

On Yedi Yaşındaki Bir Çocukta N-Asetil Sisteine Bağlı Anafilaksi

N-Acetyl Cysteine Anaphylaxis in Seventeen Years-Old Child: Case Report

Medine Aysin TAŞAR,^a
Zahide YALAKI,^a
Yaşar Yusuf CAN,^a
Emine VEZİR,^b
Bülent ALIOĞLU^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
^bÇocuk İmmünoloji ve
Allerji Hastalıkları Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 23.04.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 16.08.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Zahide YALAKI
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
dr_zahide@yahoo.com

ÖZET On yedi yaşındaki erkek olgu, intihar amacı ile 6 g parasetamol tablet içtikten sonra hastanemize başvurdu. Fizik muayenesi normal olan olguya mide lavajı yapılarak aktif kömür verildi. Olgunun ilaç dozu konusunda çelişkili anamnez verdiği ve güvenilir olmadığı için N-asetil sistein tedavisi başlandı. 150 mg/kg intravenöz N-asetil sistein infüzyonunun birinci saatinde olguda aniden dispne, yutma güçlüğü, baş dönmesi ve kramp tarzında karın ağrısı gelişti. Fizik muayenede; uvlada şişlik, gövdede ürtiker ve baş bölgesinde yaygın “flushing” mevcuttu. Bu bulgularla anafilaksi düşünüldü ve anafilaksi tedavisi yapıldı. Sonuç olarak, intravenöz N-asetil sistein alan çocuklarda anafilaksi gelişebileceği unutulmamalı, bu hastalar anafilaksi açısından yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk; asetilsistein; anafilaksi

ABSTRACT Seventeen years old boy admitted to our hospital with the history of taking 6 g paracetamol for suicide. The physical examination was normal. Gastric lavage performed and activated charcoal was given. N-acetyl cysteine treatment was started because of contradictory history. Dispnea, dysphagia, dizziness and cramping abdominal pain developed suddenly in the first hour infusion of intravenous 150 mg/kg N-acetyl cysteine. In the physical examination, there was flushing on his face, urticaria on his trunk and uvular edema. It was considered as anaphylaxis with these findings. Treatment of anaphylaxis was conducted. In conclusion, anaphylaxis can develop during intravenous N-acetyl cysteine infusion in children. These cases should be monitored closely for anaphylaxis.

Keywords: Child; acetylcysteine; anaphylaxis

Parasetamol, tüm yaş gruplarında analjezik-antipiretik olarak en sık kullanılan ilaçtır. Ancak, intihar girişimi veya kaza ile zehirlenmelerde de sık karşılaşılan ilaçlardandır.¹ Parasetamol zehirlenmesinin tedavisinde antidot olarak kullanılan N-asetil sistein [N-acetyl cysteine (NAC)]’in, karaciğer ve böbrek toksisitesini önlemede etkili ve güvenli olduğu bilinmektedir.^{2,3}

Parasetamol oral alındıktan sonra karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi tarafından toksik metaboliti olan “N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) metabolize olur. Bu metabolit parasetamolün normal doz kullanımlarında endojen glutatyon ile detoksifiye edilir. Yüksek doz alımlarda glutatyon depoları tükenir ve NAPQI detoksifiye edilemediğinden kara-

ciğer toksisitesi oluşur. Akut parasetamol zehirlenmesinde; alımı takiben ilk sekiz saat içerisinde uygulanan NAC'ın karaciğer toksisitesi gelişmesini %100'e yakın oranda önlediği bildirilmektedir.⁴ NAC, glukuronil sistemi aktive ederek sitokrom p450 toksin birikimini önler. Oral kullanımda 140 mg/kg yükleme dozunu takiben, 4 saatte bir 70 mg/kg idame olarak verilir. Yükleme dozu ile birlikte toplam 18 doz verilmelidir. İntravenöz (IV) kullanımda 150 mg/kg 15 dk'da yavaş enjeksiyonla, sonrasında 50 mg/kg 4 saatte ve daha sonra da 100 mg/kg 16 saatte infüzyonla verilmelidir.⁵

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda IV kullanılan NAC'ın hafif yan etkilere yol açtığı bildirilmektedir.⁴ Bu yayınlarda allerjik yan etki gelişen hastaların daha önce allerjik hastalıkları olduğu, ilaç infüzyon hızının normale göre daha hızlı olduğu veya NAC dozunun yüksek verildiği bildirilmiştir. Geçmişte NAC tedavisine bağlı olarak gelişen anafilaktik reaksiyonlar genelde erişkin hastaları kapsamaktadır.⁶

Bu çalışmada, intihar girişimi amacıyla parasetamol tablet çen, öyküsünde herhangi bir allerjik hastalık olmayan ve NAC tedavisi sırasında anafilaksi gelişen ergen bir olgu NAC'ın ciddi yan etkilerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On yedi yaşındaki erkek olgu, intihar girişimi amacıyla 12 adet 500 mg parasetamol içtikten iki saat sonra hastanemize başvurdu. Fizik muayenesinde; bilinci açık, solunum sayısı (SS): 22/dk, oksijen saturasyonu (SO₂): %96, kalp tepe atımı (KTA): 98/dk, kan basıncı (KB): 127/80 mmHg, vücut sıcaklığı: 37°C, vücut ağırlığı: 50 kg idi. Diğer sistem muayeneleri normal idi. Öyküsünde herhangi bir allerji ya da astım yoktu.

Olguya hemen mide lavajı yapılarak ardından da aktif kömür (1 g/kg) verildi. Olgunun aldığı ilaç dozu 120/mg/kg/doz idi. Ancak olgunun ilaç dozu konusunda verdiği çelişkili anamnezin güvenilir olmamasından, ayrıca hastanemizde parasetamol düzeyine bakılmadığından NAC tedavisi başlandı. IV NAC, 150 mg/kg ilk bir saatte, ardından 50 mg/kg/4 saatte ve 100 mg/kg/16 saatte

verilecek şekilde başlandı. Ancak, NAC infüzyonunun birinci saatinde olguda aniden dispne, yutma güçlüğü, baş dönmesi, kramp tarzında karın ağrısı gelişti. Fizik muayenesinde, KB: 115/80 mmHg, SS: 32/dk, KTA: 110/dk, uyluğa şişlik, gövdede ürtiker ve baş bölgesinde yaygın "flushing" mevcuttu. Bu bulgularla anafilaksi düşünülerek IV NAC infüzyonu durduruldu, ardından 0,3 mg intramusküler olarak adrenalin yapıldı ve maske ile oksijen verildi. Anafilaksi tedavisinin 5. dk'sında dispne ve yutma güçlüğü, 15. dk'sında ise döküntülerde düzelme gözlemlendi. Olguya verilen NAC dozu ve veriliş hızı kontrol edildi; normal sınırlar içinde olduğu saptandı. Olgunun kronik bir hastalığı veya ilaç allerjisinin olup olmadığı tekrar sorgulandı ve herhangi bir allerjik ya da kronik hastalığı olmadığı öğrenildi. Olguya parasetamol intoksikasyonu açısından 72 saat takip edildi. İzleminde karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olmayan olgu taburcu edildi.

Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan olgudan alınmıştır.

TARTIŞMA

Parasetamol zehirlenmesinde kullanılan oral NAC 1965 yılında, IV NAC tedavisi ise 2004 yılında Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanmıştır.⁴ İV NAC kullanımının genellikle güvenli olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda IV NAC tedavisi verilen hastaların yaklaşık %5'inde hapsizme, döküntü, "flushing", bulantı-kusma gibi hafif yan etkiler bildirilmiştir.⁴ İV NAC tedavisine bağlı yan etkiler genellikle hafif olmakla birlikte, az sayıda hastada anafilaktoid reaksiyon bildirilmiştir.^{2,6,7} Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, NAC'a bağlı ciddi yan etkiler (bronkospazm, anjiyoödem, hipotansiyon, taşikardi, dispne) hastaların %3'ünde bildirilmiştir.² Bu çalışmada yan etki gelişen hastaların yarısı NAC'ın verilmesi gerekenden daha fazla dozda verildiği hastalardır. Olgumuzda ise NAC dozu verilmesi gereken tedavi dozunda idi. Ancak buna rağmen, tedavinin birinci saatinde yutma güçlüğü, baş dönmesi, kramp tarzında karın ağrısı, ürtiker ve "flushing" gelişmişti.

Literatürde çocukluk yaş grubunda, IV NAC tedavisinin değerlendirildiği tek çalışmada, 59 çocuk hastanın %3,4'ünde hafif anafilaktoid reaksiyon (kaşıntı, yüzde kızarıklık) bildirilmiştir. Bu çalışmada hiçbir hastada ciddi sistemik reaksiyon bildirilmemiştir.⁸ Mahmoudi ve ark., NAC dozu fazla verilen, anafilaksi gelişen ve daha sonra kaybedilen erişkin bir hasta bildirmişlerdir.⁷ Appelboam ve ark.nın bildirdiği astım öyküsü olan erişkin hastada ise tedavi dozunda NAC verilmesine rağmen anafilaktoid reaksiyon gelişmiştir.⁶ Olgumuzun ise erişkin literatüründen farklı olarak allerjik hastalığı veya astım öyküsü bulunmamakta idi.

NAC tedavisine bağlı gelişen anafilaktoid reaksiyonların sıklıkla ilk 2 saat içinde geliştiği bildirilmiştir.^{3,6} Bir çalışmada, hastaların %15'inde IV NAC infüzyonunun başlamasından sonraki ilk iki saat içinde anafilaktoid reaksiyonların görüldüğü bildirilmiştir.^{3,6} Olgumuzda da literatüre benzer şekilde NAC infüzyonunun birinci saatinde anafilaksi gelişmişti.

Literatürde NAC tedavisi sırasında yan etki gelişimi açısından riskli hastaların astım ve ilaç allerjisi öyküsü olanlar olduğunu belirten yayınlar mevcuttur.^{6,9} Schmidt ve ark., yan etki gelişimi açısından astımın risk faktörü olduğunu, fakat ilaç allerjisinin olmadığını bildirmişlerdir.¹⁰ Ancak olgumuzda astım öyküsü bulunmamakta idi. Lynch ve ark.nın erişkinlerde yapmış olduğu başka bir çalışmada ise IV NAC alan hastaların %48,5'inde anafilaktoid reaksiyonun geliştiği bildirilmiştir.¹¹ Bu çalışmada, IV NAC infüzyonunun yükleme dozunun ilk 15 dk'sının, plazma parasetamol düzeyinin düşük olduğu hasta grubunun ve ilaç alımından sekiz saat sonra başvuran hasta grubunun IV NAC infüzyonuna bağlı anafilaktoid reaksiyon gelişimi için risk faktörü olabileceği, bu hastalarda kar-zarar oranının düşünülerek

IV NAC'ın 15 dk yerine 60 dk'da verilebileceği belirtilmiştir. Çalışmamızdaki olgu ilk iki saat içinde başvurmuştu. Ancak çelişkili anamnez vermesi ve plazma parasetamol düzeyine bakılamaması nedeni ile IV NAC infüzyonu başlanmış, infüzyonun birinci saatinde reaksiyon gelişmişti.

NAC'a bağlı yan etki veya anafilaksi gelişmesi durumunda infüzyonun durdurulması, intramusküler adrenalin ve kortikosteroid verilmesi gerekmektedir. Hafif yan etkilerde infüzyonun durdurulması ve antihistaminik verilmesi ile semptomlar düzelmektedir.^{6,7,12} Olgumuzda da NAC infüzyonunun durdurulması ve intramusküler adrenalin verilmesinden kısa bir süre sonra anafilaksi semptomları gerilemiştir.

Literatürdeki bilgilere göre, NAC tedavisine bağlı anafilaksi gelişen çocukluk çağı anafilaksi hastası bulunmamaktadır. Herhangi bir allerjik hastalık öyküsü olmayan olgumuzda NAC tedavi dozunda verilmiş olup, veriliş hızı da normal idi. Literatüre benzer şekilde NAC infüzyonunun başlamasından sonraki birinci saatinde anafilaksi bulguları gelişmişti. İntramusküler adrenalin verildiğinde anafilaksi semptomları da belirgin şekilde düzelmişti.

Sonuç olarak, astım veya ilaç allerjisi öyküsü olmayan, uygun doz ve hızda verilen IV NAC tedavisi alan çocuklarda anafilaksi gelişebileceği ve bu nedenle bu hastaların yakın takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Makalenin yazımı, tartışılması, kaynak bulunması: M. Aysin Taşar, Zahide Yalaki; **Fikir, tasarım:** Emine Vezir, Yaşar Yusuf Can; **Eleştirel inceleme:** Bülent Alioğlu.

KAYNAKLAR

1. Keskinöglü A, İnan F. [Evaluation of renal functions in adolescent suicide attempts by drug overdose]. *Med Bull Haseki* 2012;50(3): 96-100.
2. Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15(6):398-405.
3. Kerr F, Dawson A, Whyte IM, Buckley N, Murray L, Graudins A, et al. The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 2005;45(4):402-8.
4. Duran L, Şişman B, Doğruel C, Yardan T, Baydın A, Yavuz Y. [Use of Intravenous N-Acetyl Systeine in Paracetamol Intoxication]. *JAEM* 2011;10(4):145-7.
5. Isbister G, Whyte I, Dawson A. Pediatric acetaminophen poisoning. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(3):417-9.
6. Appelboam AV, Dargan PI, Knighton J. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emerg Med J* 2002;19(6):594-5.
7. Mahmoudi GA, Astaraki P, Mohtashami AZ, Ahadi M. N-acetylcysteine overdose after acetaminophen poisoning. *Int Med Case Rep J* 2015;8:65-9.
8. Pauley KA, Sandritter TL, Lowry JA, Algren DA. Evaluation of an Alternative Intravenous N-Acetylcysteine Regimen in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(3):178-85.
9. Ho SW, Beilin LJ. Asthma associated with N-acetylcysteine infusion and paracetamol poisoning: report of two cases. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6396):876-7.
10. Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51(1):87-91.
11. Lynch RM, Robertson R. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. *Accid Emerg Nurs* 2004;12(1):10-5.
12. Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 1998;31(6): 710-5.