



N-acetyl cysteine: Is it an option for treatment of drug induced acute pancreatitis? retrospective, observational study

N-asetil Sistein: İlaça Bağlı Akut Pankreatitte de Kullanılabilecek Bir Tedavi Seçeneği mi? Retrospektif Gözlemsel Çalışma

Osman Bülent Zülfiyar¹, Halil Haldun Emiroğlu²

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve Onkoloji Enstitüsü Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
² Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Amaç: İlaçlar akut pankreatit etiyolojisinin nispeten seyrek görülen bir nedenidir. Çalışmamızda ilaç kullanımına bağlı akut pankreatit gelişen ve N-asetil sistein tedavisi sonrası iyileşen 6 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2007-2017 yılları arasında ilaca bağlı akut pankreatit tanısı alan ve N-asetil sistein tedavisi uygulanan 6 çocuk hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Altı hastanın akut pankreatit tanısı "Uluslararası Çocuk Pankreatit Çalışma Grubu" tarafından önerilen kriterlere göre konuldu. Hastalığın şiddet derecesi NASPGHAN kriterlerine göre belirlendi.

Bulgular: Akut pankreatit tedavisi sırasında N-asetil sistein uygulanan ilaca bağlı akut pankreatitli 6 hastanın tümü tamamen iyileşti.

Sonuç: N-asetil sistein tedavisi, ilaca bağlı akut pankreatit tedavisi için faydalı gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pankreatit, N-asetil sistein

ABSTRACT

Aim: Drugs are relatively rare cause of acute pancreatitis. We aimed a retrospective evaluation of 6 patients with drug induced acute pancreatitis, who were recovered after N-acetyl cysteine treatment.

Materials and Methods: . The information in the files of 6 patients with drug induced acute pancreatitis who were improved after N-acetyl cysteine treatment between 2007 and 2017 was retrospectively reviewed. The criteria recommended by the International Study Group of Pediatric Pancreatitis were used for the diagnosis of acute pancreatitis in 6 patients. The severity of the disease was determined according to NASPGHAN criteria.

Results: All of the 6 patients with drug induced acute pancreatitis who underwent N-acetyl cysteine during the treatment of acute pancreatitis were completely healed.

Conclusion: N-acetyl cysteine treatment seems to be beneficial for drug induced acute pancreatitis.

Keywords: Pancreatitis, N-acetyl cysteine

Corresponding Author: Doç Dr Halil Haldun Emiroğlu

Address: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı Konya/Türkiye.

E-mail: haldunemiroglu@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 02-12-2017

Kabul Tarihi/Accepted: 10-12-2017





GİRİŞ

N-asetil sistein (NAC) mukus atılımını kolaylaştırdığı için başta akciğer hastalıklarının tedavisinde olmak üzere mukolitik amaçlı kullanımı yaygın bir ilaçtır (1). Aşırı dozda alınmaya bağlı gelişen parasetamol (asetaminofen) zehirlenmelerinde ise antidot olarak tedavide önemli bir yer tutmaktadır (2,3). NAC tedavisinde uygulanması önerilen doz hastanın yaşına bağlı olarak 100 – 200 mg/kg/gün arasında değişebilmektedir (4). Ancak parasetamol dışı nedenlere bağlı gelişen akut karaciğer yetmezliklerinin tedavisi için de önerilmektedir (5-7). Bunların dışında, gastrointestinal kanaldaki bezoarların tedavisi için serum fizyolojik ile seyreltilen NAC solusyonunun nazogastrik tüp yolu ile verilerek kullanımı tarif edilmiştir (8). Kistik fibrozise bağlı mekonyum ileusu gelişen çocuklarda da laparotomi sırasında bağırsağa asetil sistein uygulaması ile cerrahi rezeksiyon gereksiniminin azaldığı gösterilmiştir (9).

Akut pankreatit, akut yangısal değişiklikler sonucu ortaya çıkan ve iyileştiğinde pankreas parenkimi veya fonksiyonları üzerinde geri dönüşümlü bir süreçtir. Çoğunlukla interstisyel tutulumlu ve iyi seyirli olmakla birlikte bazen de nekrotizan tiptedir ve daha ağır seyir gösterebilmektedir. Akut pankreatitin etiolojisinde çok çeşitli nedenlerin yanı sıra kullanılan birçok ilaç da neden olabilmektedir (10).

NAC tedavisinin akut pankreatitli hastalarda antioksidan etki sonucu pankreas asiner hücrelerindeki oksidatif hasarı azaltarak akut pankreatitin iyileşmesinde yararlı etki sağlayabileceği düşünülmektedir (11-13).

Bu retrospektif nitelikteki vaka serimize dayanan gözlemsel çalışmada, pankreatotoksisite sonucu geliştiği kabul edilen ve standart tedavi ile düzelme görülmemesi üzerine ebeveynlerinden alınan onam sonrası uygulanan NAC tedavisinin ardından iyileştikleri gözlenen ilaca bağlı akut

pankreatit tanılı 6 çocuk hastamızın klinik özellikleri değerlendirilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İlaca bağlı akut pankreatit tedavisi için uygulanan NAC tedavisi sonrası iyileşen 2007-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı tarafından izlenen 6 çocuk hastanın klinik özellikleri dosyalarındaki kayıtlı bilgileri incelenerek retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalarımızın tümünde akut pankreatit tanısı için “Uluslararası Çocuk Pankreatit Çalışma Grubu” tarafından önerilen tanı kriterleri (14) kullanıldı (Tablo 1).

Tablo 1: Akut pankreatit tanı kriterleri (14)

Aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin bulunması;	
1.	Akut pankreatit ile uyumlu karın ağrısı
2.	Serum amilaz ve/veya lipaz düzeylerinin normalin üst sınırına göre 3 katından daha yüksek bulunması
3.	Radyolojik incelemelerde (ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi) pankreatiti destekleyen bulguların saptanması

İlaca bağlı akut pankreatit tanısı için etiolojide rolü olabilen tüm diğer (infeksiyöz, obstrüktif, metabolik, otoimmün, travmatik, genetik) nedenler dışlandı.

Akut pankreatitli 6 hasta pankreatitin klinik şiddetine göre NASPGHAN tarafından önerilen kriterler (15) kullanılarak sınıflandırıldı (Tablo 2).

Hastaların yıl, cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, yaş ortanca değeri ve yaş aralığı belirlendi.



Tablo 2. Akut pankreatit sınıflaması (15)

Sınıf	Özellikler
Hafif	<ul style="list-style-type: none">• En sık görülen grup• Herhangi bir organ yetersizliğine, lokal veya sistemik komplikasyona yol açmama• Çoğunlukla 1 hafta içinde düzelme
Orta	48 saatten daha kısa süren geçici organ yetersizliği/işlev bozukluğu veya lokal/sistemik komplikasyonların gelişimi <ul style="list-style-type: none">• Lokal komplikasyonlar; peri/pankreatik sıvı toplanması veya nekroz gelişimi• Sistemik komplikasyonlar; önceden tanı konmuş eşlik eden hastalıkların (akciğer hastalığı veya böbrek hastalığı gibi) şiddetlenmesi
Ağır	48 saatten uzun süren organ işlev bozukluğu/tek veya birden fazla organda yetersizlik

BULGULAR

Hastalarımızın 3'ü (% 50) kız ve 3'ü (% 50) erkek olup yaş ortalaması 13.3±4.6 yıl (ortanca 13.5 yıl, dağılım 8-19 yıl) idi.

Uluslararası tanı kriterlerine (14) göre 3 kriterden en az 2'sinin bulunması akut pankreatit tanısı için yeterli iken 6 hastamızın hepsinde her 3 kriter de mevcuttu.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı 3 hastanın 3'ünde de polietilen glikol ile konjuge edilmiş L-asparaginaz (PEG-L-Asp) tedavisi sonrası akut pankreatit gelişmişti. Bu hastalardan 1'inde cerrahi tedavi uygulanarak distal pankreatektomi yapılması gerekmişti. Cerrahi tedavi uygulanan hasta da diğer hastalar gibi herhangi bir pankreatik yetersizlik bulgusu gelişmeksizin sekelsiz ve tam olarak iyileşmişti. Bu hastada sonraki yıllarda tip 2 diyabetes mellitus yerleşti. Diğer 3 hastadan 1'inde parasetamol zehirlenmesi, 1'inde epilepsi tedavisi için kullandığı valproik asit ve 1'inde ise ülseratif kolit tedavisinde kullanılan azathiopurine bağlı olarak akut pankreatit geliştiği düşünülmüştü.

PEG-L-Asp sonrası akut pankreatit gelişen ALL'li 1 hastanın ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı karın tomografisi (BT) bulgularına göre nekrotizan tip olduğu kanısına varılırken diğer 5 hasta ise; interstisyel tutulumlu akut pankreatit olarak

değerlendirilmişti. Hastaların hepsine total parenteral beslenme (TPN) verilmişti. Parasetamol zehirlenmesine bağlı interstisyel tip akut pankreatit gelişen hastanın tedavisinde TPN'ye ek olarak yalnızca NAC kullanılmıştı. İnterstisyel tip akut pankreatitli diğer 4 hasta önce TPN ve oktreatid tedavisi almış, klinik ve laboratuvar bulgularının iyileşmemesi sonrasında NAC eklenmişti. Nekrotizan tip akut pankreatitli hastanın klinik seyri çok hızlı ve şiddetli olduğundan başlangıçta NAC tedavisi almamıştı. Pankreasında psödokistler gelişen bu hastaya TPN, oktreatid ve karbapenem (imipenem/silastatin) tedavisi sonrası yanıt alınmadığından cerrahi tedavi uygulanmıştı. Cerrahi tedavi sonrası iyileşerek kemoterapisine kalındığı yerden devam edilen hastanın ALL tedavisi için gerekli olan PEG-L-Asp sonrası akut pankreatite karşı NAC uygulanmıştı. Akut pankreatitin şiddeti yönünden NASPGHAN tarafından önerilen sınıflamaya (15) göre hastalarımızın klinik özellikleri 1 hastada (nekrotizan tip) ağır derecede, diğer 5'inde ise (interstisyel tip) hafif derecede akut pankreatit ile uyumlu idi. İlaça bağlı akut pankreatit tedavisi sırasında uygulanan NAC sonrası 6 hastamızın hepsi de tam olarak iyileşmişti (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çocuk yaş grubunda biliyer (kolelitiyazis, koledok kisti, safra çamuru), anatomik (pankreas divisum, annuler pankreas, safra yolları ve pankreatik kanala ait birleşim anomalileri), genetik bazı mutasyonlar, sistemik hastalıklar (sepsis, şok, Kawasaki hastalığı, hemolitik üremik sendrom), travmalar (safra yolu yaralanması), metabolik (hiperlipidemi, hiperkalsemi, organik asidemiler, glikojen depo hastalığı), otoimmün nedenler ve ilaçlar akut pankreatit etiyojisinde rol alabilmektedir. Ancak ilaçlara bağlı akut pankreatitler seyrek görülmekte olup sıklığı % 0.1-2 arasında değişmektedir (16).



Tablo 3. İlaça bağlı akut pankreatit gelişen 6 hastanın klinik özellikleri ve tedavileri

Olgu no/ Yıl	Cinsiyet/Yaş (yıl)	Primer tanı	Olası etiyolojik neden	Radyolojik tanı	Tedavi	Sonuç
1/ 2007	Erkek/16	YR ALL	PEG-L-Asp	USG: pankreasta ödematöz görünüm, peripankreatik sıvı BT: psödokistler, nekrotizan pankreatit	İmipenem/silastatin Oktreotid Distal pankreatektomi NAC (diğer PEG-L-asp tedavisi sonrası)	Tam iyileşme (cerrahi sonrası sekelsiz)
2/ 2007	Kız/8	SR C-ALL	PEG-L-Asp	USG: pankreasta heterojen görünüm BT: nekrotizan pankreatit değil	Oktreotid NAC	Tam iyileşme
3/ 2010	Erkek/19	YR B-ALL	PEG-L-Asp	USG: pankreasta normal görünüm (nekrotizan pankreatit değil)	Oktreotid NAC	Tam iyileşme
4/ 2013	Kız/17	Parasetamol zehirlenmesi	Yüksek doz parasetamol (250 mg/kg)	USG: pankreasta heterojen görünüm (nekrotizan pankreatit değil)	NAC	Tam iyileşme
5/ 2017	Erkek/9	Epilepsi	Valproik asit	USG: pankreasta heterojen görünüm (nekrotizan pankreatit değil)	Oktreotid NAC	Tam iyileşme
6/ 2017	Kız/11	Ülseratif kolit	Azatiopurin	USG: pankreasta heterojen görünüm MR: nekrotizan pankreatit değil	Oktreotid NAC	Tam iyileşme

YR ALL, Yüksek riskli akut lenfoblastik lösemi; SR C-ALL, Standart riskli Common-ALL; YR B ALL, Yüksek riskli prekürsör B ALL; PEG-L-Asp, polietilen glikol ile konjuge edilmiş L-Asparaginaz; USG, karın ultrasonografisi; BT, bilgisayarlı karın tomografisi; MR, karın manyetik rezonans görüntülemesi; NAC, n-asetil sistein infüzyonu.

PEG-L-Asp, parasetamol, valproat ve azatiopurin, akut pankreatite neden olabilen ilaçlar arasında sayılmaktadır (10,16). İlaça bağlı akut pankreatit olarak değerlendirdiğimiz 6 hastamızdan 3'ünde PEG-L-Asp, 1'inde yüksek doz parasetamol, 1'inde valproat ve 1'inde ise azatiopurin kullanımı söz konusu idi.

Tedavide öncelikle tüm hastalarımızın akut pankreatit etiyolojisinde neden olabileceği düşünülen ilaç kesilerek iyileşinceye kadar kullanımına ara verilmiştir. Oral beslenme kesilerek 1 gün sonra yapılan kontrolde pankreatik enzim düzeylerinin yükselme eğiliminde olduğu görülerek total parenteral beslenme (TPN) başlanmıştır. Karın ağrısı yakınmalarının ve serum amilaz/lipaz düzeylerinin artmaya devam etmesi üzerine pankreatik sekresyonları azalttığı için akut pankreatitlerde kullanımı önerilen ve ilaca bağlı akut pankreatitlerde yararlı olduğunu destekleyen literatür bilgisine (17-20) dayanarak parasetamol zehirlenmesi dışındaki diğer 5 hastada intravenöz (IV) oktreotid infüzyon tedavisi (1 µg/kg/saat x 3 gün + 0.5 µg/kg/saat x 4 gün) eklenmiştir.

NAC'ın çok çeşitli endikasyonlar ile birçok hastalığın tedavisinde kullanımının yararlı olduğu bilinmektedir (1-9). Parasetamol ile ilişkili veya ilişkisiz nedenlere bağlı gelişen akut karaciğer hasarlarının tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır (2-7). Akut pankreatitli hastalarda antioksidan etki sonucu pankreas asiner hücrelerindeki oksidatif hasarı azaltarak akut pankreatitin iyileşmesinde NAC tedavisinin yararlı etki sağlayabileceği düşünülmektedir (11-13). Hastalarımıza oktreotid tedavisi başladıktan sonraki izleyen 7 gün boyunca karın ağrısı yakınması ve pankreatik enzimlerdeki yükseklik azalmayıp artmaya devam ettiği için NAC'ın akut pankreatit tedavisinde de kullanılabileceğini destekleyen literatür bilgisi (11, 12, 13, 21, 22) dikkate alınarak NAC IV infüzyon (100 mg/kg/gün) tedavisi de başlanmıştır. Parasetamol zehirlenmesine yönelik NAC başlanmış olan hastamızın tedavisine devam edilmiştir. NAC tedavisi başladığımız 5 hastamızın yakınmaları tedavi başladıktan sonra 1 hafta içinde azalmış ve amilaz/lipaz düzeyleri de gerileyerek düzelmiştir.

NASPGHAN sınıflamasına göre hafif şiddette akut pankreatit olan hastaların



çoğunluğunun 1 hafta içinde iyileştikleri bildirilmiştir (15). NAC tedavisi sonrası iyileştğini düşündüğümüz 5 hastamızın NASPGHAN sınıflamasına göre hafif şiddetli akut pankreatit olgusu olmaları dikkate alındığında bu iyileşmenin NAC tedavisinden bağımsız beklenen doğal bir sonuç olması olasıdır. Ayrıca ağır derecede şiddetli nekrotizan tipte akut pankreatitli hastanın cerrahi tedaviden önce hiç NAC almaması da NAC'ın ilaca bağılı ağır akut pankreatit tedavisinde yararlı olup olmayacağı yönünde fikir vermemektedir. Ancak akut pankreatit bulgularının 1 haftalık oktreotid tedavisine rağmen artarak devam etmesi üzerine başlanılan NAC tedavisi sonrası düzelmesi NAC'ın hastalarımızda yararlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, cerrahi tedavi uygulanan nekrotizan tip ağır akut pankreatitli ALL hastamız ile diğeri 2 ALL'li hastamızın iyileşmelerinin ardından ara verilen kemoterapilerini yeniden aldıkları dönemlerde ortaya çıkan karın ağrısı ile pankreas enzimlerinin normalin üst sınırına göre 3 katından daha yüksek saptanmasının hemen sonrasında NAC tedavisi de uygulanmış ve ilaca bağılı gelişen yeni akut pankreatit tablolarının ortalama 1-2 gün gibi çok kısa bir sürede iyileştii gözlenmiştir. Bu durum da ilaca bağılı akut pankreatitli olgularımızda NAC'ın antioksidan etki sonucu pankreas asiner hücrelerindeki oksidatif hasarı azaltarak yararlı etki sağlamış olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

İlaca bağılı akut pankreatitli 6 vakalık serimizin retrospektif gözlemsel sonuçlarına göre NAC, ilaca bağılı akut pankreatitte kullanılabilir bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Bu konuda geniş çaplı ve ileri düzey çalışmaların yapılması ilaca bağılı akut pankreatitli hastalarda NAC'ın kullanılabilir bir tedavi seçeneği olup olmayacağını değerlendirilmesinde yarar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Johnson K, McEvoy CE, Naqvi S, et al. High-dose oral N-acetylcysteine fails to improve respiratory health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:799-807.
2. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991;20(10):1058-63.
3. Bucarechi F, Fernandes CB, Branco MM, et al. Acute liver failure in a term neonate after repeated paracetamol administration. *Rev Paul Pediatr* 2014;32(1):144-8.
4. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, et al. Acetaminophen poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44(1):1-18.
5. Mumtaz K, Azam Z, Hamid S, et al. Role of N-acetylcysteine in adults with non-acetaminophen-induced acute liver failure in a center without the facility of liver transplantation. *Hepatol Int* 2009; 3(4): 563-70.
6. Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in "non-acetaminophen" acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39(5):594-9.
7. Saleem AF, Abbas Q, Haque AU. Use of N-acetylcysteine in children with fulminant hepatic failure caused by acute viral hepatitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015; 25(5):354-8.
8. Schlang HA. Acetylcysteine in the removal of a bezoar. *JAMA* 1970;214(7):1329.
9. Rescola FJ, Grosfeld JL, West KJ, Vane DW. Changing patterns of treatment and survival in neonates with meconium ileus. *Arch Surg* 1989;124(7):837-40.
10. Lowe ME. Pancreatitis. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, eds. 5th ed. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.1016-26.
11. Sevillano S, De la Mano AM, De Dios I, Ramudo L, Manso MA. Major pathological mechanisms of acute pancreatitis are prevented by N-acetylcysteine. *Digestion* 2003;68(1):34-40.
12. Sevillano S, De Dios I, De la Mano AM, Manso MA. N-acetylcysteine induces beneficial changes in the acinar cell cycle progression in the course of acute pancreatitis. *Cell Prolif* 2003;36(5):279-89.
13. Sateesh J, Bhardwaj P, Singh N, Saraya A. Effect of antioxidant therapy on hospital stay and complications in patients with early acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Trop Gastroenterol* 2009;30(4):201-6.
14. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of current clinical practices: report from Inspire (International Study Group Of Pediatric Pancreatitis: In Search For A Cure). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(3): 261-5.
15. Abu-El-Haija M, Kumar S, Szabo F, Werlin S, Conwell D, Banks P, et al. Classification of acute pancreatitis in the pediatric population: Clinical report



from the NASPGHAN pancreas committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(6): 984–990

16. Badalov N, Baradarian R, Kadirawel I, et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(6): 648-61.

17. Wu SF, Chen AC, Peng CT, Wu KH. Octreotide therapy in asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(6): 824-5.

18. Suzuki M, Takata O, Sakaguchi S, Fujimura J, Saito M, Shimizu T. Retherapy using L-asparaginase with octreotide in a patient recovering from L-asparaginase-induced pancreatitis. *Exp Hematol* 2008; 36(3): 253-4.

19. Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(4): 416-26

20. Wang R, Yang F, Wu H, et al. High-dose versus low-dose octreotide in the treatment of acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Peptides* 2013; 40: 57-64.

21. Mumcu S, Alhan E, Türkyılmaz S, Kural BV, Erçin C, Kalyoncu NI. Effects of N-acetylcysteine on acute necrotizing pancreatitis in rats. *Eur Surg Res* 2005; 37(3): 173-8.

22. Eşrefoğlu M, Gül M, Ates B, Batçioğlu K, Selimoğlu MA. Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats. *World J Gastroenterol* 2006;12(2): 259-64.