

Lamotrijine Bağlı Deri Döküntüsünün İnsan Lökosit Antijenleri ile İlişkisi

Relationship Between Lamotrigine Induced Skin Rash and Human Leukocyte Antigens

Özgün Araştırma
Research Article

Alp Sariteke[®], Derya Güner[®], İrem Fatma Uludağ[®], Ufuk şener[®], Yaşar Zorlu[®]

Öz

Amaç: Deri döküntüsü, lamotrijin kullanımı sırasında gelişebilen en önemli ve tedavinin bırakılmasına en sık neden olan yan etkidir. Lamotrijin ile ilişkili deri döküntüsü açısından risk faktörleri arasında, ilaçla indüklenen hipersensitivite reaksiyonları açısından genetik yatkınlık oluşturabilen belli insan lökosit antijen tipleri olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmada, lamotrijine bağlı deri döküntüsü ile ilişkili olabilecek insan lökosit antijenleri araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 30 (19 kadın, 11 erkek) lamotrijin tedavisi alan epilepsi hastası katılmıştır. Deri döküntüsü lamotrijin tedavisine başlanmasından sonraki 8 hafta içerisinde ortaya çıkmış ve başka herhangi bir nedene bağlanamamışsa lamotrijin ile ilişkili olarak kabul edilmiştir. Lamotrijin ile ilişkili deri döküntüsü olan ve olmayan gruplar insan lökosit antijenleri genotipleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Lamotrijin ile ilişkili deri döküntüsü 30 hastadan 15' inde görüldü. Deri döküntüsü olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından fark görülmemiştir. HLA DRB1*14 ve DRB1*16 lamotrijinin deri döküntüsüne neden olduğu hastaların hiçbirinde görülmeyenken, lamotrijin kullanımı ile ilişkili deri döküntüsü izlenmeyen hastaların 5'inde (%33.3) görülmüştür. HLA DRB1*04 döküntü olan hastaların 9'unda (%60), olmayan hastaların 2'sinde (%13.3) görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda lamotrijin ile indüklenen deri döküntüsü için HLA DRB1*14 ve DRB1*16'nın koruyucu olabileceği, DRB1*04'ün bu tip bir deri döküntüsü için yatkınlık nedeni olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, lamotrijin, HLA, deri döküntüsü

ABSTRACT

Introduction: Skin rash is the most important side effect that may develop during the treatment with lamotrigine. It's suggested that human leukocyte antigens (HLA) which can be associated with genetic predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions are one of the factors causing lamotrigine-induced skin rash. In this study we investigated the relationship between human leukocyte antigens and lamotrigine-induced skin rash.

Method: Thirty patients (19 women, 11 men) with epilepsy and using lamotrigine were participated in the study. Skin rash is considered as induced with lamotrigine if it started within 8 weeks after the initiation of treatment with lamotrigine. HLA genotypes in groups with and without lamotrigine-induced skin rash are compared.

Results: Lamotrigine-induced skin rash was seen in 15 of 30 epilepsy patients taking lamotrigine treatment. Groups with and without lamotrigine-e induced skin rash were similar regarding age and sex. There wasn't any patient with HLA DRB1*14 and DRB1*16 HLA genotypes in lamotrigine-induced skin rash group. Five patients (33.3%) with lamotrigine-induced skin rash were carrying HLA DRB1*14 and DRB1*16 genotypes. HLA DRB1*04 was identified in 9 patients (60%) with lamotrigine-induced skin rash, and in 2 patient (13.3%) without skin rash.

Conclusion: Our study suggest that HLA DRB1*14 and DRB1*16 may be a protective and DRB1*04 may be a predisposing factor for lamotrigine-induced skin rash.

Keywords: Epilepsy, lamotrigine, HLA, skin rash

Alındığı tarih: 25.11.2018
Kabul tarihi: 04.12.2018
Online Yayın tarihi: 26.03.2019

Alp Sariteke
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Kliniği
İzmir, Türkiye
✉ alpsariteke@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-3528-8297

D. Güner 0000-0001-8783-4603
Uşak Üniversitesi EAH,
Nöroloji Kliniği,
Uşak, Türkiye

İ. F. Uludağ 0000-0003-2919-2141
U. şener 0000-0003-4496-9457
Y. Zorlu 0000-0002-4260-0886
İzmir Tepecik EAH,
Nöroloji Kliniği
İzmir, Türkiye

Cite as: Sariteke A, Güner D, Uludağ İF, şener U, Zorlu Y. Lamotrijine bağlı deri döküntüsünün insan lökosit antijenleri ile ilişkisi. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2019;29(1):79-81.



© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayımlanmaktadır. Bu dergide yayımlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŐ

Deri döküntüsü, lamotrijin (LTG) kullanımı sırasında geliēebilen en önemli ve tedavinin bırakılmasına en sık neden olan yan etkidir ^[1]. LTG'nin indüklediği deri döküntüsünün patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Daha önce, kadın cinsiyet, hastanın 13 yaşından küçük olması, hızlı ilaç titrasyonu ve LTG ile birlikte valproik asit kullanımı LTG ile ilişkili deri döküntüsü aēısından risk faktörleri olarak bildirilmiştir ^[2]. Başka bir risk faktörünün de ilaēla indüklenen hipersensitivite reaksiyonları aēısından genetik yatkınlık oluşturabilen belli insan lökosit antijen (HLA) tipleri olabileceği öne sürülmüştür ^[3].

Bu çalışmada, LTG'ye bağlı deri döküntüsü ile ilişkili olabilecek HLA grupları araştırılmıştır. Böyle bir birlikteliğin belirlenmesi LTG'ye bağlı deri döküntüsü gelişimi için daha yüksek riskli bireylerin önceden saptanmasını ve böylece LTG tedavisinin daha güvenli sürdürülmesini sağlayabilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 30 (19 kadın, 11 erkek; yaş ortalaması 31,5±10,7) epilepsi hastası alınmıştır. Hastalar çalışmaya katılmak için onam vermişler ve çalışma hastane Etik Kurul tarafından onaylanmıştır. LTG'ye bağlı deri döküntüsü 15 hastada görülmüş, 15 hastada görülmemiştir. Deri döküntüsü LTG tedavisinin başlanmasından sonraki 8 hafta içinde ortaya çıkmış ve başka herhangi bir nedene bağlanamamışsa LTG ile ilişkili olarak kabul edilmiştir. Deri döküntüsü görülen hastaların hiçbirinde Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz görülmemiş, jeneralize eritem şeklinde olan döküntüler dermatoloji uzmanı tarafından da değerlendirilerek ilaç dozunun azaltılmasıyla veya ilacın kesilmesiyle (3 hastada) gerilemiştir. Hastaların hiçbirisi LTG ile birlikte valproik asit kullanmamaktadır. Her hastada LTG standart olarak günde 50 mg dozda başlanmış ve haftada en fazla 50 mg'lık doz artışları yapılmıştır. LTG'ye bağlı deri döküntüsü olan epilepsi hastaları ile LTG kullanan ve

Tablo 1. Çalışma grubunun klinik ve HLA genotip özellikleri.

	Deri döküntüsü (+)	Deri döküntüsü (-)
N	15	15
Yaş	30,13±13,04 [16-62]	32,87±7,87 [17-44]
Kadın/erkek	11/4	8/7
DRB1*14	0/15	5/15 (%33,3)*
DRB1*16	0/15	5/15 (%33,3)*
DRB1*04	9/15 (%60)	2/15 (%13,3)**

*p=0,042, **p=0,021

deri döküntüsü görülmeyen epilepsi hastaları HLA fenotipleri aēısından karşılaştırılmıştır. HLA genotipleri polimeraz zincir reaksiyonu sekans temelli tipleme ile (PCR-SBT) belirlenmiştir. İstatistiksel analiz SPSS 22.00 yazılımı ile yapılmış, gruplar arasında HLA allellerinin sıklığı arasındaki fark ki-kare ve Fisher testleri ile analiz edilmiştir.

SONUÇ

Çalışmanın ana sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur. Deri döküntüsü olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet ve yaş aēısından fark görülmemiştir. Çalışma grubundaki en genç hasta 16 yaşındadır. Deri döküntüsü olan 15 hastada döküntüler ortalama 28,33±9,57 [15-45] günde, 118,33±34,68 [c75-200] mg dozda ortaya çıkmıştır. HLA DRB1*14 ve DRB1*16 LTG'nin deri döküntüsüne neden olduğu hastaların hiçbirinde görülmezken, LTG kullanımı ile ilişkili deri döküntüsü izlenmeyen hastaların 5'inde (%33,3) görülmüştür (p=0,042). HLA DRB1*04 döküntü olan hastaların 9'unda (%60), olmayan hastaların 2'sinde (%13,3) görülmüştür (p=0,021).

TARTIŐMA

Antiepileptik ilaēlara bağlı deri döküntülerine yatkınlık aēısından en fazla suçlanan HLA tipi HLA-B*1502 olmuştur. HLA-B*1502 genotipinin Doğu Asyalı bireylerde karbamazepine bağlı SJS ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir ^[4,5]. Doğu Asyalılarda sık görülen bu genotip Japonlar ve Kafkasyalılarda karbamazepinin indüklediği SJS ile ilişkilendirilememiştir ^[6].

LTG'nin neden olduğu deri döküntüsünün olası HLA ile ilişkisi ile ilgili son derece kısıtlı bilgi vardır. Karbamazepinin indüklediği deri döküntüsünün en güçlü HLA belirteci olan HLA-B*1502 ile LTG'nin indüklediği deri döküntüsünün ilişkisi bulunmamıştır [3,7]. Yakın zamanda bir olguda, LTG'ye bağlı hipersensitivitenin HLA-B*5801 ile ilişkisi tanımlanmıştır [8]. Yapılan bir başka çalışmada ise, LTG kaynaklı cilt döküntüleri, HLA-DRB1*0405, -DQB1*0401 ve -DQA1*0303 ile ilişkili bulunmuştur [9].

Çalışmamızda, LTG ile indüklenen deri döküntüsü için HLA DRB1*14 ve DRB1*16'nın koruyucu olabileceği, DRB1*04'ün bu tip bir deri döküntüsü için yatkınlık nedeni olabileceği gösterilmiştir.

Etik Kurul Onayı: SBÜ İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan alınmıştır (25.10.2018/12-15).

Ethics Committee Approval: Received from SBÜ İzmir Tepecik Health Application Research Center Non-Interventional Ethics Committee (25.10.2018/12-15).

KAYNAKLAR

1. Ben-Menachem E. New antiepileptic drugs and non-pharmacological treatments. *Curr Opin Neurol*. 2000;13(2):165-70. [\[CrossRef\]](#)
2. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M, Resor SR Jr. Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia*. 2006;47(2):318-22. [\[CrossRef\]](#)
3. Neuman MG, Cohen L, Nanau RM, Hwang PA. Genetic and immune predictors for hypersensitivity syndrome to antiepileptic drugs. *Transl Res*. 2012;159(5):397-406. [\[CrossRef\]](#)
4. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428(6982):486. [\[CrossRef\]](#)
5. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, Hu SL, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(4):297-306. [\[CrossRef\]](#)
6. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, Graf E, et al; RegiSCAR Group. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*. 2006;6(4):265-8. [\[CrossRef\]](#)
7. An DM1, Wu XT, Hu FY, Yan B, Stefan H, Zhou D. Association study of lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions and HLA-B*1502 in a Han Chinese population. *Epilepsy Res*. 2010;92(2-3):226-30. [\[CrossRef\]](#)
8. Chow JC, Huang CW, Fang CW, Wu YJ, Tsai JJ. Lamotrigine-induced hypersensitivity syndrome in a Han Chinese patient with the HLA-B 5801 genotype. *Neurol Sci*. 2013;34(1):117-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Akiko IA, Hiromitsu SA, Kazushi IA, Naoko TA et al. Association between HLA-DRB1*0405, -DQB1*0401 and -DQA1*0303 alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. A pilot case-control study from Japan. *Journal of Affective Disorders* (2015)179;47-50. [\[CrossRef\]](#)