

Diklofenak ve parasetamolun intihar amaçlı kullanımına bağlı subkonjonktival kanama gelişen iki olgu

Subconjunctival hemorrhage secondary to use of diclofenac and paracetamol for suicidal attempt

Esra Yıldızhan¹, Ali kutlucan¹, Adem Güngör¹, Çağrı Kılıç², Hayati Kandış³

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bölümü, Düzce, Türkiye

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Bölümü Düzce, Türkiye

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Hastalıkları Bölümü Düzce, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 29.08.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 10.01.2011

ÖZET

Parasetamol ve diklofenak çok sık kullanılan ve güvenli kabul edilen ilaçlar olmasına rağmen terapötik ve aşırı dozlarında gelişen komplikasyonlarla sıklıkla karşılaşılır. Her iki ilaç da trombosit fonksiyon bozukluğu yaparak kanama bozukluklarına sebep olabilir ve subkonjonktival hemoraji gibi atipik bir klinikle kendini gösterebilir. Sunulan olgularda intihar amacı ile primer olarak toksik dozda parasetamol ve ilk olguda ek olarak yüksek dozda diklofenak alımı sonrasında gelişen subkonjonktival kanama, ilaç yan etkisi ile ilişkili kanama bozukluğuna bağlandı. Bilinen komorbiditesi olmayan hastalar için subkonjonktival kanamaya neden olabilecek ilaç kullanımı dışındaki; travma, enfeksiyonlar, trombositopeni, malign kan hastalıkları, sepsisemi, hipertansiyon, şiddetli öksürük gibi nedenler dışlandı. Karaciğer ve böbrek toksisitesi yaygın olarak bilinen bu ilaçların yüksek dozlarda alımı söz konusu olmasına rağmen kompanse metabolik asidoz dışında karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk görülmedi. Yazıda parasetamol ve diklofenak'ın kanama bozuklukları ile ilişkisi subkonjonktival kanama ile ortaya çıkan iki olgu üzerinden tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: subkonjonktival kanama, diklofenak, parasetamol (asetaminofen), yan etki

GİRİŞ

Parasetamol (asetaminofen) ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), psikotrop ilaçlardan sonra suisid amacı ile en çok kullanılan ilaçlardır.^{1,2} Bu ilaçlar, ilaç aşırı dozu - kanama bozukluğu ilişkisinde de önde gelen ajanlardır.

ABSTRACT

Although paracetamol and diclofenac sodium are most commonly used drugs and considered as safe, they are also frequently become a current issue with complications in therapeutic doses or overdose situations. Both drugs can cause bleeding disorders as a result of platelet dysfunction and can be presented as an atypical clinical situation such as subconjunctival hemorrhage. In these presented cases, the subconjunctival hemorrhage seen after ingestion of paracetamol and diclofenac sodium in toxic doses for the purpose of suicide, is considered as related with the bleeding disorder that is associated with drug side effect. For these patients who do not have any known co-morbidities, the reasons that can cause subconjunctival hemorrhage other than drugs such as trauma, infections, thrombocytopenia, malignant blood disorders, septicemia, hypertension, severe cough are excluded. Although hepatic and renal toxicities are commonly known side effects that are related with high doses of these drugs, in our cases there were not any impairment of hepatic or renal function tests other than compensated metabolic acidosis. In this report, the relationship of paracetamol and diclofenac sodium with bleeding disorders is discussed over two cases which presented as subconjunctival hemorrhage.

Key words: subconjunctival hemorrhage, diclofenac, paracetamol (acetaminophen), adverse effect

Analjezik ve antipiretik etkisi ve güvenilirliği ile dünyada en sık kullanılan ilaçlardan parasetamole, kolay ulaşılabilirliği ve sık kullanımı nedeni ile intoksikasyon vakalarında oldukça sık rastlanır. Karaciğer ve böbrek üzerine toksik etkileri ön plandadır.

Fenilasetikasit türevi bir nonsteroid antiinflamatuar ajan olan diklofenak'ın tedavi dozlarında bile gastrointestinal sistem kanaması, böbrek ve karaciğer toksisitesi ile olan ilişkisi sıkça yayınlanansa da gastrointesitinal sistem dışı kanamalara sebep olduğu yönünde sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır.³

Parasetamol ve diklofenak'ın birlikte kullanımıyla gelişen subkonjunktival kanama olgusuna İngilizce literatürler arasında rastlanmamıştır. Burada parasetamolün tek başına ve diklofenak ile birlikte kullanımına bağlı olarak gelişen subkonjunktival kanamalı iki olgu sunulmuştur.

OLGU 1

İlk olgu 40 yaşında erkek hasta intihar amacı ile kombine preparatlar şeklinde oral olarak 10000 mg parasetamol, 1000 mg diklofenak potasyum, 600 mg psödoefedrin, 400 mg dekstrometorfan almış. Yaklaşık 4 saat sonra acil polikliniğe getirildiği için gastrik lavaj yapılmamış, aktif kömür uygulanmış ve intravenöz N-asetil sistein 150 mg/kg yükleme yapılmış. Özgeçmişinde 20 paket/yıl sigara öyküsü dışında bilinen alkol, madde, ilaç kullanımı veya herhangi alerjisi yoktu. Bulantı dışında şikâyeti yoktu. Hastaneye gelmeden önce ve sonra intrakranial basınç artışı veya hipertansiyon düşündürebilecek şikâyeti olmamış. Genel fizik muayenesi göz bulguları dışında normaldi. Hastaneye başvurduktan sonra -daha önce olmayan- her iki gözünde noktasal subkonjunktival kanama odakları görüldü.

Takibi sırasında kan basıncı değerleri normal seyretmesinin yanında hastanın subkonjunktival kanamasının bir miktar daha ilerlediği görüldü. Yapılan muayenesinde görme keskinliği her iki gözde snellen eşeline göre tam düzeyde, pupillalar izokorik, direk ve indirekt ışık refleksi +/+, görme alanı muayenesi normaldi. Biyomikroskopik muayenede bilateral bulber konjoktivada temporal kısımda daha belirgin olmak üzere subkonjunktival kanama alanları gözlendi (Resim 1). Goldman 3 aynalı kontak lens ile yapılan fundus muayenesinde her iki gözde makula, optik disk ve periferik retina normaldi. Göz içi basıncı ablanasyon tonometresi ile sağ 11 mm Hg, sol 13 mm Hg ölçüldü (Normal). Subkonjunktival kanama ile ilişkilendirilebilecek herhangi bir enfeksiyon veya travma öyküsü yoktu. Hasta ve yakınları yüzüne herhangi bir darbe almadığı konusunda özellikle sorgulandı. Hasta bu halde ilaç intoksikasyonu tanısı ile yoğun bakım ünitesine

yatırıldı ve N-asetil sistein ve topikal suni gözyaşı tedavisi başlandı. Subkonjunktival kanamanın bir miktar ilerledikten sonra stabil seyrettiği görüldü. Takibinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma görüldü. Protrombin zamanı normal sınırlarda ve İvy yöntemi ile bakılan kanama zamanı 7 dakika (üst sınırdan) bulundu. Arteriyel kan gazında hafif bir metabolik asidoz görüldü.

Lezyonu spontan olarak 3 hafta içinde rezorbe olan hastanın subkonjoktival kanamasının parasetamol ve diklofenak kullanımının indüklediği trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceği düşünüldü.

OLGU 2

İkinci olgu 23 yaşında erkek hasta, intihar amacı ile 10 gr parasetamol aldıktan yaklaşık 3 saat sonra sağ gözünde subkonjunktival kanama görülmüş. Özgeçmişinde depresyon dışında kronik hastalık, 5 paket yıl sigara dışında uyuşturucu madde, alkol ve herhangi bir ilaç kullanımı, travma öyküsü yoktu. Lezyonla ilişkili olabilecek travmanın olmadığı konusunda hasta ve yakınları detaylı olarak sorgulandı.



Şekil 1. İlk olgudaki subkonjunktival kanama



Şekil 2. İkinci olgu

Fizik muayenesinde vital bulguları stabildi ve göz bulguları dışında özellik yoktu. Görme keskinliği her iki gözde tam düzeyde, pupillalar izokorik, direk ve indirekt ışık refleksi +/+, görme alanı muayenesi ve göz içi basıncı normaldi. Biyomikroskopik muayenede sağ bulber temporal kısımda subkonjunktival kanama alanları gözlendi (Resim 2). Fundus muayenesinde her iki gözde normaldi. Hastaya ilaç alımından yaklaşık 4 saat sonra acil serviste ilk müdahalesi yapıldı ve sonrasında 72 saat süre ile N-asetilsistein tedavisi verildi. Kanama zamanı 8 dakika olarak hafif uzamış bulundu. Diğer hemostaz testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde ek anormallik görülmedi. Takibinde hastanın subkonjunktival kanaması kendiliğinden geriledi.

TARTIŞMA

Subkonjunktival kanama konjunktiva altında tenon kapsülü içerisinde olan kanamalardır. Bu durum genellikle kendi kendini sınırlar ve 1-2 hafta içerisinde iyileşir. Hafif bir okuler iritasyon dışında belirtiyi vermemekle birlikte etyolojisinde rol oynayan hematolojik maligniteler, hipertansif kriz, enfeksiyonlar, varfarin, asetilsalisilat gibi ilaçlar, trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozuklukları, diabetes mellitus, siddetli öksürük, konjunktival kaposi sarkomu, konjunktival tutulumlu lenfoma, valsalva manevrası ve travma gibi pek çok sebepten dolayı önemlidir ve araştırılmalıdır.⁴ Sunulan iki hastada da diğer nedenler ekarte edildikten sonra subkonjunktival hemorojinin alınan ilaçlarla ilişkili kanama bozukluğuna bağlı olduğu düşünüldü.

Parasetamol uzun geçmişi nedeniyle etki ve yan etkileri sıkça tartışılmış bir ilaçtır. Göreceli olarak COX-2 selektivitesi ile analjezik ve antipiretik olarak NSAİİ'lara güvenli bir alternatiftir. Kanama gibi yan etkilerin pratik olarak görülmeceği kabul edilir ve oldukça sık kullanılır. Bu özelliği de intoksikasyonlarının yaygın görülmesini beraberinde getirir. Büyük oranda karaciğerde metabolize edilir. %2-4'lük kısmı ise mikrozomal enzimlerle toksik metaboliti N-asetil p-benzokinonimine (NAPQI) çevrilir ve yine karaciğerde detoksifiye edilerek idrarla atılır. Toksik dozda alındığında, oluşan NAPQI miktarı detoksifikasyon kapasitesini aşarak karaciğer ve böbrek hasarına neden olur.⁵ Daha çok bu yönü ile tartışılan parasetamol intoksikasyonlarında karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulmanın

yanında trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu üzerinden koagülasyon bozukluğu görülebilir.^{5,6} Yetişkinde 6-7 gram ve üstündeki dozda alındığında akut zehirlenmeye yol açar.⁵ Hylek ve ark.nın bir çalışmasında da parasetamolün 1000-1950 mg dozda kullanıldığında minimal COX-1 inhibisyonu yaptığı ve trombosit fonksiyonlarında bozulmaya sebep olmadığı gösterilmiş, ancak yine farklı çalışmalarda standart dozlarda parasetamol alımının bazı ilaçların örneğin diklofenak'ın trombosit fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisini arttırdığı görülmüş.⁷ Bununla birlikte antiplatelet etkinin doz bağımlı olduğunu ve daha yüksek dozlarda (60 mg / kg) kullanıldığında belirgin COX-1 inhibisyonu ile trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁶

Diklofenak ise karboksilik asit türevi olan bir NSAİİ'dir. Güçlü COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yaparak antiinflamatuvar ve analjezik etki sağlar. Mukozal koruyucu faktörleri inhibe etmesi nedeniyle NSAİİ ilaçlar terapötik dozlarda dahi gastrointestinal kanama ile en çok ilişkilendirilen ilaçlar arasındadır. Bunun yanında parasetamol gibi hepatik ve renal toksisitesi de sıktır. Maksimum günlük dozu 200 mg/kg olan diklofenak'ın toksik dozları ile ilgili insan çalışması mevcut değil ancak genel olarak terapötik dozun 5-10 katı toksik doz olarak kabul görmektedir.⁸

Bahsedilen iki ilacın trombosit fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olduğu gibi birlikte alındıklarında bu etkinin potansiyelize olduğunu gösteren güçlü yayınlar mevcuttur.⁷ Tek başına diklofenak'a kıyasla parasetamol ile birlikte kullanıldığında anlamlı derecede daha fazla trombosit agregasyon inhibisyonu oluşabilmektedir.

Parasetamol ve diklofenak intoksikasyonu vakalarında hepatik ve renal yetmezlikle ilişkili bildirimler yaygındır, ancak karaciğer ve böbrek fonksiyonları etkilenmeden sadece kanama bozuklukları ile ilişkili bildirimlerine sık rastlanmaz. Bu şekilde diklofenak kullanımı sonrası sadece kas içine kanama ile ortaya çıkan bir vaka yakın zamanda bildirilmiştir.³

Birinci vakamızın aldığı parasetamol ve diklofenak dışındaki ilaçlardan pseudoefedrinin intrakranial kanamaya sebep olduğuna dair olgu bildirimleri bulunmaktadır ancak bunun ilacın sempatik aktivasyon yapmasına bağlı gelişen hipertansiyonun yanında serebral vazospazm veya vasküitle ilişkili olabi-

leceği konusunda farklı yorumlar bulunmaktadır.^{8,9} Pseudoefedrinin diğer sistem kanamalarına sebep olduğuna dair bilgi yoktur. Bizim hastamızın hastaneye gelişinden önceki kan basıncı değerleri bilinmese de normotansif olduğu dönemde de subkonjunktival kanamasının ilerlemeye devam etmesi kliniğin pseudoefedrin ile ilişkili olmadığını düşündürdü. Dextrometorfan ve amoksisilinin toksik dozları ile ilgili net bir bilgiye ulaşamamakla birlikte kanama ilişkili bildirim bulunmamaktadır.

İlk vakamızda 10 gramın üzerinde parasetamol ve 1000 mg diklofenak alımından yaklaşık iki saat sonra ve ikinci vakamızda da tek başına 10 gram parasetamol alımından 3 saat sonra ortaya çıkan subkonjunktival kanama dikkati çekiyor. Bilinen ek hastalığı ve ilişkilendirilebilecek travma hikayesi olmayan her iki genç hastanın karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının etkilenmemiş olması da kayda değer. Literatürde varfarin, asetil salisilat ve essitalopram ile ilişkilendirilmiş subkonjunktival kanama bildirimleri mevcuttur,^{10,11} ancak parasetamol veya diklofenak ile ilişkili olan bildirimlere rastlamadık.

Sonuç olarak, parasetamol yan etki ve toksik etkileri iyi bilinen bir ilaç olmakla birlikte, hepatik ve renal yetmezlik dışında kanama ve trombosit fonksiyonları ile ilişkili etkileri güncelliğini korumaktadır. Keza diklofenak, terapötik dozlarda bile gastrointestinal sistem kanamaları ile sık belirti verse de, nadiren -belki de parasetamol ile additif etki sayesinde - atipik kanama odağı ile ortaya çıkabilir.

KAYNAKLAR

1. Hutton J, Dent A, Buykx P, Burgess S, Flander L, Dietze P. The characteristics of acute nonfatal medication related events attended by ambulance services in the Melbourne Metropolitan Area. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:53-58.
2. Akın D, Tüzün Y, Çil T. Türkiye'nin Güneydoğusundaki akut zehirlenme olgularının profili. *Dicle Tıp Derg* 2007;34:195-198.
3. Salemis NS. Spontaneous thigh hematoma associated with diclofenac. *Am J Emerg Med* 2009;27:129e1-129e2.
4. Rubin A. Clinical photo-atlas subconjunctival haemorrhage (SCH). *S Afr Optom* 2008;67:142-3.
5. Olson KR. Specific poisons and drugs: diagnosis and treatment- acetaminophen. In: Olson KR, ed. *Poisoning & Drug overdose*. 4th ed. USA: McGraw-Hill, 2004:66-9.
6. Munsterhjelm E, Munsterhjelm NM, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Dose-dependent inhibition of platelet function by acetaminophen in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2005;103(4):712-17.
7. Munsterhjelm E, Niemi TT, Syrjala MT, Ylikorkala O, Rosenberg PH. Propacetamol augments inhibition of platelet function by diclofenac in volunteers. *Br J Anaesth*. 2003;91:357-362.
8. Tai WW. Specific Poisons and Drugs: Diagnosis and Treatment - nonsteroidal anti-inflammatory drugs. in: Olson KR ed. *Poisoning & Drug Overdose*. 4th ed. USA: McGraw-Hill, 2004:283-286.
9. Cantu C, Arauz A, Murillo-Bonilla LM, López M, Barinagarrementeria F. Stroke associated with sympathomimetics contained in over-the-counter cough and cold drugs. *Stroke* 2003;34:1667-1672.
10. Marie I, Bodack OD. Warfarin-induced subconjunctival hemorrhage. *Optometry* 2007;78;113-118.
11. Sharma RC. Escitalopram induced subconjunctival hemorrhage: A case report. *Primary Psychiatry* 2009;16:29-30.