

Şiddetli Kutanöz İlaç Reaksiyonlarının Tedavisi

TREATMENT OF SEVERE CUTANEOUS DRUG REACTIONS

Dr. Başak YALÇIN,^a Dr. Nuran ALLI^a

^a1. Dermatoloji Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Stevens Johnson Sendromu-Toksik epidermal nekroliz (SJS-TEN), ilaç hipersensitivite sendromu (DRESS), vaskülitler, anjiyoödem ve akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) şiddetli kutanöz ilaç reaksiyonları olarak gruplandırılırlar. Bu hastalıklar sıklıkla ağır klinik tablolarla karşımıza çıkıp, şiddetli morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedirler. Başta fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi antiepileptikler olmak üzere, penisilinler, makrolid grubu ilaçlar, sulfonamidler ve diğer bazı antibiyotikler ile non steroid antiinflamatuar ilaçlar bu reaksiyonların etiolojisinde en sık suçlanan ajanlardır. Tedavide ilk aşama sorumlu ilacın tespit edilip hemen kesilmesidir. Bu hastalar hızlı ve doğru tanılandırılmayı takiben uygun fiziki şartların sağlandığı yoğun bakım ünitesine nakledilmelidir. Uygun destekleyici tedavi ile birlikte gerekli semptomatik, küratif tedaviler ve topikal bakım bir an önce başlanmalı ve tedavi süresince hastalar yakından takip edilmelidir. Hasta ve kan bağı olan hasta yakınlarının aynı ilacı ya da benzer yolaaktan metabolize olan bir ilacı tekrar kullanımının engellenmesi hastalıklara bağlı gelişen sakatlanma ve ölümleri en aza indirmek açısından önemlidir. Günümüzde bu hastalıklarla ilgili tedavi yaklaşımları sınırlı olmakla olup, mevcut tedavilerin de seçimi ve etkinlikleri konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Genel olarak sistemik kortikosteroidler kullanılan ana ilaç olmakla birlikte bu ilacın kullanım yeri, şekli ve süresi tartışmalıdır. Sistemik kortikosteroidlerin bu hastalıklardaki etkinliğini sorgulayan çalışmalar ve ilacın olası ölümcül yan etkilerinin bilinmesi yeni tedavi arayışları doğurmuştur. Bu yazıda şiddetli kutanöz ilaç reaksiyonlarında kullanılan tedavi seçenekleri ve bunların etkinlikleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Şiddetli, kutanöz, ilaç reaksiyonu, tedavi

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16:163-170

Abstract

Stevens Johnson Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis (SJS-TEN), drug hypersensitivity syndrome (DRESS), vasculitis, angioedema and acute generalized exantematous pustulosis (AGEP) are severe cutaneous drug reactions. Usually these reactions are severe and may cause high morbidity and mortality rates. Antiepileptics such as phenobarbital, phenytoin and carbamazepin, some antibiotics including penicillins, macrolides, sulphanamides and non steroidal anti-inflammatory drugs are common causes of severe cutaneous drug reactions. The first step in the treatment is the discontinuation of the triggering drug. The patients should rapidly be transported to an intensive care unit which has appropriately donated. Symptomatic and curative treatments together with supportive and topical cares should be started and close follow up is necessary. Readministration of the same drug or the drugs which have the similar metabolic pathways should be avoided for the patient and his blood relatives. The treatment options of severe cutaneous drug reactions are limited and no consensus has been reached for the effectiveness of the present treatments. Systemic corticosteroids still are the mainstems of the treatment of severe cutaneous drug reactions. However severe side effects and conflicting reports related to their effectiveness limit the use of systemic corticosteroids and new treatment options have been searched. Here we reviewed the treatment modalities and their effectiveness in severe cutaneous drug reactions and their effectiveness.

Key Words: Severe, cutaneous, drug reactions, treatment

Stevens Johnson Sendromu-

Toksik Epidermal Nekroliz (SJS-TEN)

SJS ve TEN şiddetli mukozal erozyonlar, yaygın eritemli kutanöz maküller ve atipik hedef benzeri lezyonlarla karakterize bir

hastalıktır. Sıklıkla deri lezyonları birleşerek geniş yamalar halini alır ve epidermal ayrılma kliniğe eşlik eder. SJS ve TEN aynı hastalığın farklı şiddetteki klinik formlarıdır. SJS'de epidermal ayrılma toplam vücut yüzeyinin %10'undan daha azını teşkil ederken SJS-TEN'da %10-30 ve TEN'da %30'dan daha fazla vücut alanı etkilenir. Hastalığa neden olan ilaçlar başta antiepileptikler olmak üzere sıklıkla penisilin ve sulfonamid grubu antibiyotikler ve salisilatlardır.¹

Geliş Tarihi/Received: 09.08.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.04.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Başak YALÇIN
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1.Dermatoloji Kliniği, ANKARA
yalcinbasak@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

SJS-TEN yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan bir hastalıktır. Mortalite hızı SJS, SJS-TEN ve TEN için sırası ile %5, %10-15 ve %30-35'tir. Epidermal ayrılma sonucu gelişen şiddetli sıvı elektrolit kaybı, süperenfeksiyonlar, ısı regülasyonunda bozulma, aşırı enerji tüketimi, immunolojik fonksiyonlarda bozulma ve hematolojik bozukluklar ile trakeobronşiyal ve gastrointestinal mukoza epitel tutulumu önemli mortalite ve morbidite nedenleridir.² Hastalığın prognozunu belirleyen faktörler şu şekilde sıralanabilir:

- **Epidermal ayrılmanın hastalığın başlangıcındaki yüzdesi:** Epidermal ayrılmanın yüzdesini hastalığın sürecine göre değerlendirmek gerekmektedir. Örneğin sürecini tamamlamış %50-60'lık bir epidermal ayrılma, hastalığın başlangıcındaki %10'luk bir ayrılmadan daha iyi seyredebilmektedir. Bu nedenle epidermal ayrılmanın miktarı hastalığın başladığı dönem baz alınarak yapılmalıdır. Bu değer %10'un üzerinde olması kötü prognozu gösterir.

- **Hastanın yaşı:** 40 yaşın üstü kötü prognozu gösterir.

- **Visseral tutulum:** Kötü prognozu gösterir.

- **BUN düzeyi:** 10 mmol/L.nin üstündeki değerler kötü prognozu gösterir.

- **Serum glukoz düzeyi:** 14 mmol/L.nin üzerindeki değerler kötü prognozu gösterir.

- **Serum bikarbonat düzeyi:** 20 mmol/L'nin altındaki değerler kötü prognozu gösterir.

- **Malignansi:** Olması kötü prognozu gösterir.

- **Taşikardi:** 120 atım/dk.nın üstünde olması kötü prognozu gösterir.³

Tedavi

a. Hızlı tanı: SJS-TEN'in progresyon dönemi ortalama 4-5 gün sürmektedir. Bu nedenle progresyonu durdurmayı amaçlayan tedavilere, doğru ve hızlı tanıyı takiben bu süre içinde başlanması gerekmektedir. SJS-TEN hastalarının bir dermatoloğa ulaşması genellikle hastalığın başlangıcından 2-3 gün sonra olmaktadır. Bu nedenle hızlı tanı konulması ve tedavi planlanması; tedavi

öncesi hastalık şiddetinin ve prognostik faktörlerin belirlenmesi tedavi ve takip açısından önemlidir.⁴

b. Şüpheli ilaçların en kısa sürede kesilmesi: Son bir ay içinde başlanan ilaçların hepsi kesilmelidir. Büllerin ve erozyonların çıktığı ilk gün ilacın kesilebildiği hastalarda mortalite, geç kesilenlere göre anlamlı bir şekilde daha düşüktür.⁵

c. İntravenöz sıvı-elektrolit replasmanı: Hastalardaki deri bariyer fonksiyon bozukluğu, önemli sıvı-elektrolit kaybına neden olabilir. Örneğin epidermal ayrılmanın %50'yi bulduğu hastalarda deriden sıvı kaybı günlük 2-3 litreye ulaşmaktadır.

d. Hastanın yoğun bakım ünitesi ya da yanık ünitesine sevk: SJS-TEN hastalarının bir yoğun bakım ya da yanık ünitesine alınması, takip ve tedavisinin buralarda yapılması mortalite riskini azaltmaktadır. Bu nedenle hastaların en kısa sürede bu ünitelere sevk yapılmalıdır. Ancak SJS-TEN ve yanık hastalarının birbirinden farklı olduğu unutulmamalıdır. Yanık saniyelerle ölçülecek kadar kısa sürelerde ortaya çıkar ve bundan sonra daha fazla yayılmaz. Ancak TEN-SJS günler içinde ortaya çıkar ve yayılır. Kutanoz nekroz yanıkta değişken olmakla birlikte sıklıkla daha derindir. Bu farklılıklar tedavisel olarak da çeşitli farklılıklar oluşmasına neden olur. Örneğin subkutan ödem gelişimi SJS-TEN'de beklenmez. Çünkü sıklıkla kan damarlarında hasar oluşmaz. Bu nedenle aynı miktarda yüzey alanının etkilendiği SJS-TEN hastalarına, yanık hastalarının 2/3 ya da 3/4'ü oranında sıvı takviyesi yapılması uygundur. Benzer şekilde SJS-TEN'de lezyonlar epidermise lokalizedir ve genellikle kıl folikülleri korunur. Bu nedenle epidermisin yenilenmesi yanığa göre daha hızlıdır. Bu da hastalarda farklı topikal tedavi gerekliliğini ortaya koymaktadır.⁶ SJS-TEN hastalarının yoğun bakıma ya da bir yanık ünitesine nakli sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar şu şekilde sıralanabilir:

- İntravenöz sıvı replasmanı

- Ağrı kontrolü

- Aseptik yaklaşım

- Ortamın steril hale getirilmesi

- Deriye yapışabilecek materyalden kaçınılması

e. Semptomatik tedavi: SJS-TEN hastalarına uygulanacak semptomatik tedavi yanık hastaları ile benzerdir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- **Sıvı replasmanı:** Sıvı, makromoleküller ve saline solüsyonlarından oluşmalıdır. Sıvının miktarı ve verilme hızı günlük değerlendirilip ayarlanmalıdır. Sepsis riskini artırdığı için mümkünse santral venöz kateterlerden kaçınılmalıdır. İntravenöz başlanan sıvı replasman tedavisi hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesini takiben aşamalı olarak oral sıvı alımı şekline dönüştürülmeli ve böyle idame ettirilmelidir.^{6,7}

- **Nütrisyonel destek:** Protein kaybını azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmak için bir an önce yoğun bir nütrisyonel destek sağlanmalıdır. İlk planda silikon tüpler kullanılarak nazogastrik beslenme başlanmalı ve hastanın oral mukoza lezyonlarının ve genel durumunun düzelmesi ile beraber oral beslenmeye geçilmelidir. Erken başlanan enteral nütrisyonel destek stres ülseri riskini azaltmakta ve enterojenik enfeksiyonları engellemektedir. Hastalarda 48 saat ara ile fosfor düzeyleri ölçülmeli ve hipofosfatemi önlenmelidir. Hipofosfateminin kan şekeri regülasyonunu zorlaştırdığı ve kas disfonksiyonuna neden olduğu unutulmamalıdır.⁸

- **Antimikrobiyal tedavi:** Hastanın izolasyonu, hastane enfeksiyonların önlenmesi açısından gereklidir. Hastanın yıkanmasında, boyanmasında ve kapatılmasında antiseptik solüsyonlar kullanılmalıdır (%5 gümüş nitrat, %0.05 klorheksidin). Deri lezyonlarından alınan örneklerden gūnaşırı bakteri kültürü yapılmalıdır. Kateterler 2-3 günde bir değiştirilmeli ve her seferinde bakteri kültürüne gönderilmelidir. Direnç gelişimine neden olabileceği için proflaktik antibiyotik tedavisi önerilmez. Ancak deri ve mukoza sürüntü kültüründe bir türün baskın olarak üremesi, hızla ateş yükselmesi ya da düşmesi, rigor gelişmesi, hipotansiyon, idrar çıkışının azalması, solunum paterninde değişiklik, mevcut diyabetin kontrol edilememesi ve bilinç durumunda değişiklikler olması gibi durumlarda sistemik antibiyotik başlanması kaçınılmazdır. Direnç gelişimini engellemek için mümkün oldukça dar spektrumlu antibiyotikler seçilmelidir. Sık-

lıkla hastalığın ilk birkaç günü Stafilokokus aureus'un, daha sonra da gram negatif türlerin enfeksiyona neden olduğunun bilinmesi antibiyotik seçiminde önemli fikir verebilir.⁹

-**Ortamın ısıtılması:** Hastanın derisinden ısı kaybını önlemek için oda sıcaklığının 30-32°C'de tutulması önemlidir. Hastanın ısıtılması titreme ve stres nedeniyle deriden olan kalori kayıplarını önlemek için de gereklidir. Isı kaybını en aza indirmek için antiseptik banyoların sıcaklığının 35-38°C'ye yükseltilmesi, sıcak örtüler ve ısıtıcı lambalar kullanılması uygundur.¹⁰

- SJS-TEN hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisi tromboemboli gelişimidir. Bu nedenle hastalara hastanede buldukları süre içinde heparin tedavisi uygulanmalıdır. Bu tedavi deriden olan kanamayı artırmakla birlikte genellikle transfüzyon gerektirmez. Strese bağlı gelişebilecek gastrik kanamaları en aza indirmek için hastalara uygun mide koruyucu tedavi başlanmalıdır. Hastalık süresince hastalara emosyonel ve psikiyatrik destek verilmesi ihmal edilmemelidir. Hastanın respiratuvar durumu izin verdiği sürece diazepam ve morfinik asit gibi trankilizanlar rahatlıkla kullanılabilir. Hastada hiperglisemi mevcut ise insülin tedavisi başlanmalıdır.¹¹ Net nitrojen kaybını ve hiperkatabolizmayı azaltmak için intravenöz ya da oral okzandrolen ve insan büyüme faktörü verilmesi, yara iyileşmesini hızlandırmak için ornitine α -ketoglutarat takviyesi yapılması ve sıvı ihtiyacını azaltmak için ilk 24 saat içinde askorbik asit başlanması önerilen tedavilerdir.^{12,13}

- **Uygun deri bakımı:** Lokal tedavi yaklaşımları açısından 2 farklı görüş vardır.

Konservatif tedavi: Lokal tedavi ve kapama yalnızca ayrılmış deri alanlarına uygulanır. Normal görünen derinin gevşemiş bile olsa kaldırılmamasının dermisi korumak açısından önemli olduğu düşünülür. Bu tedavi şeklinde, erode olmuş alanlara topikal antibiyotikli ajanlar sürülüp, günlük olarak steril şartlarda kapatılır. %0.5 gümüş nitrat ve %0.05 klorheksidin banyo, boyama ve kapamada kullanılabilen topikal antiseptiklerdir. Vazelin, gümüş nitrat ve polividoniodine ile hazırlanmış gazlar kapamada kullanılabilir.¹⁴

Agresif debridman ve kapama: SJS-TEN'li hastalarda yapılan bazı çalışmalarda büllü, erode ve gevşek derinin tamamen ve agresif bir şekilde debride edilip yaranın biyolojik kapama materyalleri örn: homolog deri greftleri ile kapatılmasının mortaliteyi oldukça azalttığı gösterilmiştir. Tedavide agresif debridmanı destekleyenler nekrotik epidermisin, alttaki dermisi koruma fonksiyonunu tamamen yitirdiğini ve ayrıca bir enfeksiyon odağı gibi davranarak hastalardaki enfeksiyon riskini artırdığını düşünmektedir. Bu yöntemin kanıtlanan en büyük faydası enfeksiyon riskini ve skar oluşmasını anlamlı bir şekilde azaltmasıdır. Biyolojik kapama materyallerinin uygulanması da dermisi kapatan ve enfeksiyondan koruyan bir bariyer oluşturması, açıkta bulunan sinir uçlarını kapatarak ağrıyı azaltması açısından önemlidir. Ayrıca alışılagelen tedavide kullanılan gümüş nitrat gibi birçok topikal ajan, keratinosit ve fibroblastları azalttığı için reepitelizasyonu baskılamakta ve dolayısı ile yara iyileşmesini geciktirmektedir. Bu tedavi yönteminde ise bu topikal ajanların oldukça az kullanılıyor olması yara iyileşmesi açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Biyolojik kapama materyali olarak kullanılan allograft deri, normal deri ile bütünleştiği için optimal bir deri kapatıcısıdır. Reepitelizasyon oluştuğunda kendiliğinden atılır. Xenograftlar ise hastanın derisi ile bütünleşmediği için koruyucu özelliği daha azdır. Biobrane yaraya iyi yapışabildiği için tercih edilir. Ancak geniş vücut alanlarına uygulandığında yaygın enfeksiyon gelişmesine neden olabilmektedir.¹⁵

- **Oküler lezyonlara yaklaşım:** SJS-TEN hastalarının bir göz doktoru tarafından görülmesi ve tedavisinin planlanması gerekmektedir. Antiseptik ve antibiyotikli göz damlalarından oluşan tedavi 2 saatte bir uygulanmalıdır. Gaz geçirgenliği olan skleral kontakt lensler fotofobi ve diğer semptomları azaltmakta, görme keskinliğini düzeltmekte ve korneal epitel hasarının iyileşmesinde fayda sağlayabilmektedir. Yeni oluşan synechiaeler kalıcı yapışıklığın önlenmesi açısından sık sık mekanik olarak ayrılmalıdır. TEN sonrası gelişebilecek oküler sendromun tedavisinde yakın oftalmolojik kontroller ve sunni göz damlaları önerilmektedir.

Mukoza sekelleri örn, synechiae gibi durumlar cerrahi girişim gerektirmektedir.¹⁶

- **Oral ve nazal krutlar** temizlenmeli ve sık sık antiseptikli gargaralar uygulanmalıdır.

- **Pulmoner tutulum var ise:** aerosoller, bronşiyal aspirasyon ve fiziksel terapi ile hastanın desteklenmesi gerekir.

- **Hipoksemi var ise:** entübasyon ve mekanik ventilasyon sıklıkla gerekir.

f. Sistemik Tedaviler

- Sistemik steroidler

Sistemik steroidlerin SJS-TEN'de kullanımı tartışmalıdır. Kimi ünitelerde kortikosteroid kullanımı tedavinin aslını oluştururken diğer ünitelerde yara iyileşmesini geciktirdiği, enfeksiyon riskini artırdığı, sepsisi maskeleydiği ve gastrointestinal sistem kanamalarını artırdığı için mortaliteyi yükselttiği düşünülerek tercih edilmemektedir. Yapılan çalışmalarda yanık ünitelerinde tedavi edilen SJS-TEN hastalarında steroid kullanımının artmış morbidite ve mortaliteye neden olduğu gösterilirken dermatoloji kliniklerinde tedavi edilen hastalarda steroid kullanımının mortalite ve morbiditeyi azalttığı bildirilmiştir. Yanık ünitelerinde tedavi edilen hastaların dermatoloji kliniklerinde tedavi edilenlerden farkı hastaların daha şiddetli hastalığa sahip olmalarıdır. Bu nedenle şiddetli hastalığı olan SJS-TEN hastalarında sistemik steroid tedavisinden kaçınılması önerilmektedir.¹¹ Ayrıca sistemik steroidlerin genel olarak yalnızca hastalığın ilk döneminde kullanıldığında etkili olduğu bilinmektedir. Bu dönemde doktora ulaşan hasta sayısının oldukça kısıtlı olması sistemik steroidlerin kullanımını sınırlamakta ve gereksiz kılmaktadır. Ayrıca başka bir hastalığı nedeniyle yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisi almakta olan hastalarda da SJS-TEN geliştiğinin bildirilmesi bu ilaçla ilgili şüpheleri desteklemektedir.¹⁷

- **Plazmaferez:** Bazı çalışmalarda plazmaferezin hastalık progresyonunu durdurduğu gösterilmesine rağmen diğer çalışmalarda faydalı bulunmamıştır. Plazmaferez tedavisi SJS-TEN'de tartışmalı bir tedavidir. Etkinliği kanıtlanmamıştır.¹⁸

- **İmmünmodülatuar ajanlar:** Siklofosfamid ve siklosporin: yüksek doz intravenöz

siklofosamid (başlangıç dozu 300 mg/gün); ve oral siklosporin bazı hastalara uygulanmıştır. Olumlu sonuçlar bildirilmesine rağmen, klinik çalışmaların oldukça kısıtlı sayıda olması, elde edilen tedavi başarılarının hastalığın doğal seyrinden mi yoksa kullanılan ilaçlardan mı olduğunu tespit etmeyi mümkün kılmamıştır. Enfeksiyona meyilli olan SJS-TEN hastalarında bu ilaçların kullanımının enfeksiyon riskini daha da arttırdığı gözönüne alınırsa daha geniş ve kontrollü çalışmalarla desteklenmediği sürece bu hastalarda siklofosamid ve siklosporin kullanılmamalıdır.^{19,20}

- **Antisitokin ilaçlar:** Pentoksifilinden fayda gören bazı hastalar bildirilmiştir. Pentoksifilin kullanımının bu hastalığın tedavisindeki muhtemel başarısı TNF- α üretimini baskılamasıdır. Bundan yola çıkarak hastalara TNF- α üretimini baskıladığı bilinen talidomid (5 gün 400 mg/gün) verilmiştir.²¹ Ancak beklenmeyen bir şekilde bu ilacın hastalarda mortaliteyi artırdığı ve bunu TNF- α 'yı paradoksik olarak artırarak yaptığı tespit edilmiştir. N-asetilsistein'in de TNF- α üretimini baskılayarak tedavide etkili olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur. Buna ek olarak N-asetilsistein intrasellüler glutation düzeyini artırdığı bilinmektedir. Glutationun antioksidan ve detoksifikan etkisinin hastalığa neden olan ilacın hızlı eliminasyonunu sağlayarak tedavide ek bir katkı yaptığı düşünülmektedir. Nötropeni ile birliktelik gösteren şiddetli SJS-TEN hastalarında G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) kullanımının etkinliğini gösteren bir çalışma mevcuttur.²² Son dönemde intravenöz insan immüoglobulin tedavisi (IVIG) (0.20-0.75gr/kg 4gün/hafta) ile ilgili olumlu yaklaşım ve beklentiler vardır. IVIG'in invitro olarak Fas-Fas ligand aracılı apoptozisi inhibe ettiği gerçeğinden yola çıkılarak bu tedavi yönteminin SJS-TEN'de etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılan kısıtlı sayıdaki çalışma sonuçları olumlu ve ümit verici olmasına rağmen kesin yarıya varmak için yeterli değildir ve ileri klinik çalışmalara gereksinim vardır.²³ Sonuç olarak SJS-TEN'de şu ana kadar birçok tedavi seçeneği denenmiştir. Ancak halen etkinliği kanıtlanmış tek tedavi seçeneği semptomatik tedavidir. Denenen sistemik tedavilerin hiçbirisinin hastalığıdaki tedavi

edici etkisi kesin olarak gösterilememiştir. Bu konuda yapılan klinik çalışmalar oldukça yetersiz ve elde edilen sonuçlar çelişkilidir. TEN'deki asıl patoloji epidermisteki yaygın ve progresif apoptozdur. Bu nedenle antiapoptotik etkinliği bilinen güvenli ilaçların gelecekte SJS-TEN'de kullanılabileceği düşünülmektedir. Bunlar: mitokondrial apoptotik yolları inhibe ettiği bilinen insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri ve antiapoptotik ve antioksidan özelliği olan, aynı zamanda hücre-hücre integrasyonunu sağlayan çinkodur.¹¹

Takip:

Hastalığın iyileşmesini takiben birkaç ay boyunca UV maruziyetinden kaçınmak lezyonlardaki hiperpigmentasyon gelişimini önlemek açısından gereklidir. Bu nedenle bu hastalara güneşten koruyucular önerilmelidir. Hastalığa bağlı gelişebilen şiddetli inflamatuvar korneal lezyonlar aylar hatta yıllarca sürebilir ve körlüğe neden olabilir. Bu durumun önlenmesinde topikal kortikosteroidler genellikle yetersiz kalır. Topikal siklosporin daha çok tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. Ağız ve genital organda meydana gelebilen synechia cerrahi müdahale gerektirebilir.²⁴

Hastalık Tekrarının Engellenmesi

Şüpheli ajanlara tekrar maruziyet önlenmelidir. Genetik faktörler hastalıktan sorumlu tutulduğu için bu ajanlar hasta ile yakın kan bağı olan kişilerde de kullanılmamalıdır.²⁵

İlaç Hipersensitivite Sendromu (Dress: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

a) Doğru ve Hızlı Tanılandırma

Sistemik bulguların da eşlik ettiği şiddetli bir reaksiyondur. Hastalığa ait deri bulguları ekfoliyatif dermatitle sonlanan uzun süreli ve yaygın papülopüstüler veya eritematöz deri döküntüleridir. Hastalığa eşlik eden sistemik bulgular ise ateş, lenfadenopati, hepatit, pnömonit, miyokardit, perikardit ve nefrittir. Hastaların %90'ında eozinofili ve %40'ında monositoz tespit edilir. En sık antiepileptiklerle ortaya çıkar. İlaç eliminasyon mekanizmalarından olan asetilasyondaki bir yavaş-

lık hastalığın ortaya çıkışından sorumlu tutulmuştur. Buna ek olarak insan herpes virus 6 (HHV6) gibi bazı viral enfeksiyonlar hastalıkta suçlanmaktadır. Hastalığın mortalitesi %10'dur.²⁶

a. Şüpheli İlaçların Kesilmesi

Neden olan ilacın başlanması ile reaksiyonun ortaya çıkışı arasındaki süre tipik olarak 2-6 haftadır. Bu süre, sorumlu ajanın tespitinde önemli fikir verir.

b. Tedavi

0.50-1 mg/kg sistemik kortikosteroid tedavisi hayat kurtarıcıdır. Özellikle hastalığa ait visseral tutulumda hızlı bir düzelmeye sağlar. Ancak ilacın azaltılması ve kesilmesi hızlı relapslara neden olduğu için sistemik kortikosteroidlerin aylarca kullanılması gerekmektedir. Ancak bazı çalışmalarda sistemik steroidlerin kronik bir HHV6 aktivasyonunu tetikleyip hastalığa ait relapslardan sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle hastalığın visseral tutulumlu ağır formu dışında kalan ve deri bulgularının ağırlıklı olduğu hafif formlarında mümkün oldukça sistemik steroidlerden kaçınıp topikal steroidlerin kullanılması önerilmektedir.^{26,27} Uzun süren DRESS sendromlu az sayıda hastada interferon tedavisi denenmiştir. Elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Hastalarda eksfoliyatif dermatit olduğu durumlarda destekleyici tedaviler çok önemlidir. Bunlar arasında hastanın bulunduğu ortamın ısıtılması, lokal antiseptik kullanımı ve topikal steroidler önemli yer tutar. Eğer eritrodermi çok şiddetli ise kalp yetmezliği gelişebileceği için hasta özenle monitörize edilip tedavisi yapılmalıdır. Oral antipiretikler ve topikal kortikosteroidlerin bu riski azalttığı bilinmektedir.²⁷

c. Nükslerin Önlenmesi

Sorumlu ilacı bulmak için, kullanılan tüm ilaçlar başlama tarihlerine göre tek tek değerlendirilmelidir. Özellikle son 2-6 hafta içinde başlanan ilaçlar hastalığın gelişiminden sorumludur. Sırası ile antikonvülzanlar, sulfonamidler, dapson, allopurinol gibi ilaçlar elimine edilmelidir. Ayrıca sorumlu ilacın tespitine yönelik olarak yama testi ve invitro lenfosit testleri yapılması fayda sağlayabilir. Antikonvülzanların major grupları olan

fenitoin, karbamazepin ve fenobarbitaller birbirleri ile sık çarpaz reaksiyon oluşturduğu için bu ilaçlardan bir tanesi DRESS gelişimine neden olmuş ise diğerlerinin de kullanılması önerilmez. Ayrıca hastalığın oluşumunda genetik yatkınlık rol oynadığı için hastalığa neden olan ilaç hastanın kan bağı olan akrabaları tarafından da kullanılmamalıdır.^{27,28}

Vaskülit ve Serum Hastalığı

Vaskülitler çok farklı klinik ve patolojik bulgularla ortaya çıkan bir grup hastalıktır. Bu nedenle tedavileri oldukça farklı olabilir.

a. Şüpheli ilaçların kesilmesi: Son 2 ay içinde başlanan ilaçlar şüpheli ilaçlardır. Hastaya aynı ilacı ya da yapısal olarak benzerlik gösteren ilaçları bir daha kullanmaması önerilmelidir.

b. Yalnızca deriye lokalize olan daha az şiddetli formlarda ya da halsizlik, miyalji, artralji, ateş gibi genel semptomlarla giden formlarda topikal steroidler, NSAİ ilaçlar ve antihistaminler kullanılmalıdır. Bu ilaçların hastalarda kullanılma nedenleri hastanın semptomlarını rahatlatmaktır.²⁹

c. Şiddetli ve hayati tehlike riski olan hastalarda: glomerulonefrit, pulmoner tutulum, hepatit gibi sistemik tutulumun olduğu hastalarda ve yaygın ve şiddetli kutanöz vaskülitli olan hastalarda sistemik tedaviler uygulanır. Glukokortikoidler birçok tedavi protokolünde yer alan en önemli ilaçlardır. Başlangıçta sıklıkla yüksek doz başlanan oral kortikosteroid tedavisini hastalığın kontrol altına alınması ile birlikte uzun süreli ve düşük doz tedavi takip eder. Kortikosteroid tedavisinin erken kesilmesi sıklıkla relapslara neden olur. Kortikosteroid tedavisinin yan etkilerini azaltmaya yönelik olarak ilaç dozunu ve maruziyet süresini en aza indirmek amacı ile sıklıkla çeşitli sitotoksik ilaçlar ve immünsupresifler tedaviye eklenir. Örneğin siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil gibi. Alkilleyici ajanlardan siklofosamid vaskülit tedavisinde etkinliği oldukça güçlü olan bir ajandır. Daha az toksik olan metotreksat hastalık kontrol altına alındıktan sonra idamede sıklıkla tercih edilen bir ajandır. Şiddetli sistemik vaskülitlerde hemodiyaliz, plazmaferez de uygulanabilecek tedavi seçenekleridir.³⁰ İlaça bağlı gelişen

vaskültitlerin bir kısmında ANCA(+)'liği oluşur. ANCA (+)'liği tespit edilen hastalarda hastalık sıklıkla multisistemik tutulum gösteren ve hayatı tehdit eden niteliktedir. Bu hastaların, primer ANCA(+) vaskültitteki gibi sistemik kortikosteroidler ve immüsupresif ilaçlarla tedavi edilmesi gerekmektedir. Ancak ilaca bağlı gelişen form, primer forma göre daha kısa süre tedavi gerektirir.³¹

Anjiödem

a. Anjiödem ve anaflakside başlangıç tedavisi reaksiyonun şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Hafif-orta şiddetteki reaksiyonlarda antihistaminler ve steroid tedavisi yeterli iken hipotansiyon ve dispnenin eşlik ettiği şiddetli reaksiyonlarda intramusküler adrenalin enjeksiyonu gereklidir.

Intramusküler adrenalin enjeksiyonu: Hasta rahatlayana kadar 0.3-0.5 mL, 1/1000'lik dilüsyonda, yani 0.3-0.5 mg adrenalin üst bacak lateraline intramusküler olarak uygulanır.

b. Resüsitasyon gereksinimi açısından hazır olunmalıdır. Hastanın damar yolu açık tutulmalı ve acil entübasyon ihtiyacı açısından gerekli fiziksel hazırlık yapılmalıdır.

c. Sistemik kortikosteroid: toplam 2-4 doz olacak şekilde 6-12 saatte bir intramusküler ya da yavaş intravenöz yolla 100-500 mg hidrokortizon uygulanır. Sistemik kortikosteroidlerin tedavideki asıl yeri uzamış ya da geç faz reaksiyonlarının önlenmesi içindir. Akut tedavide epinefrine alternatif bir ilaç olarak kullanılmamalıdır.

d. Sistemik antihistaminikler: Bu ilaçların tedavideki yeri uzamış ya da geç faz reaksiyonların önlenmesi içindir. 6-8 saatte bir intramusküler yada oral 25-50 mg hidrosizin ve intramusküler ya da yavaş intravenöz 10 mg klorfeniramin anjiyoödem tedavisinde en çok önerilen antihistaminlerdir.³²

Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstülozis (AGEP)

Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis nadir görülen bir hastalık olup yıllarca püstüler psöriazis olarak değerlendirilmiştir. Ancak hastalığın ilaç kullanımı ile olan yakın ilgisinin tespit edilmesi

üzerine farklı bir hastalık olduğu kabul edilmiştir. AGEP için karakteristik olan bulgular şunlardır: geniş, ödemli ve eritemli bir zeminde başlayan çok sayıda, 5 mm.den küçük ve genellikle non foliküler olan intraepidermal ya da subkorneal püstüller, 38°C'nin üzerinde ateş, $7 \times 10^3/\mu$ 'ün üzerinde kan nötrofilisi, hastalığın akut gelişimi ve 15 gün içinde kendiliğinden geçmesi.³³ Hastalık %90 ilaçlarla birlikte bildirilmiştir. En sık sorumlu bulunan ilaçlar antibakteriyellerdir. Hastalık, dramatik görünümüne rağmen genellikle visseral tutulumu neden olmaması ve hastalığın 5-10 gün içinde kendini sınırlaması nedeniyle spesifik bir tedavi gerektirmez. Ancak yüksek ateş ve artmış deri kan akımı kardiyak toleransın zayıflamasına neden olabilmektedir. Bu nedenle bu hastalara antipiretik tedavi ve topikal steroidler uygulamak derideki artmış kan akımını azaltmak açısından gerekli olabilmektedir.³⁴

KAYNAKLAR

1. Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Stevens Johnsons Syndrome-Toxic Epidermal Necrolysis. In: Freedberg I, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith AL, Katz SI, Fitzpatrick T, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: McGraw-Hill; 1999. p.644-54.
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:309-16.
3. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2000;115:149-53.
4. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. Plast Reconstr Surg 1998;102:1018-22.
5. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol 2000;136:323-7.
6. Bircher A. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. Toxicology 2005;209:201-7.
7. Hockett KC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: oncologic considerations. Clin J Oncol Nurs 2004;8:27-30,55.
8. Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao, GX. Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. Burns 2001;27:145-9.
9. Bachot N, Roujeau JC. Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1:293-8.
10. Sane SP, Bhatt AD. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-challenges of recognition and management. J Assoc Physicians India. 2000;48:999-1003.
11. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchin-

- son PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153:241-53.
12. Demling RH, Orgill DP. The anticatabolic and wound healing effects of the testosterone analog oxandrolone after severe burn injury. *J Crit Care* 2000;15:12-7.
 13. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: A randomized, prospective study. *Arch Surg* 2000;135:326-31.
 14. Letko E, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419-36.
 15. Muneuchi G, Suzuki S, Moriue T, Igawa HH. Combined treatment using artificial dermis and basic fibroblast growth factor (bFGF) for intractable fingertip ulcers caused by atypical burn injuries. *Burns* 2005;31:514-7.
 16. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, Rosenthal P, Baltatzis S, Foster CS. Gaspermeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000;130:25-32.
 17. Rzany B, Schmitt H, Schopf E. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving glucocorticosteroids. *Acta Derm Venereol* 1991;71:171-2.
 18. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjoberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med* 1999;25:1307-10.
 19. Trautmann A, Klein CE, Kampgen E, Brocker EB. Severe bullous drug reactions treated successfully with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1998;139:1127-8.
 20. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C, Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000;48:473-8.
 21. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352:1586-9.
 22. Walmsley SL, Khorasheh S, Singer J, Djurdjev O. A randomized trial of N-acetylcysteine for prevention of trimethoprim-sulfamethoxazole hypersensitivity reactions in *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis (CTN 057). Canadian HIV Trials Network 057 Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19:498-505.
 23. Paquet P, Pierard GE, OuattresoozP. Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:205-16.
 24. Tsai RJ, Li LM, Chen JK. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *N Engl J Med* 2000;343:86-93.
 25. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8:5.
 26. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: What is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357-64.
 27. Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301-4.
 28. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: an update. *Dermatology* 2003;206:353-6.
 29. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: Diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005;27:504-28.
 30. Thomas-Golbanov C, Sridharan S. Novel therapies in vasculitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10:1279-89.
 31. Uthman I. Pharmacological therapy of vasculitis: an update. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:177-82.
 32. Crowson AN, Brown TJ, Magro CM. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions: Implications for management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:407-28.
 33. Roujeau, J.C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:123-9.
 34. Roujeau, J.C. Neutrophilic drug eruptions. *Clin. Dermatol* 2000;18:331-7.