

Aydın Bölgesi Üniversite Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Antiepileptik Kullanımına Bağlı Stevens-Johnson Sendromu Prevalansı



Dr. Ayça ÖZKUL

Stevens-Johnson Syndrome Prevalence Due To Antiepileptic Drug Therapy At Aydın Province University Medical Faculty Hospital

Ali AKYOL,¹ Ayça ÖZKUL,¹ Ayşe TOSUN,² Neslihan ŞENDUR³

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Aydın

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, Aydın

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Aydın

Özet

Amaç: Bu çalışmada Aydın bölgesinde epilepsi polikliniğimizde antiepileptik kullanan hastalarda Stevens-Johnson sendromu (SJS) prevalansını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Adnan Menderes Üniversitesi Nöroloji, Çocuk Nörolojisi, Pediatrik Nöroloji Kliniği'nce antiepileptik tedavi ile izlenen 2112 epilepsi hastasının dosyaları geriye dönük olarak tarandı.

Bulgular: Sadece iki tanesinde SJS görüldüğü saptandı.

Sonuç: Antiepileptik kullanımına yönelik Aydın bölgesinde SJS prevalansı % 0.021 olarak saptandı.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; epilepsi; Stevens-Johnson sendromu.

Summary

Objectives: Aim of the present study was to determine prevalence of Stevens-Johnson syndrome (SJS) in Aydın province epilepsy clinic patients due to antiepileptic drug use.

Methods: Records of 2112 adult epileptic patients treated at outpatient clinics of Adnan Menderes University hospital departments of neurology, pediatric neurology, and dermatology were studied retrospectively.

Results: Two of 2112 epileptic patients who had used lamotrigine had history of SJS.

Conclusion: Prevalence of SJS due to antiepileptic drug therapy was 0.021% in Aydın province epilepsy clinic patients.

Keywords: Antiepileptic drugs; epilepsy; Stevens-Johnson syndrome.



Giriş

Stevens-Johnson sendromu (SJS) nadir görülen, akut, sıklıkla kendi kendini sınırlayan, mukokutanöz vezikülobüllöz bir hastalıktır. Antiepileptikler, sülfonamid, penisilin, ampisilin, izoniasid gibi antibiotikler, salisilat, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, allopurinol, nevirapin gibi ilaçlar ve herpes simpleks, streptokok gibi enfeksiyöz ajanlar bu hastalığın patogeneğinde rol oynayabilir. Keratinosidlerin apopitozu yaygın epidermis hasarının temel nedenidir. Tedavisinde birçok topikal ve sistemik ajan kullanılabilir ancak en önemli tedavi, şüpheli ilacın kesilmesi ardından destek tedavisidir.

Gereç ve Yöntem

Adnan Menderes Üniversitesi Nöroloji, Çocuk Nörolojisi, Pediatrik Nöroloji Kliniği'nce antiepileptik tedavi ile izlenen 2112 epilepsi hastasının dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Stevens-Johnson sendromu tanısı alan hastaların demografik özellikleri ve kullandıkları antiepileptikler ve dozları değerlendirildi.

Bulgular

Analiz edilen 2112 epilepsi hastasının sadece ikisinde SJS saptandı.

Olgu 1– AT, 67 yaşında erkek. 25 yıldan beri, yılda dört-beş kez gelen jeneralize tonik-klonik nöbetleri için difenilhidantoin kullanım öyküsü vardı. Son üç yıldır 1x1 tablet kullanan ve son nöbeti iki yıl önce olan hasta denge bozukluğu şikayeti ile polikliniğimize müracaat etmişti. Hastanın yaşı, kemik durumu, polikliniğe müracaat nedeni olan denge bozukluğu göz önüne alınarak değerlendirildiğinde muayene ve incelemeler sonucu patoloji bulunamaması sonucu denge bozukluğunun yıllardır kullandığı difenilhidantoin tedavisine bağlı olabileceği düşünülmüş, lamotrijin tedavisine geçiş programlanmış. Difenilhitandoin 1x1 dozuna lamotrijin 1x25 mg/gün başlanıp bir süre sonra difenilhidantoin dozunun kesilmesi önerilmiş. Ancak ek tedavinin üçüncü haftasında mukozalarda ve ciltte makulopapüler erupsionlar, konjonktivalarda kızarıklık gelişmesi üzerine dermatoloji servisimize yatırıldı. Üç gün içinde eritem, ödem, büllerin açılımı ile hemorajik alanların gelişmesi ve ateş nedeniyle tedaviye yoğun bakım ünitesinde devam edildi.

Olgu 2– HY, 21 yaşında erkek hasta. Sınav döneminde başlayan, dört ayda üç kez gelen jeneralize tonik klonik nöbet

öyküsü vardı. İlk nöbet sonrası tedavi başlanmayan, ikinci nöbet sonrası valproat başlanan, ancak bir ay sonra üçüncü nöbetin valproat tedavisinde iken olması üzerine, hastanın sınav döneminde dikkat üzerine etkisi olmayacağı, kilo problemini artırmayacağı düşünülerek lamotrijin tedavisi başlanmış. Her hafta 25 mg/gün doz artışı programlanan lamotrijin ekleme tedavisinin üçüncü haftasında hasta cilt ve mukoza lezyonları (makulopapüler lezyonlar), konjonktivalarda kızarıklık, kemozis, lakrimasyon şikayeti ile müracaat etti. Lezyonların ciddiyeti nedeniyle direkt yoğun bakıma yatırıldı.

Her iki olguda yoğun bakım ünitesinde tedaviye alındı, antiepileptik ilaçları gözlem altında kesildi, oral steroid, antihistaminik ve destek tedavisi ile yedi-on gün içinde düzelenek taburcu edildiler. Hastaların klinik durumları, tedavilerinin ilerleyen dönemlerinde onamları alınarak paylaşılmıştır.

Tartışma

Antiepileptik ilaç kullananlarda cilt belirtileri ile seyreden yan etkiler en sık karşılaşılan yan etkilerdendir. Stevens-Johnson sendromu ve Toksik Epidermal Nekroz bu grupta yan etkilerin en ağır olanlarıdır. Pek çok ilaç kullanımı sonucu (antiepileptikler, sulfonamid ve beta laktam grubu antibiotikler, steroid olmayan antiinflamatuarlar, altın tuzları, allopurinol, nevirapin vb) bu tablo görülebilir. Bugünkü görüşe göre ilaç veya metabolitlerinin haptan rolü oynayarak keratinosit yüzeyine bağlanarak onları antijen haline getirmesi tetikleyici faktördür. İlaç spesifik CD8(+) T hücreleri Fas/FasL veya perforin/granzim B yoluyla ile kaspaz enzimlerini aktifler, keratinosit apopitozu tetiklenir, yaygın epidermis hasarı ortaya çıkar. Yine SJS ve toksik epidermal nekroz olgularında TNF- α , IL-6, IL-8, IL-13 gibi proinflamatuar sitokin artışı da hasarda rol oynar.^[1] Genetik olarak HLA-B 1502 taşıyıcısı Hindistan, Çin, Malezya, Filipin, Tayvan gibi Asya toplumlarında başta karbamazepin olmak üzere difenilhitantoin ve fosfenitoin kullanım sonrası, HLA-A 3101 taşıyıcısı Japonlarda ise karbamazepin kullanımının sonrasında sık karşılaşılmaktadır. Antiepileptik ilaçlardan lamotrijin, karbamazepin, ethosüksimid, fenitoin, fenobarbital ve valproat ile bildirilen olgular vardır.^[2,3] Felbamet, gabapentin, levitirasetam, topiramet, tiagabin, zonisamid ise bu konuda daha güvenli olarak bildirilmektedir.^[4]

Bizim 20 yıllık epilepsi polikliniğimizde izlediğimiz 2112 olgu arasında sadece iki tane Stevens-Johnson sendromu olgumuz oldu. Nadir görülen bu sendromun Aydın Adnan

Menderes Üniversitesi Hastanesi'nde antiepileptik ilaç kullananlar arasındaki prevalansını bildirmek istedik. Epilepsi dergimizin 1995 yılından beri çıkmış sayılarını incelediğimizde bu konuya yönelik spesifik bir çalışmanın olmadığını gördük. Bu konuya spesifik bir prevalans bildirimine de rastlanılmadı. Ülkemizde de antiepileptik ilaçların yan etkilerine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Bu ilaçların cilt yan etkilerine yönelik yapılmış geniş bir araştırma 1995 yılında Arzu Denizbaşı ve Esat Eşkazan tarafından sunulmuştur. Bu çalışmada tedaviye bağlı cilt aşırı duyarlılık reaksiyonları fenitoin için %1.34, karbamazepin için %2.63, valproat için %0.39 ve lamotrijin için %3.64 olarak bildirilmiştir.^[5] Ancak SJS'ye spesifik bir çalışmaya rastlamadık. Biz çalışmamızda antiepileptiklere bağlı döküntülü cilt bulgularını değil, yoğun bakımda mukokutanöz lezyonlar nedeniyle izlediğimiz iki olgunun verilerini paylaştık. Denizbaşı ve Eşkazan'ın çalışmasında olgular cinsiyet yönüyle değerlendirildiğinde cilt reaksiyonları kadın olgularda %1.7, erkeklerde %0.73 bulunmuştur. Bizim SJS olgularımızın ise ikisi de erkektir.

İlk olgu yıllardır fenitoin kullanan, denge bozukluğu şikayeti ile polikliniğimize müracaatı sonucu lamotrijine geçiş programlanan yaşlı bir hasta idi. Yapılan kraniyal görüntüleme, karotis-vertebral arter USG, rutin biyokimya ve hemog-

ram incelemelerinde, B12 vitamini, folik asid düzeylerinde, enfeksiyon parametrelerinde bir anormallik saptanmadı. Difenilhidantoinin serebellar dejenerasyon yapma riski nedeniyle ilaç değişimi programlandı. İkinci olgu ise ilk nöbet sonrası başka bir merkezde valproat tedavisi başlanan, valproat 3x1 tablet kullandığı halde yeterli nöbet kontrolü sağlanamayan, yoğun sınav döneminde olması nedeniyle kognitif etkilenmenin olmaması ve hastanın kilo almak istememesi nedeniyle tedavisine lamotrijin eklenmesi döneminde ortaya çıkan bir olgu idi. Her iki olgu da yaygın deri ve mukoza döküntüleri, ateş, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, yutma ve çiğneme zorluğu, ikinci olgumuzda eklem ve boğaz ağrıları (psöriazisi olan ikinci olgu) vardı (Şekil 1 ve 2). Olgular yoğun bakımımıza alındı, kullanılan ilaçlar hızla kesildi, steroid ve antihistaminik ilaçlar, destek tıbbi tedavi sonucu şifa ile taburcu edildiler.

İkinci olgumuz lamotrijin tedavisi öncesi psöriazisinden bahsetmediği için, ayrıca görünür bir psöriazis bulgusu olmadığı için lamotrijin tercih edilmiştir. Oysa psöriazis bilirse idi bu durumda cilt döküntüsüne sık rastlanan bir antiepileptik tercih edilmezdi. Anamnezde hastanın diğer hastalıklarını sorgulamamızın önemi böylece bir kez daha ortaya çıkmış oldu.



Şekil 1. Olgu 1: Deri (a, c) ve mukoza (b) döküntüleri.



Şekil 2. Olgu 1: Deri (a, c) ve mukoza (a, b) döküntüleri.

Antiepileptik kullananlarda ortaya çıkan döküntülerin ayırıcı tanısında enfeksiyonlar, özellikle varisella enfeksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır.^[6]

Her iki olgumuzda da ileri evrede olmayan konjonktivit saptandı. Dikkat edilemesi gereken bir diğer konu, konjonktivit sonrası semblefaron, entropion, trikiiazis, distrikiiazis, episklerit gibi gözde subepitelyal bulguların geliştiği olgularda suni gözyaşı ve pomadların bazen yeterli olmayabileceğidir. Hatta kapak sekelleri hastalık düzeldikten sonra cerrahi tedavi gerektirebilir, bazı olgularda ise gelişen korneal neovaskülarizasyondan dolayı penetran keratoplasti istenen faydayı sağlayamayabilir.^[7] Klinisyenlerin dikkat etmesi gereken bir diğer konu da karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin ve fenitoin gibi aromatik antiepileptik ilaçların değişiminde çapraz reaksiyon riskinin yüksek olduğudur. Uygun antiepileptik seçimi ve değişiminde bu ajanlardan uzak durulmalıdır.

Lamotrijin ile cilt döküntüleri sık karşılaşılan (%2.3–8.2) bir yan etkidir.^[8] Yurdumuzdan bir diğer çalışmada lamotrijin ile deri döküntüsü %4.3 bildirilmiş, bilinenin aksine ve Denizbaşı grubunun sonuçlarının aksine^[5] bu çalışmada cinsiyet farklılığı saptanmamıştır.^[9]

Oral mukokutanöz lezyonlar hastanın beslenmesini bozarak tedavinin uzamasına yol açabilir. Nadiren de olsa kadınlarda

ağrılı vajinal veya anal lezyonlar, burun mukoza lezyonları eşlik edebilir. Seyrek olarak görülsün bile ölüm hızı %35'lere varabilen^[4] bu durumu hatırlatmak amacıyla olgularımızı sunmak istedik.

Kaynaklar

1. Alpsoy E, Dicle Ö, Karakaş AA. Steven-Johnson Syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis. *Turkderm* 2010;44(4):180–6.
2. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol* 1995;155(1):462–72.
3. Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, Depta JP, Dodd CC, Hopkins JE, et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(6):1393–403.
4. Willmore J, Pellock JM, IV AP. Monitoring for adverse effect of antiepileptic drugs. In: Wyllie E, editor. *Wyllie's treatment of epilepsy*. 5th ed. Lippincot Williams & Wilkins; 2011. pp. 593–4.
5. Denizbaşı A, Eşkazan E. Antiepileptic drugs and cutaneous allergic reactions. *Epilepsi* 1995;1(3):113-116.
6. Halac G. Varicella-like skin eruption induced by lamotrigine. 31st International Epilepsy Congress. Istanbul: 2015. p. 543.
7. Pelit A, Akova Y. Case report: nursing care of child with Stevens-Johnson Syndrome. *T Klin Med Sci* 2004;24:284–8.
8. Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther* 2007;113(1):165–83. [Crossref](#)
9. Öcek L, Uludağ İF, Güner D, Zorlu Y. Lamotrigine Usage in Epileptic Patients. *Epilepsi* 2015;21(3):128–32.