

Karaciğer Hastalıklarında N-asetil Sistein Kullanımı

Hüseyin KÖSEOĞLU, Osman ERSOY

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

GİRİŞ

N-asetil sistein (NAC) mukolitik ve antioksidan özellikleri için kullanılan, Türkiye’de tablet, şurup ve ampul formları olan bir ilaçtır. NAC asetaminofenin antidotudur ve asetaminofene bağlı karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda 50 yıla yakın bir süredir etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Asetaminofen toksisitesinde olan yetersiz oksijen miktarı ve azalmış oksijen tutulumu sonucu oluşan doku hipoksisi NADPQI aracılı hücre hasarından sorumlu tutulmaktadır. Endotelial hücre hasarı muhtemelen serbest radikallerin ve/veya reaktif metabolitlerin oksidatif etkisi sonucu oluşmaktadır. NAC’ın doku oksijenizasyonunu artırdığı, serbest oksijen radikallerini ortamdaki uzaklaştırdığı ve sonuçta karaciğer mikrosirkülatuar kan akımını artırdığı gösterilmiştir (1).

Bu derlemenin amacı NAC’ın asetaminofen toksisitesindeki ve diğer karaciğer hastalıklarındaki kullanımını incelemektir.

NAC ve ASETAMİNOFEN ZEHİRLENMESİ

Asetaminofen zehirlenmesinde, asetaminofenin antidotu olan NAC kullanımı destek tedavisi ve gastrointestinal sistem dekompresyonu ile beraber en önemli tedavi yöntemleridir. Asetaminofen zehirlenmesi olan ve hepatotoksisite açısından önemli risk taşıyan hastalara NAC verilmelidir. Asetaminofen alımını takiben ilk 8 saat içinde NAC uygulanması durumunda ciddi hepatotoksisite ve ölüm çok nadirdir (2-4). Erken

dönemde NAC uygulanması hepatotoksisiteyi önlemede yüksek etkinlik göstermekle beraber hepatik yetmezlik bulgularının ortaya çıkmaya başladığı geç dönemde uygulanması da mortaliteyi azaltmakta ve karaciğer ve beyin fonksiyonlarını düzeltmektedir (5-7). NAC’ın asetaminofen toksisitesinde kullanıma girmesinden bu yana genel mortalite %5 düzeylerinden %0,7 seviyesine kadar gerilemiştir (3,8).

NAC’ın değişik şekillerde asetaminofen toksisitesini önlediği belirtilmektedir. Glutatyon benzeri bir etki göstererek toksik metabolitleri detoksifiye edebilir (9). Asetaminofen toksisitesi olan hastalarda NAC, doku oksijenizasyonunu artırmakta ve serbest oksijen radikallerinin ortamdaki temizlenmesi yolu ile karaciğerde mikrosirkülatuar kan akımını arttırmaktadır (10-12).

Asetaminofen alan hastaların NAC ile tedavi endikasyonlarını ortaya koymak amacı ile Wallace ve ark tarafından mevcut verilere dayanılarak oluşturulan yaklaşım protokolüne göre 150 mg/kg’den fazla asetaminofen alan hastalar zehirlenme açısından değerlendirilmelidir (13). Ancak düzenli alkol alan, karbamazepin, fenitoin, rifampisin gibi enzim indükleyen ilaç kullanan ve malnütrisyon, insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) gibi glutatyon tüketimine neden olan durumlarda bu düzey 75 mg/kg kabul edilmelidir. Aşağıdaki durumlarda iv NAC tedavisi başlanmalıdır (13):

- Hasta ilk 4 saat içinde başvurmuş ise gastrointestinal sistem dekompresyonu yapıp dördüncü saatte kan asetaminofen düzeyine bakılmalıdır.
- 4-8 saat arasında başvuranların kan asetaminofen düzeyine bakılmalıdır. Kan asetaminofen düzeyi yüksek ise NAC başlanmalıdır. Kan asetaminofen düzeyi 8 saatten önce sonuçlanmayacak ise NAC kan sonucu beklenmeden başlanmalıdır.
- Sekiz saatten daha geç başvuran, ancak 1 gün geçmeyen hastalara NAC başlanmalıdır.
- Bir günden daha geç başvuran hastaların semptomu olması durumunda veya transaminaz, uluslararası normalize oranı-international normalized ratio (INR) veya kan bikarbonat düzeyi anormal olması durumunda NAC başlanmalıdır.

NAC asetaminofen zehirlenmesinde hem 20 veya 48 saat süreyle intravenöz infüzyon şeklinde hem de 72 saat oral yoldan uygulanabilir ve her üç protokol de asetaminofen zehirlenmelerinde hepatotoksite gelişimini önlemede etkindir (1). Oral yolla 72 saat ilaç verilmesi ile intravenöz 20 saat infüzyonu kıyaslayan bir çalışmanın sonucuna göre; ilaç alımından sonra ilk 12 saatte hasta başvurmuşsa intravenöz yol daha etkin iken hasta 18 saatten daha geç başvurmuşsa oral NAC uygulaması daha etkili bulunmuştur. Hasta ilaç alımını takiben 12 ile 18 saat arasında başvurmuş ise oral yol ile intravenöz infüzyon arasında fark saptanmamıştır (14). Hastalarda karaciğer yetmezliği gelişmişse kullanılması gereken yöntem intravenöz infüzyondur, çünkü karaciğer yetmezliği olan hastalarda intravenöz NAC'ın etkinliği gösterilmişken (5,6) oral NAC uygulamasının bu grup hastalardaki etkinliği bilinmemektedir.

Asetaminofen zehirlenmesinde hepatotoksiteyi önlemek için uygulanan intravenöz NAC protokolünde 150 mg/kg NAC 15-60 dakikada uygulanır; ardından 12,5 mg/kg/saat hızında 4 saat süreyle, 6,25 mg/kg/saat 16 saat süreyle uygulanır (15). Oral uygulamanın dozu ise 140 mg/kg yükleme dozunu takiben 4 saat ara ile toplam 17 kez 70 mg/kg olarak uygulanmaktadır (3). Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda ise intravenöz protokol başlangıç kısmı aynı iken 6,25 mg/kg/saat hızındaki infüzyona hasta karaciğer nakli olana, hepatik ensefalopatisi düzeline kadar ve INR 2'nin altına düşene kadar devam edilmelidir (5,16).

NAC ve ASETAMİNOFEN DIŞI AKUT KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Akut karaciğer yetmezliği (AKY) tedavi edilmediği durumlarda ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan, hepatosellüler fonksiyonların ani kaybı ile seyreden, değişik nedenlere bağlı olarak gelişebilen bir durumdur. Akut karaciğer yetmezliği daha önceden siroz olduğu bilinmeyen hastalarda 26 haftadan daha kısa süre içinde gelişen, anormal koagülasyon parametreleri ve ensefalopati ile ortaya çıkan hastalık olarak tanımlanmıştır (17).

Asetaminofen dışı nedenlerle gelişen AKY durumlarında NAC kullanımının faydalı olabileceği değişik vaka takdimleri ve çalışmalarla gösterilmesine rağmen veriler NAC'ın rutin kullanıma girmesi için yeterli bulunmamaktadır. NAC'ın hangi yollarla AKY'de faydalı olduğu tam olarak anlaşılmış olmasa da antioksidan ve vazodilatör etki ile doku hipoksisini azalttığı düşünülmektedir (18).

Korsalioudaki ve ark. çocuklarda yaptığı retrospektif bir çalışmada 111 NAC verilen asetaminofen dışı AKY hastası yalnız destek tedavisi verilen 59 hasta ile karşılaştırıldı ve NAC alan hastalarda transplantasyon sonrası daha iyi yaşam süreleri, karaciğerde daha fazla düzelme oranı ve daha kısa hastanede yatış süreleri saptandı (19). Mumtaz ve ark yaptığı prospektif çalışmada ise değişik nedenlere bağlı gelişen asetaminofen dışı AKY'de 2004-2007 yıllarında başvuran 47 hastaya iv NAC verilirken 2000-2003 tarihleri arasında tedavi edilmiş 44 hasta kontrol grubu olarak alınmış. Sonuçta NAC alan grubun yaşam sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır ve NAC kullanılmaması mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak hesaplanmıştır (OR 10,3:%95 CI) (20). Her ne kadar bu iki çalışmada mortalitede azalma gösterilmiş olsa da iki çalışmanın da kontrol grubunun geriye dönük seçilmiş olması çalışmaların en önemli zayıf noktaları olarak görülmektedir. Lee ve ark. yaptığı çok merkezli, prospektif, randomize, çift kör çalışmada akut karaciğer yetmezliği olan 173 hasta iv NAC ve plasebo gruplarına ayrılmış, ve sonuçlara göre üçüncü haftada survival aynı olmasına rağmen transplantasyonsuz sağ kalımın NAC grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (NAC grubu %40, plasebo grubu %27, p=0,043) (21). Çocuk ve adolesan yaşlarda olan 12 hepatit A'ya bağlı gelişen AKY olan hastaya oral NAC verilerek yapılan çalışmada tüm hastalarda tam iyileşmenin sağlandığı gösterilmiştir (22) ancak bu çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır.

Asetaminofen dışı AKY'de NAC kullanımının faydalı olduğunu gösterir yayınlar bulunmasına rağmen AKY'nin tedavisinde rutin olarak önerilmesi için erken olduğu düşünülmektedir. Daha geniş hasta sayılı çok merkezli çalışmalarla verilerin desteklenmesi gerekmektedir.

NAC ve ALKOLİK KARACİĞER HASTALIĞI

Ciddi akut alkolik hepatit (AAH), alkolik karaciğer hastalıklarının en ciddi formunu oluşturmaktadır. AAH ensefalopati varlığı veya diskriminan faktörün 32'den fazla olması olarak tanımlanır. AAH olan hastalarda NAC kullanımını araştıran 2 önemli çalışma bulunmaktadır. Moreno ve ark. yaptığı çalışmada 52 ciddi AAH olan hasta 14 günlük NAC tedavisi ve kontrol grubu olarak randomize edildi. Tedavi öncesi parametreleri benzer olan hastaların birinci ve altıncı ay yaşam oranları ve biyokimyasal değerleri benzer saptandı (23). Başka bir çalışmada ise 174 hasta prednisolon+NAC ve prednisolon+plasebo gruplarına randomize edildi. Bu çalışmada üçüncü ve altıncı ay mortaliteleri iki grup arasında benzer saptanmakla beraber birinci ay mortalitesi prednisolon+NAC grubunda daha düşük saptanmıştır. Ayrıca prednisolon+NAC grubunda hepatorenal sendroma bağlı ölüm ve enfeksiyon oranı daha düşük saptanmıştır (24). Sonuç olarak AAH tedavisinde NAC kullanımının önerilmesi için veriler yetersiz bulunmaktadır.

Kronik alkolik steatohepatitte NAC kullanımının karaciğer histopatolojisi üzerine olan etkisini veya siroza gidişi araştıran klinik çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bir hayvan deneyinde etanol ile beslenen ratlara NAC eklenmesinin karaciğerde inflamasyonu azalttığı, steatozu mikroveziküler formdan makroveziküler forma doğru değiştirdiği, proinflamatuvar sitokin gen ekspresyonunu azalttığı ve IGF-1 ve IGF-2 düzeyini artırdığı gösterilmiştir (25). Sonuç olarak da alkol ilişkili steatohepatitin ciddiyetini azalttığı düşünülmektedir (25).

NAC ve NONALKOLİK STEATOHEPATİT

Nonalkolik steatohepatit (NASH) patogenezinde oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu önemli yer tutmaktadır (26). Bu nedenle antioksidan etkisi olan ve hepatositleri oksidatif stresten koruyan NAC'ın NASH tedavisinde kullanılabilmesi düşünülmüştür. NASH oluşturulmuş hayvanlarla yapılan çalışmalarda NAC'ın oksidatif stresi azaltarak karaciğerin histopatolojik bulgularını düzelttiğini ve NASH gelişimini engelle-

diğini gösteren çalışmalar olduğu gibi (27, 28), NASH olan ratlarda diyet tedavisine NAC eklemenin faydasının olmadığını gösteren çalışma da mevcuttur (29).

Otuz hastalık bir kontrollü klinik çalışmada 4 hafta NAC ile tedavi sonrası NASH olan hastaların transaminaz ve gama-glutamil transferaz (GGT) değerlerinde düşme olduğu gözlemlenmiş, ancak bu düşüş kontrol grubunda da mevcut olduğu ve düşüşün iki grup arasında farklı olmadığı izlendiği için NAC tedavisinin NASH'da faydalı olmadığı düşünülmüştür (30). Yine 30 hastalık başka bir çalışmada NASH olan hastalardan bir gruba 3 ay süre ile NAC diğer gruba ise vitamin C verilmiş ve üç aylık takip süresince NAC alan grubun alanin aminotransferaz (ALT) değerinde anlamlı düşüş saptanırken aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalik fosfataz (ALP) değerlerinde düşüş saptanmamıştır. Yapılan aylık ultrasonografi takibinde karaciğer boyutu ve ekojenitesinde ve portal ven çapında anlamlı değişiklik izlenmemişken dalak boyutunda 3 ay sonunda anlamlı küçülme izlenmiştir. Vitamin C verilen grupta bu değişiklikler izlenmediği için ALT'deki düşüş ve dalak boyutundaki azalmanın NAC kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir (31). Tek başına NAC tedavisinin NASH'ın histopatolojik bulgularını düzelttiğini gösteren klinik çalışma olmamakla beraber metformin ve NAC'ın beraber kullanımının biyokimyasal ve histopatolojik bulguları düzelterebileceği daha önce gösterilmiştir (32).

NAC ve İLAÇ İLİŞKİLİ KARACİĞER HASARI

Yapılan hayvan çalışmalarında rifampisin, metotreksat ve siklosporin A gibi hepatotoksisite potansiyeli yüksek olan ilaçlara bağlı hepatit gelişiminin NAC uygulaması ile önlenebileceği gösterilmiştir (33-35). İlaç ilişkili hepatotoksisite gelişimini önlemede NAC etkinliğini gösteren tek klinik çalışmada, 60 yeni tanı tüberküloz hastası çalışmaya alınarak, bir gruba izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol verilirken diğer gruba bu ilaçlarla beraber NAC 2x600 mg oral yoldan verilmiş. Birinci ve ikinci haftada bakılan AST ve ALT değerleri NAC alan grupta belirgin olarak daha düşük saptanmıştır. NAC almayan gruptaki 32 hastanın 12'sinde hepatotoksisite gelişirken NAC alan grupta hepatotoksisite gelişen hiçbir hasta saptanmamıştır (36).

İlaç ilişkili AKY'de NAC kullanımı ile ilgili AKY bölümünde bahsedilen Lee ve ark.'nın yaptığı çalışma örnek gösterilebilir (21). Bu çalışmaya alınan 173 hasta arasında 45 hastada ilaç ilişkili AKY mevcuttu. İlaç ilişkili AKY olan hastalarda NAC

kullanılarda genel yaşam (%79 NAC alan grupta ve %65 plasebo grubunda) ve transplantasyonsuz sağ kalım (NAC alanlarda %58, Plasebo grubunda %27) daha iyi olmasına rağmen hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır (21).

NAC ve SİROZ KOMPLİKASYONLARI

Hepatorenal sendrom olan 12 hastalık bir seride hastalara 5 gün süre ile intravenöz NAC uygulamanın kreatinin klirensini, idrar miktarını ve idrarda sodyum atılımını artırdığı gösterilmiştir. Dahası birinci ayda %67, üçüncü ayda %58 gibi yüksek oranlarda sağkalım saptanmıştır (37). Bir olgu sunumunda ise NAC'ın, endotelin reseptör agonisti ile beraber kullanılması ile hastanın böbrek fonksiyonlarında belirgin düzelmeye izlenmiştir (38).

Yapılan literatür taramasında siroza bağlı kronik hepatik ensefalopati, varis kanaması ve spontan bakteriyel peritonit gelişimini önlemede veya bu durumların tedavisinde NAC kullanımını ile ilgili çalışma bulunamamıştır.

NAC ve DİĞER KARACİĞER HASTALIKLARI

Mantar zehirlenmesi akut karaciğer yetmezliği ile prezente olabilmektedir. Tedavisinde NAC kullanımı ile çelişkili sonuçlar alınsa da (39-41) NAC'ın yan etkisinin az olması ve olası olumlu etkisi nedeniyle mantar zehirlenmelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (42).

Kronik hepatit B tedavisinde intravenöz 150 mg/kg/gün NAC verilmesinin hepatit B viral yükü üzerine olumlu etkisi izlenmemiştir (43).

İnterferona yanıtızsız *kronik hepatit C* hastalarında NAC eklenmesinin ALT düzeyinde anlamlı düşüş yapabileceği kontrol grubu olmayan bir çalışmada gösterilmiş ve sonuçta interferonun etkisini güçlendirebileceği belirtilmiştir (44). Ancak 147 hasta ile yapılan randomize çift kör kontrollü çalışmada interferona NAC eklenmesinin biyokimyasal parametreler ve viral yanıt üzerine herhangi bir katkısının olmadığı gösterilmiştir (45).

Karaciğerde *fibrozis* gelişmiş hastalarda NAC kullanımının fibrozis üzerine faydalı etkisini gösteren bir çalışma bulunmamakta iken, hayvan çalışmalarında NAC kullanımının fibrozis üzerine olumlu etkisini gösteren (46) ve etkin olmadığını gösteren (47) çalışmalar mevcuttur.

İskemik hepatit gelişen bir olguda intravenöz NAC uygulamasının faydalı olduğunu belirten bir olgu sunumu olmasına (48) karşın bu konuda başka olgu sunumu veya çalışmaya rastlanılamamıştır.

Primer biliyer siroz ve *otoimmün hepatit* olan hastalarda NAC kullanımı ile ilgili herhangi bir veriye ulaşılamamıştır.

Ana hepatik kanalı bağlanan ratlarla yapılan çalışmada *biliyer darlık* oluşturulduktan sonra karaciğerde glutatyon düzeyinde azalma, lipit peroksidasyonunda artış ve antioksidan enzimlerde azalma olduğu izlenmiştir. NAC verilen ratlarda ise lipit peroksidasyonunun azaldığı ve antioksidanların koruyucu düzeylerinin korunduğu izlenmiştir (49). Özdil ve ark. yaptığı bir çalışmada ise parsiyel biliyer darlığı olan 102 hastanın bir kısmına endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi'den (ERCP) önce 7 gün süre ile siprofloksasin ve plasebo verilirken diğer gruba siprofloksasin ile beraber NAC verilmiş. Yedi günün sonunda NAC alan grupta ALP, GGT, bilirubin, AST, ALT ve C-reaktif protein değerlerinde anlamlı düşüş sağlanırken plasebo alan grupta bu düşüş izlenememiştir (50). ERCP ile biliyer stent takılan hastalara NAC uygulamasının etkisini araştıran başka bir çalışmada ise NAC kullanımının safra viskozitesini istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde azalttığı, ancak stent üzerinde çamur birikimini azaltmadığı saptanmıştır (51).

Bir olgu sunumunda *primer sklerozan kolanjit* tanısı olan iki hastaya ursodeoksikolik asit tedavisinin yanına NAC eklenmiş ve her iki hastada da belirgin klinik iyileşme sağlanmıştır (52). Ancak primer sklerozan kolanjit hastalığında NAC kullanımı ile ilgili kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, NAC'ın karaciğer üzerine olan olası olumlu etkilerine rağmen asetaminofen toksisitesindeki kullanımı dışındaki durumlarda etkinliği net olarak ortaya konamamıştır. Daha geniş çaplı araştırmalara halen ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Klein-Schwartz W, Dovon S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. Expert Opin Pharmacother 2011;12: 119-30.
2. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, et al. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. Ann Emerg Med 1991;20:1058-63.

3. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557-62.
4. Prescott LF. Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. *Arch Intern Med* 1981;141:386-9.
5. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991;303:1026-9.
6. Harrison PM, Keays R, Bray GP, et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990;335:1572-3.
7. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;324:1852-7.
8. Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose [Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD003328.
9. Hjelle JJ, Brzezniacka EA, Klaassen CD. Comparison of the effects of sodium sulfate and N-acetylcysteine on the hepatotoxicity of acetaminophen in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1986;236:526-34.
10. Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:277-85.
11. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *Br Med J* 1991;303:1026-9.
12. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991;324:1852-7.
13. Wallace CI, Dargan PI, Jones AL. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management. *Emerg Med J* 2002;19:202-5.
14. Yarema MC, Johnson DW, Berlin RJ, et al. Comparison of the 20-hour intravenous and 72-hour oral acetylcysteine protocols for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Ann Emerg Med* 2009;54:606-14.
15. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, et al. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977;2:432-4.
16. Daly FF, O'Malley GF, Heard K, et al. Prospective evaluation of repeated supratherapeutic acetaminophen (paracetamol) ingestion. *Ann Emerg Med* 2004;44:393-8.
17. Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97.
18. Sales I, Dzierba AL, Smithburger PL, et al. Use of acetylcysteine for non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Ann Hepatol* 2013;12:6-10.
19. Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:25-30.
20. Mumtaz K, Azam Z, Hamid S, et al. Role of N-acetylcysteine in adults with non-acetaminophen-induced acute liver failure in a center without the facility of liver transplantation. *Hepatol Int* 2009;3:563-70.
21. Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856-64.
22. Sotelo N, de los Angeles Durazo M, Gonzalez A, Dhanakotti N. Early treatment with N-acetylcysteine in children with acute liver failure secondary to hepatitis A. *Ann Hepatol* 2009;8:353-8.
23. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: A randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010;53:1117-22.
24. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-Acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781-9.
25. Setshedi M, Longato L, Petersen DR, et al. Limited therapeutic effect of N-acetylcysteine on hepatic insulin resistance in an experimental model of alcohol-induced steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:2139-51.
26. Letteron P, Fromenty B, Terris B, et al. Acute and chronic hepatic steatosis leads to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 1996;24:200-8.
27. Thong-Ngam D, Samuhasaneeto S, Kulaputana O, Klaikeaw N. N-acetylcysteine attenuates oxidative stress and liver pathology in rats with non-alcoholic steatohepatitis *World J Gastroenterol* 2007;13:5127-32
28. de Oliveira CP, Simplicio FI, de Lima VM, et al. Oral administration of S-nitroso-N-acetylcysteine prevents the onset of non alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol* 2006;12:1905-11.
29. Samuhasaneeto S, Thong-Ngam D, Kulaputana O, et al. Effects of N-acetylcysteine on oxidative stress in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *J Med Assoc Thai* 2007;90:788-97.
30. Pamuk GE, Sonsuz A. N-acetylcysteine in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1220-1.
31. Khoshbaten M, Aliasgarzadeh A, Masnadi K, et al. N-acetylcysteine improves liver function in patients with non-alcoholic Fatty liver disease. *Hepat Mon* 2010;10:12-6.
32. de Oliveira CP, Stefano JT, de Siqueira ER, et al. Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2008;38:159-65.
33. Kaya H, Koc A, Sogut S, et al. The protective effect of N-acetylcysteine against cyclosporine A-induced hepatotoxicity in rats. *J Appl Toxicol* 2008;28:15-20.
34. Rana SV, Attri S, Vaiphei K, et al. Role of N-acetylcysteine in rifampicin-induced hepatic injury of young rats. *World J Gastroenterol* 2006;12:287-91.
35. Cetinkaya A, Bulbuloglu E, Kurutas EB, Kantarceken B. N-acetylcysteine ameliorates methotrexate-induced oxidative liver damage in rats. *Med Sci Monit* 2006;12:BR274-8.
36. Baniyasi S, Eftekhari P, Tabarsi P, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1235-8.
37. Holt S, Goodier D, Marley R, et al. Improvement of renal function in hepatorenal syndrome with N-acetyl cysteine. *Lancet* 1999;353:294-5.
38. Izzedine H, Kheder-Elfekih R, Deray G, Thabut D. Endothelin-receptor antagonist/N-acetylcysteine combination in type 1 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2009;50:1055-6.
39. Magdalane J, Ostrowska A, Piotrowska A, et al. Failure of benzylpenicillin, N-acetylcysteine, and silibinin to reduce alpha-amanitin hepatotoxicity. *In Vivo* 2009;23:393-9.
40. Magdalane J, Piotrowska A, Gomulkiewicz I, et al. Influence of commonly used clinical antidotes on antioxidant systems in human hepatocyte culture intoxicated with alpha-amanitin. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:38-43.

41. Montanini S, Sinardi D, Pratica C, et al. Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in Amanita phalloides (death cap) poisoning. Case report on 11 patients. *Arzneimittelforschung* 1999;49:1044-7.
42. Ward J, Kapadia K, Brush E, et al. Amatoxin poisoning: Case reports and review of current therapies. *J Emerg Med* 2013;44:116-21.
43. Weidenbach H, Orth M, Adler G, et al. Treatment of chronic hepatitis B with high-dose intravenous N-acetyl-L-cysteine. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2105-8.
44. Beloqui O, Prieto J, Suárez M, et al. N-acetyl cysteine enhances the response to interferon-alpha in chronic hepatitis C: a pilot study. *J Interferon Res* 1993;13:279-82.
45. Grant PR, Black A, Garcia N, et al. Combination therapy with interferon-alpha plus N-acetyl cysteine for chronic hepatitis C: a placebo controlled double-blind multicentre study. *J Med Virol* 2000;61:439-42.
46. Pereira-Filho G, Ferreira C, Schwengber A, et al. Role of N-acetylcysteine on fibrosis and oxidative stress in cirrhotic rats. *Arq Gastroenterol* 2008;45:156-62.
47. Tahan G, Tarcin O, Tahan V, et al. The effects of N-acetylcysteine on bile duct ligation-induced liver fibrosis in rats. *Dig Dis Sci* 2007;52:3348-54.
48. Desai A, Kadleck D, Hufford L, Leikin JB. N-acetylcysteine use in ischemic hepatitis. *Am J Ther* 2006;13:80-3.
49. Pastor A, Collado PS, Almar M, et al. Antioxidant enzyme status in biliary obstructed rats: effects of N-acetylcysteine. *J Hepatol* 1997;27:363-70.
50. Ozdil B, Kece C, Cosar A, et al. Potential benefits of combined N-acetylcysteine and ciprofloxacin therapy in partial biliary obstruction. *J Clin Pharmacol* 2010;50:1414-9.
51. Coene PP, Groen AK, Davids PH, et al. Bile viscosity in patients with biliary drainage. Effect of co-trimoxazole and N-acetylcysteine and role in stent clogging. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:757-63.
52. Ozdil B, Cosar A, Akkiz H, et al. New therapeutic option with N-acetylcysteine for primary sclerosing cholangitis: two case reports. *Am J Ther* 2011;18:71-4.



**FRANÇOIS-MARIE AROUET VOLTAIRE
(1694-1778)**

“Çalışmak bizi şu üç beladan kurtarır; can sıkıntısı, kötü alışkanlıklar ve yoksulluk.”