

Birinci ve İkinci Basamak Antitüberküloz İlaçlar ile Geç Tip Alerjik Reaksiyon Gelişen Olgu

A Case Who Developed Delayed Allergic Reaction to Primary and Secondary Anti-Tuberculosis Drugs

¹Esma Nur AKTEPE SEZGİN^a, ²Raziye TÜLÜMEN ÖZTÜRK^a, ³Ümmühan ŞEKER^b,
⁴Hafize TİTİZ YILMAZTEPE^a, ⁵Özge ASLANTEKİN EKEN^a, ⁶Burcu ÇOBAN^a, ⁷Nur Beyza EMİRALİ^a,
⁸Dane EDİGER^a

^aBursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD, Bursa, Türkiye

^bBursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Bursa, Türkiye

ÖZET Antitüberküloz ilaçlarla tedavi sırasında ortaya çıkan hipersensitivite reaksiyonlarında sorumlu ilacın tespiti zordur; bu durum tedavi gecikmesine ve başarısızlığa yol açabilir. 52 yaşındaki bir erkek hastada, tüberküloz lenfadenit tedavisinde verilen isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid ve etambutol (EMB) kombinasyonu sırasında hepatotoksite gelişmesi üzerine yeni bir tedavi protokolü oluşturuldu. Yeni oluşturulan EMB, moksifloksasin [moxifloxacin (MXF)], sikloserin (SS), RIF ve INH tedavisinin beşinci gününde ateş ve makülopapüller ekzantem ortaya çıktı. Yama testinde SS pozitif bulundu. Diğer ilaçların provokasyonunda INH ve RIF tolere edildi. Ancak EMB verildikten 6 saat sonra yaygın döküntü gelişti. EMB'nin sorumlu olduğu düşünülmeye rağmen MXF provokasyonu sonrasında da benzer klinik tablo izlendi. Bu sayede hastada EMB, MXF ve SS ile çoklu ilaç hipersensitivite reaksiyonu tespit edildi. Major ilaçlar INH ve RIF ile tedavisini 9 aya tamamlamasına karar verildi. Sonuç olarak sorumlu ilacın bulunması tedavi protokolünün tekrar düzenlenmesi için önemlidir ve tedavi tekrar başlanırken reaksiyondan sorumlu birden fazla ilaç olabileceği akılda tutulmalıdır.

ABSTRACT During treatment with anti-tuberculosis drugs, identifying the responsible medication in hypersensitivity reactions is challenging, leading to treatment delays and failures. In a 52-year-old male patient, a new treatment protocol was established after developing hepatotoxicity from the combination of isoniazid (INH), rifampicin (RIF), pyrazinamide, and ethambutol (EMB) for tuberculosis lymphadenitis. On the 5th day of the new regimen with EMB, moxifloxacin (MXF), cycloserine [sikloserin (SS)], RIF, and INH, fever and maculopapular exanthema appeared. A patch test was positive for SS, while INH and RIF were tolerated upon provocation. However, widespread rash developed 6 hours after administering EMB. Despite suspecting EMB, a similar clinical picture was observed after MXF provocation. Thus, multiple drug hypersensitivity reactions to EMB, MXF, and SS were identified. It was decided to continue treatment with the main drugs, INH and RIF, for 9 months. In conclusion, identifying the responsible drug is crucial for adjusting treatment protocols, and it's essential to consider that multiple drugs.

Anahtar Kelimeler: İlaç aşırı duyarlılığı; antitüberküloz ajanları; ilaç erüpsiyonları

Keywords: Drug hypersensitivity; anti-tubercular agents; drug eruptions

Tüberküloz tedavisinde ilaçlara karşı aşırı duyarlılık, tedavi sürecini olumsuz etkileyen önemli bir sorundur. Çoklu ilaç hipersensitivite sendromu [multiple drug hypersensitivity syndrome (MDHS)] kim-

yasal ve farmakolojik olarak farklı yapıdaki, 2 veya daha fazla ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak tanımlanır ve en az 1 alerji testi pozitifdir.^{1,6} MDHS çapraz reaksiyon, alevlenme reaksiyonu ve

Correspondence: Esma Nur AKTEPE SEZGİN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD, Bursa, Türkiye

E-mail: dr.esmaktepe@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Archives of Lung.

Received: 08 Jan 2025

Accepted: 08 May 2025

Available online: 14 Jul 2025

2146-8958 / Copyright © 2025 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



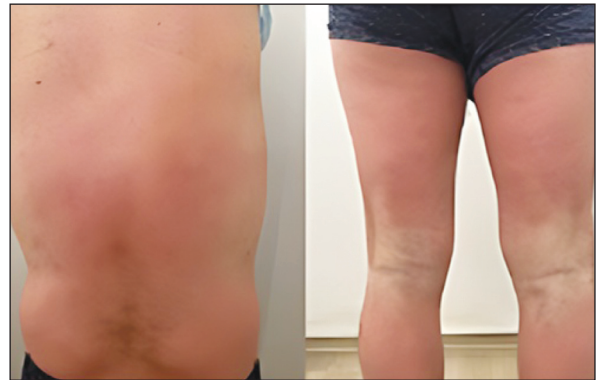
çoklu ilaç intolerans sendromundan [multiple drug intolerance syndrome (MDİS)] farklıdır.^{1,6} MDİS kimyasal, farmakolojik ve immünolojik olarak farklı en az 3 ilacın, farklı durumlarda ortaya çıkan klinik bir antite olarak tanımlanır ve alerji testleri negatiftir.⁷ Farmakolojik olarak benzer yapıdaki ilaçların reaksiyonu çapraz reaksiyon olarak isimlendirilirken, alevlenme reaksiyonları tedavinin erken döneminde başka bir ilaca geçirilmesi nedeniyle mevcut aşırı duyarlı reaksiyonların alevlenmesi olarak tanımlanır.⁷ İlaç aşırı duyarlılığı olan hastalarda MDHS prevalansı %0,6-2,5 arasında değişmektedir.¹ HIV enfeksiyonu ve sistemik lupus eritematozus MDHS gelişimi için risk faktörüdür; bu da immün disregülasyon durumlarının MDHS gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürür.⁵ Tüberküloz, hücrel ve humoral immünitede değişikliklerle ilişkilidir ve ilaç aşırı duyarlılığı veya MDHS gelişimini artırabilir.⁹ MDHS tedavinin gecikmesine veya başarısızlıkla sonuçlanmasına yol açabilir ve genellikle ciddi ilaç hipersensitivite reaksiyonlarına neden olur.² Literatürde birinci ve ikinci basamak antitüberküloz ilaçlara yönelik MDHS ile ilgili sınırlı sayıda rapor yer almaktadır. Biz de hepatotoksiste gelişmesi nedeniyle yeniden antitüberküloz tedavi (ATT) protokolü oluşturulmaya çalışılırken birinci ve ikinci basamak antitüberküloz ilaçlar ile eşzamanlı geç tipte hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastamızda, sorumlu ilaçları yama testi ve oral provokasyon testleri ile tespit ettikten sonra tedavisini revize ederek sonlandırdığımız olgumuzu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Elli iki yaşında, 2 yıl önce Hodgkin lenfoma tanısı alarak tedaviyle kür sağlanmış olan erkek hasta, yeni gelişen sol aksiller lenf nodu nedeni ile lenfadenektomi yapılmış ve kazeifiye granülomatöz lenfadenit saptanmıştı. Örneklerde histomorfolojik ve immünohistokimyasal olarak Hodgkin ya da nonHodgkin lenfoma lehine yorumlanacak bulgu saptanmaması üzerine dış merkezde hastaya tüberküloz lenfadenit tanısı konmuştu. Standart birinci basamak ATT olarak izoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), etambutol (EMB) ile 4'lü tedavi başlanmış olan hastaya, tedavinin 45. gününde tekrarlayan karaciğer toksisitesi nedeniyle hepatotoksiste protokolü

uygulandı. ATT sırasında tekrarlayan hepatotoksiste olması durumunda hepatotoksik olmayan rejim; EMB, streptomisin (SM), moksifloksasin [moxifloxacin (MXF)], sikloserin (SS) başlanır. Transaminazlar ve bilirubin normale döndüğünde, tedaviye önce R eklenir. Karaciğer fonksiyon testleri, 10 gün içinde birkaç kez kontrol edilir ve normal seyrettiği gözlemlenirse, hastanın klinik durumu ve özellikleri dikkate alınarak SS veya SM ilaçlarından biri tedaviden çıkarılır. Daha sonra H tedaviye eklenir ve takip süreci, R eklenirken yapılan şekilde sürdürülür. Sonuç olarak H ve R ile hepatotoksiste gelişmezse, tedavi HRE+MXF ile devam ettirilir.⁴ Bizim hastamıza da EMB, MXF, SS, SM kombinasyonunu içeren hepatotoksiste protokolü başlanmıştı. Hastada karaciğer fonksiyon testleri normale döndükten sonra, 10 gün süreyle RIF tedaviye eklenmiş ve tolere edildiği görülünce SM tedaviden çıkarılmıştır. Ancak, INH eklenmesinin beşinci gününde, karaciğer fonksiyonları normal olmasına rağmen ateş ve gövde ile ekstremitelerde mukoza tutulumu olmayan eritematöz, kaşıntılı, makülopapüler ekzantem (MPE) gelişmesi üzerine ATT kesilmiş ve hasta alerji kliniğimize yönlendirilmiştir (Resim 1). Hastada bu reaksiyon sırasında başka sistem tutulumu izlenmemiştir. Hastamızdan bilgilerinin paylaşılması konusunda bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

Hastanın sağ bacağındaki lezyonundan kliniğimizde deri biyopsisi alındıktan sonra, sistemik steroid, oral antihistaminik ve lokal tedavi başlandı. Deri biyopsisi sonucunda, "fokal interfaz değişiklikler ve eozinofilleri içeren spongiotik dermatit tablosu, makülopapüler ilaç reaksiyonları ile uyumlu" olduğu



RESİM 1: Hastanın sırtında ve bacaklarında MPE ile uyumlu lezyonlar

tespit edildi. Hastada yapılacak testin seçimi, sorumlu ilaçla ilgili önceki öyküsüne göre belirlenir. Önceki reaksiyon erken tip olarak saptanmışsa prick/ intradermal testi (İDT), geç tip olarak belirlenmişse yama testi ve İDT'nin geç okunması tercih edilir. Bu testler de negatif ise ilaç provokasyon testlerinin yapılması önerilir. Biz de geç tip reaksiyon öyküsü olan hastamıza tüm lezyonları iyileştikten sonra Bursa Uludağ Üniversitesi Dermatoloji polikliniğinde yama testi ile Alerji ve İmmünoloji polikliniğinde oral ilaç provokasyon testlerini uyguladık (Tablo 1). Yama

TABLO 1: Antitüberküloz ilaçlar ile yama testi

İlaçlar	48. saat	72. saat	96. saat
1. INH 300 mg tablet			
a. %10 (distile su)	-	-	-
b. %30 (distile su)	-	-	-
c. %10 (katı vazelin)	-	-	-
d. %30 (katı vazelin)	-	-	-
2. RIF 300 mg kapsül			
a. %10 (distile su) (tamamı)	-	-	-
b. %30 (distile su) (tamamı)	-	-	-
c. %10 (katı vazelin) (içi)	-	-	-
d. %30 (katı vazelin) (içi)	-	-	-
3. EMB 500 mg tablet			
a. %10 (distile su)	-	-	-
b. %30 (distile su)	-	-	-
c. %10 (katı vazelin)	-	-	-
d. %30 (katı vazelin)	-	-	-
4. PZA 500 mg tablet			
a. %10 (distile su)	-	-	-
b. %30 (distile su)	-	-	-
c. %10 (katı vazelin)	-	-	-
d. %30 (katı vazelin)	-	-	-
5. SM 1 gr flakon			
a. %10 (distile su)	-	-	-
b. %30 (distile su)	-	-	-
c. %10 (katı vazelin)	-	-	-
d. %30 (katı vazelin)	-	-	-
6. MXF 400 mg tablet			
a. %10 (distile su)	-	-	-
b. %30 (distile su)	-	-	-
c. %10 (katı vazelin)	-	-	-
d. %30 (katı vazelin)	-	-	-
7. SS 250 mg kapsül			
a. %10 (distile su) (tamamı)	-	-	-
b. %30 (distile su) (tamamı)	-	-	-
c. %10 (katı vazelin) (içi)	-	-	-
d. %30 (katı vazelin) (içi)	+	+	+

INH: İzoniazid; RIF: Rifampisin; EMB: Etambutol; PZA: Pirazinamid; SM: Streptomisin; MXF: Moksifloksasin (moxifloxacin); SS: Sikloserin

testinde SS %30 (katı vazelin) 96. saatte pozitif, diğer tüm ilaçlar ise negatif sonuç verdiği için sorumlu ilacın SS olduğu düşünüldü. İdame tedavide SS olmadığı için kalan INH, RIF, EMB, MXF tedavileri, 3 günlük sikluslarla tam doz ekleme yöntemiyle oral provokasyon yapılması planlandı. INH ve RIF sorunsuz bir şekilde tedaviye eklendi. Ancak, EMB verildikten 6 saat sonra, ilk reaksiyona benzer şekilde yaygın MPE ve ateş gelişmesi üzerine EMB kesildi ve hipersensitivite reaksiyonuna yönelik tedavi yeniden düzenlendi. Lezyonların tamamen düzelmesinin ardından MXF ile oral provokasyon testi yapıldı. MXF'nin 1/4 ve 3/4 dozlarının verilmesinden 10 saat sonra bacaklar ve sırtta önce reaksiyona benzer bir klinik tablo gözlemlendi. Deri reaksiyonlarının SS, EMB ve MXF'nin birlikte sorumlu olduğunu ortaya koyması üzerine, hastanın idame tedavisi verem savaş dispanseri tarafından tekrar değerlendirildi. Başlangıç tedavisinin yeterli sürede uygulandığı belirtilerek, INH ve RIF ile tedavinin 9 aya tamamlanması planlandı.

TARTIŞMA

Antitüberküloz ilaçların [anti-tuberculosis drugs (ATD)] kutanöz hipersensitivite reaksiyonlarında en sık görülen klinik görünüm MPE'dir ve en sık sorumlu ajanlar RIF ve EMB olarak bildirilmiştir.^{2,3} Buna ek olarak yine bu 2 ilacın kombinasyonu en sık MDHS'ye neden olmaktadır.² Sekonder ilaçlara karşı MDHS nadir görülmektedir. Bu nedenledir ki bazı araştırmacılar birinci kuşak ilaçlarla tekli veya kombine hipersensitivite reaksiyonu görülmesi durumunda sekonder ilaçların herhangi bir test yapmadan güvenle kullanılabileceğini düşünmüştür. Bizim olgumuzda ise hem birinci kuşak EMB hem de ikinci kuşak MXF ve SS olmak üzere kombine tedavi ile reaksiyon izlenmiştir. Bu nedenle ATD ile hipersensitivite reaksiyonlarında tedavi kararını verirken alerji uzmanına yönlendirerek oral ilaç provokasyon testleri ile sorumlu ilaçların tespit edilmesini kesinlikle öneriyoruz. Bununla beraber geç reaksiyonlarda intradermal testin geç okunması ve bizim olgumuzda olduğu gibi yama testi de tanıda destekleyici olarak kullanılabilir.

Olgumuzda 3 ayrı ATD ile reaksiyon ortaya çıkmıştır. Literatürde bu ilaçların birbiriyle etkileşimini

ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamış olup, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüberküloz tedavisinde birinci basamak ve ikinci basamak ilaçların kombine kullanılması nedeniyle ortaya çıkan yan etkilerin hangi ilaç/ilaçlara bağlı olduğunu tanımlamak güçtür ve bu da tüberküloz tedavisini zorlaştırmaktadır. Tedaviye yeniden başlanırken ortaya çıkan reaksiyonun birden fazla ilaçtan kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır; hastaların alerji ve immünoloji uzmanına sevk edilerek deri testleri ve provokasyon testleri sonrasında sorumlu ilaçların bulunarak tedavi protokolünün tekrar düzenlenmesi önemlidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi

bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Dane Ediger, Raziye Tülümen Öztürk, Ümmühan Şeker, Esmâ Nur Aktepe Sezgin; **Denetleme/Danışmanlık:** Dane Ediger, Raziye Tülümen Öztürk; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hafize Titiz Yılmaztepe, Özge Aslantekin Eken, Nur Beyza Emirali; **Analiz ve/veya Yorum:** Esmâ Nur Aktepe Sezgin, Burcu Çoban; **Kaynak Taraması:** Esmâ Nur Aktepe Sezgin, Nur Beyza Emirali, Burcu Çoban; **Makalenin Yazımı:** Esmâ Nur Aktepe Sezgin; **Eleştirel İnceleme:** Dane Ediger.

KAYNAKLAR

- Landry Q, Zhang S, Ferrando L, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Multiple drug hypersensitivity syndrome in a large database. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(1):258-266.e1. PMID: 31238162.
- Sim DW, You HS, Yu JE, Koh YI. High occurrence of simultaneous multiple-drug hypersensitivity syndrome induced by first-line anti-tuberculosis drugs. World Allergy Organ J. 2021;14(7):100562. PMID: 34386151; PMCID: PMC8339324.
- Shin HJ, Chang JS, Kim MS, Koh BG, Park HY, Kim TO, et al. Hypersensitivity reactions to multiple anti-tuberculosis drugs. PLoS One. 2021;16(2):e0246291. PMID: 33539388; PMCID: PMC7861523.
- Kara F. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2. Baskı. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129; 2019. p.79-80. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf
- Chiriac AM, Demoly P. Multiple drug hypersensitivity syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013;13(4):323-9. PMID: 23799329.
- Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. Multiple drug hypersensitivity. Int Arch Allergy Immunol. 2017;172(3):129-38. PMID: 28315874; PMCID: PMC5472211.
- Macy E, Ho NJ. Multiple drug intolerance syndrome: prevalence, clinical characteristics, and management. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;108(2):88-93. PMID: 22289726.
- Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T. Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. J Dermatol. 2011;38(3):216-21. PMID: 21342222.
- Ahmed A, Vyakarnam A. Emerging patterns of regulatory T cell function in tuberculosis. Clin Exp Immunol. 2020;202(3):273-87. PMID: 32639588; PMCID: PMC7670141.