

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**PARASETAMOL AŞIRI ALIMI NEDENİ İLE ACİL SERVİSE
BAŞVURAN HASTALARDA SERUM PARASETAMOL DÜZEYİ
BELİRLENMESİNİN HASTA YÖNETİMİ VE MALİYET İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih ÇALIŞKAN

Samsun - 2016



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**PARASETAMOL AŞIRI ALIMI NEDENİ İLE ACİL SERVİSE
BAŞVURAN HASTALARDA SERUM PARASETAMOL DÜZEYİ
BELİRLENMESİNİN HASTA YÖNETİMİ VE MALİYET İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih ÇALIŞKAN

Danışman

Doç. Dr. Hızır Ufuk AKDEMİR

Samsun

MAYIS 2016

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını gördüğüm, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Hızır Ufuk Akdemir'e, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Yücel Yavuz'a ve beraber çalışma imkanı bulduğum, tüm hocalarıma, asistan ve hemşire arkadaşlarıma, klinik personeline teşekkürlerimi sunuyorum.

Beni yetiştirerek bugünlere getiren, yaşamımın her döneminde sevgi ve desteklerini hep arkamda hissettiğim annem Müyesser ÇALIŞKAN ve Ayşen EROĞLU'na, babam Adem ÇALIŞKAN ve Ali EROĞLU'na, kardeşim Sultan'a, sevgili eşim Burcu ÇALIŞKAN'a ve hayatımıza yeni bir anlam katan tüm şirinliği ile beni çalışmaktan alıkoyan biricik kızım Zeynep ve biricik oğlum Mehmet Emir ÇALIŞKAN'a sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Fatih Çalışkan

ÖZET

Amaç: Acil servise parasetamol aşırı alımı nedeni ile başvuran hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar sonuçlarının tespit edilerek incelendiği bu çalışmada, serum parasetamol düzeyi belirlenmesinin hasta yönetimi ve maliyet ile ilişkisinin araştırılması ve güncel literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereç: Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi yetişkin acil servisine 01.01.2006 - 31.12.2012 tarihleri arasında parasetamol aşırı alımı sonrası başvuran on sekiz yaş ve üzeri hastaların kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesi ile yapıldı. Çalışmaya 175 hasta dahil edildi. Hastalar parasetamol alım miktarı, serum parasetamol düzeyi, antidot tedavisi ve yatış durumuna göre 10 gruba ayrıldı.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 25.9 ± 7.7 yıl olup, 112 (%64)'si kadın idi. Hastaların 170 (%97.1)'inde özkıyım amaçlı alım tespit edildi. Hastaların 106 (%60.6)'sında çoklu ilaç alımı mevcuttu. İlaç alımından acil servis başvurusuna kadar geçen sürenin ortanca değeri 4 (0.5 - 12) saat idi. Çalışma grubumuzda yer alan 172 (%98.3) hastanın başvuru anında asemptomatik parasetamol zehirlenmesi Evre I olduğu tespit edildi. Alım miktarına göre 97 (%55.4) hastanın toksik, 68 (%39.8) hastanın ise nontoksik miktarda parasetamol aldığı tespit edildi. Tıbbi öyküsünde aldığı parasetamol miktarı öğrenilemeyen hasta sayısı 10 (%5.7) idi. Sekiz (%4.5) hastada başvuru anında ve / veya takibinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme tespit edildi. Çalışma grubumuzda yer alan 149 (%85.1) hastanın şifa ile taburcu edildiği, 26 (%14.9) hastanın ise tedavi red formu imzalayarak acil servisten ayrıldığı tespit edildi. Hasta başı maliyet ortanca değeri 240 (100- 578) ₺ idi. En yüksek maliyet ortanca değeri Grup 4'te ve 496 (495; 500) ₺ idi. En düşük maliyet ortanca değeri Grup 3'te ve 146 (100- 146) ₺ idi. Gruplar arası hasta başı maliyete göre değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$). Regresyon analizinde maliyete etki eden bağımsız değişkenlerin antidot verilmesi, yatış ve tedavi süresi olduğu belirlendi.

Sonuç: Akut karaciğer yetmezliğine yol açan etiyolojik faktörler arasında önemli bir yer tutan parasetamol aşırı alımlarında serum parasetamol düzeyi belirlenmesi hasta yönetimine önemli oranda katkı sağlamakta ve bazı hasta gruplarında maliyeti azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: parasetamol, hasta yönetimi, maliyet, acil servis

Fatih ÇALIŞKAN, Uzmanlık tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Mayıs 2016

ABSTRACT

Objective: This study analyzes the demographic characteristics, clinical findings and laboratory results of patients admitted to emergency service due to the excessive intake of paracetamol. The study aims to investigate the relationship between patient management, cost and the determination of serum levels of paracetamol, thereby contributing to the current literature.

Materials And Methods: This study was performed by retrospectively investigating the data of patients aged 18 years and above who were admitted to the adult emergency service of Ondokuz Mayıs University Medicine Faculty between January 1, 2006 and December 31, 2012 after the ingestion of a paracetamol-containing drug. 175 patients were included into this study. Patients were divided into 10 groups according to the amount of ingested paracetamol, serum level of paracetamol, presence of antidote treatment and hospitalization.

Results: The average patient age was 25.9 ± 7.7 years, and 112 (64%) of the patients were female. Of the 175 patients in the study, 170 (97.1%) were cases of suicidal poisoning. Multiple drug ingestion was present in 106 (60.6%) patients. The mean time between drug ingestion and arrival at the emergency room was 4 (0.5- 12) hours. In the study group, 172 (98.3%) patients were at asymptomatic paracetamol poisoning level I. According to the amounts of ingested paracetamol, 97 (55.4%) patients were identified as toxic and 68 (39.8%) patients as nontoxic, respectively. The ingested amount was not learned from medical history for 10 (5.7%) of the patients. In 8 (4.5%) patients, there was an increase in liver function test on admission and/or follow-up. In the study group, 149 (85.1%) patients were discharged with full recovery, and 26 (14.9%) patients left the emergency service by signing the treatment refusal form. The mean cost per patient was 240 (100-578) ₺. The highest cost per patient was in Group 4, at 496 (495- 500) ₺. The lowest cost per patient was in Group 3, at 146 (100- 146) ₺. Significant statistical difference ($p < 0.01$) was found between groups when evaluated according to the cost per patient. In the regression analysis, the independent variables affecting the cost per patient were antidote administration, hospitalization and length of treatment period.

Conclusion: In the presence of excessive intake of paracetamol, which holds an important place among etiological factors that lead to acute liver failure, the determination of the serum level of paracetamol contributed significantly to patient management and reduced the per-patient cost in specific patient groups.

Keywords: paracetamol, patient management, cost, emergency service

**Fatih ÇALIŞKAN, Thesis in residency
Ondokuz Mayıs University, May 2016**

KISALTMALAR

A.B.D:	Amerika Birleşik Devletleri
ALT:	Alanin aminotransferaz
APACHE:	Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi
APAP:	Asetaminofen / Parasetamol / N-asetil-p-aminofenol
Ark.:	Arkadaşlarının
AST:	Aspartat aminotransferaz
BE:	Baz açığı
BUN:	Kan üre azotu
COX:	Siklooksijenaz
CPK:	Kreatin fosfakinaz
CYP:	Sitokrom P450
EKG:	Elektrokardiyografi
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FKY:	Fulminan karaciğer yetmezliği
GKS:	Glaskow Koma Skoru
GSH:	Glutatyon
HCO₃:	Bikarbonat
HD:	Hemodiyaliz
HIV:	İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
INH:	İzoniyazid
INR:	International Normalized Ratio
IV:	İntravenöz
KCFT:	Karaciğer fonksiyon testleri
KCH:	King's College Hospital
MELD:	Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli
NAC:	N- asetil sistein
NAPQI:	N-asetil p-benzokinonimin
NSAİİ:	Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
pCO₂:	Kısmi oksijen basıncı
PG:	Prostaglandin
pO₂:	Kısmi oksijen basıncı

PT:	Protrombin zamanı
PTT:	Parsiyel tromboplastin zamanı
SPSS:	Statistical Package For The Social Sciences
TDP:	Taze donmuş plazma



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Parasetamol aşırı alımında evreleme	10
Tablo 2. Akut parasetamol aşırı alımının yönetimi.....	15
Tablo 3. Tekrarlayan yüksek doz veya zamanı bilinmeyen parasetamol alımlarının yönetimi	18
Tablo 4. Oral – İntravenöz n-asetilsistein uygulamalarının karşılaştırılması	26
Tablo 5. Parasetamol zehirlenmesinde n-asetilsistein (nac) uygulama protokolleri.....	26
Tablo 6. Hepatotoksisite gelişen hastalarda yoğun bakım yatışı veya karaciğer transplantasyonu için sevk kriterleri	28
Tablo 7. Parasetamol zehirlenmesi olan hastalarda ciddi hastalığın prediktörleri.....	30
Tablo 8. Parasetamol aşırı alımı olan hastaların gruplara göre dağılımı.....	36
Tablo 9. Hastaların karakteristik özellikleri	40
Tablo 10. Hastaların kan biyokimyası ve kan gazı değerleri	42
Tablo 11. Hasta grupları ve maliyetleri.....	46
Tablo 12. Maliyete etki eden bağımsız değişkenler.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Parasetamolün yapısı	4
Şekil 2. Terapötik dozlarda parasetamolün metabolizması	6
Şekil 3. Aşırı dozlarda parasetamol metabolizması ve hücre ölümü	8
Şekil 4. Serum parasetamol düzeyinin zamana bağlı değişimini gösteren eğrinin karaciğer hasarı ile ilişkisi (Rumack-Matthew Nomogramı)	13
Şekil 5. Parasetamol aşırı alımı sonrası hepatotoksisite gelişen ve sağkalan hastaların laboratuvar değerlerinin seyri	22
Şekil 6. Parasetamol aşırı alımı için yönetim kılavuzu	32

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Parasetamol	3
2.2. Parasetamolün Farmakolojisi ve Toksisitesi.....	4
2.3. Parasetamol Patofizyolojisi.....	6
2.5. Tanı	11
2.5.1. Akut Aşırı Doz Alımı Sonrası Risk Tayini	13
2.5.2.1. Alım Zamanı Bilinmediğinde Risk Tayini	15
2.5.2.2. Uzun Salınlı Parasetamol Alımı Sonrası Risk Değerlendirilmesi	15
2.5.2.3. Akut Alım Sonrasında Karaciğer Hasarının Semptom ve Bulguları Olan Hastalar	16
2.5.3. Kronik Yüksek Doz Parasetamol Maruziyeti Sonrası Risk Tayini	16
2.5.3.1. Kronik Yüksek Doz Parasetamol Maruziyetinde Öykü ve Fizik Muayenenin Rolü.....	17
2.5.3.2. Kronik Yüksek Doz Parasetamol Maruziyetinde Laboratuvar Değerlendirilmesinin Rolü.....	17
2.5.3.3. Kronik Yüksek Doz Parasetamol Maruziyeti Sonrası Alt Risk Gruplarının Tayini	18

2.5.4. Çocuklarda Parasetamol Maruziyeti Sonrası Risk Tayini.....	18
2.5.5. Gebelikte Parasetamol Maruziyeti Sonrası Risk Tayini.....	19
2.5.6. Etanol ve Risk Tayini	19
2.5.7. Sitokrom P450 İndükleyicileri ve Risk tayini	20
2.5.8. Toksisitenin Belirlenmesi: Tanısal Yaklaşımda Kritik Noktalar	20
2.5.8.1. Başlangıç Testleri	20
2.5.8.1.1. Parasetamol Aşırı Alımlarında Serum Parasetamol Ölçümü	22
2.5.8.2. Monitörizasyon ve Testler	23
2.6. Tedavi.....	23
2.6.1. Gastrointestinal Dekontaminasyon.....	23
2.6.2. Destek Tedavisi	24
2.6.2.1. Antidot Tedavisi (N-asetilsistein).....	24
2.6.2.1.1. NAC-Etki Mekanizması.....	24
2.6.2.1.2. N-asetilsisteinin kullanımı	24
2.6.2.1.3. Gebelikte N-asetilsitein Tedavisi	27
2.6.2.1.4. N-asetilsiteinin Yan Etkileri ve Güvenlik Konuları.....	27
2.6.2.2. Fulminan Karaciğer Yetmezliği.....	27
2.6.2.3. Karaciğer Transplantasyonu	28
2.6.2.4. Ekstrakorporeal Tedavi.....	30
2.7. Serum Parasetamol Düzeyi Ölçümü ile Maliyet Etkinlik İlişkisi	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Araştırma Verisi ve Düzenlenmesi (İstatistiksel Analiz).....	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	60
7. KAYNAKLAR	62

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Parasetamol (N-acetyl-p-aminophenol [APAP] veya asetaminofen) klinikte ilk kez 1955’de Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D)’nde kullanıma girmiş olup uygun dozlarda pek çok endikasyonda yaygın kullanılan etkili ağrı kesici ve ateş düşürücüdür. Yaygın kullanımı, ilaç içimi ile ilişkili zehirlenmelerin ve ölümlerin sık görülen nedenleri arasında parasetamol aşırı alımını üst sıralara taşımaktadır (Goldfrank, 1995).

Parasetamol zehirlenmesi tek sefer veya tekrarlayan yüksek doz alımlar sonucu oluşabilir. Erken başvurularda (<24 saat) hastalar sıklıkla asemptomatik olup bu ilaçların sıklıkla diğer analjezikler, sedatifler, dekonjestanlar, ekspektoran ve antihistaminiklerle kombine formülleri olduğundan, diğer ilaçların neden olduğu semptomlar erken dönemde ortaya çıkabilir. Parasetamol aşırı alımı sonucu ortaya çıkan karaciğer nekrozu 1966 yılından sonra tanınmaya başlanmıştır (Davidson ve ark., 1966).

Parasetamol aşırı alımı sonrası ölüm yaygın görülmekle birlikte erken zamanda tanı ve antidot tedavisi ile önlenabilmektedir. Diğer zehirlenme olgularında olduğu gibi bu hasta grubunda da risk tayini yapılarak düşük riskli hastaların belirlenmesi gereksiz tedavi ve yatışları ortadan kaldırmakta ve maliyeti azaltmaktadır. Parasetamol aşırı alımlarında serum parasetamol düzeyi bakılarak risk tayini için Rumack-Matthew nomogramı kullanılmaktadır (Hodgman ve ark., 2012).

Özkıyım düşüncesi olan veya alınan doz konusunda tanığı olmayan hastalarda doz öyküsü güvenilir değildir. Bu sebeple, serum parasetamol düzeyinin kantitatif ölçümü, özellikle, öz kıyım düşüncesiyle toksik miktarda ilaç aldığını veya almadığını beyan eden öykünün güvenilir olmadığı hastalarda, ayrıca anamnez alınamayan, bilinç değişikliği olan hastalarda risk tayinin belirlenmesi için oldukça önemlidir. Alım süresinin veya alınan ilacın içeriğinin bilinmediği zamanlarda serum parasetamol düzeyine bakılarak en azından parasetamol içerikli ilaç alınımıp alınmadığı konusunda bir fikir elde edilebilir. Böylece doz öyküsünde alım miktarı toksik düzeyde olan serum parasetamol düzeyi ölçüldüğünde nontoksik tespit edilen hastalarda serum parasetamol düzeyinin ölçümü hastanede kalış kısaltır ve maliyet etkinlik sağlar. Alım miktarının bilinmediği hasta gruplarında da benzer şekilde serum düzeyi nontoksik düzeyde tespit edilirse, bu hastalarda da gereksiz tedavi verilmesinin önüne geçilir ve hastane kalış süresini kısaltarak maliyet etkinlik sağlar. Ayrıca alım miktarına göre nontoksik aldığını beyan

eden ancak serum düzeyi toksik gelen hastalarda erken risk tayini sağlayarak karaciğer toksisitesinin erken tedavisi mümkün olabilir. Böylelikle erken tanı ve tedaviyle ilaç alımının indüklediği komplikasyonların önüne geçilerek hastaların hastane kalış süresi ve ileri tedavi gereksinimleri azaltılabilir (Sheen ve ark., 2002).

Parasetamol aşırı alımı olan hastanın yönetimi, hastanın stabilizasyon, dekontaminasyon ve ilaca özgü antidot olan N-asetilsistein (NAC) tedavisinin uygulanmasını içerir. Özel durumlarda, parasetamol diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabildiği için ekstrakorporeal yöntemler de kullanılabilir (Goldfrank, 1995; Wu ve ark., 1999).

Ülkemizde akut veya kronik parasetamol aşırı alımı nedeniyle acil servislere başvuran hastalar ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Karaman, 2015; Duran ve ark., 2011; Selçuk ve ark., 2015). Bu çalışmanın amacı akut parasetamol aşırı alımı nedeniyle başvuran hastaların yaş, cinsiyet, zehirlenme tipi gibi demografik özelliklerinin, klinik bulgularının ve laboratuvar sonuçlarının tespit edilmesi, elde edilen veriler ile serum parasetamol düzeyi ölçümünün hasta yönetimi ve maliyet ile ilişkisinin araştırılması ve güncel literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parasetamol

Parasetamol ülkemizde ve diğer pek çok ülkede reçetesiz satılabilen, ağrı kesici ve ateş düşürücü özelliğe sahip fenasetinin aktif metaboliti olan bir ilaçtır.

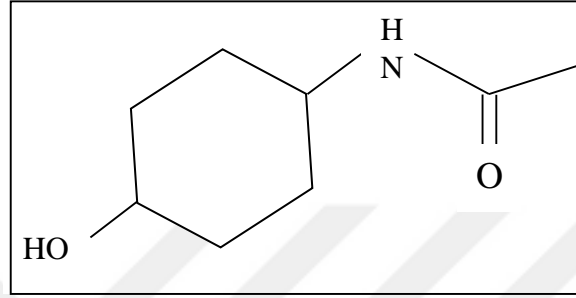
Amerika Birleşik Devletleri'nde 1955 yılında ilk kez klinik kullanıma girmiş olup güvenlik çekinceleri nedeniyle ancak 1970'li yıllarda yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Yaklaşık 28 milyar adet parasetamol içeren ilaç 2005 yılında kullanılarak çok yüksek kullanıma ulaşılmıştır (Hodgman ve ark., 2012).

Parasetamolün, tek başına veya birçok farklı ilaçla kombine şekilde hazırlanan tablet, kapsül, jel ve sıvı gibi çeşitli farmasötik çeşitleri bulunmaktadır. Zehirlenmeler sıklıkla ilacın masum olduğuna yanlış inanıştan veya zehirlenen kişinin aldığı ilaç içinde parasetamol olduğunu bilmemesinden kaynaklanmaktadır. Uygun şekilde kullanıldığında oldukça güvenli olmasına rağmen, zehirlenme merkezlerince en sık bildirilen ilaç zehirlenmelerinden biridir. Aşırı alımlarda, fulminan karaciğer yetmezliğine (FKY) ilerleyen karaciğer hasarına neden olmaktadır. Amerikan Zehir Kontrol Merkezi'nin 2009 yılı verileri, 401 ölümün parasetamol zehirlenmesiyle ilişkili olduğu göstermektedir (Chun ve ark., 2009). En son yayınlanan 2013 yılı raporuna göre A.B.D'de 110 kişinin asetaminofen / hidrokodon ve 106 kişinin ise izole asetaminofen içerikli ilaç alımı sonrası öldüğü bildirilmiştir (Mowry ve ark., 2013).

Parasetamol zehirlenmesi ya akut aşırı doz alımı ya da tekrarlayan aşırı doz alımı nedeniyle gerçekleşir. Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu, kasıtlı olmayan alımlarda etiyolojik neden olarak tekrarlayan aşırı doz alımını ve bu duruma da sıklıkla parasetamol-opiyat kombine ilaçların neden olduğunu tespit etmişlerdir (Hodgman ve ark., 2012). Bu sebeple A.B.D'de üreticilere parasetamol preparatlarında dozun 325 mg'ye düşürülmesi önerilmiştir. Ayrıca 2014 yılının ilk döneminde üreticiler çocuklar için 160 mg/5ml dozunda tek ürün pozolojisi hazırlama kararına varmışlardır. Son olarak A.B.D'de yeni kullanıma giren ve intravenöz (IV) yoldan kullanılan parasetamol olan "Ofirnev" in iyatrojenik toksisite yaptığı bildirilmiştir (Hodgman ve ark., 2012).

2.2. Parasetamolün Farmakolojisi ve Toksikitesi

Parasetamol, zayıf periferik antiinflamatuvar ve antiplatelet özelliği olan analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır. Analjezik etki, serum konsantrasyonu 10 µg/mL ve antipiretik etki 4 - 18 µg/mL seviyesinde başladığı bildirilmiştir (Goldfrank, 1995). Parasetamolün yapısı Şekil 1’de şematize edilmiştir.



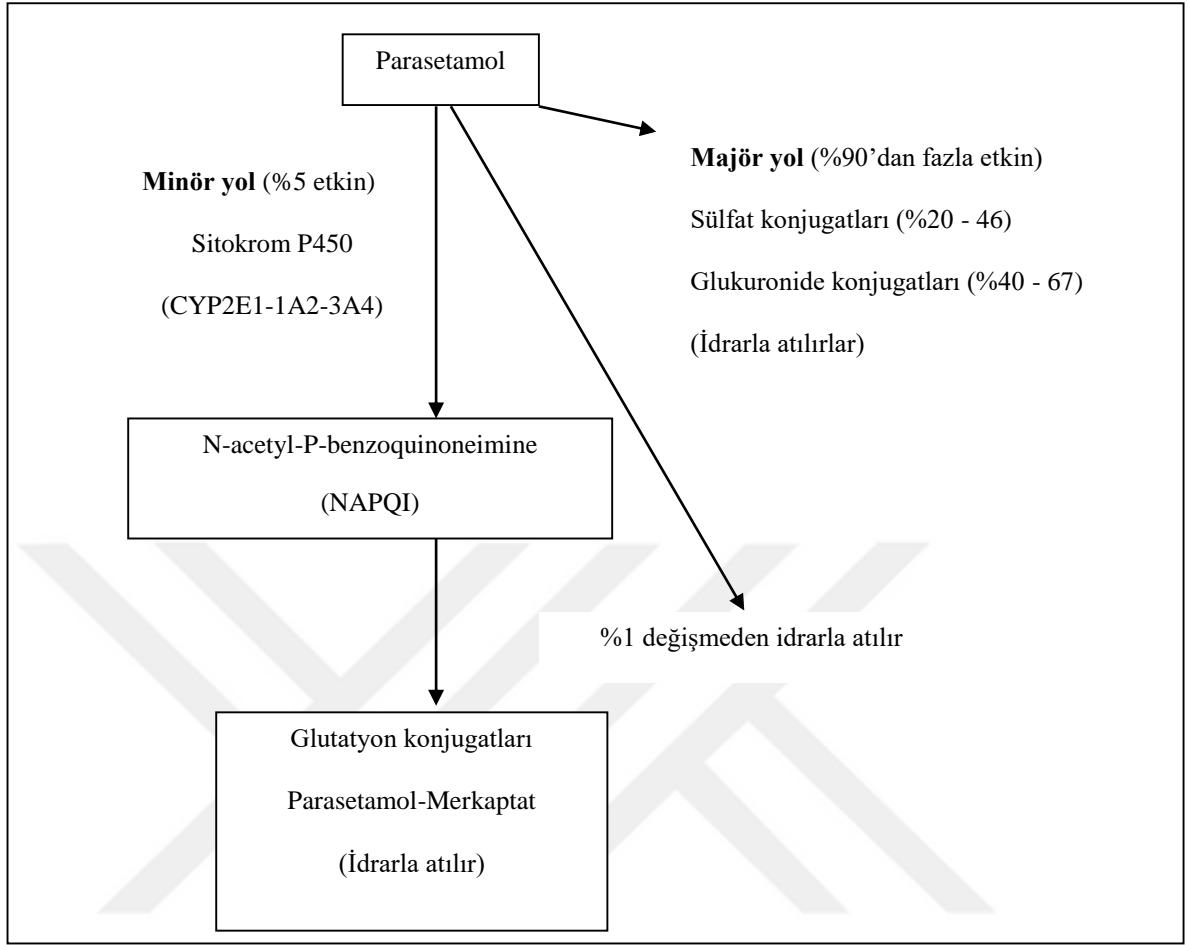
Şekil 1. Parasetamolün yapısı (Goldfrank, 1995)

Parasetamol, prostaglandin H₂ (PGH₂) üretimini baskılar, böylece PGH₂'nin peroksidazı üzerindeki hemi indirekt olarak azaltır ve siklooksijenaz (COX) aktivitesini indirekt olarak baskılar. Parasetamol beyin gibi peroksidaz ve araşidonik asidin (peroksid tonu) az olduğu yerlerde prostaglandin sentezini güçlü şekilde baskılar. Bu peroksidaz ve araşidonik asidin yüksek olduğu inflamatuvar hücreler (makrofajlar) ve trombositlerdeki prostaglandin sentezi parasetamolden az etkilenir. Bu durumda parasetamolün güçlü santral antipiretik ve analjezik etkisine karşın zayıf periferik antiinflamatuvar ve antipiretik etkisini açıklar. İşlevsel olarak, parasetamol, baskın olarak santral COX-2 inhibisyonu da yapar; bunun yanında az da olsa periferik COX-2 ve COX-1 inhibisyonu yapar (Goldfrank, 1995).

Antipiretik ve analjezik etki, santral indirek COX-2 ihibisyonu sonucu azalmış prostaglandin E₂ (PGE₂) sentezi sonucu gerçekleşir. İlave analjezik etki, parasetamolün serotonerjik ve opiyat inen yollara santral etkisi ve kannabinoid sisteminin aktivasyonuna bağlıdır. Parasetamol reseptörlerine oldukça az bağlandığı gösterilmiş olup parasetamol opiyat stimülasyonu henüz açıklanamamıştır. Santral veya periferik endojen kannabinoid aktivasyonu, parasetamolün bir metaboliti tarafından aktive edildiği düşünülmektedir ancak bu durumda halen tartışmalıdır (Goldfrank, 1995).

Terapötik dozda ağızdan alınmış orta salınımlı bir parasetamol, yaklaşık olarak 30 - 45 dakika içinde hızla emilir ve kandaki pik düzeye ulaşır. Uzun salınımlı parasetamol, 1 - 2 saatte pik zamanına ulaşır ve yaklaşık 4 saatte ise tamamen emilir. Pik süresi, beraber alınan besinler, opiyatlar, antikolinerjik ilaçlar nedeniyle uzayabilir. Oral biyoyararlanımı %60 - 98 olup dağılım hacmi 1 L/kg'dir. Rektal supozituarların pik zamanı, 2 - 4 saat; biyoyararlanımı %30 - 40'tır. İntravenöz formüllerde pik zamanı 15 dakikanın altındadır. Parasetamol plazma proteinlere yaklaşık %10 - 30 civarında bağlanır ve bu durum aşırı alımda da değişmez. Parasetamol, plasentayı, kan-beyin bariyerini geçer. Anne sütüne de az miktarda geçebilir (Goldfrank, 1995; Hodgman ve ark., 2012).

İlk geçiş metabolizması terapötik dozun %25'ini uzaklaştırır. Absorbe olduktan sonra parasetamolün yaklaşık %90'ı glukuronit (%40 - 67) ve sülfat (%20 - 46) ile birlikte atılacak inaktif metabolitleri oluşturmak üzere hepatik konjugasyona gider. Değişmemiş çok küçük bir bölümü (<%5) ve diğer küçük metabolitleri idrara ulaşır, ancak klinik olarak önemli olduğu düşünülmemektedir. Genellikle %5 ile 15 arasında kalan bölümü sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) (daha az oranda CYP2A6, CYP1A2 ve CYP3A4) ile N-asetil p-benzokionenemin (NAPQI) oluşturmak üzere oksitlenir. Glutatyon (GSH) süratle NAPQI ile birleşerek daha sonra idrarla atılacak olan toksik olmayan sistein veya merkaptat bileşiklerini oluşturur. Parasetamolün toksik olmayan dozlarda yarı ömrü 2 - 3 saattir. Fakat bu süre hepatotoksite gelişen hastalarda uzayabilir (Goldfrank, 1995; Hodgman ve ark., 2012; Hung ve ark., 2016). Terapötik dozda parasetamolün metabolizması Şekil 2'de gösterilmiştir (Hodgman ve ark., 2012).



Şekil 2. Terapötik dozlarda parasetamolün metabolizması (Hodgman ve ark., 2012)

2.3. Parasetamol Patofizyolojisi

Terapötik dozlarında NAPQI detoksifikasyonu için gerekli olan GSH gerekli miktarda oluşur ve toksisite gelişmez. Doz aşımı sonrası NAPQI'nın oranı ve niceliği, GSH oluşumunu ve rejenerasyonunu geçer. Serbest NAPQI'nın hızlı bir şekilde hepatosit bileşenlerine bağlanmasına yol açar. NAPQI'nın GSH miktarından daha fazla olması hücre ölümüne yol açacak kovalent bağlanma ve önemli hücre proteinlerinin arilasyonuna neden olur. Kovalent bağlanma ve arilasyon glutasyon azalması ve oral alımdan sonra saatler içinde gerçekleşir (Goldfrank, 1995).

Hastalarda hepatoksisiteye yatkınlık oluşturacak faktörler, parasetamol alım sıklığının artması, uzun süre çok yüksek dozda alım, NAPQI aktivasyonunu sağlayacak CYP2E1 kapasitesinin artması, GSH oluşumunun azalması ve glukuronidasyon ve sülfasyon kapasitesinin azalmasıdır (Goldfrank, 1995; Hendrickson ve ark., 2010).

Kovalent bağlanma ve glutatyonun azalması sonrası normal hücre fonksiyonunda ve endojen reaktif oksijen radikallerine karşı koruma sağlayan hücre savunmasında bozulmaya yol açan bir kaskat oluşur. Kovalent bağlanma oluştuktan sonra bile bu kaskat, N-asetilsistein (NAC) ile iyileştirilebilir. Bu olaylar, mitokondriyal disfonksiyon ve mitokondriyal permeabilite artışı, mitokondriyal oksidant stresi veya peroksinitrit formasyonu, hepatoselüler hipoksi, topoizomeraz 2 - alfa ile etkileşim sonucu DNA parçalanması, kalsiyum dishomeostazı, lipid peroksidasyonu, nitrik oksit salınımı, inflamatuvar hücre brikimi ve aktivasyonu, inflamatuvar sitokin salınımı ve protein ekspresyonu down ve/veya up regülasyonunu içerir. Bu oksidatif ve inflamatuvar kaskatın meydana gelmesi hepatoselüler ölüm ve sentrilobüller (zon III) karaciğer nekrozu ile sonuçlanır. Karaciğer hasarının ilerlemesinde karaciğer doğal immün sisteminin majör rol oynadığı gösterilmiştir (Golfrank, 1995; Prescott, 1983).

GSH depoları, diyet (sebze ve meyveler) ya da NAC gibi antidot ilaçlardan sağlanan sülfidril içerikleriyle yerine konur. Yaş, diyet, karaciğer hastalığı ve çeşitli medikal durumlar (uzamış açlık, gastroenterit, kronik alkolizm ya da insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) hastalığına bağlı malnütrisyon gibi) vücuttaki GSH depolarını etkiler. Etanol, izoniyazid (INH), rifampin, fenitoin, fenobarbital, barbitürat ve karbamazepin gibi ajanlar, CYP2E1 enzimlerini indükler, bu aktivasyon NAPQI'nın üretimini artırır ve ilaçları içen kişilerde hepatoselüler hasar riski artar (Golfrank, 1995; Cohen ve ark., 1997).

Parasetamolün plasentayı serbest şekilde geçebildiği ve sonrasında fetal hepatositler tarafından metabolize edildiği gösterilmiştir. Parasetamolün maternal absorpsiyonu ve metabolizması gebelikten etkilenmez. Fetal karaciğer tarafından yapılan oksidasyonu, erişkin karaciğerine oranla on kat daha yavaştır. Eğer uygun tedavi geciktirilir ya da verilmezse maternal aşırı alım sonrasında fetüste ciddi hepatik nekroz meydana gelebilir. Olgular ve yapılan sınırlı sayıda çalışmalara göre, NAC'ın gebelik esnasında parasetamol aşırı alımının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. NAC plasentayı geçerek fetal karaciğerdeki toksik metabolitleri bağlayabilir ve bu şekilde fetüs karaciğerinin korunmasını sağlayabilir (Golfrank, 1995; Crowell ve ark., 2008).

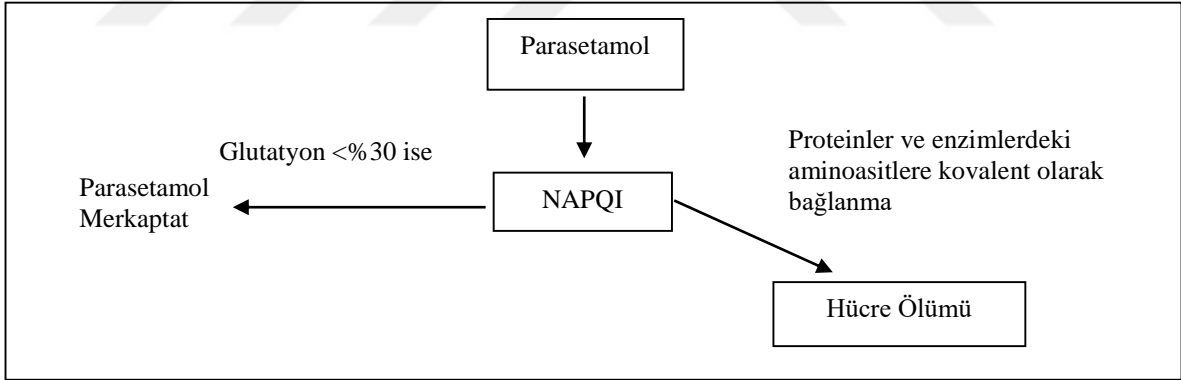
Böbrek, parasetamol zehirlenmesinde karaciğerden sonra ikinci hedef organdır. Böbrek hasarı akut parasetamol aşırı alımı sonrası renal CYP2E1 enzimleri tarafından lokal NAPQI üretimine ikincil görülen akut tübüler nekroz sonucudur (Golfrank, 1995; Hodgman ve ark., 2012).

Hepatik yetmezlik gelişen hastalarda volüm azlığı ve hepatorenal sendrom böbrek hasarına neden olan en önemli nedenlerdir (Golfrank, 1995; Hung ve ark., 2016).

Parasetamol aşırı alımında karaciğer ve böbrek dışındaki organların direkt hasarı nadirdir. Parasetamol aşırı alımı sonrası erken santral sinir sistemi depresyonunun mekanizması henüz tanımlanamamıştır. Parasetamol ile ilişkili metabolik asidoz ve hiperlaktatemi aşırı alımlardan sonra görülebilir (Golfrank, 1995; Hung ve ark., 2016).

Ciddi toksisitenin diğer sekelleri, aşırı alım sonrası gelişen FKY nedeniyle ortaya çıkar. Örneğin parasetamol ile ilişkili fulminan hepatiti olan hastalarda miyokard infarktüsü ve pankreatit bildirilmiştir (Golfrank, 1995; Hung ve ark., 2016).

Aşırı dozlarda parasetamol metabolizması ve hücre ölümü Şekil 3'te gösterilmiştir (Hudgman ve ark., 2012).



Şekil 3. Aşırı dozlarda parasetamol metabolizması ve hücre ölümü (Hudgman ve ark., 2012)

2.4.Klinik Bulgular

Parasetamol zehirlenmesi olan hastalarda morbidite ve mortaliteni azaltılması için erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Erken dönemde zehirlenme ile ilişkili spesifik bir bulgunun olmaması klinisyeni zorlamaktadır. Oral parasetamol aşırı alımı sonrası erken dönemde antidot tedavisi toksik etkiyi azaltabileceken, saatler sonra ilk semptom

hepatik hasar olarak karşımıza çıkabilir. Akut parasetamol zehirlenmesinin seyri dört evreye ayrılır (Golfrank, 1995; Hung ve ark., 2016):

Evre 1: Karaciğer hasarının henüz gelişmediği, hastaların asemptomatik veya özgün olmayan klinik bulgularının (bulantı, kusma, kendini iyi hissetmeme vb.) olduğu evredir. Karaciğer fonksiyon testleri normaldir. Aşırı alımların olduğu nadir olgularda hepatotoksisitenin klinik semptom ve bulguları olmaksızın bu evrede azalmış bilinç düzeyi, metabolik asidoz ve ölümün de görüldüğü bildirilmiştir. Bu klinik bulgular, tek başına direkt parasetamol zehirlenmesine bağlanmamalı ve diğer nedenler araştırılmalıdır (Hung ve ark., 2016).

Evre 2: Karaciğer hasarının başlaması genellikle alım sonrasında 24 saat içinde, sıklıkla da 36 saat içerisinde olur. Semptom ve bulgular karaciğer hasarının ağırlığına göre değişir. Özellikle masif alımlar sonrası 12 saatte bile artış olduğu bildirilmiştir. Aspartat amino transferaz (AST) hepatotoksisite oluşumunu belirlemede en hassas ve en geniş ulaşılabilirliğe sahip bir laboratuvar ölçümüdür. AST değerinin 1000 IU/L üzerinde olması önemli bir hepatotoksisite belirteçidir. AST'nin düşük konsantrasyonları da karaciğer dokusundaki hasarı gösterebilir (Burns ve ark., 2016).

Evre 3: Hepatotoksisite alım sonrasında 72 - 96 saat içinde gelişir. FKY'nin klinik bulguları ensefalopati, koma veya kanama şeklinde ortaya çıkabilir. Laboratuvar çalışmaları da değişkendir: AST ve alanin amino transferaz (ALT) konsantrasyonlarının 10000 IU/L'nin üzerinde olması, karaciğer hasarının diğer bulgularının olmadığı hastalarda da mümkündür. AST ve ALT yükselmesinden daha da önemli olan protrombin zamanındaki (PT) uzamalar, bilirübin, kreatinin, glikoz, laktat, fosfat ve pH karaciğer hasarının aşamasını belirtirler. Bunlar prognoz ve tedavi için kullanılan belirteçlerdir. Akut doz alımı sonrası gelişen FKY'ye bağlı ölümler 3 - 5 gün arasında gelişir (Burns ve ark., 2016).

Evre 4: İyileşme fazı olarak tanımlanmaktadır. Birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilen hayatta kalanlarda tamamlanan hepatik yenilenmenin olduğu evredir. Kronik karaciğer yetmezliğinin olduğu bir olgu bildirilmemiştir (Goldfrank, 1995).

Parasetamol aşırı alımında evreleme Tablo 1'de özetlenmiştir (Hendrickson, 2010).

Tablo 1. Parasetamol aşırı alımında evreleme (Hendrickson, 2010)

Evre	Tanım	Belirti ve Bulgular
Evre I (İlk 24 saat)	Asemptomatik	Hastada belirti olmayabilir. İştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik
Evre II (25 - 72 saat)	Hepatotoksisitenin Başlangıcı	İştahsızlık, bulantı, kusma, Karın sağ üst kadranda ağrı, Transaminazlarda yükselme, Bilirubin düzeyinde artma, Böbrek işlevlerinde bozulma
Evre III (73 - 96 saat)	Maksimum Hepatotoksisite	FKY (sarılık, pıhtılaşma bozukluğu, hepatik ensefalopati), Çoklu organ yetmezliği
Evre IV (4 gün - 2 hafta)	İyileşme Fazı	Evre III'ü atlatan hastanın karaciğerinde tamamen rejenerasyon görülür Laboratuvar bozuklukları alım sonrası 5 - 7. günlerde normale döner.

Akut böbrek hasarı, oldukça nadirdir. Renal bozukluğun insidansı parasetamol alımının ciddiyeti ile ilişkilidir. Renal bozukluk tüm hastaların %2'sinden daha azında bildirilmiştir. Bu olguların %5'inde karaciğer etkilenmiş, ancak karaciğer yetmezliği yoktur, %10'unda ciddi zehirlenme vardır ve %53'ünde ise akut karaciğer yetmezliği mevcuttur. Parasetamol aşırı alımında böbrek yetmezliğine ilacın direk böbreklere toksik etkisi yanında karaciğer hasarı sonrası gelişen hepatorenal sendrom da neden olabilir (Goldfrank, 1995; Prescott, 1983).

Akut böbrek hasarı, idrar analizinde proteinüri, hematüri, granüler ve epitelyal hücre varlığı yanında kan üre azotu (BUN) ve kreatinin yükselmesi şeklinde görülür. Akut böbrek hasarı birincil olarak akut tübüler nekroz sonucu gelişir. Vasküler endotelial hasar da görülebilir. Hem direkt toksisite hem de iskemi tübüler hasara katkıda bulunabilir (Campbell, 1992).

Parasetamol aşırı alımı olan hastalarda akut dönemde diyaliz ihtiyacı olsa bile, böbrek fonksiyonları 1 - 4 hafta içinde kendiliğinden normale döner. Hepatotoksisiteyi

engellemek ve/veya azaltmak için verilen NAC tedavisinin böbrek üzerine koruyucu etkisi olduğunu gösteren bir kanıt yoktur (Goldfrank, 1995).

2.5. Tanı

Parasetamol aşırı alımı sonrası morbidite ve mortalite gelişimi NAC tedavisiyle önlenabilir. Ülkemizde ve diğer pek çok ülkede akut karaciğer yetmezliğine yol açan zehirlenmelerin başında gelen parasetamol aşırı alımında, hastaların uygun risk analizi yapılmalı ve uygulanan yaklaşım ile gereksiz tedavilerin büyük maliyetleri engellemelidir. Hem toksisitenin doğru tespiti hem de gereksiz maliyetin önüne geçilmesini sağlayacak kişi hekimdir ve bu hassasiyeti göstermelidir (Hung ve ark., 2016).

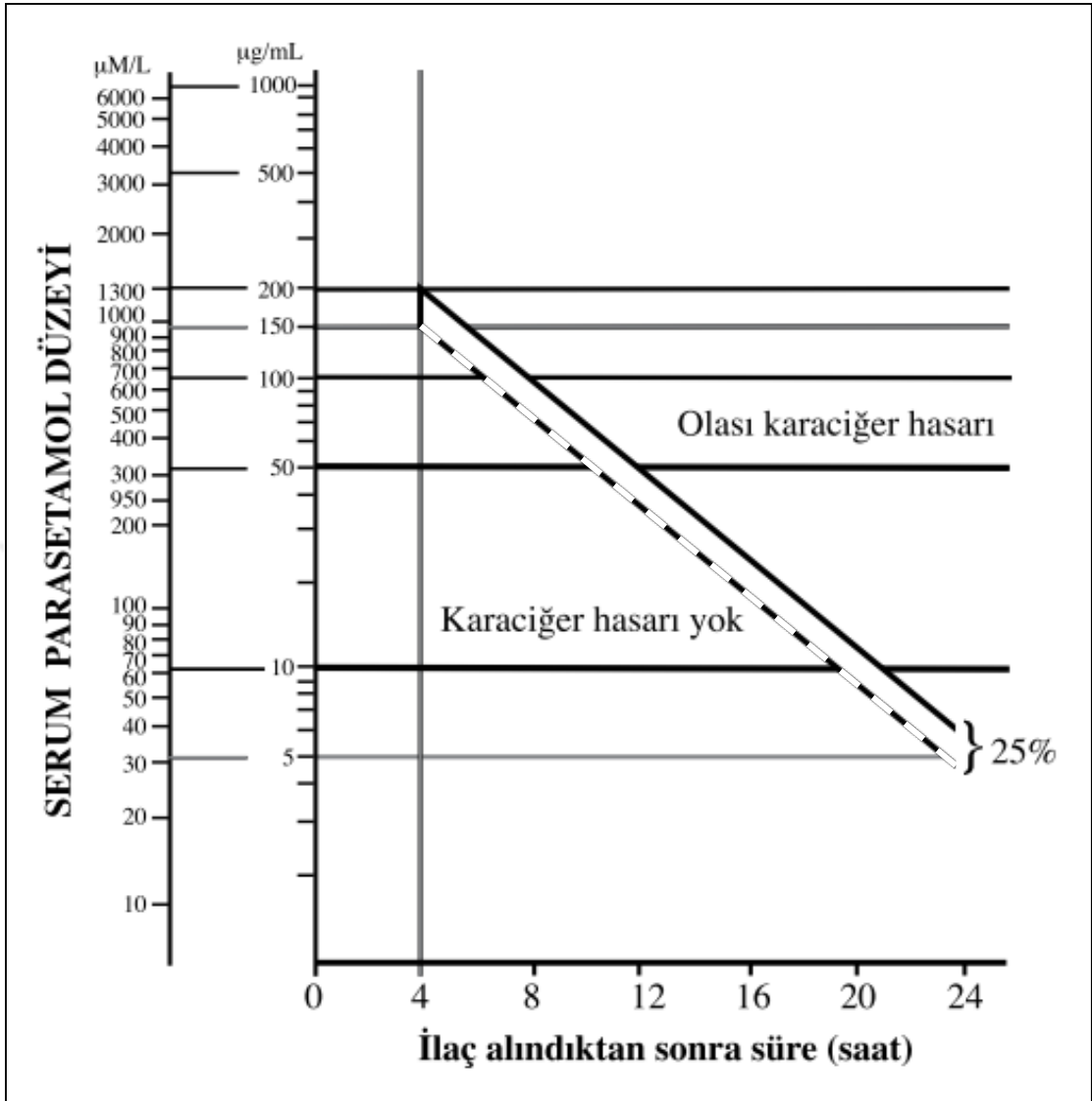
Bir erişkin, tek seferde 10 gram veya 200 miligram/kg'den fazla; 24 saat içinde 10 gram veya 200 miligram/kg'den fazla; ya da en az 2 ardışık gün boyunca 24 saat içinde 6 gram veya 150 miligram/kg'den fazla parasetamol alırsa zehirlenme varlığı düşünülür. Bu değerler gözleme dayalıdır ve insan çalışmalarında geçerliliği gösterilmemiştir, ancak acil değerlendirme için yaygın öneriler olarak halen kullanılmaktadır. Alınan miktara dair rakamlara her zaman güvenilmese de, 12 g'dan fazla aldığını belirten hastalarda 4. saat parasetamol düzeyinin 200 mg/dL üzerinde olma ihtimali %30 olup hepatotoksisite riski %6 civarındadır (Rumack, 2002).

Akut parasetamol zehirlenmesinin doğrulanması sıklıkla sadece serum parasetamol düzeyine bakılarak ve ilaç alımından itibaren geçen süreyi tahmin ederek yapılmaktadır. Bu iki parametre kullanılarak toksisite varlığını öngörmeye ve tedavi gerekliliğinin standardizasyonu için bir nomogram oluşturulmuştur (Goldfrank, 1995; Rumack, 2002).

Rumack-Matthew nomogramı olarak adlandırılan bu nomogram 1975'de geliştirilmiştir. Parasetamol alımını takiben geçen saatler ve serum parasetamol düzeyine bağlı olarak, toksisite riskini tahmin etmede en iyi belirleyici olarak görülmektedir. Potansiyel hepatotoksisite riski, parasetamol düzeyinin nomogram boyunca izlenmesi ile belirlenir. Alımı takiben ilk 4 saat içinde, parasetamol düzeyi gerçek miktarının altında ölçülebilir, çünkü bu süreçte parasetamol halen gastrointestinal yoldan emiliyor olabilir. Bu yüzden alımı takiben 4 saatten önce parasetamol düzeyi ölçümü yapılması önerilmemektedir. Eğer parasetamol düzeyi 1 - 4 saat aralığında ölçülmüş ise, sadece

parasetamol alımın dışlanmasına yardımcı olabilir. Bu zaman aralığında (1 - 4. saat içinde) parasetamol düzeyi 10 µg/ml altındaysa, bu durum belirgin parasetamol zehirlenmesi gelişmesinin olası olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Bununla birlikte sağlıklı bir yorum için test 4. saatte tekrarlanmalıdır (Rumack, 2002). (18). Rumack-Matthew nomogramı, parasetamol aşırı doz alan hastaların ve onların klinik sonuçlarının geriye dönük analizine bağlı olarak geliştirilmiştir. Orijinal nomogram çizgisi, 200 µg/ml düzeyindeki 4. saat parasetamol düzeyi baz alınarak oluşturulmuştur, ancak Amerikan Yiyecek ve İlaç Cemiyeti (FDA) tarafından 4. saat parasetamol düzeyi 150 µg/ml sınıra çekilerek güvenli aralık genişletilmiştir. Nomogram alımı takiben 4. - 24. saatler arasındaki parasetamol düzeyleri ölçülerek oluşturulur. Bu 20 saatlik pencerenin dışında ölçülen parasetamol düzeyleri için nomogramın hepatotoksisiteyi tahmin etmede kullanılması uygun değildir. Alım miktarının bilinmediği ve 24 saat sonrası alımlarda hastalar değerlendirilirken hem AST hem de serum parasetamol düzeyi belirlenmelidir. AST seviyesi yüksek olan hastalara hemen antidot tedavisi başlanmalıdır. AST seviyesi normal olan ve serum parasetamol seviyesi nontoksik olan hastalarda antidot tedavisi gereksizdir. Akut aşırı alımı takiben hepatotoksisite bulguları gelişmeyen bir hastada, tekrarlayan parasetamol düzeyi ölçümü gereksizdir. Uzamış absorpsiyon kinetikleri olan parasetamol preparatlarını alan hastalarda nomogram çizgisinin altında kalan ilk kan parasetamol düzeyi nadiren çizgi ötesine geçer. Benzer şekilde başlangıçta çizginin üzerinde olan bir düzeyin tekrarlayan analizlerle çizginin altına düştüğüne dair klinik veri yoktur (Goldfrank, 1995).

Serum parasetamol düzeyinin zamana bağlı değişimini gösteren eğrinin karaciğer hasarı ile ilişkisi (Rumack-Matthew Nomogramı) Şekil 4'te gösterilmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007).



Şekil 4. Serum parasetamol düzeyinin zamana bağlı değişimini gösteren eğrinin karaciğer hasarı ile ilişkisi (Rumack-Matthew Nomogramı) (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007)

2.5.1. Akut Aşırı Doz Alımı Sonrası Risk Tayini

Akut aşırı doz alımı genellikle tek alım ya da toplam alımın 4 saatlik periyot içerisinde isteğe bağlı olarak gerçekleştiği durumlar olarak tarif edilmektedir. Risk tayininde doz öyküsü eğer güvenilir bir doğrulama mevcut ise ya da geçerli bir tanık var ise kullanılmalıdır. Öykü şüpheli ya da güvenilir olmadığı (kendine zarar verme amaçlı) veya olası risk izlenimi varlığında, bildirilen doz temel tedavi kararı için yeterli

olmadığında risk parasetamol düzeyi ölçümü sonrası sonrası belirlenmelidir (Goldfrank, 1995; Rumack, 2002).

Akut maruziyetlerde yorum Rumack-Matthew nomogramına uyarlanarak yapılmaktadır. Geçerli olan ayırım çizgisi (tedavi çizgisi), doz aşımı sonrası 4 saatlik yarılanma ömrü ile 4. saatteki 150 µg/ml'den 12. saatteki 37.5 µg/ml'ye uzanır ve 24. Saatteki 4.7 µg/ml'de sonlanır. Buna rağmen nomogramın geliştirilmesinde parasetamol yarı ömrü bir faktör olmadığı deneysel klinik çalışmalardan elde edilen veriler kullanılmıştır. Bu nedenle parasetamol yarı ömrünü ve kinetiğini yansıtmaz. Hepatotoksisite gelişen hastalarda 4 saatten daha uzun ilaç yarılanma ömrüne sahip olmaya eğilimli olmalarına rağmen, risk tayininde yarılanma ömrünün etkisi üzerine yeterli çalışma yoktur ve ciddi çalışma kısıtlamaları vardır (Hendrickson, 2015).

Tedavi çizgisinin hepatik yetmezlik ya da ölümden ziyade küçük bir özgüllük ile oldukça fazla duyarlılığa sahip olan aminotransferaz yükselmelerine dayandırıldığı bilinmelidir. Antidot tedavisi olmadan, ilk başta orijinal çizgi yukarısında bulunanların %60'ında aminotransferaz değerinin 1000 IU/L üzerinde olması ile açıklanan hepatotoksisite gelişir. A.B.D'de bu tedavi çizgisinin kullanıldığı nomogramın başarısızlık oranı sadece %1-3 civarında olup bunların büyük bir kısmı yanlış alım öykülerinden kaynaklanmaktadır. Akılda tutulması gereken parasetamol maruziyetinin gerçekleştiği pencere döneminin saptanmasının önemli olduğudur; eğer zaman belirsiz ise mümkün olan en erken zaman, alım zamanı olarak düşünülmelidir (Hodgman ve ark., 2012).

Risk tayini için en önemli nokta erken dönemde parasetamol düzeyini saptamak olmalıdır. Parasetamol düzeyinin belirlenmesi ile toksisite riski ve NAC tedavisi başlaması konusunda karar verilebilir. Mümkün olduğunca, risk kesinleştirilmesinden sonra NAC tedavisine başlamak uygunsa da, tedavi doz aşımı sonrasında 8 saatten daha kısa sürede başlanırsa hastalarda daha iyi sonuçlar elde edilir. Alım sonrası 8 saate kadar NAC başlatılmasında gecikmeye izin yoktur, hekimler öncelikli olarak tedaviye başlamalıdır; böylece alım öyküsündeki konsantrasyonun tedavi çizgisinin altına düşeceği izlenimini veren hastalarda, parasetamol düzeyi sonuçlarının beklenmesi için biraz daha zaman kazanılmasına olanak sağlar (Goldfrank, 1995).

Akut parasetamol zehirlenmesinin yönetimi Tablo 2’de özetlenmiştir (Hodgman ve ark., 2012).

Tablo 2. Akut parasetamol aşırı alımının yönetimi (Hodgman ve ark., 2012)

1.Rumack-Matthew nomogramına göre parasetamol düzeyine bakınız. İlaç alımı sonrası 8 saatten önce düzey sonucu elde edilemeyecekse, sonucu beklemeden NAC tedavisine başlayınız.
2.Eğer düzey 150 µg/ml’lik tedavi çizgisinin üzerindeyse NAC tedavisine başlayınız*.
3.IV NAC tedavisi uygulanmışsa, tedavi sonlanmadan serum parasetamol, AST - ALT düzeylerine tekrar bakınız. a)Parasetamol düzeyi <10 µg/ml’nin altında ve AST - ALT düzeyi normal aralığın üstünde değil veya artmamışsa, NAC tedavisini kesiniz. b) Parasetamol düzeyi >10 µg/ml’nin üzerinde ve AST - ALT düzeyi artmışsa, parasetamol düzeyi <10 µg/ml’nin altına ve AST - ALT düzeyi düşene kadar NAC tedavisine devam ediniz.

*Alkolizm, uzamış açlık, gebelik ve kronik izoniyazidkullanımı varsa, 100 µg/ml’lik nomogram çizgisi düzey değerlendirmesinde göz önünde bulundurulmalıdır.

2.5.2. Nomogramın Uygulanabilir Olmadığı Durumlarda Risk Tayini

2.5.2.1. Alım Zamanı Bilinmediğinde Risk Tayini

Maruziyetin gerçekleştiği en azından bir zaman penceresinin hemen hemen her zaman tayin edilmesi mümkündür ve maruz kalım için mümkün olan en erken zaman risk tayininde alım zamanı olarak kullanılır. Eğer bu zaman penceresi tayin edilemediyse ya da 24 saatten daha uzun bir zamanı kapsayan genişlikteyse; hem parasetamol hem de AST değeri belirlenmelidir. Eğer AST yükselmişse, parasetamol düzeyini dikkate almadan, NAC ile tedaviye başlanmalıdır. Alım zamanının tamamıyla bilinmediği ve parasetamol düzeyinin saptanabildiği olgularda hastanın risk altında olduğu düşünülerek NAC ile tedavi başlanmalıdır. Parasetamol düzeyi saptandığında toksik düzeyin altındaysa ve AST normal ise olası karaciğer hasarı için kanıt yoktur ve NAC ile tedavi gereksizdir (Goldfrank, 1995).

2.5.2.2. Uzun Salınlı Parasetamol Alımı Sonrası Risk Değerlendirilmesi

Uzun salınlı parasetamol içerikli ilaç alımında serum parasetamol düzeyi ölçülüp nomograma göre değerlendirilerek antidot tedavisi gerekliliğine bakılabilir.

Buna rağmen bu kararın geçerliliği ileri değerlendirmeleri gerektirmektedir. Yeni alternatif salınımlı parasetamol tipleri için ayrı ayrı değerlendirme gereklidir (Goldfrank, 1995, Cetaruk ve ark., 1997). (1, 21). A.B.D’de yapılan uzun salınımlı parasetamol ilaç alan 2596 hastanın değerlendirildiği çalışma uzun salınımlı ilaç ile zehirlenme ile hızlı salınımlı ilaç arasında herhangi bir risk artışına yol açmadığı gösterilmiştir (Dart ve ark., 2005).

2.5.2.3. Akut Alım Sonrasında Karaciğer Hasarının Semptom ve Bulguları Olan Hastalar

Akut alım sonrası karaciğer hasarının semptom ve bulguları olan hastalarda hızlı bir şekilde NAC tedavisi başlanmalıdır. AST ve serum parasetamol ölçümü yapılmalıdır. Yüksek AST düzeyi ve tedavi çizgisinin altında saptanan serum parasetamol düzeyi varlığında öykü, alım zamanı ve çok yüksek parasetamol dozları tekrarı ile ilgili olarak tekrar alınmalıdır. NAC tedavisi, hepatik yetmezliğin bütün nedenleri ve yanı sıra yüksek AST değerlerinin nedenleri net olarak belirlenene kadar devam etmelidir (Goldfrank, 1995).

2.5.3. Kronik Yüksek Doz Parasetamol Maruziyeti Sonrası Risk Tayini

Tekrarlayan parasetamol maruziyeti sonrası risk tayini için kanıtlanmış prensipler bulunmamaktadır; buna rağmen laboratuvar testlerinin dikkatlice yorumlanması göreceli risk değerlendirilmesini mümkün hale getirebilir. Bazı hastaların (örneğin; alkol kullanıcıları, malnütrisyonlu hastalar, CYP2E1 indükleyicilerini kullananlar) hepatotoksisite açısından yüksek risk altında olması muhtemel olup bu düşünce henüz kanıtlanamamıştır. Genelde tekrarlayan dozlar sonrası gelişen ciddi parasetamol toksisitesi oranı oldukça düşüktür. Yüksek dozları takiben ya da uzamış yüksek doz alımı sonrasında ciddi parasetamol toksisitesi ortaya çıkabilir. Normal yetişkinlerde, alkol alıcılarında da olduğu gibi, kronik alımın en yüksek dozu 4 gr/gün genelde güvenlidir. Hepatotoksisite riski hastaya bağlı faktörler, alım miktarı ve alım süresinden etkilendiği için tekrarlayan dozlar için hepatotoksisite açısından güvenli bir cutoff değeri henüz belirlenememiştir (Goldfrank, 1995; Daly ve ark., 2004; Kuffner ve ark., 2006).

Tekrarlayan yüksek parasetamol dozları sonrası toksisite riski varlığında parasetamol ve AST tayinini içeren tarama testleri ve bunların sonuçlarına ve klinik özelliklerine bağlı olarak ek testler gerekebilir. Metabolize edilecek parasetamol varlığı

ve ciddi potansiyel karaciğer hasarı durumlarında NAC tedavisi için endikasyonlardır (Daly ve ark., 2004; Kuffner ve ark., 2006).

2.5.3.1. Kronik Yüksek Doz Parasetamol Maruziyetinde Öykü ve Fizik Muayenenin Rolü

Tekrarlayan yüksek doz parasetamol alımı olan hastayı değerlendirirken hepatotoksisite bulgu ya da semptomlarının varlığı ilk olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Risk faktörü ya da doz alım öyküsü olmasa bile bazı bulguların varlığında NAC tedavisine başlanmalı ve laboratuvar ölçümleriyapılmalıdır. Tekrarlayan dozlar sonrası ciddi toksisite vakalarının tanıdan 24 saatten daha fazla bir süre öncesinde semptomatik olduğu bildirilmiştir ve erken tanı ile tedavi mümkün olmaktadır. Asemptomatik hastalarda bir sonraki gözlemde hastayı toksisiteye yatkın hale getirebilecek faktörlerin tespiti yapılmalıdır. Eğer yüksek risk faktörleri (örneğin; karaciğer hastalığı, CYP indüksiyonu, kronik alkolizm) mevcut değil ise 7,5 gram/gün ya da fazlasını 24 saatlik süre içinde alan asemptomatik yetişkinlerde laboratuvar değerlendirilmesi yapılmalıdır. Yüksek risk altındaki asemptomatik hastaların laboratuvar ölçümlerini değerlendirmede yetişkinlerde günlük dozun 4 g'dan fazla veya çocuklarda 90 mg/kg'dan fazla olma öyküsünün olması akla yatkındır (Goldfrank, 1995).

2.5.3.2. Kronik Yüksek Doz Parasetamol Maruziyetinde Laboratuvar Değerlendirilmesinin Rolü

Yüksek AST düzeyine olan hastalar serum parasetamol düzeyi dikkate alınmaksızın hepatotoksisite açısından risk altında olarak kabul edilmelidirler. Normal AST değerleri olan hastalarda serum parasetamol düzeyi, NAPQI'nın oluşabilmesi için geride kalan parasetamolün yeterli olup olmadığının tayininde bir araç olarak kullanılabilir. Bazı durumlarda NAC tedavi si ihtiyacı olmayacak şekilde AST normal ve parasetamol düzeyi < 10 µg/ml olabilir. Eğer AST normal iken serum parasetamol düzeyi beklenenden yüksek ise hastalar risk altında olarak değerlendirilmelidir. Ek laboratuvar testleri hepatotoksisite değerlendirilmesi ve yanı sıra prognoz tayinine yönelik testlerdir (Goldfrank, 1995).

2.5.3.3. Kronik Yüksek Doz Parasetamol Maruziyeti Sonrası Alt Risk Gruplarının Tayini

Hasta asemptomatik iken AST düzeyi normalin iki katından fazla ise; hasta semptomatik ve ya serum parasetamol düzeyi ≥ 10 $\mu\text{g/ml}$ iken AST düzeyi yüksekse ve bunlara ek olarak serum parasetamol düzeyi tahmin edilenden daha yüksek ise NAC tedavisi önerilir. Asemptomatik hastalarda tahmin edilenden daha düşük serum parasetamol düzeyi ve normal AST düzeyi varlığında; serum parasetamol düzeyinin <10 $\mu\text{g/ml}$ olduğu ve normalin iki katından daha az AST düzeyi varlığında, hastalar düşük riskli olarak değerlendirilebilirler (Goldfrank, 1995, Hodgman ve ark, 2012).

Normal AST düzeyi ve serum parasetamol düzeyi <10 $\mu\text{g/ml}$ olan hastalar çok düşük risk gösterir ve NAC tedavisi tavsiye edilmez. Düşük riskli hastalarda telefon ile takip ya da 24 saat içerisinde kontrol önerilmektedir. Bu hastalar bulantı, kusma, karın ağrısı gibi karaciğer hasarı ile ilişkili semptomların ortaya çıkması durumunda süratle geri dönmeleri konusunda bilgilendirilerek taburcu edilmelidirler (Goldfrank, 1995, Hodgman ve ark, 2012). Tekrarlayan yüksek doz veya zamanı bilinmeyen parasetamol alımlarının yönetimi Tablo 3'te özetlenmiştir (Hodgman ve ark, 2012).

Tablo 3. Tekrarlayan yüksek doz veya zamanı bilinmeyen parasetamol alımlarının yönetimi (Hodgman ve ark, 2012)

-
- 1.Serum parasetamol düzeyini, AST ve ALT değerlerini ölçünüz.
 - 2.Parasetamol düzeyi <10 $\mu\text{g/ml}$ ve AST - ALT normalse, tedaviye gerek yoktur.
 - 3.Hem parasetamol seviyesi >10 $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerinde hem de AST - ALT artmışsa, NAC tedavisine başlayınız.
 - 4.Parasetamol düzeyi <10 $\mu\text{g/ml}$ altına ve AST - ALT seviyeleri düşene ve hepatik disfonksiyona ait hiçbir belirti ve bulgu kalmayana kadar tedaviye devam ediniz.
-

2.5.4. Çocuklarda Parasetamol Maruziyeti Sonrası Risk Tayini

Çocuklarda parasetamol akut doz aşımı sonrası ciddi hepatotoksisite ve ölüm oldukça nadirdir. Hepatotoksisite riskinin yetişkinlere kıyasla daha az olması fizyolojik olarak çocuklardaki artmış sülfatasyon kapasitesinin karaciğeri daha korunaklı hale getirmesi ile açıklanmaktadır. Metodolojiyle sınırlı olmakla beraber son çalışmalar, parasetamol dozu eşik değeri yükselmesinin pediatrik akut doz aşımaları sonrası tarama testlerine gereksinim gösterdiğini desteklemektedir. Tekrarlayan yüksek doz

aruziyetlerde çocukların hepatotoksisite açısından korunduğuna ait bir kanıt henüz gösterilememiştir. Tedavi dozlarında çocuklarda karaciğer hasarı oldukça nadir olarak görüldüğü tespit edilmiştir (Goldfrank, 1995; Long, 2008). Ebeveynler tarafından çocuğa önerilen dozlamadan daha yüksek dozda ilaç verilmesi sebebiyle çocuklarda ilaç dozunun yanlış kullanımı siktir.

Çocuklarda yaşın 2'den küçük olması hepatotoksisite gelişimi için bağımsız risk faktörüdür. Ayrıca ateşli hastalık döneminde artan ilaç kullanımına karşı beslenmenin yeterli olmaması ve oluşan inflamatuvar oksidatif stres nedeniyle azalmış glutatyon depoları hepatotoksisiteye yatkınlık sağlayabilir (Hendrickson, 2015).

2.5.5. Gebelikte Parasetamol Maruziyeti Sonrası Risk Tayini

Gebelerde toksisite riski birkaç istisna dışında gebe olmayan hastalar ile benzerdir. Tedavi çizgisi altında olup ve ya akut alım sonrası 10 saat içinde NAC tedavisi verilen hastalarda herhangi bir fetal veya maternal toksisite gelişen olgu bildirilmemiştir (Hendrickson, 2015).

Parasetamol plasentayı geçer ve fetal kanda serum parasetamol düzeyi saatler içinde anne kanındaki düzeye yaklaşır. Fetal karaciğerde parasetamolün sülfatasyonu ve oksidatif metabolizması yavaştır. Glukuronidasyon gestasyonel 23. haftalarda başlar.

İlk trimesterde oluşan maternal parasetamol toksisitesi sonucu sıklıkla düşük görülür. İkinci trimesterdeki toksisitelerde fetal ölüm ve 3. trimesterde doğru fetüsün düşük parasetamol metabolize etme kapasitesi nedeniyle fetal hepatotoksisite gelişir. Kötü fetal prognoz gecikmiş NAC tedavisi ve aşırı doz alımıyla ilişkili bulunmuştur (Hendrickson, 2015).

Bütün endikasyonlarda NAC hem güvenli hem de anneyi tedavi etmede etkilidir. Maternal NAC ile tedavi sonrası fetal sonuç mükemmel olmasına rağmen fetüs üzerindeki yararını değerlendirmede veriler yetersizdir (Goldfrank, 1995; Wu ve ark., 1999; Hendrickson ve ark., 2010).

2.5.6. Etanol ve Risk Tayini

Kronik etanol kullanımı akut parasetamol alımı durumunda hepatotoksisiteyi artırmaktadır. Ancak akut parasetamol alımı ile birlikte akut etanol alımı varlığında,

etanolün CYP2E1 inhibisyonu yapması sonucu NAPQI oluşumunu azaltırarak karaciğer koruyucu olduğu hayvan ve insan deneylerinde gösterilmiştir (Hendrickson, 2015).

Kronik etanol kullanımının akut parasetamol doz aşımı sonrası yaklaşımı değiştirmesi gerektiğine ait her hangi bir kanıt yoktur. Hastaların etanol kullanım durumu (akut, kronik) dikkate alınmaksızın nomogram akut doz aşımı sonrasında taramada yeterli hassasiyete sahiptir. Kronik alkol kullanımı ve kronik parasetamol kullanımı arasındaki ilişki karışıktır ve bu hastalar kronik doz aşımı ile benzer şekilde yönetilmelidir. Hepatotoksisite gelişimi tekrarlayan yüksek doz alan kronik ağır içiciler arasında siktir (Hendrickson, 2015; Rumack, 2004).

2.5.7. Sitokrom P450 İndükleyicileri ve Risk tayini

Sitokrom P450 enzim indükleyicilerinin, NAPQI üretiminin artırarak parasetamol toksisite riskinde artışa neden olduğu teorik olarak bilinmektedir. Parasetamolün CYP2E1 tarafından NAPQI'ya metabolize edildiği bilinmekte olup bu enzimin indüksiyonu toksisiteyi artırmaktır. Etanol ve izoniazid bilinen CYP2E1 indükleyicileri olmalarına rağmen, henüz hastalar üzerinde klinik olarak ortaya konmuş bir kanıt yoktur. Benzer şekilde, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital gibi bazı ilaçlar nonspesifik CYP indüksiyonu yaptıklarından teorik olarak toksisiteyi arttıracakları düşünülmektedir. Ancak mevcut klinik deneyimler henüz bu tıbbi tedavileri alan hastalarda herhangi bir klinik yaklaşım değişikliği gerekliliğini göstermemiştir (Goldfrank, 1995; Rumack, 2004).

2.5.8. Toksisitenin Belirlenmesi: Tanısal Yaklaşımında Kritik Noktalar

Daha önceki protokol ve kılavuzlar parasetamol aşırı alımı değerlendirme için kapsamlı ve devamlı laboratuvar değerlendirmesi önermiştir (Goldfrank, 1995). Ancak patofizyolojiye ve zehirlenmenin klinik gidişatı temel alınarak basitleştirilmiş, akılcı ve maliyet etkin bir yaklaşım daha mantıklıdır (Long, 2008).

2.5.8.1. Başlangıç Testleri

Akut parasetamol aşırı alımı olan hastalarda yalnız serum parasetamol düzeyi ölçülmesi yeterlidir. Hepatotoksisite kanıtı olmayan hastalarda başka laboratuvar değerlendirmesine ihtiyaç yoktur. Nomogram ve öyküye göre risk altında olan olgularda (tekrarlayan terapötik doz üzerinde alımların olduğu vakalarda) fizik muayene ve

öyküden hafif hepatotoksitesisi olan şüpheli olgularda AST ölçümü yapılmalıdır (Goldfrank, 1995; Long, 2008).

Ciddi hepatotoksitesite kanıtı olmadıkça, AST değerinin belirlenmesi karaciğerin durumunun belirlenmesi için yeterli bir başlangıç testidir. Ölçülebilir düzeyde hepatik enzimlerin ortaya çıktığı hepatositlerin ölümü ciddi karaciğer yetmezliği görülen tüm olgularda mevcuttur (Goldfrank, 1995).

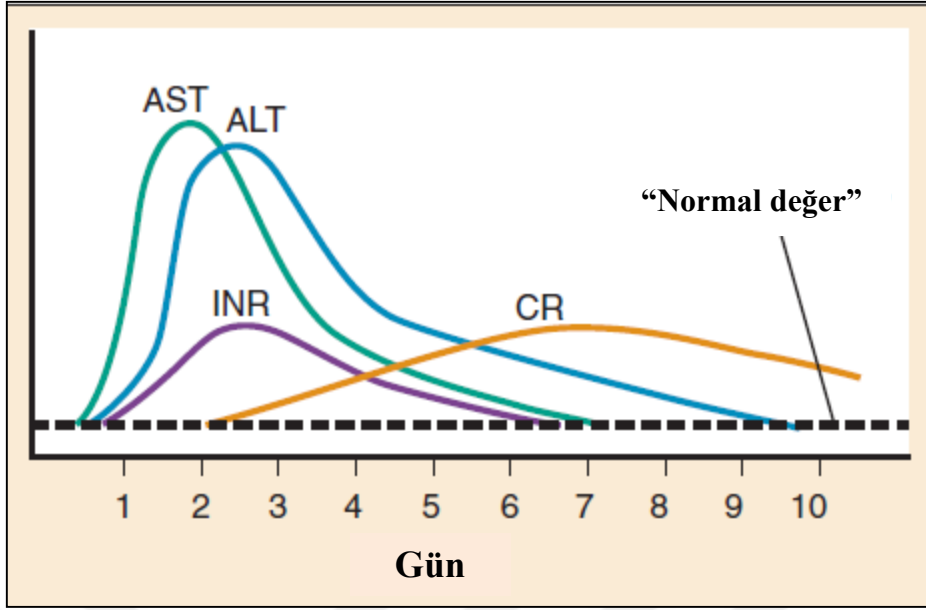
Hepatotoksitesite olmaksızın hafif renal toksitesite nadir olsa da görülebilir; bununla birlikte minimal AST yüksekliği nefrotoksitesitenin de göstergesi olabilir. Bu nadir durum dışında, hepatotoksitesite olmadığı durumlarda rutin böbrek fonksiyon testi istenmesi gerekli değildir (Rumack, 2004; Boutis ve ark., 2001).

Parasetamol aşırı alımı hepatotoksitesiteye yol açmadan bile PT'de hafif uzamaya neden olabilir. Genellikle alımı takiben 4 - 24 saatler arasında görülür. Bu durum, faktör II, VII, IX ve X'un vitamin K bağımlı γ -karboksilasyonun NAPQI tarafından inhibisyonu sonucu ortaya çıkar (Thijssen ve ark., 2004; Whyte ve ark., 2000).

Minör PT uzaması (normalin iki katından daha az) çok nadiren klinikle ilişkili olabilir. Hepatotoksitesite kanıtı olarak değerlendirilmemelidir. Hepatik hasarın tedavisi ve prognozunun belirlenmesi için kullanılması uygun değildir. Buna ek olarak NAC tedavisi sonrası çeşitli mekanizmalarla PT zamanı uzayabilir (Hendrickson, 2015).

Son olarak PT ve INR uzaması olan ve AST yükselmesi ciddi karaciğer disfonksiyonu olan vakalarda yükselir (Thijssen ve ark., 2004; Whyte ve ark., 2000).

Parasetamol zehirlenmesi olan hastalarda laboratuvar test değerlerinin seyri Şekil 5'te gösterilmiştir (Hendrickson ve ark., 2010).



Şekil 5. Parasetamol aşırı alımı sonrası hepatotoksisite gelişen ve sağkalan hastaların laboratuvar değerlerinin seyri (Hendrickson ve ark., 2010)

2.5.8.1.1. Parasetamol Aşırı Alımlarında Serum Parasetamol Düzeyi Ölçümü (Parasetamol Kiti Kullanımı)

Parasetamolün toksik dozu 150 mg/kg'dir. Yarılanma ömrü sıklıkla 1 - 3 saat olan parasetamolün plazma konsantrasyonu piki alım sonrası 2 - 4 saat içinde görülür. Parasetamol çeşitli yollardan (konjugasyon, glukuronidasyon, sülfatasyon (sülfat konjugasyonu), idrarla değişmeden atılma) metabolize olmaktadır (Hendrickson, 2015).

Parasetamol seviyesi enzimatik yöntem ile ölçülmektedir. Parasetamol arilasilamidaz enzimi varlığında p-aminofenole dönüşmektedir. P-aminofenol o-cresol ve periodat varlığında mavi indofenol kromofora dönüşmektedir ve 615 nm dalga boyunda ışığı absorbe etmesi ile parasetamol seviyesi ölçülmektedir. Standart terapötik dozu 10 – 20 µg/mL (65 – 130 µmol/L)'dir. Örnek olarak 0.6 – 2 ml'lik serum veya plazma kullanılabilir. Hemoliz, lipemi ve ikter sonucu etkileyebilir. Jelli tüp örnek toplamak için kullanılmamalıdır. Jel parasetamolün yavaş difüzyonuna yol açar (Jones ve ark., 2013).

Parasetamol alımı sonrası 1 - 4. saatlerde serum düzeyinin ölçülmesi sadece parasetamol alımı varlığının dışlanması için kullanılabilir. Bu zaman aralığında ölçülen serum düzeyinin 10 µg/mL altında olması ile ciddi parasetamol zehirlenmesi dışlanabilir. Alım sonrası 1 - 4. saatlerde ölçülen serum parasetamol düzeyi kesin yorumlanamaz ve

alım sonrası 4. saatte kontrol serum parasetamol düzeyi bakılıp yorumlanmalıdır (Hendrickson, 2015).

2.5.8.2. Monitörizasyon ve Testler

Eğer başlangıçta AST yükselmesi görülmediyse, takipte diğer laboratuvar tetkiklerini yapmadan tedavinin bitimine kadar her 24 saatte bir sadece AST ölçümleri hepatotoksisite gelişimini saptamak için yeterlidir. Eğer AST yükselmiş ise; PT, INR ve kreatinin değerleri bakılmalı, eğer daha erken alınması için ek bir klinik endikasyon varsa her 24 saatte birden daha sık kontrolüne bakılmalıdır (Goldfrank, 1995; Hung ve ark, 2016).

Karaciğer yetmezliği kanıtı varsa, glukoz, pH, PT, INR, kreatinin, laktat ve fosfat değerlerinin dikkatli takibi ekstrahepatik organ hasarı, hepatotoksisite ve hastanın potansiyel transplantasyon ihtiyacının belirlenmesi için oldukça önemlidir. Bunlara ek olarak hastanın vital bulguları, nörolojik durumu ve kanama durumu göz önünde bulundurularak dikkatli yatak başı değerlendirme yapılarak kayıt edilmelidir (Hung ve ark., 2016).

2.6. Tedavi

Parasetamol zehirlenmesinde tedavi; gastrointestinal dekontaminasyon, spesifik antidot olan n-asetilsisteinin zamanında uygulanması ve destekleyici bakımı oluşmaktadır.

2.6.1. Gastrointestinal Dekontaminasyon

Gastrik boşaltma izole parasetamol doz aşımı olan hastalarda parasetamolün çok hızlı gastrointestinal emilimi ve çok etkin bir antidotun uygulanabilirliği nedeniyle önemli değildir. Bununla birlikte parasetamol alımı sonrası kısa sürede aktif kömür uygulanması, tedavi çizgisi üzerinde kalan hasta sayısının azalmasını sağlar. Aktif kömür özellikle parasetamolün alımından sonraki ilk 1 - 2 saat içinde oldukça etkilidir. Aktif kömür ile oral alınan NAC tedavisi arasındaki etkileşim klinik olarak anlamsız kabul edilir. Ancak bu konuda net kanıtlar yoktur. Aktif kömür ilk 4 saat içinde, NAC tedavisi ise 4-8.saatler arası verilmektedir. Bu nedenle aktif kömür ile NAC tedavisi etkileşimi sınırlı düzeyde kalmaktadır. Bununla birlikte gecikmiş veya tekrarlayan aktif kömür

gereken durumlarda, IV NAC tedavisinin seçilmesi daha uygun olacaktır (Goldfrank, 1995; Burns ve ark., 2016).

2.6.2. Destek Tedavisi

Genel destek tedavi öncelikle bulantı, kusmanın kontrolü, hepatik hasarın, renal bozukluğun ve diğer klinik durumların yönetimini içerir. Bu problemlerin çoğu parasetamolün direkt etkisiyle değil ortaya çıkan hepatik yetmezliğe sekonder durumlar nedeniyledir. Bu nedenle hipoglisemin yakın takibi ve tedavisi karaciğer yetmezliği gelişmiş hastalarda büyük öneme sahiptir. Yeterli sayıda canlı hepatosit mevcutsa, vitamin K tedavisi koagülasyon bozukluğunun düzeltilmesini sağlar. Taze donmuş plazma (TDP), PT uzaması ve INR yüksekliği nedeniyle değil bazı spesifik endikasyonlar ile verilebilir. FKY'de uzamış NAC tedavisinin verilmesi çok önemlidir. Parasetamole bağlı karaciğer yetmezliğinde uzamış parenteral NAC tedavisinin artmış sağkalı ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Goldfrank, 1995; Hung ve ark., 2016).

2.6.2.1. Antidot Tedavisi (N-asetilsistein)

2.6.2.1.1. NAC-Etki Mekanizması

N-asetilsistein, parasetamolün toksik metabolizma ürünü olan NAPQI'ya dönüşümünü sınırlayarak toksisiteyi önler. En önemlisi, NAPQI'nın detoksifikasyon kapasitesini artırır. FKY'de, NAC bilinmeyen bir mekanizma ile multiorgan fonksiyonunu koruyarak toksisiteyi düzeltir (Goldfrank, 1995).

NAC, glutatyon prekürsörü gibi davranarak ve glutatyonun hepatositlerde miktarını artırarak toksisiteyi engeller. Ayrıca NAC, NAPQI ile birleşerek glutatyona benzer şekilde sistein ve merkaptat konjugatlarına dönüştürerek glutatyon prekürsörü gibi davranır. NAC tedavisi 6 - 8 saat içinde başlandığında, NAC tedavisinin etkinliğinin neredeyse tama yakın olduğu geniş klinik çalışmalar tarafından gösterilmiştir (Hendrickson, 2015; Lauterburg ve ark., 1983).

2.6.2.1.2. N-asetilsisteinin kullanımı

Uygulama süreleri birbirinden farklı olmak üzere NAC hem oral hem de iv yoldan verilebilir. Bu iki yaklaşım arasında direk karşılaştırma yapılmamış olsa da 8 saat

içinde verildiğinde eşit koruma sağlarlar. En yaygın kullanılan iki NAC uygulama şekli ise 21 saatlik IV infüzyon ve 72 saatlik oral tedavidir.

21 saatlik IV NAC protokolü toplam 300 mg/kg olacak şekilde 60 dakika 150 mg/kg yükleme dozunu takip eden 4 saatte 50 mg/kg'lık idame dozu ve 16 saatte 100 mg/kg olarak verilir (Goldfrank, 1995).

Diğer yöntem olan 72 saat oral tedavi 140 mg/kg'lık yükleme dozunu takiben 70 mg/kg'lık 17 ilave dozu içerir ve toplam doz 1330 mg/kg'dir. İki protokolda parasetamol alımını takiben 8 saat içinde verildiğinde karaciğer hasarını önlemede etkilidir (Goldfrank, 1995; Hendrickson, 2015).

İntravenöz NAC, astım öyküsü ya da bronkospazmı olmayan, daha önceden anaflaktik şok öyküsü olmayan tüm hastalara önerilmektedir. Gelişen anaflaktik reaksiyonların çoğu hafiftir. Hipotansiyon, bronkospazm, anjioödem gibi ciddi anaflaktik reaksiyonlar nadiren görülür (%1). Hafif reaksiyonlarda NAC tedavisi durdurulur ve semptomatik tedavi verilir. Semptomlar geçtikten sonra tekrar düşük hızda NAC tedavisine tekrar başlanır (Goldfrank, 1995; Hendrickson, 2015).

İntravenöz NAC'ın dilüsyonu çocuklarda daha zordur. Hiperosmolar solüsyonu kullanımı nedeniyle oluşabilecek lokal etkileri önlemek için %2'lik NAC konsantrasyonu %5'lik dekstrozlu solüsyon tercih edilir. Olası hiponatremi riskine karşı sodyum konsantrasyonu ve sıvı ihtiyaçları titizlikle monitörize edilmelidir. Bu nedenle küçük çocuklarda oral NAC tercih edilebilir (Goldfrank, 1995; Hung ve ark, 2016).

Oral-IV NAC uygulamalarının karşılaştırılması Tablo 4'te özetlenmiştir. Yaygın kullanılan NAC uygulamaları Tablo 5'te gösterilmiştir (Hung ve ark, 2016).

Tablo 4. Oral – İntervenöz n-asetilsistein uygulamalarının karşılaştırılması (Hung ve ark, 2016) (11)

Oral (ağız yoluyla) uygulama	Bulantı ve kusma Ucuz Doz cetveli kolay IV uygulamaya göre daha güvenli
İntervenöz (ven içine) Uygulama	Fulminan karaciğer yetmezliği varlığında öncelikli tercih edilir Oral tedaviyi tolere edemeyenlerde tercih edilir Komplike doz rejimi 40 kg'dan daha düşük vücut ağırlığındaki çocuklar için doz ayarlaması yapılmalıdır Anaflaktik reaksiyon oluşturma riski

NAC tedavisinin süresi hastanın klinik durumuna göre ayarlanır, hastada karaciğer yetmezliği tablosu gelişmişse, PT ve INR'de uzama varsa ve ensefalopati tablosu düzelene kadar tedavi sürdürülebilir. Özellikle tüm karaciğer bozuklukları (AST değeri <1000 IU/L) düzelene kadar tedavinin devam edilmesi önerilmektedir (Goldfrank, 1995).

Tablo 5. Parasetamol zehirlenmesinde n-asetilsistein (nac) uygulama protokolleri* (Hung ve ark, 2016)

Oral Uygulama	İntervenöz 20 saatlik Uygulama	İntervenöz 48 saatlik Uygulama
Doz	Doz	Doz (1:5) seyreltilir
140 mg/kg	150 mg/kg/ 15-60 dakikada	140 mg/kg/ 1 saatte
70 mg/kg 4 saat ara 17 kez (72 saatte toplam 1330 mg/kg)	50 mg/kg/4 saatte 100 mg/kg/16 saatte (20 saatte toplam 300 mg/kg)	70 mg/kg/1 saat 4 saat arayla 12 kez (48 saatte toplam 980 mg/kg)
Veriliş şekli	Veriliş şekli**	Veriliş şekli**
%10-20'lik NAC solüsyonları, Meyve suyu içinde %5'lik hale Getirilerek	%0,9 serum fizyolojik veya %5 dekstroz içinde	%5 dekstroz içinde

*Alerjik reaksiyonlar görülebilir.

**Çocuklarda NAS 40 mg/mL solüsyon haline getirilerek uygulanmalıdır.

2.6.2.1.3. Gebelikte N-asetilsitein Tedavisi

NAC, FDA gebelik kategorisi B'dir. Tedavi edilmemiş parasetamol zehirlenmesi fetüse NAC tedavisinden daha fazla zarar verir. İnsan çalışmalarından elde edilen veriler NAC'ın plasentaya geçtiğini göstermiştir. Kord kan konsantrasyonları NAC'ın maternal kan konsantrasyonları ile karşılaştırılabilir olduğunu ortaya koymuştur. Preterm yenidoğanlar IV NAC ile tedavi edildiğinde ters bir etki gözlenmemiştir (Goldfrank, 1995; Hendrickson ve ark., 2010; Hodgman ve ark., 2012; Burns ve ark., 2016).

2.6.2.1.4. N-asetilsiteinin Yan Etkileri ve Güvenlik Konuları

Oral NAC tedavisi, bulantı, kusma, gaz, diyare, gastroözefagiyal reflü ve tat duyusunda bozulmaya yol açabilir; nadiren yaygın ürtiker gelişebilir. İntravenöz NAC tedavisine bağlı olarak gelişebilen anaflaktik reaksiyon oral tedavi sonrası bildirilmemiştir. Anaflaktik reaksiyon hız, konsantrasyon ya da yüksek serum NAC konsantrasyonları ile ilişkili olabilir (Goldfrank, 1995; Hodgman ve ark., 2012).

İntravenöz NAC tedavisinin orijinal infüzyon süresi 15 dakika olup anaflaktik reaksiyonları azaltmak için bu süre 60 dakikaya uzatılabilir. Eğer hipotansiyon, solunum kısılması veya wheezing, flushing veya eritem ile karakterize olan anjiödem veya anaflaktik reaksiyon gelişirse, NAC tedavisi kesilerek semptomatik tedavi başlanmalıdır. Reaksiyon çözüldükten bir saat sonra NAC tedavisi dikkatli bir şekilde tekrar başlanabilir. Eğer reaksiyon devam eder ya da daha kötüye giderse IV NAC tedavisine devam edilmemeli ve oral NAC tedavisine geçiş göz önünde bulundurulmalıdır. Ciddi anaflaktik reaksiyon çok nadir görülse de, anaflaktik şok varlığında hızlı biçimde ABC değerlendirilmesi yapıp hızlıca epinefrin uygulanmalıdır. Hastanın yakın vital bulgu takibi, oksijen verilmesi ve kardiyak monitörizasyonu yapılmalıdır. Kızarıklık ve eritem ile sınırlı olan yan etkiler genellikle geçici olup NAC tedavisine yakın bir monitörizasyonla devam edilebilir. Ürtiker, difenhidramin ve benzer önlemler ile yönetilebilir. NAC tedavisinin iyatrojenik doz aşımaları küçük çocuklarda öldürücü olabilir (Goldfrank, 1995, Hendrickson ve ark., 2010; Hodgman ve ark., 2012; Burns ve ark., 2016).

2.6.2.2. Fulminan Karaciğer Yetmezliği

Parasetamol zehirlenmesi olan hastaların küçük bir kısmında FKY gelişmektedir. Parasetamol zehirlenmesi A.B.D'deki akut karaciğer yetmezliği olgularının %39 -

%46'sından sorumlu olup en önde gelen etyolojik faktördür. NAC tedavisi almamış parasetamol zehirlenmesine bağlı FKY'nin mortalite riskinin %5 - 80 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ölümlerin çoğu ilaç alımını takiben 3 - 5.günlerde meydana gelmektedir. Ölümler beyin ödemi, kanama, şok, akut akciğer hasarı (kardiyojenik olmayan pulmoner ödem veya erişkin solunum sıkıntısı sendromu), sepsis ve çoklu organ yetmezliği gibi hepatik komplikasyonlara bağlı gelişmektedir. FKY sonrasında hayatta kalabilen hastalar genelde 5 - 7. günden itibaren iyileşme yönünde klinik seyir gösterirler. Hayatta kalanlar herhangi bir karaciğer bozukluğu olmadan tam karaciğer rejenerasyonuna sahip olurlar (Hodgman ve ark., 2012; Hung ve ark., 2016).

2.6.2.3.Karaciğer Transplantasyonu

Fulminan karaciğer yetmezliğinde karaciğer transplantasyonu hayat kurtarıcıdır. Transplantasyonun maliyeti, ömür boyu immünsüpresif tedavi kullanımını da göz önünde bulundurulması gereken durumlardır.

Hepatotoksisite gelişen hastalarda yoğun bakım yatışı veya karaciğer transplantasyonu için sevk kriterleri Tablo 6'da gösterilmiştir (Hendrickson ve ark., 2010).

Tablo 6. Hepatotoksisite gelişen hastalarda yoğun bakım yatışı veya karaciğer transplantasyonu için sevk kriterleri

Ciddi Hepatotoksisite
<ul style="list-style-type: none">• Yüksek transaminaz seviyeleri• Uzamış protrombin zamanı• Artmış kan üre azotu (BUN)/kreatinin değeri• Metabolik asidoz• Hipoglisemi
Hepatik ensefalopati bulguları

Başlangıçta fulminan karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedilebilecek ve destek tedavisiyle iyileşebilecek hastaların tespiti oldukça zordur. Bu nedenle en yaygın kullanılan prognostik kriterler, King's College Hospital (KCH) kriterleridir. Kriterler parasetamol zehirlenmesi üzerine yapılan 1980'lerdeki bir kohort çalışması sonuçları derive edilerek belirlenmiştir. Sıvı tedavisi sonrası arteriyel pH'nın 7.30'un altında olması veya INR düzeyinin 6,5'tan yüksek olması ve serum kreatininin 3.4 mg/dl'den yüksek

olması ve grade III veya IV ensefalopati (örneğin belirgin uykuya eğilimli, stupor veya koma) varlığının kombinasyonu kriterleri oluşturur. Bu kriterleri taşıyan hastaların %20'den azı spontan olarak hayatta kalır. KCH kriterlerine akut maruziyeti takiben 2-3 gün sonra ölçülen laktat seviyesi de eklenerek modifiye edilmiştir. Yeterli sıvı tedavisi öncesi 2-3. günlerde laktat seviyesinin 3.5 mmol/L; hidrasyon sonrası 3.0 mmol/L'den yüksek olması transplantasyon yapılmazsa ölüm gerçekleşeceğini gösteren önemli bir prediktördür. Ayrıca serum fosfat değerinin aşırı alım sonrası 48 - 96. saatlerde 1.2 mmol/L'den yüksek olması ölüm habercisi olarak değerlendirilmektedir Hodgman ve ark., 2012). (3). Parasetamol zehirlenmesi olan hastalarda ciddi hastalığın prediktörleri Tablo 7'de özetlenmiştir (Hendrickson ve ark., 2012).

Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skoru, parasetamole bağlı karaciğer hasarı için incelenmiştir. MELD skorunun bileşenleri, INR, bilirübin, kreatinin ve karaciğer hasarının etyolojik nedenini içerir. Parasetamole bağlı hepatotoksisite sonucu yoğun bakımda olan hastaların yüksek MELD skoru ensefalopati varlığıyla ilişkili bulunmuştur. Ensefalopati varlığında ilk gün MELD skorunda artış ölümün prediktörü olduğu tespit edilmiştir (Hodgman ve ark., 2012).

Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE II) parasetamole bağlı hepatotoksisite kaynaklı ölümü öngörmeye kullanılmıştır. Yoğun bakıma yatış sırasında 15'in üzerinde puan alımı hastanın FKY'ye ilerleyebileceğini gösteren hassas bir göstergedir. APACHE II yoğun bakıma yatışta KCH kriterlerine göre daha duyarlıdır. Skorun 20 üzerinde olması nakilsiz düşük sağkalımla ilişkilidir ve kötü prognozu gösterir. Hekimin, hastanın özel nakil ünitesine sevkine karar vermesi çok önemlidir. Bu sevk kriterleri asidoz, böbrek yetmezliği, PT uzaması, 5'ten büyük INR düzeyi ve hipoglisemi ile ensefalopati varlığını içerir. Takibin 3 - 4. günlerde INR düzey artışı kötü prognoz ile ilişkilidir. APACHE II skorunun 15'in üzerinde olması sevk kararına yardımcı olur (Hodgman ve ark., 2012; Hendrickson ve ark., 2010; Burns ve ark., 2016).

Tablo 7. Parasetamol zehirlenmesi olan hastalarda ciddi hastalığın prediktörleri (Hendrickson ve ark., 2010)

Skor	Tahmini Değişkenler	Tahmin Edilen Sonuç	Açıklamalar
Modifiye King College Kriterleri	pH<7.3 veya Cr>3.3 ve INR 5 ve grade III veya IV ensefalopati (koma tablosunda)	Ölüm veya Transplantasyon	Arteriyel pH, sıvı resüsitasyonu sonrası ölçülmelidir.
APACHE II	APACHE II skoru >20	Ölüm veya Transplantasyon	APACHE II skorunu, alınan ek ilaçlar etkileyebilir
Laktat	Resüsitasyon öncesi Laktat >3.5 mmol/L	Ölüm veya Transplantasyon	Laktat, alım sonrası ortalama 55 saatte miktarı azalır. Erken laktat düşmesinin prediktif yeteneği tam bilinmemektedir

2.6.2.4. Ekstrakorporeal Tedavi

Parasetamol zehirlenmesi sık görülen zehirlenmelerden biri olmasına rağmen hemodiyaliz (HD) ve hemoperfüzyon (HP) nadiren gerekli olur. Akut böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği parasetamol zehirlenmeli hastalarda toksinlerin uzaklaştırılmadığı ekstrakorporeal tedavi endikasyonu olan durumlardır (Wu ve ark., 1999; Burns ve ark., 2016).

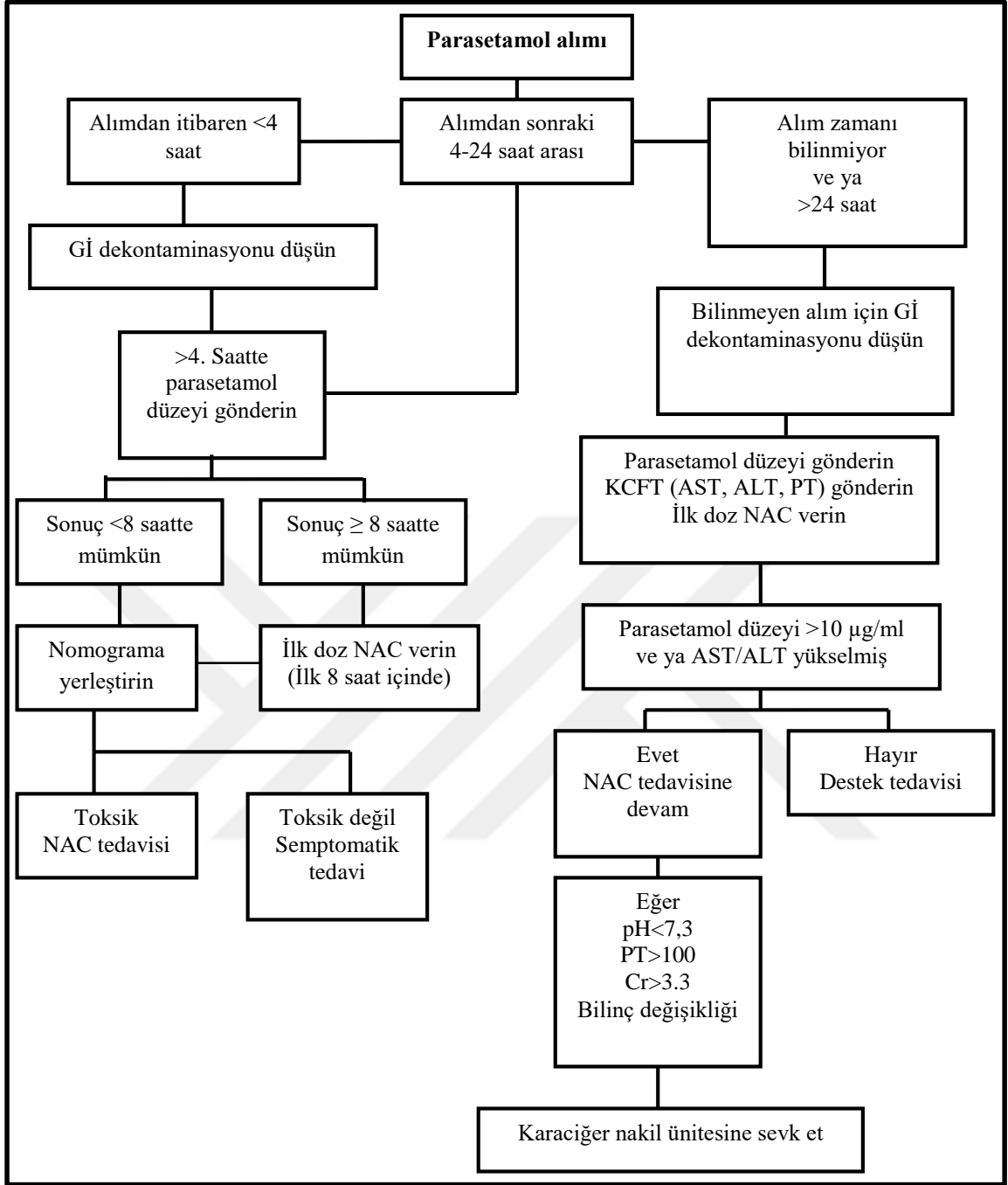
Parasetamol, HD ile temizlenebiliyor olsa da, NAC tedavisinin oldukça etkin ve güvenli olması nedeniyle standart yaklaşımda tedavide ekstrakorporeal tedaviye ihtiyaç kalmaz. NAC tedavisinin uygulanmadığı durumlarda aşırı parasetamol konsantrasyonunun azaltılması için kullanılabilir. ekstrakorporeal tedavinin etkinliğini değerlendiren sistematik bir çalışma yoktur. Hemodiyaliz NAC tedavisine alternatif olarak kullanılmamalıdır. Parasetamol toksisitesi olan ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda HD gereklidir. Aşırı alım söz konusu olan hastalarda HD konusunda çelişkili görüşler vardır. Masif alım sonucu gelişen mitokondriyal

disfonksiyon sonucu oluşan laktik asidoz tablosunda (örneğin hepatik yetmezlik olmaksızın laktik asidoz) erken HD uygulaması savunulmaktadır ve bu görüş akla yatkındır (Marbury ve ark., 1980; Gosselin ve ark., 2014).

Hemodiyaliz uygulaması ile aşırı parasetamol düzeyi azaltırken tedavide kullanılan NAC da elimine olur bu nedenle diyaliz süresince NAC tedavisi 2 kat doz uygulanmalıdır (Burns ve ark., 2016; Sivilotti ve ark., 2013).

Parasetamol aşırı alımı olan hastaların yönetimi Şekil 6'da şematize edilmiştir (Hung ve ark., 2016).





Şekil 6. Parasetamol aşırı alımı için yönetim kılavuzu (Hung ve ark., 2016) (11)

2.7. Serum Parasetamol Düzeyi Ölçümü ile Hasta Yönetimi ve Maliyet İlişkisi

Parasetamol zehirlenmesi sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük olarak karşımıza çıkmaktadır. İngiltere’de 1992 - 1995 yılları arasında yapılan bir çalışmada hasta başı ortalama maliyet 181 Euro (€) olarak tespit edilmiştir. Parasetamol zehirlenmesinin toplam yıllık maliyetinin İngiltere’de 8 milyar € civarında olduğu

bildirilmiştir. Bu nedenle tanı ve tedavinin oluşturduğu maliyetlerin azaltılması için çalışmalar yapılmaktadır (Sheen ve ark., 2002; Binf ve ark., 1995).

Doz öyküsüne göre antidot tedavisi verilen hastaların pek çoğunda serum parasetamol düzeyi bakılarak gerçek toksisite riski ortaya çıkarılabilir. Serum düzeyi bakılarak nomograma göre sadece tedavi çizgisinin üzerinde olan hastalara antidot tedavisi verilerek maliyetler azaltılmaktadır. Serum parasetamol düzeyi ölçümü ile gereksiz antidot tedavisi önlenmektedir. Alım miktarına göre antidot ihtiyacı olmayan ancak serum parasetamol düzeyi yüksek ölçülen güvenilir doz öyküsü veren hastalarda (özellikle özkıyım düşüncesi olan ve psikiyatrik hastalar) parasetamol ile ilişkili komplikasyonların önüne ancak erken tanı ve tedaviyle geçilebilir. Alım miktarı bilinmeyen hastaların yönetiminde kolaylık sağlar ve aslında antidot ihtiyacı olmayan ve doz öyküsünden bu durumun belirlenemediği hastalarda serum parasetamol düzeyi bakılarak gereksiz antidot uygulamasının önüne geçilebilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi Acil Servisi'ne 01.01.2006 - 31.12.2012 tarihleri arasında parasetamol aşırı alımı sonrası başvuran on sekiz yaş ve üzerindeki hastaların kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesi ile yapıldı. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (OMÜ KAEK karar no: 2012/172).

On sekiz yaş ve üzerindeki 186 hastaya ait verilere hastane bilgi işlem sisteminden ve acil servis kayıtlarından ulaşıldı. Veri eksikliği nedeni ile 11 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışmaya toplam 175 hasta dahil edildi.

Hastaların her biri için demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), acil servise başvuru zamanı, başvuru tipi (direkt, sevk), mesleği, acil servise ulaşım süresi, karaciğer hasarı için risk faktörlerinin varlığı (ileri yaş, kötü beslenme, kronik alkol kullanımı, ek ilaç kullanım durumu [izoniyazid vb. sitokrom p450 indükleyicileri] ve primer karaciğer hastalığı), gebelik durumu, Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru (14 - 15, 9 - 13, 3 - 8), vital bulguları (sistolik kan basıncı, nabız, vücut ısısı ve solunum sayısı), başvuru yakınması ve bulguları, parasetamol içerikli ilaç alım miktarı (gram cinsinden), alınan diğer ilaçlar ve miktarları, tahmini alım ile başvuru anına kadar geçen süre ve özgeçmiş (psikiyatrik hastalık ve/veya özkıyım girişi öyküsü) kayıt edildi. Ayrıca başvuru anındaki laboratuvar sonuçları (tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı ve koagülasyon testleri), serum parasetamol düzeyi, uygulanan tedavi (hidrasyon, antidot tedavisi [intravenöz ve oral n-asetilsistein], ekstrakorporeal tedavi), antidot tedavisi sonrası alerjik reaksiyon varlığı, mekanik ventilatör ihtiyacı, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ihtiyacı, yatış yapılan birim (acil gözlem, acil yoğun bakım ünitesi, genel yoğun bakım), hemodiyaliz tedavisi ihtiyacı, toplam maliyet ve son durumu (taburcu, ölüm) ile ilgili bilgilere ulaşılarak çalışma formuna kayıt edildi.

Parasetamol zehirlenmesi tanımı ile ilişkili miktara bağlı kriterler son yıllarda güncellenerek değiştirildiğinden; 2006 - 2009 yıllarında arasında acil servisimize başvuran parasetamol aşırı alımı olan hastalarda 24 saat içinde 7.5 g veya 140 mg/kg'nin üzeri miktarda alım toksik kabul edilmişken, 2010 - 2012 yılları arasında başvuran hastalar için tek seferde 10 g veya 200 mg/kg üzerinde, 24 saatin üzerinde 10 g veya 200

mg/kg üzeri ve birbirini takip eden en az 2 gün boyunca 6 g veya 150 mg/kg üzerinde alım toksik kabul edildi (Hung ve ark., 2004, Hung ve ark., 2016). Hastalara parasetamol zehirlenmesi için klinik evrelendirme (Evre 1, Evre 2, Evre 3, Evre 4) yapıldı (Hendrickson ve ark., 2010). Hastalar taburculuk, karaciğer hasarı ve ölüm durumuna göre prognoz açısından değerlendirildi. Hepatotoksisite, 1000 IU/L ve üzeri KCFT (AST, ALT) değeri olarak tanımlandı (Hodgman ve ark., 2012; Burns ve ark., 2016).

Hastalar, parasetamol alım miktarı, serum parasetamol düzeyi, antidot tedavisi ve yatış durumuna göre 10 gruba ayrıldı (Tablo 8).

Grup 1: Alım miktarı toksik, serum parasetamol düzeyi bakılamayan, antidot verilen ve yatırılan hastalardan,

Grup 2: Alım miktarı nontoksik, serum parasetamol düzeyi bakılamayan, antidot verilmeyen ancak yatırılan hastalardan,

Grup 3: Alım miktarı nontoksik, serum parasetamol düzeyi bakılamayan, antidot verilmeyen ve yatırılmayan hastalardan,

Grup 4: Alım miktarı bilinmeyen, serum parasetamol düzeyi bakılamayan, antidot verilen ve yatırılan hastalardan,

Grup 5: Alım miktarı toksik, serum parasetamol düzeyi toksik, antidot verilen ve yatırılan hastalardan,

Grup 6: Alım miktarı toksik, serum parasetamol düzeyi nontoksik, antidot verilmeyen ancak yatırılan hastalardan,

Grup 7: Alım miktarı toksik, serum parasetamol düzeyi nontoksik, antidot verilmeyen ve yatırılmayan hastalardan,

Grup 8: Alım miktarı nontoksik, serum parasetamol düzeyi nontoksik, antidot verilmeyen ancak yatırılan hastalardan,

Grup 9: Alım miktarı toksik, serum parasetamol düzeyi nontoksik, antidot verilmeyen ve yatırılmayan hastalardan,

Grup 10: Alım miktarı bilinmeyen, serum parasetamol düzeyi nontoksik, antidot verilmeyen ancak yatırılan hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 8. Parasetamol aşırı alımı olan hastaların gruplara göre dağılımı

Grup	Hasta Sayısı (n=175)	Alım Miktarı*	Serum Parasetamol Düzeyi**	Antidot Tedavisi***	Yatış Durumu****
1	74	M ₁	P ₀	A ₁	Y ₁
2	18	M ₂	P ₀	A ₂	Y ₁
3	25	M ₂	P ₀	A ₂	Y ₂
4	4	M ₃	P ₀	A ₁	Y ₁
5	4	M ₁	P ₁	A ₁	Y ₁
6	7	M ₁	P ₂	A ₂	Y ₁
7	12	M ₁	P ₂	A ₂	Y ₂
8	10	M ₂	P ₂	A ₂	Y ₁
9	15	M ₂	P ₂	A ₂	Y ₂
10	6	M ₃	P ₂	A ₂	Y ₁

*Alım miktarına göre “M₁=Toksik, M₂=Nontoksik, M₃=Miktar bilinmiyor” şeklinde tanımlandı.

**Serum parasetamol düzeyine göre “P₀=Düzy bakılmıyor, P₁=Toksik, P₂=Nontoksik” şeklinde tanımlandı.

***Antidot tedavisine göre “A₁=Antidot verilen, A₂=Antidot verilmeyen” şeklinde tanımlandı.

****Yatış kararına göre “Y₁=Yatırılan, Y₂=Yatırılmayan” şeklinde tanımlandı.

Yıllara göre hastalara uygulanan tıbbi işlem, yatak ve ilaç ücretlerinin farklılık göstermesinden dolayı maliyetler 2016 yılındaki güncel maliyetler göz önünde bulundurularak her bir hasta için toplam maliyet Türk lirası (₺) olarak hesaplandı.

3.1. Araştırma Verisi ve Düzenlenmesi (İstatistiksel Analiz)

Araştırma verisi SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows v.22.0 SPSS Inc. Chicago, IL) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenerek değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama (\pm) standart sapma, ortanca (min-maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan gruplar arası maliyetlerin istatistiksel anlamlılıkları için

Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Maliyete etki eden bağımsız değişkenlerin tespitinde regresyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Yetişkin Acil Servisi'ne Ocak 2006-Aralık 2012 tarihleri arasında 177585 hasta başvurmuş olup bunların 5386'sını (%3) akut zehirlenme olguları oluşturmaktaydı. Bu zehirlenme olgularının 186'sında (%3.4) parasetamol aşırı alımı mevcuttu. 11 hasta (%5.9) veri eksikliğinden dolayı çalışmadan çıkarıldı. Bu çalışmaya toplam 175 hasta yürütülmüştür.

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların 112 (%64)'si kadın, 63 (%36)'ü erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 25.9 ± 7.7 yıl iken ortanca değeri 24 (18 - 56)'tü.

Aşırı doz parasetamol alımı nedeniyle acile başvuran hastaların ilaç alımı sonrası acil servise başvurularına kadar geçen sürelerinin ortanca değeri 4 (0.5 - 12) saattir. Dört hastada ilaç alımı sonrası acil servise başvurularına kadar geçen süre öğrenilemedi. Hastaların 32 (%18.3)'sinin acil servise direkt başvurduğu (ilk başvuru), geri kalan 143 (%81.7) hastanın ise başka hastanelerden sevk edildiği tespit edilmiştir. Çalışma grubumuzda yer alan hastaların 6 (%3.4)'sı gebeydi (Tablo 9).

Hastaların 74 (%42.2)'ünün ev hanımı, 35 (%20)'inin üniversite öğrencisi, 32 (%18.2)'sinin işsiz ve diğerlerinin ise çeşitli meslek gruplarından olduğu belirlendi. Hastalar eğitim durumlarına göre değerlendirildiğinde, 125 (%71.4)'ünün ilköğretim, 45 (%25.7)'inin lise mezunu ve 5 (% 2.9)'ünün üniversite mezunu olduğu tespit edildi (Tablo 9).

Hastaların 130 (%74.2)'unun bilinen tanı konulmuş kronik bir hastalık öyküsü yoktu; geriye kalan 45 (%25.7) hastanın 32 (%18.2)'sinde depresyon, 9 (%5.1) ilaç kötüye kullanımı ve 4 (%2.2)'ünde bipolar bozukluk olduğu tespit edildi. Hastaların 170 (%97.1)'inin özkıyım amaçlı aşırı ilaç aldığı tespit edildi (Tablo 9).

Çalışma grubumuzda yer alan hastalar karaciğer yetmezliği risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; 97 (%55.4) hastada risk varlığı tespit edildi. Hastaların tamamının ek ilaç aldığı tespit edildi. Hastaların 5 (%2.8)'inin kronik alkol kullanıcısı olduğu ve 2 (%1.1)'inde primer karaciğer hastalığı olduğu tespit edildi. Bir hastanın Glasgow Koma Skalası skoru 11 iken, diğer hastaların GKS skoru 14 - 15 aralığında idi.

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların 106 (%60.6)'sının çoklu ilaç alımı sonrası acil servise başvurduğu tespit edilmiştir (Tablo 9).

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların 9 (%5.1)'unun parasetamol içerikli ilaç ile birlikte alkol alımı mevcuttu.

Hastalar vital bulgular bakımından değerlendirildiğinde, sistolik kan basıncının ortanca değeri 110 (70 - 180) mmHg ve kalp hızı 80 (60 - 116) atım/dk idi.

Çalışma grubumuzda yer alan hastalar parasetamol alım miktarı bakımından değerlendirildiğinde; 97 (%55.4)'sinin toksik, 68 (%38.9)'inin toksik olmayan miktarda aldığı ve 10 (%5.7) hastanın aldığı miktarın öğrenilemediği belirlendi.

Hastaların 54 (%30.9)'ünün serum parasetamol düzeyinin belirlendiği ve bunların 50 (%28.6)'sinin serum parasetamol düzeyinin nontoksik düzeyde olduğu, sadece 4 (%2.3) hastanın toksik parasetamol düzeyi olduğu tespit edildi. Hastane laboratuvarında kit bulunmadığı için 121 (%69.1) serum parasetamol düzeyi ölçülemedi.

Hastalardan 26'sı (%14.9) tedaviyi kabul etmeyerek acil servisi tedavileri tamamlanmadan terk etmiştir. Hastaların toplam tedavi süresinin ortanca değeri 24 (1 - 96) saattir (Tablo 9).

Tedavi olarak tüm hastalara intravenöz (IV) sıvı tedavisi verilmiştir. 175 hastadan 83 (%47.4) hastaya antidot verilmiştir. Bu hastalar içinde IV sıvı tedavisi ve IV antidot tedavisinin 79 (%45.2) hastaya ve 4 (%2.2) hastaya da IV sıvı tedavisi ve oral antidot tedavisi verildiği tespit edilmiştir. Hemodiyaliz hiçbir hastaya uygulanmamıştır (Tablo 9). IV antidot tedavisi sırasında bir hastada (%0.6) hafif alerjik reaksiyon gelişmesi üzerine tedavi sonlandırılmıştır.

Hastalar parasetamol zehirlenmesi açısından klinik evreleme yapıldığında, 172 (%98.3) hastanın Evre 1 ve 3 (%1.7) hastanın Evre 2 olduğu tespit edildi. Hastaların 123'ü (%70.3) yatırılmış olup 52 (%29.7) hastanın yatırılmadığı gözlemlendi. Yatırılan hastaların 3 (%1.7)'ünün yoğun bakım ihtiyacının olduğu tespit edildi. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen üç hastadan sadece birisi (%0.6) entübe olarak takip edildiği ve entübasyon nedeninin ise çoklu ilaç alımına bağlı bilinç değişikliği olarak tespit edildi.

Çalışma grubumuzda yer alan hastalardan ölen, karaciğer transplantasyonu olan ve hemodiyalize giren hasta olmamıştır.

Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastaların karakteristik özellikleri (n = 175)

Yaş	24 (18 - 56)
Cinsiyet n (%)	
Kadın	112 (64)
Erkek	63 (36)
Başvuru zamanı (saat)	4 (0.5 - 12)
Başvuru tipi	
Direk başvuru	32 (18.3)
Sevk	143 (81.7)
Özgeçmiş	
Özellik yok	130 (74.2)
Depresyon	32 (18.2)
İlaç intoksikasyonu	9 (5.1)
Bipolar bozukluk	4 (2.2)
Özkiyim amacıyla parasetamol alımı	170 (97.1)
Karaciğer yetmezliği için risk faktörleri	
Risk faktörü yok	78 (44.5)
Ek ilaç alımı	97 (55.4)
Kronik alkol alımı	5 (2.8)
Primer karaciğer hastalığı	2 (1.1)
Çoklu ilaç alımı	
Var	106 (60.6)
Yok	69 (39.4)
Vital bulgular	
Sistolik kan basıncı	110 (70 - 180)
Nabız	80 (60 - 116)
Alım miktarı	
Toksik	97 (55.4)
Nontoksik	68 (38.9)
Bilinmiyor	10 (5.7)
Serum parasetamol düzeyi	
Çalışılmıyor	121 (69.1)
Toksik düzeyde	4 (2.3)
Nontoksik düzeyde	50 (28.6)
Klinik Evre	
Evre 1	172 (98.3)
Evre 2	3 (1.7)
Tedavi süresi (saat)	24 (1 - 96)
Uygulanan tedavi	
Sıvı	175 (100)
Sıvı+dekontaminasyon	175 (100)
Sıvı+Oral antidot	4 (2.2)
Sıvı+IV antidot	79 (45.1)
Yatış durumu	
Acil gözlem ünitesi	120 (68.5)
Acil yoğun bakım ünitesi	2 (1.1)
Mikail Yüksel yoğun bakım ünitesi	1 (0.6)
Hastanın son durumu	
Şifa ile taburcu	149 (85.1)
Tedavi red formu ile taburcu	26 (14.9)
Maliyet (₺)	240 (100 -578)

*Veriler sayı (%) veya ortanca (min - maks) şeklinde sunulmuştur.

Hastalar biyokimyasal değerler açısından değerlendirildiğinde; AST değerleri ortanca değeri 18 (10 - 375) U/L, ALT değerleri ortanca değeri 13 (4 - 271) U/L, total

bilirubin değerlerinin ortanca değeri 0.47 (0.08 – 3.37) mg/dL, direkt bilirubin değerlerinin ortanca değeri 0.09 (0 – 1.0) mg/dL, BUN değerleri ortanca değeri 9 (1 - 81) mg/dL ve kreatinin değerleri ortanca değeri 0,64 (0.25 – 2.02) mg/dL idi. Koagölasyon parametrelerine göre ise, INR değerleri ortancası 1.08 (0.84 - 3.22) ve protrombin zamanı (PT) değerlerinin ortancası 12 (9 - 38.7) saniye idi. Hastaların kan biyokimyası ve kan gazı değerleri Tablo 10’da gösterilmiştir.

Hastalar laboratuvar parametrelerine göre değerlendirildiğinde; klinik takiplerinde 8 (%4.6) hastanın karaciğer fonksiyon testlerde (AST, ALT) artış ve 3 (%1.7) hastanın ise INR düzeylerinde yükselme tespit edildi.

Hastalar kan gazı parametreleri bakımından değerlendirildiğinde; pH ortancasının 7.40 (7.21 - 7.57), parsiyel oksijen basıncı (pO₂) ortancasının 86 (18 - 161) mmHg, parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) ortancasının 35 (22 - 56) mmHg, serum bikarbonat (HCO₃⁻) değerlerinin ortalaması 21.2 (21.2 ± 2.7) mmol/L, baz açığı (BE) ortancasının -2 (-14 - 2.7) mmol/L ve O₂ satürasyonu ortancasının %97 (25 - 99) olduğu belirlendi.

Tablo 10. Hastaların kan biyokimyası ve kan gazı değerleri

Kan biyokimyası	
AST (U/L)	18 (10 - 375)
ALT (U/L)	13 (4 - 271)
INR	1.08 (0.84 - 3.22)
Protrombin zamanı (sn)	12 (9 - 38.7)
Total bilirübin (mg/dL)	0.47 (0.08 - 3.37)
Direk bilirübin (mg/dL)	0.09 (0 - 1.0)
BUN (mg/dL)	9.0 (1 - 81)
Kreatinin (mg/dL)	0.64 (0.25 - 2.02)
Kan gazı	
pH	7.40 (7.21 - 7.57)
pO ₂	86 (18 - 161)
pCO ₂	35 (22 - 56)
HCO ₃ ⁻	21.2 ± 2.7
Baz açığı	-2 (-14 - 2.7)
O ₂ saturasyonu	97 (25 - 99)

Hastalar parasetamol alım miktarı, serum parasetamol düzeyi, antidot tedavisi ve yatış durumuna göre 10 gruba ayrıldı.

Grup 1; alım miktarı toksik, serum parasetamol düzeyine bakılmayan, antidot tedavisi verilen ve yatırılan hastaları içermektedir. Grup 1’de 74 (%42.2) hasta yer almaktadır. Grup 1’de yer alan 74 hastanın 10 (%13.5)’u direkt başvuru, 64 (%86.5)’ü ise sevk ile acil servise başvurmuştur. Çalışma grubumuzda yer alan gebelerin 4 (%22.2)’ü bu grupta yer almakta idi. Bu grupta yer alan hastaların 71 (%96)’inde intravenöz, 3 (%4) hastada oral antidot tedavisi verildiği belirlendi. Hastaların 44 (%59.4)’ünde çoklu ilaç alımı mevcuttu. Hastaların 71 (%96)’inin Evre I, 3 (%4)’ünün ise Evre II parasetamol zehirlenmesi durumunda olduğu belirlendi. Takipte 5 (%6.7) hastanın KCFT’de artış, 3 (%4) hastanın ise koagülasyon parametrelerinde bozulma saptandı. Bu grupta 14 (%18.9) hasta tedavileri tamamlanmadan tedavi red formu imzalayarak acil servisten ayrıldıkları belirlendi. Tedavi süresinin ortancası 48 (24 - 96) saat idi. Bu grupta yer alan 2 (%1.1) hastanın yoğun bakım ünitesinde takip edildiği, 1 (%0.6)’inin bilinçdeğişikliği nedeni ile entübe edildiği ve tüm hastaların şifa ile acil servisten taburcu olduğu belirlendi. Grup 1’de hasta başına düşen toplam maliyet ortancası 355 (240 - 578) ₺ olarak tespit edilmiştir.

Grup 2; alım miktarı nontoksik, serum parasetamol düzeyi bakılamayan, antidot tedavisi verilmeyen ancak yatırılan hastaları içermektedir. Grup 2’de 18 (%10.2) hasta yer almaktadır. Grup 2’de yer alan 18 (%11.1)’i direkt başvuru, 16 (%88.9)’sı sevk ile acil servise başvurmuştur. Çalışma grubumuzda yer alan gebelerin 1 (%5.5)’i bu grupta yer almaktaydı. Hastaların 16 (%88.8)’sında çoklu ilaç alımı mevcuttu. Bu grupta yer alan hastaların tümü Evre I parasetamol zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Bu grupta yer alan hastaların takibinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde herhangi bozukluk saptanmadı. Bu grupta 2 (%11.1) hasta tedavileri tamamlanmadan tedavi red formu imzalayarak acil servisten ayrıldıkları belirlendi. Tedavi süresinin ortancası 24 (15 - 24) saat idi. Bu grupta yer alan hastalar özkıyım riski ve diğer ilaçlara bağlı gelişmesi muhtemel etkilerin takibi için acil gözlem ünitesine yatırılarak takip edilmiştir. Tüm hastaların şifa ile taburcu olduğu belirlendi. Grup 2’de hasta başına düşen toplam maliyet ortancası 240 (210 - 246) ₺ olarak tespit edildi.

Grup 3; alım miktarı nontoksik, serum parasetamol düzeyi bakılamayan, antidot tedavisi verilmeyen ve yatırılmayan hastaları içermektedir. Grup 3’te 25 (%14.2) hasta yer almaktadır. Grup 3’te yer alan 25 hastanın 6 (%24)’sı direkt başvuru, 19 (%76)’u sevk ile acil servise başvurmuştur. Hastaların 8 (%32) çoklu ilaç alımı mevcuttu. Bu grupta yer alan hastaların tümü Evre I parasetamol zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Bu grupta 5 (%20) hasta tedavileri tamamlanmadan tedavi red formu imzalayarak acil servisten ayrıldıkları belirlendi. Tedavi süresinin ortancası, 4 (2 - 8) saat idi. Tüm hastaların şifa ile taburcu olduğu belirlendi. Grup 3’te hasta başına düşen toplam maliyet ortancası 146 (100 - 146) ₺ olarak tespit edildi.

Grup 4; alım miktarı bilinmeyen, serum parasetamol düzeyi bakılamayan, bu nedenle antidot tedavisi verilen ve yatırılan hastaları içermektedir. Grup 4’te 4 (% 2.2) hasta yer almaktadır. Grup 4’te yer alan 4 hastanın 1 (%25)’i direkt başvuru, 3 (%75)’ü sevk ile acil servise başvurmuştur. Bu grupta yer alan hastaların 3 (%25)’ünde intravenöz, 1 (%25)’inde oral antidot tedavisi verildiği belirlendi. Hastaların tamamında çoklu ilaç alımı mevcuttu. Bu grupta yer alan hastaların tümü Evre I parasetamol zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Tedavi süresi ortalaması 72 saat idi. Tüm hastalar acil gözlem ünitesinde takip edildi. Tüm hastaların şifa ile taburcu olduğu belirlendi. Grup 4’te kişi başına düşen toplam maliyet ortancası 496 (495 - 500) ₺ olarak tespit edildi. Grup 4 tüm gruplar içerisinde en yüksek hasta başı toplam maliyete sahip olan grup idi.

Grup 5; alım miktarı toksik, serum parasetamol düzeyi toksik, bu nedenle antidot tedavisi verilen ve yatırılan hastaları içermektedir. Grup 5'te 4 (%2.2) hasta yer almaktadır. Grup 5'de yer alan hastaların tümü sevk ile acil servise başvurmuştur. Bu grupta yer alan hastaların tamamında intravenöz antidot tedavisinin tercih edildiği belirlendi. Hastaların 2 (%50)'sinde çoklu ilaç alımı mevcuttu. Bu grupta yer alan hastaların tümü Evre I parasetamol zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Bu grupta yer alan 1 (%25) hastanın takibinde karaciğer fonksiyon testlerinde artış saptandı. Tedavi süresinin ortancası 60 (48 - 72) saat idi. Bu grupta yer alan hastaların tamamı acil gözlem ünitesinde yatırılarak takip edilmiştir. Tüm hastaların şifa ile taburcu olduğu belirlendi. Grup 5'te kişi başına düşen toplam maliyet ortancası, 396 (392 - 400) ₺ olarak tespit edilmiştir.

Grup 6; alım miktarı toksik, serum parasetamol düzeyi nontoksik, antidot tedavisi verilmeyen ancak yatırılan hastaları içermektedir. Grup 6'da 7 (% 4) hasta yer almaktadır. Grup 6'da yer alan 7 hastanın 1 (%14.2)'i direkt başvuru, 6 (%85.8)'sı sevk ile acil servise başvurmuştur. Hastaların 5 (%71.4)'inde çoklu ilaç alımı mevcuttu. Bu grupta yer alan hastaların tümü Evre I parasetamol zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Tedavi süresinin ortancası 24 (24 - 48) saat idi. Bu grupta yer alan hastalar acil gözlem ünitesine yatırılarak takip edilmiştir. Tüm hastaların şifa ile taburcu olduğu belirlendi. Grup 6'da kişi başına düşen toplam maliyet ortancası 195 (195 - 245) TL olarak tespit edildi.

Grup 7; alım miktarı toksik düzeyde, serum parasetamol düzeyi nontoksik, antidot tedavisi verilmeyen ve yatırılmayan hastaları içermektedir. Grup 7'de 12 (% 6.8) hasta yer almaktadır. Bu grupta yer alan 12 hastanın 1 (%8.3)'i direkt başvuru, 11 (%91.7)'i sevk ile acil servise başvurmuştur. Hastaların 6 (%50)'sında çoklu ilaç alımı mevcuttu. Bu grupta yer alan hastaların tümü Evre I parasetamol zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Tedavi süresinin ortancası 12 (8 - 24) saat idi. Tüm hastaların şifa ile taburcu olduğu belirlendi. Grup 7'de kişi başına düşen toplam maliyet ortancası 156 (135 - 165) ₺ olarak tespit edilmiştir.

Grup 8; alım miktarı nontoksik, serum parasetamol düzeyi nontoksik, antidot tedavisi verilmeyen ancak yatırılan hastaları içermektedir. Grup 8'de 10 (% 5.7) hasta yer almaktadır. Grup 8'de yer alan 10 hastanın 5 (%50)'i direkt başvuru olup 5 (%50)'i sevk

ile acil servise başvurmuştur. Hastaların 6 (%60)'sında ilaç alımı mevcuttu. Bu grupta yer alan hastaların tümü Evre I parasetamol zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Tedavi süresinin ortancası 24 (12 - 72) saat idi. Bu grupta yer alan hastalar özkıyım riski ve diğer ilaçlara bağlı gelişmesi muhtemel etkilerin takibi için acil gözlem ünitesine yatırılarak takip edilmiştir. Tüm hastaların şifa ile taburcu olduğu belirlendi. Grup 8'de hasta başına düşen toplam maliyet ortancası 240 (200 - 410) ₺ olarak tespit edilmiştir.

Grup 9; alım miktarı nontoksik, serum parasetamol düzeyi nontoksik, antidot tedavisi verilmeyen ve yatırılmayan hastaları içermektedir. Grup 9'da 15 (% 8.5) hasta yer almaktadır. Grup 9'da yer alan 15 hastanın 4 (%26.6)'ü direkt başvuru, 11 (%73.4)'i sevk ile acil servise başvurmuştur. Hastaların 9 (%60)'unda çoklu ilaç alımı mevcuttu. Bu grupta yer alan hastaların tümü Evre I parasetamol zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Tedavi süresinin ortancası 5 (2 - 8) saat idi. Tüm hastaların şifa ile taburcu olduğu belirlendi. Grup 9'da kişi başına düşen toplam maliyet ortancası 156 (100 - 200) ₺ olarak tespit edildi.

Grup 10; alım miktarı bilinmeyen, serum parasetamol düzeyi nontoksik, bu nedenle antidot tedavisi verilmeyen ancak yatırılan hastaları içermektedir. Grup 10'da 6 (%3.4) hasta yer almaktadır. Grup 10'da yer alan 6 hastanın 2 (%33.3)'si direkt başvuru, 4(%66.7)'ü sevk ile acil servise başvurmuştur. Çalışma grubumuzda yer alan gebelerin 1 (%5.5)'i bu grupta yer almaktaydı. Hastaların tamamında çoklu ilaç alımı mevcuttu. Bu grupta yer alan hastaların tümü Evre I parasetamol zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Bu grupta 1 (%16.6) hasta tedavileri tamamlanmadan tedavi red formu imzalayarak acil servisten ayrıldıkları belirlendi. Tedavi süresinin ortancası 24 (12 - 24) saat idi. Tüm hastaların şifa ile taburcu olduğu belirlendi. Grup 10'nun kişi başına düşen toplam maliyetin ortancası, 241 (200 - 246) ₺ olarak tespit edildi.

Hasta grupları maliyet bakımından değerlendirildiğinde; en yüksek hasta başı maliyet ortancası Grup 4 (496 [495 - 500] ₺)'te ve en düşük hasta başı maliyet ortancası ise Grup 3 (146 [100 - 146] ₺)'de olduğu tespit edildi.

Hasta grupları ve gruplara göre maliyet değerleri Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Hasta grupları ve maliyetleri

Grup	Hasta Sayısı (n=175)	Maliyet (₺)
1	74	355 (240 - 578)
2	18	240 (210 - 246)
3	25	146 (100 - 146)
4	4	496 (495 - 500)
5	4	396 (392 - 400)
6	7	195 (195 - 245)
7	12	156 (135 - 165)
8	10	240 (200 - 410)
9	15	156 (100 - 200)
10	6	241 (200 - 246)

Regresyon analizinde maliyete etki eden bağımsız değişkenler antidot verilmesi, yatış ve tedavi süresi olarak belirlendi (Tablo 12). Bu üç bağımsız değişkenle maliyetin %98.9'u açıklanabilmektedir. Antidot verilmesi 67.3 birim, yatışta bir birim artış, 56.1 kat birim, tedavi süresinde bir birim artış 2.2 birim maliyet artışına neden olmaktadır ($p<0.001$).

Tablo 12. Maliyete etki eden bağımsız değişkenler

Değişkenler	Katsayısı (B)	p
Antidot verilmesi	67.3	
Yatış	56.1	0.00
Tedavi süresi	2.2	

Grup 1 ile Grup 2 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 2'de hasta başı maliyet Grup 1'e göre daha düşük olduğu belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$), (Tablo 11).

Grup 2 ile Grup 3 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 3'de hasta başı maliyetin Grup 2'ye göre daha düşük olduğu belirlendi. Gruplara arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0.009$), (Tablo 11).

Grup 1 ile Grup 3 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 3'de hasta başı maliyetin Grup 1'e göre daha düşük olduğu belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0.001$), (Tablo 11).

Grup 1 ile Grup 4 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 11).

Grup 2 ile Grup 4 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 4'te hasta başı maliyet Grup 2'ye göre daha yüksek olduğu belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0.03$), (Tablo 11).

Grup 3 ile Grup 4 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 4'te hasta başı maliyet Grup 3'e göre daha yüksek olduğu belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0.001$), (Tablo 11).

Grup 4 ile Grup 10 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 11).

Grup 1 ile Grup 5 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 11).

Grup 1 ile Grup 6 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 1'de hasta başı maliyet Grup 6'ya göre yüksek olduğu belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0.027$), (Tablo 11).

Grup 1 ile Grup 7 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 1'de hasta başı maliyet Grup 7'ye göre daha yüksek olduğu belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0.001$), (Tablo 11).

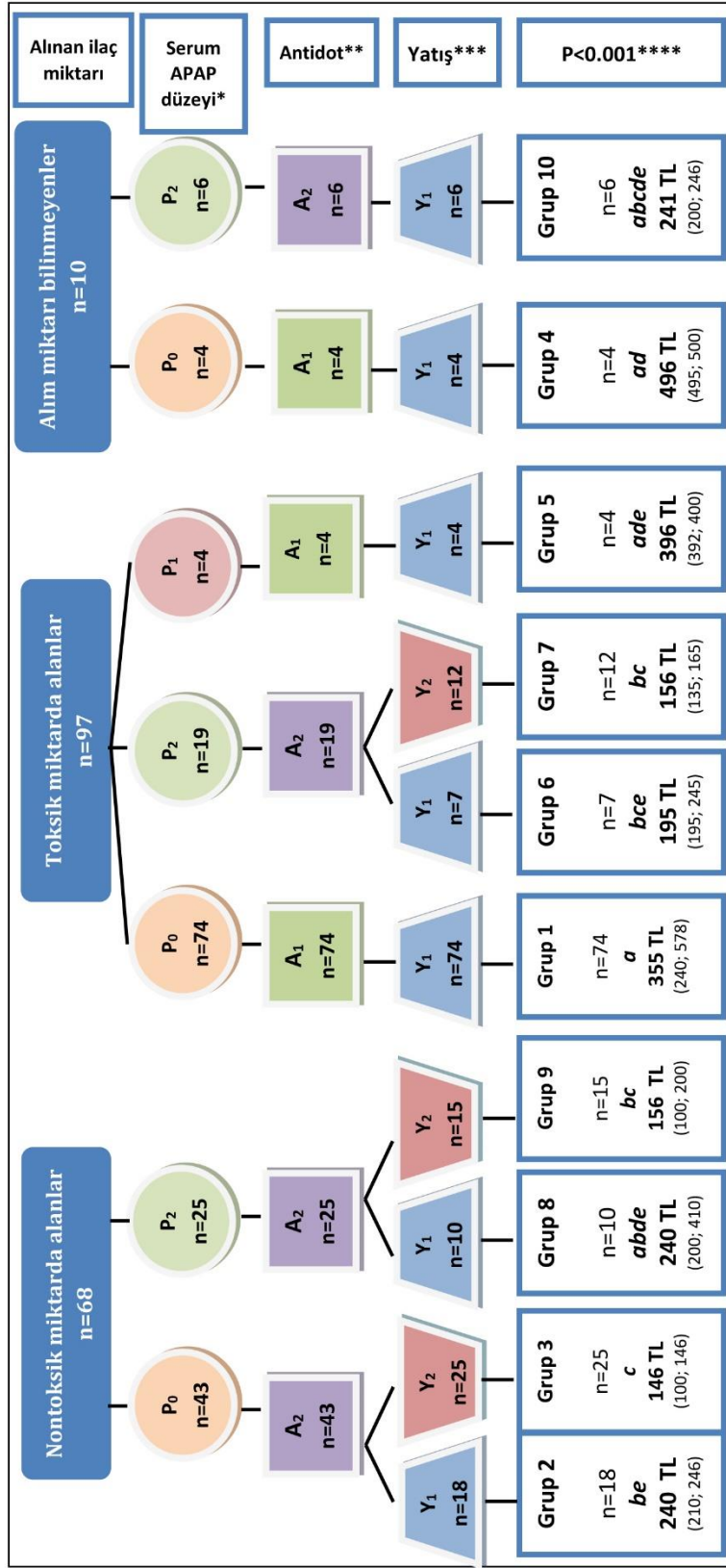
Grup 8 ile Grup 9 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 11).

Grup 2 ile Grup 8 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 11).

Grup 3 ile Grup 9 hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 11).

Hasta grupları ve hasta başı maliyete göre grupların Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılması Şekil 6'da şematize edilmiştir.





Şekil 6. Hasta grupları ve hasta başı maliyetler

*Serum parasetamol düzeyine göre "P₀=Düzyer bakılmıyor, P₁=Toksik, P₂=Nontoksik" şeklinde tanımlandı.

**Antidot tedavisine göre "A₁=Antidot verilen, A₂=Antidot verilmeyen" şeklinde tanımlandı.

***Yatış kararına göre "Y₁=Yatırılan, Y₂=Yatırılmayan" şeklinde tanımlandı.

****Hasta grupları, maliyet farklılıklarına göre Kruskal-Wallis testi kullanılarak "abcde" harfleri kullanılarak tanımlandı. Hasta gruplarında aynı harf bulunması gruplar arası istatistiksel bir fark olmadığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Acil servis başvuruların önemli bir bölümünü oluşturan zehirlenme olgularının büyük bir kısmı parasetamol aşırı alımı ile ilişkilidir (Goldfrank, 1995). Son yıllarda artan kullanım sıklığı nedeniyle parasetamol aşırı alımı, akut karaciğer yetmezliğine yol açan en yaygın etiyolojik neden olarak karşımıza çıkmaktadır (Ostapowicz ve ark., 2002). Parasetamol aşırı alımlarında hasta yönetim stratejisi; erken dönemde risk tayini yapılarak antidot tedavisi ihtiyacı olan yüksek riskli hastalar ile antidot tedavisi gerekmeyen düşük riskli hastaların tanımlanmasını içerir. Bu şekilde gerekli olmayan tetkik ve tedavilerin yapılması engellenebilir ve sağlık sistemleri üzerindeki mali yük hafifletilebilir.

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların %64'ünün kadın cinsiyette olduğu ve yaşlara göre gruplar arası dağılım bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadığı tespit edilmiştir. Budnitz ve ark. (2011) yaptığı parasetamol alımı sonrası acil servise başvuran hastaların incelendiği dört yıllık bir çalışmada hastaların %67'sinin kadın cinsiyette olduğu ve özellikle özkıyım nedeniyle başvuran hastaların 15 – 24 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde acil servise başvuran akut zehirlenme olgularının incelendiği çalışmalarda demografik veriler incelendiğinde genç (15 - 39) yaşta ve kadın cinsiyette başvuruların daha yoğun olduğu bildirilmiştir (Akın ve ark., 2007; Avşaroğulları ve ark., 2012; Ayan ve ark., 2012; Ayoğlu ve ark., 2009; Baydın ve ark., 2005; Dal ve ark., 2013). Güncel literatür verileri ile karşılaştırıldığında çalışma grubumuzda yer alan hastaların yaş ve cinsiyet açısından diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği tespit edildi.

Akut zehirlenmelerin %46 - %97.2 oranında özkıyım amaçlı olduğu bildirilmektedir (Baydın ve ark., 2005; Zöhre ve ark, 2015; Tüfekçi ve ark., 2004; Damani ve ark., 2016). Çalışma grubumuzda özkıyım amaçlı ilaç alım oranı %97.1 olup bu durum literatür ile benzer idi. Özkıyım amaçlı alımların yüksek olması çalışma grubumuzda yer alan hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların %60.4'ünü düzenli bir geliri olmayan ev hanımı ve işsizler idi. Çalışma grubumuzda yer alan tüm hastaların %71.4'ünün sadece ilköğretim mezunu idi. Wang ve ark., (1997) mevsimsel değişikliklerin, sosyoekonomik seviyedeki farklılıkların, artan işsizlik oranının ve kadınlara karşı baskıcı durumların özkıyımı arttırdığını savunmaktadırlar. Yüksek özkıyım oranı çalışma grubumuzda yer

alan çok sayıda hastanın eğitim ve sosyoekonomik düzeyinin düşük olması ve fazla kadın hasta olması ile açıklanabilir.

Akut zehirlenmelerde en sık alım yolunun oral alım olduğu bildirilmektedir (Baydın ve ark., 2005; Zöhre ve ark., 2015; Tüfekçi ve ark., 2004; Damani ve ark., 2016). Çalışma grubumuzda yer alan tüm hastalarda en sık saptanan alım şekli oral alım idi. Sık reçete edilen, reçetesiz olarak da satın alınabilen ve oral yolla kolay kullanılabilen bir ilaç olan parasetamolün tablet, şurup ve suda çözünen formlarının parenteral yollardan daha sık kullanılması mevcut durumu açıklayabilir.

Budnitz ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada izole parasetamol içeren tek ilaç alım oranının %38.2 olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda izole parasetamol içeren tek ilaç alım oranı %39.4 iken çoklu ilaç alım oranı %60.6 idi. İlaç alım oranları literatür verileriyle uyumlu idi.

Seranathna ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada 17 ayda Sri Lanka'da acil servise akut zehirlenme sonucu gelen hastaların %73.5 oranında bir üst basamak hastaneye sevk edildiğini bildirmiştir. Sağlık hizmetinin ücretsiz olmasının ve zehirlenme merkezlerinin uzakta olmasının birinci basamaktan sevk oranını arttırdığı bildirilmiştir (Seranathna ve ark., 2012). Direkt veya sevk ile başvuru çalışmanın yapıldığı merkezlerin büyüklüğüne ve hizmet verdiği bölgedeki sağlık kuruluşlarının çeşitliliğine göre değişmektedir. Bizim çalışmamızda bulunduğu bölgeye zehirlenme merkezi olarak hizmet veren ve şehir merkezine uzak olan 3. basamak üniversite acil servisinde yürütülmesi sevk ile başvuruların yüksek bir orana (%81.7) sahip olmasını açıklayabilir.

Myers ve ark. (2008) parasetamol aşırı alımı olan 1543 hasta ile yürüttükleri çalışmada hastaların %55'inde depresyon, %34'ünde alkol tüketimi, %21'inde madde bağımlılığı ve %3'ünde ise özgeçmişte karaciğer hastalığı öyküsü olduğunu bildirmişlerdir. Damani ve ark. (2016) yaptıkları çalışma acil servise özkıyım amaçlı ilaç alımı ile gelen hastaların özgeçmişinde %82.86 oranında öyküsünde psikiyatrik hastalık olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma grubumuzda yer alan hastaların özgeçmişleri değerlendirildiğinde; %20.2'sinde depresyon, %3'ünde kronik alkol alımı ve %1.1'inde ise primer karaciğer hastalığı öyküsü olduğu tespit edildi. Myers ve ark. (2008) ve Damani ve ark. (2016) yaptıkları çalışmalardaki psikiyatrik hastalık oranı ile karşılaştırıldığında çalışmamızda daha düşük idi. Bu durum çalışmaların hasta sayılarının

farklı olması ve çalışmaların farklı sosyoekonomik ve kültürel özelliklere sahip coğrafi bölgelerde yapılmış olması ile ilişkili olabilir.

Parasetamol ile ilişkili karaciğer hasarı, parasetamolün direkt etkisi ile değil, metabolizması sonucu oluşan toksik ürünün karaciğer tarafından metabolize edilebilme eşiğinin aşılması sonucu oluşur. Toksik ürün (NAPQI) glutatyon tarafından bağlanarak nontoksik ürünlere çevrilir (Hendrickson, 2015). Glutatyon depolarının azalması, sitokrom enzimleri upregulasyonu ve bilinmeyen mekanizmalar sonucu gelişen parasetamole bağlı karaciğer hasarı literatürde açıklanmaya çalışılmıştır. İleri yaş, malnütrisyon, açlık ve kronik karaciğer hastalığı gibi glutatyon rezervlerinin azalmasına neden olan durumlar parasetamol aşırı alımlarında karaciğer hasarı için risk faktörleri olarak bilinmektedir. İzonyazid, rifampin, fenobarbital, kronik alkol tüketimi sitokrom P-450 enzim sistemini etkileyerek karaciğer hasarına yol açabilir (Hendrickson, 2015; Elizabeth ve ark., 2015). Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), fibratlar ve statinlerin bilinmeyen mekanizmalar sonucu parasetamole bağlı karaciğer hasarına yol açtığı gösterilmiştir (Hendrickson, 2015; Elizabeth ve ark., 2015). Statinlerin parasetamole bağlı karaciğer hasarına bağlı ölümleri erkeklerde azalttığı buna karşın kadınlarda artırdığı tespit edilmiştir. Statinlerin parasetamole bağlı karaciğer hasarını hangi mekanizmayla azalttığı henüz bilinmemekle birlikte hayvan deneyleri bu durumun statinlerin immünmodülatör ve antiinflamatuvar etkilerinden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir (Suzuki ve ark., 2009). Obezite ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, parasetamole bağlı karaciğer hasarı için risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Elizabeth ve ark., 2015). Çalışma grubumuzda yer alan hastalar karaciğer hasarı için risk faktörleri varlığı bakımından değerlendirildiğinde; en sık karaciğerde metabolize edilen çoklu ilaç kullanımı (antiepileptik, antipsikotik, antidepresan ilaç) tespit edildi. Bununla birlikte çoklu ilaç alımı ile birlikte kronik alkol alımı ve çoklu ilaç kullanımına ilave olarak kronik karaciğer hastalığı (HBV bağlı karaciğer hastalığı) olan hastalar da mevcuttu. Çalışma grubumuzda karaciğer hasarı için risk faktörü olarak tanımlanan çoklu ilaç alımı, kronik alkol alımı ve kronik karaciğer hastalığı varlığıyla parasetamol aşırı kullanımına bağlı hepatotoksisite gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Parasetamole bağlı karaciğer hasarında hipoprotrombinemi, metabolik asidoz ve böbrek yetmezliği ile beraber artmış serum aminotransferaz seviyeleri görülür (Ostapowicz ve ark., 2002). Schiødt ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada parasetamol aşırı

alımı olan ALT değeri 3500 IU/L'nin üzerinde olan hastaların %52'sinin karaciğer biyopsisinde nekroz varlığı olduğu tespit edilmiştir. Çalışma grubumuzda hepatotoksisite belirteci olarak kullanılan laboratuvar parametrelerinden karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve INR değerinde yükselme az sayıda hastada tespit edildi. Karaciğer fonksiyon testleri 1000 IU/L'den yüksek olması toksisite ile ilişkilendirildiğinden (16); çalışma grubumuzda hepatotoksisite gelişen hasta saptanmadı (Burns ve ark., 2016). Bu durum hasta sayısının az olması ve şiddetli zehirlenme olmaması ile ilişkili olabilir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda akut zehirlenme sonrası başvuran hastaların büyük çoğunluğunun asemptomatik ve vital bulgularının normal olduğu bildirilmiştir (Akın ve ark., 2007; Avşaroğulları ve ark., 2012; Ayan ve ark., 2012). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında hastaların başvuru anındaki vital bulguları açısından çalışmamız benzer idi.

Nourjah ve ark. (2006) 26256 hasta ile yaptıkları 10 yıllık bir çalışmada hepatotoksisite gelişim oranı %2.1 ve hastane içi mortalitenin ise %1'in altında olduğunu bildirilmiştir. Çalışma grubumuzda ölen veya parasetamole bağlı karaciğer yetmezliği gelişen hasta bulunmadığından prognozun değerlendirilebilmesi ve karşılaştırılması yapılamamıştır.

Litovitz ve ark. (1992) acil servise başvuran akut zehirlenmeli hastaların çoğunluğunun genel durumlarının kötü olmadığını bildirmişlerdir. Sorodoc ve ark. (2011) çalışmalarında akut zehirlenmeli hastaların %51.9'unun genel durumlarının iyi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma grubumuzda hastaların başvuru anındaki şikayet, semptom ve fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde; %98.3'ünün asemptomatik (parasetamol zehirlenmesi Evre 1) olduğu tespit edildi. Parasetamole bağlı karaciğer hasarının erken döneminde hastaların asemptomatik olduğu bilinmektedir. Ancak hızlı klinik bozulma ile karın ağrısı, sarılık, KCFT yükselme, koagülopati ve ensefalopatigelişebilir. Sarılık gelişimini takiben 0 - 7 gün içinde ensefalopati görülebilir (Craig ve ark., 2009). Çalışma grubumuzda bilinç değişikliği tespit edilen ve başlangıç GKS skoru 11 olarak değerlendirilen bir hasta mevcuttu. Bu hastanın klinik takibinde entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandığı tespit edildi. Çalışma grubumuzda yer alan ve bilinç değişikliği saptanan bu hastanın mevcut klinik durumunun; parasetamole bağlı

hepatotoksisite ile ilişkili olmadığı, birlikte aldığı fazla miktardaki antidepresan ilaca bağlı olduğu düşünüldü.

Eizadi - Mood ve ark. (2011) İran’da 93 kritik zehirlenme olgusu ile yaptıkları çok merkezli bir çalışmada ölen ve taburcu olan hastaları “kan PaO₂, pH, sodyum, potasyum, beyaz küre, hematokrit, kreatinin” yönünden incelemişler ve istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edemediklerini bildirmişlerdir (sırasıyla p=0.97, p=0.62, p=0.78, p=0.26, p=0.59, p=0.10). Liisanantti ve ark. (2011) ise asidoz (pH<7.30), lökositoz (beyaz küre sayısı >14.9x10⁹/L), trombositopeni (trombosit sayısı <150x10⁹/L) ve hiperkalemiyi (potasyum seviyesi >5.4 mmol/L) ölüm ile ilişkili bulduklarını bildirmişlerdir (p<0.01). Çalışma grubumuzda ölen veya parasetamole bağlı karaciğer yetmezliği gelişen hasta bulunmadığından prognozun değerlendirilebilmesi ve karşılaştırılması mümkün değildir.

Myers ve ark. (2008) hepatotoksisite gelişen hastalarda hastanede kalış süresinin ortanca değerinin 3 (1-192) gün ve toplam hastane masraflarının ortanca değerinin ise 2,123 (342–89.182) \$ olduğunu tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışma grubumuzda hastanede kalış süresi ortanca değeri 24 saat olduğu tespit edildi. Başvuru anında KCFT değeri yüksek olan hastalarda hastanede takip süresi 3 gün ve hasta başı toplam maliyetin ortanca değeri 140 (113-196) \$ olduğu belirlendi. Hastaların %14.9’unun tedavi süreleri tamamlanmadan acil servisi terk etmiş olmaları toplam hastanede kalış süresini ve toplam maliyetin diğer çalışmalardan daha düşük olmasını açıklayabilir. Ayrıca Myers ve ark. (2008) yaptıkları çalışma sadece hepatotoksisite gelişen hastaları kapsamaktadır. Bu nedenle organ nakli, hemodiyaliz ihtiyacı ve bu durumlarla ilişkili uzamış yoğun bakım ihtiyacı hem toplam hastanede kalış süresinin hem de maliyeti arttırmaktadır. Çalışma grubumuzda hepatotoksisite gelişen (KCFT ≥ 1000 IU/L) hasta bulunmamasının da maliyet ve hastanede kalış süresi üzerine etkili diğer bir ek faktör olabilir.

Çalışma grubumuz güncel literatür verileri ile karşılaştırıldığında maliyet ve hastanede kalış süresinin daha az olduğu ve bu durumda yukarıdaki nedenlerle ilişkili olduğu düşünüldü.

Myers ve ark. (2008) toplam maliyete ve hastanede kalış süresine etki eden bağımsız değişkenlerin yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, parasetamol ile ilişkili hepatotoksisite olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışma grubumuzda maliyete etki eden

bağımsız değişkenler antidot uygulanması, yatış ve tedavi süresi olduğu belirlendi. Bu durumun hepatotoksisite gelişen hasta olmaması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık yaklaşık 56000 – 78000 acil başvurusunun parasetamol aşırı alımı sebebiyle yapıldığı ve bu hastalar içinden 26000-34000 civarında hastanın yatırıldığı ve 500 hastanın ise öldüğü tahmin edilmektedir (Altyar ve ark., 2015). 2014 yılında A.B.D’de parasetamolün sağlık sistemine beş yıllık toplam maliyeti 5.3 milyar \$ olduğu bildirilmiştir (Altyar ve ark., 2015). Parasetamole bağlı komplikasyonların önlenmesi, tedavisi ve koruyucu önlemler konusunda pek çok ülkede çalışmalar yürütülmektedir. Çalışma grubumuzda yer alan hasta grupları, hasta başı maliyet açısından değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.001$).

Grup 1 ($M_1P_0A_1Y_1$) ile Grup 2 ($M_2P_0A_2Y_1$) hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 2’de hasta başı maliyetin Grup 1’e göre daha düşük olduğu belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0.001$). Grup 1’de yer alan hastaların laboratuvarında kit olmaması nedeniyle serum parasetamol düzeyi belirlenemediğinden doz öyküsüne bakılarak alım miktarı toksik olan hastalara antidot tedavisi uygulanmış ve yatırılarak takip edilmiştir. Grup 2’de yer alan hastaların alım miktarlarının toksik olmaması nedeniyle antidot uygulanmamış olup özkıyım riski açısından takiplerinin yapılabilmesi ve/veya birlikte alınan ek ilaçlar için tıbbi takip gerekliliğinden yatırıldıkları belirlendi. Grup 2’de yer alan hastalarda maliyetin düşük olmasının antidot tedavisi uygulanmamış olması, yatış süresinin kısa olması ve tekrarlayan laboratuvar tetkiklerine gereksinimin olmaması ile ilişkili olabilir. Grup 1’de tedaviyi reddeden ve acil servisi erken terkeden hasta sayısı Grup 2’den fazla (sırasıyla 10; 2) olduğu belirlendi. Acil servisten tedavi red formu imzalayarak ayrılan hastaların buldukları grupta maliyeti azaltma yönünde etkide buldukları saptandı. Serum parasetamol düzeyi bakılmadığından Grup 1’de yer alan hastaların klinik takibinin uzun olması ve kontrol laboratuvar testlerinin (KCFT, koagülasyon paneli) yapılması gibi faktörlerin varlığı; Grup 2 ile karşılaştırıldığında hasta başı maliyetin yüksek olmasını açıklar nitelikte idi.

Grup 1($M_1P_0A_1Y_1$) ile Grup 3 ($M_2P_0A_2Y_2$) hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 3’te hasta başı maliyetin Grup 1’e göre daha düşük olduğu

belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Grup 1’de Grup 3 ile karşılaştırıldığında maliyetin yüksek olması; Grup 3’te yer alan hastalara antidot tedavisi uygulanmamış olması, hastanede kalış süresinin daha kısa (4 [2-8] saat) olması, yatış ihtiyacı olmaması ve tedavi red formu imzalayarak acil servisten ayrılan hasta sayısının daha fazla olmasıyla ilişkili olabilir.

Grup 1 ($M_1P_0A_1Y_1$) ile Grup 4 ($M_3P_0A_1Y_1$) hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup 4’de Grup 1 ile karşılaştırıldığında maliyetin yüksek olma eğiliminde olması; Grup 4’te alınan parasetamol miktarı bilinmediğinden antidot uygulanması, parasetamol dışında alınan ek toksik ajanların araştırılması ve ek ilacın etkilerin gözlenmesi ihtiyacı, laboratuvar tetkiklerinin takibini ve yatış süresini uzatmış olup bu grubun maliyetini arttırdığı düşünüldü.

Grup 2 ($M_2P_0A_2Y_1$) ile Grup 3 ($M_2P_0A_2Y_2$) hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 3’de hasta başı maliyetin Grup 2’ye göre daha düşük olduğu belirlendi. Gruplara arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0.009$). Grup 2’de Grup 3 ile karşılaştırıldığında maliyetin yüksek olması; Grup 3’te yatırılan hasta olmadığı için yatış ücreti, takip ve bakım hizmetleri verilmediği için bunlarla ilgili ücretlerin olmaması ve tedavi red formu imzalayarak acil servisten ayrılan hasta sayısının daha fazla olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü.

Grup 4 ($M_3P_0A_1Y_1$) ile Grup 2 ($M_2P_0A_2Y_1$) ve Grup 3 ($M_2P_0A_2Y_2$) hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 4’te hasta başı maliyetin Grup 2’ye ve Grup 3’e göre daha yüksek olduğu belirlendi. Grup 4 ile her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.03$, $p<0.001$). Grup 4’te yer alan hastalarda hasta başı maliyetin yüksek olmasının; parasetamol alım miktarı bilinmediği için parasetamol dışı serum düzeyi belirlenebilen diğer toksik ajanların laboratuvar yöntemleri ile araştırılması ve buna bağlı artan tetkik maliyeti ve yatış sürecinin uzun olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Grup 4 ($M_3P_0A_1Y_1$) ile Grup 10 ($M_3P_2A_2Y_1$) hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Her iki grupta da parasetamol alım miktarı bilinmediğinden serum düzeyi belirlenebilen diğer toksik ajanların varlığı laboratuvar yöntemleri ile araştırılmıştır. Grup

10'da serum parasetamol düzeyi belirlenerek parasetamol aşırı alımı dışlanmış ve antidot tedavisi uygulanmamış olup Grup 4'te yer alan hastaların serum parasetamol düzeyi belirlenemediği için antidot tedavisi uygulanmıştır. Grup 10'da hasta başı maliyetin Grup 4'ten daha az olması serum parasetamol düzeyinin belirlenerek hastanede kalış süresinin ve takip için kullanılan laboratuvar tetkik maliyetlerinde azalma sağlamasına bağlı olabilir. Serum parasetamol düzeyinin belirlenmesi, muhtemel ek maliyetleri (laboratuvar tetkik sonuçlarının takibi) azaltmış görünmektedir. Alım miktarı ve tipi bilinmeyen ilaç zehirlenmelerinde serum parasetamol düzeyi belirlenerek eşlik eden parasetamol aşırı alımı varlığı dışlanabilir veya doğrulanabilir. Belirlenen düzeyin nontoksik olması durumunda gereksiz antidot uygulamasının önüne geçilerek hastanede kalış süresinin kısaltılması ve maliyetin azaltılması sağlanabilir. Çalışma grubumuzdan elde edilen sonuçlar ile alım miktarı bilinmeyen parasetamol aşırı alımı olan hastalarda ve alım miktarı ve cinsi bilinmeyen çoklu ilaç alımı olan hastalarda serum parasetamol düzeyinin belirlenmesinin hasta yönetimine (tanı, antidot tedavisi, yatış ve taburculuk) katkıda bulunduğu belirlendi.

Grup 1 (M₁P₀A₁Y₁) ile Grup 5 (M₁P₁A₁Y₁) hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Çalışma grubumuzda ciddi hepatotoksisite gelişen hasta bulunmadığından hiçbir hastada ileri tetkik ve tedavi ihtiyacı olmamıştır. Maliyet farklılıkları laboratuvar tetkiklerinin takip edilmesi ve yatış sürelerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Grup 5'de hasta başı maliyetin grup 1'den daha yüksek olması tekrarlayan serum parasetamol düzeyi ölçülmesi ile ilişkili idi.

Grup 1 (M₁P₀A₁Y₁) ile Grup 6 (M₁P₂A₂Y₁) hasta başı maliyet (₺) açısından karşılaştırıldığında; Grup 6'da hasta başı maliyetin Grup 1'e göre oldukça düşük olduğu belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0.027). Yatış ve takip endikasyonu oluşturacak ek bir faktörün olmadığı durumlarda; alınan parasetamol miktarı toksik seviyede olduğunda hasta yönetimi (tanı, antidot tedavisi, yatış ve taburculuk) serum parasetamol düzeyi belirlenerek yapılmaktadır. Grup 1 ile Grup 6'nın karşılaştırılması ile elde edilen verilere göre; alım miktarı toksik olan ve bu nedenle antidot uygulaması ve yatış endikasyonu olan hastalarda serum parasetamol düzeyinin nontoksik olarak belirlenmesi maliyetin azalmasını sağlayabilir. Bu nedenle alım miktarı toksik olan hastaların yönetilmesinin bu şekilde yapılması ile hasta başı maliyetin

azaltılabileceği söylenebilir. Bu iki grubun karşılaştırılması ile yatış endikasyonu oluşturan diğer nedenlerden dolayı yatırılan serum parasetamol düzeyi nontoksik olan hastalarda hasta başı maliyetin daha düşük olduğu tespit edildi.

Grup 1 (M₁P₀A₁Y₁) ile Grup 7 (M₁P₂A₂Y₂) hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 1’de hasta başı maliyetin Grup 7’ye göre oldukça yüksek olduğu belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p<0.001). Grup 1 ile Grup 7’nin karşılaştırılması ile serum parasetamol düzeyi belirlenerek hasta yönetimi yapılmasının, alım miktarı öyküsüne göre yapılan hasta yönetimine göre maliyeti düşürdüğü tespit edildi. Yatış ve klinik takip gerektirecek ek bir faktör olmadığı durumlarda serum parasetamol düzeyi belirlenmesi, hasta yönetiminde klinik takip ve hastanede kalış süresini kısaltarak maliyeti azalttığı söylenebilir.

Grup 8 (M₂P₂A₂Y₁) ile Grup 9 (M₂P₂A₂Y₂) hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; Grup 8’de hasta başı maliyetin Grup 9’a göre daha yüksek olduğu belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Gruplar arası hasta başı maliyet farkının yatış ve hizmet ücretleri ile ilişkili olduğu tespit edildi.

Grup 2 (M₂P₀A₂Y₁) ile Grup 8 (M₂P₂A₂Y₁) hasta başı maliyet (₺) bakımından karşılaştırıldığında; gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Gruplar arasında serum parasetamol düzeyi belirlenmesinden kaynaklanan maliyet farkının olması beklenirken; Grup 8’de tedavi red formu imzalayarak acil servisten ayrılan hasta sayısının fazla olmasının her iki grubun maliyetlerinin yakın olmasına neden olduğu düşünüldü.

Grup 3 (M₂P₀A₂Y₂) ile Grup 9 (M₂P₂A₂Y₂) hasta başı maliyet (₺) açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Gruplar arası hasta başı maliyet farklılıklarının serum parasetamol düzey ölçümü ile ilişkili olduğu düşünüldü. Çalışma grubumuzdan elde edilen sonuçlarla; başvuru anında alım miktarına göre nontoksik olduğu düşünülen ve daha sonra taburcu edildiği tespit edilen hastalarda serum parasetamol düzeyi belirlenmesinin hasta başı maliyeti artırdığı söylenebilir.

Sonuç olarak çalışmamız serum parasetamol düzeyi belirlenmesinin hasta yönetimi ve maliyeti üzerine etkisini inceleyerek akut karaciğer yetmezliğine yol açan

etiyojik faktörler arasında bulunan parasetamol aşırı alımının sağlık sistemlerine olan yükünün azaltılabilmesi için doğru tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörleri; geriye dönük bir çalışma olması ve çalışma grubunda hepatotoksisite gelişen hastanın olmaması idi. Maliyete ve hastanede kalış sürelerine etki eden pek çok faktör olması ve serum parasetamol düzeyi belirlenmesi ile ilişkisinin aydınlatılması için daha fazla hasta ile yürütülecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ülkemizde acil servise parasetamol aşırı alımı nedeniyle başvuran hastalarda, hasta yönetimi ve maliyet üzerine yapılmış benzer çalışma bulunmadığından çalışmamız bundan sonra yapılacak çalışmalara ışık tutması açısından da önemlidir.



6. SONUÇLAR

1. Acil servise başvuran parasetamol zehirlenmeli olgular tüm hastaların %0.1'ini oluşturmaktadır.
2. Acil servise başvuran parasetamol zehirlenmeli olgular tüm zehirlenmelerin %3.4'ünü oluşturmaktadır.
3. Çalışma grubumuzda yer alan hastaların 170 (%97.1)'i özkıyım amaçlı zehirlenme idi.
4. Çalışma grubumuzda yer alan 172 (%98.3) hastanın başvuru anında asemptomatik, parasetamol zehirlenmesi Evre I olduğu tespit edildi.
5. Alım miktarına göre 97 (%55.4) hastanın toksik, 68 (%39.8) hastanın ise nontoksik miktarda parasetamol aldığı tespit edildi.
6. Tıbbi öyküsünde aldığı parasetamol miktarı öğrenilemeyen hasta sayısı 10 (%5.7) idi.
7. Serum parasetamol düzeyi belirlenebilen hastalardan 4 (%2.3)'ünün toksik, 50 (%28.5)'sinin ise nontoksik düzeye sahip olduğu tespit edildi.
8. Sekiz (%4.5) hastada başvuru anında ve / veya takibinde KCFT'de yükselme tespit edildi.
9. Hastaların tedavi sürelerinin ortanca değeri 24 (1 - 96) saat idi.
10. Şifa ile taburcu edilen hasta sayısı 149 (%85.1) olup tedavi red formu imzalayarak ayrılan hasta sayısı 26 (%14.9) idi.
11. Hasta başı maliyet ortanca değeri 240 (100 - 578) ₺ idi. En yüksek hasta başı maliyet Grup 1'de ve 578 ₺ idi. En düşük hasta başı maliyet Grup 3'te ve 100 ₺ idi.
12. Gruplara göre maliyet değerlendirildiğinde; en yüksek maliyet ortanca değeri Grup 4'te ve 496 (495 - 500) ₺ idi. En düşük maliyet ortanca değeri Grup 3'te ve 146 (100 - 146) ₺ idi.
13. Miktarı bilinmeyen parasetamol alımı olan hastalarda ve ayrıca cinsi ve miktarı bilinmeyen çoklu ilaç alımı olan hastalarda serum parasetamol düzeyinin belirlenmesinin hasta yönetimine katkı sağladığı ve maliyeti azalttığı tespit edildi.
14. Alım miktarı toksik olan hastalarda serum parasetamol düzeyinin belirlenmesi hasta yönetimine katkı sağladığı ve maliyeti azalttığı tespit edildi.

15. Alım miktarı nontoksik olan hastalarda serum parasetamol düzeyinin belirlenmesinin maliyeti artırdığı tespit edildi
16. Regresyon analizinde maliyete etki eden bağımsız değişkenlerin antidot verilmesi, yatış ve tedavi süresi olduğu belirlendi.



7. KAYNAKLAR

- Akın, D., Tüzün, Y., Çil, T., 2007. Türkiye'nin Güneydoğusundaki Akut Zehirlenme Olgularının Profili. . Dicle Tıp Dergisi. 34 (3): 195 - 98.
- Altyar, A., Skrepnek, G., 2015. Clinical and economic characteristics of emergency department visits due to acetaminophen toxicity in the USA. *BMJ Open*. 5: e007368.
- Avşaroğulları, L., Şenol, V., Akdur, O., Akın, A., Durukan, P., Özkan, S., 2012. Characteristics of acute adult poisonings in a university hospital emergency department in central Turkey: a three-year analysis. *J Pak Med Assoc*. 62: 129 - 33.
- Ayan, M., Başol, N., Karaman, T., Taş, U., Esen, M., 2012. Zehirlenme ile Acil Servise Gelen Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi: 20 Aylık Çalışma. *The Journal of Academic Emergency Medicine*. 11: 146 - 50.
- Ayoğlu, F.N., Ayoğlu, H., Kaptan, M.Y., Turan, I.Ö., 2009. Akut Zehirlenme Olgularının Geriye Yönelik Değerlendirmesi, Zonguldak, Türkiye. *J Turk Anaesth Int Care*. 37 (4): 240 - 48.
- Baydın, A., Yardan, T., Aygun, D., Doğanay, Z., Nargis, C., İncealtın, O., 2005. Retrospective Evaluation of Emergency Service Patients With Poisoning: A 3-Year Study. *Advances in Therapy*. 22 (6): 650 - 58.
- Bond, G.R., Novak, J., 1995. The human and economic cost of paracetamol (acetaminophen) overdose. *Pharmacoeconomics*. 177 – 81.
- Boutis. K., Shannon, M., 2001. Nephrotoxicity after acute severe acetaminophen poisoning in adolescents. *J Toxicol Clin Toxicol*. 39 (5): 441 - 5.

- Budnitz, D.S., Lovegrove, M.C., Crosby, A.E., 2011. Emergency Department Visits for Overdoses of Acetaminophen-Containing Products. *American Journal of Preventive Medicine*. 40 (6): 585 – 92.
- Burns, M.J., Friedman, S.L., Larson, A.M., 2016. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and diagnosis. in: http://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-diagnosis?source=search_result&search=acetaminophen&selectedTitle=5~150#references.
- Campbell, N.R., Baylis, B., 1992. Renal impairment associated with an acute paracetamol overdose in the absence of hepatotoxicity. *Postgrad Med J*. 68 (796): 116-8.
- Cetaruk, E.W., Dart, R.C., Hurlbut, K.M., Horowitzcol, R.S., Shihcol, R., 1997. Tylenol Extended Relief overdose. *Ann Emerg Med*. 30 (1): 104 - 8.
- Chun, L.J., Tong, M.J., Busuttil, R.W., Hiatt, J.R., 2009. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 43 (4): 342 - 9.
- Cohen, S.D., Khairallah, E.A., 1997. Selective protein arylation and acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*. 29 (1-2): 59 - 77.
- Craig, D.G., Hayes, P.C., Simpson, K.J., 2009. Review article: the current management of acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther Drug Monit*. 31: 345 – 58.
- Crowell, C., Lyew, R.V., Givens, M., Deering, S.H., 2008. Caring for the mother, concentrating on the fetus: intravenous N-acetylcysteine in pregnancy. *Am J Emerg Med*. 26 (6): 735 - e1.
- Dal, O.K.H., Akay, S., Ünlüer, E.E., Aksay, E., 2013. Acil Servise Başvuran Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük İncelemesi. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 3 (1): 22 - 2.

- Daly, F.F., O'Malley, G.F., Heard, K., Bogdan, G.M., Dart, R.C., 2004. Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. *Ann Emerg Med.* 44 (4): 393 - 8.
- Damani, V.G.A., Gandhi, H., 2016. A Root Cause Analysis of Various Causes of Self Poisoning. *The International Journal of Indian Psychology.* 3 (2):68-82.
- Dart, R.C., Green, J.L., Bogdan, G.M., 2005. The safety profile of sustained release paracetamol. *Drug saf.* 28 (11): 1045 - 56.
- Davidson, D.G., Eastham, W.N., 1966. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J.* 2 (5512): 497 - 9.
- Duran, L., Sisman, B., Dogruel, C., Yardan, T., Baydin, A., Yavuz, Y., 2011. Parasetamol Zehirlenmesinde İntravenöz N-Asetil Sistein Kullanımı. *Journal of Academic Emergency Medicine.* 10 (4): 145.
- Eizadi-Mood, N.S.A., Khalili-Dehkordi, Z., 2011. Applicability of different scoring system in outcome prediction of patients with mixed drug poisoning-induced coma. *Indian Journal of Anaesthesia.* 55: 599 - 604.
- Elizabeth, M., Lancaster, J.R.H., Ali, Z., 2015. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol.* 89: 193 - 99.
- Goldfrank, L.R., 1995. Emergency medicine. *JAMA.* 273 (21): 1673 - 4.
- Gosselin, S., Juurlink, D.N., Kielstein, J.T., Ghannoum, M., Lavergne, V., Nolin, T.D., Hoffman, R.S., 2014. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila).* 52 (8): 856 - 67.

- Hendrickson, R.G., 2015. Acetaminophen. in Howland, M.A., Lewin, N., Goldfrank, L., Hoffman, R., Nelson, L. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 10th ed., New York: Mc Graw-Hill Comp.1246 - 50.
- Hendrickson, R.G., McKeown, N.J., 2010. Acetaminophen. in: Walls, M.H. (head ed). Rosen's Emergency Medicine. 7th ed., Philadelphia: Mosby Elsevier. 1948 - 53.
- Hodgman, M.J., Garrard, A.R., 2012. A review of acetaminophen poisoning. Crit Care Clin. 28 (4): 499 - 516.
- Hung, O.L., Nelson, L.S., 2004. Acetaminophen. in Cline, D.M., Ma, O.J., Tintinalli, J.E., Kelen, G.D., Stapczynski, J.S. (eds). Emergency Medicine. 6th ed., New York: Mc Graw-Hill Comp. 1088 - 94.
- Hung, O.L., Nelson, L.S., 2016. Acetaminophen. in: Tintinalli JE, Stapczynski, J.S., Ma, O.J, Yealy, D.M., Meckler, G.D., Cline, D.M. (eds). Emergency Medicine. 8th ed., New York: Mc Graw-Hill Comp. 1269 - 72.
- Jones, C.M., Mack, K.A., Paulozzi, L.J., 2013. Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. JAMA. 309 (7): 657 - 9.
- Karaman, K., 2015. Acil serviste takip ve tedavi edilen parasetamol intoksikasyon vakalarının geriye dönük incelenmesi. Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, Uzmanlık tezi, 37.
- Kuffner, E.K., Temple, A.R., Cooper, K.M., Baggish J.S., Parenti, D.L., 2006. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. Curr Med Res Opin. 22 (11): 2137 - 48.

- Lauterburg, B.H., Corcoran, G.B., Mitchell, J.R., 1983. Mechanism of action of N-acetylcysteine in the protection against the hepatotoxicity of acetaminophen in rats in vivo. *J Clin Invest.* 71(4): 980 - 91.
- Liisanantti, J.H., Kiviniemi, O., Laurila, J.J., Ala-Kokko, T.I., 2011. Risk factors for prolonged intensive care unit stay and hospital mortality in acute drug-poisoned patients: An evaluation of the physiologic and laboratory parameters on admission. *Journal of Critical Care.* 26: 160 - 65.
- Litovitz, T.L., Bailey, K.M., Schmitz, B.F., 1992. 1991 annual report of the American association of poison control centers national data collection system. *Am J Emerg Med.* 10: 452 - 505.
- Long, H., 2008. Acetaminophen, Aspirin, and NSAIDs. in Adams, J.G., Barton, E.D., Collings, J.L., DeBlieux, P.M., Gisondi, M.A., Nadel, E.S. (eds). *Emergency medicine / James G. Adams.* 1st ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008; 1515 - 20.
- Marbury, T.C., Wang, L.H., Lee, C.S., 1980. Hemodialysis of acetaminophen in uremic patients. *Int J Artif Organs.* 3 (5): 263 - 6.
- Mowry, J.B., Spyker, D.A., Cantilena, L.R., Bailey, J.E., Ford, M., 2013. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clinical Toxicology.* 51: 949 – 1229.
- Myers, R.P., Shaheen, A.A.M., Li, B., Dean, S., Quan, H., 2008. Impact of liver disease, alcohol abuse, and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdose. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 6 (8): 918 - 25.
- Nourjah, P.W.M., 2006. Epidemiology of acetaminophen-related overdose in http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3882b1_02_E-Acetaminophen%20National%20Mortality%20Data.pdf.

- Ostapowicz, G., Fontana, R.J., Schiødt, F.V., Larson, A., Davern, T.J., Han, S.H., McCashland, T.M., Shakil, A.O., Hay, J.E., Hynan, L., Crippin, J.S., Blei, A.T., Samuel, G., Reisch, J., Lee, W.M.; U.S. Acute Liver Failure Study Group., 2002. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 137 (12): 947 - 54.
- Prescott, L.F., 1983. Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs.* 25 (3): 290 - 314.
- Rumack, B.H., 2002. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol.* 40 (1): 3 - 20.
- Rumack, B.H., 2004. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology.* 40 (1): 10 - 5.
- Schiødt, F.V., Casey, D.L., Lee, W.M., 1997. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med.* 337 (16): 1112 - 7.
- Selçuk, M., Çakar, N., 2015. Tek Merkez Kaynaklı Akut Zehirlenme Analizleri: Altı Yıllık Olgu Verisi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi.* 13: 57 - 61.
- Senarathna, L., Buckley, N.A., Jayamanna, S.F., Kelly, P.J., Dibley, M.J., Dawson, A.H., 2012. Validity of referral hospitals for the toxicovigilance of acute poisoning in Sri Lanka. *Bulletin of the World Health Organization.* 90 (6):436 - 43a.
- Sheen, C.L., Dillon, J., Bateman, D.N., Simpson, K.J., MacDonald, T.M., 2002. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention, and costs to the healthcare system. *Q J Med.* 95: 609 - 19.
- Sivilotti, M.L.A., Juurlink, D.N., Garland, J.S., Lenga, I., Poley, R., Hanly, L.N., Thompson, M., 2013. Antidote removal during haemodialysis for massive acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 51 (9): 855 - 63.

- Sorodoc, V.J.I., Lionte, C., Mungiu, O.C., Sorodoc, L., 2011. Epidemiology of acute drug poisoning in a tertiary center from Iasi County, Romania. *Hum Exp Toxicol.* 1896 - 903.
- Suzuki, A., Yuen, N., Walsh, J., Papay, J., Hunt, C.M., Diehl, A.M., 2009. Co-mediations That Modulate Liver Injury and Repair Influence Clinical Outcome of Acetaminophen-Associated Liver Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 7 (8): 882 - 88.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri, SB, RSHMB, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, yayın no ve tarihi: <http://www.hm.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/200705081103280.200704271622380.zehirlenmerehberleri.pdf>.
- Thijssen, H.H., Soute, B.A., Vervoort, L.M., Claessens, J.G., 2004. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thromb Haemost.* 92 (4): 797 - 802.
- Tüfekçi, I.B., Curgunlu, A., Şirin, F., 2004. Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul. *Human & experimental toxicology.* 23 (7): 347 - 51.
- Wang, Y.Y., Wang, X.Y., 1997. Suicide and meteorological factors in Huhhot, Inner Mongolia. *Crisis.* 115 - 17.
- Whyte, I.M., Buckley, N.A., Reith, D.M., Goodhew, I., Seldon, M., Dawson, A.H., 2000. Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII. *Ther Drug Monit.* 22 (6): 742 - 8.

- Wilson, J.T., Brown, R.D., Bocchini, J.A., Kearns, G.L., 1982. Efficacy, disposition and pharmacodynamics of aspirin, acetaminophen and choline salicylate in young febrile children. *Ther Drug Monit.* 4 (2): 147 - 80.
- Wu, M.L., Deng, J.F., Yang, C.C., 1999. Hemodialysis as adjunctive therapy for severe acetaminophen poisoning: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 62 (12): 907 - 13.
- Zöhre, E., Bozkurt, E., Köse. A., Narıcı. H., Çevik, İ., Toker, İ., Demir, F., Ovla, D., 2015. Retrospective Analysis of Poisoning Cases Admitted to the Emergency Medicine. *Archives of Iranian Medicine.* 18 (2): 117.

