

Asetaminofen İntoksikasyonu Sonrası Karaciğer Yetmezliği Gelişmeden Renal Yetmezlik Gelişen Bir Olgu

Arif YÜKSEL¹
Vatan BARIŞIK²
Erhan ERGİN²
Dinçer ATİLA²

¹ İzmir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği,
İzmir, TÜRKİYE

² İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği,
İzmir, TÜRKİYE

Asetaminofen dünyada yaygın olarak kullanılan analjezik ve antipiretik bir ilaçtır. Erişkinlerde intihar girişimi amacıyla veya çocuklar tarafından büyük miktarlarda yanlışlıkla alındığında ciddi karaciğer hasarına ve böbrek yetmezliğine neden olur. Tek başına böbrek yetmezliği nadirdir. Yazımızda intihar girişimi amaçlı 30 gr lethal dozda asetaminofen alan 18 yaşında bayan hastada karaciğer hasarı oluşturmaksızın gelişen böbrek hasarı sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Asetaminofen, intoksikasyon, akut böbrek yetmezliği.

A Case of Acute Renal Failure Without Hepatic Failure in Acetaminophen Poisoning

Acetaminophen is one of the most common antipyretic and analgesic drug used all over the world. It causes significant hepatotoxicity and renal failure when used in excess amounts. These increased doses may be used for the intention of committing suicide or when used mistakenly especially in children. Renal failure, as a cause of acetaminophen toxicity, is rarely seen alone. In this report we presented a 18- year- old female patient who ingested thirty grams of paracetamol for suicide. She then developed nephrotoxicity without findings of hepatotoxicity which is a very rare situation.

Key Words: Acetaminophen, intoxication, acute renal failure.

Giriş

Asetaminofen (parasetamol) sık kullanılan analjezik ve antipiretikdir. Sık kullanım alanı nedeniyle intihar girişimi amacıyla veya çocuklar tarafından kazara büyük miktarlarda alındığında komplikasyonlara neden olabilir (1, 2). Genelde karaciğer toksisitesi gösterir, böbrek yetmezliği nadirdir. Böbrek yetmezliği genelde karaciğer yetmezliği ile beraber ve alkolik bireylerde daha fazla görülür (3-5). Tek bir defada alınan 12.5 gr veya 25 tablet karaciğer hasarının klinik tablolarını oluşturur (1, 6, 7). Bulantı, kusma, abdominal ağrı ve şok erken klinik yakınmalardır. İlaç alımından 4 ile 12 saat içinde gelişir. Sonraki 24-48 saat içinde bu bulgular gerilerken, karaciğer hasarı belirgin hale gelir. 4-6 güne kadar maksimum anormallikler ve karaciğer yetmezliği görülmeyebilir (6, 8, 9). Böbrek yetmezliği ise genelde akut tubuler nekroz şeklinde kendini gösterir ve karaciğer yetmezliği ile benzer şekilde ve günlerde kan kreatinin ve üre değerleri yükselmeye başlar (3, 4, 10-12). Bu makalede intihar amaçlı her biri 500 mg asetaminofen ve 10 mg kodein fosfat içeren ilaçtan 60 adet (30 gram) alan, karaciğer yetmezliği gelişmeden böbrek yetmezliği gelişen 18 yaşında bir bayan olgu sunuldu ve klinik pratikte sık karşılaşılan asetaminofen intoksikasyonuna genel yaklaşım özetlenmeye çalışıldı.

Olgu Sunumu

18 yaşında bayan hasta acil servise başvurusundan yaklaşık 7 saat önce intihar amaçlı her biri 500 mg asetaminofen ve 10 mg kodein fosfat içeren ilaçtan 60 adet içmiş olduğu belirtildi. 30 gram gibi oldukça toksik dozda hesaplandı. Daha önce psikiyatrik yakınması olmayan olgunun ilk girişimi olduğu belirtildi. Olgunun acil servise gelişinde bilinci açık ve koopere idi. Sistemik fizik muayenesinde; tansiyon 125/80 mmHg, nabız 96/dakika, ateş 37°C ve diğer sistemik muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. Bunun üzerine hastaya acil servis koşullarında mide lavajı ve aktif kömür tedavisi uygulandı. Hastaya oral N-asetilsistein (NAC) ve sıvı destek tedavisine başlandı. Psikiyatrik muayenede major depresyon bulguları tespit edildi. Hasta dahiliye kliniğine yatırıldı. İlk gün alınan laboratuvar testleri normal olarak değerlendirildi. 2. günde hastanın klinik durumunda ve laboratuvar testlerinde bozukluk olmadı. 3. günde kan üre: 60mg/dl, kreatinin 2,4 mgr/dl ve diğer laboratuvar testleri normal olarak değerlendirildi. 4. günde kan üre değeri 120 mgr/dl'ye, kreatinin 3,6 mgr/ dl'ye yükseldi. Karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri normal olarak değerlendirildi. İdrarın mikroskopik incelemesinde her sahada bol lökosit, her sahada 1-2 hyalen ve granüler silendir ve bol epitel hücresi tespit edildi. 24 saatlik idrar incelemesinde 1200 mg/24 saat protein tespit

Geliş Tarihi : 29.05.2008

Kabul Tarihi : 04.07.2008

Yazışma Adresi Correspondence

Arif YÜKSEL
İzmir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği,
İzmir-TÜRKİYE

arif68@ttmail.com

edildi. Kreatinin klirensi 34ml/dk, fraksiyonel Na atılımı > 1 ve böbrek yetmezlik indeksi 1,8 olarak tespit edildi ve renal yetmezlik intrinsik böbrek hastalığına bağlı olarak değerlendirildi ve akut tubuler nekroz düşünöldü. Günlük sıvı alımı ve idrar miktarı takibi, günlük elektrolit, kreatinin, ALT, AST takibi yapıldı. Takipler esnasında idrar miktarında azalma olmadı, günlük 1200-1600 cc arasında idrar çıkışı oldu. 8. günde kan kreatinin değeri 2,6 mgr/dl'ye, üre 68 mgr/dl'ye geriledi. 10. günde kan kreatinin değeri 1,6mgr/dl'ye, üre de 45mgr/dl'ye düştü. 11. günde kan kreatinin değeri 1,2 mgr/dl'ye üre değeri ise 30mgr/dl'ye düştü. 12. günde kan üre, kreatinin ve elektrolit değerleri tamamen normal olarak değerlendirildi. Hastanın psikiyatrik değerlendirilmesi sonucu major depresyon teşhisi kondu. Hastaya antidepresan başlandı. 13. günde de kan üre, kreatinin, Na, K, ALT, AST değerleri normal olarak değerlendirilen olgu ayaktan poliklinik takibine alındı. Taburculuk sonrası 3. ve 7. günlerde poliklinik kontrolünde laboratuvar testleri ve klinik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Hataya düzenli psikiyatri poliklinik kontrolü önerilerek tedavisinin idamesi önerildi.

Tartışma

Asetaminofen doz aşımı ve yan etkilerine klinik pratikte sık karşılaşılr. Doz aşımında karaciğerin detoksifikasyon kapasitesi aşılır ve reaktif metabolit sellöler proteünlere kovalan bağlarla bağlanarak hepatosellöler nekroz oluşturur. Karaciğer biyopsisinde sentrilöber nekroz ve sinuzoidal konjesyon görölr. Benzer mekanizma ile böbrek hasarı da oluşabilir (2, 13). Böbrek hasarı genelde akut tubuler nekroz şeklindedir (14, 15). Asetaminofen doz aşımı ile hepatik yetmezlik sık görölrken, böbrek yetmezliği daha nadir görölr. Kodeinin ise hastalarda nadiren idrar retansiyonuna yol açaabileceği bildirilmekle birlikte böbrek yetmezliği bildirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği yaklaşık yüzde 1 civarında görölr. Böbrek yetmezliğinin büyük çoğunluğu ise (% 10-40) hepatik nekroz ile birlikte dir. Bizim 18 yaşındaki bayan olgumuzda da intihar amaçlı asetaminofen kullanımı sonrasında karaciğer yetmezliği gelişmeden böbrek yetmezliği tablosu oluştu. Hastanın takiplerinde sıvı destek tedavisi ile böbrek fonksiyon testleri normale döndü (16-18).

Terapötik asetaminofen dozu 4 saatte bir 10-20 mg/kg'dır. Toksikite ise 140mg/kg üzerinde veya erişkinde 6-10gr üzerinde doz alımında oluşur. 10-12 yaş altındaki çocuklar sitokrom p-450 sisteminin metabolizmadaki katkısı az olduğundan toksisiteye dirençlidirler.

Hepatotoksosite ve renal toksisite daha çok alkolik, malnutrisyonlu ve mikrozomal enzimleri indökleen ilaç alanlarda (Fenitoin, izoniazid) daha çok görölr. Renal yetmezliğin diğer risk faktörleri ise hipotansiyon, hipovolemi, infeksiyon etkenleri, nefrotoksik ajanlar ve rabdomiyoliz sayılabilir. Renal yetmezlik genelde 4-7 gün sonra meydana gelir. Renal; fonksiyonlar genelde 7-10 günde normale gelir (16-19). Bizim hastamızda sayılan

risk faktörlerinden hiçbiri mevcut değildi. Genel destek tedavisi ile kreatinin değerleri 11. günde normale döndü. Diyaliz ihtiyacı olmadı.

Asetaminofen intoksikasyonunda tedavi olarak kusturma veya gastrik lavaj uygulanmasından sonra aktif kömür verilmelidir. Asetaminofen düzeyi için kan örneği alınmalıdır. Kan asetaminofen düzeylerine göre oral veya paranteral NAC tedavisine başlanır. Kusması olan hastalarda paranteral tedavi verilmelidir. Bridger ve arkadaşlarına göre; kan asetaminofen seviyesi 4. saatte 150mg/l'den veya 12. saatte 30mg/l'den fazla ise NAC tedavisi uygulanır (13). İlk doz 140mg/kg'dır. Daha sonra 4 saat aralıklarla 17 doz 70mg/kg uygulanır. Standart uygulanan parenteral tedavi şekli ise; 150 mg/kg NAC ilk 15 dakikada, sonraki 4 saatte 50mg/kg 500ml %5 dekstroze ile sonraki 16 saatte ise 1000ml %5 dekstroze içinde uygulanır. NAC tedavisine ilk 16 saatte başlanırsa ölümlük çok nadirdir. Tedavi ilaç alımından 8 saat içinde başlanmalıdır. 15-24 saat sonra NAC tedavisinin verilmesinin yararı belirsizdir (14, 15). Metiyonin tedavisi NAC alerjisi olanlara ve tolere edemiyenlere uygulanır. Metiyonin tedavi planı ise; başlangıçta oral 2.5 gr olmak üzere 4 saatte bir 3 doz şeklinde 2.5 gr ile devam edilir (2, 13). Oral aktif kömür uygulaması metiyonin absorpsiyonunu bozacağından dolayı uygulanmaması gerekir (16, 20)

NAC tedavisi alanların %5'de kızarıklık, anjioödem, hipotansiyon ve bronkospazm gelişir (2) Bu komplikasyonlar NAC'ın intravenöz bolus uygulanması ile ilişkilidir. Nadiren ciddi dir ve yavaş infüzyon faydalıdır. Ciddi vakalarda klorfeniramin 10-20 mg intravenöz verilebilir (2, 21). Bizim hastamızda parenteral NAC tedavisi uygulanmadığı için bu komplikasyonlar görölmüdi. Oral tedavi ile herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Bu genel yaklaşımdan sonra tüm hastalardan karaciğer fonksiyon testleri, pıhtılaşma faktörleri, kreatinin, elektrolit konsantrasyonları ve kan şekeri kontrol edilmelidir. Böbrek yetmezliği için bulgular izlenmelidir. Bilinç bulanıklığı, artmış PZ ve pH'ın 7.3'den düşük olması karaciğer yetmezliğini gösterebilir. Bizim olgumuzda takipler esnasında 1. günde karaciğer enzimleri yükselmeden böbrek yetmezliği gelişti. Hastanın genel destek tedavisi ile kreatininini normale geldi ve diyaliz ihtiyacı olmadı.

İlerleyen karaciğer yetmezliğinde son çözüm karaciğer transplantasyonudur. Böbrek yetmezliğinde gerektiği durumlarda böbrek yetmezliği yönünden genel destek tedavisi gerekir. Gerekli durumlarda diyaliz bir seçenektir.

Sonuç olarak ne amaçla alınırsa alınsın asetaminofen doz aşımında tüm hastalar klinik ve laboratuvar olarak yakın gözlem altında tutulmalıdır. Toksik düzeyde asetaminofen alımında tedaviye başlanmalı ve komplikasyonlar açasından takibe alınmalıdır. Takipler esnasında karaciğer yetmezliği gelişmese bile her zaman böbrek yetmezliği açasından da klinik ve laboratuvar takibi akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Christopher H. Linden, Michael J. Burns. Zehirlenmeler ve İlaç Aşırı Dozları. İn: Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, editors. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Volüm 2.15th Edition. McGraw- Hill Press; 2001. p. 2595-6.
2. Benjamin N, Rawlins M, Vale JA. Drug therapy and poisoning. In: Kumar P, Clark M, editors. Kumar and Clark Clinical Medicine. 5th ed. United Kingdom: WB Saunders, 2002;985-7.
3. Gyamiani GG, Parikh CR. Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental. Crit Care. 2002;6:155-159.
4. Eguia L, Materson BJ. Acetaminophen-related acute renal failure without fulminant liver failure. Pharmacotherapy. 1997; 17: 363-70.
5. Prescott LF, Proudfoot AT, Cregeen RJ. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. Brit Med J Clin Res Ed 1982; 284:421-2,
6. Fagan E, Wannan G, Reducing paracetamol overdoses. BMJ 1996; 313:1417-1418.
7. Routledge P, Vale JA, Bateman DN, Jonston GD, Jones A, Judd A, et al. Paracetamol poisoning. BMJ 1998; 317:1609-1610.
8. Dargan PI, Jones AL. Acetaminophen poisoning: an update for the intensivist. Crit Care. 2002; 6 : 108-110.
9. Wallace, Cl.; Dargan, PI.; Jones, AL. Paracetamol poisoning: an evidence-based flowchart to guide management. Emerg Med J. 2002.
10. Mour G, Feinfeld DA, Caraccio T, McGuigan M. Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. Ren Fail. 2005; 27 :381-3.
11. Maze GL, Lee M. Acute Renal Failure in an Alcoholic Patient Taking Therapeutic Doses of Acetaminophen. J Am Board Fam Pract 1998;11; :410-413
12. Katzir Z, Baruch O, Hochman B, Biro A, Smetana S. Spontaneous remission of paracetamol induced acute renal failure. Clin Nephrol 1995;43:346.
13. Pajoumand A, Jalali N, Abdollahi M, Shadnia S. Successful treatment of acetaminofen overdose associated with hepatic failure. Hum Exp Toxicol 2003;22:453-8.
14. Kovusalo AM, Yıldırım Y, Vakkuri A, Lindgren L, Hockerstedt K, Isoniemi H. Experience with albumin dialysis in five patients with severe overdose of paracetamol. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47:1145-50.
15. Herro JL, Castellano I, Gomez -Martino JR, Novillo R, Covarsi A. Seccion de Nefrologia, Hospital San Pedro de Alkantra, Avda. Acute kidney failure caused by paracetamol poisoning. Nefrologia.2001;21 :592-5.
16. Ashish A, Dessmon YH Tai, Choong-Charn Tze, Balakrishman Deepa, Melvin Leow. Potentially Fatal Paracetamol Overdose and Successful Treatment with 3 Days of Intravenous N-acetylcysteine Regime-A Case Report. Ann Acad Med Singapore 2006;35:108-11.
17. Hastier P, Demerquay JF, Maes B, Caroli -Bose FX, Dumas R, Delmont J, et al. Acute pancreatitis induced by codeine -acetaminofen association: a case report with positive rechalleng. Pancreas 1996 13:324-26.
18. Renkes P, Trechot P. Acetaminofen-codein combination induced acute pancreatitis. Pancreas 1998 16:556-7.
19. Wright B, Crowe M. Deaths from low dose paracetamol poisoning. Use of oral methionine for overdose below threshold for acetylcysteine. BMJ 1998;317:1656-7.
20. Bridger S, Henderson K, Glucksman E, Ellis AJ, Henry JA, Williams R. Deaths from low dose paracetamol poisoning. BMJ 1998;316:1724-5.
21. Hawton K, Ware C, Mistry H, Hewitt J, Kingsburg S, Roberts D, et al. Paracetamol self poisoning. Characteristic, prevtion and harm reduction. Br J Psychiatry 1996;168:43-8.