

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

# RADOVI

**KNJIGA XLVIII**

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 17.



Urednik  
PAVEL ŠTERN,  
redovni član Akademije nauka i umjetnosti  
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO  
1973.

EŠREF SARAJLIĆ i NEDŽAD HADŽI-MUSIĆ\*

## AKUTNI SALICILIZAM U DJECE

### UVOD

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 31. III 1972. god.)

Akutni salicilizam u djece ima značajno mjesto u grupi medikamentoznih trovanja, i to iz dva razloga: jedan je zbog veoma proširene upotrebe ovoga lijeka bilo kao analgetikuma, antipiretikuma ili antireumatikuma, a drugi zbog niza kliničkih i terapijskih odlika koje su upoznate u posljednje vrijeme, kao i zbog kumulativnog svojstva koje može da izazove teške oblike trovanja i trajnija oštećenja parenhimatoznih organa, a i da dovede do smrtnog ishoda (S e g a r, 1971).

Iako se u nas trovanja ovim medikamentom ne pominju tako često, sigurno je da se dešavaju kako u stacionarnim uslovima, tako i u ambulantno-polikliničkoj službi. Egzaktni podaci o učestalosti trovanja ovim medikamentom nisu poznati kod nas, ali ozbiljnosti radi možemo navesti podatke da u SAD-u trovanja salicilatima čine jednu trećinu svih trovanja u djece u starosti ispod 5 godina (B r e w e r, 1970).

### ISTORIJAT

Salicilati se u medicini upotrebljavaju još od Hipokrata; tada su prepisivani u soku od jablanovog drveta za bolesti očiju. U 1763. godini E. Stone diskutuje o antipiretskom djelovanju djelotvorne supstance iz kore vrbe u liječenju malarije. Međutim, tek 1830. L e r o u x nalazi da je salicil bio zaista ta djelotvorna supstanca u kori vrbe, a 1853. von G e r h a r t sintetishe salicilnu kiselinu. Četrdeset godina nakon toga direktor firme »Bayer« u Njemačkoj F. Hoffman zbog svog teškog reumatoidnog

---

\* *Pedijatrijska klinika Medicinskog fakulteta, Sarajevo.*

artritisa upotrebljava sa uspjehom u svom liječenju salicilnu kiselinu. Od tad se salicilna kiselina sve više uvodi u terapiju, a ime aspirin dobija 1899. od H. Dresera (Brewer, 1970).

### HEMIJA

Osnovu salicilne kiseline čini orto-hidroksi-benzolna kiselina. Iako ima niz različitih preparata sa ovom djelotvornom supstancom, najviše je danas u upotrebi preparat acidum acetilosalicylicum, čije je najpopularnije ime »aspirin«. Da bi se smanjila gastrična iritacija koju izaziva acetyl-salicilna kiselina, ona se kombinuje sa različitim solima i anacidima ili se presvlači želatinom. Acetyl-salicilna kiselina je danas svakako jedan od najuspješnijih medikamenata protiv bolova, temperature i reumatskog otoka zgloba.

### FARMAKOLOGIJA I FIZIOLOŠKI EFEKTI

Iako intimni mehanizam djelovanja salicilata u organizmu ostaje i danas nejasan, izvjesna specifična djelovanja ovog lijeka su dobro danas proučena i poznata.

Salicilati se skoro uvijek daju oralno i brzina resorpcije ovisi o hemijskom stanju supstance (solucija ili čvrsti preparat), o kiselosti želučanog sadržaja i crijeva, te viskoznosti intestinalne tečnosti (Muir et al., 1955).

Ako se lijek daje u čvrstoj formi, onda polazi kroz slijedeće faze:

1. otapanje. 2. difuzija preko mukozne membrane gastrointestinalnog trakta i 3. difuzija kroz ćelijsku membranu. Ako se aciditet gastrointestinalnog trakta snizi, resorpcija otopljenog medikamenta se povećava. Puferovani preparati povećavaju stoga resorpciju salicilata, a istovremeno smanjuju gastričnu iritaciju. Resorbovani salicilat veže se za plazmatske proteine, posebno za albumin. Aspirin se relativno slabo veže, a u krvi se brzo deacetilira na jon salicilata, koji se kao takav čvrsto veže za plazmatske proteine. Ovo čvrsto vezivanje čini jednu efektivnu konkurenciju vezivanju drugih supstancija za proteine, kao što su bilirubin, penicilin, tiroxin. Poznato je da je triptofan jedina aminokiselina koja se veže za plazmatske proteine, a koja biva iz te veze potisnuta aspirinom kod reumatskih bolesnika. Za ovu pojavu zasada nema adekvatnog objašnjenja (Kraus, 1972).

Druga interesantna opservacija koja se odnosi na farmakodinamsko djelovanje salicilata je da aspirin acetilira in vitro tjelesne konstituentne kao što su plazma, proteini, hormoni, enzimi, DNA i RNA.

Jedna od mogućih posljedica biološke acetilacije može da se odnosi na inhibitorne efekte aspirina, na trombocitnu agregaciju; trombociti su pokriveni na dosada još neodređenim mjestima sa acetylnim grupama i

mogu da promijene funkciju. Natrijev salicilat, međutim, nema efekta na funkciju trombocita (Bowie, Owen, 1969, Kosorić, 1964, Veltkamp, 1970). Prema Kraneu (1972), transacetilacija bi mogla da objasni izvjesne efekte karakteristične za aspirin, ali ne bi objašnjavala na koji način salicilatni joni djeluju kao antinflamatorni agens. Nedavne studije (Krane, 1972) upravljene su na proučavanje djelovanja salicilata i indometacina na sintezu prostaglandina. Indometacin, aspirin i slabije djelujući natrijev salicilat smanjuju stvaranje prostaglandina. Indometacin i aspirin ovo izazivaju u koncentracijama koje se postižu in vivo, dok je natrijev salicilat u tom pogledu manje potentan. Na osnovu ovoga je bilo sugerisano da ovi lijekovi zasnivaju svoje antipiretsko i antiinflamatorno djelovanje putem promjene stvaranja ubikvitarnih prostaglandina koji se vjerovatno nalaze među hemijskim medijatorima upale. Ako se utvrdi da su prostaglandini najvažniji medijatori inflamacije, ovi bi efekti aspirina i indometacina bili od velikog značaja. Ove opservacije su blisko vezane sa saznanjima o efektima lizozomskih enzima i drugih medijatora inflamacije, kao što je sistem kalikrein-kininogen-kinin, za koje je takođe dokazano da na njih aspirin djeluje inhibitorno.

Salicilna kiselina brzo prodire u ćelije krvi, u tkivo sinovije spinalnu i peritonealnu tečnost, pljuvačku, pa čak i u mlijeko dojilje.

Takođe, i placentarna barijera je propusna za salicilate. Terapijske koncentracije su od 15 do 30 mg na 100 ml. seruma (Gasul et al., 1966). Međutim, kako je izneseno, distribucija salicilata u organizmu nije podjednaka, što je od značaja u nastanku trovanja, jer koncentracija salicilata od 40 mg% u krvi nakon iznenadne veće ingestije nije od istoga značaja kao i takva koncentracija u bolesnika koji je pod dužom terapijom salicilata i čija su tkiva saturirana (Seger, 1971).

#### EKSKRECIJA

Izlučivanje salicilata reguliše uglavnom brzina glomerularne filtracije kao i tubularne sekrecije, te brzina protoka urina i najzad aciditet urina (Brodsky and Carrasquer, 1962). Glavni produkti salicilne kiseline su: salicil-urina kiselina, salicil-fenol-glukuronid i salicil-acil-glukuronid, uz nešto slobodnih salicilata, te gentizinska kiselina (Brewer, 1970, Summitt, Etteldorf, 1964). Od značaja je da bikarbonati, izazivajući alkalizaciju urina, povećavaju sekreciju salicilata. Skoro svi salicilati dati u pojedinačnoj dozi ekskreciraju se urinom u toku 48 sati; međutim, pri administraciji multiplih doza i produženog davanja ekskrecija salicilata se stabilizuje nakon 3 dana.

#### DOZA

Doza se razlikuje prema tome da li se salicilat upotrebljava kao antipiretik, odnosno kao antireumatik. Kao antipiretika najčešće upotrebljavana doza je između 30 do 50 mg/kg, tj. tež. na 24 sata, a kao antireuma-

tikuma između 80 do 120 mg/kg, tj. tež. na 24 sata kod djece (Ansell, 1963, Berović, 1971, Done, 1960).

Tabela 1.

FARMAKOLOGIJA SALICILATA  
(Poželjni efekti) mod. Brewer E., 1970.

Red. broj	Tip djelovanja	Klinički efekti	Mehanizam
1.	ANTIINFLAMATORNO	Reducira otok, crvenilo i bol; antipiretik	Nepoznato — može da bude efekt smanjenja kapilarnog permeabiliteta
2.	ANALGETIČNO	Selektivno depresira CNS	Slabo razumljivo: Moguće supraspinalno; takođe i periferno
3.	IMUNOLOŠKI	Suprimira stvaranje antitijela. Inferferira se sa agregacijom antigen-antitijelo. Inhibira otpuštanje histamina indukovano antigenom (in vitro). Stabilizira kapilarni permeabilitet u prisustvu imunološkog inzulta.	Nije moguće jednostavno adekvatno objasniti

Tabela 2.

FARMAKOLOGIJA SALICILATA  
(Nepoželjni efekti) mod. Brewer E., 1970.

Red. broj	Tip djelovanja	Klinički efekti	Mehanizam
1.	RESPIRATORNI	Stimulira respiraciju direktno i indirektno. Povećava potrošnju kisika.	Supramedularno
2.	NA ACIDOBAZNU RAVNOTEŽU I ELEKTROLITE	Respiratorna alkalozna renalna kompenzacija, tada metabolička acidoza	Povećanjem pH i smanjenjem pCO <sub>2</sub> . Izlučivanjem Na bikarbonata i kalijuma. Urin alkalni.
3.	KARDIOVASKULARNO	Rumenilo kože Palpitacija	Dilatacija perifernih krvnih sudova sa većim dozama zbog direktnog djelovanja na njihovu glatku muskulaturu. Cirkulatorni depresant sa velikim dozama zbog centr. vazomotorne paralize.
4.	GASTROINTESTINALNI	Gubitak krvi. Iritacija želudačne mukoze. Peptični ulcus	Direktni efekat. Lokalne ulceracije.
5.	NA JETRU	Povećanje plazmatskog protrombinskog vremena.	Nije toksično djelovanje. Povećanje u volumenu odavanja žuči. Smanjenje u ekskreciji holata.



(Nastavak tab. 2)

6. NA BUBREGGE	Povećava celularne elemente u urinu. Dijureza.	Ljušti bubrežne ćelije. Inhibira tubularnu reorpciju urata i fosfata zbog resp. alkaloze.
7. NA KRV	Anemija	Glavni uzrok: gastrointestinalni gubitak krvi. Sporedni: povećana destrukcija eritrocita.
8. NA KRV	Reducira SE	Smanjuje sadržaj plazmatskog fibrinogena.
9. METABOLIČKO	Neodređeno	Oksidativna fosforilizacija; inhibicija sinteze glutamina; aktivnost mišićne fosforilaze. Stimulira aktivnost adenozin-trifosfataze u mitohondrijima.
10. NA ENDOKRINE ŽLIJEZDE	Reducira krvni šećer Smanjuje nivo PBI. Deprimira tiroidnu aktivnost.	Moguće zbog korištenja glikoze od perifernog tkiva, mišića itd.
11. RIJETKI GENERALIZOVANI NEPOŽELJNI EFEKTI	Alergija na Aspirin, Kožni rash, Asthma.	

Na gornjim tabelama je dat tabelarni prikaz poželjnih i nepoželjnih efekata salicilata. Tabela 1 prikazuje poželjne, a tabela 2 nepoželjne efekte dejstva salicilata.

#### NAŠI BOLESNICI

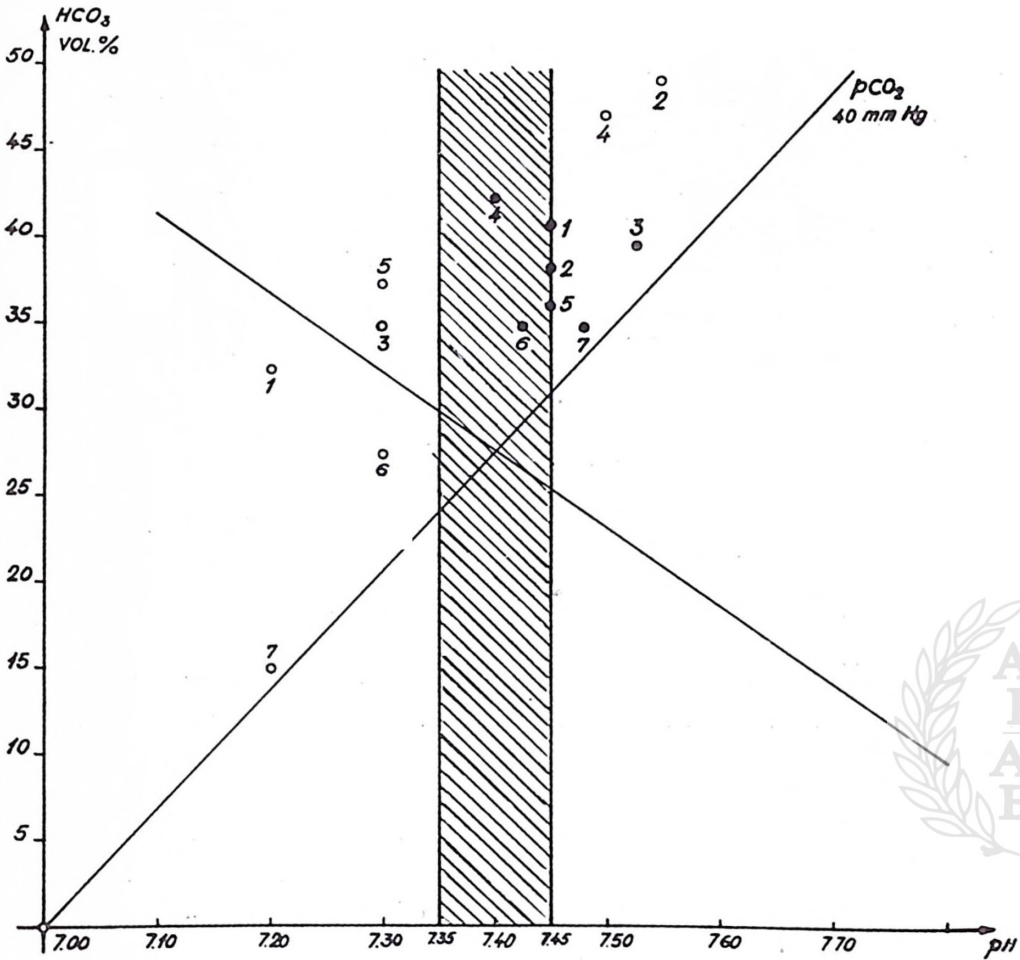
U toku 10-godišnjeg perioda na Dječijoj klinici u Sarajevu liječeno je 1.880 bolesnika od reumatske bolesti, reumatske srčane bolesti, reumatoidnog artritisa i drugih sistemnih bolesti vezivnog tkiva, gdje smo iskoristavali salicilate u terapijske svrhe. U ovome periodu imali smo 8 bolesnika kod kojih se razvio akutni salicilizam, u sedmorice zbog terapijskog predoziranja, a u jednoga bolesnika trovanje je bilo zadesno.

Na tabeli 3 prikazani su znaci i simptomi koje su naši bolesnici razvili u toku akutnog salicilizma. Ovi znaci i simptomi su bili praćeni promjenama u acidobaznoj ravnoteži, što predstavlja osobitost u toku akutne faze trovanja salicilatima (Davenport, 1971, Done, 1960). Pod djelovanjem salicilnog jona dolazi do podražaja disajnog centra, što rezultuje pojačanim i ubrzanim disanjem, te dovodi do respiratorne alkaloze. U ovoj fazi bolesnik klinički ne ispoljava neke teže znake, nešto je mirniji nego obično, somnolentan je. Starije dijete se tuži na mučninu i ublijedi, ponekad i povraća. Ova faza brzo prolazi, već nekoliko sati nakon početka povraćanja-trovanja. U većini slučajeva klinički je gotovo i nezapaženo, jer je kod naših bolesnika trovanje nastupilo obično nakon posljednje večernje doze salicilata. Tek na jutarnjoj viziti su primjećene promjene u smislu akutnog salicilizma.

Tabela 3.  
TABELARNI PRIKAZ NAŠIH BOLESNIKA U FAZI AKUTNOG  
SALICILIZMA

Red. br.	Inicijali	Matič. broj ist. bol.	Dob	Pol	Klinička dijagnoza	Doza salicilata na kg tjel. težine	Salicitemija	Acidobazno stanje krvi	Dan pojave salicilizma od poč.	Klinička procjena stanja svijesti	Ishod
1.	Ranko M.	823/59.	8. g.	m.	M. Rheumaticus	100 mg/kg/24 h	53 mg%	Metab. ac.	10 dana	Somnolentan	Ozdravljenje
2.	D. Fikret	593/59.	13. g.	m.	M. Rheumaticus	100 mg/kg/24 h	38 mg%	Resp. alkal.	3 dana	Nemir	Ozdravljenje
3.	R. Ivan	240/59.	4,5 g.	m.	Arthritis rheum. juvenilis	100 mg/kg/24 h	30 mg%	Metab. ac.	10 dana	Prekomatозno stanje i nemir	Ozdravljenje
4.	L. Božana	121/59.	12. g.	ž.	M. Rheumaticus	100 mg/kg/24 h	?	Resp. alk.	15 dana	Psihički nemir	Ozdravljenje
5.	E. Dumjana	252/59.	5. g.	ž.	M. Rheumaticus	100 mg/kg/24 h	30 mg%	Metabol. ac.	10 dana	Prekomatозno stanje	Ozdravljenje
6.	B. Enes	1906/59.	3. g.	m.	Arthritis rh. juvenilis	144 mg/kg/24 h	62 mg%	Metab. ac.	7 dana	Pomućena svijest Soporozan	Ozdravljenje
7.	E. Slobodan	938/60.	2,5 g.	m.	Intoxicatio cum Salicilata	Popio 18 tableta acisala a, 0,5 grama	53 mg%	Metabol. ac.	Nakon četiri sata	Soporozan	Ozdravljenje
9.	F. Sanela	625/70.	9 mj.	ž.	Tonsilloph. ac. Intoxicatio cum Salicilata	Svaka tri sata po 125 mg	66 mg	Metabol. ac.	3 dana	Soporozna	Ozdravljenje

GRAFIKON 1.



LEGENDA: ○ — AKUTNI SALICILIZAM  
● — NORMALIZACIJA U TOKU 24—116 SATI TERAPIJE

Grafikon I prikazuje zbirno stanje acidobazne ravnoteže kod naših bolesnika u fazi akutnog salicilizma i nakon terapije. Na osnovu određivanja acidobaznih parametara, svi su naši bolesnici, izuzev 2, zatečeni u fazi metaboličke acidoze, manjeg ili većeg stepena, uz već pokrenute kompenzacione mehanizme. Tada smo mogli da konstatujemo i znake cerebralne ekscitacije ili depresije, kao konfuziju, vidne halucinacije, stupor, bulbarne znake: rezistentnu hiperpireksiju, Kusmaulovo disanje, tahikardiju, povraćanje i ostalo.



Ove znake i simptome smo prikazali na tabeli 4.

Tabela 4.  
(ZNACI I SIMPTOMI SA STRANE CNS)

Klinički znaci i simptomi		M. Ranko	D. Fikret	R. Ivan	R. Božana	E. Đumjana	B. Enes	E. Slobodan	F. Sanela
Stanje svijesti	Koma Prekoma	—	—	+	—	+	—	—	—
Klinička procjena	Sopor somnolen-nemir	+	+	—	+	—	+	+	+
Disanje	Kussmaul.						+	+	+
	Polipnoa	+	+	+	+	+	+		
	Tahipnoa	+	+	+	+	+		+	+
Redoslijed simptoma									
1.	Glavobolja	—	+	—	+	—	—	—	—
2.	Zujanje u ušima	+	+	+	+	+	+	—	—
3.	Povraćanje	+	+	+	+	+	—	+	—
4.	Krvarenja	—	—	—	+	—	—	+	—
					iz nosa			nos i usta	
5.	Znojenje	—	—	—	—	—	+	+	+
6.	Kožne promjene Ospa	—	—	—	Crvenilo kože	—	—	—	—
7.	Temperatura	—	—	—	—	—	—	—	+
8.	Palpitacija	—	+	—	—	—	—	—	—
9.	Tahikardija	+	+	—	—	+	+	+	—

S obzirom da su ovi bolesnici bili pod stalnim nadzorom, te da je postavljena brza dijagnoza salicilne intoksikacije, uključivana je odmah trajna perfuzija izotone otopine glukoze i fiziološkog rastvora, a prema stepenu acidobaznog poremećaja tome je dodavan i bikarbonat, u svrhu korekcije postojeće metaboličke acidoze. Salicilati su bili tada u većine bolesnika obustavljeni iz dalje terapije u toj fazi, a kod dva bolesnika su bili smanjeni. Kod naših bolesnika, vjerovatno zbog brze intervencije, nije se razvila koma niti je bilo znakova oštećenja jetre ili bubrega, a niti jedan bolesnik nije završio letalno. Kod bolesnika pod br. 4 konstatovana je hiperglikemija, glikozurija i acetonurija, dakle znaci poremećenog ugljikohidratnog metabolizma. Ovi su znaci, međutim, nestali nakon obustave salicilata i davanja ostale terapije. Test opterećenja glukozom nakon smirivanja akutne faze salicilizma dao je normalnu krivulju. Dva su

naša bolesnika imala krvarenje na nos u toku akutne faze trovanja salicilatima, dok drugih vidljivih težih krvarenja nije bilo. U jednog bolesnika smo imali progredijentnu anemiju, koju smo shvatili kao posljedicu intestinalnog krvarenja, jer sa isključenjem salicila anemija se bez neke posebne terapije popravila.

#### KOMENTAR

Smatrali smo potrebnim iznijeti naša iskustva sa ovim trovanjem, jer će vjerovatno nova saznanja o djelovanju jona salicila proširiti njegovu upotrebu, a time i mogućnost akutnog salicilizma. Na osnovu dosadašnjih farmako-dinamskih karakteristika salicilata ljekar mora da odredi i rizik njegove terapijske upotrebe i dužinu davanja. Oštećenja koja može da izazove jon salicila su široka gotovo kao i njegovi terapijski efekti. Pitanje dozaže i dužine davanja kao i ritma davanja (dnevnog unosa) jeste pitanje koje treba rješavati od bolesnika do bolesnika, računajući na sposobnost salicilnog jona da se kumulira u tkivu i dovodi do naglog trovanja, posebno u onih koji su dehidrisani. Akutni salicilizam se može razviti čak i nakon pojedinačne doze od 500 mg u djeteta koje je dehidrisano (Greenet, 1959). Češća su trovanja kod djece sa produženim uzimanjem salicila jer je to kumulativni medikament, i sve što utiče na njegovu resorpciju i eliminaciju preko urinarnog trakta povećava rizik upotrebe ovoga po ekstenzivnosti upotrebe na izgled bezazlenog medikamenta.

EŠREF SARAJLIĆ and NEDŽAD HADŽI-MUSIĆ

### ACUTE SALICYLISM IN CHILDREN

#### SUMMARY

It was thought necessary to present our experience with this kind of poisoning, since it is probable that new facts about the effect of a salicyl ion would extend its use, and by that, the possibility of acute salicylism. On the basis of the pharmaco-dynamic characteristics of salicylates, a physician must realize the risk of their therapeutic application as well as the length of administering them. The damage which can be caused by a salicyl ion is almost as extensive as its therapeutic effect. The question of dosage and the length and rhythm of its administration (daily intake) is one to be decided upon from one patient to the next, bearing in mind the capability of a salicyl ion to accumulate in the tissue and cause sudden poisoning, especially in the dehydrated child. Acute salicylism can develop in an acute form, even following the single dose 500 mg in a dehydrated child. Poisoning in children with the prolonged taking of salicyl are more frequent, since it is a cumulative agent. All that influences, its resorption and elimination through the urinary tract increases risk of administration of this agent, which by the wide scope of its use seemingly harmless.

#### LITERATURA

- Ansell, B. M.: Relationship of dosage and type of salicylate therapy to plasma levels in patients with J. R. A. in Dixon, St. J.: International symposium of Salicylate, Little, Brown Comp., Boston, 1963.
- Berović, Z.: Reumatska groznica, Med. knjiga, Beograd — Zagreb, 1971.

- Bowie, E. J. Ch. A. Owen: Aspirin platelets and bleeding, *Circulation*, vol. XL., 6:757, 1969.
- Brodsky, W. A., and G. Carrasquer: Acid-secreting function of the renal function-tubul, *J. of Ped.* 60: 769, 1962.
- Brewer, E. J. Jr.: Juvenile rheumatoid arthritis, W. B. Saunders Comp. Philadelphia — London, 1970.
- Cotton, E. K., and V. I. Fahlberg: Hypoglicemia with salycilate poisoning *Am. J. Dis. Child.* 108, 2: 171, 1964.
- Done, A. K.: Salicilate intoxication, significance of measurments of salycilate in blood in cases of acute ingestion, *Pediatrics*, 26: 800, 1960.
- Davenport, H. W.: *The ABC of Acid-Base Chemistry*, 5-lh ed., Chicago The University Chicago press, 1971.
- Grenet, H. and Lestradet et coll.: *La revue du praticien*, 9: 959, 1959.
- Gasul, B. M. and R. A. Archilla et all.: Salicilate poisoning in Heart disease in children, J. P. Lippincott Comp., Philadelphia, 1966.
- Kosorić, D., E. Sarajlić, N. Hadži-Musić: Vrijeme krvarenja, rezistencija kapilara i salicilati kod reumatske bolesti, *Zbornik V. Pedijatrijskih dana BiH*, Zenica, 1964.
- Krane, S. M.: Action on salicilate, *The New Eng. J. of Med.* 286: 317, 1972.
- Segar, W. E.: Critically ill child: Salicilate intoxication, *Pediatrics*, 3: 44, 1971.
- Summitt, R. L., J. N. Etteldorf: Salycilate intoxication in children expirience with peritoneal dialysis and alcalisation of the urine *The J. of Ped.* 64: 803, 1964.
- Muir, I. A. et all.: Aspirin and ulcer, *Brit. med. J.* 2: 7, 1955.
- Veltkamp, J. J.: Aspirin and bleeders, *The New Eng. J. of Med.* 283: 435, 1970.

