



Paracetamols påverkan på levern

*En kombination av en kvantitativ och en kvalitativ undersökning om
läkemedlets effekter på levern*

Carl-Filip Friberg

Lukas Elias

Förord

Blod, svett och tårar, det är de ord som bäst beskriver detta arbete. Arbetet har krävt stort engagemang, och många kvällar ägnades åt att samla information, genomföra intervjuer och sammanställa resultat. Trots det hårda arbetet har det varit oerhört givande och en mycket lärorik period. Nu när arbetet närmar sig sitt slut känns det både sorgligt eftersom resan är över och befriande då vi kan lämna in arbetet och fokusera på de sista månaderna på Vadsbogymnasiet.

Vi vill tillsammans tacka flera av lärarna, både inom naturprogrammet och utanför, bland annat från vård- och omsorgsprogrammet, som bidrog med material till laborationen. Utan er hade det här arbetet inte varit möjligt! Vi vill särskilt tacka vår handledare, Jessica Larsson, för hennes stöd från start och de många värdefulla råd hon gett oss under arbetet med rapporten.

Slutligen vill vi tacka våra respondenter Antonio Molinaro, Staffan Wahlin och Stergios Kechagias. Som framstående läkare räddar ni dagligen liv och besitter en djup kunskap. Vi är oerhört tacksamma och stolta över att ni delade med er av er expertis och engagemang.

Carl-Filip Friberg & Lukas Elias, 27/3–26

Sammanfattning

Paracetamol och dess påverkan på levern

En kombination av en kvantitativ och en kvalitativ undersökning om läkemedlets effekter på levern

Carl-Filip Friberg & Lukas Elias

Antal sidor: 32

This essay investigates what occurs in the human liver during paracetamol overdose and how its metabolism differs between normal and toxic levels. Paracetamol is one of the most widely used painkillers, yet detailed knowledge of its effects on the body is limited, making this study important for highlighting potential adverse consequences. Both quantitative and qualitative methods were employed. The quantitative method consisted of a laboratory experiment in which paracetamol was injected into a pig liver, while the qualitative method involved interviews with three head doctors.

The hypothesis was that a pig liver exposed to toxic levels of paracetamol would develop hepatocellular necrosis and cellular damage due to depletion of hepatic glutathione stores, increasing formation of the toxic metabolite NAPQI. At therapeutic levels, paracetamol is primarily metabolized through non-toxic pathways, including glucuronidation and sulfation, with only a small fraction converted to NAPQI.

Liver samples subjected to overdose exhibited cellular and tissue damage, whereas reference samples displayed intact structures without signs of injury, as confirmed by Biuret test results. The study concludes that overdose leads to large amounts of NAPQI, causing degradation of hepatocytes and their membranes. This results in hepatocellular necrosis and acute liver failure. Findings also demonstrate that normal metabolism is dominated by non-toxic conjugation reactions, whereas toxic levels increase NAPQI formation, which is consistent with the hypothesis and supported by the interview responses.

Innehållsförteckning

Innehåll

1. Inledning.....	6
1.1 Förstudie	6
1.2 Syfte	8
1.3 Avgränsningar	8
1.4 Bakgrund	9
1.4.2 Leverns anatomi	9
1.4.3 Leverns fysiologi.....	10
1.5 Frågeställningar	12
1.6 Hypotes.....	12
2. Metod	13
2.1 Material	15
2.2 Skyddsåtgärder	16
2.2.1 Skyddsutrustning.....	16
2.2.2 Riskanalys	16
2.3 Genomförande.....	18
3. Resultat	20
3.1 Laboration	20
3.2 Intervjuer	21
4. Diskussion	21
5. Slutsatser.....	23
5.1 Vad sker i människolevern vid överdosering av paracetamol?	23
5.2 Hur skiljer sig den normala nedbrytningen av paracetamol från den vid toxiska nivåer?.	23
6. Källkritisk granskning och källförteckning.....	24
6.1 Källkritisk granskning.....	24
6.2 Källförteckning.....	26
7. Bilagor	30
7.1 Bilaga 1 – intervju med Antonio Molinaro	30
7.2 Bilaga 2 – intervju med Staffan Wahlin.....	31
7.3 Bilaga 3 – intervju med Stergios Kechagias	31

1. Inledning

Konsekvenserna av att inta läkemedel kan bli enorma. Oftast brukar Alvedon med den verksamma substansen paracetamol användas vid till exempel feber och smärta, men vad är det egentligen som sker i kroppen när paracetamol förtärs?

Många rekommenderas av sjukvården att inta paracetamol som att det vore lösningen på problemet. I årsrapporten *Giftinformationscentralens årsrapport 2024* (Giftinformationscentralen, 2025-03-03) redovisas det att 11 procent av de rapporterade läkemedelsförgiftningarna hos vuxna orsakas av paracetamol. När paracetamol intas, känns det bättre i stunden, men kroppen kommer inte uttrycka den tacksamheten i framtiden. I artikeln "Acetaminophen safety: Be cautious but not afraid" (Harvard Health Publishing, 2024-04-03), förklaras det att personer som intar paracetamol under en längre period riskerar att drabbas av allvarlig leverpåverkan, likt personer som intar en toxisk dos. Vad som händer med levern är det som rapporten kommer att handla om.

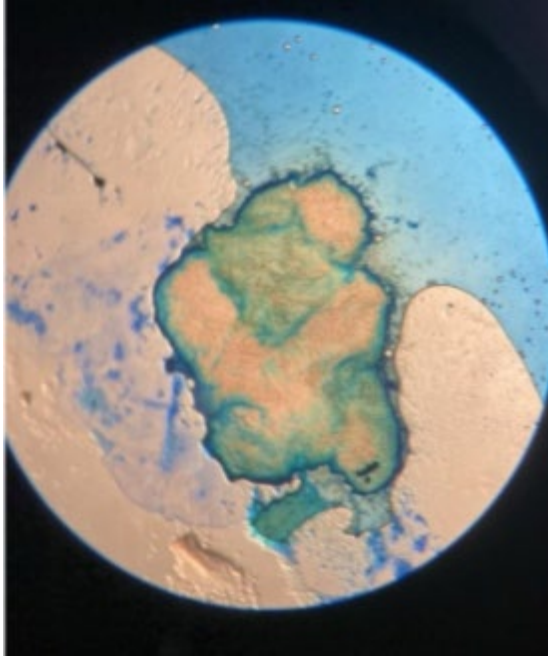
Anledningen till att detta ämne undersöks är för att öka förståelsen kring riskerna. Med tanke på att paracetamol säljs som ett receptfritt läkemedel, misstär vissa personer det för en svag substans och konsumerar det som att det vore en "vardagsmedicin". Problemet är att det blir ett folkhälsoproblem. Genom att vara medveten om riskerna kan exempelvis konsumenter känna till paracetamolinducerade skador och upptäcka tidiga symtom på överdos.

1.1 Förstudie

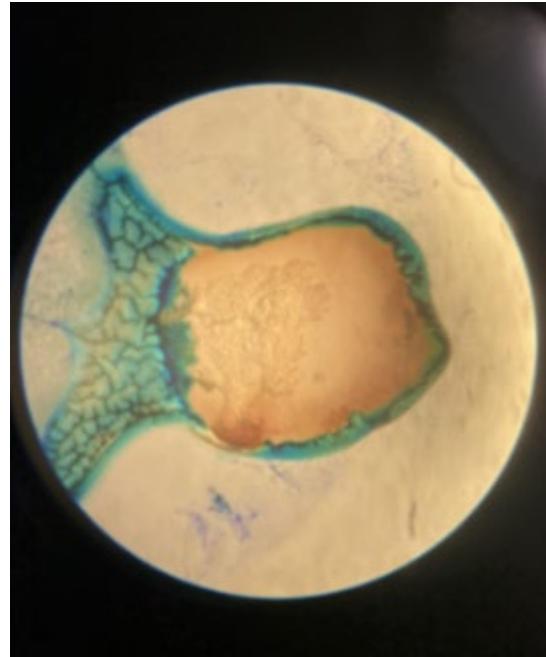
Innan arbetet påbörjades gjordes det en förstudie för att undersöka om och hur projektet ska utföras. Med tanke på att undersökningen inte kan genomföras på en mänsklig lever, eftersom risken för nedsatt leverfunktion kan öka samt av etiska skäl, valdes i stället en grislever. Grislever är dessutom mest lik människans lever strukturmässigt och anatomiskt enligt Eberlova et al. i artikeln "Porcine liver anatomy applied to biomedicine" (ScienceDirect, 2020-02-01). Det gör den optimal för denna laboration.

En utmaning är när paracetamollösningen ska transporteras till leverns celler och vävnader, eftersom blodcirkulationen inte fungerar i en avliden organism. När blodcirkulationen har upphört kommer leverns celler (hepatocyter) att skadas till följd av syrebrist, enligt "Hepatic ischemia" (University of Florida Health, 2024-05-14). Det gör att flera livsviktiga funktioner, som exempelvis avgiftningssystemet, slutar att fungera. Teoretiskt sett blir problemet att den toxiska metaboliten N-acetyl-p-bensokinonimin (NAPQI) inte bildas eftersom en död grislever inte kan metabolisera paracetamol via enzymet cytokrom P450. Detta skulle innebära att laborationen inte ger några tydliga resultat. Därav behövde en förstudie genomföras för att försäkra att undersökningen verkligen fungerar innan huvudlaborationen sker.

Genom att överdosera en 100 gram leverbit med 2000 milligram paracetamol uppnåddes tydliga resultat eftersom leverpåverkan kunde observeras med ett binokulärt mikroskop. För att vara på den säkra sidan bekräftades resultatet med ett Biuretprov. Biuretprov påvisade proteiner, vilket innebär proteinläckage på grund av skadad levervävnad och cellmembran. Utifrån dessa resultat togs det ett beslut angående att fortsätta undersökningen om paracetamol och dess påverkan på levern.



I bilden observeras leverceller som inte har påverkats av paracetamolöverdos. I mitten ses ett avgränsat område med flera olika färger. Den ljusbruna färgen föreställer leverceller och den grönblåa nyansen symboliserar cellens organeller där metylenblått har bundits. Några exempel på organeller som metylenblått har bundits till är troligtvis cellkärnan och möjligtvis ansamlingar av ribosomer samt nukleinsyror såsom deoxiribonukleinsyra (DNA) och ribonukleinsyra (RNA). Den mikroskopiska bilden visar sammanfattningsvis att cellens struktur inte är upplöst och att cellerna är med stor sannolikhet opåverkade.



Bilden illustrerar leverceller som har utsatts för paracetamolöverdos. I bildens centrum ses en brun färg som troligtvis föreställer nekros, särskilt i det skrupna mittersta området. Anledningen till nekros är döda hepatocyter, vilket gör att de krymper ihop och förlorar sin struktur. Utbuktningen som har uppstått i det vänstra nedre hörnet visar upplöst och diffus cellstruktur. Den blåa och gröna nyansen är metylenblått ($C_{16}H_{18}ClN_3S$) som sannolikt har bundits till DNA i cellkärnan och RNA i ribosomen. För att sammanfatta, är det rimligt att konstatera att levern har drabbats av en paracetamolinducerad skada.



Biurets prov är en metod som används för att kunna upptäcka peptidbindningar i proteiner. Det sker oftast med hjälp av kopparsulfat (CuSO_4) och ett basiskt ämne, vilket i detta fall var natriumhydroxid (NaOH). Då bildas en reagenslösning som framkallar en kemisk reaktion med det eventuella proteinet. Om lösningen blir lila/violett alternativt ljuslila innebär det att proteiner påvisats, alltså är det ett positivt resultat. Vid blå eller ljusblå färg är provet negativt, vilket innebär att proteiner inte har påvisats. I bilden till vänster observeras ett provrör med en tydlig homogen mörklila lösning. Det indikerar en hög koncentration av proteiner och därav är resultatet positivt. Biurets prov användes för att styrka att proteiner har läckt från den paracetamolpåverkade levern med orsak av skadad levervävnad.

1.2 Syfte

Syftet med rapporten är att förstå hur paracetamol i toxiska mängder påverkar levern och dess funktioner samt att undersöka hur den normala nedbrytningen skiljs åt från den vid toxiska nivåer.

1.3 Avgränsningar

För att arbetet inte skulle bli för omfattande och inte förlora sitt syfte, avgränsades området på olika sätt. Ett exempel är att en grislever användes i stället för en människolever. Orsaken grundar sig bland annat på etiska skäl. Det är etiskt fel att använda en fungerande lever på grund av att den kan vara användbar för en person som inväntar transplantation.

När det gäller läkemedelssubstanser, användes paracetamol och inte andra verksamma substanser som exempelvis ibuprofen. Anledningen är enligt Anneli Waara i nyhetsartikeln "Forskare klargör skillnaden mellan olika värktabletter – och visar vägen till nya" (Uppsala universitet, 2023-11-27) att det är paracetamol som medför skador på levern, medan ibuprofen framför allt orsakar bieffekter i mag- och tarmkanalen, såsom magsår.

Alkohol är också en riskfaktor för allvarliga leverskador, vilket Björnsson styrker i artikeln "Alkoholinducerad leversjukdom" (Internetmedicin.se, 2024-08-21). Den kan även påverka hur paracetamol metaboliseras i kroppen om substanserna kombineras. Alkoholens betydelse i detta sammanhang utgör dock ett eget forskningsområde och ingår inte i arbetets syfte. Studien har därför avgränsats till att endast fokusera på paracetamols påverkan på levern, trots att det hade varit intressant att undersöka.

1.4 Bakgrund

1.4.1 Paracetamol

Paracetamol ($C_8H_9NO_2$) är ett smärtstillande och febernedsättande substans som förekommer i vissa läkemedel som exempelvis Alvedon och Panodil. Den har en svag antiinflammatorisk effekt jämfört med exempelvis NSAID-substanserna ibuprofen och naproxen. Paracetamol medför inga allvarliga risker om det förärs inom rekommenderade doser och tidsintervall. Det som definierar ett normalt dygnsintag är enligt läkemedelsdatabasen FASS 1–2 tabletter med 500 mg aktiv substans var 4–6 timme och den rekommenderade maximala dosen är 8 tabletter per dygn, alltså totalt 4000 mg ("Paracetamol ABECE, Filmtabletter 500 mg", 2025-01-10.). Paracetamol blir toxiskt om de rekommenderade doserna överskrids. Enligt "Paracetamol" (Giftinformationscentralen, 2026-02-17) beräknas ett intag större än eller lika med 200 mg/kg för barn och vuxna vara toxiskt och skadligt för levern.

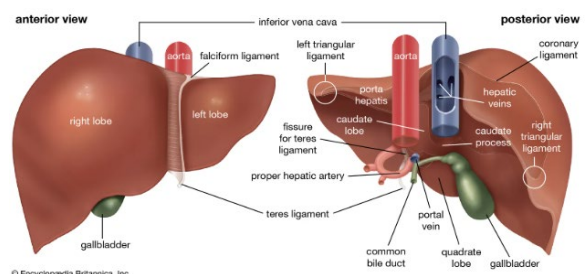


Figur 1

Den exakta verkningsmekanismen för paracetamol är inte helt klarlagd, men det är känt att effekten utövas i det centrala nervsystemet genom att hämma prostaglandinsyntesen. Prostaglandiner är hormonliknande ämnen som påverkar celler och vävnader genom att reglera olika funktioner i kroppen som exempelvis smärta och feber. De skapas från fettsyran arakidonsyra med hjälp av enzymet cyklooxygenas (COX). Anledningen till att prostaglandiner orsakar smärta är för att enligt rapporten *Riktlinjer för smärtbehandling vid Astrid Lindgrens barnsjukhus* (Karolinska Universitetssjukhuset, 2023-09-01), s.29 förstärker prostaglandiner känsligheten hos smärtreceptorerna, vilket gör att smärtimpulserna ökar. När det gäller anledningen till att prostaglandiner orsakar feber, handlar det om att molekylen prostaglandin E2 aktiverar receptorer i ett område i hjärnan som kallas hypotalamus, vilket Törneholm styrker i artikeln "Cellerna i hjärnan som framkallar feber" (Linköpings universitet, 2022-10-26). Genom att minska prostaglandinnivåerna i det centrala nervsystemet minskar paracetamol både smärta och feber.

1.4.2 Levers anatomi

Levern är det största inre organet och körteln i kroppen. Annika Lund i "Länge leve levern!" (Karolinska Institutet, 2025-04-01) påstår att en människolever normalt väger mellan 1,2 och 1,5 kg. I vårdguiden 1177 ("Så fungerar matsmältningsorganen", 2024-02-13) beskrivs att organet är placerat på den övre högra delen av magen. Den är rödbrun, asymmetrisk i formen och ligger under diafragman, en andningsmuskel. Levern sträcker sig även delvis in i vänstra delen av buken och skyddas av revbenen samt glissons kapsel. Glissons kapsel består av bindväv. Enligt "Så fungerar celler och



Figur 2

vävnader” (1177, 2024-01-10) är bindväv en vävnad som är både elastisk och stark. Detta beror på att den innehåller stora mängder fibrer. Fibrerna i bindväv är uppbyggda av proteiner.

Organet består av fyra lobber, där höger och vänster loba är de största och utgör leverns översida, medan de två mindre lobberna är belägna på undersidan. Levern försörjs med blod via både leverartären och leverportvenen, enligt Rolf Olsson i uppslagsverket Nationalencyklopedin (”Kärlförsörjning”, u.å.). Leverartären och leverportvenen är de två huvudsakliga källorna, men andra blodkärl som exempelvis kapillärer har även en viktig roll. Leverartärens uppgift är att transportera syrerikt blod från aorta (stora kroppspulsådern) till levern. Det sker tack vare artärens tjocka och elastiska vägg som hjälper till att stå emot det höga blodtrycket när hjärtat pumpar samt vidgas och återgår till sin form när hjärtat vilar, vilket jämnar ut blodflödet mellan hjärtslagen. Leverportvenens uppgift är att förse levern med syrefattigt och näringsrikt blod från mag- och tarmkanalen. En ven har en tunnare vägg och muskelskikt än en artär eftersom trycket på vensidan är lägre samtidigt som de har klaffar vars uppgift är att hindra blodet från att rinna bakåt och hjälpa till att transportera blodet tillbaka till hjärtat med hjälp av muskler och andning. Anledningen till att levern behöver två blodkällor är för att den har många uppgifter. Enligt författaren Hanne Steinicke i artikeln ”Levern – så funkar den” (Illustrerad Vetenskap, 2024-11-15) har levern omkring 500 funktioner.

När organet utsätts för exempelvis toxiska nivåer av läkemedel skadas hepatocyter, alltså leverceller, vilket kan på kort sikt leda till akut leversvikt, vilket medför att organets funktioner försämras kraftigt. På lång sikt kan levercirros (skrumplever) uppstå till följd av ärrvävnad. Då blir leverns funktioner också mycket nedsatta, vilket kan göra transplantation aktuell. Levern är dock motståndskraftig och enligt Anna Mae Diehl och John Chute i artikeln ”Underlying potential: cellular and molecular determinants of adult liver repair” (The Journal of Clinical Investigation, 2013-05-01) har den en unik förmåga till regenerering, alltså återbildning av skadad vävnad. Det visar hur avgörande detta organ är för kroppens funktioner.

1.4.3 Leverns fysiologi

Glukosmetabolism

Enligt ”Vad påverkar blodsockret?” (Barndiabetesfonden, u.å.) är glukos ($C_6H_{12}O_6$) en primär energikälla i kroppen. Det innebär att den har en avgörande roll i cellernas metabolism. Efter att glukos har nått blodomloppet transporteras det till levern. Leverns roll i glukosmetabolismen är att anpassa tillgången på glukos efter kroppens aktuella energibehov för att upprätta stabila blodsockernivåer. När glukoskoncentrationen i blodet är hög efter exempelvis en måltid tas glukos upp av leverceller och lagras i form av glykogen, enligt ”Kolhydrater” (Livsmedelsverket, 2026-01-16). Glykogenet fungerar som en energireserv. Vid behov, såsom vid fasta eller fysisk aktivitet, kan levern frisätta glukos genom att bryta ned glykogen.

Om tillgången på glukos överstiger kroppens lagringskapacitet omvandlas överskottet i levern till fettsyror och triglycerider. Triglycerider är ett fett som består av tre fettsyror och en glycerolmolekyl. Glycerol är en trevärdig alkohol, vilket innebär att den innehåller tre hydroxigrupper (OH-grupper). Lipiderna kan transporteras till fettvävnad där de lagras under lång tid och används som energi.

Uppslagsverket Nationalencyklopedin ("glykolys", u.å.) påstår att glukos används på cellnivå för energiproduktion genom en process som kallas glykolysen. Där bryts glukos stegvis ned i tio olika enzymkatalyserande delreaktioner till pyruvat i en anaerob (syrefattig) process. Pyruvat är slutprodukten i glykolysen. Vid aeroba (syrekrävande) förhållanden fortsätter dock nedbrytningen i citronsyracykeln samt andningskedjan i cellens organell mitokondrien, som även kallas cellens "kraftverk". Det leder till att ytterligare vätebärare såsom Adenosintrifosfat (ATP) samt NADH bildas. ATP är cellens energimolekyl och är nödvändig för cellens livsuppehållande processer.

Produktion och utsöndring av galla

Galla är en vätska som levern producerar och den lagras i gallblåsan som är ett organ som är placerat på leverns undersida. Enligt "Bile" (Cleveland Clinic, 2024-05-13) innehåller galla bland annat kolesterol, gallsalter, elektrolyter, vatten, fosfolipider (fetter som innehåller fosfor) samt bilirubin, alltså ett ämne som skapas vid nedbrytning av hemoglobin. Enligt ScienceDirect ("Bile composition", u.å.) innehåller galla även antioxidanten glutation. Glutation deltar i kroppens avgiftningsprocesser genom att binda toxiner, alltså skadliga ämnen/gifter, och underlätta deras utsöndring via bland annat tarmen.

När mat intas kontraheras gallblåsan, vilket gör att galla transporteras till tolvfingertarmen via rör som kallas gallgångar. Enligt Karin Axberg et al. i kompendiet "Piller, pulver och plåster – ett kompendium om kemin i läkemedel", Kemilärarnas resurscentrum (KRC) vid Stockholmsuniversitet (2003) finfördelas fett i tolvfingertarmen till små droppar av gallsalter i gallan genom en process som kallas emulgering. På så sätt kan olika enzymer från bukspottskörteln, som exempelvis lipas, möjliggöra en effektiv nedbrytning av fett till fria fettsyror och monoglycerider. Fria fettsyror är fettsyror som inte är bundna till en glycerolmolekyl. Monoglycerider är molekyler som består av en fettsyra bunden till en glycerolmolekyl.

Avgiftning

En av leverns viktigaste uppgifter är avgiftning, alltså förmågan att hjälpa till med utsöndring av gifter, alkohol och andra substanser som exempelvis paracetamol. Enligt Mitchell R McGill och Hartmut Jaeschke hos PubMed Central ("Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis", 2013-03-06) bryts största delen av paracetamol ned via glukuronidering och sulfatering. Det innebär att paracetamolmolekylerna behöver främst konjugeras, alltså ihopkopplas, med molekyler från glukuronsyra och sulfater för att kunna utsöndras ut ur kroppen.

Glukuronsyra är en karboxylsyra som innehåller en COOH-grupp och flera hydroxylgrupper (OH-grupper). COOH- och OH-grupper är polära och kan bilda vätebindningar med vatten, enligt "Carboxylic acid" (Wikipedia, 2026-03-12). Det innebär att glukuronsyra kan binda till och göra exempelvis giftiga ämnen samt läkemedel vattenlösliga eftersom de också blir polära. Även sulfater är polära, vilket innebär att deras molekyler har elektroner som inte är jämnt fördelade, alltså att de har en positiv och en negativ pol, och därför kan lösa sig i vatten eftersom lika löser lika.

När paracetamol konjugeras med glukuronsyra och sulfater bildas slutprodukterna paracetamol-glukuronid och paracetamol-sulfat. Båda är icke toxiska samt hydrofila, vilket gör att de kan lämna levern och transporteras via blodet till njurarna. Njurarna filtrerar sedan ut metaboliterna så att de kan transporteras ut ur kroppen i form av urin.

I artikeln ” Does cytochrome P450 liver isoenzyme induction increase the risk of liver toxicity after paracetamol overdose?” (PubMed Central, 2011-10-13) beskriver Sarbjeet S Kalsi et al. att cirka 5 till 10 procent av paracetamol oxideras i levern med hjälp av cytokrom P450-enzymerna. CYP2E1 och CYP1A2 är några viktiga enzymer som ingår i CYP450-systemet. De oxiderar hydrofoba ämnen genom att tillföra syre. På så sätt blir de hydrofoba ämnena mer hydrofila samtidigt som intermediären N-acetyl-p-bensokinonimin (NAPQI) skapas. NAPQI är en toxisk metabolit, alltså en giftig biprodukt. För att den ska kunna avgiftas och utsöndras behöver den bli mindre giftig och tillräckligt vattenlös. Det sker genom att den först ihopkopplas med antioxidanten glutation. Enligt Livsmedelsverket (”Antioxidanter”, 2025-10-10) är en antioxidant ett ämne som hindrar bildning och skador från reaktiva ämnen. NAPQI tillsammans med glutation konjugeras sedan vidare med syran merkaptursyra och aminosyran cystein. Aminosyror är proteiners byggstenar. Både cystein och merkaptursyra hjälper till att göra ämnen vattenlösliga och mindre toxiska. På så sätt kan paracetamols restprodukter transporteras via blodet till njurarna och vidare ut ur kroppen i form av urin.

1.5 Frågeställningar

1. Vad sker i grislevern vid överdosering av paracetamol?
2. Hur skiljer sig den normala nedbrytningen av paracetamol från den vid toxiska nivåer och vilka konsekvenser får detta för leverfunktionerna?

1.6 Hypotes

Hypotesen är att om grislever exponeras för toxiska nivåer av paracetamol kommer levervävnaden troligen uppvisa tydliga tecken på cellskada och nekros. Vid höga doser metaboliseras paracetamol i ökad grad av leverns cytokrom P450-enzym till den reaktiva och skadliga metaboliten NAPQI. Normalt neutraliseras små mängder NAPQI genom bindning till glutation i hepatocyterna, medan paracetamol främst bryts ned genom glukuronidering samt sulfatering, enligt ”Paracetamol Glucuronide” (ScienceDirect, u.å.). Vid toxiska nivåer av paracetamol mättas dessa normala nedbrytningsvägar, vilket leder till stora mängder NAPQI och samtidigt uttömning av glutationförråd. Detta förväntas resultera i levernekros och akut leversvikt, vilket kommer troligen observeras som strukturella förändringar i levervävnaden.

2. Metod

Kvantitativa och kvalitativa metoder

Detta arbete grundar sig både på en kvantitativ och en kvalitativ metod. Anledningen är för att få tillräckligt mycket information om ämnet samt olika perspektiv, vilket gör att en helhetsbild skapas jämfört med om endast en av metoderna skulle användas.

En kvantitativ metod är ett samlingsbegrepp som brukar användas av personer som forskar om ett område. Med hjälp av denna metod kan numeriska data samlas in och analyseras för att verifiera hypoteser, identifiera mönster samt undersöka skillnader och variation mellan resultat. Forskning.se ("Kvantitativ metod", u.å.) förklarar att kvantitativa metoder kan vara enkätundersökningar, mätningar och experiment. Biologiska fältstudier och observationer av sekundärdata inom exempelvis myndighetsstatistik är andra varianter av kvantitativa metoder som kan förekomma i vissa rapporter.

De kvantitativa metoderna som används i detta arbete är befintlig statistik och en laboration. Statistik nyttjas för att styrka innehållet och göra resonemang konkreta. När det gäller laboration, används det för att få en ökad förståelse och inblick av hur hepatocyterna ser ut i en lever. Om levercellernas utseende och funktion endast skulle studeras på nätet hade det blivit svårare att få en mer konkret uppfattning. Rapporten kommer att följa en hypotetisk-deduktiv metod, vilket bland annat görs för att ta reda på hur en faktor påverkar en annan. Det sker genom att frågeställningarna tas fram utifrån tidigare observationer och forskning samt att en tillhörande hypotes formuleras för att kunna ge möjliga svar på frågeställningarna. Efter att laborationen har genomförts, analyserats samt blivit jämfört med tidigare forskning kan hypotesen bekräftas eller förkastas beroende på slutsatsen.

Detta arbete baseras även på en kvalitativ metod. En kvalitativ metod är en forskningsmetod som brukar användas för att undersöka såväl naturvetenskapliga som samhällsvetenskapliga ämnen. Enligt "Kvalitativa forskningsmetoder" (*Ålands statistik och utredningsbyrå*, u.å.) handlar kvalitativa metoder om att analysera icke-numeriska data och det är ofta tolkande. Kvalitativa forskningsmetoder bidrar till ökad förståelse av det området som forskas kring.

Det finns många olika typer av kvalitativa metoder. I denna studie kommer tre intervjuer att genomföras med tre överläkare inom hepatologi via e-post. Intervjuer ska utföras för att enligt *Gymnasiearbetet – en handbok* (Markus Andersson, Mats Andersson & Nils Etzler, 2019), s.103, berättas det att en intervju är särskilt lämplig som komplettering av experiment för att få specialistkunskap från ett mindre antal personer. Orsaken till att intervjuerna dock ska genomföras via e-post är för att respondenterna ska kunna ha tid att fundera samt skriva noggranna och välgenomtänkta svar, jämfört med muntliga intervjuer där viktiga detaljer lätt kan glömmas bort. Överläkarna kommer kunna bidra med expertis inom leversjukdomar samt hur levern påverkas av paracetamol. På så sätt kommer rapportens två frågeställningar kunna undersökas och besvaras på bästa möjliga sätt.

Intervjuer

Det finns olika typer av intervjuer. Några exempel är strukturerade intervjuer och semistrukturerade intervjuer. Enligt Indeed ("Hur går en semistrukturerad intervju till?", 2025-03-19) tenderar semistrukturerade intervjuer bestå av öppna frågor och att intervjuarna tillåts följa upp svaren med följdfrågor. Problemet är dock att intervjuerna kan bli subjektiva, vilket innebär att personliga åsikter tillkommer. Detta är problematiskt eftersom rapporten ska baseras på objektiv information. Därför används strukturerade intervjuer, vilket passar allra bäst.

I artikeln "Intervjuguide: 3 intervjutekniker – vilken väljer du?" (Academic Work, u.å.) berättas det att strukturerade intervjuer innehåller bestämda frågor i förväg. Med hjälp av den typen av intervju kan en enkel jämförelse av olika kandidater genomföras på grund av att de besvarar samma frågor, vilket leder till en hög träffsäkerhet i bedömningen av informationen. Då kan ett urval av alla deltagare göras för att sedan bestämma de som är mest lämpliga för arbetet. Fördelen med strukturerade intervjuer är dessutom att de är flexibla, vilket innebär att kandidaterna kan själva välja när de vill besvara frågorna eftersom inget möte behöver bokas.

Intervjufrågorna utformades i syfte att täcka flera centrala aspekter av paracetamols påverkan på levern. Frågorna valdes ut för att belysa både den biokemiska processen vid nedbrytning, skillnaden mellan normala och toxiska nivåer och vilka effekter det här får för levern samt varför organet är särskilt utsatt. Vidare inkluderades frågor om riskfaktorer och skillnaden mellan akut överdosering och långvarig användning. Frågorna formulerades på ett öppet sätt och var dessutom expertanpassade för att möjliggöra utförliga och fördjupade svar från läkare, vilket stärker rapporten med trovärdiga fakta. Detta bidrog sammantaget till ett mer nyanserat underlag för att besvara arbetets frågeställningar på ett utförligt sätt. För fullständiga intervjufrågor, se bilaga.

Steriliseringsprocess

Innan laborationen påbörjas kommer skalpellen och de pincetter som ska användas att steriliseras. Det sker genom att de placeras 15 minuter i ett kokande destillerat vatten där temperaturen är 100°C. Anledningen till att detta genomförs är på grund av att det kan finnas mikroorganismer i skalpeller och pincetter. Livsmedelsverket ("Nyttiga mikroorganismer", 2025-11-12) exemplifierar att mikroorganismer kan vara bakterier, mögelsvampar och virus. Problemet med mikroorganismer är att de inte kan observeras med blotta ögat. I fall bakterier och mögelsvampar överförs till grislevern finns det en ökad risk att deras celler syns i mikroskopet utöver hepatocyterna. Detta skulle medföra en missvisande bild samt förvirring, vilket skulle kunna göra att resultatet tolkas felaktigt. Genom att eliminera denna felkälla kommer det slutliga resultatet bli mer rättvist.

Variabler

Fördelen med en laboration är att den oberoende variabeln kan ändras i en kontrollerad miljö för att mäta hur den beroende variabeln påverkas av den oberoende variabeln. I den laboration som kommer att genomföras är det koncentrationen paracetamol som är den oberoende variabeln, alltså den variabeln som förändras i laborationsförsöket. Den oberoende variabeln måste kontrolleras noggrant för att experimentet ska ha hög reliabilitet, alltså tillförlitlighet. Den beroende variabeln, alltså det som undersöks, är leverförändringar, vilka i sin tur bekräftas med

Biurets prov för att upptäcka proteinläckage från levervävnaden. De kontrollerade variablerna, alltså de variabler som hålls konstanta, är samma injicerade volym av paracetamol i alla leverbitar, samma lösningsmedel för paracetamol, samma injektionsställe i levern, identiska mikroskopsinställningar för alla undersökningar samt samma reagenser, reaktionstid och provvolym i samtliga prover vid Biurets prov. Det är ytterst viktigt att den oberoende variabeln, beroende variabeln och de kontrollerade variablerna kontrolleras noggrant för att bibehålla en hög validitet och reliabilitet i laborationen. Med validitet menas att experimentet verkligen mäter det den avser att mäta. Laborationen kommer att utföras totalt med tre replikat för att en systematisk undersökning ska ske. Experimentet som genomförs kommer även kunna ge underlag för diskussion och identifiering av potentiella områden för framtida studier samt visa på forskningsluckor.

Etik

Överläkarna kommer att bli informerade angående studiens innebörd och informerat samtycke kommer att inhämtas eftersom det är intervjuarnas ansvar att säkerställa att det genomförs på ett etiskt korrekt sätt. När det gäller laborationen som kommer att genomföras är det inga levande djur som kommer att användas, utan levern som används kommer att vara från en slaktad gris. Det innebär att inga särskilda etiska hänsyn behöver tas under laborationens genomförande till skillnad mot intervjuerna.

2.1 Material

- Dagsfärskt grislever (Skövde Slakteri)
- Paracetamol, Brustablett 500 mg (Alvedon, Haleon Denmark ApS)
- Skalpell
- Analysvåg
- Bricka
- Bägare (100 ml)
- Destillerat vatten
- Mätcylinder (100 ml)
- Mortel och pistill i porslin
- 10 ml Injektionsspruta med 18G (18 gauge) kanyl
- Glasstav
- Pincett
- Binokulärt mikroskop
- Täckglas
- Objektglas
- Metylenblått
- Pasteurpipett
- Provrör
- Provrörsställ
- Kopparsulfatlösning med koncentrationen 0,1M
- Natriumhydroxidlösning med koncentrationen 1M
- Bägare (1000 ml)

- Trefot med nät
- Bunsenbrännare
- Tändsticka med tändsticksask
- Sprittermometer
- Degeltång
- Tidtagarur
- Kamera
- Linjal

2.2 Skyddsåtgärder

2.2.1 Skyddsutrustning

- Laboratorierock
- Skyddsglasögon
- Vinylhandskar

2.2.2 Riskanalys

Brännskador

Riskerna med laborationen är framför allt hälso- och miljörelaterade. En av riskerna är att bränna sig vid hanteringen av bunsenbrännaren. Därför gäller det att vara försiktig när brännaren ska antändas för att lågan inte ska blossa mot huden. Brännaren bör antändas från sidan samtidigt som gasen regleras med försiktighet. Det finns även en risk att bränna sig i samband med steriliseringsprocessen eftersom det destillerade vattnet uppnår 100°C. Konsekvenserna av brännskador är att olika hudlager, som exempelvis överhuden kan förstöras. I kunskapsdatabasartikeln "Brännskador, mindre" (*Internetmedicin.se*, 2026-03-02) berättar Fredrik Huss, Ziad Sleem och Morten Kildal att mindre brännskador kan leda till blåsor, rodnad och smärta. Det gör i sin tur att barriärfunktionen som har uppgiften att skydda huden mot exempelvis mikroorganismer, såsom bakterier och virus, förstörs. Detta medför en ökad risk för infektioner och allvarliga hälsotillstånd. Brännskador kan förhindras genom användning av skyddsutrustning som exempelvis handskar samt material och verktyg som underlättar hanteringen av varma föremål. Ett exempel på ett verktyg som underlättar hanteringen av varma föremål är en degeltång.

Skärskador

En annan risk med laborationen är hanteringen och dissekeringen av grislevern som kan orsaka skärskador om skalpellen inte används varsamt. Problemet med skärskador är att eventuella mikroorganismer från grislevern kan överföras till såret/såren. Å andra sidan kommer vinylhandskar att användas, vilket skyddar mot kemikalier, skärskador, smuts samt smittoämnen. Dessutom kommer skalpellen att vara steriliserad, vilket minskar risken för infektion. Å ena sidan kan vinylhandskar lätt gå sönder, vilket gör att kemikalier samt mikroorganismer kan komma i kontakt med huden. Å andra sidan är det betydligt säkrare att

använda vinylhandskar eftersom de ändå ger skydd jämfört med om inget används. Det viktigaste är att bevaka handskarnas skick och byta ut dem vid behov.

Kemikalier

Ytterligare en risk med laborationen är en risk kopplad till kemikalierna kopparsulfatlösning (CuSO_4) och natriumhydroxidlösning (NaOH). Både kopparsulfatlösning och natriumhydroxidlösning är skadliga och frätande. Det innebär att om dessa ämnen kommer i kontakt med huden, kan huden bli irriterad och börja svida. Om de hamnar på huden, är det därför ytterst viktigt att det drabbade området tvättas ordentligt med tvål och vatten. På så sätt minskar risken att ämnena sprids till andra delar av kroppen som exempelvis ögonen eller munnen. Att få kopparsulfatlösning eller natriumhydroxidlösning i ögonen kan leda till ögonskador och att få kemikalierna i munnen är giftigt för kroppen. Därför är det viktigt att det finns tillgång till en ögondusch. Dessutom kommer skyddsglasögon och laboratorierock användas under laborationen. Det här är viktigt eftersom skyddsglasögonen skyddar mot stänk från vätskor samtidigt som laboratorierocken skyddar huden och kläderna mot skadliga och frätande kemiska lösningar.

Kemikalier och miljöpåverkan

En annan risk med kopparsulfatlösning och natriumhydroxidlösning är att de är miljöfarliga, vilket innebär att kemikalierna behöver hanteras med försiktighet. Ett exempel är att de inte får spolats ut i avloppet. Anledningen till detta är för att när vatten med ungefärligt pH-värde på 7 (neutralt), kommer i kontakt med kopparsulfatlösning med koncentrationen 0,1M som är en svag syra med ett pH-värde på cirka 4 (surt), kommer vattendrag, sjöar och hav att bli surare eftersom koncentrationen vätejoner (H^+) ökar. Om natriumhydroxidlösning däremot kommer i kontakt med vattendrag, sjöar och hav kommer vattnets pH öka och bli mer basiskt. Anledningen är att natriumhydroxidlösning med koncentrationen 1 M har ett pH-värde på cirka 14. Det innebär att den dissocierar fullständigt i vatten och bildar natriumjoner (Na^+) och hydroxidjoner (OH^-), vilket ökar koncentrationen av hydroxidjoner i vattnet och därmed gör det basiskt.

Reningsverken har ibland inte möjligheten att filtrera bort alla kemikalier som spolats ned via avloppen, vilket gör att förorenat vatten kan släppas ut i naturen. En konsekvens av detta är att vissa organismer, såsom fiskar och kräddjur, får en försämrad livsmiljö. Dessutom rubbas deras saltbalans, vilket kan medföra att vattenlevande djur skadas och i värsta fall dör. På så sätt kan ekosystemen i hav och sjöar påverkas på ett negativt sätt om kopparsulfatlösningen och natriumhydroxidlösningen inte hanteras varsamt, vilket i sin tur kan påverka andra arter negativt på grund av att många arter är beroende av varandra.

Under laborationen användes även metylenblått ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{S}$) samt paracetamol, men dessa ämnen bedöms inte som riskabla vid hantering, jämfört med riskerna hos natriumhydroxidlösning och kopparsulfatlösning. Enligt Sagittas produktbeskrivning är metylenblått skadligt vid förtäring. Inget ska dock förtäras under laborationen, vilket gör att denna risk försummas. Detsamma gäller med paracetamol, som dessutom har en låg miljöpåverkan.

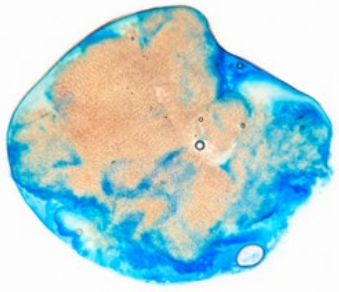

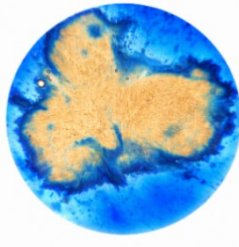

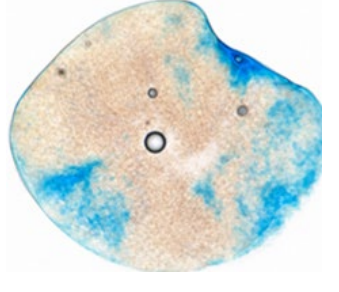
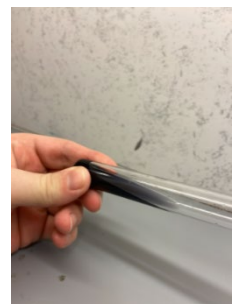
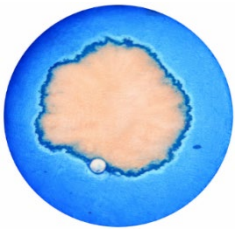


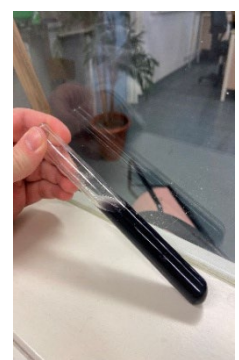


2.3 Genomförande

1. Tillsätt 500 ml destillerat vatten i en 1000 ml bägare.
2. Placera en bunsenbrännare under en trefot med nät.
3. Ställ 1000 ml bägaren med det destillerade vattnet på nätet.
4. Vrid bunsenbrännarens gasreglage åt vänster.
5. Tänd tändstickan.
6. Håll tändstickans låga mot brännarhuvudet tills brännaren antänds.
7. Placera skalpellen och pincetterna i bägaren när det destillerade vattnet uppnår 100°C.
8. Starta ett tidtagarur.
9. Använd degeltången för att plocka ur skalpellen och pincetterna 15 minuter efter att tidtagaruret startades.
10. Placera dagsfärskt grislever på analysvågen och observera vikten.
11. Använd den steriliserade skalpellen till att dissekera grislevern i 6 delar, vardera 100 g.
12. Fördela 6 leverbitar på 3 brickor. Varje bricka ska innehålla en leverbit åt vänster sida och en leverbit åt höger sida.
13. Häll 4 brustabletter paracetamol (Alvedon, Haleon Denmark ApS), vardera 500 mg i en mortel.
14. Använd pistillen till att mortla alla 4 paracetamolbrustabletterna. Observera att alla brustabletter har blivit noggrant pulveriserade.
15. Häll pulvret av paracetamol i en 100 ml bägare.
16. Fyll 15 ml av en mätcylinder med destillerat vatten.
17. Överför det destillerade vattnet till 100 ml bägaren som innehåller paracetamolpulver.
18. Blanda paracetamolpulvret och det destillerade vattnet med hjälp av en glasstav tills den har löst sig och bildat en homogen blandning.
19. Aspirera paracetamollösningen från 100 ml bägaren med en 10 ml injektionsspruta med en 18G kanyl.
20. För in kanylen centralt i en av de vänstra leverbitarna och injicera 15 ml paracetamollösning.
21. Använd den högra leverbiten på brickan som referens. Ingen paracetamollösning injiceras i denna leverbit.
22. Upprepa steg 13–21 ytterligare två gånger, men denna gång med leverbitarna i de två andra brickorna.
23. Starta ett tidtagarur.
24. Nyp bort 0,5 mm lever från den centrala delen från en av de vänstra leverbitarna med hjälp av den ena steriliserade pincetten. Detta görs 60 minuter efter att tidtagaruret startades. Kontrollera att det är 0,5 mm lever med hjälp av en linjal.

25. Placera den 0,5 mm leverbiten på ett objektglas.
26. Tillsätt en droppe metylenblått på den 0,5 mm leverbiten.
27. Placera ett täckglas på den 0,5 mm leverbiten.
28. Lägg objektglaset på det binokulära mikroskopets objektbord, centrerat över ljuskällan.
29. Använd en objektivlins som har förstoringen 80x och en okularlins som har förstoringen 10x.
30. Undersök med mikroskopet tills du kan observera levercellernas utseende med en tydlig skärpa.
31. Fotografera levercellerna genom mikroskopets okular.
32. Nyp bort 0,5 mm lever (referens) från den centrala delen från en av de högra leverbitarna med den andra steriliserade pincetten.
33. Upprepa steg 25–31. Observera att nya objektglas och täckglas behöver tas fram.
34. Upprepa steg 24–33 ytterligare 2 gånger, men denna gång med leverbitarna i de två andra brickorna. Nya objektglas och täckglas behöver också tas fram.
35. Pipettera 10 ml vätska från en av de vänstra leverbitarnas yta med hjälp av en pasteurpipett.
36. Dispensera vätskan från pipetten till ett provrör.
37. Tillsätt 10 ml destillerat vatten i provröret om vätskan är grumlig, blodig eller tjock.
38. Tillsätt 8 droppar kopparsulfatlösning med koncentrationen 0,1M i provröret.
39. Tillsätt 12 droppar natriumhydroxidlösning med koncentrationen 1M i provröret.
40. Skaka lösningen i provröret.
41. Fotografera färgen. Lila färg innebär att proteiner har påvisats. Ljuslila färg betyder att proteiner också har påvisats, men i mindre koncentration. Blå eller ljusblå färg representerar att inga proteiner har påvisats.
42. Pipettera 10 ml vätska från en av de högra leverbitarnas yta med hjälp av en pasteurpipett.
43. Dispensera vätskan i ett annat provrör och tillsätt 10 ml destillerat vatten om vätskan är grumlig, blodig eller tjock.
44. Upprepa steg 38–41.
45. Upprepa steg 35–44 ytterligare två gånger, men denna gång med leverbitarna i de två andra brickorna.

3. Resultat

3.1 Laboration

<p>Påverkad lever</p> <p>Bilderna visar skadade leverceller under mikroskop. Detta märks av de otydliga cellgränserna som blivit upplösta. Dessutom ses det tydligt att det bruna området som förstår hepatocyter har spritt sig över ett större område. Det tyder på en vävnadsskada med orsak av förgiftning med paracetamol. I figurerna märks även enstaka luftbubblor, men som inte har någon påverkan på resultatet.</p>	<p>Biurets prov – påvisade proteiner</p> <p>Bilderna nedan visar resultatet av biurets prov utfört på påverkade leverbitar. På samtliga tre bilder ses en mörklila vätska. Det innebär att vätskan påvisar proteiner, vilket bekräftar att leverbitarna har fått en vävnadsskada till följd av paracetamol.</p>	<p>Opåverkad lever</p> <p>Figurerna visar hepatocyter som inte har påverkats av paracetamol. Det är för att det går att se ett tydligt avgränsat område där cellens struktur varken är upplöst eller diffus. Det blåa är metylenblått som har bundits till levercellerna.</p>	<p>Biurets prov – inga påvisade proteiner</p> <p>Provrören föreställer biurets prov för icke påverkade leverbitar. I provrören syns en vätska med blå nyans, vilket innebär att proteiner inte påvisats. Det här säkerställer att leverbitarna inte har drabbats av en vävnadsskada.</p>
			
			
			

3.2 Intervjuer

Stergios Kechagias, överläkare och professor, Staffan Wahlin, docent och överläkare samt Antonio Molinaro, docent och specialistläkare, beskriver bland annat hur en överdos av paracetamol kan påverka människolevern. De berättar även hur den normala nedbrytningen skiljer sig från den vid toxiska nivåer. I normala doser metaboliseras den verksamma substansen paracetamol i levern genom att den ihopkopplas med glukuronsyra samt sulfater till ofarliga nedbrytningsprodukter. Även N-acetyl-p-bensokinonimin (NAPQI) bildas på grund av att en mindre andel av paracetamol bryts ned via cytokrom P450-systemet. När stora mängder NAPQI bildas, töms glutationsförråden i levern. Det gör att leverns funktioner kan bli helt eller delvis nedsatta, vilket bland annat leder till oxidativ stress. Oxidativ stress är ett tillstånd där produktionen av skadliga fria radikaler (reaktiva syreföreningar) överstiger kroppens förmåga att oskadliggöra dem med hjälp av antioxidanter. Även skador i mitokondrierna kan uppstå när NAPQI binds till proteiner. I förlängningen kan andra organ påverkas negativt eftersom glutation i levern tar slut. Ett exempel är njurarna där metaboliterna från paracetamol utsöndras via urin. Ibland kan njurarnas funktioner försämrats så kraftigt att dialys blir nödvändig. Dialys är en medicinsk behandling som renar blodet genom att filtrera bort slaggprodukter och salter. För kompletta intervjuer, se bilagor.

4. Diskussion

I hypotesen antogs det att den toxiska metaboliten N-acetyl-p-bensokinonimin produceras när paracetamol bryts ned. Detta är på grund av att levervävnaden skadas när metaboliten inte kan neutraliseras. Hypotesen bekräftas eftersom resultatet på laborationen visar en tydlig skillnad mellan de leverbitar som har påverkats av paracetamol jämfört med de leverbitar som inte har blivit påverkade.

Påverkan av utebliven blodcirkulation

Å andra sidan det inte med säkerhet att veta exakt vad det är som har hänt eftersom det är komplext och många andra faktorer kan ha påverkat resultatet. Enligt artikeln "Så fungerar hjärtat och blodomloppet" (1177, 2024-01-09) transporteras syrerikt blod från hjärtats vänstra kammare till stora kroppspulsådern (aortan) och andra artärer, varifrån det förs vidare till vävnader och organ genom kapillärer som är små och tunna blodkärl. På så sätt kan syrerikt blod transporteras till levern via leverartären. Samtidigt upptar levern syrefattigt, men näringsrikt blod, via leverportvenen som ligger intill tunntarmen.

Blodet behövs för att levercellerna (hepatocyterna) ska kunna fungera korrekt och därmed upprätthålla viktiga funktioner som exempelvis avgiftning av läkemedel, alkohol och gifter. Problemet är dock att grislevern som användes inte får någon kontinuerlig blodtillförsel till skillnad från oss människor. När blodcirkulationen är upphörd fungerar inte metabolismen. Det leder till att leverenzymerna CYP2E1 och CYP1A2 som är en del av cytokrom P450-systemet inaktiveras, vilket leder i sin tur till att paracetamol inte kan katalyseras till den toxiska metaboliten N-acetyl-p-bensokinonimin. Av samma anledning kan inte heller substansen brytas ned via ofarliga vägar till slutprodukterna paracetamol-glukuronid och paracetamol-sulfat. Det är på grund av att varken sulfat eller glukuronsyra kan konjugeras, det vill säga ihopkopplas, med paracetamolmolekylerna när metabolismen inte fungerar. Det innebär att leverns funktioner

redan kan ha varit nedsatta innan laborationen påbörjades och att resultatet på den paracetamolpåverkade levern eventuellt inte berodde på någon paracetamolinducerad skada.

Å ena sidan tyder resultaten från förstudien samt laborationen på att det har skett en paracetamolinducerad skada eftersom synliga tecken på cell- och vävnadsskada syns genom upplösta strukturer och otydliga cellgränser. Det kan bero på att leverns funktioner kan ha varit bibehållna under laborationens gång. Enligt "What is the time frame for transplanting organs?" (*Donor Alliance*, 2025-02-21) fungerar leverns funktioner 8–12 timmar utanför kroppen. Denna tid kan även förlängas vid nedkylning och användning av perfusionslösning, alltså en typ av vätska som skyddar mot skador. Detta gjordes inte, men med tanke på att grislevern var färsk och laborationen utfördes under en tidsperiod på mindre än 12 timmar innebär det att funktionerna var bevarade. På så sätt kunde metabolismen samt leverns avgiftningssystem fortsätta fungera, vilket gjorde att en skillnad kunde ses mellan de paracetamolpåverkade och icke paracetamolpåverkade leverbitarna.

Reliabilitet och validitet

En annan person kan få liknande resultat eftersom det enkelt går att följa instruktionen steg för steg. Det visar att resultatet är trovärdigt med anledning av den höga reliabiliteten som uppstår när tre replikat utförs. Dessutom har validiteten varit hög eftersom de material som använts under laborationen har varit avsedda för ändamålet. Ett exempel är att vi använde mikroskop för att studera hepatocyterna, vilket gör att vi kan besvara frågeställningarna med precision.

Variation i leverbitarnas storlek

Trots att resultatet var trovärdigt finns det felkällor. En av felkällorna är att alla leverbitar inte blev exakt lika stora. Enligt instruktionen skulle vardera leverbit väga exakt 100 g, vilket är svårt att uppnå på grund av att en analysvåg har felmarginall samtidigt som leverbitarnas form och storlek skiljer sig åt. En bit kan ha mycket massa koncentrerad på en liten yta, medan en annan har mindre massa utspridd över en större yta. Det som händer då är att mängden paracetamollösning påverkar levervävnaden olika mycket trots att samma volym paracetamollösning injiceras i varje leverbit. Detta leder till att biten med stor massa koncentrerad på en liten yta metaboliserar en större mängd paracetamol. Enligt *Kunskapsstöd för vårdgivare* ("Paracetamol", 2024) tar glutationsförråden slut när en större mängd paracetamol metaboliserar. Det gör den dock inte med leverbiten som har en mindre massa utspridd över en större yta. Det leder i sin tur till att det bildas mer av den toxiska metaboliten NAPQI än vad som egentligen ska bildas. På så sätt kan missvisade resultat fås, vilket leder till ett icke rättvist resultat. Det gör i sin tur att man inte kan jämföra de paracetamolpåverkade leverbitarna med varandra, vilket gör att det blir svårare att dra slutsatser. För att uppnå en mer systematisk undersökning hade det varit bättre om alla leverbitar var lika stora i form och storlek för att få samma yt- och volymförhållande. Det kan göras genom att leverbitarna skärs jämnare eller genom att en del av levern med samma struktur används.

Vävnadsprover och begränsningar

En annan felkälla är att det är utmanande att nypa bort exakt 0,5 mm leverbitar med en pincett. Anledningen är att linjalen som användes är graderad i 1 mm-intervall, vilket gör att det är osäkert om 0,5 mm bitar verkligen har skurits. Detta kan ha lett till att leverbitarna blev olika stora för varje replikat, vilket riskerar ett icke systematiskt resultat. Det bästa är att skära ut så små och tunna bitar som möjligt för att kunna identifiera eventuella förändringar i cell- och vävnadsnivå med hjälp av ett mikroskop. För att uppnå bästa möjliga resultat kan detta göras

med hjälp av ett mikrotom samt ett mikroskop med hög upplösning. Mikroskopet som användes hade dock ingen tillräcklig bra upplösning, vilket gjorde det svårt att urskilja mellan friska och skadade leverceller. Dessutom fanns det ingen tillgång till ett mikrotom, vilket gjorde att en pincett användes. Bristen på avancerad utrustning kan ha minskat i sin tur trovärdigheten och noggrannheten i observationerna eftersom mindre cell- och vävnadsförändringar eventuellt inte kunde identifieras.

Förlust av paracetamollösning

Ytterligare en felkälla är att det användes paracetamol i form av brustabletter. Läkemedelsdatabasen FASS ("Alvedon®, Brustablett 500 mg", 2025-09-26) beskriver att brustabletter innehåller bland annat natriumvätekarbonat (NaHCO_3) samt citronsyra ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$). Dessa bildar en kemisk reaktion när de kommer i kontakt med divättemonoxid. Då sker en syrabasreaktion som bildar koldioxid, vatten och saltet natriumcitrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), enligt "Fånga koldioxid" kemilärarnas resurscentrum (KRC) vid Stockholms universitet (2023-12-13). Koldioxid orsakar kraftig bubbel- och skumbildning, vilket gör att en del av paracetamollösningen skummar över och går förlorad. En lösning är att använda rent paracetampulver eftersom det inte innehåller natriumvätekarbonat och citronsyra. Det gör att koldioxid inte bildas vid kontakt med vatten, vilket förhindrar att lösningen skummar över. På så sätt säkerställs det att hela den givna substansen används.

5 Slutsatser

5.1 Vad sker i grislevern vid överdosering av paracetamol?

Leverns funktioner påverkas negativt vid överdosering av paracetamol. Det är för att vid överdosering kommer glutationsförråden ta slut, vilket gör att den toxiska metaboliten N-acetyl-p-bensokinonimin inte kan binda till glutation, enligt "Klinisk studie påbörjad för ny antidot" (Läkemedelsvärlden, 2017-06-12). Då utsätts organet för oxidativ stress samtidigt som mitokondrierna skadas till följd av att NAPQI binder till proteiner. Hepatocyterna och dess membran bryts också ned, vilket leder till levernekros, alltså en form av vävnadsdöd. När vävnaden dör uppstår akut leversvikt, vilket innebär att leverns funktioner har blivit nedsatta eftersom organet är kraftigt skadat. Detta är ett livshotande tillstånd som kräver omedelbar vård för att levern och andra organ inte ska upphöra att fungera. Om antidoten (motgiftet) acetylcystein ges intravenöst inom 12–24 timmar efter överdoseringen kan en reversibel effekt uppnås, vilket gör att levern regenererar sig själv genom att återställa kroppens nivåer av antioxidanten glutation. Om tillståndet är mycket kritiskt behöver en akut levertransplantation genomföras.

5.2 Hur skiljer sig den normala nedbrytningen av paracetamol från den vid toxiska nivåer och vilka konsekvenser får detta för leverfunktionerna?

I läkemedelsdatabasen FASS ("Paracetamol Medical Valley, Filmdragerad tablett 1g", 2025-02-28) förklaras det att normal nedbrytningen av paracetamol sker genom glukuronidering och sulfatering, alltså paracetamolmolekylerna konjugeras med glukuronsyra och sulfater till ofarliga nedbrytningsprodukter. Då bildas slutprodukterna paracetamol-glukuronid och paracetamol-

sulfat. Båda är icke toxiska samt tillräckligt vattenlösliga, vilket gör att de löser sig lätt i blodplasman eftersom plasman är vattenlös. En liten mängd av paracetamol oxideras dock via cytokrom P450-systemet, mer specifikt leverenzymerna CYP2E1 och CYP1A2. CYP2E1 och CYP1A2 tillför syre för att oxidera en del av paracetamolmolekylerna och göra dem mer hydrofila. Nackdelen är dock att oxidationen omvandlar en del av paracetamol till den giftiga biprodukten N-acetyl-p-bensokinonimin (NAPQI). När NAPQI ihopkopplas med antioxidanten glutation och komplexet därefter konjugeras med aminosyran cystein och syran merkaptursyra blir N-acetyl-p-bensokinonimin mindre giftig och tillräckligt vattenlös. När normal nedbrytning har skett, kan nedbrytningsprodukterna paracetamol-glukuronid, paracetamol-sulfat samt cystein- och merkaptursyrakonjugat av NAPQI transporteras via blodet till njurarna.

Vid toxiska nivåer tar glutationförråden slut samtidigt som sulfateringsystemet i levern når sin maximala kapacitet. Det gör att en större andel av paracetamol metaboliseras via cytokrom P450-systemet, vilket innebär att större mängder av den giftiga biprodukten N-acetyl-p-bensokinonimin bildas. Då binder NAPQI till leverceller och orsakar skada, enligt artikeln "Acetaminophen-NAPQI hepatotoxicity: A cell line model system genome-wide association study" (PubMed Central, 2010-12-22). Den del av NAPQI som dock hinner konjugeras blir kvar som cystein- och merkaptursyrakonjugat och kan därför transporteras till njurarna. I njurarna finns det mikroskopiska enheter som kallas nefroner. I dessa filtreras metaboliterna från blodet för att så småningom kunna utsöndras ur kroppen i form av urin.

6. Källkritisk granskning och källförteckning

6.1 Källkritisk granskning

En källkritisk granskning kommer att genomföras av en källa från Linköpings universitet (<https://liu.se/nyhet/cellerna-i-hjarnan-som-framkallar-feber>). Analysen kommer att utgå från äkthets-, samtids-, beroende- och tendenskriterierna för att bedöma dess trovärdighet och relevans.

Äkthetskriteriet: Källan är en artikel som är skriven av forskningskommunikatören och presskontakten Anders Törneholm. Hans uppgift är att sprida nya forskningsresultat om naturvetenskap och teknik, både nationellt och internationellt, samt att hjälpa media med att hitta rätt kontakter. Det innebär att Törneholm är utbildad och insatt i forskning, vilket gör honom kunnig inom olika områden, inklusive det han presenterar i källan. Hans yrke gör att han kan förklara komplicerad forskning på ett sätt som är lätt att förstå, utan att förenkla information felaktigt. Det leder till att risken för desinformation minskar jämfört med om artikeln hade skrivits av en icke utbildad person, vilket leder i sin tur till att budskapet förstärks. Det gör att källan upplevs vara trovärdig. Å ena sidan är Anders Törneholm inte en forskare som själv har gjort en upptäckt, utan han presenterar endast andras forskningsresultat. Problemet med detta är att alla människor tolkar saker olika, vilket kan leda till att vissa saker misstolkas eller uppfattas annorlunda, även om han är en utbildad person. Å andra sidan tillhör källan Linköpings universitet som är ett ledande lärosäte på grund av bland annat sin höga akademiska kvalitet och starka forskning. Informationen stämmer också med andra källor, vilket innebär att det inte finns några indikationer på att det har skett en förfälskning. Dessutom är syftet med

källan att informera allmänheten om nya forskningsresultat, alltså att förmedla fakta och kunskap. Utifrån äkthetskriteriet bedöms källan därför vara trovärdig.

Samtidskriteriet: Detta kriterium handlar om hur nära i tid en källa är skriven i förhållande till den händelse den beskriver. I detta fall är händelsen den publicerade forskningen. Källan från Linköpings universitet publicerades 2022-10-26 och forskningen/studien publicerades 2022-10-17 online i tidskriften *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. Det innebär att källan som användes i denna rapport presenterade forskningsresultaten nio dagar efter att den ursprungliga forskningen blev offentlig. Fördelen med detta är att risken för att viktig information och detaljer ska glömmas bort minskar betydligt jämfört med om Linköpings universitet hade återpublicerat forskningsresultaten flera år efter att forskningen genomfördes. Detta leder till att läsaren kan få en bättre bild av forskningsresultaten, vilket ökar förståelsen för studiens resultat. Risken för missförstånd minskar därmed, vilket i sin tur gör informationen mer tillförlitlig. Å ena sidan hade det kunnat vara ännu bättre om Linköpings universitet hade publicerat källan ännu tidigare, eftersom informationen då hade varit mer aktuell. Å andra sidan är det viktigaste att informationen återges korrekt, inte att den publiceras så snabbt som möjligt. Om forskningsresultat återpubliceras för snabbt finns det en risk att författaren inte har kontrollerat originalforskningen tillräckligt noggrant. Källan som har använts i denna studie kan därför bedömas som trovärdig utifrån samtidskriteriet.

Beroendekriteriet: Källan är beroende av information från tidskriften *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vilket gör att den betraktas som en sekundärkälla. Professor emeritus Anders Blomqvist vid Institutionen för biomedicinska och kliniska vetenskaper har tillsammans med andra professorer och forskare beskrivit forskningen i tidskriften. Blomqvist berättar dessutom om forskningsresultaten i den källa som har använts i denna rapport. Problemet med en sekundärkälla är att det kan finnas feltolkningar, vilket ökar risken för förvrängd information. Förvrängd information leder till missförstånd, vilket gör en källa mindre tillförlitlig. Å ena sidan baseras informationen i källan till stor del på Anders Blomqvists egna uttalanden, vilket är positivt eftersom risken för vinklad information minskar jämfört med om mycket av informationen hade kommit från någon som inte deltagit i forskningen. Å andra sidan hade det varit bättre om det var en primärkälla eftersom informationen inte går i flera led. I detta fall bedöms dock källan från Linköpings universitet vara tillräckligt trovärdig för att kunna användas i en vetenskaplig rapport, även om det hade varit mer fördelaktigt om det rört sig om en primärkälla.

Tendensskriteriet: Informationen är till stor del objektiv. Ett exempel i källan som visar på att den är objektiv är meningen ”Feber är kroppens respons på infektion eller inflammation och ett sätt att försvara sig mot till exempel virus eller feber”. Den visar objektivitet eftersom den förklarar medicinsk information utan åsikter eller värderingar. Det förekommer dock vissa meningar som är subjektiva. Ett exempel är meningen ”Våra fynd avgör en fråga som debatterats under flera decennier”, där ordet ”våra” gör meningen personlig och syftar på att det tillhör Linköpings universitet. Detta kan bidra till att viss information upplevs ha en tendensiös karaktär. Å ena sidan förvränger inte författaren information eller ljuger och vinklar fakta eftersom det som sägs stämmer överens med annan forskning, exempelvis från PubMed Central (”Prostaglandin E2 that triggers fever is synthesized through an endocannabinoid- dependent pathway”, 2016-02-25). Det visar på att källan ändå är tillförlitlig. Å andra sidan har Linköpings universitet valt att utelämnat viss information som förekommer i *Proceedings of the National Academy of Sciences*, bland annat det som handlar om COX-2 nivåer i cellerna. Å ena sidan är det en forskningskommunikatör som har författat och förenklat forskningen, vilket bidrar till att viss

information utelämnas. Det som dock har utelämnats är inte relevant för detta arbete. Dessutom har inte författarens syfte varit att utelämnas information för att framhäva sig själv eller universitetet, vilket gör källan trovärdig. Källan har inte heller ett politisk eller ideologiskt motiv eftersom informationen förklarar naturvetenskapliga fenomen, utan någon koppling till politik och ideologier. Dessutom finns det inte ekonomiska motiv som exempelvis reklam. Det innebär att källan inte har ett intresse av att tjäna pengar. Däremot berättas det att forskningen har finansierats av Vetenskapsrådet, Hjärnfonden och Cancerfonden. Observera dock att dessa finansiärer endast möjliggjorde genomförandet av forskningen och inte har någon påverkan på informationen i källan. Utifrån tendenskriteriet bedöms källan därav vara trovärdig eftersom den inte är tendensiös.

Sammanfattningsvis går källan från Linköpings universitet (<https://liu.se/nyhet/cellerna-i-hjarnan-som-framkallar-feber>) att identifiera och är inte förfalskad. Den publicerades dessutom nära i tid i förhållande till forskningen, vilket ökar dess trovärdighet. Samtidigt var det en sekundärkälla som dessutom innehöll några subjektiva meningar, vilket påverkar källans trovärdighet på ett negativt sätt. Källans styrkor överväger dock svagheter, vilket gör att den betraktas som trovärdig, rimlig och relevant. Det gör att den kan användas till vetenskapliga rapporter.

6.2 Källförteckning

Internet:

Academic Work. Intervjuguide: 3 intervjutekniker – vilken väljer du? Utan årtal.

<https://www.academicwork.se/artiklar/arbetsgivare/intervjuguide-3-intervjutekniker--vilken-valjer-du>, 2026-03-08.

Barndiabetesfonden. Vad påverkar blodsockret? Utan årtal. <https://barndiabetesfonden.se/om-typ-1/vad-paverkar-blodsockret/>, 2026-03-07.

Batzler, A.J., Chai, Y., Fridley, B.L., Jenkins, G.D., Ji, Y., Kalari, K.R., Moyer, A.M., Nordgren, K.K.S., Pelleymounter, L.L. & Weinshilboum, R.M. PubMed Central. Acetaminophen-NAPQI hepatotoxicity: A cell line model system genome-wide association study. 2010.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3044203/>, 2026-04-18.

Björnsson, E.S. Internetmedicin. Alkoholinducerad leversjukdom. 2024.

<https://www.internetmedicin.se/medicinsk-gastroenterologi-och-hepatologi/alkoholinducerad-leversjukdom>, 2026-02-25.

Chute, J., & Diehl, A.M. The Journal of Clinical Investigation. Underlying potential: cellular and molecular determinants of adult liver repair. 2013. <https://www.jci.org/articles/view/69966>, 2026-03-02.

Cleveland Clinic. Bile. 2024. <https://my.clevelandclinic.org/health/body/what-is-bile>, 2026-03-07.

Conti, B. PubMed Central. Prostaglandin E2 that triggers fever is synthesized through an endocannabinoid-dependent pathway. 2016.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4861185/#:~:text=Fever%20is%20an%20old%20companion,hypothalamic%20neurons%20that%20regulate%20thermoregulation>, 2026-03-16.

Dargan, P.I., Kalsi, S.S., Waring, W.S., & Wood, D.M. PubMed Central. Does cytochrome P450 liver isoenzyme induction increase the risk of liver toxicity after paracetamol overdose? 2011. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4753969/>, 2026-03-06.

Donor Alliance. What is the time frame for transplanting organs? 2025. <https://www.donoralliance.org/newsroom/donation-essentials/what-is-the-time-frame-for-transplanting-organs/>, 2026-02-05.

Eberlova, L., Jirik, M., Leupen, S., Liska, V., Maleckova, A., Mik, P., Mirka, H., Palek, R., & Tonar, Z. ScienceDirect. Porcine liver anatomy applied to biomedicine. 2020.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022480420300160>, 2026-02-24.

1177. Så fungerar celler och vävnader. 2024. <https://www.1177.se/liv--halsa/sa-fungerar-kroppen/celler-och-vavnader/#section-21714>, 2026-01-05.

1177. Så fungerar hjärtat och blodomloppet. 2024. <https://www.1177.se/liv--halsa/sa-fungerar-kroppen/hjarta-och-blodomlopp/#section-92171>, 2026-03-21.

1177. Så fungerar matsmältningsorganen. 2024. <https://www.1177.se/liv--halsa/sa-fungerar-kroppen/matsmaltningorganen/#section-91435>, 2024-12-29.

FASS. Alvedon®, Brustablett 500 mg. 2025. <https://fass.se/health/product/19750613000031/smpc>, 2026-02-20.

FASS. Paracetamol ABECE, Filmdragerad tablett 500 mg. 2025. <https://fass.se/health/product/20160901000029/fass-text>, 2026-01-08.

FASS. Paracetamol Medical Valley, filmdragerad tablett 1g. 2025. <https://fass.se/health/product/20191202000029/fass-text>, 2026-04-18.

Forskning.se. Kvantitativ metod. Utan årtal. <https://www.forskning.se/ordlista/kvantitativ-metod/>, 2025-11-02.

Giftinformationscentralen. Paracetamol. 2026. <https://giftinformation.se/lakare/substanser/paracetamol/>, 2026-03-23.

Harvard Health Publishing. Acetaminophen safety: Be cautious but not afraid. 2024. [Acetaminophen safety: Be cautious but not afraid - Harvard Health](https://www.harvardhealth.org/health-library/acetaminophen-safety-be-cautious-but-not-afraid), 2025-09-22.

Heyman, S. Läke medel svärlden. Klinisk studie påbörjad för ny antidot. 2017. <https://www.lakemedelsvarlden.se/ny-antidot-testas-mot-paracetamolforgiftning/>, 2026-04-18.

Huss, F., Kildal, M., & Sleem, Z. Internetmedicin. Brännskador, mindre. 2026. <https://www.internetmedicin.se/akutsjukvard/brannskador-mindre>, 2025-11-20.

Indeed. Hur går en semistrukturerad intervju till? 2025. <https://se.indeed.com/karriarrad/intervjuer/semistrukturerad-intervju>, 2026-03-08.

Jaeschke, H., & McGill, M.R. PubMed Central. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. 2013. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3709007/>, 2026-03-02. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3709007/>

Kunskapsstöd för vårdgivare. Paracetamol. 2024. <https://kunskapsstodforvardgivare.se/omraden/akut-varld/regionala-kunskapsstod/akut-internmedicin-behandlingshandbok/forgiftningar---speciell-del-preparatgenomgang/paracetamol>, 2026-03-21.

Livsmedelsverket. Antioxidanter. 2025. <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/antioxidanter/>, 2025-12-30.

Livsmedelsverket. Kolhydrater. 2026. <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/kolhydrater/>, 2026-03-06.

Livsmedelsverket. Nyttiga mikroorganismer. 2025. <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/bakterier-virus-parasiter-och-mogelsvampar1/nyttiga-mikroorganismer/>, 2025-11-14.

Lund, A. Karolinska Institutet. Länge leve levern! 2025. <https://nyheter.ki.se/lange-leve-levern>, 2026-01-05.

Nationalencyklopedin. Glykolys. Utan årtal. <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/glykolys>, 2026-03-06.

Olsson, R. Nationalencyklopedin. Kärlförsörjning. Utan årtal. <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/lever/anatomi/k%C3%A4rlf%C3%B6rs%C3%B6rjning>, 2026-02-27.

ScienceDirect. Bile composition. Utan årtal. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/bile-composition>, 2026-03-07.

ScienceDirect. Paracetamol Glucuronide. Utan årtal. <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/paracetamol-glucuronide>, 2026-03-06.

Steinicke, H. Illustrerad Vetenskap. Levern - så funkar den. 2024. <https://illvet.se/manniskan/kroppen/levern>, 2026-01-05.

Stockholms universitet. Fånga koldioxid. 2023. https://www.su.se/download/18.7e388b91199a31e65d2391c/1759928130038/F%C3%A5nga%20koldioxid_pdfFanga_koldioxid.pdf, 2026-02-20.

Sveriges kommuner och regioner. Enkäter. 2021. <https://extra.skr.se/webbhandboken/guideforanvandningstestning/olikatestvarianter/enkater.55052.html>, 2025-11-01.

Törneholm, A. Linköpings universitet. Cellerna i hjärnan som framkallar feber. 2022. <https://liu.se/nyhet/cellerna-i-hjarnan-som-framkallar-feber>, 2026-01-08.

University of Florida Health. Hepatic ischemia. 2024. <https://ufhealth.org/conditions-and-treatments/hepatic-ischemia>, 2026-02-24.

Waara, A. Uppsala universitet. Forskare klagar om skillnaden mellan olika värktabletter – och visar vägen till nya. 2023. <https://www.uu.se/nyheter/2015/2015-12-04-forskare-klagar-om-skillnaden-mellan-olika-varktabletter---och-visar-vagen-till-nya>, 2026-01-23.

Wikipedia. Carboxylic acid. 2026.

https://en.wikipedia.org/wiki/Carboxylic_acid#:~:text=Carboxylic%20acids%20are%20polar,
2026-03-07.

Ålands statistik- och utredningsbyrå. Kvalitativa forskningsmetoder. Utan årtal.

<https://www.asub.ax/sv/kvalitativa-forskningsmetoder>, 2025-10-28.

Litteratur:

Andersson, M., Andersson, M., & Etzler, N. Gymnasiearbetet – en handbok. Natur & Kultur. Stockholm. 2019.

Axberg, K., Långvik, V.A., & Sandberg, U. Stockholms universitet. Piller, pulver och plåster – ett kompendium om kemien i läkemedel. 2003.

Giftinformationscentralen. Giftinformationscentralens årsrapport 2024. 2025.

Karolinska Universitetssjukhuset. Riktlinjer för smärtbehandling vid Astrid Lindgrens barnsjukhus. 2023.

Illustrationer:

Hallands Nyheter. (2023). Alvedon hjälper inte mot ledsmärta [Fotografi, *figur 1*].

<https://www.hn.se/images/article/63ac68c2-4c8a-4608-98e0-e72065d7b070/images/0Lin1jQi1GP6AWjScAfARJS-TM6c-REGULAR.jpg?width=1920&quality=75>.

Encyclopaedia Britannica, Inc. (2026). Human liver – Anterior and posterior views of the liver [Fotografi, *figur 2*]. <https://cdn.britannica.com/13/74313-050-E5C55292/views-liver.jpg>.

Intervjuer:

Kechagias, S, professor och överläkare. 2026-01-11.

Molinario, A, docent och specialistläkare. 2026-01-29.

Wahlin, S, docent och överläkare. 2026-01-11.

7. Bilagor

7.1 Bilaga 1 – intervju med Antonio Molinaro

1. Vad sker i grislevern vid överdosering av paracetamol?

Svar: Paracetamolintoxikation kan uppstå både i samband med suicidförsök och vid oavsiktlig överdosering, exempelvis hos patienter som tar extra tabletter mot smärta utan kännedom om den maximalt säkra dosen.

2. Hur skiljer sig den normala nedbrytningen av paracetamol från den vid toxiska nivåer och vilka konsekvenser får detta för leverfunktionerna?

Svar: Vid terapeutiska doser metaboliseras paracetamol huvudsakligen i levern genom glukuronidering och sulfatering till ofarliga metaboliter. En mindre andel metaboliseras via cytokrom P450-systemet, framför allt CYP2E1, till den toxiska metaboliten N-acetyl-p-benzoquinonimin (NAPQI). NAPQI detoxifieras normalt genom bindning till glutation i levern. Vid överdosering bildas dock stora mängder NAPQI, vilket leder till uttömning av leverns begränsade glutationförråd. Detta medför ansamling av NAPQI, som orsakar oxidativ stress och nekros av hepatocyter.

3. Varför är levern särskilt känslig för paracetamol jämfört med andra organ?

Svar: Levern är det primära organet för paracetamolmetabolism och exponeras därför direkt för dess toxiska metaboliter. Den huvudsakliga skadan uppstår lokalt i levern, där den toxiska metaboliten NAPQI bildas. Vid kraftig paracetamolintoxikation kan även njurarna skadas, eftersom höga koncentrationer av paracetamol och dess metaboliter i blodet kan ha nefrotoxiska effekter.

4. Vilka faktorer ökar risken för leverskador vid paracetamolanvändning?

Svar: Risken för leverskada vid paracetamolanvändning ökar vid överdosering, långvarig fasta eller undernäring (minskade glutationreserver), samtidig alkoholkonsumtion, kronisk alkoholöverkonsumtion/alkoholism (induktion av CYP2E1 → NAPQI) samt redan nedsatt leverfunktion.

5. Hur skiljer sig akut överdosering från långvarig användning av paracetamol?

Svar: Akut överdosering hos vuxna definieras som intag av mer än 4 g paracetamol per dygn (motsvarande >8 tabletter à 500 mg). Långvarig användning av paracetamol förekommer ofta hos patienter med kronisk smärta, exempelvis vid cancersjukdom eller reumatiska tillstånd. Hos dessa patienter kan paracetamol användas, men doseringen bör ofta begränsas till ≤2 g per

dygn. Behandlingen ska ske under läkarbedömning, med hänsyn till patientens smärtbehov, riskfaktorer och eventuella kontraindikationer.

7.2 Bilaga 2 – intervju med Staffan Wahlin

Om man tar paracetamol i vanliga doser, så utsöndras några procent (ofta nämns ca 2 %) direkt i urinen, ca 90 % konjugeras med (binds till) sulfat och glukuronat och utsöndras sedan i urinen. Ca 8-10 % metaboliseras i levern via Cytokrom P450-enzymet CYP2E1. CYP2E1 bildar ett "mellansteg" som kallas NAPQI (förkortning för långt namn), som sedan konjugeras till glutation och lämnar sedan kroppen.

Den dominerande vägen, konjugeringen till sulfat och glukuronat, kan inte öka så mycket i kapacitet så vägen blir "mättad" om man överdoserar paracetamol. I stället går den stora mängden via CYP2E1 och stora mängder NAPQI bildas. Till slut tar glutation slut i levern och den mycket "giftiga" NAPQI-molekylen skadar levercellerna och i förlängningen flera andra organsystem. När leverns funktion blir så dålig att också hjärnan påverkas uppstår det vi kallar akut leversvikt.

Risken för förgiftning är större om man redan från början har lite, låga vävnadsmängder, glutation, till exempel vid undernäring. Risken är större också om man har ett inducerat CYP2E1, alltså har överkapacitet för den "vägen". Det kan bli så om man medicinerar med några sorters läkemedel, till exempel karbamazepin mot epilepsi eller några antibiotika mot tuberkulos.

Långvarig paracetamol användning i terapeutiska doser är sällan farligt. Akut överdosering i höga doser kan vara dödliga eller bara behandlingsbara med akut levertransplantation. Om man behandlar med intravenös glutation-ersättning inom 12-24 timmar så brukar det vända och levern hämtar sig. Acetylcystein (NAC) är det läkemedel man ger. Det ombildas snabbt till glutation som hjälper till att ta hand om NAPQI för att stoppa den toxiska effekten i levern. Det finns ett par andra effekter av NAC också. Dem kan ni säkert Googla er fram till. CYP-enzymerna finns i levern. Det är därför primära skadan sker i levern. Vid massiva överdoseringar brukar också njurfunktionen ta skada. Den effekten är "lever-oberoende" och brukar gå tillbaka efter några veckor. Ibland behövs dialys ett tag.

Intressant är att antalet akuta leversvikter minskat mycket sedan man reducerade förpackningsstorlekarna på Alvedon. Nu kan man bara köpa 20 tabletter i taget. Många akuta förgiftningar är impulshandlingar och 20 tabletter (totalt 10 gram) leder sällan till livshotande förgiftningar.

7.3 Bilaga 3 – intervju med Stergios Kechagias

1. Vad sker i grislevern vid överdosering av paracetamol?

Svar: Paracetamol utsöndras med urinen via njurarna, men metaboliseras först i levern främst genom att bindas (konjugeras) till ämnena glukuronsyra eller sulfat. Detta görs för att paracetamol ska bli mer vattenlösligt och därmed lättare kunna utsöndras med urinen. De ämnen som bildas vid konjugering är inte toxiska. En mindre del av paracetamol (ca 3-10 % vid normal dosering) metaboliseras genom att oxideras av enzymet CYP2E1 i levern. Härvid bildas

bland annat det mycket toxiska ämnet N-acetyl-p-benzoquinon imine (NAPQI). Vid normal dosering bildas små halter NAPQI och dessa binds till ämnet glutation som finns i levercellerna. När NAPQI bundits till glutation är det inte längre toxiskt och kan utsöndras med urinen via njurarna som s.k. cystein- och merkaptursyrederivat. Vid hög dos av paracetamol (>140 mg/kg kroppsvikt) bildas så stora mängder NAPQI att glutationförråden i levern inte räcker till för att binda all NAPQI som bildas.

2. Hur skiljer sig den normala nedbrytningen av paracetamol från den vid toxiska nivåer och vilka konsekvenser får detta för leverfunktionerna?

Svar: NAPQI, som inte binds till glutation, kan bindas till proteiner i levercellerna, vilket bland annat leder till så kallad oxidativ stress och skador i mitokondrierna. Levercellerna kan därmed drabbas av nekros (celldöd) varvid leverfunktionen kan slås ut helt eller delvis. Levercellerna har förvisso en fantastisk förmåga att återbildas (regenerera) men detta kan ta 1-2 veckor och om man inte kommer under vård under denna tid som regenerationen pågår kommer man inte att klara sig eftersom normal leverfunktion är mycket viktigt för att kroppens samtliga organ ska fungera.

3. Varför är levern särskilt känslig för paracetamol jämfört med andra organ?

Svar: Det är i levern som paracetamol metaboliseras eftersom det är endast levercellerna som har relevanta enzym för att utföra dessa processer. Därmed är det levern som skadas eftersom NAPQI bildas i levercellerna när paracetamol metaboliseras.

4. Vilka faktorer ökar risken för leverskador vid paracetamolanvändning?

Svar: 1=Ju högre (över)dos desto större mängder NAPQI bildas och desto högre risk för allvarlig leverskada. 2=Långvarig (>1v) alkoholöverkonsumtion. Stora mängder alkohol (etanol) medför att levercellerna bildar mer av enzymet CYP2E1. Detta är en naturlig "försvarsmekanism" eftersom detta enzym metaboliserar (bryter ned) etanol. Dock metaboliserar samma enzym också paracetamol till NAPQI (se ovan). Högre halter av CYP2E1 leder till högre halter av NAPQI vid intag av paracetamol. 3=Undernäring. Medför lägre halter av glutation i levercellerna och därmed minskad förmåga att eliminera den toxiska substansen NAPQI.

5. Hur skiljer sig akut överdosering från långvarig användning av paracetamol?

Svar: En akut överdos leder till skador som ovan beskrivits. En långvarig användning av paracetamol i enlighet med doseringsanvisningen på förpackningen leder inte till negativa konsekvenser förutsatt att man inte samtidigt överkonsumerar alkohol och/eller är undernärd. I dessa fall kan mängderna NAPQI bli för höga (se ovan) trots "normal" dosering av paracetamol. Halterna blir dock i regel inte så pass höga att akut leverskada uppkommer. Däremot kan en låggradig levercellskada uppkomma som efter många år kan leda till utveckling av cirros (skrumplever).

