

İL AÇ ERUPSIYONLARINA ALGORİTMİK YAKLAŞIM

Dr. Müge Güler Özden
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Dermatoloji AD

ADVERS İLAÇ REAKSİYONU

Advers ilaç reaksiyonu (AİR), Dünya Sağlık Örgütü tarafından “insanlarda hastalıktan korunma, tanı veya tedavi için normal olarak kullanılan dozlarda oluşan zararlı ve amaçlanmayan cevaplar olarak tanımlanmıştır.

AİR'leri oldukça sıktır ve hospitalize olan hastaların %15'inde görülür

Önemli morbidite - mortalite ve finansal yüke neden olur
Advers olay başına 2500 \$'a varan maliyete yol açar.

Kutanöz AİR çok değişken bir komplikasyon oranı ve prognoz spektrumuna sahiptir

KOMPLİKASYONLU VE KOMPLİKASYONSUZ KUTANÖZ ADVERS REAKSİYONLAR (KAR)

KAR'ların en yaygın iki formu
birlikte tüm KAR'ların %90'ı

1.ürtiker

2. ekzantematöz erüpsiyon

Bu iki tip erüpsiyonun uzun
vadeli sonuçları çok azdır veya
hiç yoktur.

Spektrumun diğer ucunda

*AGEP

*SJS/TEN

*DRESS sendromu

şiddetli kutanöz advers
reaksiyonlar (ŞKAR)

KOMPLİKASYONLU VE KOMPLİKASYONSUZ KUTANÖZ ADVERS REAKSİYONLAR (KAR)

Bu ciddiye yelpazesi dikkate alındığında, klinisyenin şüpheli bir KAR'ı değerlendirirken

"komplike ve komplike olmayan" reaksiyonlar açısından düşünmesi yararlıdır

Hastalar komplike KAR özelliklerini sergilediğinde, klinisyen hastayı hastaneye kabul etmek, kapsamlı tetkik yapmak ve tedaviye başlamak için düşük bir eşığe sahip olmalıdır.

Kutanöz Advers
Reaksiyon (KAR) Şüphesi

Komplike KAR
belirtileri var mı?

Evet

Hayır

Mukozal
tutulum, deride
soyulma, ateş

Ateş, fasyal
ödem, sistemik
semptomlar, lab.
anormallikleri

Yüzeysel
püstüller, ateş

Gövdede
başlayan
eritematöz makul
ve papüller

Santrali soluk, Geçici,
eritemli ödemli plaklar

SJS/TEN

DRESS/DIHS

AGEP

Exanthematous
(morbilliform)

Urticaria

Kutanöz advers ilaç reaksiyonundan şüphelenilen bir hastayı değerlendirme algoritması

ALGORİTMADA İLK ADIM:öykü

Karmaşık ve karmaşık olmayan reaksiyonlar arasında bu ayrımı yapmanın ilk adımı, ayrıntılı bir öykü almaktır.

Tüm ilaç maruziyetlerinin doğru tarihlerini içeren eksiksiz bir ilaç maruziyeti listesi

Sadece reçeteli ilaçlar hakkında değil, aynı zamanda reçetesiz satılan ilaçlar hakkında da bilgi almak önemlidir.

ALGORİTMADA İLK ADIM:öykü



- İlaç başlangıcından reaksiyona kadar geçen süre reaksiyonun alt tipine göre değişir



- Çoğu zaman hastalar birden fazla ilaca maruz kalmıştır ve alınan tüm ilaçların tarihlerini gösteren bir "ilaç çizelgesi"

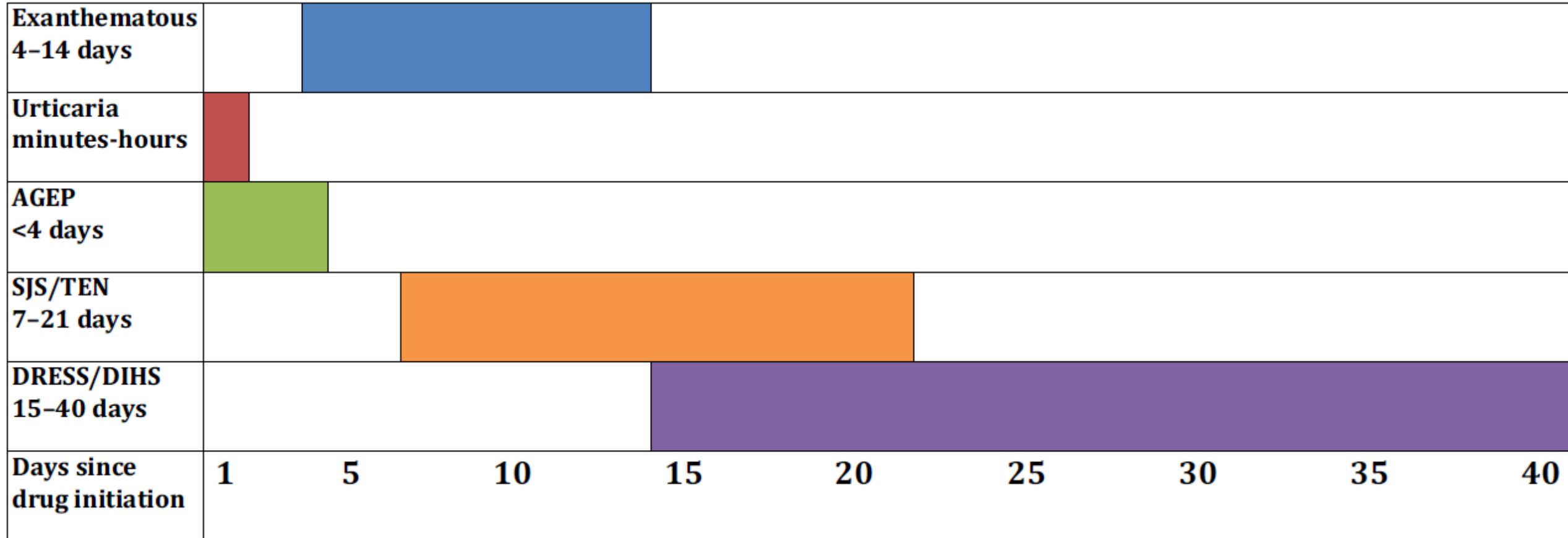


- Gözle görülür döküntü en erken belirti olmayabilir
- Cilt ağrısı, ateş ve halsizlik gibi prodrom semptomları



- Karın ağrısı, oküler rahatsızlık veya dizüri gibi ilişkili semptomlar

İlaç başlangıcından kutanöz reaksiyon gelişimine kadar geçen süre KAR'nun alt tipine göre değişir



Komplike KAR Düşündüren Özellikler

Ateş

Fasyal ödem

Lenfadenopati

Büllöz veya püstüler
lezyonlar

Nikolsky işareti veya
eroze alan

Mukozal tutulum

Sistemik
semptomlar

Periferik eosinofili,
atipik lenfositler,
yüksek KCFT,
kreatinin ve diğer
lab anormallikleri

Algoritmada 2. Adım: Muayene



Vital bulgular, genitali içeren tam dermatolojik inceleme, göz ve orofarinx değerlendirilmesi, abdominal ve lenf nodlarının palpasyonu



Muayenede özellikle üstünde durulması gerekenler:

*Mukozal tutulum *abdominal hassasiyet * fasyal ödem * lenfadenopati

Bu bulgular KAR açısından çok önemli



Ek olarak püstül veya büllöz lezyon varlığı –exfolye deri varlığı araştırılmalı

Positif Nikolsky bulgusu var mı? Bir çok eritemli alanda incelenmeli

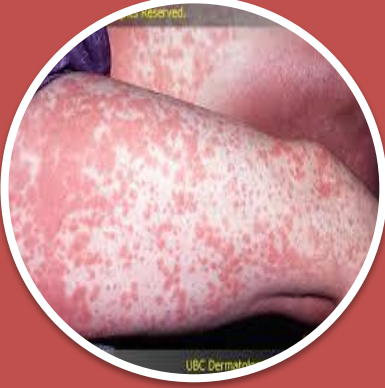
Pozitiflik saptanırsa : SJS/TEN

ALGORİTMADA 3. ADIM: Laboratuvar

- CBC, periferik yayma, biyokimya ve idrar analizi
- Ateş varsa kültürler
- Göz bulgusu varsa detaylı oftalmolojik muayene
- Biyopsi: Tanısal olmasa da yardımcı



Ekzantematöz (Morbiliform) Erupsiyon



Non-büllöz

Non-püstüler

(izole eosinofili
dışında) sistemik
bulgu ve ateş yok



Patogenezinde hücre
aracılı hipersensitivite
reaksiyonu

Genellikle 1-2 haftada
komplikasyonsuz
iyileşir



ilaç maruziyetinden
7-14 gün sonra

Genelde gövdeden
başlayarak yayılır

Mukozalar sıklıkla
korunur

Bazen erozif olmayan
bir ekzantem

İlaça Bağlı Ürtiker



Sıklıkla ilaç
temasından dakikalar
–saatler sonra gelişir
IgE-aracılı immünite
aracılı reaksiyon



Klinik ürtikeryal plaklar
Vücudun her yerinde
olabilir
24 saatten kısa



Bazı ilaçlar için tanıyı
doğrulamaya yönelik
testler mevcut
Tedavi ilacın kesilmesi
ve antihistaminik

Komplike Kutanöz Advers Reaksiyonlar

AGEP, SJS/TEN, DRESS

- Algoritmada yer alan herhangi bulgudan biri varsa
- Her birinde prognoz ve yaklaşım farklı

Hangi tip
KKAR ?

- Bu 3 tablonun ortak çok sayıda özelliği ve overlap tablolar mevcut

overlap

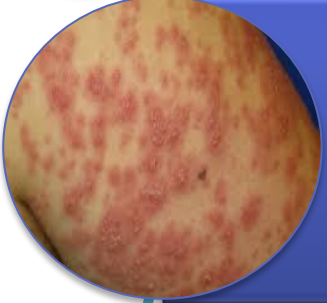
- Anafilaksi
- Antikoagulan aracılı deri nekrozu
- İlaça bağlı vaskulit
- Generalize fiks ilaç erupsiyonu

Bu sunumda
olmayanlar

AKUT GENERALİZE EKZENTAMATÖZ PÜSTÜLOSİS



İlaç öyküsü, ateş ve püstüler erupsiyonu olan hastada tanı : AGEP
Yılda milyonda 5.6 vaka, K=E



Patogeneizde Recall fenomeni ve genetik önemli role sahip.
Recall fenomeni nedeniyle ilaç teması sonrası 1-4 günde



Antibiyotikler: özellikle beta-laktam antibiyotikler
Antimalaryaller, , antihipertansifler, Antiepileptikler

AKUT GENERALİZE EKZENTAMATÖZ PÜSTÜLOSİS

Klinik

Diffüz, süperfisyel, nonfolliküler,
steril püstüller

Eritemli ve ödemli zemin

İntertriginöz alanlarda başlar ve
hızla yayılır

Yanma ve kaşıntı sık

Sıklıkla ateş

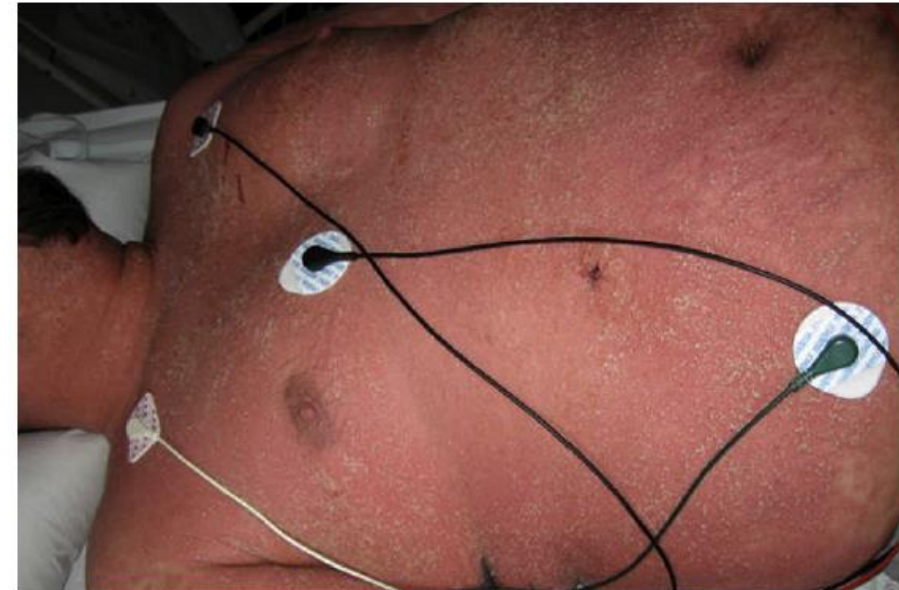
Püstüller 1-2 hafta sonra deskuame olarak iyileşir

Lab

Nötrofil
dominant
lökositoz

Eosinofili

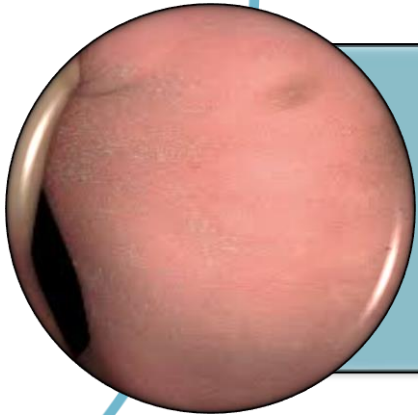
Histolojik
olarak
subkorneal
spongiform
nötrofilik inf.



AKUT GENERALİZE EKZENTAMATÖZ PÜSTÜLOZİS



İlacın kesilmesi sıklıkla yeterli



AGEP genellikle benign ve kendini sınırlayan bir tablo

- Mortalite oranı % 5'den az

STEVENS-JOHNSON SENDROMU/TEN



Mukoza tutulum, gevşek büller
+ Nikolsky , deride ağrı
Ateş



Morbidite ve mortalitesi yüksek
SJS/TEN nadir- insidansı 1.2-6/milyon
Her yaş grubunda , her ırkta görülebilir
Yaşlı ve HIV+ hastalarda TEN riski yüksek

STEVENS-JOHNSON SENDROMU/TEN



- SJS/TEN olgularının büyük çoğunluğu ilaca bağlıdır
- Bulgular ilaç temasından 7-21 gün sonra başlar
- Yüksek riskli ilaçlar antibiyotikler, antikonvulsanlar, NSAİ ve allopurinol



- İlaç metabolitlerini detoksifiye etme kapasitesinde bozukluk
- Bu metabolitler tarafından oluşturulan antijenik komplekslere immün yanıt sonucu



- Diğer KKAR'larda olduğu gibi genetik – bazı HLA subtipleri
- **FDA karbamazepin ve abacavir başlamadan önce tüm Asyalı hastalarda HLA analizi öneriyor**
- HLA-DQB1*0601 okuler komplikasyonlar için yüksek riskli

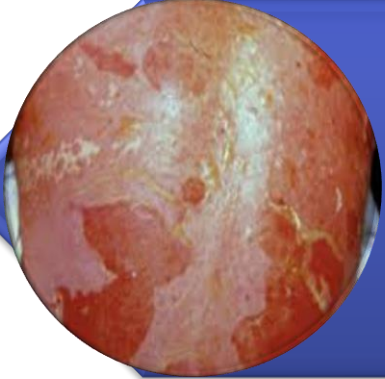


İlk bulgular ateş, okuler ve oral ağrı

Deri bulguları başlangıçta eritem ve ağrı

Lezyonlar eritemli-kirli –bazen purpurik makul ve yama

Bu lezyonlar saatler-günler içinde gevşek büller ve erode alanlara dönüşür

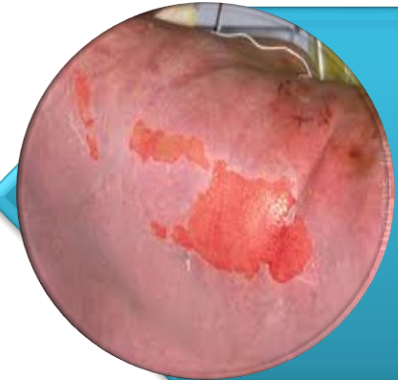


SJS ve TEN bir spektrum.

Erode alan VYA %10'dan az SJS

%30'dan fazla TEN

%10-30 SJS-TEN overlap



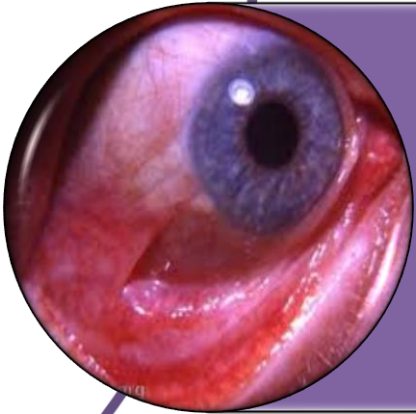
Eritemli ancak erode olmayan ve Nikolski bulgusu negatif alanlar VYA hesabına katılmamalıdır



Oral tutulum % 71- 100

Okuler tutulum % 74

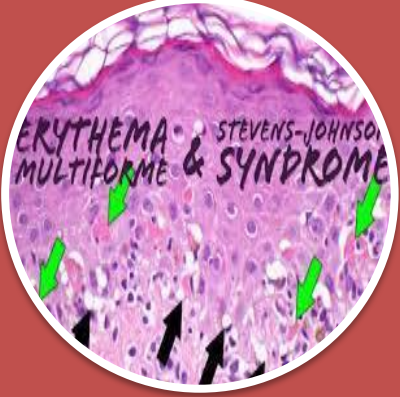
Okuler tutulumla ilgili görmede azalma, fotofobi, kronik göz kuruluğu, göz kapağında malpozisyonu ve körlük



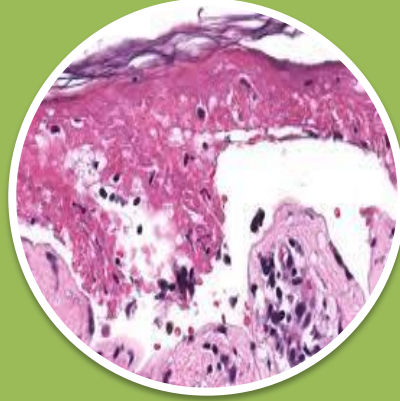
Respiratuvar, gastrointestinal, jinekolojik , otolaringolojik ve renal tutulumlar

Uzun dönem komplikasyonları vajinal skar-stenoz, ösefagial yapışıklıklar, bronşektazi ve glomerulonefrit

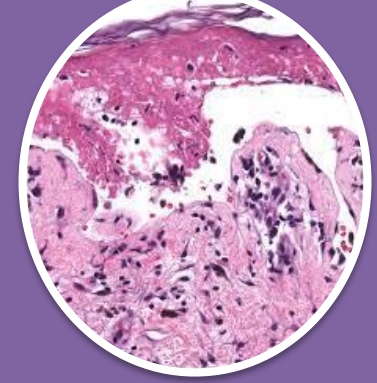
SJS/TEN AYIRICI TANI



- *E. multiforme major
- *Generalize büllöz fiks ilaç erupsiyonu
 - * SSSS
- *Otoimmün büllöz hst.

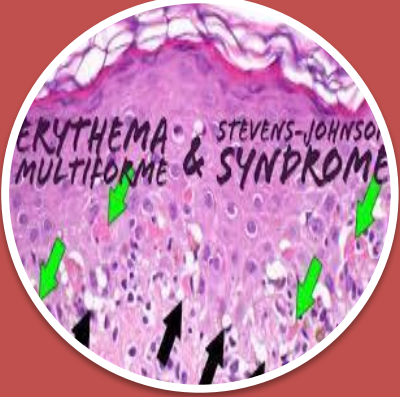


Deri biyopsisi yardımcı
E.Multiforme hariç farklı
Erken lezyon:
epidermiste apoptotik
keratinositler
Geç dönemde: tam kat
epidermal nekroz



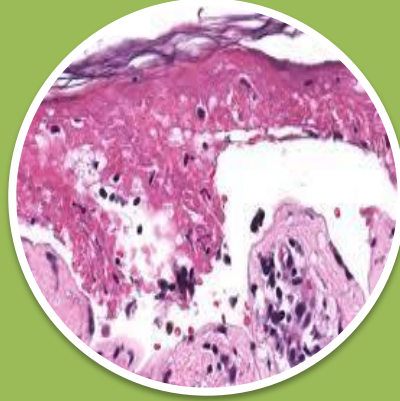
Keratinosit nekrozu
yoksa ayırıcı tanıda yer
alan hastalıklar
düşünülmeli ve DIF
alınmalı

SJS/TEN TEDAVİ



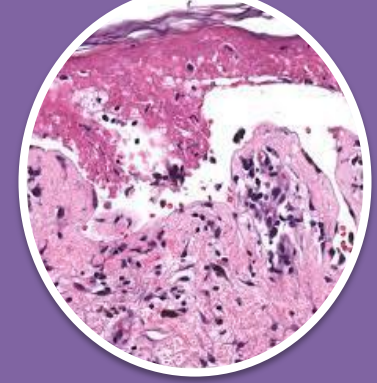
Şüpheli ajanların kesilmesi ve yoğun bakım desteği

Sistemik tedavi verilmesi tartışmalı
Steroid, siklosporin, IVIG



Komplikasyonların önlenmesi için mümkünse yanık ünitesi

hipovolemi, enfeksiyon, elektrolit abn., renal yetmezlik



Parafinli örtüler, ksenogreft, allogreft

Okuler lubrikasyon, Topikal antibiyotikler

Adezyonlara müdahale
Amniyotik membran transplantasyonu

SJS/TEN PROGNOZ



- Mortalite oranları SJS %5 - TEN %30
- En önemli mortalite nedeni enfeksiyon



- MI, GIS kanama, Pulmoner emboli ve ödem
- TEN Hastalık Şiddeti Skor Sistemi mortaliteyi öngörebilir
- Puan 0-1 ise mortalite %3, Puan 5 ise mortalite %90

1. Age 40 years or older
2. Heart rate \geq 120 beats per minute
3. Comorbid malignancy
4. Epidermal detachment of $>10\%$ BSA on Day 1
5. Blood urea nitrogen >28 mg/dL
6. Glucose >252 mg/dL
7. Bicarbonate >20 mEq/L

DRESS/DIHS

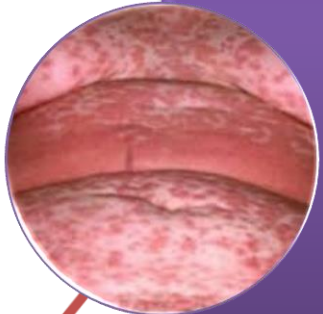
DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS/DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY SYNDROME



Ateş, LAP, fasyal ödem, morbiliform erupsiyon, periferel eosinofili, atipik lenfositler, iç organ tutulumu ve ilaç teması ile daha uzun süre olması



insidans 1000'de 1 ve 10,000'de 1
Antikonvulsanlar ve sulfonamidler



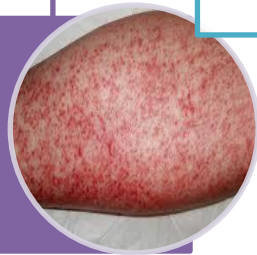
HLA-A*3101 :karbamazepin, HLA-B*5801 allopurinol.

Amerikan Romatoloji Koleji allopurinol başlanmadan önce tüm Han Çinlisi, Taylandlı ve Koreli popülasyonlarda HLA-B*5801 taraması yapılmasını önerir.

DRESS/DIHS

- Antikonvulsanlar, b-laktam antibiyotikleri, allopurinol, NSAİ, antiretrovirals ve sulfonamid antibiyotikleri
- İlaç teması uzun.
- Genelde 15-40 gün

DRESS/DIHS'a neden olan ilaç listesi uzun



- En sık **ateş ve döküntü**
- Döküntü sıklıkla yüz, boyun, üst ekstr. ve gövdeden başlar
- Erupsiyon vesiküler, büllöz, püstüler olabilir
- Ek olarak **fasyal ödem ve LAP**

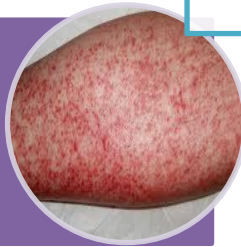
Klinik



DRESS/DIHS

- Eosinofili
- Atipik lenfositoz
- KCFT yüksekliđi
- **Tüm iç organlar etkilenebilir ancak karaciđer en sık**

Laboratuvar



- Fulminan hepatit olabilir ve en sık mortalite nedenidir
- Diğer organ utulumları
- Myokardit
- interstisyel pnömonit
- Nefrit
- Tiroidit

Klinik



DRESS/DIHS TEDAVİ

- Şüpheli ilacın kesilmesi ve sistemik steroid
- Steroid dozunu azalttıkça relaps sık
- Uzun süreli steroid gerekli

Tedavi



- Otoimmün tiroid hast. Diabet, sklerodermoid lezyonlar, SLE
- Mortalite %10

Uzun dönem komplikasyonlar



EK ÖNERİLER

En önemli adım şüpheli ilacın kesilmesi ve tekrar alınmasının engellenmesi

Ancak çoklu ilaç kullanan hastalarda zor ve yeniden kullanım tehlikeli ilaç çizelgesi faydalı

Patch test, düşük riskli ve yardımcı olabilir
Özellikle AGEP
DRESS/DIHS

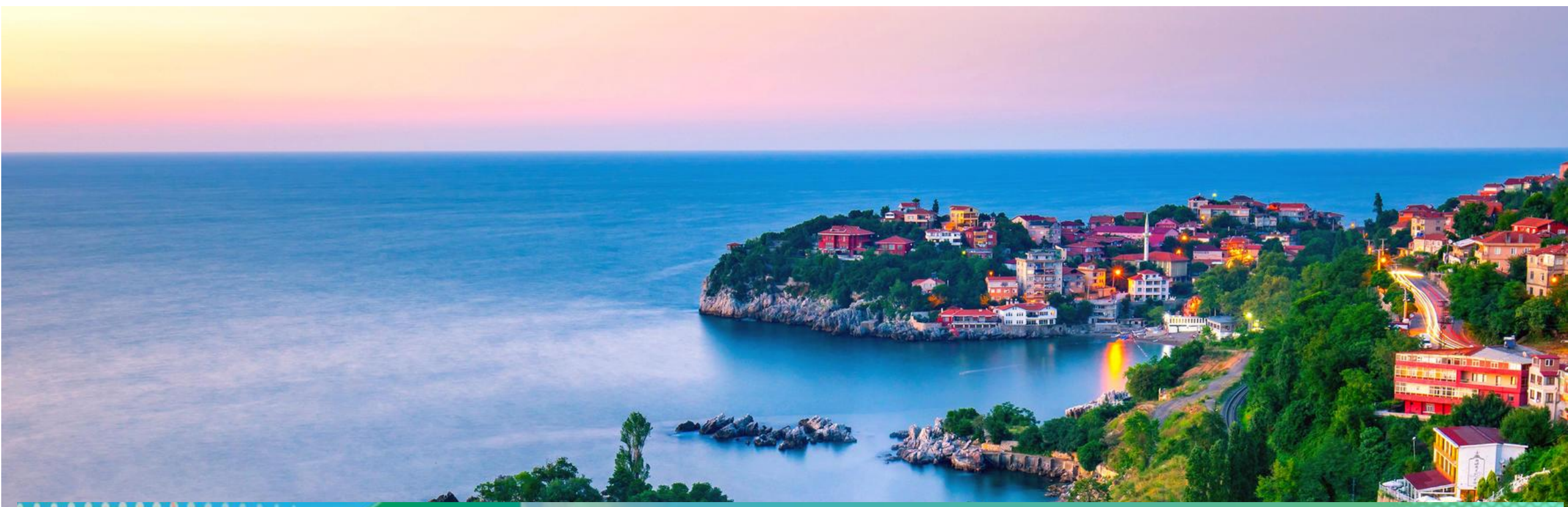
Bileklik-buzdolabı notu ve cüzdanda taşınan notlar değerli

Sonuç

- KAR'lar sık görülür ve genellikle minimal morbidite ve mortaliteye sahiptir

- Ancak daha şiddetli, tedavi gerektiren ve yüksek morbidite-mortaliteye sahip alt tiplerini tanımak önemli

- Bu nedenle şiddetli KAR'lara yaklaşım bu tür bir algoritma ile olmalıdır



Karadeniz

DERMATOLOJİDE YENİLİKLER SEMPOZYUMU

23 - 25 Haziran 2023
Radisson Blu Otel, Ordu