

گزارش یک مورد نارسائی کبدی زودرس ناشی از مسمومیت با استامینوفن

دکتر عبدالکریم پژومند

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - سرپرست بخش مسمومین مرکز آموزشی لقمان حکیم

دکتر ناصر جلالی

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر شاهین شادینیا

دستیار سم شناسی

چکیده

استامینوفن رایج ترین داروی ضد درد و ضد تب می باشد که در تمام دنیا مورد استفاده قرار می گیرد (۷). علت این امر ماهیت بدون عارضه در مقادیر درمانی دارو و سهولت دسترسی به آن می باشد. بدلائل مذکور، از سال ۱۹۶۶ که اولین مورد مسمومیت با استامینوفن گزارش گردیده است تا به حال شیوع مسمومیت با این دارو روز به روز افزایش یافته است به طوری که امروزه یکی از از شایعترین علل بروز مسمومیتها در دنیاست و نارسائی کبدی ناشی از مسمومیت با آن در زمره شایعترین علل پیوند کبد در اروپا و آمریکا می باشد (۸و۱۱ و۱۳). اهمیت تشخیص زودرس مسمومیت با استامینوفن در این است که می توان با درمان سریع و مناسب از پیدایش عوارض بالقوه خطرناک و کشنده این مسمومیت جلوگیری کرد که در مورد نادر زیر علائم نارسائی کبدی زودتر از تشخیص مسمومیت پدیدار گردیده است، فلذا باید همواره مسمومیت با استامینوفن را در تشخیص افتراقی نارسائی کبدی مدنظر داشت.

بیمار خانم ۲۵ ساله ای هستند که ۴۸ ساعت پس از مصرف ۱۰۰ عدد قرص استامینوفن با علائم نارسائی کبدی به بخش مسمومین مرکز لقمان حکیم مراجعه و بستری و تحت اقدامات درمانی قرار گرفت. در زمان ورود بیمار لتارژیک بود، از حالت تهوع و استفراغ شکایت داشت، اسکلرا ایکتریک و ملتحمه بیمار رنگ پریده بود، مخاط دهان و پوست صورت و پوست شکم بیمار نیز ایکتریک بود. تندرین همراه با گاردینگ در ناحیه RUQ وجود داشت، آزمایشات در چندین نوبت لکوسیتوز با ارجحیت Poly و کاهش هموگلوبین و هماتوکریت و افزایش PT^۱ و PTT^۱ و بیلی روبین توتال و مستقیم و افزایش AST^۲ و ALT^۱ گزارش گردید. جهت بیمار درمان با N^۳ - استیل سیستین ویریدی پس از ۴۸ ساعت از زمان مسمومیت شروع گردید و درمان نگهدارنده جهت نارسائی کبدی بعمل آمد و نهایتاً بیمار پس از ۱۲ روز بستری با حال عمومی خوب و پس از طبیعی شدن تمامی آزمایشات مرخص گردید.

نتیجه آنکه همواره باید نارسائی کبدی زودرس ناشی از مسمومیت با استامینوفن را مدنظر داشت. در بیمارانی که با نارسائی کبدی ناشی از مسمومیت با استامینوفن مراجعه می نمایند علاوه بر درمانهای محافظتی و نگهدارنده به رغم تأخیر در ورود و تشخیص باید درمان با NAC را نیز در دستور کار قرار داد و همچنین در تشخیص افتراقی بیمارانی که با علائم نارسائی کبدی مراجعه می نمایند مسمومیت با داروهای هیپاتوتوکسیک نظیر استامینوفن را موردنظر داشت.

کلیدواژه ها: N. acetyl cystein _ Hepatic failure _ Acetaminophen overdose

۱- Prothrombine Time

۲- Partial Thromboplastine Time

۳- Aspartate aminotransferase

۴- Alanine aminotransferase

بیمارانی که دچار مسمومیت شده اند متابولیت فعال تشکیل شده از راه سیتوکروم P450 افزایش پیدا می کند و در نتیجه تمامی متابولیت فعال شده از این راه نمی تواند دتوکسیفیه شود، فلذا زیادی آنها با ماکرومولکولهای پروتئینی داخل سلول باندهای کووالان ایجاد می کنند که این باندهای کووالانت نوکلئوفیل هستند و سبب نگرز هپاتوسلولر می شوند (۱۳۶).

مقادیر توکسیک استامینوفن بستگی به سطح گلوکوتائون دارد ولی در مجموع بیان می کنند که مصرف ۷/۵ گرم یا ۱۴۰-۱۵۰ mg/kg استامینوفن بطور یکجا توکسیک است (۶ و ۱۶)، و مصرف مقادیر $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ - 0.3 کشنده است (۱۶). سطح درمانی استامینوفن در بالغین 20 - $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ و در اطفال $7 \mu\text{g}/\text{ml}$ است.

مراحل مسمومیت با استامینوفن به ۴ مرحله بالینی تقسیم می شود که عبارتند از:

فاز اول - به فاصله کمی بعد از خوردن داور تا ۱۲ الی ۲۴ ساعت اول بعد از آن اتفاق می افتد، در طی این مدت بیمار دچار علائم گوارشی می شود. البته بعضی از بیماران در این مرحله بدون علامت می باشند.

فاز دوم - ۲۴ تا ۷۲ ساعت پس از مصرف دارو ظاهر می شود که در این مرحله افزایش میزان آنزیمهای کبدی و بیلی روبین سرم و افزایش زمان پروترومبین را داریم. در این مرحله ممکن است درد در ناحیه RUQ^۱ را داشته باشیم و گاهی کبد بزرگ و حساس می شود.

فاز سوم - ۹۶-۷۲ ساعت پس از خوردن دارو ظاهر می شود که در این مرحله ماگزیمم هپاتوتوکسیتیه را داریم و عوارض کبدی در این مرحله به حداکثر می رسد و مرگ در این مرحله اتفاق می افتد و معمولاً در این فاز بعلت آنسفالوپاتی کبدی احتمال خونریزی و یا هیپوگلیسمی وجود دارد و در این مرحله AST ممکن است حتی به ۲۰۰۰۰ واحد برسد. تهوع و استفراغ و زردی و هپاتواسپلنومگالی از علائم عمده این مرحله هستند.

فاز چهارم - اگر بیمار از فاز سوم جان سالم به در برد، فاز چهارم شروع می شود که بهبودی کامل از اختلالات کبدی در طی ۴ تا ۱۴ روز اتفاق می افتد (۱۳۶).

استامینوفن اولین بار در سال ۱۸۹۳ توسط Vonmerring به عالم طب معرفی شد و در سال ۱۹۴۹ این دارو شهرت پیدا کرد (۶) و به عنوان متابولیت اصلی استانیلید و فناستین شناخته شد. استامینوفن یکی از داروهای خانواده ضد دردهای Coal tar است (۲ و ۱۳۶).

تا سال ۱۹۶۶ موردی از مسمومیت با استامینوفن گزارش نشده بود (۱۳۶)، از سال ۱۹۶۶ که اولین مورد مسمومیت با استامینوفن در انگلیس توسط Davidson گزارش شد (۳). تا بحال شیوع مسمومیت با این دارو اندک اندک افزایش یافته است بطوریکه امروزه این مسمومیت از شایعترین مسمومیت ها در دنیا است (۱۱۶). تا سال ۱۹۷۵ فقط یک مورد ثبت شده از هپاتوتوکسیسیته ناشی از مسمومیت با استامینوفن در ایالات متحده وجود داشت، در حالی که در حال حاضر در حدود ۱۳۰ مورد مرگ و میر در سال بعلت مسمومیت با استامینوفن در آمریکا گزارش می شود و نارسائی کبدی ناشی از مسمومیت با استامینوفن شایعترین علت پیوند کبد در بریتانیا و دومین علت پیوند کبد در آمریکا است (۱۳۱ و ۱۳۶).

استامینوفن متابولیت فعال فناستین است (۲ و ۱۳۶) و یک اسید ضعیف با Pka حدود ۹/۵ است که به سرعت از دستگاه گوارش جذب می شود و در دوزهای درمانی حدود ۱ ساعت پس از مصرف جذب آن کامل می شود (۲ و ۱۳۶ و ۱۳۷). دوزهای توکسیک جذب مدت زمان بیشتری طول می کشد و معمولاً پس از ۴ ساعت کامل می شود (۶). نیمه عمر دارو پس از تجویز دوزهای درمانی بین ۴-۲/۵ ساعت است (۲ و ۱۳۷ و ۱۳۶) و زمان لازم برای رسیدن به اوج اثر دارو ۳-۱ ساعت و طول اثر آن ۴-۳ ساعت است (۲ و ۱۳۷).

استامینوفن باند پروتئینی حدود ۱۰ درصد و حجم توزیعی ۱ L/Kg دارد و تقریباً بطور یکسان در تمام مایعات بدن پخش می شود (۲ و ۱۳۷). سرعت دیالیز دارو در همودیالیز $120 \text{ ml}/\text{min}$ و در هموفیوژن $200 \text{ ml}/\text{min}$ و در دیالیز صفاقی کمتر از $10 \text{ ml}/\text{min}$ است. بدنمال تجویز دوزهای درمانی ۹۰-۱۰۰ درصد دارو در طی ۲۴ ساعت اول پس از متابولیسم و ۲ درصد بدون تغییر از طریق ادرار دفع می شود. متابولیسم استامینوفن عمدتاً در کبد انجام می شود و سپس متابولیتهای آن از راه ادرار دفع می شوند (۲ و ۱۳۶). در

1- Right Upper Quadrant

مکانیسم آنتی دوتی NAC در مسمومیت با استامینوفن کاملاً شناخته شده نیست ولی حداقل چهار مکانیسم برای طرز عمل NAC توضیح داده شده است که عبارتند از:

۱- فعالیت داخل سلولی NAC که بعنوان جانشین گلوکاتایون عمل می کند و با متابولیت‌های سمی استامینوفن ترکیب شده و اثر سمی آنها را از بین می برد. (اثر آنتی دوتال مستقیم)

۲- NAC در تحریک سنتز گلوکاتایون هم شرکت می کند چرا که به سیستمین که یک پیش ساز گلوکاتایون است، متابولیزه می شود.

۳- تحریک سولفات‌ها شدن استامینوفن برای متابولیزه شدن از راه غیرسمی.

۴- یک ماده آنتی اکسیدان برای کاهش اثر پاسخ التهابی ناشی از ضایعه کبدی اولیه می باشد (۱۶و۱۴و۱۳و۱۲و۱۱).

معرفی بیمار

بیمار خانم ۲۵ ساله ای هستند که در تاریخ ۷۷/۸/۲۵ بعلت درد شکمی، تهوع و استفراغ به درمانگاه شبانه روزی مراجعه می نمایند، در این درمانگاه بیمار اطلاعاتی در مورد مصرف قرص استامینوفن ذکر نمی کند و بدلیل هیپوگلیسمی (BS: ۴۰ mg%) و لکوسیتوز ۱۲۳۰۰ با ارجحیت Poly در همان تاریخ جهت بررسی بیشتر به یک بیمارستان آموزشی ارجاع داده می شود.

در بدو ورود به مرکز آموزشی جهت بیمار آزمایشات اولیه بعمل می آید که بعلت لکوسیتوز ۱۷۵۰۰ با ارجحیت Poly و افت هموگلوبین و هماتوکریت (Hgb: ۶/۶mg%_Hct: ۲۹/۶) و اختلال انعقادی (PT: ۳۰sec _ PTT: ۴۱sec) بیمار در بخش داخلی آن مرکز بستری می شود. مجدداً در تاریخ ۷۷/۸/۲۶ آزمایشات بیمار تکرار می شود که افزایش میزان آنزیم‌های کبدی (SGOT: ۸۰۵۰_SGPT: ۱۰۷۲۰) بیلی روبین توتال و مستقیم سرم (Bill.total: ۹/۶%mg_Bil.Direct: ۴/۷mg%) و اختلال انعقادی (PT: >۳۰sec_PTT: ۱/۲۰sec) و افت هموگلوبین و هماتوکریت (Hgb: ۶/۹mg%_Hct: ۲۶/۸) مشاهده می شود که با پیگیریهای مکرری که بعمل می آید بیمار مصرف ۱۰۰ عدد قرص استامینوفن ۳۲۵ mg را اقرار می نماید، لذا بیمار در تاریخ ۷۷/۸/۲۶ (۴۸ ساعت پس از مسمومیت) جهت اقدامات درمانی بیشتر به بخش مسمومین مرکز لقمان حکیم ارجاع

درمان باید بلافاصله بعد از مراجعه بیمار شروع شود. تخلیه معده به ویژه در ۲ ساعت اول بعد از مصرف دارو مفید است. استفاده از زغال فعال می تواند از جذب دارو بعد از خوردن استامینوفن جلوگیری کند (۱و۶و۱۰و۱۳و۱۷). درمان انتخابی مسمومیت با استامینوفن استفاده از N-استیل-سیستئین^۱ خوراکی است. دوز حمله ای حدود ۱۴۰ mg/Kg است و بعد دوزهای نگهدارنده به میزان ۷۰ mg/kg هر ۴ ساعت به تعداد ۱۷ دوز در طول ۷۲ ساعت تجویز می شود و حتی اگر کاهش در سطح سرمی استامینوفن هم پیدا شود، باید دوره کامل درمان را ادامه دهیم. NAC باید بصورت یک محلول ۵ درصد رقیق شده در آب و یا آب میوه خنک تجویز شود. اگر بیمار یکساعت پس از مصرف NAC استفراغ کند دوز مربوطه باید تکرار شود. NAC خوراکی بصورت محلولهای ۱۰ تا ۲۰ درصد در دسترس است (۱۳و۱۲). اگر قبل از تجویز NAC شارکول داده شده است باید حداقل دو ساعت فاصله زمانی وجود داشته باشد (۱۳).

NAC بصورت تزریق وریدی هم تجویز می شود ولی در این روش احتمال واکنش‌های انافیلاکتیک وجود دارد. دوز وریدی NAC بمیزان ۳۰۰ mg/kg در یک دوره ۲۰ ساعته می باشد، اخیراً بررسیها نشان می دهد که مصرف وریدی NAC در یک دوره ۴۸ ساعته در پیشگیری از هپاتوتوکسیسیته ناشی از مسمومیت با استامینوفن بسیار موثرتر از مصرف خوراکی NAC است و عوارض جانبی کمتری هم دارد (۱۵و۱۳و۱۲).

دیورز در مسمومیت با استامینوفن اندیکاسیون ندارد چون فقط ۲ درصد از طریق دارو دفع می شود. همدیالیز نیمه عمر دارو را کم می کند ولی شواهد کافی مبنی بر این که سیر بالینی را بهبود می دهد، وجود ندارد. دیالیز صفاقی موثر نیست. هموپرفیوژن در بیمارانی که سطوح بالائی از استامینوفن سرمی را دارند، توصیه شده ولی اثرش هنوز ثابت نشده است (۱۳). وقتی که نارسائی حاد کبدی اتفاق می افتد، تنها درمان، درمان نگهدارنده است و ارزش تجویز استروئید و ترانسفوزیون و پیوند کبدی مورد بحث است. اگر PT بیش از ۳ برابر نرمال باشد، باید آمپول Uit K تجویز شود و ممکن است استفاده از FFP^۲ یا فاکتورهای انعقادی ضرورت پیدا کند.

۱- N. Acetyl Cystein

۲- Fresh Frozen Plasma

آمپول ویتامین B.Complex نیز شروع گردید. در تاریخ ۷۷/۹/۳ (روز هشتم بستری) سرم بیمار قطع گردید. آمپول ویتامین K نیز پس از ۷۲ ساعت از شروع قطع گردید و سایر اقدامات درمانی ادامه پیدا نمود.

در طول مدت بستری روزانه جهت بیمار اندازه گیری قند خون، الکترولیتها (Na,K) اوره و کراتی نین، گاز خون، تستهای کبدی و بیلی روبین توتال و مستقیم سرم و تستهای انعقادی انجام گرفت که در آزمایشات روز اول بستری کاهش هموگلوبین و هماتوکریت (Hct: ۲۶/۶%; Hgb: ۶/۹mg%) و یک آنمی میکروکروم و میکروسیت (MCU: ۶۴/۱ MCH: ۱۶/۶) وجود داشت. همچنین اختلال تستهای انعقادی (PTT: ۶۰sec) و افزایش تیرتستهای کبدی (SGPT: ۳۸۹۵، SGOT: ۵۲۱۰، LDH: ۴۳۸۰، CPK: ۱۳۰، Alk-p: ۴۹۰) بیلی روبین توتال (Bil.Total: ۱۰mg%) و مستقیم سرم (Bil.Direct: ۷mg%) مشهود بود. میزان قند خون، الکترولیتها، اوره و کراتی نین و کلسیم و فسفر سرم و گاز خون در حد نرمال و قابل قبول بود. جهت بیمار Hbs Ag چک شد که جواب آن منفی بود. U/C بیمار نیز منفی گزارش گردید و در آنالیز ادراری بعمل آمده بیلی روبین اوری ۳+ و رسوب املاح صفراوی متوسط گزارش شد. سطح سرمی استیل کولین استراز نیز اندازه گیری شد که جواب آن در محدوده نرمال (U/L: ۱۶۲۴) قرار داشت. G6PD بیمار نرمال گزارش گردید.

با توجه به افت هموگلوبین و هماتوکریت و اختلال انعقادی جهت بیمار در تاریخ ۷۷/۸/۲۷ (روز دوم بستری) ۲ واحد خون ایزوگروپ و در تاریخ ۷۷/۸/۲۸ (روز سوم بستری) مجدداً ۲ واحد خون ایزوگروپ و ۲ واحد FFP تجویز شد. ضمناً در تاریخ مذکور از بیمار سونوگرافی بعمل آمد که گزارش آن شرح زیر است:

در بررسی سونوگرافیک، کبد با span حدود ۱۳ میلیمتر در خط میدکلاویکولار در حد طبیعی و با اکوی پارانشیمال یکنواخت دیده شد. ضایعه فضاگیر و کیستیک دیده نشد. کیسه صفرا کنتراکتور و با جدار ضخیم حدود ۸ میلیمتر بیش از حد طبیعی دیده شد. قطر مجاری صفراوی داخل و خارج

داده می شود. از سایر اقدامات درمانی انجام شده در مرکز آموزش قبلی هیچگونه اطلاع بیشتری موجود نمی باشد.

در بدو مراجعه به بخش مسمومین در تاریخ ۷۷/۸/۲۶ بیمار مختصر لتارژیک، اما کاملاً هوشیار و آگاه بود. از حالت تهوع و استفراغ شکایت داشت، جز آنمی خفیف سابقه بیماری خاصی را ذکر نمی کرد. سابقه قبلی خودکشی نیز نداشت. علائم حیاتی در بدو مراجعه نرمال بود. اسکلارایکتریک و ملتحمه بیمار رنگ پریده (Pale) بود. مخاط دهان و پوست صورت و حتی پوست شکم بیمار ایکتریک بود. تندرینس همراه با گاردینگ در ناحیه RUQ وجود داشت سایر معاینات سیستمیک بیمار نرمال طبیعی بود جهت بیمار در اورژانس سوند معده گذاشته شد و شستشوی معده بعمل آمد که محتویات آن کاملاً شفاف بود و خونریزی فعال یا قدیمی نیز وجود نداشت. سپس بیمار در بخش مراقبتهای ویژه (ICU) سرویس مسمومین بستری گردید در طول مدت بستری بیمار تحت سرم تراپی (در عرض ۲۴ ساعت ۱۰۰۰ DW / ۵، ۲۰۰۰ و ۲/۳) رفت، جهت وی شربت لاکتولوز (۳۰ ml/Q۱ hr/p.o) تجویز شد. در عین حال بیمار تحت درمان با NAC وریدی (در عرض ۲۰ ساعت ۳۰۰ mg/kg) نیز قرار گرفت و همچنین جهت بیمار اقدامات درمانی دیگر از جمله تجویز آنتی بیوتیکهای سفیدی زوکسیم (۱/۵ gr/IV/Q۸h) و مترونیدازول (۵۰۰ mg/IV/Q۶h) و آمپول ویتامین K1 (۱۰ mg/IM/daily) و آمپول رانی تیدین (۵۰۰ mg/IV/Q۱۲h) صورت گرفت. بیمار در تاریخ ۷۷/۸/۲۹ (روز چهارم بستری) از ICU به بخش مسمومین انتقال یافت و اقدامات درمانی بیمار ادامه پیدا نمود. بیمار در طول مدت بستری N.P.O بود که از تاریخ ۷۷/۹/۱ (روز ششم بستری) جهت بیمار رژیم غذایی پرکربوهیدرات، کم چربی و بدون پروتئین در حد تحمل شروع گردید و سرم بیمار به میزان ۲ لیتر در ۲۴ ساعت کاهش یافت. در تاریخ ۷۷/۹/۲ (روز هفتم بستری) با توجه به قطع تب بیمار که از بدو بستری بصورت خفیف وجود داشت، آنتی بیوتیکهای بیمار قطع گردید و نیز با توجه به تحمل رژیم غذایی توسط بیمار، سرم دریافتی به یک لیتر در ۲۴ ساعت کاهش یافت. در تاریخ ۷۷/۹/۲ (روز هفتم بستری) با توجه به قطع تب بیمار که از بدو بستری بصورت خفیف وجود داشت، آنتی بیوتیکهای بیمار قطع گردید و نیز با توجه به تحمل رژیم غذایی توسط بیمار، سرم دریافتی به یک لیتر در ۲۴ ساعت کاهش داده شد و جهت بیمار همزمان

- ۱- Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase
- ۲- Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase
- ۳- Lactate Dehydrogenase
- ۴- Creatinine Phosphokinase
- ۵- Alkaline phosphatase

(SGOT:23, SGPT:9, ALK-P:274, Bil.T:1/6mg%, Bil.D:0/6mg%) و لذا بیمار از نظر مسمومیت با استامینوفن و عوارض آن مرخص گردید.

بحث

متابولیسم استامینوفن عمدتاً در کبد انجام می شود، استامینوفن توسط سولفایشن (۳۰ درصد) و گلوکوروئیداسیون (۶۰ درصد) در گروه پاراهیدروکسیل متابولیزه می شود. مقادیر مختصری از متابولیتها بصورت هیدروکسیله و داستیله هم تشخیص داده شده اند، هیچیک از فرمهای استامینوفن، اعم از استامینوفن تغییر نیافته، فرم گلوکوروئید فرمی که با سولفات کونژوگه شده، توکسیک نیستند، لذا در صورت مصرف در دوزهای درمانی یک داروی بی خطر است. حدود ۵ درصد از استامینوفن در سلولهای کبدی تحت واکنش متابولیزه شده حدواسط فعال به نام N.Aceryl Parabenzoquinonemine را تولید می کنند. این ماده سمی به وسیله کونژوگاسیون با گروه سولفوئیدریل گلوکوتاتیون ذخیره شده در کبد توکسیفیه می شود و بصورت سیستئین و اسیدمرکاپتوآوریک در ادرار ترشح می شود (۲و۱۳).

در مسمومیت با استامینوفن غلظت گلوکز خون بسته به روش اندازه گیری آن ممکن است به طور کاذب افزایش یا کاهش داشته باشد (۱۳). در ابتدا ترانس آمینازها افزایش نشان می دهند ولی غلظت بیلی روبین هم می تواند افزایش یابد، بعلاوه زمان پروترومبین هم می تواند طولانی شود (۴). در مسمومیت با استامینوفن علائم بالینی به چهارمرحله تقسیم می شوند:

مرحله اول - به فاصله کمی بعد از خوردن دارو تا ۱۲ الی ۲۴ ساعت بعد از آن اتفاق می افتد و در این مرحله علائم گوارشی شامل تهوع و استفراغ و بی اشتها غالب هستند، البته در این مرحله بعضی از بیماران بدون علامت هستند.

مرحله دوم - ۲۴ تا ۷۲ ساعت بعد از مسمومیت ظاهر می شود که در این مرحله افزایش تستهای کبدی و بیلی روبین سرم و اختلال در تستهای انعقادی مشاهده می شود. در این مرحله درد در ناحیه RUQ ممکن است وجود داشته باشد. در اغلب موارد سیر ضایعات از این مرحله جلوتر نرفته و

کبدی در حد طبیعی است. ورید پورت متسع و در پورتهاپاتیس حدود ۱۳ میلیمتر قطر دارد. پانکراس اکو و ابعاد طبیعی دارد. مقداری مایع آسیت دور مثانه در حفره لگنی دیده شد. ضخامت جداری کیسه صفرا می تواند بعلت مایع آسیت یا کله سیستیت باشد.

در تاریخ ۷/۹/۷۷ (روز دوازدهم بستری) پس از طبیعی شدن آزمایشات، بیمار با حال عمومی خوب و دستورات دارویی مرخص گردید. در آزمایشات بعمل آمده در آخرین روز بستری کاهش هموگلوبین و هماتوکریت بیمار تا حد زیادی اصلاح شده بود. (Hct:30/8, Hgb:9/8mg%) افزایش تیتتر تستهای کبدی و بیلی روبین توتال و مستقیم سرم در حال کاهش یافت بود. (SGOT:114, SGPT:373, Alk-P:297) (Bil.Total:5/5mg%, Bil.Direct:2mg%) و بیمار نیز برطرف شده بود. (PT:13sec, PTT:35sec) و قرص رانیتیدین (۱۵۰ mg/Q12h/po) مرخص گردید.

بیمار در تاریخ ۱۹/۹/۷۷ (دوازده روز پس از ترخیص) جهت ویزیت مجدد به بیمارستان مراجعه نمود و در آزمایشات همراه بیمار که در تاریخ ۱۶/۹/۷۷ (بیست و سه روز پس از مسمومیت) انجام گرفته بود، اختلالات انعقادی و آنمی بیمار اصلاح شده بود.

HCT:34/6, MCV:79/7, MCH:25/3, MCHC:31/8, PTT:45sec) (PT:11sec/100, Hgb:11 mg%, (SGOT:70, SGPT:77, Alk-p:90, Bil.T:5/0mg%, Bil.D:1/0mg%) مختصر افزایش را نشان می دادند.

سایر آزمایشات بیمار از جمله قند خون و الکترولیتها، کلسیم و فسفر، آنالیز ادراری و اوره، کراتینین، سرعت سدیمانتاسیون اریتروسیتهها (ESR) در محدوده نرمال و طبیعی قرار داشتند. همچنین در سونوگرافی بعمل آمده در تاریخ ۱۶/۹/۷۷ نکته پاتولوژیکی گزارش نگردید و ضخامت کیسه صفرا نیز طبیعی گزارش گردیده بود.

با توجه به معاینات و آزمایشات بعمل آمده از بیمار، در تاریخ ۱۹/۹/۷۷ کلیه داروهای تجویزی بیمار قطع گردید و به وی توصیه شد که ماه آینده جهت ویزیت مجدد مراجعه نماید که بیمار در تاریخ ۲۳/۱۰/۷۷ جهت بررسی مجدد به بیمارستان مراجعه نمود و کلیه معاینات و آزمایشات انجام شده بر روی بیمار طبیعی بود و حتی تیتتر تستهای کبدی نیز به حد نرمال کاهش یافته بود.

اولین استفاده از NAC در انسان در ماه May سال ۱۹۷۷ گزارش شده و از آن زمان تاکنون بیش از ۱۱۰۰۰ مورد تحت این پروتکل در آمریکا درمان شده اند که تنها ۲۷ مورد مورتالیتی گزارش شده است که ۱۷ مورد بیماری بوده اند که اولین دوز NAC را بعد از ۲۴ ساعت دریافت کرده بودند، از ۱۰ نفر باقیمانده نیز ۷ نفر کسانی بوده اند که NAC را پس از ۱۶ تا ۲۴ ساعت دریافت کرده بودند و تنها ۲ نفر NAC را قبل از ۱۶ ساعت دریافت کرده بودند ولی در این ۲ مورد درمان حمایتی و ساپرتیو بمیزان کافی بعمل نیامده بود، بنابراین مرگ در نتیجه مسمومیت با استامینوفن در کسانی که NAC را در ۱۶ ساعت اول پس از مسمومیت دریافت کرده اند، بسیار نادر است.

اعتقاد براین است که وقتی مقدار استامینوفن در حد توکسیک باشد، اگر بعد از ۲۴ ساعت هم NAC را مصرف کنیم باز هم تا حدی مؤثر است و نشان داده شده است که درمان تأخیری با N-استیل سیستئین باعث کاهش موربیدیتی و مورتالیتی در بیماران دچار نارسایی فولمینانت کبدی ناشی از مسمومیت با استامینوفن می شود (۷، ۸، ۹ و ۱۱ و ۱۶) و همانگونه که در بیمار مورد بحث نیز اجرا گردید باید در بیمارانی که با نارسائی کبدی ناشی از مسمومیت با استامینوفن مراجعه می نمایند علاوه بر درمانهای محافظتی و نگهدارنده، درمان با NAC را نیز مدنظر قرار داد.

در پایان ذکر این نکته نیز اهمیت دارد که همواره باید در تشخیص افتراقی بیمارانی که با علائم نارسائی کبدی مراجعه می نمایند، مسمومیت با داروهای هیپاتوتوکسیک نظیر استامینوفن را مدنظر داشته باشیم.

سیر بالینی خودش را با طبیعی شدن تدریجی آنزیمهای کبدی نشان می دهد.

مرحله سوم _ ۷۲ تا ۹۶ ساعت پس از مسمومیت اتفاق می افتد که ماکزیمم عوارض کبدی را در این مرحله داریم و مرگ معمولاً در این مرحله اتفاق می افتد.

مرحله چهارم _ در صورت بهبودی بیمار از فاز سوم مسمومیت، شروع می شود که بهبودی کامل اختلالات کبدی در این مرحله در طی ۴ تا ۱۴ روز اتفاق می افتد (۱۳و۶).

با توجه به این که ذکر شد نارسائی کبدی ناشی از مسمومیت با استامینوفن پس از ۲۴ تا ۷۲ ساعت از زمان خوردن دارو و پس از یک دوره اختلالات گوارشی ظاهر می شود و در عرض ۷۲ تا ۹۶ ساعت به ماکزیمم میزان خود می رسد (۷و۱۶)، معهذاً در بیمار معرفی شده علائم نارسائی کبدی به صورت زودرس و در عرض ۲۴ ساعت اول پس از وقوع مسمومیت و همزمان با علائم گوارشی ظاهر گردید؛ بنابراین همواره باید احتمال نارسائی زودرس کبدی را به دنبال مسمومیت با استامینوفن در نظر داشته باشیم.

درمان مسمومیت با استامینوفن باید بلافاصله بعد از مراجعه بیمار شروع شود که علاوه بر اقدامات درمانی روتین شامل شستشوی معده و تجویز زغال فعال شده و مسهل باید از آنتی دوت اختصاصی استامینوفن که عبارت از N-استیل سیستئین می باشد بصورت وریدی یا خوراکی استفاده نمود (۱۱و۱۰و۱۲و۱۳و۱۴و۱۵و۱۷). تأثیر NAC وقتی در حد ماکزیمم است که در ۸ ساعت اول بعد از مسمومیت استفاده شود. البته وقتی بین ۲۴-۸ ساعت اول بعد از مسمومیت نیز تجویز شود، هنوز تأثیر دارد ولی این تأثیر با گذشت زمان کمتر می شود (۱۳و۶).

منابع

- 1 _ Amitai-y, Mitchell-AA, Mc Guigan-MA. Jpecac-induced emesis and reduction of the plasma concentrations of drugs following accidental overdose in children. Pediatrics 1987; 80: 364-367.
- 2 _ Bertram G. Katzung. Basic and clinical pharmacology. Prantice-Hall International Inc. 1989.
- 3 _ Davidson-DGD, Eastham-WN. Acute Liver necrosis following overdose of paracetamol. BMJ, 1996; 2: 497_499.
- 4 _ Flanagan-R. The role of acetylcysteine in clinical toxicology. Med. Tcxicol. 1987; 2: 93.
- 5 _ Forrest - JAH, Clements-JA, Prescott-LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. Clin. Pharmacokinetic 1982; 7: 93.
- 6 _ Haddad-LM, Winchester-JF. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. W.B.Saunders, Philadelphia, 1995.

- 7_ Harrison-PM, Keays-R, Bray-GP, et al. Improved outcome of paracetamol induced hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet*, 1995; 335: 1572-1573.
- 8_ Harrison-PM, Wndon-JA, Gimson-AES, et al. Improvement by acetyl cysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1852-1957.
- 9_ Keays-R, Harrison-PM, wendon-JA, et al. Iv acetyl cystein in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled treatment. *BMJ*, 1991;
- 10_ Levy-G. Effect of activated charcoal on acetaminophen absorption. *Pediatrics* 1976; 58: 432.
- 11_ Litovitz-TL, Felberg-L, Soloway-RA. 1994 annual report of the American Association of Poison Control Centres Toxic Exposure Surveillance system. *Am.J. Emerg. Med.* 1995; 13: 551.
- 12_ McNamara-RM, et al. Efficacy of activated charcoal: cathartic versus ipecac in reducing serum acetaminophen in simulated overdose. *Ann. Emerg. Med.* 1989; 18: 934.
- 13_ Peter Viccelio, et al. *Emergency Toxicology*. Lippincott-Raven, 1998.
- 14_ Prescott-LF, et al. Treatment of severe paracetamol poisoning with intervenous N-acetyl cysteine. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 386-389.
- 15_ Prescott-FF, Illing worth-RN, Critchly-JAH, et al. Intravenous treatment is the treatment of choice or paracetamol poisoning. *BMJ*. 1978;2: 1097.
- 16_ Smilkstein-MJ, Knapp-GL, Kulig-KW, et al. Efficacy of oral N-acetyl cysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319:1557.
- 17_ Underhill-TJ, Greene-MK, Dove-AF. A comparison of the efficacy of gastric lavage, Ipecacuahana and activated charcoal in the Emergency management of paracetamol overdose. *Arch. Emerg. Med.* 1995; 7: 148-154.

اصلاحیه

با پوزش در شماره ۱۸ مجله، مقاله گزارش موردی صفحه ۲۵ متاسفانه اشتباه چاپی در عددی رخ داده بود که به شرح زیر اصلاح می گردد:

هر ویال پنی سیلین کریستال ۵۰۰/۱۰۰۰ واحدی را باید در ۵ CC آب مقطر حل کرد تا هر CC آن حاوی ۱۰۰/۱۰۰۰ واحد پنی سیلین کریستال گردد، سپس ۱ CC از این محلول را با ۹ CC آب مقطر مخلوط نموده و در نتیجه هر CC از محلول جدید حاوی ۱۰/۱۰۰۰ واحد پنی سیلین کریستال خواهد بود. از این محلول یک قطره را روی خراش پوستی ساعد دست چکانده و پس از ۲۰-۳۰ دقیقه اگر نتیجه منفی بود، با سرنگ انسولین ۱۰۰ واحدی مقدار ۰/۱ CC یعنی یک واحد از مقیاس سرنگ انسولین را از محلول اخیر که حاوی ۱۰۰ واحد پنی سیلین کریستال می باشد به صورت انترادرمال تزریق و پس از ۲۰-۳۰ دقیقه، نتیجه تست جلدی را مطالعه و در صورت منفی بودن آن (با تأیید پزشک) به تزریق پنی سیلین اقدام خواهد شد.