

## Bir Olgu Eşliğinde Asetilsalisilik Asite Bağlı Karaciğer Toksisitesi Gelişen Akut Romatizmal Ateş Hastasına Yaklaşım

### *Case Presentation: Approach To Acute Rheumatic Fever Patient With Hepatotoxicity Due To Acetylsalicylic Acid*

Osman Güvenç<sup>1</sup>, Derya Çimen<sup>1</sup>, Eyüp Aslan<sup>1</sup>, Haldun Emiroğlu<sup>2</sup>, Derya Arslan<sup>3</sup>, Bülent Oran<sup>1</sup>

1Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya

2Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Konya

3Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Konya

### ÖZ

Ülkemizde sık görülen akut romatizmal ateş hastalığının tedavisinde artrit veya hafif kardit tablosu olduğunda ilk tercih edilen ilaç asetilsalisilik asittir. Tedavi sırasında birçok yan etki ile karşılaşılabilir. Akut romatizmal ateş tanısı konulan 10 yaşındaki erkek hastada asetilsalisilik asit tedavisi sırasında karaciğer toksisitesi gelişti. Bu durumun çocuk kardiyoloji pratiğinde her zaman görülebilme ihtimalinden ve tedavi yaklaşımı ile ilgili literatür bilgilerinin kısıtlı olmasından dolayı hasta, olgu olarak sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** Akut romatizmal ateş, asetilsalisilik asit, hepatotoksisite.

### SUMMARY

Treatment with acetylsalicylic acid is the first choice for arthritis and mild carditis of acute rheumatic fever which is a common disease in our country. There may be many adverse reactions during treatment. 10 year-old male patient diagnosed as acute rheumatic fever had hepatotoxicity due to acetylsalicylic acid therapy. This clinic manifestation has the possibility that can be seen always in pediatric cardiology practice. This case is presented due to limited literature on the treatment of patients with hepatotoxicity.

**Key words:** Acute rheumatic fever, acetylsalicylic acid, hepatotoxicity.

## **Giriş:**

Akut romatizmal ateş (ARA), A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokoklara bağlı oluşan üst solunum yolu enfeksiyonundan 1-5 hafta sonra, immün mekanizmalar sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerdeki edinsel kalp hastalıklarının en sık nedeni geçirilen ARA ataklarıdır. Hastaya akut dönemde anti-enflamatuvar tedavi verilmesinin, kardit gelişmesini veya ileride romatizmal kapak hastalığına yol açmasını önlediğine dair kanıt bulunmamasına karşın tedavi ile enflamasyonun hızla gerilediği, klinik belirtilerin baskılandığı, morbidite ve mortalite oranları ile hastanede yatış süresinin azaldığı bilinmektedir (1-3). Artrit, anti-enflamatuvar tedavide en sık kullanılan asetilsalisilik asite (ASA) çok duyarlıdır. Siklooksijenaz 1 ve 2 enzimlerini geri dönüşümsüz olarak, güçlü ve selektif bir etki ile inhibe eden ASA tedavisi sırasında hepatotoksisite gibi birçok yan etki gelişebilir (4-5). Asetilsalisilik asite bağlı hepatotoksisite gelişme riski çocuklarda erişkinlere göre daha yüksektir (4-6). Artrit ile birlikte hafif kardit olan ve ASA kullanımına bağlı hepatotoksisite gelişen bir çocuk olgu, çocuk kardiyoji pratiğinde sık karşılaşılan bu komplikasyonun yönetiminin literatür bilgileri eşliğinde tartışılması için sunuldu.

## **Olgu:**

On yaşındaki erkek hasta, üç gün önce başlayan gezici artrit (önce sağ diz, sonra sağ el bileğinde şiddetli ağrı, şişlik ve eklem hareketlerinde azalma) yakınmaları ile genel pediatri polikliniğine başvurdu. Anamnezinde son bir ay içinde geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olmayan, kardeşinin geçirilmiş ARA artrit tanısı ile takip edildiği öğrenilen hastanın fizik muayenesinde yaşına göre vücut ağırlığı ve boyunun normal, vücut sıcaklığının  $36,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , nabzının 104 atım/dk, sistemik kan basıncının 105/60 mmHg olduğu görüldü. Sağ dizinde artrit bulguları olan hastanın patolojik vasıflı üfürümü saptanmadı, sistemik muayenesi normal idi. Elektrokardiyografik incelemede 100 atım/dk hızında normal sinüs ritmi izlendi, disritmi veya AV blok görülmedi. Ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal, kalp boşlukları dengeli olan hastanın renkli Doppler görüntüleme ile mitral ve aort kapaklarında hafif derecede yetersizlik izlendi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin: 12,4 gr/dl, beyaz küre:  $8500/\text{mm}^3$ , trombosit:  $361000/\text{mm}^3$ , eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 81 mm/saat, CRP: 32 mg/dl, ASO: 825 mg/L saptanan hastanın diğer hematolojik ve biyokimyasal değerleri normal sınırlarda idi. Aktif romatizmal kardit kabul edilerek hastaneye yatırılıp mutlak yatak istirahatine alınan hastaya benzatin penisilin-G ile sekonder profilaksi, oral yoldan 100 mgr/kg/gün dozunda ASA (6 saat ara ile, günde 4 kez) ile birlikte mideyi koruyucu etkisi nedeniyle sukralfat başlandı. Eklem yakınmaları 36 saat içinde tümüyle düzelen hastanın ASA tedavisinin üçüncü günündeki kontrol laboratuvar tetkiklerinde ESH'nin 37 mm/saate gerilediği, karaciğer enzimleri ve diğer biyokimyasal değerlerinin de normal sınırlarda olduğu görüldü. Tedavinin yedinci gününde ESH 21 mm/saat düzeyine kadar azalan hastanın karaciğer hücre hasarının bir göstergesi olarak serum transaminaz değerlerinin (Alanin aminotransferaz=ALT 1043 U/L, Aspartat

aminotransferaz= AST 984 U/L) belirgin artışı dikkati çekti. Karaciğer sentez fonksiyonları (PT, aPTT, INR ve albümin) normal bulunan hastanın karaciğer enzimlerindeki yüksekliğin öncelikle ASA'ya bağlı akut karaciğer toksisitesi olabileceği düşünüldü. Asetilsalisilik asit tedavisi kesilerek, oral yoldan naproksen sodyum (10 mg/kg/gün, 12 saat arayla, günde 2 kez) tedavisine geçildi. İlaça bağlı gelişen akut karaciğer toksisitesi sonucu ortaya çıkan karaciğer hasarını azaltmaya yönelik olarak N-asetilsistein infüzyon tedavisi (100 mg/kg/gün, % 5 Dekstroz içinde, IV) başlandı. Karaciğer enzimlerindeki yükselme ile ilgili olabilecek etyolojik nedenler açısından hepatotropik (Hepatit A-E) ve non-hepatotropik (Ebstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, herpes virüs, parvovirüs B19, HIV) viral hepatit etkenlerine yönelik serolojik incelemeler negatif sonuçlandı. Ayırıcı tanıda otoantikörlerin negatifliği, serum IgG düzeyinin normal olması ve otoimmün hepatit skorunun düşük bulunması ile olası otoimmün hepatit dışlanırken serum seruloplazmin ve 24 saatlik idrarda bakır düzeyinin normal sınırlarda bulunması ile Wilson hastalığı, serum lipit profilinin normal sınırlarda olması ve ultrasonografik incelemede karaciğerin normal olarak değerlendirilmesi ile non-alkolik steatohepatit ön tanılarından da uzaklaşıldı. Kontrol laboratuvar tetkiklerinde akut faz göstergeleri negatif seyreden ve ekokardiyografik incelemede hafif kapak yetmezlikleri devam eden hastada serum transaminaz değerlerindeki yükseklik, yaklaşık iki hafta içinde gerileyerek başlangıçtaki normal sınırlarına döndü (Tablo 1). Genel durumu iyi, fizik muayenesi normal olan hastanın anti-enflamatuvar tedavisi azaltılarak kesildi, hasta benzatin penisilin-G ve infektif endokardit profilaksisi ile taburcu edildi.

**Tablo 1:** Akut romatizmal kardit tedavisi sırasında hastanın AST, ALT ve GGT değerlerindeki değişim.

GÜNLER	3. gün	7. gün	8. gün	9. gün	10. gün	11. gün	14. gün	19.gün
<b>ALT</b> (u/L)	46	1043	1254	903	729	557	203	67
<b>AST</b> (u/L)	29	984	948	361	193	95	34	26
<b>GGT</b> (u/L)	42	64	78	78	80	76	56	50

ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz GGT: Gama glutamil transpeptidaz

### **Tartışma:**

Salisilatlar analjezik, antipiretik ve anti-enflamatuvar etkileri nedeniyle çok sık olarak kullanılan ilaçlardır. Akut romatizmal ateş tedavisinde, kardit olmaksızın tek başına artriti olan ve konjestif kalp yetmezliği kliniği veya kardiyomegali olmadan hafif karditi bulunan hastalarda tedavide ASA kullanılması yeterlidir. Asetilsalisilik asit, artriti olan hastalarda 75 mg/kg/gün dozunda, hafif karditi olan hastalarda ise 75-100 mg/kg/gün dozunda dört kısma bölünerek ve maksimum 4 gr/gün olacak şekilde kullanılır, serum düzeyinin 15-25 mg/dL arasında olması ve 30 mg/dL'yi aşmaması

gerekmektedir (2, 7). Asetilsalisilik asit alan hastalar ilaç yan etkileri açısından yakından takip edilmelidir. İlacın kullanımıyla birçok yan etki gelişebilir ve hastalığın seyrini değiştirebilir. Bunlar arasında en sık görüleni gastrik irritasyondur. Diğer yan etkiler arasında kulak çınlaması, terleme, kusma, letarji, trombosit fonksiyon bozukluğu, nefrotoksisite, idiyosenkrazik reaksiyon, hipo/hiperglisemi, hiperventilasyon, metabolik asidoz, akciğer ve beyin ödemi, nöbet, deliryum, stupor ve koma gibi nörolojik etkilerin yanında karaciğer toksisitesine bağlı serum transaminaz değerlerinin yüksekliği sayılabilir (4, 5). Asetilsalisilik asit intoksikasyonu erişkinlere göre çocuklarda daha sık görülür ve fatal olabilir. İşitmesi normal olan ve salisilat kullanan bir hastada tinnitusun ortaya çıkması ve takipne görülmesi, ilacın plazma konsantrasyonunun normal sınırı aştığının bir göstergesidir (4, 5, 8-10).

Anti-enflamatuvar dozda ASA kullanan hastalarda serum transaminaz değerlerinde yükselme sık görülür. Bu ilacın biyotransformasyonu ve atılımı büyük ölçüde hepatik endoplazmik retikulumda ve mitokondride gerçekleşir (5, 11). İlaça bağlı hepatotoksisite denilebilmesi için ALT düzeyinin normalin en az iki katı kadar yükselmiş olması ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir (5). Salisilata bağlı hepatotoksisite, genellikle hepatoselüler nekroz şeklinde ve doza bağımlı olarak meydana gelir, ilacın kesilmesiyle olguların büyük kısmında geriye dönüşümlüdür. Asetilsalisilik asite bağlı hepatotoksisite, asemptomatik hafif karaciğer enzim yüksekliğinden sarılığın eşlik ettiği ağır hepatite hatta karaciğer yetmezliğine kadar değişen şiddetteki klinik tablolarda görülebilir (5, 6, 9). Bizim olgumuzda da herhangi bir semptom olmadan karaciğer enzimlerinde 30 kata kadar varan bir artışın olduğu hepatotoksisite tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, ASA kullanan hastaların yaklaşık yarısında ALT'nin yükseldiği, ilacın kesilmesiyle hastaların hepsinde biyokimyasal düzelmenin olduğu, başka çalışmalarda ise ASA tedavisi alan hastaların % 14-17'sinde ilaca bağlı hepatotoksisite geliştiği bildirilmiştir (6, 9). Ülkemizden bildirilen bir çalışmada ise ASA verilen 201 romatizmal ateş hastasının % 24'ünde, ortalama 14. günde karaciğer enzimlerinde yükselme olduğu tespit edilmiştir (12).

Asetilsalisilik asit kullanımına bağlı hepatotoksisite gelişen hastaların çoğu, romatolojik bir hastalığı olan ve yüksek doz ilaç kullanan hastalardır. Genelde herhangi bir semptomu yol açmadan sadece karaciğer enzimlerinde yükselme ile seyreder. Bazı hastalarda karın ağrısı, bulantı kusma ve sarılık görülebilir (2, 5).

Akut romatizmal ateşli hastalarda ASA'ya bağlı karaciğer enzimlerinde normalin üç katından daha fazla bir yükselme olması durumunda önce doz azaltılmalı, periyodik olarak karaciğer enzimleri takip edilmeli ve gerekirse ilaç kesilmelidir. Asetilsalisilik asite bağlı olduğu düşünülen karaciğer toksisitesi durumunda viral ve otoimmün hepatitler, non-alkolik steatohepatit ile Wilson hastalığı olabileceği de akılda tutulmalıdır (5, 13). Bizim olgumuzda, ilaç kullanımından başka hepatotoksisite yapabilecek başka bir neden bulunamadı. Yapılan bir çalışmada ASA kullanan hastalarda, serum albümin değeri 3,5 gr/dl'den düşük ise serum serbest salisilat miktarının daha fazla olmasına bağlı olarak ilaca bağlı hepatotoksisite gelişme riskinin artmış olduğu vurgulanmakta, hipoalbüminemisi olan ve ASA tedavisi başlanan hastalarda hepatotoksisite açısından daha dikkatli olunması gerektiği

bildirilmektedir (14). Bizim olgumuzda serum albümin değeri 3,9 gr/dl olarak normal sınırlarda tespit edilmişti.

Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda, ASA dışındaki diğer nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçların ASA kadar etkili oldukları ve yan etkilerinin çok daha az görüldüğü bildirilmektedir. Asetilsalisilik asit toksisitesi gelişen veya alerjik reaksiyon olan hastalarda naproksen sodyum, iyi bir seçenek olabilir (5, 15). Yine tanıdan emin olunan ama ASA tedavisine 72-96 saat içinde yanıt alınamayan hastalarda da naproksen sodyum kullanılabilir. Günde 10-20 mg/kg dozunda, ikiye bölünerek verilir (5). Yapılan bir çalışmada, 19 ARA hastasında naproksen kullanılmış, hepsinde tedaviye yanıtın iyi olduğu görülmüş, hiçbirinde herhangi bir yan etki görülmemiştir (16). Başka bir çalışmada da tedavide naproksenin ASA kadar etkili ve ondan daha güvenli bir ilaç olduğu, ASA kullanan hastaların yarısında karaciğer enzimlerinin yükseldiği, naproksen kullanan hastalarda ise hepatotoksitenin görülmediği bildirilmiştir (15). Naproksenin ASA'ya göre yan etkilerinin daha az olması, etki süresinin uzun olmasından dolayı günde iki kere kullanımı ve serum düzeyinin monitörize edilmesine gerek duyulmaması gibi nedenlerle ASA'dan daha kolay olarak kullanılabilirdiği, hastaların uyumunun daha iyi olduğu bildirilmektedir. Naproksenin hepatotoksisite riski çok düşüktür ve ASA gibi Reye sendromu yapma riski yoktur (5, 10, 15, 16). Yine tolmetin de, ASA'nın iyi bir alternatifi olabilir. İlacın terapötik etkinliğinin ASA'dan aşağı olmadığı bilinmektedir (5). Yapılan bir çalışmada, artrit veya hafif karditi olan hastalardan ASA kullanılanların % 36'sında hepatotoksisite de olmak üzere çeşitli yan etkiler geliştiği, tolmetin kullananlarda ise herhangi bir yan etki görülmediği, tedavi etkinliği açısından iki grup arasında fark olmadığı ifade edilmiştir. Karademir ve ark'ın yaptıkları bu çalışmada tolmetin dozu 25 mg/kg/gün olarak belirtilmiştir (8).

Sonuç olarak ASA kullanılan hastalarda karaciğer toksisitesi açısından dikkatli olunmalı, karaciğer enzim düzeyleri yakından takip edilmelidir. İlaça bağlı karaciğer toksisitesi gelişen hastalarda antienflamatuvar tedavi için naproksen ve tolmetin gibi diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçların da verilebileceği hatırlanmalıdır.

## **Kaynakça**

1. Remenyi B, Carapetis J. Acute rheumatic fever and chronic rheumatic disease. In: Da Cruz EM, Ivy D, Jagers J (eds). Pediatric and congenital cardiology, cardiac surgery and intensive care. London: Springer-Verlag; 2014. p.2329-50.
2. Coelho Mota C, Aiello VD, Anderson RH. Rheumatic fever. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (eds). Pediatric Cardiology. 3rd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p.1091-1113.

3. Tani LY. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). Heart Disease in Infants, Children and Adolescent. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2013. p.1303-30.
4. Saxena A. Treatment of rheumatic carditis. Indian J Pediatr 2002;69(6):513-6.
5. Melli M, Kayaalp SO. Non-Steroidal antiinflamatuvar ilaçlar. Kayaalp SO (ed). Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2012. 869-902.
6. Singh H, Chugh JC, Shembesh AH, Ben-Musa AA, Mehta HC. Hepatotoxicity of high dose salicylate therapy in acute rheumatic fever. Ann Trop Paediatr 1992;12(1):37-40.
7. Park MK. Obstructive Lesions. In: Park MK (ed). Park's Pediatric Cardiology for Practitioners. 6th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 184-205.
8. Karademir S, Oğuz D, Senocak F, Ocal B, Karakurt C, Cabuk F. Tolmetin and salicylate therapy in acute rheumatic fever: Comparison of clinical efficacy and side-effects. Pediatr Int 2003;45(6):676-9.
9. Hamdan JA, Manasra K, Ahmed M. Salicylate-induced hepatitis in rheumatic fever. Am J Dis Child 1985;139(5):453-5.
10. Working Group on Pediatric Acute Rheumatic Fever and Cardiology Chapter of Indian Academy of Pediatrics, Saxena A, Kumar RK, Gera RP, Radhakrishnan S, Mishra S, et al. Consensus guidelines on pediatric acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Indian Pediatr 2008;45(7):565-73.
11. Burke A, Smyth EM, FitzGerald GA. Salisilatlar. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KP (eds). Tedavinin Farmakolojik Temeli. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. p. 687-92.
12. Güngör Ş, Doksöz Ö, Fettah A, Nacaroğlu HT, Örün UA, Karademir S. Akut romatizmal ateş tanısı ile izlenen hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi: Beş yıllık tek merkez deneyimi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2014; 4(2):87-96.
13. Eren M. İlaça bağlı hepatotoksisite. Özen H, Yüce A, Gürakan F, Saltık Temizel İN, Demir H. Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012. P. 339-50.
14. Gitlin N. Salicylate hepatotoxicity: the potential role of hypoalbuminemia. J Clin Gastroenterol 1980;2(3):281-5.
15. Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, Brik R, Barash J, Mukamel M, et al. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever: a randomized trial. J Pediatr 2003;143(3):399-401.
16. Uziel Y, Hashkes PJ, Kassem E, Padeh S, Goldman R, Wolach B. The use of naproxen in the treatment of children with rheumatic fever. J Pediatr 2000;137(2):269-71.