

Parasetamolun Tedavi Edici Dozlarda Verilmesi Sonrası Hepatoselüler Hasar Gelişen Olgu

Dr. Aydın MAZLUM (1), Dr. Bahadır CEYLAN (2), Dr. Gürhan ŞİŞMAN (3)

ÖZET

Giriş ve amaç: Asetaminofenin aşırı dozda alınması akut karaciğer yetmezliğinin sık sebeplerinden biridir. Ancak tedavi edici dozlarda parasetamol kullanımı sonrası ciddi hepatotoksisteye ilişkin bildiriler seyrektiler. Bu yazıda 14 gün süreyle günde 100-2000 mg dozda parasetamol kullanan 61 yaşındaki bayan olgu sunulmuştur.

Olgu: Olgu hepatoselüler hasarın göstergesi olan laboratuvar bulgularıyla başvurdu: alanin aminotransferaz (ALT) 936 IU/L ve aspartat aminotransferaz (AST) 169 IU/L. Hepatit A, B ve C ile ilişkili serolojik göstergeler negatif bulundu. Hasta başağrısı nedeniyle son 14 gündür günde 1000-2000 mg dozunda asetaminofen aldığını ifade ediyordu. Olgunun ayırıcı tanısında parasetamole bağlı hepatotoksiste düşünüldü. Olgunun takibinde serum ALT düzeyleri 12 gün içinde 936 IU/L'den 40 IU/L'ye düştü. Bu olguda asetaminofen hepatotoksistesi için risk faktörü olarak besin alımında azalma vardı.

Sonuç: Parasetamolün azalmış gıda alımı olan hastalara tedavi edici dozlarda kısa süreli verilmesi de hepatotoksik etkiye yol açabilir.

Anahtar Kelimeler: Parasetamol, Hepatotoksiste

SUMMARY

The Case With Severe Hepatocellular Damage After Administration Of Paracetamol In Therapeutic Dosage

Background and aims: Acetaminophen overdose is a frequent cause of acute liver failure. However, reports of severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen have been rare. We report the case of 61 year-old woman who developed toxic hepatitis following 14 days of regular oral ingestion of paracetamol, approximately 1000-2000 mg/day.

Case summary: She presented with sign of hepatocellular necrosis: aspartate aminotransferase 169 IU/L and alanine aminotransferase 936 IU/L. Serologic markers of hepatitis A, B and C were found negative. The patient reported taking acetaminophen 1000-2000 mg/day for the previous 14 days because of headache. Paracetamol hepatotoxicity was considered in the differential diagnosis of this case. Serum ALT levels decreased from 936 IU/L to 40 IU/L within 12 days of follow-up. Illness-induced starvation were present in this patient as potential risk factor for acetaminophen hepatotoxicity.

Conclusions: The regular administration of paracetamol for several days to patients who have reduced caloric intake may lead to hepatotoxicity.

Key Words: Paracetamol, hepatotoxicity

GİRİŞ VE AMAÇ

Parasetamolün büyük bir kısmının karaciğerde glukuronid veya sülfatla konjuge edilerek metabolize edildiği bilinmektedir (1). Tedavi edici dozlarda kullanılan parasetamolün % 4 gibi küçük bir kısmınınsa sitokrom P450 2E1 aracılığı ile hepatotoksik bir metabolit olan N-acetyl-p-benzoquinoneimine dönüştüğü ve bununda glutatyonla bağlanarak toksik olmayan suda çözünen zararsız son ürünlere indirgenildiği bildirilmiştir (1). Parasetamolün aşırı dozlarda alınması, karaciğer glutatyon depolarının azalması, karaciğerde glukuronidasyonun azalması ve sitokrom P450 enzim sistemini indükleyen ilaçlar oluşan N-acetyl-p-benzoquinoneimine miktarını artırarak karaciğer glutatyonunun kapasitesinin aşılmasına ve hepatotoksik etkiye neden olur (2). Literatürde bazı olgularda parasetamolün terapötik dozlarda da hepatotoksik etki yapabildiği bildirilmiştir (2, 3, 4). Açlık nedeniyle karaciğer glutatyon seviyelerinin azalması parasetamolün tedavi edici dozlarda da hepatotoksik etki gösterilmesinin nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir (2, 3). Ciddi ateşli hastalıklar ve ağrıya neden olan hastalıklarda bu klinik durumlar aynı zamanda bir süre besin alınımında bozduklarından tedavi edici dozlarda pa-

Atlas Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul (1)

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul (2)

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul (3)

rasetamol verildiğinde bile glutasyon depolarının azalmasına bağlı hepatotoksisite görülebildiği gösterilmiştir (2, 3).

Bu yazıda parasetamole bağlı hepatotoksisite için besin alımında azalma dışında bir risk faktörü olmayan bir olguda gelişmiş parasetamol hepatotoksisitesi sunulmuştur.

OLGU

Altmışbir yaşındaki bayan olgu 10 günden beri devam eden halsizlik ve yaygın vücut ağrıları yakınmalarıyla başvurdu. Olgunun baş ağrısı nedeniyle 14 gündür günde 1000-2000 mg dozunda parasetamol kullandığı ve ağrı nedeniyle besin alımında da bir miktar azalma olduğu öğrenildi. Fizik muayenede palpasyonla sağ üst kadradaki hassasiyet dışında patolojik bulgu yoktu. Nöroloji konsültasyonu sonucunda baş ağrılarının gerilim tipi baş ağrısı olduğu sonucuna ulaşıldı. Biyokimyasal incelemede aspartat aminotransferaz (AST) 169 U/L (normal: 0-40), alanin aminotransferaz 936 U/L (normal: 0-42), alkalen fosfataz (ALP) 231 U/L (normal : 98-300), gama

Tablo 1. Olgunun ilk başvuru tarihi birinci gün olarak kabul edildiğinde transaminaz düzeylerinin seyri

	ALT (U/L)	AST (U/L)
1. gün	936	169
2. gün	525	135
5. gün	295	45
12. gün	40	35

glutamil transpeptidaz (GGT) 75,8 Ü/L (normal: 6-50), total bilirubin 0,98 mg/dl (normal: 0,2-1,2), direkt bilirubin 0,33 mg/dl (normal: 0-0,3), protrombin zamanı 12,6 sn (INR: 0,96), total protein 7,5 gr/dl (normal: 6,2-8) ve albumin 4,6 gr/dl (normal: 3,8-5,4) bulundu. Kan sayımında lökosit 6.400 /mm³, hematokrit % 44 ve trombosit 260.000 /mm³ bulundu. Periferik kan yaymasında nötrofil % 58,8, lenfosit % 28,1, eosinofil % 5,8 ve monosit % 6,1' di. Sedimentasyon hızı 22 mm/saat ve serum C-reaktif protein düzeyi 1,9 mg/L (normal: 0-8) bulundu. ELİSA yöntemiyle HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total, anti-HBc IgM, anti-HCV ve anti-HAV IgM negatif; anti-HAV IgG pozitif. Monospot test negatifti. Batın ultrasonografisi normaldi. Olgu kullandığı parasetamol kesilerek takibe alındı. Transaminaz düzeylerinin

12 günde normal düzeylere indiği görüldü. Olgunun tabloındaki AST ve ALT düzeyleri Tabloda özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Halsizlik ve yaygın vücut ağrıları yakınmasıyla başvuran olguda fizik muayenede sağ üst kadranda hassasiyet olması nedeniyle biyokimyasal olarak karaciğer fonksiyon testleri istendi. Olguda serum transaminaz düzeylerinde ALT daha ön planda olmak üzere yükselme bulundu. Olgunun serum ALP ve bilirubin düzeyleri normal ve serum GGT düzeyleri sadece 1,5 kat artmışken serum ALT düzeylerinde 22 kat artış bulunduğu için ayırıcı tanıda kolestazdan çok hepatosit hasarı düşünüldü. Olgunun batın ultrasonografisinin normal olmasında kolestaz tanısından uzaklaştırıyordu. Protrombin zamanı, serum albumin ve globulin düzeyleri ve periferik kan trombosit sayısının normal olması ve fizik muayenede splenomegalinin olmaması olguda önceden beri var olabilecek olan kronik karaciğer hastalıkları ve siroz tanısından bizi uzaklaştırıyordu. Hepatoselüler hasarın önemli sebeplerinden biri olan hepatit A, B ve C virusları ile ilişkili infeksiyonlar bu virüslere ait serolojik göstergelerin negatif bulunmasıyla dışlandı. Monospot test negatif olmakla birlikte bu olguda EBV ve CMV serolojik göstergelerinin değerlendirilmemesi eksik yönlerimizden biridir. Yine eksik yönlerimizden biriside otoimmün hepatite yönelik serolojik göstergelerin değerlendirmeye alınmamasıdır. Olgunun anamnezinde şiddetli baş ağrısı nedeniyle 14 gündür parasetamol kullanımı ve gıda alımında azalma olduğu için parasetamole bağlı hepatotoksisite düşünüldü.

Tedavi edici dozlarda parasetamole bağlı hepatotoksisitenin nedenleri karaciğer glutasyon depolarının azalması, karaciğerde glukuronidasyonun azalması ve sitokrom P450 enzim sistemini indükleyen ilaçlar olarak bildirilmiştir (2, 3, 4).

Hayvan çalışmalarında kronik alkol kullanımının karaciğer glutasyon depolarını azalttığı ve sitokrom P450 2E1 enzimini indüklediği gösterilmiştir (5). Bizim olgumuzda alkol kullanım anamnezi yoktu.

Sigara kullanımının içerdiği bazı maddeler nedeniyle sitokrom P450 1A1 enzimini uyardığı gösterilmiştir (6). Olgumuzda sigara kullanımı yoktu.

İlaçlardan opiat türevlerinin karaciğer glutasyon de-

polarını azaltarak (1); fenitoin ve fenobarbitalin ise parasetamol glukuronidasyonunu azaltarak (7) parasetamol hepatoksisitesini artırdığı gösterilmiştir. Olgumuzun anamnezinden bu ilaçların kullanıldığına ilişkin bir bilgiye ulaşamamıştır.

Bazı infeksiyon etkenlerinin konak immun sistemini uyarması sonucu ortaya çıkan inflamatuvar sitokinlerin karaciğerde sitokrom P450 enzimi aktivitesi üzerine etkide bulunduğu gösterilmiştir (4). Ayrıca genetik olarak kişiden kişiye sitokrom P450 enzim aktivitesinin değiştiği de bilinmektedir. Bazı infeksiyonların genetik olarak yatkın kişilerde sitokrom P450 enzim sistemine etki ederek ilaç farmakokinetiğini değiştirebileceği öne sürülmüştür (4). Literatürde parasetamol hepatotoksitesini kolaylaştıran infeksiyonlar olarak viral hepatitler, infeksiyöz mononükleoz, HIV infeksiyonu, kızamık, suçiçeği ve Chlamydia psittaci infeksiyonu suçlanmıştır (8). Bizim olgumuzda gerek fizik muayene gereksede laboratuvar yöntemlerle bu infeksiyon etkenlerinden herhangi biri gösterilememiştir.

Yapılan çalışmalarda malnutrisyon ve uzamış açlık durumunun karaciğerde glukuronidasyonu ve karaciğer glutatyon depolarını azalttığı ortaya konmuştur (9, 10). Bizim olgumuzda da yaygın vücut ağrıları nedeniyle 14 gündür devam eden besin alımında azalma anamnezi vardı.

Olgumuzda parasetamolün kesilmesiyle yaklaşık 10 gün içinde transaminaz düzeylerinin normal sınırlara dönmesi parasetamol hepatotoksitesini destekleyen bir bulguydu. Parasetamol hepatotoksitesini destekleyen bir laboratuvar bulgusu olarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile N-acetyl-p-benzoquinoneimine ile proteinlerin yaptığı kompleksin kanda saptanması yöntemi bildirilmiş olmakla birlikte bizim olgumuzda bu yöntem kullanılmamıştır.

Terapötik dozlarda parasetamole bağlı hepatotoksistite için sayılan risk faktörleri genel toplumda çok sık olmakla birlikte bu tablo seyrek olarak gözlenmektedir (2, 3, 1). Bunun nedeninin bireyler arası genetik farklılıklara bağlı olarak glutatyon üretim hızının ve parasetamolün glukuronidasyon ve sülfatlanma kapasitesinin bireyden bireye çok değişmesi olduğu öne sürülmüştür (2).

Sonuç olarak gıda alımında azalma olan olgularda genetik yatkınlığa da bağlı olarak parasetamolün tedavi edici dozlarda da hepatotoksik etki gösterebileceği akıldan tutulmalıdır düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- **Kaplowitz N.** Acetaminophen hepatotoxicity: What do we know, what don' t we know, and what do we do next? *Hepatology* 2004; 40: 23-26.
- 2- **Moling O, Cairon E, Rimenti G, et al.** Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clinical therapeutics* 2006; 28 (5): 755-60.
- 3- **Morton NS, Arana A.** Paracetamol-induced fulminant hepatic failure in a child after 5 days of therapeutic doses. *Paediatric Anaesthesia* 1999; 9: 463-465.
- 4- **Prandota J.** Important role of prodromal viral infections responsible for inhibition of xenobiotic metabolizing enzymes in the pathomechanism of idiopathic Reye' s syndrome, Stevens-Johnson syndrome, autoimmune hepatitis, and hepatotoxicity of the therapeutic doses of acetaminophen used in genetically predisposed persons. *American Journal of Therapeutics* 2002; 9: 149-156
- 5- **Schiodt FV, Lee WM, Bondesen S, et al.** Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 707-715.
- 6- **Schmidt LE, Dalhoff K.** The impact of current tobacco use on the outcome of paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 979-985.
- 7- **Kostrubsky SE, Sinclair JF, Strom SC, et al.** Phenobarbital and phenytoin increased acetaminophen hepatotoxicity due to inhibition of UDP-glucuronosyltransferases in cultured human hepatocytes. *Toxicol Sci.* 2005; 87: 146-155.
- 8- **Prescott LF.** Therapeutic misadventure with paracetamol: fact or fiction. *Am J Ther.* 2000; 7: 99-114.
- 9- **Zimmerman HJ, Maddrey W.** Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22: 1898.
- 10- **Whitcomb DC, Block GD.** Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994; 272: 1845-1850.