

Akut Romatizmal Ateşli Olgularda Salisilata Bağlı Hepatotoksisite

SALICYLA TE-INDUCED HEPATITIS IN THE CASES OF ACUTE RHEUMATIC FEVER

Uz.Dr.N.Kürşad TOKEL *, Dr.Çiğdem AKSÜYEK", Dr.Sezen SARIBAŞ"

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü, ANKARA

** Dr.Sami Ulus Çocuk Hastanesi, ANKARA

ÖZET

1985-1989 yılları arasında Akut Romatizmal Ateş (ARA) tanısı olan 134 hastaya salisilat tedavisi verildi. Yeterli süre izlenen 92 hastada % 27.1 oranında salisilata bağlı hepatotoksisite gözlemlendi. Transaminaz değerleri %64'ünde 80-100 Ü/dl, %28'inde, 100-300 Ü/dl, %8'inde 300-1000 Ü/dl arasında idi. Transaminazlardaki yükselme hastaların %876'sında 20 günden kısa sürdü. 4 hastada ilaç kesilmek zorunda kaldı. Toksikite doza bağımlı olarak düşünüldü. Transaminaz yüksekliği sırasındaki ortalama kan salisilat düzeyi 29.6 ± 2.3 (22-43 mg/dl) idi. JRA'da sık olarak bildirilen salisilata bağlı hepatotoksisitenin, ARA tedavisi sırasında da sık olduğu, geçici olan bu yan etki yönünden hastaların özellikle izlenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut romatizmal ateş, Salisilat, Hepatotoksisite

TKlin Pediatri 1993, 2:75-77

ARA'nın tedavisinde yüksek doz salisilat yaklaşık yüz yıldır uygulanmaktadır (1). Salisilatın yan etkileri çok iyi bilinmekte olup, gastrointestinal kanama, pıhtılaşma mekanizmasında değişme, sıvı rotasyonu, allerjik reaksiyonlar, asidoz ve bazen paliller nekroz, koma, konvülsiyon ve çeşitli elektrolit değişikliklerini kapsamaktadır (2,3).

ARA olgularında aspirin alımına bağlı transaminaz yüksekliği ilk 1956'da bildirilmiştir (4). Daha sonra ki dönemlerde aspirin ile tedavi edilen JRA ve SLE'li hastalarda da bildirildi.

Geliş Tarihi: 26.12.1992

Kabul Tarihi: 10.06.1993

Yazışma Adresi: Uzm.Dr.Kürşad TOKEL

Başkent Bulvarı Tez-Büro 16.Koop.

Blok:9 Daire:16 Batıkent, ANKARA

Bu çalışma 35. Millî Pediatri Kongresinde sunulmuştur.

Anatolian J Pediatr 1993, 2

SUMMARY

Between 1985-1989 134 patients with rheumatic fever were treated with salicylates. We observed that 25 of 92 children who were followed two or three months, manifested salicylate induced hepatitis. Sixteen (64 %) of the 25 children had SGOT levels between 80-100 IU/dl, 7 (28%) had 100-300 IU/dl, 2 had 300-1000 IU/dl. In 19 patients (76%) the elevated transaminase levels continued less than twenty days. In four patients, we had to discontinue salicylate because of the toxic effects. We presumed that the toxicity depended on the level of the serum salicylate level. The average serum salicylate level was 29 ± 2.3 mg/dl (range 22-43 mg/dl), when the serum transaminase level increased. Salicylate induced hepatotoxicity has been reported in JRA, but the same side effect can be seen in the treatment of ARF with salicylate. We believe that children treated with salicylate should be followed carefully because of this temporary side effect.

Key Words: Salicylate, salicylate induced hepatotoxicity, ARF

Anatolian J Pediatr 1993, 2:75-77

Bu olayın başlangıçta hastanın asıl hastalığına bağlı olduğu düşünülürken, normal popülasyonda tedavi edici dozlarda salisilat kullanımına bağlı hepatotoksisite ile ilgili olguların bildirilmesi ile bu görüşlerden vazgeçilmiştir (5). Bunlardaki en önemli bulgu serum salisilat yüksekliğinden bağımsız olarak gözlenen serum transaminaz yüksekliğidir (5,6,7).

Bu çalışmanın amacı, salisilat tedavisi olan ARA'lı hastalarda salisilata bağlı yan etki ve özellikle de hepatotoksisite sıklığını belirlemek, hepatotoksisite ile salisilat düzeyi arasındaki ilişkiyi ve hepatotoksisitenin süresini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 1985-31 Aralık 1989 tarihleri arasında yeniden değerlendirilmiş Jones (8) kriterlerine göre ARA tanısı alan 176 hastadaki 181 ataktan 134'ünde salisi-

lat tedavisi kullanılmıştır. Bunlardan izlemi yeterli olan 92 hastanın sonuçları izlenmiştir.

Hastalardan artiriti, kardiyomegalisiz karditi ve kardiyomegalisi olanlarda da steroid tedavisini izleyerek salisilat tedavisi sırası ile 100 mg/kg ve 75 mg/kg/gün dozunda verilmiştir. Transaminaz düzeyi normal olsun veya olmasın tedavinin 15.gününde salisilat dozu 75 mg/kg/güne inilmiş ve salisilat dört eşit doza bölünerek verilmiştir.

Hastalar en az tedavinin ilk 15 günü hastahane yatılarak izlenmiştir. 1 ve 15. günlerde kan alınarak transaminaz düzeyleri belirlenmiştir. 15. günde transaminaz düzeyinde artış olanlar, değerler normal sınıra dönene kadar 10-15 gün aralıklarla izlenmiştir.

Kan salisilat düzeyi; salisilatın başlanmasıyla 48.saatinde, salisilat alınmasını izleyerek 2. saatin sonunda alınmıştır. Ayrıca transaminaz düzeyleri yüksek saptandığı andaki kan salisilat düzeyi de belirlendi.

Çalışma sırasında birlikte viral hepatit A belirlenen 2, viral hepatit B belirtenin 1 olgu çalışma grubundan ayrılmıştır.

BULGULAR

134 salisilat tedavisi alan hastadan 92'sinde transaminaz düzeyleri yeterli sürede izlenmiştir. Hastaların aspirin tedavisini alma süreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların %54'ü 4-6 hafta tedavi almıştır.

Aspirin tedavisi uygulanan ve yeterli süre izlenen 92 hastada yan etki görülme olasılığı %65.2'dir (Tablo 2). En sık gözlenen yan etkiler transaminazlarda en az iki kat yükselmedir. 25 hastada (%27.1) gözlenmiştir. Hastaların büyük kısmında transaminazlar 80-100Ü/dl arasında değişiyordu (Tablo 3). Ancak 2 hastada transaminaz düzeyleri 300-1000 Ü/dl arasında değişiyordu. Transaminazların yükseldiği andaki, ortalama kan salisilat düzeyi 29.6±2.3 mg/dl (dağılımı 22-43 mg/dl) olarak saptandı. Yan etki gözlenenlerde aspirin dozu 100 mg/kg'dan 75 mg/kg/gün'e inildi. İki hastada transaminaz düzeyleri 420 ve 960 Ü/dl olduğu, 1 hastada serum hastalığı gözleendiği, 1 hastada ise aspirin dozu düşürülmesine rağmen transaminaz düzeylerinde artma olduğu için olmak üzere, toplam 4 hastada ilaç kesildi, ilaç kesilmeyen hastalarda doz azaltılınca ve/veya ilacın kesilmesini izleyerek 7-25 günde transaminaz düzeyleri normal değerlerine inme gösterdi. Transaminazların normale dönme zamanı 16 hastada (%50) 10 günden kısa, 10 hastada (%31.3) 10-20 gün arası, 2 hastada (%6.2) 20 günden daha uzun sürdü (Tablo 4).

Tablo 1. Aspirin Tedavisini Alma Süreleri

| Aspirin verilme süresi | n | % |
|------------------------|----|------|
| 4 haftadan kısa | 11 | 8.1 |
| 4-6 hafta | 72 | 54.0 |
| 6 haftadan uzun | 9 | 6.6 |
| Yeterli bilgi yok | 42 | 31.3 |

Tablo 2. Salisilat yan etkileri

| Yan Etkiler | n | % |
|------------------------|----|------|
| Gözlenmeyen | 60 | 65.2 |
| Transaminaz yüksekliği | 25 | 27.1 |
| Bulantı-kusma | 11 | 11.9 |
| Kulak çınlaması | 7 | 7.6 |
| Sanlık | 2 | 2.1 |
| Karın ağrısı | 2 | 2.1 |
| Ateş-döküntü | 1 | 1.0 |
| Lenfadenopati | 1 | 1.0 |
| Serum hastalığı | 1 | 1.0 |

Tablo 3. Aspirine bağlı transaminaz yükselme düzeyi

| Transaminaz Değerleri | n | % | Toplam % | Hasta |
|-----------------------|----|----|----------|-------|
| 80-100 Ü/dl | 16 | 64 | 17.4 | |
| 100-300 Ü/dl | 7 | 28 | 7.6 | |
| 300-1000 Ü/dl | 2 | 8 | 2.2 | |

Tablo 4. Aspirine bağlı SGOT ve SGPT yükselmesinin süresi

SURE

| | | |
|----------------|----|------|
| 10 günden kısa | 16 | 50 |
| 10-20 gün | 10 | 31.3 |
| 20 günden uzun | 2 | 6.2 |
| İlaç kesilen | 4 | 12.5 |

TARTIŞMA

ARA'lı hastalarda salisilata bağlı hepatoksisite ilk kez 1956 yılında Manso tarafından bildirilmiştir (9). Bunun izleyerek JRA, SLE ve diğer romatizmal hastalıkların tedavisi sırasında da salisilata bağlı hepatoksisite bildirilmiştir (10). 1981 yılına kadar bildirilen salisilata bağlı 300 kadar hepatoksisite olgusunun 39'u ARA tedavisi sırasında gözlenmiştir. Daha sonra Hamdan Jahed ARA'lı 25 çocuktan 4'ünde (%14.7) hepatoksisite saptadıklarını bildirmişlerdir (11).

Çalışmamızda %27.1 oranında hepatoksisite saptanmıştır. Klasik kitaplarda %2 oranında bildirilmektedir (12). Hastahaneğimizde yapılan benzer bir çalışmada Bozok ve arkadaşları ARA ve JRA nedeni ile aspirin tedavisi alan 21 hastadan %42.5'unda SGOT ve SGPT'de önemli artışlar saptanmıştır (13). Bizim hepatoksisiteyi yüksek oranda saptamamızın nedeni incelemenin ileriye yönelik olmasıdır. Çünkü transaminaz değerleri 300ü/dl'yi geçmediği sürece herhangi bir yakınma belirlenemedi.

Yapılan çalışmalarda hepatoksisite kriteri olarak genellikle transaminazların 80 Ü/dl'nin üzerine çıkması alınmaktadır (5-7). Bizim çalışmamızda hastaların büyük bölümünde transaminaz değerleri yükselmesine karşın ancak 9 olguda 80 Ü/dl'nin üzerine çıkmıştır.

Transaminazların yüksek saptandığı andaki kan salisilat düzeyi ile ilgili olarak 25 mg/dl düzeyi sınır kabul edilmesine karşın (14) daha sonraları 19 mg/dl kritik sınır olarak bildirilmiştir (2,4). Bizim çalışmamızda 22 mg/dl kan salisilat düzeyinde hepatotoksisite bir hastada gözlenmiştir. Genellikle 1/3 olguda hepatotoksisitenin 25 mg/dl'nin altındaki değerlerde ortaya çıktığı bildirilmektedir (18). Bozok'un çalışmasında (13) kan salisilat düzeyi 28.02+1.34 mg/dl, Hamdan 'ındaki (11) 30.9 mg/dl bulunmuştur.

Hepatotoksisitenin genellikle salisilatın dozunun azaltılması veya kesilmesi ile 1-2 ayda normale döndüğü bildirilmektedir (11,15). Ancak transaminazların normale dönme süresi ile ilgili kesin bilgiler yoktur. Bizim olgularımızın %81,3'ünde 20 günden kısa sürede normale dönmüştür. Dört hastada salisilat tedavisi kesilmek zorunda kalmıştır.

Bugüne kadar bildirilen tüm hastalar anikeriktir. Sarılığa neden olacak kadar yüksek bilirubin değeri olan 2,5 mg/dl, ancak transaminaz düzeyi yüksek olanların %1-2'sinde bulunmuştur (10). Hamdan (11) Bozok'un (13) çalışmalarında bilirubin düzeyinde artma saptanmazken, bizim çalışmamızda %2.1 bilirubin yüksekliği bulunmuştur.

Yapılan biyopsi incelemelerinde yapısal zedelenmelerin özgül olmadığı, çeşitli kimyasal ajanların neden olduğu hepatotoksisiteyi taklit ettiği gözlenmiştir (10,16). Salisilatın nasıl hepatite neden olduğunun mekanizması bilinmemektedir. Ancak zedelenmenin belli bir dönemden sonra ortaya çıkması, hasar için toksik metabolitlerin birikmesi için gerekli süreyi göstermektedir. Bunu destekleyen bir bulguda bir defada alınan çok fazla toksik ve aşırı doz aspirinin az veya hiç KC zedelenmesi oluşturmadığıdır (10).

Sonuç olarak JRA'da sık olarak bildirilen salisilata bağlı hepatotoksisitenin, ARA tedavisi sırasında da sık olduğu, geçici olan bu hepatotoksisite yönünden hastaların izlenmesi gerektiği görüşüne ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Markowitz M, Cordis L. "Rheumatic Fever", 2nd ed. Philadelphia: W.B Saunders Co. 1972:1-192.
2. Gitlin N., Grant J. "Raised serum transaminase levels in patients with R.F treated with salicylates* S.Afr.Med.J. 1977; 51:697.
3. Anthnoy R. Temple, "Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment" Arch. Intern Med. 1981; 141:364-69.
4. Bernstein B, Bernhard HS, Koster K, Hanson V.Am.J. Dis child 1977;131:659-63.
5. Frust DE, Kar NC, Sarkissian M, et all "Effects of salicylate on liver enzymes in normal young adults" Arthritis Rheum 1976;19:267-80.
6. Seamen WE, Plotz PH. "Effects of aspirin on liver tests in patients with RA or SLE and in normal volunteers" Arthritis Rheum 1976; 19:155-160.
7. Weirblatt M, Jesser J, Giliam J. "The liver in rheumatic diseases" Seminars in Arthritis and Rheumatism 1982; 11 (4):399-405.
8. Bhattacharya S, and Tondon R. "The diagnosis of rheumatic fever evaluation of Jones criteria" International Journal of Cardiology 1986; 12:285-94.
9. Man so C, Taranta A., Nydick I. "Effects of aspirin administration on serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminase in children" Pro Soc Exp Biol Med 1956; 93:83-88.
10. Zimmerman Hyman J. "Effects of Aspirin and acetaminophen on the Liver" Arch.Intern Med. 1981; 141:333-42.
11. Hamdan J, Mcnasna K, Ahmed M. "Salicylate Induced hepatitis in RF" Am J Dis Child 1985; 139:453-55.
12. Cassidy JT. "Textbook of pediatric Rheumatology" Jhon Wiley and Sons Inc 1990; 55-65.
13. Bozok N. "Aspirin Hepatotoksisitesi" Dr.Sami Ulus Çocuk Hastanesi Uzmanlık Tezi Ankara, 1985
14. Rich RR, Johnson JS "Salicylate hepatotoxicity'in patient with Juvenile Rheumatoid Arthritis" Arthritis Rheum 1975; 16:1-9.
15. Remigton P, Shabina CL, Mc Gee H, et all "Reye Syndrome and Juvenil Rheumatoid Arthritis in Michigan" AJDC 1985; 139:870-72.
16. Iancu T, Alain "Ultrastructural changes in aspirin hepatotoxicity" A.J.C.P 1976; 66:570-75.