

Akut Romatizmal Ateş Tedavisi Sırasında Salisilata Bağlı Gelişen Toksik Hepatit ve İşitme Kaybı

WHILE RECEIVING SALICYLATE THERAPY FOR RHEUMATIC FEVER INDUCED HEPATOTOXICITY AND OTOTOXICITY

Dr.Sevim KARAASLAN, Dr.Bülent ORAN**, Dr.Tamel BAYSAL***, Osman BAŞPINAR***

* Prof., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Kardiyolojisi BD,

** Yrd.Doç., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Kardiyolojisi BD,

*** Uz., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Kardiyolojisi BD, KONYA

Özet

Akut romatizmal ateş nedeniyle salisilat tedavisi verilen 7 yaşındaki bir kız olguda akut gelişen ağır toksik hepatit ve 9 ile 13 yaşlarındaki iki kız olguda yine salisilat tedavisi sırasında gelişen akut işitme kaybı bildirilmiştir. Salisilat tedavisinin kesilmesiyle birlikte klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesi toksik hepatit ve işitme kaybının salisilat tedavisine bağlı olarak geliştiği şeklinde yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Salisilat tedavisi, Hepatotoksisite, Ototoksisite, Akut romatizmal ateş

T Klin Pediatri 2002, 11:155-159

Summary

Acute toxic hepatitis has been described in a 7-year-old girl and hearing loss in two girls aged 9 and 13-year-old while receiving salicylate therapy for rheumatic fever. Salicylate induced hepatotoxicity and ototoxicity have been suggested since the clinical and laboratory findings turned to normal following withdrawal of salicylate therapy.

Key Words: Salicylate therapy, Hepatotoksisite, Ototoxicity, Acute rheumatic fever

T Klin J Pediatr 2002, 11:155-159

Salisilatlar, antiinflamatuvar, antitrombotik ve analjezik amaçla yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu etkileri doza bağlıdır. Antitrombotik etki için 0.5-1 mg/kg, analjezik ve antipiretik amaçlar için en az 5-10 mg/kg verilmesi yeterli iken, antiinflamatuvar olarak kullanımda daha yüksek dozlara ihtiyaç bulunmaktadır (1). Akut romatizmal ateş (ARA) tedavisinde salisilatların antiinflamatuvar etkisinden yararlandığından yüksek dozlarda kullanımı gerekmektedir. Salisilatların bu çok yararlı etkilerinin yanında gastrointestinal sistem mukozasında kanama, anemi, teratojenite ve hipersensitivite reaksiyonu, renal, hepatik ve ototoksisite gibi yan etkileri vardır (2-8). Salisilata bağlı ototoksisitenin 1000 hastanın 11'inde görüldüğü ve bu oranın uzun etkili salisilatlarda daha yüksek olduğu (9-10), ayrıca salisilat kullanan hastaların yaklaşık olarak % 50'sinde hafif karaciğer hasarına yol açarak plazma aminotransferaz düzeyinde artışa sebep olduğu bildirilmektedir(6) .

Bu yazıda ARA nedeni ile yapılan salisilat tedavisi sırasında, birinde toksik hepatit ve diğer ikisinde işitme kaybı gelişmiş 3 olgu bazı özellikleri nedeniyle sunulmaktadır.

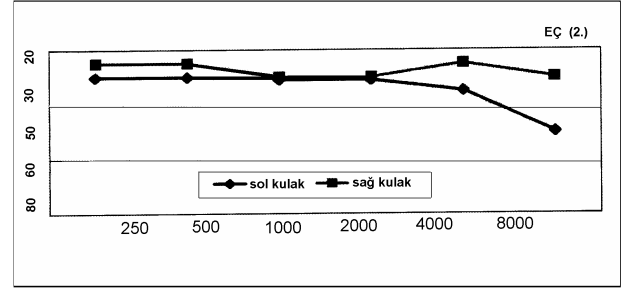
Olgu 1

MB, 7 yaşında kız, sağ diz ve ayak bileğinde şişme, ağrı, yürüyememe şikayetleri ile başvurdukları özel bir hastanede ARA teşhisi konularak 100 mg/kg dozdan aspirin başlandığı, tedavinin 2. günü artrit şikayetlerinin düzeldiği, ve 14. günde bulantı, kusma, sarılık ve iştahsızlık şikayetlerinin başlaması üzerine kliniğimize sevk edilmiş olduğu öğrenildi. Tedaviye başlanmadan önceki eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nin 140 mm/saat, ASO'nun 800 Todd ünitesi olduğu, karaciğer enzimlerinin ve çekilen batın ultrasonografisinin normal olduğu görüldü. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Geldiğinde yapılan fizik muayenesinde kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 80/dk, karaciğer kosta kavsini 2 cm geçiyordu.

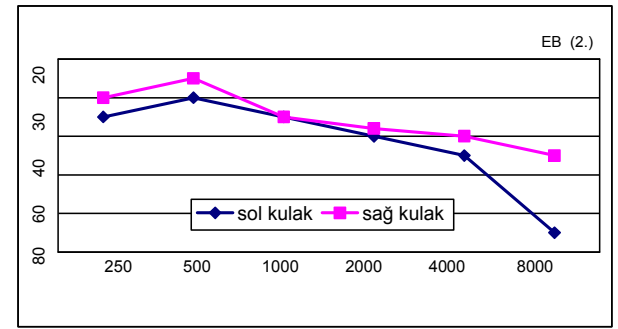
Kalp sesleri normaldi, en iyi apekte duyulan ve sternumun sol kenarı boyunca yayılan 1-2/6. dereceden pansistolik bir üfürüm duyuluyordu. EKG ve telekardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Yapılan laboratuvar incelemelerinde tüm hematolojik bulguları normal sınırlarda bulundu. ESH 130 mm/saat, ASO 400 Todd ünitesi, CRP olumlu, AST:2364 ünite, ALT:2281 ünite, total bilirübin 4.8 mg/dl, direkt bilirübin 3.9 mg/dl, açlık kan şekeri 85mg/dl, üre 18 mg/dl, kan salisilat düzeyi 21 mgr/dl idi. Hepatit göstergeleri olumsuzdu. Ekokardiyografik incelemede 1. derece mitral yetersizlik (MY) belirlendi (velositesi 4 m/sn). Hasta ARA, hafif kardit ve salisilata bağlı toksik hepatit kabul edilerek servise yatırıldı ve salisilat dozu 75 mg/kg'a düşülerek takibe alındı, semptomların geçmemesi üzerine salisilat kesildi ve prednizolon (2 mg/kg) başlandı. Takiplerde karaciğer enzimleri giderek düşmeye başladı ve hastalığın 30. gününde karaciğer enzimleri normal sınırlarda bulundu. Kontrol ekokardiyografik incelemede 1. derece MY(velositesi 4 m/sn) ye 1. derece aort yetersizliği (AY) (velositesi 4.5 m/sn)nin eklendiği belirlendi. Bir yıllık izlem sonunda hastanın tüm hematolojik ve biyokimyasal incelemelerinin normal olduğu görüldü.

Olgu 2

EB, 9 yaşında kız, bacak ağrısı ve yürüyememe şikayeti ile başvurdu. Hikayesinden 15 gün önce ateş ve boğaz ağrısı nedeni ile doktora gittiği ve verilen ilaçlarla şikayetlerinin geçtiği, daha sonra bacak ağrısı ve yürüyememe şikayetlerinin tekrar başlaması üzerine kliniğimize başvurduğu öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Yapılan fizik muayenesinde kan basıncı 110/80 mmHg, nabız 100/dk idi, organomegalisi yoktu, dinlemekle kalp sesleri normaldi ve en iyi apekte işitilen, sternumun sol kenarına yayılan 1-2/6. dereceden pansistolik üfürümü vardı. Ekstremitte muayenesi normal olarak değerlendirildi. EKG ve telekardiyografisi normal bulundu. ASO 564 Todd ünitesi, CRP 115 mg/l, ESH 83 mm/saat idi. Ekokardiyografik incelemede 1. derece MY (velositesi 2.8 m/sn) belirlendi. Hasta bu bulgularla ARA, hafif kardit tanılarını ile yatırılarak salisilat

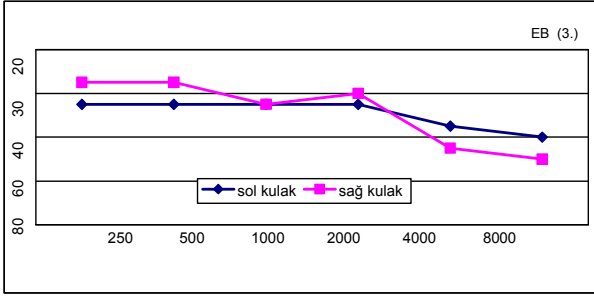


Şekil 1. Tedavi öncesi (olgu 2)

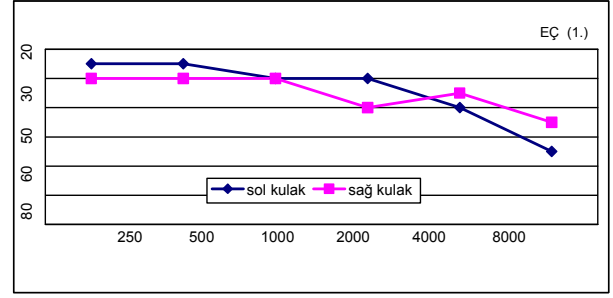


Şekil 2. Tedavi sırasında (olgu 2)

(100 mg/kg) başlandı. Tedavinin 5. günü hastada işitme azlığı şikayetinin ortaya çıkması üzerine anamnez derinleştirildiğinde, hastanın küçüklüğünde geçirdiği otite bağlı gelişmiş olan hafif bir işitme kaybının önceden olduğu öğrenildi. Hastanın salisilat tedavisinden önceki odyogramı Şekil 1'de görülmektedir. Bakılan kan salisilat düzeyi 20 mg/dl olarak bulundu. İstenilen kulak boğaz burun konsültasyonu sonucu yapılan odyometrik testlerde, salisilat tedavisinden önce var olan işitme kaybında 8-10 dB'lik bir kötüleşme belirlendi (salisilat tedavisi başladıktan sonraki odyogramı Şekil 2'de görülmektedir). Bunun üzerine salisilat kesilerek prednizolon (2 mg/kg) başlandı. Tedavinin 15. günü ESH normal bulundu ve hastanın işitme kaybı ile ilgili şikayetleri düzeldi. Tedavinin 40. günü steroid tedavisi kesildi. Yirmi gün sonra yapılan poliklinik kontrolünde fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri normal bulundu. Odyometrik incelemede işitme



Şekil 3. Salisilat tedavisi kesildikten sonra (olgu 2)

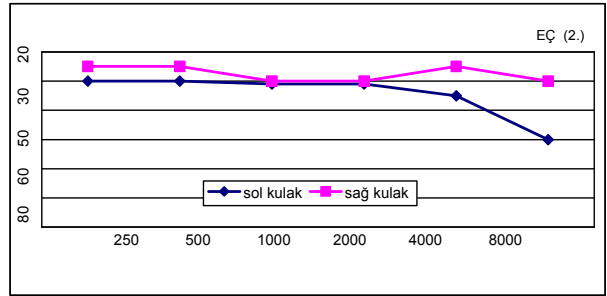


Şekil 4. Tedavi sırasında (olgu 3)

seviyesinin salisilat verilmeden önceki duruma geldiği görüldü (Şekil 3).

Olgu 3

EÇ, 13 yaşında kız, diz ve bacak ağrısı, ateş, halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Hikayesinden şikayetlerinin 1 hafta önce başladığı, gittikleri doktor tarafından ARA olabileceği söylenerek kliniğimize sevk edildiği öğrenildi. Özgeçmişinde 4 ay kadar önce benzer şikayetleri olduğu, doktora gittiği ve ARA düşünülerek benzatin penisilin-G profilaksisi başlandığı, ancak kullanmadığı tespit edildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede kan basıncı 100/60 mmHg, nabız 90/dk idi. Hastanın sağ diz ve ayak bileğinde şişlik, ısı artışı ve hassasiyet vardı, diğer sistem muayeneleri ise normal olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemelerinde Hb 11.5 gr/dl, beyaz küre 9000/mm³, hematokrit %34, ESH 67mm/saat, üre 33 mg/dl, açlık kan şekeri 80 mg/dl, AST 22 ü, ALT 19 ü, ASO 1558 Todd ünitesi, CRP 19.9 mg/lit bulundu. Hasta ARA, artrit tanısı ile servise yatırılarak salisilat (100 mg/kg) başlandı. Tedavinin 2. günü kulaklarda dolgunluk ve işitme azlığı şikayetlerinin başlaması üzerine, istenen odyometrik incelemede (Şekil 4) işitme kaybı tespit edildi ve bakılan kan salisilat düzeyi 15 mg/dl olarak bulundu ve salisilat kesilerek tolmetin başlandı. Tedavinin 15. günü yapılan ESH ve CRP kontrollerinin normal gelmesi üzerine poliklinikten izlenmek üzere taburcu edildi. Kontrollerde işitme ile ilgili şikayetleri kalmadı ve odyometrik incelemede işitme kaybının azaldığı görüldü (Şekil 5).



Şekil 5. Salisilat tedavisi kesildikten sonra (olgu 3)

Tartışma

Salisilat tedavisi sırasında hepatotoksik ve ototoksik etkinin sık olmasa da ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Hamdan ve arkadaşları (11), 4.5 yıllık süre içerisinde ARA nedeni ile salisilat tedavisi alan 34 çocuğun 5'inde salisilat alımına bağlı hepatit geliştiğini bildirdiler. Sign ve Chugh (5) ise 50 ARA'lı hastanın 22'sinde serum alanin aminotransferaz değerinin arttığı, ancak 10 çocukta bizim hastamızda olduğu gibi bulantı, kusma, karın ağrısı ve hepatomegali bulunduğunu saptamışlardır. İlaça bağlı toksik hepatit tanısı konulmadan önce viral etkenler, alkol kullanımı, kardiyovasküler ve malign hastalıkların ayırt edilmesi gerektiği bildirilmektedir (12). Hastamızın bu yönden yapılan viral serolojik incelemeleri olumsuz gelmiştir. Salisilatın kesilmesi ile semptomların ve serum aminotransferaz düzeylerinin normale gelmesi salisilata bağlı hepatotoksikite tanısının düşünülmesine neden olmuştur. Salisilata bağlı gelişen hepatotoksikitenin kan salisilat düzeyi ile ilişkisi hakkında tam bir

mutabakat yoktur. Hamdan ve arkadaşları (11) hepatotoksisite gösteren olgulardaki ortalama serum salisilat düzeyini 30.9 mg/dl bulurken, hepatotoksisite bulunmayan vakalarda salisilat düzeyi ortalamasını 19.7 mg/dl olarak tespit etmişlerdir. Hepatotoksik etkinin yüksek kan salisilat düzeyi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmaların (11,13-16) yanında salisilat düzeyi ile hepatotoksisite arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar da vardır⁽⁵⁾. Bizim olgumuzda da (olgu 1) salisilatın hepatotoksik etkisi terapötik kan salisilat düzeylerinde ortaya çıkmıştır. Yüksek kan salisilat düzeylerinden başka, hipersensitivite, anormal salisilat metabolizması, genetik faktörler gibi diğer etkenlerin de hepatotoksisite gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir (5). Ayrıca A2BW40 haplotipe sahip olanların salisilatın hepatotoksik etkisine hassas oldukları gösterilmiştir (17). Hastamızın doku tiplmesi yapılmamıştır, ancak normal kan salisilat düzeylerinde hepatotoksik etkinin ortaya çıkmış olması salisilata bağlı toksik hepatit gelişiminde yüksek kan salisilat düzeyi dışındaki diğer etkenlerin de etkili olduğu şeklindeki düşünceleri desteklemektedir. Hamdan ve arkadaşları (11), salisilat alan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin kontrol edilmesi ve bir anormallik bulunduğunda 48-72 saat ilacın kesilmesini ve salisilata daha düşük dozda tekrar başlanmasını önermektedirler. Bu önerinin yüksek kan salisilat düzeylerine bağlı gelişen toksik hepatitlerde yararlı olabileceği, ancak olgumuzdaki gibi normal kan salisilat düzeylerinde hepatotoksisite gelişen hastalarda etkili olmayacağı kanısına varıldığından salisilat kesildikten sonra prednizolon başlanmıştır.

Salisilatların ototoksik etkileri ilk kez 1877 yılında gösterilmiştir(4). Salisilatların ototoksik etkisi muhtemelen multifaktorial olarak ortaya çıkmaktadır (4,18). Cohlea'ya ait minör anomaliler bulunsu bile (4,19) daha çok biyokimyasal bozukluklara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Cohlear kan akımının azaldığı ve bu azalmadan (3,4) prostaglandin düzeylerinin azalması ve lökotrien düzeylerinin artışının sorumlu olduğu bildirilmektedir (4,20).

Dokuz yaşında ARA'ya bağlı hafif kardit ve 13 yaşında artrit şikayetleri ile 100 mg/kg'dan salisilat başlanan 2 kız hastamızda tedavinin 5 ve 2. günlerinde işitme azlığı şikayetleri başlamıştır. Her iki hastamızın şikayetleri sırasında çekilen odyometrilere (Şekil 2 ve 4) özellikle yüksek frekanslı seslere karşı işitme kaybı tespit edilmiştir. Salisilata bağlı işitme kaybının alçak veya yüksek frekanslı seslere karşı olduğu konusunda farklı sonuçlar vardır. Ancak çalışmaların çoğunda bizim iki olgumuzda olduğu gibi bilateral olduğu konusunda mutabakat vardır. Salisilat vermeden önce işitme kaybı olan çocuklara salisilat verildiğinde işitme kaybının artıp artmadığı konusu da kesinlik kazanmamıştır (21). Bizim hastalarımızın birinde (olgu 2) geçirilmiş orta kulak enfeksiyonu nedeniyle salisilat tedavisinden 8 ay önce çekilen odyogramda (Şekil 1) daha çok yüksek frekanslı seslere ait olmak üzere hem alçak hem de yüksek frekanslı seslere karşı işitme kaybı olduğu tespit edilmiş ve salisilat tedavisinden sonra özellikle yüksek frekanslı seslere karşı olan işitme kaybının arttığı gösterilmiştir (Şekil 2).

İşitme kaybı gelişen hastalarda gelişmeyenlere oranla kan salisilat düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir(22). Bazı çalışmalarda serum salisilat düzeyi ile işitme kaybı arasında yüksek bir ilişki olduğu saptanmıştır (23,24-26). Day ve arkadaşları (27) ise yaptıkları bir çalışmada ototoksisitenin 5 mg/dl gibi düşük serum salisilat konsantrasyonlarında bile gelişebileceğini göstermişlerdir. Bizim her iki olgumuzdaki serum salisilat düzeyleri normal bulunmuştur. Son zamanlarda serum serbest salisilat düzeyinin ototoksisite ile daha yakın ilişkili olduğu bildirilmektedir (3).

Salisilat kesildikten sonra işitme kaybının devam ettiğini gösteren az sayıdaki çalışma^(28,29) dışında genel kanı ilaç kesildikten 24-72 saat sonra işitme kaybının düzeldiği şeklindedir (4,21). Bizim iki olgumuzda da salisilat kesildikten sonra çekilen odyogramlarda (Şekil 3 ve 5) işitme kaybında düzelme olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak ARA'lı hastaların salisilat tedavileri sırasında kan salisilat düzeyleri yüksek olmasa bile hepatotoksik ve ototoksik etkiler orta-

ya çıkabilmektedir. Salisilat tedavisinin kesilmesi bu yan etkilerin ortadan kalkmasında olgularımızda olduğu gibi yeterli olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Patrono C. Acetylsalicylic Acid. In: Messerli FH, ed. Cardiovascular drug therapy. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996 : 1443-50 .
2. Rainsford KD, Brune K, Graf P. A pharmacokinetic approach to the understanding of therapeutic effects and side effects of salicylates. Agents Actions Suppl 1977;(1):9-26.
3. Brien JA. Ototoxicity associated with salicylates . A brief review .Drug Saf 1993 ; 9 : 143-8.
4. Jung TTK, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC. Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and quinine. Otolaryngol Clin North Am 1993;26:791-810.
5. Singh H, Chugh JC. Hepatotoxicity of salicylate therapy in acute rheumatic fever. Indian Pediatr 1999 Jun 36(6): 611.
6. Prescott LF. Liver damage with non-narcotic analgesics. Med toxicol 1986 ; 1 Suppl 1: 44-56.
7. George C, Rodgers Jr, Nancy J. Poisonings: Drugs, chemicals, and plants. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, ed. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 2166-7.
8. Arslan E, Orzan E, Santarelli R. Global problem of drug-induced hearing loss. Ann NY Acad Sci 1999 Nov 28; 884: 1-14.
9. Boston Collaborative Drug Surveillance Program : Drug induced deafness . JAMA 1973; 224: 1158-62.
10. Miller RR. Deafness due to plain and long-acting aspirin tablets .J Clin Pharmacol 1978; 18: 468-71.
11. Hamdan JA, Manasra K, Ahmed M. Salicylate-induced hepatitis in rheumatic fever. AJDC 1985;139:453-455.
12. Waters B, Riely CA. Drug and chemical-induced liver disease. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. Gastroenterology Philadelphia: WB Saunders Company, 1995:2158-60.
13. Russel AS, Sturge RA, Smith MA. Serum transaminases during salicylate therapy. Br Med J 1971;2 : 428-9.
14. Rich RR, Johnson JS. Salicylate hepatotoxicity in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1973; 16: 1-9.
15. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Milan,1997:355-6.
16. Tolman KG. Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. Am J Med 1998 Jul 27: 105(1B): 13S-19S.
17. Bell CL, Schur PH. Juvenile rheumatoid arthritis and salicylate related liver chemistry abnormalities. Clinical and genetic considerations . Arthritis Rheum 1979;22 :592-4.
18. Palomar GV, Abdulghani MF, Bodet AE, Andreu ML, Palomar AV. Drug-induced ototoxicity: current status. Acta Otolaryngol 2001 Jul; 121(5): 569-572.
19. Stypulkowski PH. Mechanisms of salicylate ototoxicity. Hear Res 1990; 46: 113-45 .
20. Park YS, Jung TT, Choi DJ, Rhee CK. Effect of corticosteroid treatment on salicylate ototoxicity . Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:896-900.
21. Boettcher FA, Salvi RJ. Salicylate ototoxicity: review and synthesis. Am J Otolaryngol 1991;12:33-47.
22. Halla JT, Hardin JG. Salicylate ototoxicity in patients with rheumatoid arthritis: a controlled study. Ann Rheum Dis 1988;47:134-37 .
23. Myers EN, Bernstein JM. Salicylate ototoxicity. Arch Otolaryngol 1965;82:483-93
24. Bernstein JM, Weis AD. Further observations on salicylate ototoxicity. J Laryngol Otol 1967;89: 915-25.
25. Bonding P. Critical bandwidth in patients with a hearing loss induced by salicylates. Audiology 1979;18: 133-44.
26. McFadden D, Plattsmier HS, Pasanen EG. Aspirin-induced hearing loss as a model of sensorineural hearing loss. Hear Res 1984;16: 251-60.
27. Day RO, Graham GG, Bieri D. Concentration-response relationships for salicylate-induced ototoxicity in normal volunteers. Br J Clin Pharmacol 1989; 28:695-702.
28. Kapur YP. Ototoxicity of acetylsalicylic acid. Arch Otolaryngol 1965; 81:134-138.
29. Jarvis JF. A case of unilateral permanent deafness following acetylsalicylic acid. J Laryngol 1966; 80: 318-320.

Geliş Tarihi: 15.05.2001

Yazışma Adresi: Dr.Bülent ORAN

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KONYA