8 gram ile sınırlı tutması olduğunu bildirmişlerdir<sup>17</sup>. Ülkemizde tek pakette 10-13 g parasetamol bulunabilmektedir. Bizim çalışmamızda ise ölümle sonuçlanan vaka görülmedi.

Read ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aldığı iddia edilen parasetamol miktarını, 4 ila 60 gram arasında olduğunu, hastaların çoğunun 25-50 gram arasında ilaç aldığını bildirmişlerdir. Anamnezde belirtilen parasetamol dozu ile serum parasetamol konsantrasyonları arasında korelasyon bulunamamıştır<sup>18</sup>. Bizim çalışmamızda ifade edilen parasetamol düzeyi ile kan parasetamol konsantrasyonları arasında korelasyon tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda alınan parasetamol miktarları 3-40 gram arasında değişmekteydi.

Bir başka çalışmada, 95668 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 2007-2017 yılları arasında yıllara göre hem vaka sayısının hem de hepatotoksisite gelişen hasta sayısının arttığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde her yıl vaka sayısının artmış olduğu görüldü. Bu artış istatistiki olarak anlamlı değildi. Bu durumun çalışmanın retrospektif olması ve geçmiş yıllara ait verilerin eksikliğinden kaynaklanma ihtimali yüksektir. Bu bilgi de bizim çalışmamız ile uyumludur<sup>19</sup>.

Yapılan başka bir çalışmada INR değerinin karaciğer yetmezliğinden bağımsız olarak yüksek olabileceği belirtilmiştir<sup>20</sup>. Bizim çalışmamızda INR değerinde anlamlı bir yükseklik tespit edilmedi. Yapılan bir başka çalışmada altı karaciğer nakli vakası incelenmiş bunların üç tanesinin akut parasetamol zehirlenmesine bağlı geliştiği gösterilmiştir<sup>21</sup>. Bizim çalışmamızda ise hiçbir hasta karaciğer nakline ihtiyaç duymamıştır.

## Sonuç

Çalışmamızda alınan parasetamol miktarı ile kan parasetamol düzeyi arasında korelasyon tespit edilmiştir. Ancak karaciğer fonksiyon testlerinde ve INR değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Parasetamol zehirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu ulusal zehir kayıt merkezleri veya hastane verilerine dayanarak yapılan retrospektif çalışmalardır. Ancak bu yöntemde eksik verilerin varlığı çalışmaların çıktılarını önemli ölçüde değiştirebilmektedir. Bu nedenle parasetamol zehirlenmeleri konusunda yapılacak prospektif çalışmalar literatüre daha fazla katkı sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Archives of toxicology*, 2015; 89(2): 193-199.
2. Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, Bateman DN. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology*, 2013; 58(2): 777-787.
3. Park BK, Dear, JW, Antoine DJ. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ clinical evidence*, 2015.
4. Morgan O, Majeed A. Restricting paracetamol in the United Kingdom to reduce poisoning: a systematic review. *Journal of public health*, 2004; 27(1): 12-18.
5. [https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-diagnosis?search=acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and%20diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-diagnosis?search=acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
6. Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Archives of internal medicine*, 1981; 141(3): 380-385.
7. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology*, 1995; 109(6): 1907-1916.
8. Lewis RK, Paloucek FP. Assessment and treatment of acetaminophen. *Clinical pharmacy*, 1991; 10: 765-774.
9. Cetaruk E, Horowitz R, Hurlbut K, McDonald F, Dart R. Tylenol Extended Relief overdose: A new headache?. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1995; 33: 511.
10. Douglas DR, Sholal JB, Smilkstein MJ. A pharmacokinetic comparison of acetaminophen products (Tylenol Extended Relief vs regular Tylenol). *Academic Emergency Medicine*, 1996; 3(8): 740-744.
11. Whyte IM, Francis B, Dawson AH. Safety and efficacy of intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen overdose: analysis of the Hunter Area Toxicology Service (HATS) database. *Current medical research and opinion*, 2007; 23(10): 2359-2368.
12. Penna A, Buchanan N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *British journal of clinical pharmacology*, 1991; 32(2): 143-149.
13. [https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-drug-information?search=acetaminophen&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~148&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-drug-information?search=acetaminophen&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
14. <https://emedicine.medscape.com/article/820200-overview#a2>
15. Isbister GK, Downes MA, Mcnamara K, Berling I, Whyte IM, Page CB. A prospective observational study of a novel 2-phase infusion protocol for the administration of acetylcysteine

- in paracetamol poisoning. *Clinical Toxicology*, 2016; 54(2): 120-126.
- 16.** Castanares-Zapatero D, Dinant V, Ruggiano I, Willem H, Latte PF, Hantson P. Pattern of paracetamol poisoning: influence on outcome and complications. *Toxics*, 2018; 6(4): 58.
- 17.** Gunnell D, Hawton K, Murray V, Garnier R, Bismuth C, Fagg J, Simkin S. Use of paracetamol for suicide and non-fatal poisoning in the UK and France: are restrictions on availability justified?. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 1997; 51(2): 175-179.
- 18.** Read RB, Tredger JM, Williams R. Analysis of factors responsible for continuing mortality after paracetamol overdose. *Human toxicology*, 1986; 5(3): 201-206.
- 19.** Cairns R, Brown JA, Wylie CE, Dawson AH, Isbister GK, Buckley NA. Paracetamol poisoning-related hospital admissions and deaths in Australia, 2004–2017. *Medical journal of Australia*, 2019; 211(5): 218-223.
- 20.** Whyte IM, Buckley NA, Reith DM, Goodhew I, Seldon M, Dawson AH. Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII. *Therapeutic drug monitoring*, 2000; 22(6): 742-748.
- 21.** Mateos RS, Hogan NM, Dorcaratto D, Heneghan H, Udupa V, Maguire D, Hoti, E. Total hepatectomy and liver transplantation as a two-stage procedure for fulminant hepatic failure: A safe procedure in exceptional circumstances. *World journal of hepatology*, 2016; 8(4): 226.

