

Antiepileptik İlaçlar ve Allerjik Deri Reaksiyonları (*)

Arzu DENİZBAŞI, Esat EŞKAZAN (**)

ÖZET

Bu çalışmada antiepileptik tedavi uygulanmış 4514 hastada (2047 kadın ve 2467 erkek) saptanan deriye ait allerjik reaksiyonlar incelenmiştir. Sıklıkla eritem, ekzantem ve morbilliform döküntüler ve bazen ekfoliyatif dermatit şeklinde olan bu reaksiyonların dağılımı cinsiyet ve kullanılan ilaçlar dikkate alınarak ve retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalarda fenitoin, karbamazepin, valproik asid (veya sodyum valproat) fenobarbital, preparatları monoterapi ya da politerapi, lamotrijin ve vigabatrin preparatları ise daima politerapi şeklinde kullanılmıştır. Tedavi sırasında saptanan deriye ait erken aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tüm hastalardaki görülme sıklığı, fenitoin için % 1.34, karbamazepin için % 2.63, valproat (valproik asit) için % 0.39, fenobarbital için % 0.17 ve lamotrijin için % 3.64 olarak bulunmuştur.

Vigabatrin alan 63 olguda aşırı duyarlılık reaksiyonuna rastlanmamıştır. Tüm allerjik olguların cinsiyet açısından dağılımı 2047 kadın hastada % 1.7 (35 olgu) ve 2467 erkek hasta % 0.73 (18 olgu) olarak bulunmuş ve bu farkın istatistik olarak anlamlı olduğu (Khi kare=9.263; p<0.01) saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: antiepileptik ilaçlar (AEİ), allerjik deri reaksiyonları, epileptik hastalar

SUMMARY

Antiepileptic Drugs and Cutaneous Allergic Reactions

In this study, the distribution of cutaneous allergic reactions occurring as adverse effects observed in 4514 patients (2047 female and 2467 male) receiving antiepileptic therapy is examined with reference to the sex and the drug used. Our patients used phenytoin, carbamazepine, valproic acid, phenobarbitone, vigabatrin, and lamotrigine either alone or in combination. The incidences of hypersensitivity reactions observed as various skin eruptions (erythematous, morbilliform and exanthematic rashes and exfoliative dermatitis) in both sexes were as follows: 1.34 % for phenytoin, 2.63 % for carbamazepine, 0.39 % for valproic acid, 0.17 % for phenobarbitone, and 3.64 % lamotrigine. In female patients these incidences were 2.58 %, 3.58 %, 0.42 %, 0.19 %; and 5.88 % respectively. In male patients these incidences were 0.46 %, 1.82 %, 0.38 %, 0.16 %, and 2.63 % respectively. No hypersensitivity reactions, so far, were observed during vigabatrin therapy. When we correlated the sex of the patients and the rate of the allergic cases, we found out that 35 female and 18 male patients had these reactions corresponding to 1.70 % and 0.73 % respectively and 1.17 % for our total group of patients.

Key words: antiepileptic drugs (AED), cutaneous allergic reactions, epileptic patients

GİRİŞ

İlaç kullanımı sırasında ortaya çıkan deri döküntüleri muhtemelen en sık rastlanan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır⁽¹⁾. Bununla birlikte, bu deri döküntülerinin insidansını kesin belirlemek güçtür⁽²⁾. Bu allerjik yan etkiler antiepileptik ilaçlarla (AEİ) tedavi sırasında da nisbeten sık görülmektedir^(3,4,5) ve ilk örneklerine fenobarbital kullanan olgularda rastlanmıştır. Bu tarihten sonraki yayınlarda, mefo-

barbital, fenitoin, asetazolamid ve primidon'a bağlı aşırı duyarlılık olguları yayınlanmıştır^(4,6,7). Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital immünolojik mekanizmalarla sık olarak yan etkilere yol açan ilaçlardır^(2,4,8,9,10). Yeni antiepileptik ilaçlardan olan vigabatrin, lamotrijin ve gabapentin'in uygulamalarının yaygınlaşması nedeniyle bu konuda izlenmeleri gerekmektedir ve ilk yayınlarda lamotrijin bu bakımdan dikkat çekici olmuştur⁽²⁷⁾.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, son 10 yılda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Tedavi Polikliniği'nde izlenen 4514 epilepsi hastasının tedavileri sırasında gözlenen

(*) Bu çalışma 24-26 Ekim 1994, İstanbul 3. Akdeniz Epilepsi Konferansı'nda sunulmuştur.

(**) İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Dr.

dermatolojik reaksiyonlarının değerlendirilmesine dayanmaktadır. Polifarmasi uygulanan olgularda her ilaç için hasta ayrı ayrı değerlendirilmeye katılmıştır. Böylece olgu bazında 3510 olan sayı ilaç bazında 4514 olarak hesaplanmıştır. Retrospektif olarak hasta izleme kartları üzerinde yapılan incelemede sıklıkla eritem, ekzantem ve ekfoliyatif dermatit şeklinde oluşan döküntülerin son antiepileptik ilaca başlandıktan genellikle ilk iki-üç hafta içinde ortaya çıktıkları saptanmıştır. Olguların klinik dermatolojik değerlendirmeleri Fakültemiz Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde de yaptırılmıştır. Döküntüler, tedavilerine monoterapi ile başlanan hastalarda ortaya çıktığında bu ilaç kesilmiş ve alternatif bir antiepileptik uygulamasına geçilmiştir. İkinci ya da üçüncü bir antiepileptik eklenmesi gereken hastalarda son preparata başlanmayı izleyerek ilk haftalarda döküntüler görüldüğünde sonucu ilaç kesilmiştir. Gerek monoterapiye gerekse politerapiye, ilaca başlamanın ardından gözlenmiş bu reaksiyonlardan sorumlu ilacın saptanmasında, bu preparatın kesilmesini izleyerek döküntülerin hızla kaybolmaları gözlemi de dikkate alınmıştır. Deri döküntülerinden sorumlu ilaçlarla hastaların cinsiyeti arasındaki ilişki istatistik olarak da değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada AEİ tedavisindeki 2047 kadın ve 2467 erkek hastada saptanan deriye ait allerjik reaksiyonlar değerlendirilmiştir. Bunlar sıklıkla morbiliform (eritemli makülopapüler) deri döküntüleridir (rash). Ayrıca seyrek olarak ekfoliyatif dermatit olgularına da rastlanmıştır. Tablo I'de görüldüğü gibi, bütün olgulardaki allerji deri reaksiyon oranlarının (% 1.17) ilaçlara göre dağılımında, lamotrijin ve karbamazepin'in sırasıyla % 3.64 ve % 2.63 ile ön planda oldukları dikkati çekmektedir. Bunların ardından % 1.34 oranıyla fenitoin reaksiyonu, % 0.39 oranıyla valproik asid ve % 0.17 oranıyla fenobarbital reaksiyonu sıralanmaktadır.

Hastaların cinsiyetleri dikkate alınarak kullanılan antiepileptik ilaçlar ve rastlanılan allerjik deri reaksiyonu oranları değerlendirildiğinde, sıralamanın

Tablo I. Antiepileptik ilaç alan hastalarda saptanan allerjik deri reaksiyonları ve oranları.

İlaç	Olgu sayısı	Allerjik olgular	% Oranları
Fenitoin	1117	15	1.34
Karbamazepin	1137	30	2.63
Valproik asit	1004	4	0.39
Fenobarbital	1138	2	0.17
Lamotrijin	55	2	3.64
Vigabatrin	63	-	-
Toplam	4514	53	1.17

Tablo II. Antiepileptik ilaç alan kadınlarda saptanan allerjik deri reaksiyonları ve oranları.

İlaç	Toplam kadın olgular	Allerjik olgular	% Oranları
Fenitoin	465	12	2.58
Karbamazepin	531	19	3.58
Valproik asit	477	2	0.42
Fenobarbital	532	1	0.19
Lamotrijin	17	1	5.88
Vigabatrin	25	-	-
Toplam	2047	35	1.70

Tablo III. Antiepileptik ilaç alan erkek hastalarda saptanan allerjik deri reaksiyonları ve oranları.

İlaç	Toplam kadın olgular	Allerjik olgular	% Oranları
Fenitoin	652	3	0.46
Karbamazepin	606	11	1.82
Valproik asit	527	2	0.38
Fenobarbital	606	1	0.16
Lamotrijin	38	1	2.63
Vigabatrin	38	-	-
Toplam	2467	18	0.73

Tablo IV. Allerjik deri reaksiyonu saptanan hastalarda cinsiyete göre dağılım ve oranları.

Hastaların cinsiyeti	Hasta sayısı	Allerjik olgular	% Oranları
Kadın	2047	35	1.70
Erkek	2467	18	0.73
Toplam	4514	53	1.17

(khi kare=9.2673, $p<0.01$)

(khi kare=9.263, $p<0.01$)

hem kadın hem de erkek hastalarda bozulmadığı görülmektedir (Tablo II, III).

Antiepileptiklerin tümünün uygulaması sırasında ortaya çıkan allerjik deri bulgularının kadın ve erkek hastalardaki dağılımı incelendiğinde kadınlardaki oranın (% 1.70) erkeklerdekinden (% 0.73) anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu dikkati çekmektedir (Tablo IV).

TARTIŞMA

İlaç uygulamaları sırasında değişik tipte allerjik

reaksiyonlara rastlanmaktadır. Bunlar arasında deri döküntülerinin en sık görülen duyarlılık tipini oluşturduğu⁽¹⁾ ve ilaç alanların yaklaşık % 2.2'sinde görüldüğü bildirilmiştir^(11,12).

Çeşitli deri döküntüleri şeklindeki bu reaksiyonların en sık görülenleri ekzantemik (makülopapüler) döküntülerdir ve genellikle ilaç alınmaya başladıktan ilk iki-üç hafta içinde (sıklıkla ikinci haftada) ortaya çıkarlar⁽²⁾. Bu reaksiyonlara yol açan ilaçların başında sulfonamidler, antimalariyal ajanlar, penisilinler, allopurinol, paraaminosalisilik asid, altın tuzları ve karbamazepin gelmektedir^(1,2,3,11,12).

Antiepileptik ilaçlara bağlı allerjik deri reaksiyonlarına ait alt gözlemler fenobarbital ve fenitoin uygulanan hastalarda saptanmıştır^(5,13,14). Olgu bildirimleri şeklindeki bu ilk yayınlardan sonra, daha geniş hasta gruplarına ait gözlemler dikkati çekmiştir^(15,16,17). Yakın bazı çalışmalarda fenitoin kullanan hastaların yaklaşık % 5'inde makülopapüler döküntülere⁽¹⁷⁾, hatta % 19'unda ekzantemik döküntülere rastlanıldığı bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Olgularımızdan fenitoin alan 1117 hastanın 15'inde (% 1.34) makülopapüler döküntüler başta olmak üzere allerjik deri döküntüleri saptanmıştır. Bu oran kadın hastalarda (% 2.58) belirgin şekilde erkeklerdekenden (% 0.46) daha yüksektir. Fenitoin alan bu kadın hastalardan birinde de ekfoliatif dermatit tablosu gelişmiştir.

Fenobarbital uygulanan hastalarda, yaklaşık % 1-3 oranlarında makülopapüler, morbiliform veya skarlatiniform allerjik deri döküntülerine rastlanmaktadır⁽¹⁹⁾. Olgularımız içinde fenobarbitale bağlı allerjik deri reaksiyonları 1138 hastanın 2'sinde görülmüş olup, % 0.17 oranı ile en düşük düzeydedir. Bu olgulardan biri kadın diğeri ise erkek hastadır.

Karbamazepin'in nisbeten sık hipersansitivite reaksiyonlarına yol açtığı bilinmektedir. Değişik serilerde karbamazepin alan hastaların % 2 ila % 17'sinde ve sıklıkla % 3'ünde deri döküntülerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir⁽²⁰⁻²⁵⁾. Olgularımız arasında, karbamazepin kullanan 1137 hastada bu oran % 2.63 olarak saptanmıştır ve bütün antiepileptikler içinde bu değer, lamotrijin'den sonra en yüksek oranı oluşturmaktadır. Sıklıkla makülopapüler ve morbiliform özellikte saptanan bu döküntülerin kadın hastaları-

mızdaki oranı % 3.58 olup, erkeklerdekenden (% 1.82) daha yüksektir. Karbamazepin alan 20 hastada ortaya çıkan deri döküntülerinin prednizon ve antihistaminik tedavisi ile hastaların 14'ünde kaybolduğu ve karbamazepin tedavisine bunlarda devam edilebildiği bildirilmiştir⁽²¹⁾. Biz, karbamazepine bağlı döküntü oluşan hastalarımızda, diğer antiepileptiklerde olduğu gibi, tedaviyi kesip alternatif bir antiepileptik kullanılmasını uygun gördük.

Valproik asit nisbeten daha düşük oranda deriye ait hipersansitivite reaksiyonları oluşturan bir antiepileptiktir⁽²⁶⁾. Valproatı diğer antiepileptiklerle birlikte alan 300 hastalık bir grupta kaşıntılı maküler deri döküntüsü oranı % 0.1 olarak verilmiştir⁽²⁶⁾. Olgularımız içinde valproata bağlanan allerjik deri reaksiyon oranı % 0.39'dur.

Yeni antiepileptikler arasında kullanıma giren lamotrijin ve vigabatrin ile ilgili ilk uygulamaların sonuçları lamotrijin'in nisbeten yüksek oranda allerjik deri döküntüsüne yol açtığını göstermektedir⁽²⁷⁾. Lamotrijin alan 334 hastanın 34'ünde (% 10) rastlanan bu reaksiyonlar nedeniyle ancak % 2-3'ünde tedavinin kesilmesi gerekmiştir⁽²⁷⁾. Bizim serimizde lamotrijin'in ek ilaç olarak tedaviye katıldığı 55 dirençli epilepsi olgusundan 2'sinde (% 3.64) ortaya çıkan allerjik deri döküntüleri nedeniyle lamotrijin kullanımına son verilmiştir. Vigabatrin uygulamamız sınırlı olmakla birlikte, bu ilacın diğer antiepileptiklere eklendiği 63 hastada belli bir deri döküntüsü saptanmamıştır. Konuya ilişkin yayınlar da benzeri sonuçları bildirmektedir⁽²⁸⁾.

Sonuç olarak, antiepileptik kullanan hastalarda görülen yan etkiler arasında doza pek bağlı olmayan allerjik deri döküntülerine önemli bir oranda rastlanılmaktadır. Özellikle karbamazepin, lamotrijin ve fenitoin uygulamalarında diğer antiepileptiklerin kullanılmasında görülenden nisbeten daha yüksek oranda, bu reaksiyonların ortaya çıkma olasılığı vardır. Ayrıca, bulgularımızda dikkati çeken bir diğer nokta, genel olarak kadın hastalarda bu tip reaksiyonların (% 1.70) erkek hastalarda gözlemlenenden (% 0.72) anlamlı olarak daha yüksek bulunuşudur. Bu nedenle, özellikle kadın hastalarda bir antiepileptik ile ilk kez tedaviye başlanırken ve öncelikle lamotrijin, karbamazepin ve fenitoin söz konusu olduğunda, hastaların ilk iki-üç hafta sırasında böyle reaksiyon-

ların beklentisi açısından önceden bilgilendirilmesi yerinde bir yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

1. **Bern JL, Mann RD, Rawlans MD:** Review of yellow cards 1986 and 1987. *Br Med J* 1988; 296:1316
2. **Breathnach SM:** Drug Reactions. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (Eds), *Textbook of Dermatology*, Volume 4, Fifth edition, Oxford Blackwell Scientific Publications, London, 1992; 2961-3035
3. **Anderson JA, Adkinson NF:** Allergic reactions to drugs and biological agents. *J Am Med Assoc* 1987; 258:2891
4. **Benton JW, Tynes B, Register HB, et al:** Systemic lupus erythematosus occurring during anticonvulsive therapy. *J Am Med Assoc* 1962; 180:115-118
5. **Sexton DL, Pike MD, Nielson A:** Exfoliative dermatitis and death due to phenobarbital. *J Am Med Assoc* 1941; 116:700
6. **Rallison ML, Carlisle JW, Lee RE, et al:** Lupus erythematosus and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Dis Child* 1961; 725-738
7. **Robinson DS, MacDonald MG, Hobin FP:** Sodium diphenylhydantoin reaction with evidence of circulating antibodies. *J Am Med Assoc* 1965; 192:171-172
8. **Knutsen A:** Immunologic aspects of phenobarbital hypersensitivity. *J Pediatrics* 1984; 105:558-563
9. **Smith H, Newton R:** Adverse reactions to carbamazepine managed by desensitization. *The Lancet* 1985; Mar 30, 735
10. **Vick N:** Suppression of carbamazepine induced skin rash with prednisone. *N Engl J Med* 1983; 309(19):1193-1194
11. **Arndt KA, Jick H:** Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *J Am Med Assoc* 1976; 25:918-922
12. **Bigby M, Jick S, Jick H, et al:** Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *J Am Med Assoc* 1986; 256:3358-3363
13. **Lindquest T:** Lupus erythematosus disseminatus after administration of mesantoin. Report of two cases. *Acta Med Scand* 1957; 158:131-138
14. **Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP:** Dilantin (R) sensitivity: Report of a case of hepatitis. With jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med* 1958; 242:897-899
15. **Holland MD, Mauer A:** Diphenylhydantoin induced hypersensitivity reaction. *J Pediatr* 1965; 66(2):322-332
16. **Haruda F:** Phenytoin hypersensitivity: 38 cases. *Neurology* 1979; 29:1480-1485
17. **Solomon GE, Plum F:** Clinical management of seizures. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto 1976
19. **Schmidt RP, Wilder B:** Epilepsy. Philadelphia. FA Davis, 1968
20. **Koppel B, Harden C:** Tegretol excipient induced allergy. *Arch Neurol* 1991; 48:789-790
21. **Murphy J, Mashman J, et al:** Suppression of carbamazepine induced rash with prednisone. *Neurology* 1991; 41:144-145
22. **Sillanpaa M:** Carbamazepine. Pharmacology and clinical uses. *Acta Neurol Scand* 1981; 64(suppl 88):1-202
23. **Redpath TH, Gayford JJ:** The side effects of carbamazepine therapy. *Oral Surg* 1968; 26:299-303
24. **Pellock JM:** Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 1987; 28(Suppl 3): 564-570
25. **Reed MD, Bertino JA, Blumer JL:** Carbamazepine associated exfoliative dermatitis. *Clin Pharmacol* 1982; 1:78-79
26. **Schmidt D:** Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984; 25 (Suppl 1): 544-549
27. **Richens A:** Safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl 5):S37-S40
28. **Mumford JP, Cannon DJ:** Vigabatrin. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 5):S25-S28