

DOI: 10.4274/tpa.95

Ergen kız hastada asetaminofen ilişkili nefrotoksisite

Acetaminophen induced nephrotoxicity in an adolescent girl

Belde Kasap, Mehmet Türkmen, Demet Alaygut, Alper Soylu, Salih Kavukçu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Asetaminofen ilişkili nefrotoksisite, asetaminofen doz aşımının sık görülmeyen sonuçlarındandır. Patofizyolojisi oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. Burada, 500 mg asetaminofen içeren 14 tablet alımını takiben hepatoksisite gözlenmeyen, ancak oligürük olmayan akut böbrek yetersizliğine giren ve bir hafta içinde kendiliğinden düzelen 16 yaşındaki bir kız olgu sunulmaktadır. (*Türk Ped Arş 2011; 46: 343-5*)

Anahtar sözcükler: Asetaminofen, nefrotoksisite, tübulointerstisyel nefrit

Summary

Acetaminophen induced nephrotoxicity is not a frequent consequence of acetaminophen overdose. The pathophysiology has been attributed to oxidative stress. Here, we report a 16-year-old female patient who developed non-oliguric acute renal failure without hepatotoxicity following ingestion of 14 tablets of 500 mg acetaminophen and recovered spontaneously in a week. (*Turk Arch Ped 2011; 46: 343-5*)

Key words: Acetaminophen, nephrotoxicity, tubulointerstitial nephritis

Giriş

Asetaminofen (AA), sıklıkla kullanılan analjezik ve antipiretik bir ajandır. Hepatotoksisite AA doz aşımının önemli bir sonucudur ve toksisite mekanizmaları ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Buna karşılık, AA ilişkili nefrotoksisite (AAİN) daha az görülen bir yan etkidir. Patofizyolojide oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmekle beraber tübüler hücre hasarında etkin yolaklar tam olarak açığa kavuşturulamamıştır (1-3).

Böbrek hasar derecesinin karaciğer hasarından bağımsız olduğu ve AAİN'in hepatotoksisite gelişmeden de görülebileceği bildirilmiştir (2-4). Asetaminofen ilişkili nefrotoksisite oligürük olabilir ya da olmayabilir ve histopatoloji genellikle akut tübüler nekroz bulgusu gösterir (1). Burada, tübulointerstisyel nefrit (TİN) kliniği gösteren oligürük olmayan bir AAİN olgusu sunulmuştur.

Olgu

On altı yaşında kız olgu, 14 adet 500 mg asetaminofen içeren tablet (117 mg/kg) alımından bir saat sonra baş ağrı-

sı ve kusma şikayetleri ile Acil Servis'e başvurdu. Özgeçmişinde özellik olmayan olgunun fizik muayenesinde yaşamsal bulguları ve kan basıncı normal sınırlarda idi. Başvuru anında bakılan AA kan düzeyi (112 µg/mL) düşük risk aralığında olan hastaya tek doz aktif kömür (1g/kg) ve N-asetilsistein (NAS) (140 mg/kg yükleme dozunda) uygulandı. Olgunun transaminazları başvurusunda ve izlemi boyunca normal aralıkta seyretti. Dört saat aralarla bakılan AA düzeyleri, bunu izleyen 24 saat içerisinde hızlıca normal düzeylere (93-68-35-10-5 µg/mL) geriledi. Hasta 36 saatin sonunda izlemiden çıkarıldı. İki gün sonra kusmaları tekrar eden olgunun Acil Servis'e başvurusunda, kan üre azotu (BUN) 21 mg/dL ve serum kreatinin (Skr) düzeyi 2,14 mg/dL saptandı. İdrar çıkışı yeterli olan hastanın tam idrar tahlilinde yoğunluğu 1004 bulundu. Mikroskopisinde bol eritrosit ve bol lökosit izlendi. Fraksiyone sodyum atılımı (FENa) değeri %3,3 olan olgunun idrar lökositlerinin %70'i eozinofildi. Ultrasonografide böbrek boyutları ve ekjenitelerinin artmış olduğu izlendi. Hastada AA ilişkili TİN düşünüldü. İlk haftanın sonunda BUN ve Skr değerleri kendiliğinden sırası ile 9 ve 0,75 mg/dL değerlerine gerilediği için hastaya biyopsi yapılmadı (Tablo 1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Belde Kasap, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 412 36 55 E-posta: belde.kasap@deu.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 18.01.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.07.2010

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Tablo 1. Asetaminofen alımı sonrasında izleyen günlerde laboratuvar bulguları

	1. gün	2. gün	4. gün	5. gün	6. gün	11. gün
BUN (mg/dL)	8	4	21	18	9	9
Skr (mg/dL)	0,68	0,69	2,14	1,38	1,11	0,75
ALT (IU/L)	12	15	13	11	10	30
AST (IU/L)	20	18	11	11	9	27

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre nitrojeni, Skr: serum kreatinini

Tartışma

Asetaminofen doz aşımında karşılaşılan AAİN bilinen, ancak az ilgi gören bir bulgu olmuştur (5). Asetaminofen ilişkili nefrotoksisite, BUN değerinin >18 mg/dL ve Skr değerinin >1,1 mg/dL olması ile birlikte yüksek kan basıncı (sistolik>140 mmHg, diyastolik>85 mmHg), bozuk idrar bulgularından en az birinin bulunması olarak tanımlanmıştır: (hematüri > 2+, proteinüri > 2+) (4). Asetaminofen doz aşımında AAİN sıklığı ergen hastalarda %8,9 (4), olarak bildirirken erişkinlerde bu oran %1'dir (1).

Asetaminofen ilişkili nefrotoksisitede klinik seyir, laboratuvar çalışmaları ve böbrek biyopsi bulguları genellikle akut tübüler nekroz ile uyumludur (5). Diğer nefrotoksik ilaçlar ile birlikte kullanılmış olması, dehidratasyon, altta yatan böbrek yetersizliğinin bulunması ve kronik alkol kullanımı riski arttırmaktadır (5). Kronik AA ilişkili TİN ise en az iki çeşit antipiretik analjezik ve ek olarak kafein ve/veya kodein içeren oluşumların kronik tüketimi sonucu görülmektedir (6). Hastamız belirtilen risk etmenlerinden herhangi birisini taşımamakla beraber akut oligürik olmayan böbrek yetersizliği, hipostenüri ve artmış FENa düzeyleri ile belirgin tübüler işlev bozukluğu, eozinofilüri, steril piyüri ve hematüri ile başvurmuştur. Döküntü ya da eklem şişliği izlenmemiştir. Her ne kadar biyopsi bulguları olmadan TİN tanısı kesinleştirilemese de, sayılan bulgular, özellikle de eozinofilüri, hastada AA ilişkili TİN düşündürmüştür.

N-asetil-benzokinon-imin (NAPQI), AA'nın toksik metabolitidir ve genellikle glutatyon-S-transferaz enzimi ile detoksifiye edilir. Bu enzim NAPQI'yi indirgenmiş glutatyon ile konjüge eder ve hem karaciğer hem de böbrekte bol miktarda bulunmaktadır (1,3). Yüksek miktarlarda AA alındığında karaciğer ve böbrekteki glutatyon depoları azalarak hepatotoksisite ve nefrotoksisite gelişir (3). Hepatotoksisite geliştiğinde böbreklerde konjüge edilmesi gereken NAPQI miktarı ve buna koşut olarak da AAİN riski artar (1). Buna karşın, hepatotoksisite gelişmeksizin de AAİN görülebilmektedir (2,4). Asetaminofen zehirlenmesi sonrası böbrek yetersizliği gelişen ve ortalama yaşları 31,7±21,1 olan 17 olgunun beş tanesinde beraberinde hepatotoksisite bulguları olmaksızın böbrek yetersizliği bulguları görülmüştür (7). Yine hepatotoksisite gelişmeksizin AAİN gelişen 31 olgunun 23'ünde oligüri saptanmış, 13'ü ise böbrek replasman tedavisine gereksinim duymuştur (8). Bizim hasta-

mızda da AAİN'in ortaya çıkışından önce ya da sonra transaminazlarda herhangi bir artışa rastlanmamıştır.

Günümüzdeki AA toksisitesi ile ilgili kılavuzlarda izlem sürelerinin transaminazlar ve protrombin zamanının normal olması halinde 48 saatin altında olduğu görülmektedir (5, 9). Halbuki artık ilk 48 saat içinde izlemiden çıkarılan hastalarda nefrotoksisitenin kolaylıkla atlanabildiği bilinmektedir (5). Nitekim, hem hepatotoksisite, hem AAİN gelişen sekiz erişkin hastada serum alanin transferaz düzeyi ve protrombin zamanı pik değerlerine sırası ile ortalama ilk 2,5 ve 2,2 günde, pik üre ve kreatinin düzeylerine ise sırası ile 5,3 ve 5,5 günde ulaşıldığı görülmüştür (5). Yine AA doz aşımı olan 44 ergen olguyu içeren bir çalışmada diyaliz ihtiyacı olmayan ve hafif AAİN olan üç olguda en yüksek bozuk böbrek laboratuvar bulgularının ilaç alımından 48-72 saat sonra ortaya çıktığı ve nefrotoksisitenin 2-3 gün devam ettiği görülmüştür. Diyaliz ihtiyacı görülen bir olguda ise en yüksek değerlere sekizinci günde ulaşılmış ve normale dönmesi üç haftayı bulmuştur. Bu dört hastada en yüksek BUN değerleri ortalama 24,08 (15,96-45,08) mg/dL ve Skr değerleri ortalama 2,7 (1,4-6,2) mg/dL saptanmıştır (4). Olguların tamamında idrar yoğunluğunun düşük olduğu ve ikisinde hematüri ve proteinürinin izlendiği kaydedilmiştir (4). Bizim ergen yaş grubunda olan hastamızda ise, BUN ve Skr düzeyleri dördüncü günde ölçütlerde belirtilen düzeylerin üzerine çıkmış (sırası ile 21 mg/dL ve 2,14 mg/dL), proteinüri ve hematürisi gözlenmiştir. Laboratuvar değerleri iki gün içinde normal aralığa gerilemiştir.

Karaciğer hasarı genellikle NAS tedavisi ile düzelebilmektedir. Buna karşın NAS tedavisinin böbrek hasarını önlemediği gibi böbreklere zarar verebileceği bildirilmiştir (2,3,10). Ama yine de, NAS'ın nefrotoksisiteyi kötüleştirmediği de ifade edilmiştir (2). Acil servise ilk başvurusunda hastamıza tek doz NAS tedavisi uygulanmıştır. İlerleyen dönemde hepatotoksisite gelişmemiş, ancak nefrotoksisite izlenmiştir. Bu nedenle, NAS'ın hastamızda en azından böbrek işlevleri üzerine koruyucu bir etki göstermediği söylenebilir.

Hepatotoksisite olmaksızın AA ilişkili oligürik akut böbrek yetersizliği gelişen ve TİN bulguları olan olgumuz, AA doz aşımı olan olgularda böbrek işlevlerinin izlenmesinin önemine ve AAİN'nin TİN formunda da olabileceğine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol* 2008; 4: 2-6.
2. Mour G, Feinfeld DA, Caraccio T, McGuigan M. Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. *Ren Fail* 2005; 27: 381-3.
3. Lorz C, Justo P, Sanz A, Subirá D, Egido J, Ortiz A. Paracetamol-induced renal tubular injury: a role for ER stress. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 380-9.
4. Boutis K, Shannon M. Nephrotoxicity after acute severe acetaminophen poisoning in adolescents. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 441-5.
5. Waring WS, Jamie H, Leggett GE. Delayed onset of acute renal failure after significant paracetamol overdose: a case series. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29: 63-8.
6. Elseviers MM, De Broe ME. Analgesic abuse in the elderly. Renal sequelae and management. *Drugs Aging* 1998; 12: 391-400.
7. von Mach MA, Hermanns-Clausen M, Koch I, et al. Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; 4: 31-7.
8. Eguia L, Materson BJ. Acetaminophen-related acute renal failure without fulminant liver failure. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 363-70.
9. Buckley N, Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Clin Evid* 2005; 14: 1738-44.
10. Jones AF, Vale JA. Paracetamol poisoning and the kidney. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18: 5-8.