



Resim 2. Bilateral el 3. ve 4. parmaklarda eritem, ödem ve hafif granülasyon dokusu oluşumu.

Tartışma

Retinoidler, günümüzde başta nodülökistik akne olmak üzere, psoriasis, iktiyozlar, palmoplantar keratoderma ve Darier hastalığı gibi çok sayıda hastalıkta kullanılan ajanlardır. Bu ajanların çok sık kullanılmasından dolayı doz bağımlı yan etkileri oldukça sık görülmektedir. En sık görülen mukokutanöz yan etkileri arasında; kserozis, keilit, konjuktivit ve pruritus yer almaktadır. Bununla birlikte ilacın lipid metabolizması ve hepatik fonksiyondaki olumsuz etkileri de bilinmektedir.

Retinoidlerin etkileri, primer olarak ektodermal kaynaklı dokular üzerinedir ve çeşitli distrofik tırnak değişikliklerine neden olmaktadır. Bunlar başlıca; tırnakta yumuşama ve frajilite artışı, Beau çizgileri, median kanaliform distrofi, onikolizis, kronik paronşi, piyojenik granülom ve tam tırnak kaybıdır (1-6).

Retinoidlerin tırnak kıvrımında desküamatif değişikliklere neden olduğu düşünülmüştür. Tırnak kıvrımı altında biriken desküamatif materyalin ise yabancı cisim gibi etki ederek inflamatuvar cevabı başlatması, bunun sonucu olarak da klinikte paronşi geliştiği ileri sürülmüştür. Retinoidlere bağlı granülasyon dokusu gelişiminde ise bunlara ek olarak lateral tırnak sulkusunda yumuşama, kırılabilir tırnak plağının lateral ucundan oluşan ince bir çıkıntının tırnak kıvrımının içine girmesi ile tırnakta içe doğru büyüme ve batma; etkilenmiş derinin basit mikroabrazyonu; deri frajilitesinde artma ile mikroorganizma-

ların girişinin kolaylaşması gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (2-5).

Etretinat kullanımı sırasında granülasyon dokusu ile birlikte paronşi gelişimi sıkça gözlenmektedir, bununla birlikte isotretinoin kullanımına bağlı oldukça nadir görülmüştür (6). Retinoid kullanan hastalarda deri değişikliklerinin yaygın olması durumunda Staphylococcus aureus kolonizasyonunun görülmesi muhtemeldir. Bizim iki olgumuzda da lezyon yerinden alınan yara kültüründe beta-laktamaz üreten Staphylococcus aureus üremesi olmuştur.

Sonuç olarak yaygın kullanılan isotretinoin tedavisi sırasında el veya ayak tırnağı sulkuslarında çok nadiren de olsa paronşi ve granülasyon dokusu oluşumu gözlenebileceği, hastalara ilacın nadir görülen bir yan etkisi olduğunu bildirmek ve de bu hastalarda desküamasyonun belirgin olduğu dudaklar, burun mukozası ve tırnak çevresine Staphylococcus aureus'a etkili geniş spektrumlu topikal antibiyotik uygulamasının önerilebileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

- 1-Bigby M, Stern RS. Adverse reactions to isotretinoin. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 543-552.
- 2-Önder M, Öztas MO, Öztas P. Isotretinoin-induced nail fragility and onycholysis. J Dermatolog Treat 2001; 12: 115-116.
- 3- Campbell JP, Crekin RC, Ellis CN, Matsuda-John SS, Swanson NA, Voorhees JJ. Retinoid therapy is associated with excess granulation tissue responses. J Am Acad Dermatol 1983; 9: 708-713.
- 4-Robertson DB, Kubiak E, Gomez EC. Excess granulation tissue responses associated with isotretinoin therapy. Br J Dermatol 1984; 111: 689-694.
- 5- Baz K, Köktürk A, Kaya TI, İkizoğlu G, Yazıcı AC, Koca A. Paronychia and granulation tissue formation induced by isotretinoin treatment (Three case reports). T Klin Med Sci 2003; 23: 319-322.
- 6- Kavak A, Parlak AH. Acitretin induced paronychia with pyogenic granuloma. T Klin Dermatoloji 2003, 13: 108-110.

Klaritromisin ile İndüklenen Bullöz Fiks İlaç Erüpsiyonu

Uzm. Dr Hilal Gökalp¹, Uzm. Dr Ayşenur Akatlı²

¹Malatya Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Malatya
²Malatya Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Malatya

ÖZET

Klaritromisin ile İndüklenen Bullöz Fiks İlaç Erüpsiyonu

Fiks ilaç erüpsiyonu (FİE), çeşitli ilaçlara bağlı olarak genellikle aynı deri ve/veya mukozal alanlarda ortaya çıkan bir ilaç reaksiyonudur. Patogenezinde birçok ilaç suçlanmakla birlikte özellikle sülfonamidler, barbitüratlar ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlar sorumlu tutulmaktadır. Klaritromisin, kutanöz ve respiratuvar sistem enfeksiyonlarında sıkça kullanılan makrolid grubu bir antibiyotiktir. Klaritromisine bağlı olarak gelişen ilaç reaksiyonları genellikle hafif şiddette ve geçicidir. Burada klaritromisin tedavisi sonrası oral mukozada yaygın erode alanlar ve gövdede bullöz lezyon ile başvuran bir FİE olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fiks ilaç erüpsiyonu, klaritromisin, bullöz erüpsiyon

ABSTRACT

Bullous Fixed Drug Eruption Induced by Clarithromycin

Fixed drug eruption (FDE) is a cutaneous reaction as skin or mucous membrane lesions that occur at the same site due to various drugs. Though various drugs have been implicated in pathogenesis, FDE is more commonly caused by sulfonamides, barbiturates and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clarithromycin is one of the macrolide antibiotics that commonly used for cutaneous and respiratory system infections. In clinical trials, adverse drug reactions of clarithromycin are usually mild and transient. Here we present a case of bullous FDE as oral mucosa erosions and bullous lesions on the trunk due to clarithromycin.

Key Words: Fixed drug eruption, clarithromycin, bullous eruption

Giriş

Fiks ilaç erüpsiyonu (FİE), etken ilacın tekrarlayan alımı ile genellikle aynı deri ve/veya mukozal bölgede gelişen, eritem, ödem ve bazen bül gelişiminin olduğu plaklar ile karakterize bir ilaç reaksiyonudur. Başta sülfonamidler, barbitüratlar ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlar olmak üzere birçok ilaç FİE'ye neden olabilmektedir (1). Burada akut tonsillit nedeniyle klaritromisin kullanan ve bullöz FİE gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu

27 yaşında kadın hasta ağız içinde gelişen ağrılı yaralar ve lomber bölgede oluşan içi sıvı dolu kabarıklık nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Şikayetleri başlamadan bir gün önce akut tonsillit nedeniyle klaritromisin (Klacid® 2x500mg) kullanan hasta ateş, halsizlik, ağız lezyonlarına bağlı şiddetli ağrı ve bel bölgesinde kaşıntı şikayetleri mevcuttu. Dermatolojik muayenede oral mukozada yaygın erode alanlar ve lomber bölgede 5x3 cm boyutlarında çevresi eritemli, viyole renkte plak izlendi (Resim 1, 2). Hasta şiddetli kaşıntı nedeniyle lomber bölgesindeki bullöz lezyonun patladığını belirtti. Lomber bölgeden alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde, papiller dermiste damarlar çevresinde eozinofil lökositlerin de eşlik ettiği kronik iltihabi hücre infiltrasyonu, bazal tabakada fokal vakuolar dejenerasyon, epidermiste intraepidermal ve fokal subepidermal ayrılma gösteren bül oluşumu gözlemlendi (Resim 3, 4). Hastaya mevcut dermatolojik ve histopatolojik bulgular eşliğinde bullöz fiks ilaç erüpsiyonu tanısı konuldu. Kullanmakta olduğu ilaçları kesilen hastaya sistemik metilprednisolon 1 mg/kg/gün tedavisi başlandı ve kısa süre içerisinde tedricen azaltılarak kesildi. İki hafta içerisinde lezyonları tamamen gerileyen hastanın bel bölgesinde postinflamatuar hiperpigmentasyon izlendi.

NOT: Bu olgu 9-13 Ekim 2012 tarihlerinde gerçekleştirilen XXIV. Ulusal Dermatoloji Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

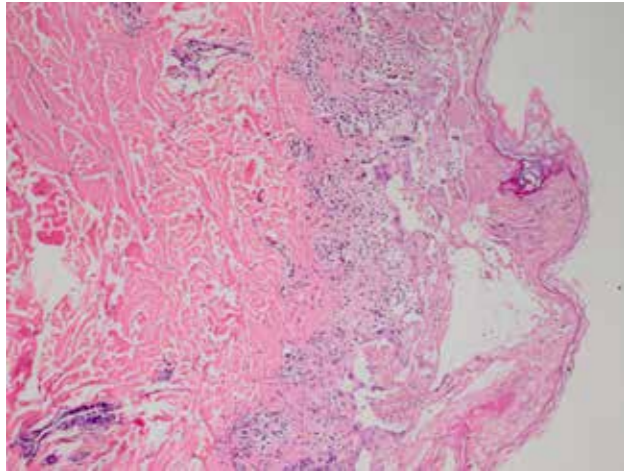
Dermatoz 2013 ; 4(2) : 63-65.



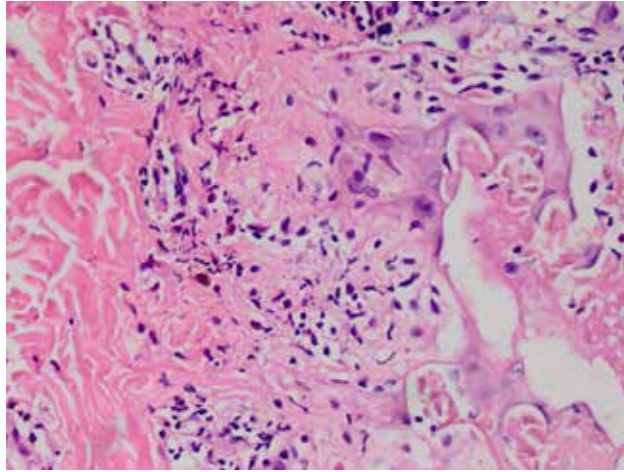
Resim 1. Oral mukozada yaygın erode alanlar



Resim 2. Lomber bölgede 5x3 cm boyutlarında çevresi eritemli, viyolase renkte plak



Resim 3. Papiller dermiste damarlar çevresinde eozinofil lökositlerin de eşlik ettiği kronik iltihabi hücre infiltrasyonu, bazal tabakada fokal vakuolar dejenerasyon, epidermiste intraepidermal ve fokal subepidermal ayrılma gösteren bül (H&Ex10)



Resim 4. Yakın planda histopatolojik bulgular (H&Ex40)

Tartışma

Fiks ilaç erüpsiyonu, ilaç alımını takiben birkaç saat veya gün içinde oluşan, genellikle ilaç alımının sonlandırılması ile postinflamatuar hiperpigmentasyon bırakarak gerileyen bir ilaç reaksiyonudur. Tüm ilaç reaksiyonları içinde yaklaşık %10 oranında görülmektedir. Vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabileceği gibi sıklıkla yüz, glans penis, ense ve sakral bölgede gözlenmektedir. Genellikle soliter eritematöz parlak ya da koyu kırmızı makül, plak veya büllöz lezyonlar ile karakterizedir. Ancak morbiliform, skarlatiniform, eritema multiforme benzeri, Stevens-Johnson sendromu benzeri, non-pigmente, egzematöz, ürtikeryal, nodüler, veziküler ve büllöz olmak üzere birçok morfolojik alt tipi tanımlanmıştır (1-4). Büllöz FİE genellikle ekstremitelerde, genital ve intertrijinal bölgelerde gözlenmekte ve bilateral dağılım göstermektedir. Nadiren generalize büllöz lezyonlara da yol açabilmektedir (3).

Etyolojik ajanlar arasında başlıca sulfonamidler, barbituratlar, non-steroid antiinflamatuarlar, tetrasiklinler, sulfonlar, penisilinler, oral kontraseptifler, aspirin, fenolfitalin, paklitaksel ve karbamazepin olmak üzere birçok ilaç tanımlanmıştır (2,5). Ancak kutanöz ve respiratuvar sistem enfeksiyonlarında sıkça kullanılan makrolid grubu klaritromisine

bağlı büllöz FİE nadiren bildirilmiştir (6,7). Etyopatogenezi net olarak bilinmeyen FİE'den sorumlu ilacın haptan gibi davranarak bazal keratinositlere bağlanması ve antikor-bağımlı, hücre aracılı sitotoksik cevaba neden olması sorumlu tutulmuştur (8,9). Ayrıca FİE gelişen kişilerde HLA-B22 ekspresyonunun yüksek oranda bulunması genetik yatkınlığı düşündürmektedir (5).

Tanıda genellikle intradermal testler, deri prick testi, topikal provokasyon ve sistemik oral provokasyon testleri uygulanmaktadır. Oral provokasyon testi tanıda altın standart olmasına rağmen ilk basamakta daha güvenli olan topikal provokasyon testi tercih edilmelidir. Topikal provokasyon amacıyla kullanılan yama testi, yanlış negatif sonuç verme riskinden dolayı daha önce lezyon oluşan bölgeye yapılmalıdır. Yama testi ile pozitif reaksiyon bellek spesifik T hücre fonksiyonlarına bağlı olarak önceki lezyon alanında gözlenmektedir. Ancak nadir de olsa normal deri alanlarında da reaksiyon gelişebilir. FİE tanısında kullanılan yama testi için henüz bir standardizasyon olmasa da şüphelenilen ilacın su veya vazelin içinde %1-10 konsantrasyonlarda uygulanması önerilmektedir (2,10). Histopatolojik inceleme klinik tanıyı desteklemek amacı ile yapılmalıdır. Genel olarak histopatolojik bulgular eritema multiforme ve toksik epidermal nekroza benzemektedir. Akut dönemdeki lezyonlardan yapılan histopatolojik incelemede bazal tabakada vakuolar dejenerasyon, papiller dermiste ödem ve subepidermal bül formasyonu, dermo-epidermal bileşkede eozinofil lökositlerin de eşlik ettiği kronik iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir (11).

Tedavide şüphelenilen ilaç derhal kesilmelidir. Erode olmayan lezyonlarda güçlü topikal veya intralezyoner kortikosteroidler, erode lezyonlarda ise reepitelizasyon amacı ile ıslak pansumanlar, antibiyotikli steroidli kremler, basitrasin, gümüş sülfadiazin ve yara örtüleri önerilmektedir. Şiddetli vakalarda sistemik kortikosteroidler kullanılmaktadır (12).

Bu olgu ile deri ve respiratuvar sistem enfeksiyonlarında sıkça kullanılan klaritromisin tedavisinin nadir de olsa büllöz FİE'ye neden olabileceğine dikkat çekmek istedik.

Kaynaklar

1. Duarte AF, Correia O, Azevedo R, Palmares MC, Delgado L. Bullous fixed drug eruption to etoricoxib- further evidence of intraepidermal CD8+ T cell involvement. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 236-238.
2. Arslan Ş, Taşlı L, Kaçar N, Ergin Ş. Deri yama testiyle doğrulanmış setirizin ve hidrosizin ile ilişkili generalize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu. *Turkderm* 2011; 45: 49-52.
3. Akay BN, Boyvat A, Şanlı H, Akyol A, Kundakçı N. Fixed drug eruption induced by ibuprofen gel. *Asthma Allergy Immunol* 2010; 8: 117-119.
4. Nath AK, Adityan B, Thappa DM. Multifocal bullous fixed drug eruption due to fluconazole. *Indian J Dermatol* 2008; 53: 156-157.
5. Kavala M, Göncü EK, Zindancı İ, Kural E. Büllöz ilaç döküntüleri. *Göztepe Tıp Dergisi* 2010; 25: 34-37.

6. Hamamoto Y, Ohmura A, Kinoshita E, Muto M. Fixed drug eruption due to clarithromycin. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 48-49.

7. Kuçukbayrak A, Senel E, Küçükbayrak ZS, Gunay E, Simsek E. Vesiculobullous eruption of the right arm after intravenous clarithromycin. *Indian J Pharmacol* 2011; 43: 82-83.

8. 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: 407-428.

9. Damadoğlu E, Işık SR, Karakaya G, Çapan Y, Kalyoncu AF. Alloptürinole bağlı fiks ilaç erüpsiyonu gelişen bir hastada desensitizasyon. *Ast-*

hma Allergy Immunol 2009; 7: 194-197.

10. Shiohara T. Fiks ilaç erüpsiyonu: patogenezi ve tanısal testler. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. Türkçe Baskı* 2010; 4: 26-31.

11. Arıcan Ö, Ürün M. Tenoksikam ile gelişen bir generalize (multifokal) büllöz fiks ilaç erüpsiyonu olgusu. *Turkish Journal of Geriatrics* 2008; 11: 200-203.

12. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 21-30.