

NAPROKSEN SODYUM KULLANIMI SONUCU GELİŞEN TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZ OLGUSU

Dr. Özcan Keskin¹, Dr. İsmail Yıldırım¹, Dr. Murat Kalemoglu¹, Doç. Dr. Yaşar Küçükardalı², Doç. Dr. Fuat Yüksel³

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Acil servis

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servisi

³ Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Yanık Merkezi

ÖZET

Toksik epidermal nekroliz (TEN) ya da Lyell sendromu, derinin tüm tabakalarını içine alan yaygın epidermal eksfoliasyon, ateş, konjonktivit, rinit, öksürük, boğaz ağrısı, miyalji ve mukozal membran tutulumu ile karakterize idiosinkrazik sistemik bir hastalıktır. TEN gelişiminin en önemli nedeni ilaç reaksiyonlarıdır. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAI) dünyada sıklıkla kullanılmakta ve deri reaksiyonlarına da neden olmaktadır. Literatürde TEN ile tolmetin, zomepirac sodium ve piroksikam birlikteliği sıklıkla bildirilirken, TEN ve naproksen sodyum birlikteliği olan sadece bir olgu mevcuttur. Burada naproksen sodyum kullanımı sonucu TEN gelişen bir olgu sunduk. Nobel Med 2005; 1 (2): 28-31

• **Anahtar Kelimeler:** Toksik epidermal nekroliz, Lyell sendromu, naproksen sodyum, ilaç reaksiyonu.

ABSTRACT

NAPROXEN SODIUM - INDUCED TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS A CASE REPORT

Toxic epidermal necrolysis (TEN) or Lyell's syndrome is an idiosyncratic, severe, systemic disease characterized by extensive epidermal layers exfoliation, fever, conjunctivitis, rhinitis, cough, sore throat, myalgia, anorexia and mucous membrane involvement. Drug reactions are the most common cause of

TEN. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs are widely used in the world and frequently cause cutaneous adverse drug reactions such as TEN. Although TEN has been frequently reported with tolmetin, zomepirac sodium and piroxicam use, TEN associated with naproxen sodium has been reported for only one case in the literature. Here, we report a case with TEN due to naproxen sodium use. Nobel Med 2005; 1 (2): 28-31

• **Key Words:** Toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, naproxen sodium, adverse drug reactions.

GİRİŞ VE AMAÇ

Toksik epidermal nekroliz (TEN) ya da Lyell sendromu, deride geniş eritem ve nekrozla karakterize, derinin tabakalar halinde soyulduğu ağır bir klinik tablodur.¹ Bu hastalıkta diğer önemli bir özellik mukozal membran inflamasyonunun klinik tabloya eşlik etmesidir.¹ TEN eritema multiformenin bazı özelliklerini taşır ve hatta bu tablonun en ağır şekli olduğu düşünülür.¹⁻⁴ İnsidansı milyonda 1-1,2 olgudur.²⁻³ Literatürde, TEN gelişiminin en sık nedeninin %90 oranında ilaç reaksiyonları olduğu gözlenmiştir. İlaçlara bağlı gelişen TEN olguları üzerine yapılan araştırmalarda, sırasıyla sulfonamidler (ko-trimoksazol), aromatik antikonvülzanlar (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin), bazı antibiyotikler, (aminopenisilinler, sefalosporinler), nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAI), allopurinol, klormezanon en sık rastlanan etkenler olarak tespit edilmiştir.²⁻³ Bununla birlikte TEN'in etiyojisinde diğer suçlanan etkenler arasında, enfeksiyonlar, radyoterapi, aşılarda ve toksinler gelmektedir.²⁻⁹ Bu sunumumuzda, naproksen sodyum kullanımı sonrası TEN gelişen bir olgu bildirilerek konuyla ilgili literatür bilgilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

OLGU

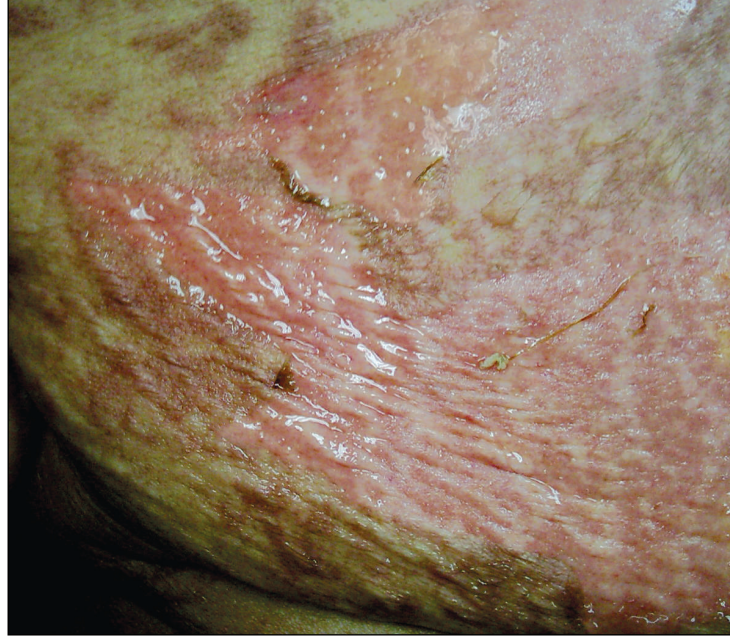
Yaşı 71, mesleği ev hanımı olan kadın hasta, dizlerinde şiddetli ağrılar nedeniyle acil servisimize müracaat etti. Yapılan ilk muayenesi sonucunda osteoartrit ön tanısıyla ileri tetkikleri planlanan hastaya semptomatik tedavi için günde 2 kez naproksen sodyum (550 mg/gün) başlandı. İki gün sonra hasta, vücudunda yaygın yanma ve kaşıntı şikayetleriyle tekrar acil servisimize müracaat etti. Bilinen ek hastalığı ve başka bir ilaç kullanım öyküsü olmayan hastanın anamnezinde, atopik bir bünyeye sahip olduğu ve özellikle bahar aylarında alerjik rinit atakları geçirdiği tespit edildi. Yapılan ilk muayenede, ilaç alımından 3 saat sonra ekstremitelerde yaygın makülopapüller rash gelişmesi nedeniyle, hastaya Tip-1 alerjik reak-



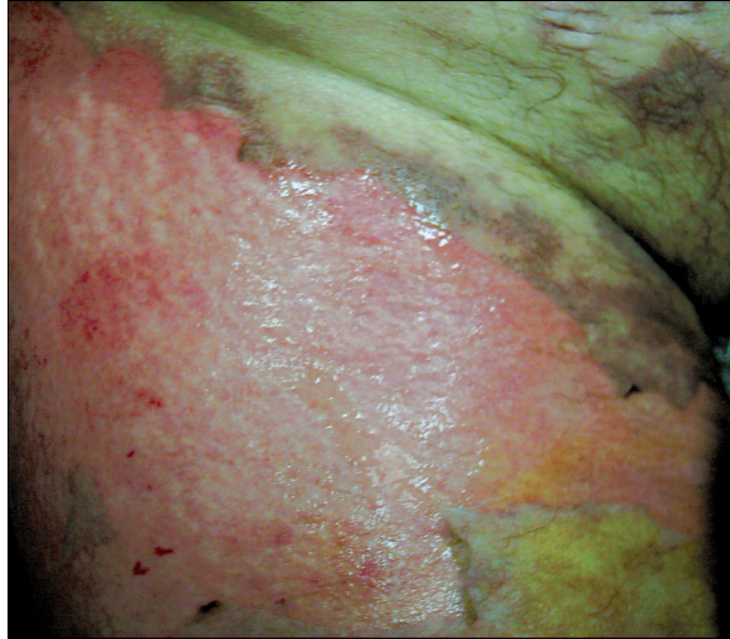
Resim 1. Hastanın tüm vücuduna yayılan epidermal eksfoliasyon

siyon tanısı konularak antialerjik tedavi uygulandı. Tedavi sonrası şikayetleri geçen hasta önerilerde bulunularak taburcu edildi. Hasta iki gün sonra yüksek ateş, kaşıntı şikayetleri ve bütün vücudunda yaygın makülopapüller eritematöz lezyonlarla tekrar acil servisimize müracaat etti. Hastanın muayenesinde genel durum orta, şuur açık, koopere, oryante, kan basıncı 100/60 mmHg, ateş 38,3°C, nabız 120/dk düzenli, kardiyovasküler sistem dinlemekle tabii, akciğer bazalarında krepitan raller mevcuttu. Cilt lezyonlarında yer yer inflamatuvar akıntı ve yaygın nekrotik alanlar saptandı (Resim 1-2). Göz, ağız ve genital bölgedeki mukozal membranlarda belirgin inflamasyon bulguları tespit edildi. En belirgin lezyon genital bölgede idi (Resim 3). Hastanın laboratuvar incelemesinde, total lökosit sayısı 5500/mm³, nötrofil oranı %69,5, lenfosit %15,6, monosit %14, sedimentasyon hızı 30 mm/saat olarak bulundu. Hastanın diğer rutin biyokimyasal ve idrar tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmadı.

→ NAPROKSEN SODYUM KULLANIMI SONUCU GELİŞEN TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZ OLGUSU



Resim 2. Toksik epidermoliz olgusundaki haşlanmış deri görünümü.



Resim 3. Toksik epidermoliz olgusundaki deri nekrozu.

Dermatoloji ve Alerji servislerinde yapılan muayenesi sonunda, ciltte yaygın haşlanmış deriyi andıran lezyonların olması ve yer yer nekrotik cilt dokusunun mevcudiyeti nedeniyle hastaya Stevens-Johnson sendromu ön tanısı kondu. Hasta, yaygın cilt lezyonlarının tedavisi ve steril bir yoğun bakım ortamı sağlanabilmesi amacıyla hastanemizin yanık merkezine yatırıldı.

Tedavide, öncelikle lezyonlara neden olduğu düşünülen ilaç (naproksen sodyum) kesildi. Hastaya damar içi sıvı replasmanı ile destek tedavisi başlandı. Nazogastrik tüp takılarak hastanın enteral beslenmesi sağlandı. Predni-

zolon 100 mg/gün ile immunsupresif tedavi başlandı. Enfeksiyon ve sepsis profilaksisi için hastaya sefazoline sodyum (IV 1g /2x1 /gün) ve amikasin (IV 500 mg/2x1/gün) uygulandı. Lezyonların olduğu gövde ve ekstremitelerdeki nekrotik alanlar debride edildi. Takip eden 4 günlük periyod içinde lezyonlar skalp, toraks ve abdomenin bir kısmı hariç tüm vücuda yayıldı. Lezyonların olduğu bölgelerde deriye uygulanan hafif bir parmak basısıyla deri yerinden çarşaf gibi ayrılmaktaydı (Nikolski bulgusu).

Hastada Nikolski bulgusunun pozitif olması, mukoz membranların ve cildin birlikte tutulmuş olması ve lezyonların vücut yüzeyinin % 45'ini kaplaması nedeniyle TEN tanısı konuldu.

Lezyonlar, hastanın yoğun bakımda kaldığı süre içinde her gün klorheksidin ile doyurulmuş yara örtüsü ile kapatıldı, takiben yıkama tankında temizlendi. Konjonktiva inflamasyonu deksametazon oftalmik solüsyonla tedavi edildi. Hasta, tedaviden tam fayda göyerek 29 gün sonra taburcu edildi.

TARTIŞMA

TEN tanı kriterleri, ateş, total vücut yüzeyinin %30'dan fazlasında erozyon ya da bül olması, büllerin eritematöz zeminde bulunması, mukoz membranların olaya katılmasıdır.³ Bununla birlikte TEN tanısında kullanılan diğer önemli bir araç da alınan cilt biopsisinde epidermal nekrozun tespitidir.³ Hastamızda tanı Nikolski bulgusunun pozitif olması, mukoz membranların ve cildin birlikte tutulmuş olması ve lezyonların vücut yüzeyinin %45'ini kaplaması sonucu konulmuştur. Teyit için cilt biopsisine gerek duyulmamıştır.

Toksik epidermal nekrolizin etiolojisinde başta ilaç reaksiyonları, malign hastalıklar ve doku reddi reaksiyonları gibi birçok faktörlerin, sitotoksik hücresel bağışıklığı tetikleyerek epidermal dokudaki keratinositlere karşı hücresel bağışıklık reaksiyonunu başlatmasının hastalığa neden olduğu öne sürülmektedir.^{2, 8, 10} Keratinositlerin sitokinlere bağlı ölümü, hücre yıkımından sorumlu tutulmaktadır.¹¹ TEN'li olgularda az da olsa hümmoral immunitede defisitler gözlenebilmektedir.^{5, 8, 12-15} Literatürde, TEN gelişiminin en sık nedeninin %90 oranında ilaç reaksiyonları olduğu gözlenmiştir. İlaçlara bağlı gelişen TEN olguları üzerine yapılan araştırmalarda, sırasıyla sulfonamidler (ko-trimoksazol), aromatik antikonvülzanlar (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin), bazı antibiyotikler (aminopenisilinler, sefalosporinler), NSAİ, allopurinol, klormezanon en sık rastlanan etkenler olarak tespit edilmiştir.¹⁶⁻²¹ İlginç olan, bazı kortikosteroidlerin de TEN gelişimine neden olmasıdır.¹² NSAİ kullananlarda, sık gözlenen komplikasyonların başında deri reaksiyonları gelmektedir.²² Piroksikam, NSAİ arasında deri reaksiyonlarının oluş-

masına en sık neden olan grubu oluşturur ve sıklıkla güneş gören bölgelerde vezikobüllöz karakterde lezyonlara neden olur.^{21, 22} TEN, NSAİ kullanımı sonrası son derece nadir gözlenmektedir.²¹ Literatürde sıklıkla tolmetin, zomepirak sodium ve piroksikam türü NSAİ'ye bağlı geliştiği bildirilmiş olmasına rağmen, naproksen sodyum kullanımına bağlı TEN gelişmesi sadece bir olguda saptanmıştır.¹⁶ Barreare ve ark.'ın bildirdiği olguda 43 yaşındaki kadın hastada naproksen sodyum ve asetil salisilik asit kullanımı sonrası TEN gelişmiş olup aynı zamanda bu hastada disfaji ve tekrarlayan aspirasyonla sonuçlanan bir dizi komplikasyon ortaya çıkmıştır. Seyir ve prognoz büyük ölçüde tedaviye bağlıdır. Mortalitesi yüksek olup, % 70'lere varan oranlar bildirilmiştir.²² En sık ölüm nedeni sepsistir.

Sunduğumuz olguda ise, atopik bünyeli 71 yaşındaki kadın hastada total günlük 550 mg naproksen sodyum kullanımı sonrasında TEN gelişmiş ve hasta 29 günlük tedavi sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmeden taburcu edilmiştir.

SONUÇ

NSAİ, son derece nadir olsa da ölümcül sonuçlar doğurabilecek deri reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Sunduğumuz olgu, literatürde bildirilmiş olan olgu ile birlikte naproksen sodyuma bağlı gelişen ikinci TEN vakasıdır. Özellikle ilaç alerjisi öyküsü olan hastalara NSAİ önerilirken bu tip ilaç reaksiyonları olabileceği gözardı edilmemeli ve hastalar mutlaka takip altına alınmalıdır.

İLETİŞİM İÇİN: Dr. Özcan Keskin, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Acil Servis, 34668 Üsküdar-İstanbul, ozcan_keskin@hotmail.com
GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 27 / 12 / 2004 • KABUL TARİHİ: 24 / 02 / 2005

REFERANSLAR

- 1 Yarbrough DR. 3rd experience with toxic epidermal necrolysis treated in a burn center. J Burn Care Rehabil 1996; 17: 30-33.
- 2 Bastuji-Garin S, Rzany B, Stem RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129: 92-96.
- 3 Chan HL, Stem RS, Arndt KA, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1990; 126: 43-47.
- 4 Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. Arch Dermatol 1987; 123: 1160-1165.
- 5 Roujeau J, 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: 1600-1607.
- 6 Guillaume J, Roujeau J, Revuz J, et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). Arch Dermatol 1987; 123: 1166-1170.
- 7 Avakian R, Flowers F, Araujo O, Ramos-Caro F. Toxic epidermal necrolysis: a review. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 69-79.
- 8 Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermolysis. In Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Edited by Freedberg IM. McGraw-Hill, New York 1999:1080-1086.
- 9 Araujo OE, Flowers FP. Stevens-Johnson syndrome. J Emerg Med 1984; 2: 129-135.
- 10 Gürel G, Çalık A, Aksoy M, Kürkcüoğlu M. Toksik epidermal nekrolize dönüşen bir Stevens-Johnson Sendromu vakası. Atatürk Ü.Tıp Bülteni 1977; C:9 3: 243-251.
- 11 Paul C, Wolkenstein P, Adle H, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 1996; 134: 710-714.
- 12 Roujeau J, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). J Am Acad Dermatol 1990; 23: 1039-1058.
- 13 Michael WE. A case report and a proposed algorithm for the transfer of patients with Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to a burn center. Mil Med 2002; 8: 701-704.
- 14 David SB. Toxic epidermal necrolysis. Lancet 1998; 351: 1417-1424.
- 15 Ducic I, Shalom A, Rising W, Nagamoto K, Munster A. Outcome of patients with toxic epidermal necrolysis syndrome revisited. Plast Reconstr Surg 2002; 110: 768-773.
- 16 Öztas P, Önder M, Öztas MO. Kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi ile gerileyen TEN olgusu sunumu. Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 2001; 35: 66-68.
- 17 Balsever Kural Y. Antikonvülzanlar ile oluşan kütanöz ilaç reaksiyonları. Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 2000; 34: 183-187.
- 18 Üzüm K, Gündüz Z, Üstünbaş HB, Kandemir O, Cakşen H. Fenobarbital alan bir hastada toksik epidermal nekrolizis, Hepatit B pozitifliği ve karaciğer sirozu. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 1998; 7: 24-27.
- 19 Altıay S, Vatansever Ü, Okutan Ö, Karasalihoğlu S, Pala Ö. Fenitoin alan bir hastada toksik epidermal nekroliz. Türk Pediatri Arşivi 2004; 39: 91-93
- 20 Cuerda Galindo E, Gadoy Bujan JJ, Garcia Silva JM, et al. Fixed drug eruption from piroxicam. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 586-587.
- 21 Stern RS, Bigby M. An expanded profile of cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Reports to a specialty-based system for spontaneous reporting of adverse reactions to drugs. JAMA 1984; 252: 1433-1437.
- 22 Barrera JE, Meyers AD, Hartford EC. Hypopharyngeal stenosis and dysphagia complicating toxic epidermal necrolysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 124: 1375-1376.

