

Hakan TURAN¹
Zehra GÜRLEVİK¹
Mehmet Emin YANIK¹
Abidin Öner BALBAY²
Cihangir ALIĞAOĞLU¹



OLGU SUNUMU

YAŞLI BİR HASTADA İZONIAZİDE BAĞLI LİKENOİD İLAÇ REAKSİYONU

Öz

Tüberküloz ülkemiz için hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İlk basamak tüberküloz ilaçları tedavide oldukça etkili olmalarına rağmen ciddi yan etki potansiyeline sahiptirler. Deri ile ilişkili yan etkiler de oldukça sık görülmektedir. Farmakokinetik ve farmakodinamik nedenler ile çoklu ilaç kullanım ihtimalinin yüksek olmasından dolayı yaşlı popülasyon ilaç reaksiyonlarına daha yatkındır. Likenoid ilaç reaksiyonu çeşitli ilaçların ve kimyasalların sistemik, inhalasyon veya deriye temas yoluyla alımı sonucu ortaya çıkan ve nadir görülen bir ilaç reaksiyonu tipidir. Şu ana kadar ilk basamak tüberküloz ilaçlarıyla az sayıda likenoid ilaç reaksiyonu olgusu bildirilmiştir. Burada nüks tüberküloz nedeniyle beşli tüberküloz tedavisi alan ve izoniazide bağlı likenoid ilaç reaksiyonu gelişen 80 yaşında bir hasta sunulmaktadır. Hem çoklu tüberküloz ilaç kullanımı hem de yaşlı hasta riski bir araya geldiğinde ilaç reaksiyonu gelişme ihtimali artmaktadır. Bu nedenle çoklu ilaç kullanan ileri yaştaki hastaların ilaç reaksiyonları açısından daha dikkatli izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: İsoniazid; Likenoid İlaç Reaksiyonu; Tüberküloz.



CASE REPORT

LICHENOID DRUG REACTION DUE TO ISONIAZID IN AN ELDERLY PATIENT

ABSTRACT

Tuberculosis is still an important cause of morbidity and mortality for our country. First line tuberculosis drugs have serious adverse effect potentials although they are highly effective in treatment. Cutaneous adverse effects are also frequent. Elderly are more prone to drug reactions because of pharmacokinetic and pharmacodynamic reasons and a high incidence of multiple-drug use. Lichenoid drug reaction is a rare type of drug reaction after systemic, inhaler or transdermal use of various drugs or chemicals. Only a few cases of lichenoid drug reactions due to first line tuberculosis drugs have been reported until now. Here, we report an 80-year-old patient under multi-drug therapy for his recurrent tuberculosis who developed lichenoid drug reaction due to isoniazid. Potential of drug reaction increases with combination of multiple-drug use for tuberculosis and being old. For this reason, elderly patients with multiple-drug use require a more careful monitoring for drug reactions.

Key Words: Isoniazid; Lichenoid Eruptions; Tuberculosis.

İletişim (Correspondance)

Hakan TURAN
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı DÜZCE

Tlf: 0380 542 13 90
e-posta: drhakanturan@gmail.com

Geliş Tarihi: 26/02/2011
(Received)

Kabul Tarihi: 13/09/2011
(Accepted)

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı DÜZCE
² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı DÜZCE



GİRİŞ

Tüberküloz (tbc) dünya çapında önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Tbc tedavisinde kullanılan izoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (ETM), pirazinamid (PRA), streptomisin (STR) gibi ilk seçen ilaçlar tedavide oldukça etkilidir ancak bir takım ciddi yan etki potansiyelleri de vardır. Anti tbc ilaçların sık görülen yan etkilerinden birisi de kutanöz yan etkileridir. Likenoid ilaç reaksiyonu (LİR) çeşitli ilaçların ve kimyasalların sistematik, inhalasyon veya deriye temas yoluyla alımı sonucu ortaya çıkan ve nadir görülen bir ilaç reaksiyonudur. Klasik liken planus, psoriasiform lezyonlar veya egzamatize papül ve plaklar gibi farklı morfolojilerde ortaya çıkabilir. Deride küçük bir alana sınırlı olabileceği gibi tüm vücutta yaygın da olabilir. Burada nöks tbc nedeniyle tedavi almaktayken izoniazide bağlı LİR gelişen 80 yaşında bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

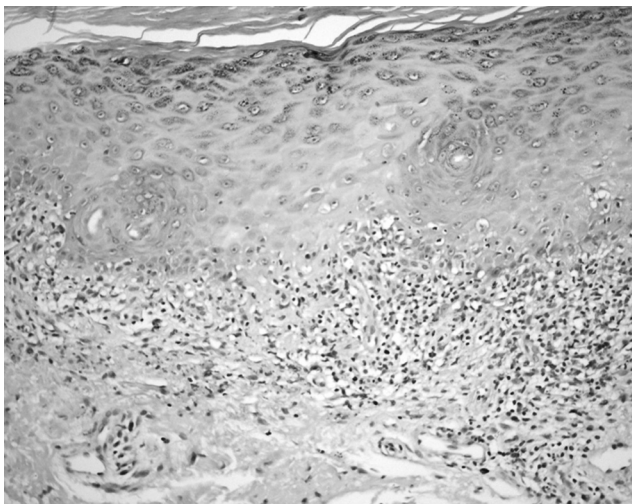
Seksen yaşında erkek hasta vücuttaki kaşıntı ve döküntüleri nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Şikâyetlerinin yaklaşık olarak 2 ay önce başladığı ve zaman içinde giderek arttığı öğrenildi. Özgeçmişinde 2,5 yıl önce akciğer tbc tanısı ve 6 ay boyunca beşli anti tbc tedavisi (INH, RIF, ETM, PRA, STR) kullanımı vardı. Bu dönemde balgam ARB kültürlerinde üreme olmaması üzerine tedavisi sonlandırılan hastanın 6 ay önce tekrar halsizlik, iştahsızlık, balgam ve terleme şikâyetleri başlamış. Bunun üzerine hasta Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz polikliniğine başvurmuş. Yapılan değerlendirme sonucu hastaya nöks akciğer tbc tanısı konularak 3 ay önce yeniden beşli antitbc tedavisi (INH, RIF, ETM, PRA, STR) başlanmış. Bu tedavinin 3. haftasından itibaren hastada kaşıntı ve döküntü şikâyetinin başladığı ve polikliniğimize başvurana kadar giderek arttığı öğrenildi. Bunun dışında herhangi



Şekil 1— Tüm sırtta yaygın, kaşıntılı, morumsu eritemli, egzamatize görünümde papül ve plaklar ile her iki baldır bölgesinde morumsu eritemli papüller.



bir hastalığı, ilaç alım öyküsü ve soy geçmişinde özellik yoktu. Genel durumu orta, şuuru açık, koopere ve oryante idi. Kaşektik görünümdeydi. Genel sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Dermatolojik muayenede her iki dirsek ön kol ve el bileğinde, her iki bacak fleksör ve ekstansör yüzlerinde ve tüm sırtta yaygın, kaşıntılı, morumsu eritemli, bazıları tek tek yerleşmiş, bazıları küme halinde, üzerleri ince beyaz skuamli, özellikle sırtta ekzematize görünümde papül ve plaklar saptandı (Resim 1a-b). Tırnak ve mukoza muayenesi normaldi. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin: 13 g/dL (12–18 g/dL), lökosit: 11000/mm³ (5200–12400/mm³), trombosit: 205x10³ (150–400 x10³/mm³), AST: 32 IU/L (5–32 IU/L), ALT: 29 IU/L (5–33 IU/L), üre: 43 mg/dL (13–43 mg/dL), kreatinin: 0,9 mg/dL (0,5–0,9 mg/dL), Na: 139 meq/L (135–145 meq/L), K: 4,2 meq/L (3,5–5,1 meq/L), Ca: 8,6 mg/dL (8,4–10,2 mg/dL), Cl: 100 mg/dL (98–110 mg/dL) idi. Hastada mevcut hikaye ve muayene bulguları sonucu likenoid ilaç reaksiyonu düşünülerek lezyonlu deriden punch biyopsi yapıldı. Histopatolojik incelemede epidermal tabaka içinde lenfoid hücre ekzositozu, eozinofiller; bazal hücre tabakasında vakuolar dejenerasyon, nekrotik keratinositler ve dermoepidermal tabakada bant tarzı lenfositik infiltrasyon gözlemlendi (Resim 2). Bulgular likenoid ilaç reaksiyonu ile uyumlu olarak yorumlandı. Hastanın almakta olduğu tüm tbc ilaçlarına ara verildi ve tek doz 40 mg metil prednizolon intramusküler yoldan uygulandı. Hastada lezyonlar bu tedaviyle kısa sürede geriledi. Ardından hastaya ilaçların yeniden



Şekil 2— Epidermal tabaka içinde lenfoid hücre ekzositozu, bazal hücre tabakasında vakuolar dejenerasyon, dermoepidermal tabakada bant tarzı lenfositik infiltrasyon.

birer hafta ara ile tek tek başlanması planlandı. İlk olarak başlanan INH tedavisinin birinci haftasında hastada tekrar kaşıntı ve likenoid lezyonlar ortaya çıktı. Diğer ilaçlarda da aynı yol izlendi, ancak herhangi bir kutanöz yan etki görülmedi. Bu aşamadan sonra hastada gelişen ilaç reaksiyonunun INH'ye bağlı olduğu düşünüldü.

TARTIŞMA

İlaç yan etkileri, tüm dünyada her yaş grubunda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Günümüzde bilim ve teknolojinin ilerlemesiyle birlikte hastalıkların tedavisi için yeni ilaçların keşfedilmesi, bunların giderek artan oranda reçetelendirilmesi ve ortalama yaşam süresinin yükselmesiyle birlikte yaşlı nüfus sayısının artması yaşlılardaki ilaç yan etkilerini giderek artan bir problem haline getirmektedir (1). Hastanelerde yatarak tedavi gören hastaların yaklaşık %10-20'sinin ilaç yan etkileri nedeniyle hastanede bulunduğu tahmin edilmektedir (1). Aynı zamanda genç hastaların %3-6'sının, yaşlı hastaların %3-24'ünün hastaneye başvuru nedeni ilaç yan etkileridir (2). Kutanöz ilaç reaksiyonları da %45'lik bir oranla ilaç yan etkilerinin anlamlı bir kısmını oluşturur (3).

Altmış beş yaş üstü hastalarda renal ve hepatik klerense fizyolojik azalma, birden fazla hastalığa sahip olma ve çoklu ilaç kullanım ihtimalinin artmış olması, ilaç-hastalık etkileşimleri, ilaç-ilaç etkileşimleri ve bunların yanında düşüklük, becerinin azalması ve hafıza problemleri yaşlıları ilaç yan etkileri hususunda daha fazla risk altına sokmaktadır (1).

Kutanöz ilaç reaksiyonları içerisinde LİR nadir olarak görülür. Ancak her geçen zaman LİR'e neden olan ilaçlara bir yenisi eklenmektedir. LİR'in patogenezi tam olarak bilinmemektedir. En sık yol açan ilaçlar altın, antimalaryal ilaçlar, beta-blokerler, ACE inhibitörleri, penisilamin, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar olup anti tbc ilaçlara bağlı da az sayıda LİR olgusu bildirilmiştir (4–9).

Forget ve ark. (10) ilk seçenек anti tbc ilaçların (INH, RIF, ETM, PRA, STR) yan etkilerini araştırdıkları çalışmada bu ilaçların hepatotoksiteden sonra en sık kutanöz reaksiyonlara neden olduklarını bildirmişlerdir. Tan ve ark. (11) tbc tedavisi kullanan 820 hastayı kutanöz ilaç reaksiyonları açısından değerlendirmişler ve hastaların %5,7'sinde kutanöz ilaç reaksiyonu geliştiğini gözlemlemişlerdir. Bu reaksiyonları da sıklık sırasına göre makülopapüler ilaç reaksiyonu, eritema multiforme, ürtiker ve LİR'i de içeren diğerleri şeklinde sıralamışlardır.

LİR'i klinik ve histopatolojik olarak klasik liken planus- tan ayırt etmek zordur (12). Klinik görünüm, histopatolojik



bulgular, ilaç alım öyküsü ve ilaç yama ve/veya provokasyon testlerindeki pozitiflik ayırıcı tanıda yol göstericidir. LİR'de lezyonlar liken planustaki tipik fleksural bölge tutulumundan farklı olarak daha çok gövde ve ekstremitelere yerleşir, daha egzamatizedir, psoriasiform olabilir, genellikle Wickham çizgileri içermez. Tırnak ve mukoza tutulumu nadirdir ve postinflamatuar hiperpigmentasyonla iyileşme eğilimi daha fazladır (4). Histopatolojik olarak da liken planusla benzerlikler olmakla birlikte eozinofil varlığı, fokal parakeratoz, üst epidermal tabakalar içine lenfoid hücre ekzositozu, dermoepidermal bileşkede kolloid cisimler, derin damarlar çevresinde hücre infiltrasyonu gibi bulgular LİR'de daha sık görülmektedir (13). Burada sunulan olguda da lezyonların gövdede olması, özellikle sırtta egzamatize seyretmesi, sadece fleksörlerde değil ekstremitte ekstansörlerinde de olması, tırnak ve mukoza tutulumunun olmaması klinik olarak LİR ile uyumlu olup histopatolojide de eozinofil varlığı, üst epidermal tabakalarda lenfoid hücre ekzositozu gibi özellikler daha çok LİR'i desteklemektedir.

İlacın alımı ile LİR gelişimi arasındaki latent süre birkaç ay ile bir yılı aşkın zaman arasında değişebilir. Bu süre ilacın dozu, konağın yanıtı, daha önceki maruziyetin varlığı, eş zamanlı farklı ilaçların alımına göre değişebilir (1). Sunulan olguda bu sürenin üç hafta gibi nispeten kısa bir sürede ortaya çıkmış olması hastanın bu ilacı geçirdiği ilk tbc nedeniyle daha önce de kullanmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Şu anki bilgilerimize göre INH'ye bağlı LİR şimdiki kadar sadece üç olguda bildirilmiştir. Bunlardan ikisi fotosensitif LİR iken bir olgu da anagen effluviuma eşlik eden LİR şeklindedir (6,7).

Sonuç olarak ileri yaş, çoklu ilaç kullanımı gibi faktörler varlığında, ayrıca anti tbc tedavi gibi yan etki potansiyeli yüksek ilaç kullanımı mevcutsa, bu hastalarda ilaçların olası kutanöz yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır. Uzun süre ilaç kullanması gerekli olan hastalarda ilaçların düzenli aralıklarla gözden geçirilmesi, reçete yazan hekimin yaşlı hastaların farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerini göz önünde bulundurması da ilaç yan etkilerini azaltmada etkili olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cresswell KM, Fernando B, McKinstry B, Sheikh A. Adverse drug events in the elderly. *Br Med Bull* 2007;83:259-74. (PMID:17580312).
2. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(18):2268-72. (PMID:7801987).
3. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: Inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging* 2005;22(9):767-7. (PMID:16156680).
4. Naldi L, Conforti A, Venegoni M, et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(6):839-46. (PMID:10594488).
5. Boyd AS, Neldner KH Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(4):593-619. (PMID:1791218).
6. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(2 Pt 1):249-55. (PMID:8335745).
7. Lee AY, Jung SY. Two patients with isoniazid-induced photosensitive lichenoid eruptions confirmed by photopatch test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998;14(2):77-8. (PMID: 9638730)
8. Sharma PK, Gautam RK, Bhardwaj M, Kar HK. Isonicotinic acid hydrazide induced anagen effluvium and associated lichenoid eruption. *J Dermatol* 2001;28(12):737-41. (PMID:11804071).
9. Shim JH, Kim TY, Kim HO, Kim CW. Cycloserine-induced lichenoid drug eruption. *Dermatology* 1995;191(2):142-4. (PMID:8520062).
10. Choonhakarn C, Janma J. Pyrazinamide-induced lichenoid photodermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(4): 645-6. (PMID:10188694).
11. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(2):231-49. (PMID:16503745).
12. Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs. *Med J Malaysia* 2007;62(2):143-6. (PMID:18705448).
13. Shiohara T, Kano Y: Lichen planus and lichenoid dermatoses, In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (Eds). *Dermatology*. 1st edition, Vol.1, Philadelphia, PA: Mosby, USA 2003, pp 175-98.
14. Van den Haute V, Antoine JL, Lachapelle JM. Histopathological discriminant criteria between lichenoid drug eruption and idiopathic lichen planus: Retrospective study on selected samples. *Dermatologica* 1989;179(1):10-3. (PMID:2527767).