

Elif ÖNDER¹
Adem GÜNGÖR¹
Gökhan CELBEK¹
Faruk ÇEÇEN¹
Ümran YILDIRIM²
Zehra GÜRLEVİK³
Yusuf AYDIN¹
Hakan CİNEMRE¹

İletişim (Correspondance)

Elif ÖNDER
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı DÜZCE
Tlf: 0380 541 30 11
e-posta: elifursoy61@mynet.com

Geliş Tarihi: 07/05/2009
(Received)

Kabul Tarihi: 31/05/2009
(Accepted)

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, DÜZCE

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,
DÜZCE

³ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı DÜZCE



OLGU SUNUMU

GERİATRİK YAŞTA AMOKSİSİLİN KULLANIMI SONUCU GELİŞEN VE HAYATI TEHTİD EDEN, AĞIR STEVENS JOHNSON SENDROMU

Öz

Stevens Johnson Sendromu (SJS) genellikle ilaçlara ve enfeksiyonlara karşı oluşan, ateş, stomatit ve konjonktivit ile karakterize ağır bir cilt reaksiyonudur. Her yaş ve cinsiyette ortaya çıkabilmeyle birlikte genellikle 2.-4. dekatta görülür, ileri yaşlarda nadir olarak görülmektedir. Litare-türde ilaca bağlı SJS ile ilgili pek çok vaka sunumu yapılmakla birlikte amoksisiline bağlı SJS vaka-ları nadirdir. Bu yazıda pnömoni nedeniyle amoksisilin başlanması ardından gelişen, geriatrik yaş grubunda ortaya çıkan SJS olgusu sunulmuştur.

Yetmiş dört yaşında erkek hasta pnömoni nedeniyle amoksisilin tedavisi başlanmasından 2 gün sonra başlayan tüm vücudunda yaygın döküntü, göz kapağında şişlik, gözde kızamık ve nefes darlığı şikayeti ile acil servisimize başvurdu. Hasta prerenal akut böbrek yetmezliği, pnömoni, ilaç reaksiyonu (SJS) ötanısıyla servisimize yatırıldı. Hastaya klinik ve histopatolojik olarak SJS ta-nısı konularak IV steroid tedavisi başlandı. Hastanın verilen steroid tedavisi ile cilt döküntülerinde belirgin düzelleme izlendi. Hastanın steroid tedavisi azaltılarak kesildi. Günümüzde betalaktam anti-biyotikler özellikle amoksisilin güvenli bir ilaç olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak nadirde olsa ileri yaşlarda amoksisiline bağlı SJS gibi yaşamı tehdit eden yan etkilerin görülebileceği akılda tu-tulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Stevens Johnson Sendromu; Amoksisilin; Geriatrik yaş grubu.



CASE REPORT

SEVERE LIFE THREATENING AMOXICILLIN RELATED STEVENS JOHNSON SYNDROME IN A GERIATRIC PATIENT

ABSTRACT

Stevens Johnson Syndrome (SJS) is a severe skin reaction related to drugs and infections, char-acterized by fever, stomatitis and conjunctivitis. Although seen in all age groups it is more common in the 2nd and 4th decades. SJS is rare in the elderly. Many drug related SJS cases have been reported in literature but amoxicillin related SJS cases are rare. In this article, a case of amoxicillin related severe SJS in a geriatric patient during treatment of pneumonia has been reported.

A 74 year old patient admitted to our emergency room with severe skin lesions, swollen red eyelids and dyspnoea after the second day of amoxicillin treatment. He was hospitalized with a diagnosis of acute renal failure, pneumonia and severe drug eruption (SJS). After clinical and histopathological evaluations, the severe skin lesions were diagnosed as amoxicillin related SJS and intravenous corticosteroid therapy was initiated. Steroid therapy led to a marked improve-ment in skin lesions and was decreased gradually and stopped. Use of beta-lactam antibiotics and especially amoxicillin is common in all age groups including the geriatric patients. It should be kept in mind that, although rare, amoxicillin related severe life threatening skin lesions (SJS) may develop in elderly patients.

Key Words: Stevens Johnson Syndrome; Amoxicillin; Geriatric age group.



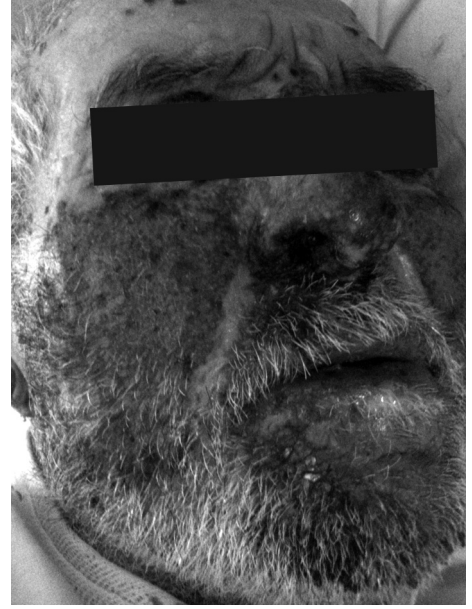
GİRİŞ

Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ilk kez 1922 yılında Steven ve Johnson tarafından iki çocuk olguda tanımlanmıştır (1). SJS'u immunkompleks ilişkili hipersensitivite reaksiyonu tarafından başlatılan nadir fakat hayatı tehdit eden mukokutanöz bir hastalıktır (2). Ateş ve halsizlik gibi prodromal semptomların ardından hızla başlayan hedef tarzı eritamatoz maküler lezyonlar, epidermal nekrozis ve ayrışma, iki veya daha fazla mukozal yüzeyde erozyon ve kabuklanma ile karakterizedir (3). Etiyolojisinde başta ilaçlar olmak üzere infeksiyonlar, maligniteler, kollagen doku hastalıkları, aşılar, kimyasal maruziyet, graft versus host hastalığı gibi pek çok neden rol alabilir. İlaçlar arasında başta antibiyotikler (sülfonamidler, sefalosporinler, kinolonlar, aminopenisilinler, tetrasiklin vb), antikonvülzanlar (karbamazepin, lamotrijin, fenobarbital ve fenitoin), imidazol grubu antifungaller, NSAİİ, kortikosteroidler, allopurinol ve neviparine gibi çeşitli sınıflardan 100'den fazla ilaç SJS ve toksik epidermal nekrozis (TEN) ile ilişkilidir (4,5). SJS'un insidansı 1-7/1000000'dir ve mortalitesi yaklaşık %5-15'dir (6).

Litaretürde ilaca bağlı SJS ile ilgili pek çok vaka sunumu yapılmakla birlikte amoksisiline bağlı SJS vakaları nadirdir. Bu makalede pnömoni nedeniyle amoksisilin başlanması ardından gelişen geriatrik yaşta ortaya çıkan SJS olgusu sunulmuştur.

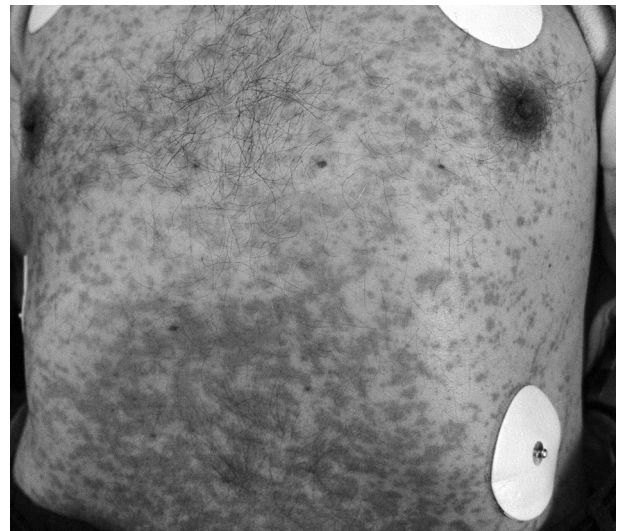
OLGU

74 yaşında erkek hasta üç gün önce başlayan ve giderek artan nefes darlığı, ağızda kuruluk, göz kapağında şişlik, gözde kızarıklık, tüm vücudunda yaygın döküntü ve kaşıntı şikayeti ile acil servise başvurdu. Bu döküntülerin akciğer enfeksiyonu sebebi ile başvurduğu hastanede amoksisilin 500 tb 2x1 başladıktan 2 gün sonra başladığı öğrenilmiştir. Döküntülere öksürük, balgam ve hafif derecede ateşin eşlik ettiği belirtilmiştir. Hasta bakımevi hastası olup son birkaç gündür oral alımı bozulduğu ve idrar çıkışının azaldığı öğrenilmiştir. Acil servisteki fizik muayenesinde tansiyonu 80/40 mmHg, nabız:112/dakika, solunum sayısı: 26/dakikada ve vücut sıcaklığı 38,5 C idi. Hastanın yüzünde birleşme eğilimi gösteren kırmızı makulopapüler döküntüler, epidermal ayrışma, gözlerde sulanma, kızarıklık ve çapaklanma artışı, burun mukozasında kabuklanmış yaralar, dudaklarında aftöz lezyonlar ve oral mukozasında ağrılı ülserler mevcuttu (Şekil 1). Göğüste, sırtta karında ve bacaklarda birleşme eğiliminde olan makulopapüler düzensiz sınırlı döküntüler gözlemlendi (Şekil 2) Solu-



Şekil 1— Hastanın yüzünde birleşme eğilimi gösteren kırmızı makulopapüler döküntüler, epidermal ayrışma, kızarıklık, burun mukozasında kabuklanmış yaralar, dudaklarında aftöz lezyonlar.

num sistemi muayenesinde, solunum sesleri kabalaşmış olup yaygın ronkus ve sağ bazallerde kaba ralleri mevcuttu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde taşikardi ve her odakta duyulan 2 derecede sistolik üfürüm izlendi. Gastrointestinal sistem muayenesi normaldi. Hasta prerenal akut böbrek yetmez-



Şekil 2— Göğüste makulopapüler düzensiz sınırlı döküntüler.

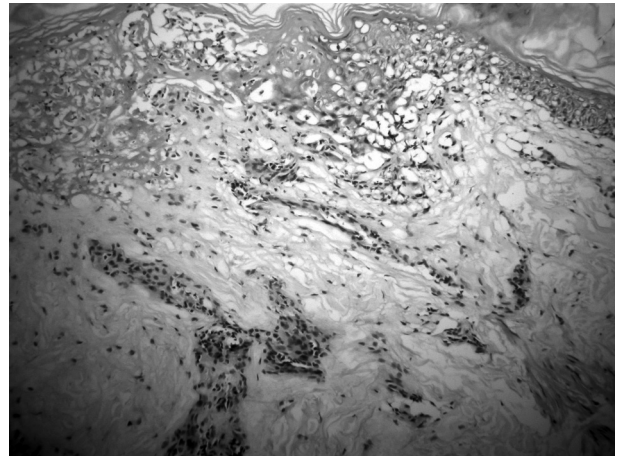
**Tablo 1—** Hastanın Mikrobiyolojik ve Biyokimyasal Laboratuvar Tetkikleri

	Normal Sınırlar	Hastanın Değerleri	1 Hafta Sonra
Açlık Glukoz (mg/dl)	70-115	130	95
Kan Üre Azotu (mg/dl)	8.4-27.5	86	39
Kreatinine (mg/dl)	0.7-1.3	2.64	1.27
Na (mEq/l)	136-145	144	143
K (mEq/l)	3.5-5.1	4.7	3.7
Ca (mg/dl)	8.4-10.2	8.9	8.6
P (mg/dl)	2.3-4.7	5.3	2.5
CRP (mg/dl)	0.01-0.82	22.96	4.27
Hemoglobin (gr/dl)	12-18	12	11.4
Platelet 103/ ul	130-400	217	70
WBC	5200-12400	14100	8790
TSH (µIU/ml)	0.44	0.372	
HBsAg	0-0.9	(0.49) Negatif	
Anti HCV	0-0.9	(0.21) Negatif	
Anti HIV	0-0.9	(0.08) Negatif	
CMV IgM		Negatif	
EBV IgM		Negatif	
Toksoplazma IgM		Negatif	
ANA		Negatif	
Anti ds DNA		Negatif	
C ANCA		Negatif	
Grubel Widal		Negatif	
Rose-Bengal		Negatif	

liği, pnömoni ve ilaç alerjisi (ağır SJS) ön tanılarıyla servisi-mize yatırıldı. Hastanın yapılan biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Klinik İzlem

Prerenal ABY olan hastanın intravenöz (IV) hidrasyon tedavisi ile kreatinin ve üre değerleri normal sınırlara geriledi. Ağız içindeki ağrılı ülserler nedeniyle oral alımı olmayan hastaya nazogastrik sonda takılarak yüksek kalorili ve proteinden zengin enteral beslenme yapıldı. Hastada vaskülit açısından bakılan ANA, Anti ds DNA ve c-ANCA tetkikleri negatifti. Ayrıca döküntünün eşlik ettiği viral hastalıklar yönünden bakılan viral testler negatifti (Tablo 1). Pnömonisi olan hastaya IV levofloxacin 750 mg/gün başlandı. Yapılan deri biyopsisinin patolojik incelemesinde dermoepitelyal bileşkelere ayrışma, fokal nekroz alanları, epidermis içerisinde tüm seviyelerde nekrotik keratinositler, epidermofitizm gösteren lenfositler izlendi. Dermiste orta dermise kadar uzanan perivasküler lenfositik infiltrasyon izlendi. Deri ekleri normal olarak izlendi (Şekil 3). Bu patolojik bulgular ile hastadaki döküntülerin Stevens Johnson Sendromu olduğu kabul edildi.



Şekil 3— Epidermel nekroz ve epidermal ayrışma ve bazal tabakada daha fazla olmak üzere artmış sayıda nekrotik keratinositler (HEX100).

Yara yerlerinden kültür alınarak, gövde, sırt, yüz ve dudaklardaki lezyonlara lokal diflukortolon valerat-klorkinaldol-vazelin karışımı ve %0.9 NaCl ile ıslak pansuman yapıldı. Hastaya prednisolone 60 mg/gün IV olarak başlandı. Göz-



Şekil 4— Tedavi sonrası düzelmiş cilt lezyonları.

lerinde kızarıklık ve şişkinliği için lomefloksasin göz damlası, polivinil alkol+Povidon damla, karbomer jel başlandı. Hastanın verilen steroid tedavisi ile cilt döküntülerinde belirgin düzelme izlendi (Şekil 4). Cilt lezyonlarının gerilemesi ve genel durumunun düzelmesi üzerine steroid tedavisi azaltılarak kesildi.

TARTIŞMA

SJS nadir fakat hayati tehdit eden mukokütanöz bir hastalıktır. Eritema multiformeden TEN kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir. SJS ve TEN aynı hastalığın farklı formlarıdır (6). Hastalığın ciddiyetine ve etkilenen vücut yüzey alanına göre birbirinden ayrılırlar. Hedef tarzı kutanöz lezyonlar ve epidermal ayrılma vücut yüzey alanının %10'undan daha azını etkiliyorsa SJS, %30'dan fazla ise TEN, %10-30 arasında ise SJS/TEN overlap denilir (7).

SJS tipik olarak nonspesifik üst solunum yolu enfeksiyonu ile başlar. Ateş, öksürük, miyalji, artralji ve kırgınlığı içeren influenza benzeri semptomların olduğu, yaklaşık 1-14 günlük prodromal sürenin ardından başta gövde ve yüz olmak üzere boyun ve proksimal ekstremitelerde deri lezyonları ortaya çıkar (8). Karakteristik deri lezyonları düzensiz sınırlı atipik hedef tarzı lezyonlar ve merkezi nekrotik diffüz purpurik maküllerdir. Bazal katman ve stratum spongiosumdaki hücre

ölümlerine bağlı olarak epidermis dermisten ayrılır ve veziküller oluşur. Bu epidermal ayrılma (+) Nikolsky bulgusu olarak adlandırılır (4). Reepitelizasyon lezyonlar başladıktan birkaç gün sonra başlar ve 2-3 hafta kadar sürer (9). Hastaların yaklaşık %90'ında müköz membran tutulumu vardır (3). Eritamatöz, ağrılı mukozal erozyonlar başta oral kavite, konjonktiva olmak üzere nazal kavite, üretra, vajina, GİS ve respiratuar sistemde ortaya çıkabilir (6). Göz tutulumu %60 oranında görülür ve akut konjonktivitten korneal ülserasyona kadar değişir (10). Bizim hastamızda tüm vücudunda, başta gövde ve sırta olmak üzere eritamatöz makülopapüler lezyonlar, gözde konjonktivit ve oral mukozada ağrılı ülserler mevcuttu. SJS'nun histopatolojik bulgusu yaygın keratinosit apoptosizi, tüm epidermis katmanlarında nekroz, dermis-epidermis bileşkesinde ayrılma ve perivasküler bölgelerde lenfosit infiltrasyonudur (6). SJS, her yaşta görülebilmekle beraber en sık 2-4.dekatta görülür (2). Bizim vakamız da olduğu gibi geriyatrik yaş grubunda ilaçlara (antibiyotiklere) bağlı SJS çok nadir olarak bildirilmiştir.

Roujeau JC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilaçlar arasında en sık sülfonamidlerin SJS'na neden olduğu, amoksisiline bağlı SJS'nun ise nadir olduğu belirtilmiştir (10). Sharma VK ve arkadaşları 6 yıl süresince 500 hastada meydana gelen ilaç reaksiyonlarını incelemişler. SJS-TEN'a en sık antikonvülzan ilaçların ikinci sıklıkla antibiyotiklerin neden olduğunu tespit etmişlerdir. Antibiyotikler arasında sefalosporinler ilk sırada yer alırken amoksisiline bağlı vaka saptanmamıştır (11). EuroSCAR çalışmasında Avrupa ve İsrail de SJS/TEN'e en sık neden olan ilaç allopurinol olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 379 kişiden 17'sinde amoksisiline bağlı SJS geliştiği izlenmiş (12). Salvo F ve arkadaşları amoksisilin klavulanat tedavisi ile SJS vakası görülme oranının yalnız amoksisilin tedavisine göre yüksek olduğunu bulmuşlardır (12'ye karşı 3) (13). Bu çalışmada amoksisilin tedavisinin amoksisilin-klavulanat tedavisine göre daha güvenli olduğu saptanmıştır. Yamane ve arkadaşları 2000-2006 yılları arasında ilaca bağlı gelişen SJS gelişen 48 olguyu incelemişlerdir (14). Bu vakalar arasında sadece bir vakada penisilin grubu antibiyotik kullanımına bağlı SJS geliştiği saptanmıştır.

Günümüzde SJS gelişme mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Son yapılan çalışmalarda sebep olan ilacın, CD95 (Fas antijeni) olarak adlandırılan ve apoptozise aracılık eden hücre yüzey antijeninin üretimini tetiklediği gösterilmiştir. Fas antijeninin aktivasyonu yaygın keratinosit apoptozisine ve epitelyum nekrozuna sebep olur (3).

SJS için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bununla birlikte şüphelenilen ilacın kesilmesi ve destek tedavisi teda-



vinin temelini oluşturmaktadır. Enfeksiyonlara yatkınlık, yara iyileşmesinde gecikme, gastrointestinal kanama gibi istenmeyen etkiler nedeniyle IV steroid kullanımı tartışmalı olmakla beraber erken dönemde kısa süreli prednizolon kullanımını mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkisi yoktur (15). Bizde vakamıza erken dönemde IV steroid tedavisi başladık. Steroid tedavisi ile hastanın genel durumunda ve döküntülerinde belirgin düzelme gözlemlendi.

Sonuç olarak, günümüzde betalaktam antibiyotikler özellikle amoksisilin güvenli bir ilaç olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak nadirde olsa ileri yaşlarda amoksisiline bağlı SJS gibi yaşamı tehdit eden yan etkilerin görülebileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Stevens AM, Johnson PC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophtalmica: report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922;24:526-33.
2. Abou-Elhamd KE. Two cases of Stevens-Johnson syndrome following intake of klavox with review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(8):1327-30.
3. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(4):419-36.
4. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis *Autoimmunity Reviews* 2008;7(8):598-605.
5. Arıcan O, Urun M. Tenoksikam ile gelişen bir generalize (multifokal) bülloz fiks ilaç erüpsiyonu olgusu. *Turkish Journal of Geriatrics* 2008;(4):200-203.
6. Hazin R, İbrahimi OA, Hazini MI, Kimyai-Asadi A. Stevens-Johnson syndrome: Pathogenesis, diagnosis, and management *Annals of Medicine* 2008;40(2):129-138.
7. Kumar G, Fadel HJ, Beckman TJ. 36-year-old man with productive cough and diffuse rash. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:945-8.
8. Mukasa Y, Craven N. Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J* 2008; 84:60-5.
9. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160.
10. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
11. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SJS-TEN overlap: a retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 May-Jun;74(3): 238-40.
12. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008 Jan;128(1):35-44.
13. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007 Jul;60(1):121-6.
14. Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int* 2007 Dec;56(4):419-25.
15. Patterson R, Dykewicz MS, Gonzalzes A, et al. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Descriptive and therapeutic controversy. *Chest* 1990;98:331-6.