

Derleme-Review

Aspirinin hepatotoksik etkisi ve Reye sendromu

Hepatotoxic effect of aspirin and Reye's syndrome

Nergiz Hacer Turgut, Tülin Söylemezoğlu

Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. N. H. Turgut) Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, TR-58140 Sivas, Adli Toksikoloji Anabilim Dalı (Prof. Dr. T. Söylemezoğlu), Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü, TR-06100 Ankara

Özet

Analjeziklerin riskleri ve yararları hakkındaki tartışmalar, analjezikler ilk çıktıklarından beri devam etmektedir. Araştırmacılar hem yeni hem de eskiden denenmiş ve kontrol edilmiş ilaçların, kontrendikasyonlar ve yan tesirler açısından yeniden düzenlemelere maruz kalmaları ile ilgilenmektedir. Bu derlemede, piyasaya giren birçok ilaca karşın halen yaygın olarak kullanılan ve bu gruptaki diğer ilaçlarla değerlendirmek ve karşılaştırmak açısından standart olarak kullanılan aspirinin, hepatotoksik etkisi sunulmaktadır. Ayrıca viral enfeksiyonlar sırasında aspirin kullanılması ile ilişkili olabileceği ileri sürülen, yağlı karaciğer dejenerasyonunun eşlik ettiği bir akut ensefalit olan Reye sendromu sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Aspirin, salisilat, hepatotoksik etki, Reye sendromu

Abstract

Discussions about the risks and benefits of analgesics have been continuing since the first come out of analgesics. Investigators are interested in new arrangements for contraindications and side effects of both new and previously checked and controlled drugs. In this review, the hepatotoxic effect of aspirin which is currently used widespread besides availability of many drugs in market and also which is used as a standard to evaluate and to compare to other drugs is presented. In addition, Reye's syndrome; an acute encephalopathy accompanied with fatty liver degeneration which suggested to be associated with aspirin usage during viral infections is presented.

Keywords: Aspirin, salicylate, hepatotoxic effect, Reye's syndrome

Geliş tarihi/Received: 21 Ağustos 2010; **Kabul tarihi/Accepted:** 21 Ocak 2011

İletişim adresi:

Dr. Nergiz Hacer, Turgut, Farmakoloji ve Toksikoloji, Anabilim Dalı Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, TR-58140 Sivas. E-posta: nergizht@yahoo.com

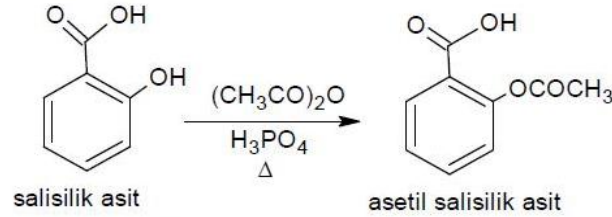
Giriş

Kına kına kabuğundan elde edilen kinin, ağrı ve ateş giderici olarak kullanılan en eski ilaçlardan biridir. Söğüt kabuğu da senelerdir aynı amaçlarla halk ilacı olarak kullanılmıştır. Aspirinin ana maddesi olan salisilik asit, söğüt kabuğunun yapısında bulunan salisin hidrolizi ile elde edilmiştir. Salisilik asit, daha sonra başka doğal kaynaklardan da elde edilmiştir [1]. Aspirin (Asetil salisilik asit), kimyasal olarak saf ve stabil bir formda ilk olarak 1897'de Bayer Laboratuvarları'nda Felix Hoffman tarafından elde edildi ve 1899'da bu yeni ilaç Berlin'deki patent ofisine "Aspirin" ismi ile kayıt ettirildi. Preparatın belirgin analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özellikleri, aspirinin tüm dünyada hızla yayılmasına yol açtı [2]. Devam eden araştırmaların sayesinde aspirin, hala farmakolojik olarak ilginç ilaçlardan biri olarak kalmıştır. Diğer ilaçlarla değerlendirmek ve karşılaştırmak açısından standart olarak kullanılmaktadır. Farmakoloji uzmanları ve klinisyenler aspirinin bir analjezik ve antiromatizmal ajan olarak yararlarını

ve güvenilirliğini övmektedirler. Ancak ilaç yanlış kullanıldığında küçük çocuklarda letal ilaç zehirlenmesine neden olabilir. Ayrıca ciddi toksik bir potansiyelinin olması nedeniyle sürekli olarak kişileri uyarmanın gerekliliğini de vurgulamaktadırlar [3].

A. Aspirinin kimyasal yapısı

Salisilik asit (orto-hidroksi benzoik asit) çok iritan olması nedeniyle sadece topikal kullanılır. Bununla beraber sistemik kullanım için bu asidin çeşitli türevleri sentezlenmiştir. Bu türevler iki büyük gruba ayrılır. Karboksil grubunun sübstitüsü ile elde edilen salisilik asit esterleri ve hidroksil grubunun sübstitüsü ile elde edilen organik asitlerin salisilat esterleri. Örneğin: aspirin, asetik asidin bir esteridir [1-6][Şekil 1].



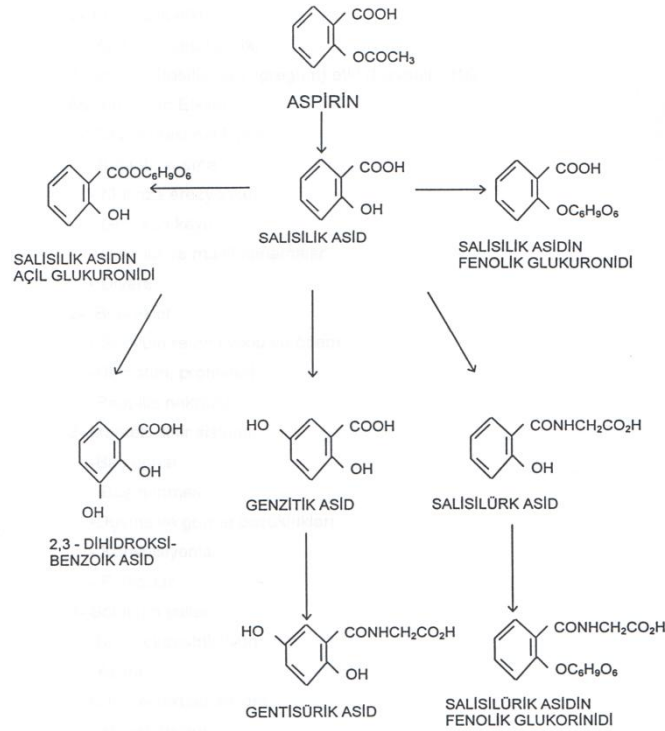
Şekil 1: Salisilik asit ve asetil salisilik asidin (aspirin) formülü [6].

Yapı-aktivite ilişkisi

Salisilatlar etkilerini genellikle yapılarındaki salisilik asitle gösterirler. Karboksil ve hidroksil grupları üzerindeki sübstitüsyonlar birleşğin farmakolojik etkisini ve toksisitesini değiştirebilir. Benzoik asit, salisilik asidin birçok etkisini taşımaktadır; ancak bu etki daha zayıftır. Benzen halkası üzerindeki basit sübstitüsyonların etkisi yaygın olarak çalışılmıştır ve halen yeni salisilat türevleri sentezlenmektedir [2]. Aspirin, salisilik asidin hidroksil grubunun sübstitüsü ile elde edilen türevlere bir örnektir. Salisilik asit ve asetik asit anhidritinden elde edilir. Salisilik asidin hidroksil grubu asetillenir ve böylece asetik asidin bir esteri olan aspirin elde edilir [1].

Farmakokinetik ve metabolizma

Aspirinin farmakokinetiği geniş bir şekilde incelenmiştir. Mide suyunda asit ortamda aspirin non-iyonize durumda olduğundan kolaylıkla absorbe olabilir. Bu nedenle ilaç alındıktan 20 dakika gibi kısa bir süre sonra kandaki düzeyi, minimum etkin düzeyin üzerine çıkar ve analjezik etki başlar. Absorbsiyon ince bağırsakta devam eder [4]. Absorbsiyondan sonra salisilatlar vücut dokularının ve ekstrasellüler sıvıların çoğunda dağılır. İlacın büyük bir kısmının iyonize formda olmasından dolayı, ilaç kan-beyin bariyerini yavaşça geçer, plasentayı ise kolayca geçer [1]. Aspirin ve sodyum salisilatın sağlıklı kişilerde dağılıma hacmi ortalama olarak 160 mL/kg'dir. Alınan aspirinin büyük bir kısmı gastrointestinal mukoza ve karaciğerdeki esterazlar tarafından hidroliz edildiği için çoğunluğu sistemik dolaşıma salisilik asit olarak girer. Örneğin; 0,65 g'lık bir doz alındıktan otuz dakika sonra total plazma salisatinin sadece %27'si asetillenmiş şekilde bulunur. Böylece hızlı hidroliz sonunda aspirinin plazma konsantrasyonları her zaman düşüktür [3]. Terapötik dozlarda alınan aspirinin %80-90'ı plazma proteinlerine, özellikle albumine bağlanır. Oral olarak 600 mg dozda alınan aspirinin kanda maksimum 4 mg/dL'lik bir konsantrasyon sağlayabildiği saptanmıştır. Letal doz olan 20 gr aspirin ise, peroral bir defa alındığında plazma düzeyi 75 mg/dL'ye yükselir. [5]. Salisilatların biyotransformasyonu birçok dokuda gerçekleşir, ama çoğunlukla hepatik endoplazmik retikulum ve mitokondride meydana gelir. Salisilurik asit (glisin konjugatı), eter ya da fenolik glukuronid ve ester ya da açıl glukuronid oluşan üç major metabolittir. Buna ek olarak az bir fraksiyon; gentizik asit (2,5-dihidroksi benzoik asit), 2,3- dihidroksi benzoik asit ve 2, 3, 5- trihidroksi benzoik aside okside olur. Salisilik asidin bir başka metaboliti olan gentizik asidin glisin konjugatı olan gentisurik asit 1978 yılında bulunmuştur [1] [Şekil 2].



Şekil 2. Aspirinin metabolik yolları [5].

Salisilatlar başlıca böbrek yolu ile atılmaktadırlar. Salisilatın eliminasyonu doza bağlı kinetik gösterir. Düşük dozda verildiğinde karaciğerde %75 oranında glisin ile birleşmek suretiyle salisilurik aside dönüşür ve böbreklerden bu şekilde itrah edilir. %10'u serbest salisilik asit, %5'i salisilik asidin açıl glukuronidi ve %10'u salisilik asidin fenol glukuronidi ve %1'inden azı gentizik asit şeklinde atılmaktadır [4]. Bununla beraber serbest salisilik asit atılımı hem doza, hem de idrar pH'sına bağlı olarak değişmektedir. Alkali idrarda alınan ilacın %30'undan fazlası serbest salisilik asit şeklinde atılırken, asit idrarda %2'sinden azı bu şekilde atılmaktadır [6]. Oral olarak uygulamadan sonra asetil salisilik asidin yarı ömrü 15-20 dakikadır. Kandaki salisilik asit düzeyleri daha uzun süre korunur. Üç gram'a kadar olan aspirin dozlarından sonra yarı ömür 2-3 saattir. Daha yüksek dozların uygulamasını takiben ki, bu romatizmal hastalıkların tedavisinde sıklıkla, yarı ömür 15 saat veya daha fazladır [5].

B. Salisilat hepatotoksitesisi

Birçok ilacın hepatik hasar oluşturma yeteneği, ilaç klinik kullanıma girdikten birkaç sene sonra fark edilmiştir. Ancak aspirin için bu olay farklı gelişmiştir. Aspirinin klinik kullanıma girmesinden yaklaşık yetmiş yıl sonra, 1971 yılında, hepatotoksik potansiyelinin olduğu kabul edilmiştir [7, 8]. Salisilatlarla bağlı hepatotoksite ilk kez 1945 yılında görülmüştür. Farklı dozlarda salisilat alan dört hasta için hazırlanan raporda, oluşan karaciğer hasarı salisilat zehirlenmesinin sonuçlarından biri olarak tanımlanmıştır. Ancak bu çalışma yeterli ilgi görmemiştir [9]. Salisilatın indüklediği hepatik hasara ilgi, klinik enzimolojinin gelişmesiyle artmıştır. Farklı hastalarda serum transaminaz düzeylerinin araştırılması, Nydick ve ark'nın [10], romatik ateşli (RF) hastaların %25'inde artan serum transaminaz düzeylerini gösteren bir rapor hazırlanmasına yol açmıştır. Bunu takip eden yıllarda, Manso ve ark' da [11], 13 ve 23 yaşları arasında aspirin ya da sodyum salisilat tedavisi gören kişilerde, serum transaminaz düzeylerinin yüksekliğini saptamışlardır. Romatik ateşli çocukların %50'sinden fazlasının, glutamik oksaloasetik transaminaz (GOT, ya da aspartat transaminaz (AST)) ve glutamik piruvik transaminaz (GPT ya da alanin transaminaz (ALT)) serum düzeylerinde artış olduğunu ve bunun aspirinin indüklediği hepatik hasara neden olabileceği sonucunu çıkarmışlardır.

Birkaç yıl sonra Drivsholm ve Madsen [12], salisilatların karaciğer üzerindeki gözle görülür etkilerinin sadece RF'li hastalarla sınırlı olmadığını, aynı zamanda yüksek dozda salisilat alan ortopedik rahatsızlığı olan kişilerde de GOT düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Okumara ve ark. [13] ise, aspirinin geçmişinde karaciğer hasarı olan hastalarda hepatik hasarı artırdığını bildirmişlerdir. Bununla beraber ancak 1970'li yıllarda salisilatların karaciğer hasarı oluşturma özelliği yeterli ilgiyi görmeye başlamıştır. Russell ve ark. [14], yüksek dozlarda aspirin alan juvenil romatoid artritli (JRA) hastalardan 8'inde artan transaminaz düzeylerini tanımlamışlar ve hepatik hasarın artan salisilat kan düzeyleri ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Bindokuzyüzyetmişbir ve 1980 yılları arasında 250 hastayı kapsayan 34 çalışmada, hepatik transaminazlarda yükselme olduğu bildirilmiştir [7].

Salisilatın indüklediği hepatik hasarın görülme sıklığı

Günümüze kadar aspirin ya da diğer salisilatlarla tedavi sonucu hepatik hasar gelişen olguların üçte ikisini JRA'lı hastalar kapsamaktadır. Romatik ateş, romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematosus'u (SLE) olan hastalar, olguların %10-12'sini kapsamaktadır. Diğer romatik ve çeşitli patolojik durumlara sahip kişiler ise kalan yüzdeyi oluşturmaktadır [7]. Populasyonlardaki gerçek insidans bilinmemekte ancak ABD, İngiltere, Danimarka, Finlandiya, İsrail, Tayland ve Japonya dahil birçok ülkede hasta kayıtları bulunmaktadır [9]. Bütün bu hastalardaki ortak nokta salisilat tedavisidir; bu asetil salisilik asit, sodyum salisilat ya da kaolin salisilat olabilir [15].

Klinik özellikler

Hepatik hasarın klinik belirtileri azdır. Bazı hastalarda karaciğer hasarını düşündürecek hiçbir semptom görülmez [7,9]. Salisilatların indüklediği hepatotoksisitenin semptomları arasında bulantı, kusma, iştahsızlık, karın şişkinliği ya da ağrı görülmektedir [8, 16]. Yaklaşık olarak hastaların %3-4'ünde hepatomegali, sarılık, ensefalopati ya da koagülopati gibi şiddetli semptomlar görülmektedir [7].

Biyokimyasal özellikler

Salisilat hepatiti bazen asemptomatik olabilir ve sadece plazma aminotransferaz aktivitesindeki hafif yükselme ile teşhis edilebilir [7]. Transaminazlara ait değerler hafif yükseldiği gibi 1000 üniteye kadar da yükselebilir. Yükselen GOT değerinin üçte biri 100 IU/ml'nin altındadır. Değerlerin %45'i 300-500 IU/ml arasında, %10'u ise 1000 IU/ml'den yüksektir. Genelde GOT düzeyi, GPT düzeyinden yüksek olmaktadır [15]. 1940'lı yıllarda aspirin alan bazı hastalarda şiddetli hipoprotrombinemi olduğu kaydedilmiştir. Aspirinin düzenli ve yüksek dozda kullanımıyla hipoprotrombinemi ile birlikte hemoraji görülür [9].

Hasarın tayini

Hepatik hasarın oluşumunda ilacın kandaki düzeyinin önemli bir etkisi vardır [8, 17]. Russel ve arkadaşları [14], kan salisilat düzeyleri 35 mg/dl'den yüksek 32 hastadan 8'inde hepatik hasar geliştiğini bulmuşlardır. Rich ve Johnson [18], hepatik hasar gelişen 6 hastanın hepsinde kan salisilat düzeylerinin 25 mg/dl'den yüksek olduğunu göstermişlerdir. Diğer raporlarda da hepatik hasar gelişmiş hastalardaki yüksek kan salisilat düzeylerine dikkat çekilmektedir. Hepatotoksisitesi olan hastalarda serum salisilat düzeyleri 10 mg/dL - 60 mg/dL arasında görülmektedir [15]. Aspirin kullanıma süresinin de karaciğer hasarı oluşumunda önemli bir rolü vardır. Hepatik hasar gelişen hastaların hepsi altı günlük, birkaç haftalık ya da daha uzun süreli zaman dilimlerinde ilacı kullanmışlardır. Bu hasar günlerce yüksek terapötik dozların (>50 mg/kg, en az bir hafta) kullanılması ile gelişen kümülatif bir olaydır [7, 19]. Kümülatif etki ya da toksik metabolitlerin birikimi fark edilebilir karaciğer hasarına neden olmaktadır [15, 20]. Aspirinin karaciğer üzerindeki yan etkilerine olan duyarlılık, tedavisi yapılan hastalık tarafından etkilenmektedir. Hemen hemen hepatik hasarla ilgili kayıtların hepsi JRA, SLE ya da RF'li hastaları kapsamaktadır. Böyle hastalıkları olan kişiler yüksek dozda

salisilatlarla tedavi oldukları için kan salisilat düzeyleri de yüksek olmaktadır. Başka hastalıklara sahip kişilerin daha düşük kan salisilat düzeylerine eğilimi vardır. Ayrıca yüksek dozlarda aspirin; sağlıklı gönüllülerde, romatizmal ya da diğer kollajen rahatsızlığı olmayan hastalarda da hepatik hasara yol açabilir. Fakat hasar; JRA, SLE ya da RF'li hastalarda diğerlerine göre daha belirgindir [8, 17, 21]. Bu hastalıklara sahip kişilerin daha duyarlı olmalarını etkileyen faktörlerden biri de hipoalbuminemidir. Hipoalbuminemde, normale oranla bağlı olmayan (serbest) salisilat düzeyinde artış olur. Böylece hepatik hasar oluşma şansı artar. Ancak bu olası faktörün rolü henüz ispat edilememiştir. Birkaç araştırmacı da hepatik hasara neden olan romatizmal hastalıkların salisilatların toksik etkisini artırabileceğini söylemektedir. Romatizmal hastalıkların, toksik metabolitlerin oluşumunu artırarak hepatik hasarı artırabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber salisilatların metabolik transformasyonları ve hepatik hasarları arasındaki ilişki kanıtlanamamıştır [22]. Yapılan birkaç çalışma yaş faktörünün de hepatik hasar duyarlılığı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir [8, 17]. Bernstein ve ark. [23], ayrıca Miller ve Weissman [24], on bir yaşından küçük çocuklarda hepatik hasar gelişme insidansının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Athreya ve ark. [25], kadınlarda salisilatın indüklediği hepatik hasar oluşturma eğiliminin erkeklere oranla daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu düşünce diğer çalışmalarda desteklenmemektedir [15]. Farmakokinetik faktörler önemli olabilir. Salisilat metabolitlerinin eliminasyonu doza bağımlıdır ve eliminasyon yüksek dozlarda artabilir [9, 26]. Toksikite büyük ihtimalle plazma proteinlerine bağlı olmayan konsantrasyonla ilgilidir [7, 9].

Hasarın mekanizması

Salisilatın indüklediği hepatotoksitenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir [7, 8, 27]. Hepatik hasarın mekanizması idiosenkraziden çok intrinsik toksisite olarak görülmektedir [9]. İnsanlarda aspirin yaklaşık yirmi dakikalık bir yarılanma ömrüne sahiptir. Bu sürenin sonunda aspirin salisilata döner [15]. Bununla beraber kaolin salisilat ve sodyum salisilat da hepatik hasarı indükleyebilir [28]. Oluşan toksik reaksiyon doza ve kan düzeyine bağlıdır ve çoğunlukla romatizmal hastalığı olan şahıslarda görülmektedir [7, 8, 19].

Tedavi

Bütün bu problemlerin yanında araştırmacılar salisilatların bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde önemli olduğunu vurgulamaktadırlar. Dikkatlice yapılan klinik ve laboratuvar çalışmalarla transaminaz aktivitesinin ölçülmesi ve serum salisilat düzeylerinin belirlenmesi gereklidir. Asemptomatik transaminaz yükselişleri olan birçok hastada salisilat dozunun azaltılması, serum transaminaz düzeylerinde normalizasyona neden olur. Semptomlar var olduğunda ve başka anormallikler bulunduğu salisilat tedavisinin bitirilmesi tavsiye edilir [7]. Yüksek plazma salisilat konsantrasyonu olan hastalarda salisilat eliminasyon hızını artırmak için hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon önerilebilir. Hastaların büyük bir kısmı tamamen iyileşir, fakat kaydedilen ölüm vakaları da olmuştur [15, 29].

C. Reye sendromu

Reye sendromu, ölüm oranı yüksek, etiyolojisi bilinmeyen ve nadir görülen bir hastalıktır [9, 30]. Yağlı karaciğer dejenerasyonunun eşlik ettiği bir akut ensefalittir [4, 31]. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipoglisemi, asidoz ve ensefalopati ile karakterize edilir. Genellikle önce influenza'ya benzeyen hafif bir hastalık şeklinde çocuk ve gençlerde görülür. [32, 33]. Viral enfeksiyonlar sırasında aspirin kullanılması ile Reye sendromu oluşması arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüşse de, bu nokta tartışmalıdır. Bununla beraber ABD.'de aspirin müstahzarlarının üzerine, bu ilacın suçüçüğü ve influenza olan çocuklar tarafından doktora danışılmaksızın kullanılmamasını belirten bir uyarının konulması, Mart 1986'dan itibaren zorunlu tutulmuştur [29].

Görülme sıklığı

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980 yılında, gönüllü bir araştırma grubunun yaptığı bir çalışmada on sekiz yaşın altındaki bireylerde prevalans, yüz binde 2-3.7 arasında bulunmuştur [33]. Daha sonraki yıllarda viral enfeksiyonlar sırasında aspirin kullanımındaki belirgin azalma ile birlikte Reye sendromunun görülme sıklığının azaldığı ve görülme yaşının daha ileri yaşlara kaydığı bildirilmektedir [34, 35]. Yakın zamanda yapılan araştırmalarda, Reye sendromlu çocuklarda salisilat kullanımının %100'e yakın olduğu gözlenmiştir. İnfluenza benzeri hastalığı olan hasta gruplarıyla ile karşılaştırıldığında Reye sendromlu çocuklarda salisilat kullanımının daha yüksek olduğu görülmektedir [34, 36, 37].

Dozaj

Reye sendromlu hastalarda kullanılan aspirin dozu değişkendir. Birçok hastada tavsiye edilen doz aşılmamıştır [38]. Reye sendromlu 130 hastada serum salisilat konsantrasyonu ortalama 123 mg/L'dir. Ölen 21 hastada ise konsantrasyon ortalama 150 mg/l bulunmuştur [9]. Reye sendromlu birçok hastada gözlenen salisilat konsantrasyonu genellikle kabul edilen toksik aralığın içinde bulunmasa da, bu normal konsantrasyonlarda da salisilat hepatiti görülen raporlar bulunmaktadır [39]. Reye sendromlu hastalarda salisilatların yarılanma ömrü uzayabilmekte, ama bunun nedeni bilinmemekte ve genetiksel olarak tanımlanan yavaş metabolize oluşu bir olasılık olarak ortaya çıkmaktadır [35, 36].

Mekanizmalar

Reye sendromunun etiyolojisi bilinmemektedir. Ancak enfeksiyona ya da çevresel toksinlere bir cevap olduğu düşünülmektedir. Subakut salisilat intoksikasyonu ile birçok benzerliği olmasına rağmen, birçok kişi salisilatı hastalık nedeni olarak kabul etmektedir. Her iki koşulda da mitokondriyal bir hasar bulunmaktadır [37]. Yaş, salisilatların toksisitesine kişisel duyarlılık ve zaman büyük olasılıkla önemli faktörlerdir. Eldeki kayıtlara dayanarak bu ilaçların metabolik ve hepatotoksik yan etkilerine, gençler yetişkinlere göre daha duyarlıdır. Salisilat hepatitinin gelişmesi için en azından birkaç günlük salisilat kullanımı söz konusudur ve Reye sendromu vakalarının büyük bir kısmı için de aynı şey geçerlidir [32, 40].

Klinik belirtiler ve tedavi

Reye sendromu genellikle üst solunum yollarında viral enfeksiyon, influenza ya da varicella'ya benzeyen, dikkate değer olmayan ön hastalık ile kendini gösterir. Birkaç gün sonra bu durumu kusma, deliryuma varan mental bozukluk, hiperventilasyon, koma ve konvulsiyonlar takip eder. Hasta genellikle ateşsizdir. Biyokimyasal anormallik olarak hafif yükselen plazma aminotransferaz aktivitesi, protrombin zamanının uzaması, hipoglisemi, artan kan amonyak konsantrasyonları ve asidoz görülür. Aynı düzensizlikler şiddetli salisilat hepatiti ve ensefalopati intoksikasyonda da tanımlanmıştır [39, 40]. Reye sendromunun spesifik tedavisi yoktur. Yapılacak şey serebral ödemin engellenmesi, hipoglisemi ve diğer metabolik anormalliklerin düzeltilmesi şeklindeki semptomatik tedavidir [41, 42].

Hastalıktan korunma

Daha iyi bakım, biyokimyasal anormalliklerin düzeltilmesi ve serebral ödemin tedavi edilmesi sonucunda ABD.'de Reye sendromu ile meydana gelen ölümler %80'den %20'ye düşmüştür. İyileşenlerin yaklaşık olarak yarısında sürekli nörolojik ya da psikiyatrik bozukluklar bulunmaktadır. Hepatik lezyon kısa zamanda ve tamamen iyileşir. Aspirin kullanımından uzak durulması, Reye sendromunun görülme sıklığını büyük ölçüde azaltabilir [43, 44].

Kaynaklar

1. Roberts LS, Marrow JD. Analgesic-Antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Limbird LE, Hardman JG (Eds). Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, 2001; pp 687-703.
2. Nietch P: Aspirinin Terapötik Uygulamaları. Zichner R (Eds).(çeviri) Bayer Türk San. Ltd. Şti. İstanbul: 1991; pp 7-67.
3. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC, Braddock JE. Salicylate. In:Tracy TM (Eds). Clinical Toxicology of Commercial Products, 5th Ed. London:Williams and Wilkins,1984; pp 368-75.
4. Kayaalp, S.O: Non steriodal anti inflamatuvar ilaçlar. Rasyonel Tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, 9. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık San ve Tic. Ltd.Şti., 2000; pp 1032-39.
5. Needs CJ, Brooks PM. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. Clin Pharmacokinet 1985; 10: 164-77.
6. Goldfrank LR, Bresnitz EA, Hartnett L, Flomenbaum NE. Salicylates. In:Goldfrank LR (Eds). Goldfrank's toxicologic emergencies, 4th ed. New york: Prentice-Hall International Inc. 1990; pp 261-9.
7. Benson GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use of antipiretic analjesics. Am J Med 1983 14; 75: 85-93.
8. Cersosimo RJ, Matthews SJ. Hepatototoxicity associated with choline magnesium trisalicylate: Case report and review of salicylate induced hepatotoxicity. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 621-5.
9. Prescott LF. Effects of non-narcotic analgesics on the liver. Drugs 1986; 32: 129-47.
10. 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.
11. Manso C, Nydick I. Taranta A. Effect of aspirin administration on serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases in children. Proc Soc Exp Biol Med 1956; 93: 84-8.
12. Drivsholm A, Madsen S. The influence of treatment with sodium salisylate on the serum glutamic oxaloacetic transaminase activity. Scand J Clin Lab Invest 1961; 13: 442-6.
13. Okumara H, Ichikawa T, Obayashi K, Aramaki T. Studies on aspirin induced hepatic injury. Rec Adv Gastroenterol 1967; 3: 223.
14. Russell AS, Sturge RA, Smith MA. Serum transaminases during salicylate therapy. Br Med J 1971; 2: 428-9.
15. Zimmerman H J. Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. Arch Intern Med 1981; 141: 333-42.
16. O'Conner N, Dargon PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steriodal anti-inflammatory drugs. QJM 2003; 96: 787-91.
17. Fry SW, Seef LB. Hepatotoxicity of analgesics and anti-inflammatory agents. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24: 875-905.
18. Rich RR, Johnson JS. Salicylate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1973;16: 1-9.
19. Tolman KG, Peterson P, Gray BS, Hammer SP. Hepatotoxicity of salicylates in monolayer cell cultures. Gastroenterology 1978; 74: 205-8.
20. Stirnimann G, Kessebohm K, Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update. Swiss Med Wkly 2010; 140: w13080. doi: 10.4414/smw.2010.13080.
21. Karademir S, Oguz 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: 676-9.
22. Zucker P, Daum F, Cohen MI. Aspirin hepatitis. Am J Dis Child 1975; 129:

- 1433-34.
23. Bernstein BH, Singsen BH, Kinng KK, Hanson V. Aspirin induced hepatotoxicity and its effect on juvenile romatoid arthritis. *Am J Dis Child* 1977; 131: 659-63.
 24. Miller JJ, Weissman DB. Correlations between transaminase concentrations and serum salicylate concentrations in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 115-8.
 25. Athreya BH, Moser G, Cecil HS, Myers AR. Aspirin induced hepatotoxicity in juvenile rheumatoid arthritis: A prospective study. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 347-52.
 26. Wu D, Ceberbaum A. Sodium salicylate increases CYP2E1 levels and enhances arachidonic acid toxicity in HepG2 cells and cultured rat hepatocytes. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 795-805.
 27. Manov I, Motanis H, Frumin I, Iancu TC. Hepatotoxicity of anti-inflammatory and analgesic drugs: ultrasructural aspects. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 259-72.
 28. Garber E, Craig RM, Bahu RM. Letter: Aspirin hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1975; 82: 592-3.
 29. Levy M. Adverse reactions to over the counter analgesics: An epidemiological evaluation. *Agents Actions Suppl.* 1988; 25: 21-31.
 30. Pugliese A, Beltroma T, Torre D. Reye's and Reye's -like syndromes. *Cell Biochem Funct* 2008; 26: 741-6.
 31. Beutler AI, Chesnut GT, Mattingly JC, Jamieson B. FPIN's Clinical Inquiries. Aspirin use in children for fever or viral syndromes. *Am Fam Physician* 2009 15; 80: 1472.
 32. Sillanpaa M, Makela, AL, Koivikko, A. Acute liver failure and encephalopathy (Reye's syndrome?) during salicylate therapy. *Acta Paediatr Scand.* 1975; 64: 877-80.
 33. Starko KM, Ray CG, Dominguez LB, Stromberg W L, Woodhall DF. Reye's Syndrome and salicylate use. *Pediatrics* 1980; 66: 859-64.
 34. Ghosh A, Pradhan S, Swami R, K C SR, Talwar OP. Reye Syndrome: a case report with review of literature. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2008; 47: 34-7.
 35. Glen-Bott AM. Aspirin and Reye's syndrome: a reappraisal. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1987; 2: 161-5.
 36. Schrör K. Aspirin and Reye Syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs* 2007; 9: 195-204.
 37. Glasgow JF. Reye's syndrome: the case for a casual link with aspirin. *Drug Saf* 2006; 29: 1111-21.
 38. Hall SM. Reye's sendrome and aspirin; a review. *Br J Clin Pract Suppl* 1990; 70: 4-11.
 39. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem Funct* 2008; 26: 741-6
 40. Hurwitz ES, Baret MJ, Bergman D, Gunn WJ, Pinsky P, Schonberger LB, Drage JS, Kaslow RA, Burlington DB, Quinnan GV, et al. Public health service study of Reye's Sendrome and medications. Report of the main study. *JAMA* 1987; 257: 1905-11.
 41. Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome--insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 351-3.
 42. Casteels-Van Daele M. Reye syndrome or side-effects of anti-emetics? *Eur J Pediatr* 1991; 150: 456-9.
 43. Kamienski MC. Reye syndrome. *Am J Nurs* 2003; 103: 54-7.
 44. Cooper C. Would you recognize this syndrome? *RN* 2003; 66: 49-52.