

## Akut romatizmal ateş tedavisinde aspirine bağlı hepatotoksitenin değerlendirilmesi

### *Evaluation of aspirin-induced hepatotoxicity in the treatment of acute rheumatic fever*

Münevver Yılmaz, Dolunay Gürses

Gönderilme tarihi:11.12.2019

Kabul tarihi:14.02.2020

#### Özet

**Amaç:** Akut romatizmal ateş (ARA) tedavisinde artrit veya hafif kardit tablosunda ilk tercih edilen ilaç aspirindir ve aspirine bağlı hepatotoksiste sık görülmesine karşın, bu konu ile ilgili az sayıda güncel çalışma vardır. Bu çalışmada, ARA tanısı ile aspirin tedavisi alan çocuklarda hepatotoksiste sıklığı, etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2008 ile Haziran 2019 arasında akut atak ARA tanısı ile aspirin tedavisi verilen toplam 133 çocuk retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar, hepatotoksiste gelişen ve hepatotoksiste gelişmeyen olmak üzere iki gruba ayrıldı. Aspirin ile ilişkili hepatotoksiste gelişimine etki edebilecek demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri analiz edildi.

**Bulgular:** Toplam 133 hastanın 50'sinde (%37,6) aspirine bağlı hepatotoksiste gelişmişti. Hepatotoksiste gelişen ve gelişmeyen grupların yaş ortalamaları, erkek/kız oranları ve aspirin dozları benzerdi ( $p>0,05$ ). Hepatotoksiste gelişen grupta yedinci, on beşinci ve yirmi sekizinci günlerde bakılan AST ve ALT düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ). On bir yaş altındaki çocuklarda hepatotoksiste gelişme oranı daha fazla bulundu ( $p<0,05$ ). Bu çocuklarda ortalama aspirin dozu daha yüksekti ( $p<0,05$ ). Hepatotoksiste gelişen 24 hastada aspirin kesilmek zorunda kalmıştı ve yedi hastaya N-asetilsistein tedavisi uygulanmıştı.

**Sonuç:** Yüksek doz ve uzun süreli aspirin kullanan hastalar herhangi bir bulgu olmasa da, karaciğer enzimleri açısından düzenli olarak izlenmelidir. Özellikle göreceli daha yüksek dozlar kullanan 11 yaşından küçük çocuklar daha yakından takip edilmelidir. Aspirin dışında diğer antienflamatuvar ilaçlar gibi yeni tedavi seçenekleri ile bu hastalarda gelişebilecek hepatotoksiste azaltılabilir.

**Anahtar sözcükler:** Aspirin, çocuk, hepatotoksiste.

Yılmaz M, Gürses D. Akut romatizmal ateş tedavisinde aspirine bağlı hepatotoksitenin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:268-274.

#### Abstract

**Purpose:** Aspirin is the first choice drug in the treatment of arthritis or mild carditis in the acute rheumatic fever (ARF). Although aspirin-induced hepatotoxicity is common, there are few studies on this issue. The aim of this study was to investigate the incidence of hepatotoxicity and the factors that affect hepatotoxicity in children who were diagnosed ARF and received aspirin treatment.

**Materials and methods:** Between January 2008 and June 2019, total 133 children with acute attack ARF who were treated with aspirin were retrospectively evaluated. Patients were divided into two groups as with hepatotoxicity and non-hepatotoxicity. Demographic, clinical and laboratory parameters that may affect the development of aspirin-induced hepatotoxicity were analyzed.

**Results:** Aspirin-induced hepatotoxicity developed in 50 (37.6%) patients. The mean age, male/female ratio and doses of aspirin used in the groups were similar ( $p>0.05$ ). Liver enzymes levels were significantly higher in the hepatotoxicity group at 7th, 15th and 28th days ( $p<0.05$ ). Hepatotoxicity rate was found to be higher in children aged under eleven years ( $p<0.05$ ). The mean dose of aspirin was also higher in these children ( $p<0.05$ ). Aspirin had to be discontinued in 24 of the patients who developed hepatotoxicity and N-acetylcysteine treatment was administered in seven patients.

**Conclusion:** Patients receiving high-dose and long-term aspirin should be monitored frequently for liver enzymes, although there are no symptoms. Special attention must be paid to children especially younger than 11 years who might use relatively higher doses. Hepatotoxicity could be reduced with new treatment options such as anti-inflammatory drugs other than aspirin.

**Key words:** Aspirin, children, hepatotoxicity.

Yılmaz M, Gürses D. Evaluation of aspirin-induced hepatotoxicity in the treatment of acute rheumatic fever. Pam Med J 2020;13:268-274.

Münevver Yılmaz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: munevveryl@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-5076-1479) (Sorumlu Yazar)

Dolunay Gürses, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dolunayk@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-7456-9791)

## Giriş

Akut romatizmal ateş (ARA) *A grubu beta hemolitik streptokoklara* bağlı üst solunum yolu enfeksiyonuna otoimmün cevap sonucu ortaya çıkan, sıklıkla eklem ve kalbi daha az sıklıkla beyni, deri ve deri altı dokusunu tutan multisistemik bir hastalıktır. ARA ülkemizde çocuklarda ve genç erişkinlerde edinsel kalp hastalıklarının en sık nedenidir. Akut dönemde kalp yetmezliği ve ölüme neden olabilmekte, sonraki yıllar içinde ise romatizmal kalp hastalığına ilerleyebilmektedir. Antienflamatuvar tedaviler ile klinik bulgularda iyileşme, akut faz reaktanlarında gerileme ve hastane yatış süresinde azalma sağlamakla birlikte; bu ilaçların romatizmal kalp hastalığına ilerleyişini azalttığı gösterilememiştir [1-5].

ARA tedavisinde artrit veya hafif kardit tablosunda ilk tercih edilen ilaç aspirindir. Aspirinin kulak çınlaması, bulantı, kusma, trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, metabolik asidoz, hiperventilasyon ve respiratuvar alkaloz gibi yan etkileri vardır [1, 6]. ARA hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ilk kez 1955 yılında gösterilmiş; daha sonraki yıllarda ise aspirin tedavisi ile ilişkili olduğu bulunmuş ve 1971 yılında aspirinin hepatotoksisiteye yol açtığı kabul edilmiştir [7-9]. ARA'lı çocuklarda %50'lerin üzerine çıkan oranlarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme bildirilmektedir [9].

Aspirine bağlı hepatotoksisitenin uzun yıllardır bilinmesine ve günlük pratiğimizde sık karşılaşılmamasına karşın, bu konu ile ilgili az sayıda güncel çalışma vardır [10]. Çalışmamızda, ARA tanısı ile aspirin tedavisi alan çocuklarda hepatotoksisite sıklığı ve etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Ocak 2008 ile Haziran 2019 tarihleri arasında ARA tanısı ile yatırılarak antienflamatuvar tedavi verilen 202 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İzlemede tanı değişikliği olanlar, sistemik hastalığı olanlar, aspirin dışında karaciğer enzimlerini yükseltebilecek ek ilaç kullananlar ve kayıtlarında eksiklik saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 133 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

ARA tanısı modifiye Jones kriterlerine göre koyuldu. Tanı kriterlerinin 2015 yılında güncellenmesi nedeni ile; 2015 yılı öncesi 1992 kriterleri [3], 2015 yılı sonrası ise son güncel kriterler kullanıldı [4].

İzole artrit ve/veya hafif karditli hastalara aspirin (80-100 mg/kg/gün, maksimum 3,5 g/gün) başlandı, 1-3 haftanın sonunda aspirin dozu azaltıldı ve tedavi 4-6 haftaya tamamlandı. Orta veya şiddetli karditli hastalara ise prednizolon tedavisi iki hafta boyunca verildi. İkinci haftanın sonunda, prednizolon dozu tedricen azaltılarak kesildi. Steroid tedavisi azaltılırken aspirin (60-80 mg/kg/gün, maksimum 3,5 g/gün) başlandı ve 6-8 hafta boyunca devam edildi [1, 2]. Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) düzeyleri tedavinin üçüncü, yedinci, on beşinci ve yirmi sekizinci günlerinde değerlendirildi. Tedavi ve ayaktan izlem sırasında görülen aspirin ile ilişkili yan etkiler kaydedildi.

Karaciğer enzimlerinde iki kat veya daha fazla artış olması hepatotoksisite olarak kabul edildi [11]. Hepatotoksisiteye eşlik edebilecek klinik bulguları olmadan sadece karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda öncelikli olarak aspirin dozları azaltıldı (60-65 mg/kg/gün). Karaciğer enzimleri normalleşme eğilimi olan hastalarda antienflamatuvar tedavi, aspirin ile tamamlandı. Karaciğer enzimlerinde yükselme ile birlikte hepatotoksisitenin klinik bulguları olan veya karaciğer enzimleri hızla yükselen hastalarda aspirin tedavisi kesildi [11, 12]. Tedavi değişikliği sonrası karaciğer testlerinde yükselişi devam hastalara N-asetilsistein tedavisi uygulandı [13, 14]. Yeterli süre aspirin tedavisi almayan hastaların klinik durumuna göre tedavileri diğer antienflamatuvar ilaçlarla tamamlandı.

Aspirin alan hastalar hepatotoksisite gelişenler ve gelişmeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hepatotoksisite sıklığı üzerinde yaşın etkisini araştırmak için, hastalar 11 yaş altı ve üzeri olarak gruplandırıldı. Total günlük aspirin dozları, kilogram başına aspirin dozları, kreatinin kinaz (CK) düzeyleri, hepatotoksisite ortaya çıkma ve karaciğer enzimlerinin normale dönme süreleri kaydedildi. Aspirin ile ilişkili hepatotoksisite gelişimine etki edebilecek demografik veriler (yaş, cinsiyet), klinik ve laboratuvar parametreleri analiz edildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde; "Statistical Package Social Sciences for Windows" (SPSS 18, Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Verilerin dağılımına uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren kategorik veriler için Ki-kare testi, parametrik veriler için Student's t testi ve Pearson korelasyon testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney-u testi ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Sonuçlar kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p<0,05$  değeri olarak kabul edildi.

### Bulgular

Hastaların yaş ortalaması  $10,5\pm 2,8$  yıl ve erkek/kız oranı 78/55 idi. En yaygın majör bulgular artrit (%72,2) ve kardit (%64,7) idi. Hastaların %3,8'inde eritema marginatum ve %2,3'ünde Sydenham koresi vardı. Subkutan nodül hiç bir hastada saptanmadı. Minör bulgulardan ateş %27,1, artralji %12,8 ve PR uzaması %9 hastada saptandı. Akut faz reaktanları tüm hastalarda yüksekti. Tedavi öncesi ortalama C-reaktif protein (CRP) düzeyi  $7,7\pm 6,2$  mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)  $79,9\pm 26,6$  mm/sa ve beyaz küre sayısı  $10495,5\pm 2899,5/\mu\text{L}$  olarak saptandı. Anti streptolizin O (ASO) hastaların %87,7'sinde yüksekti, ortalama ASO düzeyi  $757,98\pm 540$  IU/mL idi. Hastaların %9'unda boğaz kültüründe *A grubu beta hemolitik streptokok* üremesi vardı.

Tedavide tüm hastalara aspirin verilmişti. Aspirin; hastaların 77'sinde (%58) hafif kardit ve/veya artrit bulguları nedeni ile başlangıç tedavisi olarak verilirken, 56 (%42) hastada ise steroid tedavisi azaltılırken tedaviye eklenmişti. Ortalama aspirin dozu  $73,6\pm 15,8$  mg/kg/gün ve günlük toplam aspirin dozu  $2,8\pm 0,7$  g/gün idi. Başlangıç tedavisi olarak aspirin alan hastalarda hastalığa ait semptomların ortalama  $2,9\pm 1,6$  günde düzeldiği; CRP'nin ortalama  $10,7\pm 8,5$  gün ve ESH'nin ise ortalama  $16\pm 11,5$  günde normale döndüğü görüldü. Aspirin kullanım süresi ortalama  $35\pm 19,9$  gün ve hastanede yatış süresi ortalama  $24,5\pm 12,7$  gün idi.

Toplam 133 hastanın 50'sinde (%37,6) aspirine bağlı hepatotoksisite gelişmişti. Hepatotoksisitenin aspirin tedavisinin başlangıcından ortalama  $11,4\pm 6,1$  (3-40)

gün sonra geliştiği görüldü. Hepatotoksisite geliştiği sıradaki ortalama ALT düzeyi  $299\pm 418,8$  IU/mL idi. Yedi (%14) hastada ALT değerleri 500 IU/mL'nin üzerine çıkmıştı. Bu hastalara tedavi değişikliği sonrası karaciğer testlerinde yükselişin devam etmesi nedeniyle N-asetilsistein tedavisi uygulandı. Kaydedilen en yüksek ALT değeri 2785 IU/mL idi. ALT yüksekliği olan hastalarda kas hasarını dışlamak için bakılan CK normal sınırlarda saptandı. Hastaların tümünde karaciğer fonksiyon testleri normale döndü. Ölüm ve kalıcı organ hasarı gözlenmedi. Hepatotoksisite gelişen toplam 50 hastada 7. gün, 15. gün ve 28. gün bakılan AST ve ALT düzeyleri hepatotoksisite gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 1). Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen grup arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, klinik bulgular, tedavi öncesi bakılan akut faz reaktanları, albümin, karaciğer enzimleri ve verilen aspirin dozları açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

On bir yaş altında olan çocuklarda hepatotoksisite sıklığı %47,3 saptanırken; 11 yaş ve üzerinde olanlarda ise %25,4 saptandı ( $p<0,05$ ). On bir yaşa kadar olan çocuklarda ortalama aspirin dozu  $82,9\pm 8,7$  mg/kg/gün bulunurken; 11 yaş üstünde olanlarda ortalama aspirin dozu  $71,3\pm 16,3$  mg/kg/gün bulundu ( $p<0,05$ ). On bir yaş altındaki çocuklarda hepatotoksisite sıklığı ve kullanılan ortalama aspirin dozu daha fazlaydı ( $p<0,05$ ).

Toplam 133 hastanın 17 (%12,8)'sinde aspirin tedavisi sırasında hepatotoksisite dışında aspirin ile ilişkili diğer yan etkiler de olduğu görüldü. Burun kanaması, uzamış adet kanaması gibi kanama bozuklukları 11 (%8,3) hastada; karın ağrısı, kusma ve bulantı gibi gastrointestinal sistem bulguları ise 8 (%6) hastada izlendi. Hastaların hiç birinde tinnitus gelişmemişti. Hepatotoksisite gelişen grupta 9 (%18) hastada, hepatotoksisite gelişmeyen grupta ise 8 (%9,6) hastada aspirin ile ilişkili diğer yan etkiler olduğu görüldü. Kanama bozuklukları hepatotoksisite gelişen grupta 6 (%12) hastada ve gastrointestinal yan etkiler 3 (%6) hastada saptandı. Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yan etkilerin sıklığı açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 1.** Hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruplarda izlemde AST ve ALT düzeyleri.

|         | Hepatotoksisite var (n:50) | Hepatotoksisite yok (n:83) | p     | Hepatotoksisite var (n:50) | Hepatotoksisite yok (n:83) | p     |
|---------|----------------------------|----------------------------|-------|----------------------------|----------------------------|-------|
|         | AST (IU/ml)                |                            |       | ALT (IU/ml)                |                            |       |
| 3. gün  | 23,1±10,4                  | 20,7±8,2                   | 0,197 | 21,7±16,6                  | 23,1±14,7                  | 0,623 |
| 7. gün  | 96±210                     | 24,6±10,9                  | 0,000 | 102,7±190,7                | 28,5±15,6                  | 0,000 |
| 15. gün | 156,2±242,7                | 25,3±8,9                   | 0,000 | 229,3±384,5                | 31,3±14,5                  | 0,000 |
| 28.gün  | 33,2±17,7                  | 26,5±8,2                   | 0,028 | 52,6±47,9                  | 28,9±13,9                  | 0,000 |

ALT:Alanin aminotransferaz AST:Aspartat aminotransferaz

**Tablo 2.** Hepatotoksisiteye etki edebilecek demografik verilerin, klinik ve laboratuvar parametrelerinin analizi.

|                                      |       | Hepatotoksisite var (n:50) | Hepatotoksisite yok (n:83) | p     |
|--------------------------------------|-------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Cinsiyet                             | Erkek | 30 (%60)                   | 48 (%57,8)                 | 0,806 |
|                                      | Kız   | 20 (%40)                   | 35 (%42,2)                 |       |
| Yaş (yıl)                            |       | 10,1±2,5                   | 10,6±3                     | 0,277 |
| Vücut ağırlığı (kg)                  |       | 38,8±10,2                  | 42,1±18                    | 0,271 |
| Artrit                               |       | 37 (%74)                   | 59 (%71,1)                 | 0,716 |
| Kardit                               |       | 29 (%58)                   | 57 (%68,7)                 | 0,212 |
| Aspirin dozu (mg/kg)                 |       | 76,7±13                    | 71,8±17                    | 0,095 |
| Toplam günlük aspirin dozu (g)       |       | 2,86±0,7                   | 2,8±0,7                    | 0,476 |
| Albümin (mg/dl)                      |       | 4,1±0,4                    | 3,95±0,4                   | 0,065 |
| Alanin aminotransferaz (IU/ml)       |       | 16,3±12,9                  | 22,2±16,8                  | 0,068 |
| Aspartat aminotransferaz (IU/ml)     |       | 19,2±6,2                   | 20,2±9,6                   | 0,555 |
| Gama glutamil transpeptidaz (IU/ml)  |       | 17,5±7,4                   | 22±14                      | 0,256 |
| Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/sa) |       | 76±31                      | 82,3±24                    | 0,470 |
| C-Reaktif protein (mg/dl)            |       | 6,7±5                      | 8,4±6,8                    | 0,306 |

Hepatotoksisite gelişen hastaların 26'sinde (%52) aspirin dozu azaltılırken; 24 hastada (%48) ise aspirin kesilmek zorunda kalınmıştı. Akut faz reaktanları normale yakın değerlere inen 13 hastaya yeni tedavi başlanmazken, akut faz reaktanlarında yükseklik devam eden 11 hastaya diğer antienflamatuvar ilaçlar başlanmıştır.

Karaciğer enzimlerinin ortalama 17,7±6,7 (6-35) günde normal değerlere döndüğü görüldü. Hepatotoksisitenin ortalama gelişme ve karaciğer enzimleri normal değerlere

dönme sürelerinde cinsiyet açısından farklılık saptanmadı (Tablo 3). Hepatotoksisite gelişme ve karaciğer enzimlerinin normal değerlere dönme sürelerine demografik verilerin ve laboratuvar parametrelerinin etkisi değerlendirildiğinde; yaş, vücut ağırlığı, toplam aspirin dozu, kilogram başına aspirin dozu, tedavi öncesi CRP, ESH, albumin, ALT, GGT ve AST seviyeleri ile hepatotoksisitenin gelişme ve karaciğer enzimlerinin normale dönme sürelerinde arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.** Hepatotoksisite gelişme ve karaciğer testlerinin normale dönme süresine cinsiyetin etkisi.

|  | Kız (n: 20) | Erkek (n:30) | p     |
|--|-------------|--------------|-------|
| Hepatotoksisite gelişme süresi (gün)             | 11,6±7,5    | 11,2±5,2     | 0,824 |
| Karaciğer testlerinin normale dönme süresi (gün) | 18±7,4      | 17,6±6,3     | 0,858 |

## Tartışma

ARA tedavisinde artriti ve hafif karditi olan hastalarda aspirin antienflamatuvar olarak kullanılmaktadır. Aspirin kullanımına bağlı hepatotoksiste gelişen hastaların çoğunluğunu, yüksek dozda ve uzun süreli tedavi alan kişiler oluşturmaktadır [7-9]. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar uzun süre önce yapılan çalışmalardır ve tarihsel değer taşımaktadır [15-17]. Günümüzde ARA dışındaki romatizmal ve romatizmal olmayan hastalıklarda yüksek dozda ve uzun süreli aspirin tedavisi kullanımı çok azalmıştır. Bu nedenle aspirin hepatotoksitesine ilişkin ARA dışında güncel çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamızda ARA hastalarında aspirin ile ilişkili hepatotoksiste gelişimine etki eden demografik, klinik veya laboratuvar parametrelerini değerlendirdik.

Antienflamatuvar dozda uzun süreli aspirin kullanımında hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülmektedir. İlaça bağlı hepatotoksiste tanısı için ALT düzeyinin normalin en az iki katı kadar yükselmiş olması ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekir [11]. Akut romatizmal ateşli hastalarda aspirine bağlı hepatotoksiste sıklığı değişik çalışmalarda %17 ile %50 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [7, 18, 19]. Ülkemizden yapılan çalışmalarda da %24-%42,6 gibi yüksek oranlar bildirilmektedir [11, 20-22]. Biz de çalışmamızda aspirine bağlı hepatotoksiste sıklığını %37,6 gibi yüksek oranda bulduk.

Aspirine bağlı hepatotoksiste, asemptomatik hafif karaciğer enzim yüksekliğinden sarılığın eşlik ettiği ağır hepatite hatta karaciğer yetmezliğine kadar değişen şiddetteki klinik tablolara neden olabilir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın şişkinliği ve ağrı sıklıkla görülebilen klinik bulgulardır ancak hastaların yaklaşık %3-4'ünde hepatomegali, sarılık, ensefalopati ya da koagülopati gibi daha şiddetli bulgular da görülebilmektedir [8, 10]. Çalışmamızda hepatotoksiste gelişen hastalarımızda karın ağrısı, kusma, bulantı gibi hafif gastrointestinal sistem bulgularını %6 oranında tespit ettik. Ayrıca yan etkilerin sıklığı açısından hepatotoksiste gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında farklılık saptamadık. Bu nedenle herhangi bir klinik bulgu olmasa da, aspirin alan hastaların karaciğer enzimleri açısından düzenli aralıklarla takip edilmesinin oldukça önemli olduğunu düşünüyoruz.

Aspirine bağlı hepatotoksistede karaciğer fonksiyon testlerindeki artışlar genellikle hafiftir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 100 IU/ml'nin altında ve %45'inde 300-500 IU/ml arasında ve %10'unda da 1000 IU/ml'yi aşan düzeylerde artışlar bildirilmiştir [12, 23]. Bizim de hastalarımızın %14'ünde AST ve ALT değerleri 500 IU/ml'nin üzerindedir.

Aspirin dozunun ve kullanılma süresinin karaciğer hasarı oluşumunda önemli bir rolü vardır. Aspirine bağlı hepatotoksiste aspirinin yüksek dozlarda günlerce kullanılması ile gelişen kümülatif bir olaydır [6, 11, 23]. Biz de çalışmamızda hepatotoksistenin tedavinin ortalama 11,4. gününde geliştiğini ve hastalarımızın ortalama 76,7 mg/kg/gün gibi yüksek dozda aspirin kullandığını tespit ettik. Literatürde ortalama 14,8. ve 14,7. gününde hepatotoksistenin ortaya çıktığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır [10, 20]. Karademir ve arkadaşları [21] ise birinci haftada geliştiğini tespit etmişlerdir. Literatürle uyumlu olarak hastalarımız yüksek doz aspirin kullanıyordu ancak hepatotoksiste gelişen ve gelişmeyen gruplarda kilogram başına aspirin dozları (mg/kg/gün) ve toplam günlük aspirin dozları (gram/gün) arasında anlamlı fark bulunmadı.

Yapılan çalışmalar yaşın aspirine bağlı hepatotoksiste duyarlılığı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir, on bir yaşından küçük çocuklarda hepatotoksiste sıklığının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır [15, 16, 24]. Çalışmamızda da 11 yaş altındaki çocuklarda hepatotoksiste oranı daha fazla bulundu. Bunun nedeni kilogram başına aspirin dozunun daha fazla olması olabilir.

Athreya ve arkadaşları [17] aspirine bağlı karaciğer hasarında kadınların erkeklere oranla daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu belirtmişlerdir. Ancak diğer çalışmalar bu bulguyu desteklememiştir [23, 24]. Biz de çalışmamızda cinsiyetin hepatotoksiste sıklığına, ortaya çıkış ve karaciğer testlerinin normal değerlere dönme süresine etkisini gösteremedik.

Aspirine bağlı hepatotoksisteyi etkileyen faktörlerden birisi de hipoalbuminemidir. Yapılan çalışmalarda aspirin kullanan hastalarda, serum albümin değeri 3,5 gr/dl'den düşük ise serum serbest salisilat miktarının daha fazla olmasına bağlı olarak ilaca bağlı hepatotoksiste gelişme riskinin artmış olduğu bildirilmiştir [24,

25]. Çalışmamızda serum albümin düzeylerini hepatotoksisite gelişen ve gelişmeyen gruplarda benzer bulduk. Bunun çalışmamızdaki serum albümin düzeyi 3,5 gr/dl'nin altında olan hasta sayısının azlığına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Karaciğer fonksiyon testlerindeki artış birçok hastada aspirin dozunun azaltılması veya kesilmesi ile normale dönmekte ise de, kaybedilen hastalar bildirilmiştir [6, 23]. Parasetamol dışındaki akut karaciğer hasarında N-asetilsistein kullanımı konusunda tartışmalar devam etmekle birlikte, faydalı etkileri gösterilmiştir [13, 14]. Bu nedenle biz de tedavi değişikliği sonrası karaciğer testlerinde artışın devam ettiği yedi hastamıza N-asetilsistein tedavisi uyguladık. Hastalarımızın tümünde karaciğer fonksiyon testlerinin normale döndüğü görüldü.

Çalışmamızın temel kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak, aspirin ARA tedavisinde artrit ve hafif karditte ilk tedavi rejimi olarak yaygın kullanılan bir ilaçtır. ARA hastalarında aspirin hepatotoksisitesini araştırdığımız bu çalışmamızda 11 yaş altındaki çocuklarda hepatotoksisite gelişim oranı daha fazla bulundu. Bu çocuklarda kilogram başına kullanılan aspirin dozu daha yüksekti. Aspirin hepatotoksisitesini ön gören kesin bir belirteç bulunmamakla birlikte özellikle göreceli daha yüksek dozlar kullanan küçük çocuklar daha yakından takip edilmelidir. Yüksek doz ve uzun süreli aspirin kullanan hastalar herhangi bir bulgu olmasa da, karaciğer enzimleri açısından düzenli olarak izlenmelidir. Aspirin dışında diğer antienflamatuvar ilaçlar gibi yeni tedavi seçenekleri ile bu hastalarda gelişebilecek hepatotoksisite azaltılabilir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2018;392:161-174. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30999-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30999-1)
2. Zühlke LJ, Beaton A, Engel ME, et al. Group A Streptococcus, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: epidemiology and clinical considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:1-23 <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0513-y>

3. Dajani AS, Ayooub E, Bierman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones criteria, 1992 update. Special writing group of the committee on rheumatic fever, endocarditis and kawasaki disease of the council on cardiovascular disease in the young the American Heart Association. *JAMA* 1992;268:2069-2073.
4. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of the rheumatic fever in the era of doppler echocardiography: a-scientific statement of the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:1806-1818. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000205>
5. Demirbağ R, Sade LE, Aydın M, Bozkurt A, Acartürk E. The Turkish registry of heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:1-10. <https://doi.org/10.5543/tkda.2013.71430>
6. Turgut NH, Söylemezoğlu T. Aspirinin hepatotoksik etkisi ve Reye sendromu. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2011;33:125-132.
7. Nydick I, Tang J, Stollerman GH, Wroblewski F, Ladue JS. The influence of rheumatic fever on serum concentrations of the enzyme glutamic oxaloacetic transaminase. *Circulation* 1955;12:795-806. <https://doi.org/10.1161/01.cir.12.5.795>
8. Prescott LF. Hepatotoxicity of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:373-379.
9. Manso C, Taranta A, Nydick I. Effect of aspirin administration on serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvictransaminases in children. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956;93:84-88. <https://doi.org/10.3181/00379727-93-22671>
10. Olgun H, Bulgan M, Ceviz N, Yolcu C, Sahin IO, Laloglu F. Incidence of aspirin-related hepatotoxicity in pediatric cases with acute rheumatic fever. 51st annual meeting of the association for European paediatric and congenital cardiology (AEPC). *Cardiology in the Young* 2017;27:73-74. <https://doi.org/10.1017/S1047951117000373>
11. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32:72-78. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80417-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80417-1)
12. Benson GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use of antipyretic analgesics. *Am J Med* 1983;14:85-93. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)90237-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)90237-1)
13. Kortsalioudaki C, Taylor RM, Cheeseman P, Bansal S, Mieli-Vergani G, Dhawan A. Safety and efficacy of N-acetylcysteine in children with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:25-30. <https://doi.org/10.1002/lt.21246>
14. Singh S, Hynan LS, Lee WM. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2013;58:1397-1402. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2512-x>

15. Bernstein BH, Singsen BH, Kinng KK, Hanson V. Aspirin induced hepatotoxicity and its effect on juvenile romatoid arthritis. *Am J Dis Child* 1977;131:659-663. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1977.02120190053012>
16. Miller JJ, Weissman DB. Correlations between transaminase concentrations and serum salicylate concentrations in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976;19:115-118. <https://doi.org/10.1002/art.1780190121>
17. Athreya BH, Moser G, Cecil HS, Myers AR. Aspirin induced hepatotoxicity in juvenile rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Rheum* 1975;18:347-352. <https://doi.org/10.1002/art.1780180409>
18. 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;12:37-40. <https://doi.org/10.1080/02724936.1992.11747544>
19. Hamdan JA, Manasra K, Ahmed M. Salicylate-induced hepatitis in rheumatic fever. *Am J Dis Child* 1985;139:453-455. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140070027021>
20. Güngör Ő, Doksz , Fettah A, Nacaroęlu HT, rn UA, Karademir S. Akut romatizmal ateş tanısı ile izlenen hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi: beŐ yıllık tek merkez deneyimi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi* 2014;4:87-96. <https://doi.org/10.5222/buchd.2014.087>
21. Karademir S, Oęuz 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;45:676-679. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2003.01801.x>
22. Ekici F, Kale Y, KocabaŐ A. Akut romatizmal ateŐin değişen yz; klinik gzlemlerimiz. *Anadolu Kardiol Derg* 2013;13:502-508. <https://doi.org/10.5152/akd.2013.157>
23. Zimmerman HJ. Effect of aspirin and acetaminophen on the liver. *Arch Intern Med* 1981;141:333-342. <https://doi.org/10.1001/archinte.1981.00340030065013>
24. Fry SW, Seef LB. Hepatotoxicity of analgesics and anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:875-905.
25. Gitlin N. Salicylate hepatotoxicity: the potential role of hypoalbuminemia. *J Clin Gastroenterol* 1980;2:281-285.

**Etik onayı:** Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.10.2019 tarih ve 18 sayısı ile onay alındı.