

Yoğun Bakım Ünitesinde Diltiazem Hidroklorid Uygulaması Sonrası Gelişen Deri Reaksiyonu

Skin Reaction After Diltiazem Hydrochloride Use in Intensive Care Unit: Case Report

Reyhan POLAT,^a
Büşra YORULMAZLAR,^a
Elif ÖZLÜ,^a
Can ERGİN,^b
Julide ERGİL,^a
Ata Türker ARIKÖK^c

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
^bDeri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
^cPatoloji Kliniği,
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 19.10.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 01.11.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Reyhan POLAT
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
reyhanp9@gmail.com

ÖZET Yoğun bakıma başvuran hastaların %21-53'ünde deri döküntüsü şeklinde ilaç reaksiyonları görülmektedir. Bu çalışmada, yoğun bakım'da diltiazem hidroklorid uygulaması sonrası ortaya çıkan akut jeneralize ekzantematöz püstüloz olgusu sunulmuştur. Akut batın tanısı ile acil servisteizlem altında iken iki saat sonra solunum sıkıntısı gelişen 90 yaşında ki kadın olgu ventilasyon desteği için yoğun bakım ünitesine kabul edildi. Kan basıncının 220/110 mmHg ölçülmesi üzerine 0,1-0,2 µg/kg⁻¹/dk⁻¹ Perlinganit infüzyonu uygulandı. Kan basıncının kontrol edilememesi üzerine kardiyoloji uzmanının önerisiyle intravenöz 50 mg/gün diltiazem hidroklorid (DH) eklendi, daha sonra doz intravenöz 2x50 mg'a çıkarıldı. DH uygulamasının üçüncü gününde döküntüler oluştu. DH kesildi, olguya 1 mg/kg⁻¹ metil prednizolon başlandı. Döküntüler yedi günde geriledi, 10. günde kayboldu. Akut gelişen, çoklu ilaç kullanım öyküsü olan YB hastalarında görülen deri reaksiyonlarında akut jeneralize ekzantematöz püstülozayırıcı tanıda düşünülmesi, hastanın kullandığı ilaçlar gözden geçirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İlaç erüpsiyonları; yoğun bakım; diltiazem

ABSTRACT Of the patients who admitted to intensive care units (ICU), 21-53% had skin rash reactions to medication. In this article, we presented a case of acute generalized exanthematous pustulosis after administration of diltiazem hydrochloride in ICU. A female patient (90 years old) was admitted in emergency unit with a diagnosis of acute abdomen, after two hours she developed respiratory distress and transferred to ICU for ventilatory support. As her blood pressure was recorded as 220/110 mmHg, 0,1-0,2 µg/kg⁻¹/dk⁻¹ Perlinganit infusion was started. Despite Perlinganit infusion, the blood pressure was not undercontrolled, due to the recommendation of the cardiologist 50 mg/day diltiazem hydrochloride (DH) intravenous increased to 2x50 mg intravenöz started. On the third day of DH administration the patient developed rashes. DH administration was stopped and 1 mg/kg⁻¹/methyl prednisolone administration was started. Rashes faded in the first seven days, and disappeared on the 10th day. For the ICU patients with a history of multiple medication reactions to rashes should be considered in acute generalized exanthematous pustulosis AGEP differential diagnosis and the medication of the patients should be reconsidered.

Keywords: Drug eruptions; intensive care; diltiazem

Hastaneye başvuran hastaların %2-5 kadarında deri döküntüsü şeklinde istenmeyen ilaç reaksiyonları görülmektedir.¹ Bu oran erişkin yoğun bakım (YB) hastalarında %21-53'e kadar çıkmaktadır. Çok sayıda ilaç kullanılması, hastalığın şiddeti, çoklu organ yetmezliği, hastanede uzun kalış süresi gibi sebeplerle YB hastaları istenmeyen ilaç reaksiyonlarına daha yatkındır.^{2,3} YB hastalarında görülen deri döküntüleri

sıklıkla bir ilaç reaksiyonu ile ilişkilendirilse de kontakt dermatit, enfeksiyon veya primer hastalığa bağlı olarak da gelişebilmektedir.

Diltiazem hidroklorid (DH), hipertansiyon ve anjina pektoris tedavisinde kullanılan bir kalsiyum kanal blokeridir. Kalsiyum kanal blokerlerine bağlı olarak gelişen ekgzantem, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroza kadar değişen yelpazede deri reaksiyonları bildirilmiştir.⁴⁻⁶

Bu çalışmada, YB'de akut batın tanısı ile izlem altında olan ve hipertansiyon tedavisi için DH kullanılan olguda ortaya çıkan akut jeneralize egzantematöz püstüloz (AGEP) literatür eşliğinde sunulmuştur.

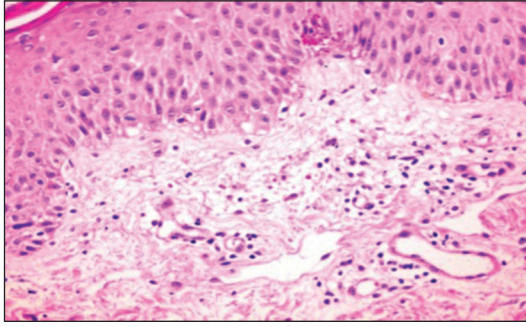
OLGU SUNUMU

Akut batın tanısı ile acil serviste izlem altında tutulan 90 yaşında, 80 kg ağırlığında, 165 cm boyunda ki kadın olgu genel durumunda bozulma, solunum sıkıntısı nedeni ile yakın izlem ve tedavi amacıyla YB ünitesine kabul edildi. Anamnezinde hipertansiyon ve astım öyküsü bulunan olguya YB izlemi sırasında sürekli pozitif hava yolu basıncı modunda noninvaziv mekanik ventilasyon uygulandı. YB'ye kabul edildikten bir gün sonra olgu akut perforans kolesistit ön tanısı ile genel cerrahi kliniği tarafından opere edildi. Kolesistektomi yapıldıktan sonra ekstübe edilemeyen olgunun invaziv mekanik ventilasyon desteğine YB ünitesinde bir süre daha devam edilmesine karar verildi. Acil serviste cerrahların önerisi ile başlanan seftriakson (*Desefin*[®] 1 g 2*1, intravenöz) ve ornidazol (*Biteral*, 500 mg/ 3 ml 2*1, intravenöz) tedavisine YB ünitesinde de devam edildi. Bu ilaçlara ek olarak, astım öyküsü nedeni ile devamlı kullandığı öğrenilen ipratropium bromür 20 mg/doz, salbutamol 100 mg/doz (*Combivent*[®] nebul 2*1, inhalasyon) ve kristaloit mayi (1,500 mL/gün, Isolyte-S, intravenöz) verildi. Yatışının birinci gününde operasyon sonrası günlük tedavisine 60 mg enoksaparin sodyum (*Clexane*[®] 6000 anti-Xa IU 2*1, subkütan), 40 mg omeprazol sodyum (*Eselan*[®] 1*1, intravenöz) eklendi. Sedasyon için 0,03-0,1 mg/kg⁻¹/saat⁻¹ dozda midazolam infüzyonu yapıldı. Olgunun YB'deki izleminin 14. gününde invaziv kan basıncı değere-

rinin 220/110 mmHg civarında seyretmesi üzerine 0,1-0,2 µg/kg⁻¹/dk⁻¹ Perlinganit infüzyonu uygulandı. Perlinganit infüzyonunun bir gün süreyle devam ettirilmesi sonrası hâlen kan basıncının kontrol edilememesi üzerine olgu kardiyoloji kliniği ile konsülte edildi ve tedaviye intravenöz 50 mg/gün⁻¹ DH eklendi. Olgunun kan basıncının 180/110 mmHg'nın altına düşürülebilmesi üzerine DH tedavisinin ikinci günü doz intravenöz 2x50 mg'a çıkarıldı. Mevcut tedaviye eklenen DH uygulamasından üç gün sonra olgunun boynundan uyluk proksimaline kadar uzanan döküntüler oluştu. Dermatoloji kliniği ile yapılan konsültasyon ve muayenede döküntüler, gövde ön ve arka yüzünü tamamen kaplayan canlı eritemli, bası yerlerinde geniş erode alanların izlendiği ödematöz plaklarda Nikolsky pozitif deri reaksiyonu olarak tanımlandı. Bu döküntülere kolların ve uylukların proksimal kısmında eritematöz makülopapüller erüpsiyonlar eşlik etmekte idi (Resim 1, olgu yakınından onam alınarak). Döküntüler; ilaç erüpsiyonu, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, pemfigus foliaceus ön tanısı ile değerlendirmeye alındı ve eksizyonel biyopsi yapıldı. Yapılan histopatolojik incelemede 0,4-0,3 cm taban üzerine oturmuş 1,8-1,7-1 cm boyutlarında üç yüzü cilt ile kaplı polipoid yapıda; yüzeyi ülsere görünümde kırmızı kahverengi püstüle epidermiste belirgin spongiöz, üst dermiste ödem, ekstrasvaze eritrosit, eozinofiller, birkaç lenfosit gözlenmiş olup, orta ve



RESİM 1: Gövde ve ekstremitelerdeki deri lezyonlarının görünümü



RESİM 2: Epidermiste hafif akantoz ve spongioz. Dermiste ödem, eozinofiller ve lenfositlerden oluşan inflamasyon ve ekstrasvaze eritrositler (HE,X20 obj).

derin dermis, deri ekleri, subkütan yağ dokuları normal olarak rapor edildi (Resim 2). Bu bulgular patoloji kliniği tarafından ilaç reaksiyonu olarak yorumlandı.

Olgunun diğer ilaç tedavileri devam ederken deri döküntülerinin DH tedavisinin üçüncü gününde başlaması, bu süreçte değişen başka bir medikasyonun olmaması nedeni ile, klinik tablo DH ile ilişkilendirildi. DH kesildi ve olguya 1 mg/kg⁻¹/gün⁻¹ metil prednizolon başlandı. İlave olarak etkilenen bölgeye topikal steroid uygulandı. Olgunun döküntüleri yedi gün içinde geriledi ve 10. günde kayboldu.

TARTIŞMA

YB ünitesinde izlenen hastalarda, sistemik bir hastalığın belirtisi veya medikal tedavinin istenmeyen bir yan etkisi olarak deri reaksiyonları görülebilmektedir.⁷⁻⁹ İlaça bağlı istenmeyen reaksiyonların gelişmesinde en önemli risk faktörleri kadın cinsiyet, obezite, ileri yaş, çoklu ilaç tedavisi, karaciğer ve böbrek yetmezliğidir.⁴ Çoklu ilaç tedavisi YB hastalarını, ilaç-ilaç etkileşimi veya istenmeyen ilaç reaksiyonlarına daha yatkın hâle getirmektedir. Sorumlu ilacın ayırıcı tanısı doğru tedavi için önemlidir. İstenmeyen ilaç reaksiyonu tanısı konmadan önce, hastanın kliniği, hikâyesi, şüpheli ilaç alımı, laboratuvar testleri ayrıntılı olarak incelenmeli ve enfeksiyona bağlı döküntüler ekarte edilmelidir. YB ünitesinde izlenen olgumuz obez ve çoklu ilaç tedavisi alan kadın hastadır. Olgunun döküntülerinin DH tedavisi başlangıcından üç gün sonra şiddetli bir tablo ile gelişmesi dökün-

tülerin DH kaynaklı olduğuna yönlendirirken, olgunun mevcut antibiyotik tedavisinin 18. gününde; enoksaparin sodyum ve omeprazol sodyum tedavisinin ise 17. gününde olması; ipratropium bromür, salbutamol tedavisini hastane yatışı öncesinde de sürekli kullanmakta olması olguda gelişen klinik tablonun bu ajanlara karşı oluşma ihtimalini oldukça azaltmaktadır. Olgunun klinik tablosunda ateş olmaması, laboratuvar değerlerinde beyaz küre artışının olmaması ve C-reaktif protein değerlerinin düşük seyretmesi nedeni ile enfeksiyon ihtimali ekarte edilmiştir.

Olgumuzun kliniği, kullandığı ilaçlar göz önüne alındığında tedaviye yeni eklenen DH göze çarpmaktadır. DH kesildikten 10 gün sonra döküntüler solmuştur.

AGEP, folliküler olmayan püstüllerle karakterize, eritematöz bir zeminde akut gelişen ve genellikle kendiliğinden iki hafta içinde çözülen bir reaksiyondur.¹⁰ Genellikle ilaçlara bağımlı gelişmekle birlikte, bazı yayınlarda viral enfeksiyonlara bağlı da gelişebileceği belirtilmiştir.¹¹ Literatürde beta-laktam antibiyotikler, makrolidler, vankomisin, ibuprofen, karbamazepin, nifedipin gibi ilaçlar ile tetiklenmiş birçok AGEP vakası mevcuttur.^{12,13}

DH, anjina pektoris ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir kalsiyum kanal blokeridir. toplam 996.583 hasta üzerinde yapılan ve kalsiyum kanal blokerlerine bağlı istenmeyen ilaç reaksiyonlarını araştıran retrospektif bir çalışmada, DH deri reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş ve en sık semptomun makülopapüler döküntü olduğu belirtilmiştir.¹² DH tedavisi başlanmasından deri döküntülerinin görülmesine kadar geçen süre ortalama 8,4 gündür. AGEP için özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Şüphelenilen ilacın kesilmesi tedavide ilk basamaktır ve AGEP tedavisinin temelini oluşturmaktadır. DH kesildikten ortalama 10 gün içinde deri döküntüleri sönmektedir.^{5,13,14} Daha önce rapor edilen hastaların bir kısmında ilacın kesilmesi yeterli olmuş, bir kısmında ise ilave sistemik steroid verilmesi gerekmiştir.^{13,14}

Çalışmamızdaki olgunun aldığı antibiyoterapinin 15. gününde olması ve DH tedavisinin daha yeni olması bizleri DHe yönlendirmektedir. DH te-

davisine başladıktan üç gün sonra deri döküntüleri ortaya çıkmış, ilaç kesildikten ve metil prednizolon tedavisi başladıktan sonra 10 gün içinde kaybolmuştur.

Olguda görülen cilt reaksiyonu diltiazeme patognomonik değildir. Birçok ilaca eşlik edebilecek bu reaksiyon, olgumuzda DH uygulamasından hemen sonra gelişmiş ve bu medikasyon kesildikten sonra gerilemiştir.

YB'lerde izlenen hastalarda deri reaksiyonları sistemik bir enfeksiyon (meningokok, stafilokok), sepsis (%29-36), kontakt dermatit (%14,5), ilaç reaksiyonu (%21-53) veya vaskülitte bağlı olabilmektedir.^{15,16} Akut batın ön tanısıyla YB'ye kabul edilen olgumuzda saptanan bir enfeksiyon bulgusu yoktu. Tedaviye eklenen DH ile başlayan ve kesilince solan döküntüler, bir ilaç reaksiyonuna bağlı döküntü olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan ek-

sizyonel biyopsi ve histopatolojik inceleme ilaç reaksiyonu ön tanımızı desteklemiştir.

Sonuç olarak, akut gelişen ve çoklu ilaç kullanım öyküsü olan YB hastalarında ortaya çıkan deri reaksiyonlarında AGEP ayırıcı tanıda düşünölmeli, hastanın kullandığı ilaçlar gözden geçirilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Reyhan Polat: Makaleyi yazmıştır; Elif Özlü: Verileri toplamıştır; Büşra Yorulmazlar: İngilizce özeti yazmıştır; Can Ergin: Hastanın dermatolojik verilerini toplamıştır; Ata Türker Arıkök: Hastanın sitolojik inceleme verilerini toplamıştır; Julide Ergil: Yazının düzenlemesini yapmıştır.

KAYNAKLAR

1. Campos-Fernández Mdel M, Ponce-De-León-Rosales S, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Incidence and risk factors for cutaneous adverse drug reactions in an intensive care unit. *Rev Invest Clin* 2005;57(6): 770-4.
2. Kane-Gill SL, Jacobi J, Rothschild JM. Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. *Crit Care Med* 2010;38(6 Suppl):S83-9.
3. Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(7):639-45.
4. Kumari R, Timshina DK, Thappa DM. Drug hypersensitivity syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77(1):7-15.
5. Tuchinda P, Kulthanan K, Khankham S, Jongjarearnprasert K, Dhana N. Cutaneous adverse reactions to calcium channel blockers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2014;32(3): 246-50.
6. Taylor JW, Cleary JD, Atkinson RC. Stevens-Johnson syndrome associated with diltiazem. *Clin Pharm* 1990;9(12):948-50.
7. Badia M, Trujillano J, Gascó E, Casanova JM, Alvarez M, León M. Skin lesions in the ICU. *Intensive Care Med* 1999;25(11):1271-6.
8. Fischer M, Soukup J, Wohlrab J, Radke J, Marsch W. Key dermatological symptoms in the intensive care unit. *Int J Dermatol* 2004; 43(10):780-2.
9. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209(2): 123-9.
10. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int J Mol Sci* 2016;17(8).pii: E1214.
11. Lee D, Kang JN, Hwang SH, Lee YS, Kim H, Seo JK, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by parvovirus b19 infection. *Ann Dermatol* 2014;26(3):399-400.
12. Arochena L, Zafra MP, Fariña MC, Del Pozo V, Fernández-Nieto M. Acute generalized exanthematous pustulosis due to ibuprofen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110(5):386-7.
13. Beltraminelli HS, Lerch M, Arnold A, Bircher AJ, Haeusermann P. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafine: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2005;152(4): 780-3.
14. Sousa-Basto A, Azenha A, Duarte ML, Pardal-Oliveira F. Generalized cutaneous reaction to diltiazem. *Contact Dermatitis* 1993; 29(1):44-5.
15. Emre S, Emre C, Akoglu G, Demirseren DD, Metin A. Evaluation of dermatological consultations of patients treated in intensive care unit. *Dermatology* 2013;226(1):75-80.
16. Dunnill MG, Handfield-Jones SE, Treacher D, McGibbon DH. Dermatology in the intensive care unit. *Br J Dermatol* 1995;132(2): 226-35.