

# Levetirasetam Kullanan Epilepsili Bir Çocuk Hastada Hipertransaminaseminin Nadir Bir Nedeni: Salmonella Hepatiti

## A Rare Cause of Hypertransaminasemia in a Child with Epilepsy Taking Levetiracetam: Salmonella Hepatitis

Mina MISIRLİGİL<sup>1</sup>, Melike ARSLAN<sup>2</sup>, Necati BALAMTEKİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



### ÖZ

Salmonella hepatiti, salmonella enteritinin karaciğeri tutmasıyla oluşan bir enfeksiyon hastalığı olup akut gastroenterit bulguları ve hipertransaminazemi ile seyrederek. Levetirasetam, GABA-glisin sistemini aktive ederek antiepileptik etki gösteren yeni nesil bir antiepileptik ajandır ve nadiren hipertransaminazemiye yol açabilmektedir. Epilepsi tanısıyla 15 aydır levetirasetam kullanmakta olan 11 yaşında bir kız hasta, bulantı-kusma, ateş, karın ağrısı şikayetleriyle birlikte hipertransaminazemi saptanması nedeniyle başvurdu. Salmonella hepatiti tanısı konulan hastada uygun antibiyoterapi ile klinik bulgular gerilemesine rağmen hipertransaminazeminin devamlılığı gözlemlendi. Persistan hipertransaminazemi etiyojisi araştırıldı. Etiyojide salmonella hepatitinin yanı sıra levetirasetam kullanımının yer aldığı görüldü ancak hasta ilaç kesilmeden izlendi. Salmonella enfeksiyonunu takiben 12. haftada normal karaciğer enzim seviyelerine ulaşıldı. Sonuç olarak, levetirasetam kullanan, akut gastroenterit ve hepatit bulgularıyla getirilen hastalarda ilaç tedavisi kesilmeden önce salmonella hepatitinin de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği değerlendirilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Hipertransaminazemi, Levetirasetam, Salmonella

### ABSTRACT

Salmonella hepatitis is an infectious disease caused by liver involvement of salmonella enteritis and characterized by acute gastroenteritis and hypertransaminasemia. Levetiracetam is a new generation antiepileptic agent that activates the GABA-glycine system and may rarely cause hypertransaminasemia. An 11-year-old girl with epilepsy who had been taking levetiracetam for 15 months was consulted because of hypertransaminasemia with nausea-vomiting, fever and abdominal pain. The patient was diagnosed with salmonella enteritis. The clinical findings regressed with appropriate antibiotherapy but hypertransaminasemia lasted. The etiology of persistent hypertransaminasemia has been investigated. In addition to salmonella hepatitis, the use of levetiracetam was seen as causes but the drug was not discontinued. Normal liver enzyme levels were reached in the 12th weeks following Salmonella infection. Consequently, it is considered that before discontinuation of medication, salmonella hepatitis may be in differential diagnosis in patients who have acute gastroenteritis and hepatitis findings and also receiving levetiracetam.

**Key Words:** Hypertransaminasemia, Levetiracetam, Salmonella



MISIRLİGİL M  
ARSLAN M  
BALAMTEKİN N

: 0000-0002-7922-5514  
: 0000-0002-0107-4699  
: 0000-0001-8665-5611

**Çıkar Çatışması / Conflict of Interest:** Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

**Finansal Destek / Financial Disclosure:** Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Onay / Confirmation:** Kayıt sırasında veliler tarafından araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş bir onay imzalanmıştır.

**Atf yazım şekli / How to cite:** Misirligil M, Arslan M, Balamtekin N. Levetirasetam Kullanan Epilepsili Bir Çocuk Hastada Hipertransaminaseminin Nadir Bir Nedeni: Salmonella Hepatiti. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:162-164.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**MİNA MISIRLİGİL**

SBÜ, Gülhane Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, Türkiye  
E-posta: drmisirli@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 22.02.2020

Kabul tarihi / Accepted : 14.07.2020

Elektronik yayın tarihi : 20.10.2020

Online published

DOI: 10.12956/tchd.692952

## GİRİŞ

Salmonella, intestinal lenf dokuda hücre içi olarak çoğalarak ateş ile birlikte diyare, kabızlık, halsizlik, karın ağrısı gibi semptomlara yol açan bir bakteriyel enfeksiyondur. Hastalığın seyri sırasında nadiren mikroorganizmanın karaciğer, dalak gibi iç organlara ve kemiğe yayılımı görülmektedir (1).

Bu makalede, epilepsi tanısıyla 15 aydır levetirasetam kullanmakta olan 11 yaşında bir kız hastada gelişen akut gastroenterit ve hipertransaminazemi kliniği sunulmuş ve literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

## OLGU SUNUMU

On bir yaşında kız hasta beş gündür devam eden bulantı, kusma ve ishal yakınmaları ile acil servise getirilmiş ve burada yapılan incelemelerde subfebril ateş, akut mukozal tip ishal ve hipertransaminazemi saptanarak Çocuk Gastroenterolojisi polikliniğine yönlendirilmiştir.

Hastanın öyküsünde on sekiz ay önce epilepsi tanısı aldığı, üç ay sodyum valproat kullandığı ancak ilaca yeterli yanıt alınamaması nedeniyle levetirasetam tedavisine geçildiği ve on beş aydır bu ilacı kullandığı öğrenildi. Hastanın epilepsi dışında bilinen başka hastalığı bulunmamaktaydı. Soy geçmişinde özellik yoktu.

Fizik incelemesinde vücut ağırlığı 57 kg (%90-97), boy 160 cm (%90-97) olup vital bulguları; vücut sıcaklığı 36.5° C, kalp tepe atımı 88/dk (60-100 atım /dk), solunum sayısı 17 /dk (14-22 /dk) ve arteriyel kan basıncı 110/70 mmHg (100-120/60-75 mmHg) olarak ölçüldü.

Taniya yönelik yapılan laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 13.4 g/dl, beyaz küre 12 000 /mm<sup>3</sup>, trombosit 256.000/mm<sup>3</sup>, INR 1.04, c-reaktif protein (CRP), 8.51 mg/dl (0-5 mg/dl)'di. Rutin biyokimyasal incelemesinde aspartat transaminaz (AST) 197 U/L (15-35 U/L), alanin aminotransferaz (ALT) 266U/L (7-35 U/L), gama glutamil transferaz (GGT) 217 U/L (0-38 U/L), laktat dehidrojenaz (LDH) 306 U/L (0-247 U/L) olarak ölçüldü, diğer parametreler normal sınırlardaydı. Gaita mikroskopik incelemesinde her sahada 5-6 lökosit saptandı ve gaita kültüründe Salmonella suşu üredi. Hastanın mevcut şikâyetlerinin salmonella enfeksiyonu nedeniyle olduğu değerlendirilerek, antibiyogramda mikroorganizmanın trimetoprim-sulfametoksazole duyarlı olması nedeniyle hastaya on gün süreyle trimetoprim-sülfametaksazol tedavisi verildi. Antibiyoterapinin üçüncü gününden itibaren hastanın tüm klinik şikâyetlerinde belirgin gerileme görüldü, akut faz reaktanları normal aralığa geriledi ancak AST, ALT artarak (336 U/L, 329 U/L sırasıyla) seyretti. Tedavi sonrası enzim yüksekliği devam ettiği için hasta hepatite neden olabilecek diğer hastalıklar yönünden de incelendi. Viral hepatitlere yönelik yapılan incelemelerde

hepatit A,B,C ve HIV antikorları negatifti. Toksoplazma, CMV, EBV ve Rubella antikor titreleri non-reaktifi. Etiyolojiye yönelik yapılan incelemelerde IgA 126 mg/dl (referans aralık 70-400 mg/dl), doku transglutaminaz IgA negatif, doku transglutaminaz IgG negatif, seruloplazmin 26 mg/gün (2-60 mg/gün), 24 saatlik idrarda bakır 65 mg/dl (22-58 mg/dl) saptandı. Otoimmün taramada ANA, anti ds DNA, ASMA, AMA, LKM-1, ANCA negatifliği görüldü. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Metabolik tarama amacıyla idrarda keton, tandem kitle spektrometrisi, idrarda organik asitler, idrarda redüktan madde tarandı ancak önem arz eden bir bulgu saptanmadı. Hastanın alfa 1 anti tripsin düzeyi 153 mg/dL (110-280 mg/dL), alfa fetoprotein düzeyi 3.44 ng/mL (0-9 ng/mL) ve ferritin 25.7 ng/mL (11-306.8 ng/mL)'di. Radyolojik incelemelerden ultrasonografik görüntülemelerde minimal steatoz, karaciğer uzun çapı 14 cm (8.5-14 cm) ve safra kesesi içinde lümenin yarısından fazlasını dolduran multipl milimetrik taşlar izlendi. MRCP görüntülemelerde safra kesesi lümeninde multipl milimetrik taşlar izlendi, karaciğer boyutu 153 mm olarak ölçüldü. Hipertransaminazeminin altıncı haftada devam etmesi üzerine karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopside minimal portal ödem, venüler konjesyon ile parankimde ve portal alanda seyrek lenfositler görüldü. İmmünohistokimyasal/histokimyasal olarak parankimde birikim saptanmadı ve fibrozis bulgusu izlenmedi. Bu bulgular ilaç toksisitesine özgül olmasa da hastanın mevcut hepatit tablosunun levetirasetam tedavisiyle ilişkili olabileceği ve anti-epileptik tedavisinde revizyona gidilmesi düşünüldükten, hastanın ilk başvurusundan on iki hafta sonra AST, ALT ve GGT değerlerinin normale dönmesi (18, 12, 13 U/L) üzerine levetirasetam tedavisi sürdürüldü.

## TARTIŞMA

Salmonella hepatiti nadir görülen bir hastalık olup kliniğe bulantı-kusma, diyare, ateş, hepatomegali, karın ağrısı, sarılık, baş ağrısı ve rölatif bradikardi ile yansımaktadır. Daha nadir olarak konstipasyon ve splenomegali görülebilmektedir (2). Salmonella hepatitinde transaminaz düzeylerinin hastalığın 2-3. haftalarında yükseliş gösterdiği, uygun antibiyotik tedavisini takiben iki veya üçüncü haftada klinik bulguların iyileşip, transaminaz düzeylerinin normale gerilediği bildirilmektedir (3,4). Hastaların üçte ikisinden fazlasında AST düzeyinin ALT düzeyinden daha fazla yükseldiği belirtilmektedir (2). Ülkemizden sunulan erişkin iki vakada ALT düzeylerinin AST düzeylerinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Hastamızın klinik bulguları, literatürde bildirilen olgularla uyumluydu. Serum ALT düzeyleri daha önce ülkemizde bildirilen iki olgu gibi AST düzeylerine göre daha yüksekti.

Levetirasetam, sinaptobrevin 2a'ya tutunarak nöronların hipersenkronizasyonunu inhibe ederek, GABA-glisin sistemini aktive ederek antiepileptik etki göstermektedir. Levetirasetamın en bilinen yan etkileri nazofarenjit, sinirlilik, somnolans,

asteni/yorgunluk ve baş dönmesi olarak sıralanabilir (6). Hiperpigmentasyon, trombositopeni, lökopeni, anemi ve rabdomiyoliz ise olgu bazında bildirilen nadir yan etkileridir (7–9). Levetirasetamın karaciğer enzim düzeylerine etki etmemesi, klasik anti-epileptiklerden üstünlüğü olarak belirtilmektedir (10). Bununla birlikte, literatürde hipertransaminazemiye yol açtığı nadir olgular vardır. Levatirasetam kullandıktan bir süre sonra ALT yüksekliği daha belirgin olmak üzere hipertransaminazemi geliştiği ve ilacı kesmeyi takiben altıncı haftada transaminaz düzeylerinin normale gerilediği saptanmıştır (11,12). Sunduğumuz olguda da hipertransaminazemi paterni benzer şekildeydi fakat sürenin 12 haftaya kadar uzadığı görüldü. Persistan hipertransaminazemi bakımından etiyolojik değerlendirme yapıldı ancak neden saptanamadı. Nadir de olsa levetirasetamın hipertransaminazemi yaptığı göz önüne alındı ancak son değerlendirmede enzim düzeylerinin normale gerilemesi üzerine hipertansaminazemi levatirasetam kullanımı ile ilişkilendirilmedi.

Sonuç olarak; bulantı-kusma, ishal, ateş, karın ağrısı gibi akut gastroenterit bulgularıyla birlikte hipertransaminazemisi olan çocuk hastalarda ayırıcı tanıda nadir görülen bir hastalık olan salmonella hepatiti de düşünülmelidir. Sunulan vakada salmonella hepatitine sekonder hipertransaminazeminin on iki haftaya kadar uzayabileceği ve hipertransaminazemi nedeni olarak doğrudan ilaçların suçlanmaması ve gereksiz yere tedavinin kesilmemesi gerekliliği değerlendirilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bhatti, JM, Memon Y, Sarfaraz S, Salahuddin N. An Unusual Case of Extensively Drug Resistant Typhoid Fever. *Cureus* 2019;1:e4664.
2. El-Newihi HM, Alamy ME, Reynolds TB. Salmonella hepatitis: Analysis of 27 cases and comparison with acute viral hepatitis. *Hepatology* 1996;24:516–9.
3. Pramoolsinsap C, Viranuvatti V. Salmonella hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:745–50.
4. Khosla SN. Typhoid hepatitis. *Postgrad Med J* 1990;66:923–5.
5. Vatansev C, Gölcük M, Hüseyin Y, Pamukçu A. Salmonella hepatiti: Tikanma sarılığı ile karışan iki olgu. *Genel Tıp Derg* 2003;13:131–4.
6. Verrotti A, Prezioso G, Sabatino FD, Franco V, Chiarelli F, Zaccara G. The adverse event profile of levetiracetam: A meta-analysis on children and adults. *Seizure* 2015;31:49–55.
7. Algahtani H, Marghalani S, Satti M, Shirah B. Levetiracetam-Induced Skin Hyperpigmentation: An Extremely Rare Undesirable Side Effect. *J Epilepsy Res* 2017;7:106-8.
8. Alzahrani T, Kay D, Algahtani SA, Makke Y, Lesky L, Koubeissi MZ. Levetiracetam-induced pancytopenia. *Epilepsy Behav. Case Reports* 2015;4:45-7.
9. Rastogi V, Singh D, Kaur B, Arora P, Gadikota JP. Rhabdomyolysis: A Rare Adverse Effect of Levetiracetam. *Cureus* 2018;10:8–11.
10. Bölükbaşı N, Akar F, Bir S. Antiepileptik İlaçların Lipit Profili ve Karaciğer Enzimleri Üzerine Etkisi. *Noro psikiatri Arsivi* 2011;48:11-6.

11. Sethi NK, Sethi PK, Torgovnick J, Arsura E, Cukierwar F. Asymptomatic elevation of liver enzymes due to levetiracetam: A case report. *Drug Metabol. Drug Interact* 2013;28:123-4.
12. Rachamalla V, Song MM, Reed JM, Aligeti M. Levetiracetam-induced transaminitis in a young male with traumatic brain injury. *Oxford Med Case Reports* 2017;2017:omx067.