

Çocuklarda Görülen İlaç Döküntüleri

Drug Eruptions in Children

Ümit Ukşal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

İlaç döküntüleri, çocuklarda yetişkinlere göre daha seyrek görülmesine karşın bu yaş grubunda sık görülen viral ve bakteriyel döküntülerle, bağ dokusu hastalıkları ile karışabilir. Ayırıcı tanıdaki zorlukların yanı sıra bazen ciddi seyreden ilaç reaksiyonlarında deri döküntülerinin erken değerlendirilmesi pediatri ve dermatologlar için son derece önemlidir. Sistemik ilaç reaksiyonları çocuklarda yaşamı tehdit edebilir ve deri lezyonlarının erken tanısı prognozu belirleyici olabilir. Bu derlemede çocuklarda sık görülen ilaç döküntüleri daha çok klinik özellikler açısından özetlenmeye çalışılmış ve laboratuvar bulguları ana hatları ile ayrıntılara girilmeden sunulmuştur. (*Türk Dermatoloji Dergisi 2007; 1: 15-20*)

Anahtar kelimeler: İlaç döküntüleri, istenmeyen ilaç reaksiyonları, çocuklar

Summary

Drug eruptions in children are not as frequent as in adults but can be confused with viral, bacterial and collagen vascular diseases. In addition to the difficulties in differential diagnosis, recognition of skin rashes as an early sign of a serious adverse reaction to drugs may be very important to both pediatricians and dermatologists. Systemic drug reactions may be life-threatening in children and early diagnosis is of prognostic importance. Drug eruptions from a clinical point of view and a summary of the laboratory findings are reviewed in this article. (*Turkish Journal of Dermatology 2007; 1: 15-20*)

Key words: Drug eruptions, adverse drug reaction, children

Giriş

İlaç molekülleri (ksenobiotikler), genellikle immün sistem tarafından tanınmayacak kadar küçüktür. Bu nedenle ilaç molekülünün kendisi veya metaboliti hapten olarak bir proteine bağlanmak suretiyle T lenfositler tarafından tanınır. Ancak ilaç reaksiyonları her zaman alerjik mekanizma ile oluşmaz (1,2). Psödoalerjik veya idyosenkrazik reaksiyonlar da görülebilir.

İlaçlara bağlı istenmeyen reaksiyonlar iki ana grupta yer alırlar:

Tip A: İlacın dozu ve farmakolojisi ile ilgili, genellikle hastadan bağımsız, serum konsantrasyonuna bağlı beklenen reaksiyonlardır.

Tip B: Beklenmeyen reaksiyonlardır: İmmünolojik,

psödoalerjik ve idyosenkrazik reaksiyonlar olarak gelişebilirler.

İmmünolojik reaksiyonlar dört tipte olabilir: Tip I, IgE'ye bağımlı anaflaksi, ürtiker; Tip II, sitotoksik reaksiyon olup sitopeni ve hücre hasarı ile sonuçlanan reaksiyondur; Tip III immün kompleks depolanması ile oluşan vas-külitik reaksiyonlar ve Tip IV geç aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluşan deri lezyonlarıdır.

İmmünolojik olmayan mekanizma ile oluşan ilaç reaksiyonları, doğrudan mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonu veya bilinmeyen mekanizmalarla oluşabilir. Genetik faktörler de ilaç reaksiyonları için hazırlayıcı veya belirleyici rol oynayabilir.

Tüm ilaç reaksiyonlarının %40'ı deri döküntüsü olarak gözlenir (2-4). Çocuklarda ilaç reaksiyonlarının sıklığına dair bilgiler sınırlıdır. Meta-analitik değerlendirmeler-

le pediatri kliniklerinde yatan çocuklarda %9.5, poliklinik hastalarında %1.5 olarak bildirilmektedir (2). Ancak çocuklarda saptanan ilaç reaksiyonlarının % 39'unun yaşamı tehdit edecek kadar ciddi olabildiği bildirilmektedir (3, 4).

Memleketimizde henüz pediatrik dermatoloji uzmanlık alanı olmadığı için ilaç döküntüsünden kuşkulanan hastalar bazen pediatrist, bazen dermatologlar tarafından muayene edilmekte ve çoğu kez klinikler arası bilgi alış verişi gerektirmektedir. Konsültasyon yapmaksızın sadece dermatolog tarafından değerlendirilen viral döküntülerin ilaç döküntüleri ile karıştırılabilmesinin yanı sıra pediatristlerin bazı özgün dermatozları yanlışlıkla ilaç döküntüsü olarak değerlendirmeleri de olasıdır. Bu nedenle deri döküntüsü olan her çocuk hastanın pediatrist ve dermatolog tarafından birlikte değerlendirilmesi doğru tanıya giden yolda ilk adım olacaktır.

İlaç reaksiyonu kuşkulanan bir çocuk hastaya klinik yaklaşım şu şekilde olmalıdır:

1. Döküntü morfolojisinin tanımlanması
2. Klinik ayırıcı tanısı
3. Döküntüden altı hafta öncesine kadar kullanılan tüm reçeteli ve reçetesiz ilaçlar ve bitkisel ürünler için ayrıntılı öykü
4. Laboratuvar testleri
5. Doğrulama testleri

İlaç döküntüleri genellikle ekzantem şeklinde olup, ürtiker-yal, makülopapüler (morbilliform), skarlatiniform, büllöz veya püstüller de olabilir. İlaç döküntülerinin %39'u ekzantem, % 27'si ürtiker-anjiödem, % 16'sı sabit ilaç reaksiyonu, % 5.4'ü eritema multiforme, %18'i de diğer reaksiyonlardır (3). Diğer reaksiyonların içinde fotosensitif deri reaksiyonları, papülo-püstüller ve likenoid döküntüler yer alır.

Ayırıcı tanıda viral, bakteriyel ekzantemler, Kawasaki hastalığı, bağ doku hastalıkları, kaşıntılı hastalıklar, otoimmün büllöz hastalıklar gibi değişik birçok hastalık düşünülmelidir.

Kuşkulu ilaç öyküsü ve ani çıkan deri döküntüsü olan bir hastada tüm ilaçlar kesilmelidir. Klinik tanı, ayrıntılı ve dikkatli bir öykü ve genellikle subjektif kriterlere dayanır. Çocuklarda en sık döküntüye neden olan ilaçlar antibiyotikler (penisilinler, yarı sentetik penisilinler, sefalosporinler, trimetoprim-sulfametoksazol) ve antikonvülsanlardır (4). Yetişkinlere oranla çocuklarda ilaç reaksiyonları daha az görülmesine karşın, immün sistemi baskılanan çocuklarda, örneğin kemoterapi alanlarda ve HIV ile enfekte çocuklarda beklenenden daha sık karşılaşılmaktadır.

Ciddi bir ilaç reaksiyonu için bulgular

- Yüzde ödem ve santral facial tutulum
- Konfluent eritem
- Deride ağrı
- Palpabl purpura ve / veya nekroz
- Nikolski fenomeni pozitifliği/ büller
- Mukozal erozyon veya ödem
- Yüksek ateş
- Pollenfadenopati
- Nefes darlığı, wheezing
- Hipotansiyon
- Artralji/artrit

Bu bulgulardan bir ya da bir kaçının bulunması kötü prognoz habercisi olarak dikkatli izlem gerektirir (5).

Laboratuvar bulguları

İlaç döküntüleri için özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Saptanan aksine periferik kanda her zaman eozinofili bulunmaz. Eozinofilinin var olması da her zaman ilaç döküntüsü tanısını doğrulamak için özgün değildir. Bu teorik bilgiye rağmen yine de periferik kanda eozinofili olup olmadığı mutlaka değerlendirilmeli ve varsa alerjik ilaç reaksiyonu lehine kesin olmasa bile destekleyici bir bulgu olarak kabul edilmelidir.

Kanda ilaç düzeyi araştırılması birikmiş toksisiteyi değerlendirmeyi sağlayabilir. Örneğin, altın preparatlarının birikmiş etkisiyle ortaya çıkan likenoid deri döküntüleri gibi. Kuşkulanan ilaçla yama testi, *scratch* ve *prick* testler her zaman kesin sonuç vermeyebilir. Deri lezyonları tamamen düzeldikten sonra küçük dozlarda ilacın oral yolla verilmesi ile yapılan provokasyon testleri aydınlatıcı olmakla beraber bütün in vivo testler gibi risk taşıyor ve hastanede yapılması gerekir (3-5).

Deri testleri, kuşkulu ilaçla yama testi, *scratch*, *prick* ve intradermal test sırası ile uygulanabilir. Oral provokasyon testi etiyolojik ajanın saptanması açısından çok değerli olmakla beraber anafilaksi riski nedeniyle daima hastanede, hekim gözetimi altında uygulanmalıdır. Kliniğimizde oral provokasyon testi için hastanede yatan hastalarda, gerekli önlemler alınarak, kullanılacak preparatın önce 1/4'ü sonra 1/2'si ve sonra 3/4'ü ve son olarak da tümü ardışık günlerde verilerek deri reaksiyonu gözlenmektedir. Işık duyarlılığı ile seyreden ilaç reaksiyonlarında ise *foto-patch* test uygulanmaktadır.

In vitro testlerden radioallergosorban test (RAST), lenfosit transformasyon testi ve lenfosit sitotoksikite testleri de yapılabilir. In vitro testler rutin uygulamalardan ziyade araştırma amaçlıdır. Bu testler içinde en geçerli olan yöntem in vivo provokasyon testleridir. Deri biyopsisi, AGEP (akut generalize ekzantematöz püstülozis) gibi bazı özgün ilaç reaksiyonları dışında çok aydınlatıcı olmayabilir (6,7). Biyopsi diğer dermatozları dışlamak açısından ayırıcı tanıda yararlı olabilir. Enfeksiyöz döküntüler için de viral, bakteriyel incelemeler ve kan bulguları ayırıcı tanıyı destekleyebilir. Sistemik tutulum açısından böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, bağ doku belirteçleri, hematolojik hastalıklar için gerekirse kemik iliği incelemesi gerekebilir.

Ürtiker ve anjiödemle seyreden ilaç reaksiyonları

Ürtiker, ödematöz papül ve plaklarla karakterize olup daima kaşıntı eşlik eder. Lezyonlar saatler içinde kaybolup yer değiştirirler. Yirmidört saatten uzun süren ve hiperpigmentasyon bırakan ürtikeryal lezyonlarda ürtikeryal vaskülit düşünülmeli ve biyopsi alınmalıdır. Ürtika lezyonları papüler, annüler, serpiginoz şekiller gösterebilir. Soluk renkli, pembe, hatta hemorajik olabilir. Kawasaki hastalığı ve eritema multiforme ile karışabilir. Annüller ve serpiginoz lezyonlar, tinea korporis, pitriyazis rozea, eritema annülar sentrifigum gibi çocukluk çağında da görülebilen bazı dermatozlarla karışabilir. Ürtiker, anjiörotik ödemle birlikte de görülebilir. Anjiörotik ödem özellikle yüzde yerleştiği zaman erizipel ile karışabilirse de akut enfeksiyon bulguları ile klinik ayırıcı tanıya gidilebilir. Ancak enfeksiyona bağlı yüksek ateş ve bu esnada verilen ilaçlara bağlı anjiödem birlikteliği tanıyı zorlaştırabilir. Çocuklarda akut ürtiker-anjiödem genellikle viral enfeksiyonlara bağlı olarak gelişir. Etiyolojik olarak ilaçların rolü %10 olup genellikle akut ürtiker tablosuna, bazen de kronik ürtikere neden olabilirler. Viral ve bakteriyel enfeksiyonların yanı

sıra çocuklarda barsak parazitleri, tiroid hastalıkları da kronik ürtiker nedenleri arasında yer aldığı için gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Etken olarak, penisilinler, sulfonamidler, aspirin, steroid olmayan antiinflamatuvarlar ve radyokontrast maddeler, tetrasiklinler, sefalosporinler, antikonvülzanlar ve biyolojik ajanlar saptanabilir. Aspirin ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar mevcut ürtikeri alevlendirebilir. İlaçlara bağlı ürtiker ve anjiödem IgE aracılığı ile tip I alerjik reaksiyon olarak gelişebilir. Morfin, kodein, kinin ve radyokontrast maddeler ise doğrudan mast hücre degranülasyonuna sebep olabilir. Aspirin alımına bağlı anafilaktoid reaksiyonda spesifik IgE saptanamaz. Ürtika lezyonlarının yanı sıra dilde, dudakta şişlik mukozal tutulum habercisi olabilir. Anjiödemde larinks ödemi geliştiğinde yaşamı tehdit edebilir. İlaça bağlı anafilaksi en korkulan ilaç reaksiyonlarından olup ilaç alımını takip eden 5-30 dakika içinde ortaya çıkar. En erken belirti avuç içi ayak tabanı ve genital bölgede kaşıntı olup bulantı, kusma, hipotansiyon, bronkospazm ve kardiyak aritmi gibi acil girişim gerektiren durumlar da olabilir. Acilen subkütan adrenalın, intramüsküler antihistamin ve sistemik kortikosteroid verilmelidir. Buna rağmen bronkospazm çözülmeyebilir ve hava yolunun açılması gerekebilir (1,2).

Serum hastalığı benzer reaksiyonlar (Serum sickness like reactions-SSLR)

Gerçek serum hastalığı, difteri antiserumu gibi at, tavşan proteini içeren serum enjeksiyonuna bağlı olarak gelişen ürtiker, ateş, artralji, lenfadenopati, proteinüri ile karakterize bir tablodur. Memleketimizde tetanoz antiserumuna bağlı olarak görülür. Çocuklarda çok nadir görülmektedir.

Serum hastalığına benzer reaksiyon çocuklarda sefaklor, penisilin, griseofulvin, makrolid antibiyotikler ve doksisisiklin kullanımına bağlı olarak oluşabilir (8). Yüksek ateş, lenfadenopati, eozinofili olmakla beraber gerçek serum hastalığında görülen hipokomplementemi, vaskülit ve renal hastalık görülmez. Hastalık mekanizması çok iyi anlaşılamamıştır. Sorumlu ilacın haptan olarak plazma proteinlerine bağlanarak Tip III immün kompleks reaksiyonuna benzer bir mekanizmayı başlattığı sanılmaktadır. Ancak gerçek serum hastalığındaki gibi kompleman aktivasyonu ve dolaşan immün kompleksler, IgM, IgE veya IgA depolanması yoktur. Sefaklorla bağlı serum hastalığına benzer reaksiyonların genetik bir defekte bağlı olduğu sanılmaktadır (8,9).

Ekzantematöz erüpsiyonlar

Eritematöz makül ve papüllerle karakterize morbiliform ilaç döküntüleri en sık görülen döküntülerdir. Bu tip döküntülerin viral hastalıklarla görülme sıklığı artar. Örneğin Epstein-Barr virüs enfeksiyonu geçirenlerde penisilin kullanımı ile döküntü görülme sıklığı %100 olur. HIV enfeksiyonu olan çocuklarda da sulfonamid döküntüleri çok sıktır. Genellikle ilaç başladıktan 7-14 gün sonra bazen da ilaç kesildikten sonra döküntüler başlar. Ekzantem iki farklı tipte görülür:

1. Morbilliform: Kızamık benzeri makülopapüler döküntüler
2. Skarlatiniform: Kızıl benzeri, zımpara kağıdı gibi döküntüler.

Mukozalar genellikle tutulmaz, deri döküntüleri simetrik olarak gövdeden başlar ve yaygınlaşır. Avuç içi ve ayak tabanı tutulumu sıklıkla vardır. Hafif ateş ve kaşıntı ile süren döküntü kırmızı-kahverengi bir görünüm alarak iki haftada deskuame olur. Ağız çevresi soluk olabilir. Etken olan ilaca devam edilirse generalize

eksfoliatif dermatit tablosu ile ciddi bir gidiş gösterebilir. Eritodermi tablosu gelişen olgularda deri biyopsisinde, dermo-epidermal birleşim yerinde lenfositik infiltrasyonun oluşturduğu interfaz dermatiti, diskeratotik keratinositler, perivasküler inflamasyon ve doku eozinofilisi saptanır. Bu özellikler ile diğer eritodermlerden ve viral döküntülerden ayırt edilmeye çalışılır. Ancak histolojik tablo ayırıcı tanı için çok özgün değildir. Eozinofillerin varlığı, klinik ve ilaç kullanımı öyküsü ile ayırıcı tanıya gidilir (10).

Penisilinler, amoksisilin, sulfonamidler, sefalosporinler, aspirin, indometazin, morfin, antikonvülzanlar, bleomisin, naproksen, piroksikam genellikle etken olan ilaçlardır. Ekzantem genellikle ilaç kullanımının ilk iki haftası içinde ve ani başlar. İlacın kesilmesi ile ekzantem geriler fakat postinfamatuvar pigment bozuklukları aylar hatta yıllarca devam edebilir (2).

İlaç reaksiyonu ile eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS- Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - Drug hypersensitivity syndrome-DHS)

Ekzantematöz ilaç reaksiyonu ile birlikte yüksek ateş ve iç organ tutulumu ile seyreden bu ağır tablo %10 oranında mortallite gösterir. Kuşkuyla ilaç alımından 2-6 hafta sonra halsizlik, yüksek ateş, servikal lenfadenopati ve farenjit başlar. Yüzde periorbital ödem, yaygın deri döküntüsü, ağır hepatik tutulum, böbrek, santral sinir sistemi, kalp ve akciğer tutulumunun yanı sıra generalize lenfadenopati olabilir. Fulminan hepatit fatal seyredebilir. Hastalığın erken döneminde atipik lenfositosis ve eozinofili sıklıkla saptanır. DRESS sendromunun semptomları ilaç kesildikten sonra haftalar hatta aylar sonrasına kadar devam edebilir. İlaç metabolizmasında genetik bir defekt bu reaksiyonlardan sorumlu olabilir. Bu grup içinde yer alan önemli bir tablo da antikonvülzan hipersensitivite sendromudur (11).

Antikonvülzan aşırı duyarlılık reaksiyonu otozomal resesif geçişli olabilir. Bu ağır reaksiyonda aromatik antikonvülzanlarla toksik aren oksit metabolitleri oluşur. Sitokrom P 450 sistemi tarafından metabolize olan tüm antikonvülzanlar çapraz reaksiyon gösterebilir. Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin bu grup içinde olduğu için antiepileptik olarak valproik asitle değiştirilmelidir (8,12,13).

Püstüller ilaç döküntüleri

Akneiform döküntüler

Birçok ilaç akne benzeri döküntü yapabilir fakat lokalizasyon akne vulgaristen farklı olarak kol ve bacakları tutar ve daha monomorfiktir, genellikle komedon bulunmaz. Akneiform ilaç döküntüleri puberteden önce görülmez. İyodürler, bromürler, kortikosteroidler, ACTH, izoniazid, lityum, androjenler, aktinomisin D ve fenitoin neden olabilir. Testosteron tedavisi akne fulminans tablosuna neden olabilir. Steroid aknesi genellikle tedavi başladıktan iki hafta kadar sonra başlar, şiddeti tedavi dozu ve süresine bağlıdır. Evvelce akne yakınması olan hastalar ilaç aknesine yatkınlık gösterirler. Neden olan ilaç kesildikten sonra akneiform döküntünün gerilemesi haftalar alabilir (4).

Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP)

Genellikle yetişkinleri tutan bu tablo pediatrik yaş grubunda oldukça nadir görülür. Yüksek ateşle başlayan eritemli, ödemli zemin üzerinde yüzlerce folliküler olmayan steril püstüller aniden ortaya çıkar. Olguların yaklaşık yarısında yüzde ödem, mukozal erozyonlar, hedef tahtası benzeri (target) lezyonlar, purpura ve vaskülitik lezyonlar eşlik edebilir. İki hafta kadar devam eder ve deskuamasyonla lezyonlar geriler. Aktif dönemde löko-

sitoz ve yüksek ateş olması etiopatogenezde enfeksiyonu düşündürülebilir. Deskuamasyonla birlikte ateş de düşer. Etken olarak beta laktam ve makrolid antibiyotikler saptanmakla beraber bazen çocuklarda hiçbir ilaç öyküsü de bulunmayabilir. Püstüler psoriasis ve subkorneal püstüler dermatit (Sneddon-Wilkinson hastalığı) ile ayırıcı tanısında, AGEP'in 4-5 gün gibi çok kısa sürede yayılması ve histopatolojik olarak yüzeysel spongiform püstül, papiller ödem, perivasküler mikst hücre infiltrasyonu içinde eozinofiller görülmesi yardımcı olur. Kuşkulanılan ilaçla yama testi yapıldığında püstüler reaksiyon olması tanıyı doğrular (6,7).

Fotosensitif reaksiyonlar

Sistemik veya topikal ajanlar ultraviyole (UV) ışınları ile birleşince iki farklı tipte reaksiyona neden olabilir: Fototoksik ve fotoallerjik reaksiyonlar. Fototoksik reaksiyonlar gerçek allerjik mekanizma ile ilgili olmayan, doza bağımlı, ilacın UVA (320-400 nm) ışınları ile birleşmesi sonucu oluşan ve güneş yanığına benzer reaksiyonlardır. UV'ye maruz kalma esnasında ortaya çıkan ve sadece ışık gören alanlarda eritem, ödem bazen büllerle karakterize keskin sınırlı lezyonlardır. Tetrasiklinler, doksisisiklin, griseofulvin, diüretikler, furokumarin içeren bitkiler (limon, incir), kattan derivelere neden olabilir. Fotoallerjik reaksiyonlar ise Tip IV geç aşırı duyarlık reaksiyonu olarak ilaçla duyarlandıktan sonra ortaya çıkar. İlaçla ilk karşılaşmada reaksiyon olmaz, ikinci maruziyetten 24-48 saat sonra kaşıntılı, egzamatöz, lezyonlar açık alanlarda başlar ve yayılabilir. Fototoksik reaksiyonlar fotoallerjik reaksiyonlara göre daha sık görülür. Tanı için *foto-patch* test uygulanır (12).

İlaça bağlı psödoporfiria

Porfiria kutanea tarda (PKT) veya eritropoetik protoporfiria (EPP) benzeri bir tablo görülür. Güneşe maruz alanlarda deri fragilitesi, büller ve skarlaşma ile karakterizedir. PKT'ya benzer formda porfirin metabolizması bozukluğunda görülen milia, hipertrikoz, hiperpigmentasyon ve skleroderma benzeri lezyonlar genellikle görülmez. EPP'ye benzeyen psödoporfiria da ise deride yanma, eritem, vezikülasyon, ağız köşelerinde çiçek benzeri skarlaşma, deride balmumu gibi kalınlaşma saptanır. Jüvenil romatoid artrit için naproksenle tedavi edilen çocuklarda görülmeye sıklığı %12 olarak bildirilmiştir. Açık renk deri tipi yatkınlık nedenidir. Naproksen ve diğer propionik asit derivesi olan steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların fototoksik etki göstererek hücre membranı harabiyetine ve reaktif singlet oksijen absorpsiyonu ile fototoksositeye neden olabildiği in vitro olarak da gösterilmiştir (13). Yüzde kalıcı skar riskinden dolayı naproksene bağlı reaksiyon görülür görülmez hemen ilacın kesilmesi önerilir. İlaç kesildikten sonra da deri fragilitesi aylarca sürebilir (9).

Sabit ilaç erüpsiyonu (eritem fiks)

Aynı ilacın alınması ile aynı yerde oluşan reaksiyonlar olup olguların ancak % 10'u çocuk ve adolesandır. Çocuklarda seyrek görülmeyle birlikte üç aylık bebek olgu bildirimi vardır (14,15).

Keskin sınırlı, oval, hafif ödematöz, morumsu renkli bir plak olup bazen üzerinde bülle görülebilir. Lezyon tek olabileceği gibi çok sayıda da olabilir. Yerinde çok uzun süren postinflamatuvar hiperpigmentasyon bırakması tipiktir. Severe yerleştiği yer-

ler dudak çevreleri, el bilekleri ve genital bölgedir. Kaşıntı ve yanma hissi vardır. Sistemik bulgu nadirdir. Patogenezi için değişik teoriler öne sürülmektedir. T süpresör hücrelerle birlikte bir serum faktörünün rol oynadığı sanılmaktadır. Bazı çalışmalar genetik yatkınlığın olabileceğini düşündürmektedir. Bazal keratinositlerde ICAM -1 ekspresyonu, lenfosit assosiyatif antijen-1 ve HLA-DR regülasyonunda lokal bozukluk olduğunu göstermekle birlikte immün patogeneze henüz tam açıklık kazanmamıştır (11).

Klinik tanı genellikle tipik renk ve lokalizasyonu ile kolaydır. Ancak geniş, yaygın ve büllöz lezyonlar Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz ile karışabilir. Histopatolojisi bazal tabakada hidropik dejenerasyona bağlı pigment inkontinensi, epidermiste diskeratotik hücreler, yüzeysel ve derin dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon ve dağıntı eozinofiller görülür. Subepidermal büll de bazen saptanabilir. Lezyonlu deride yardımcı ve süpresör T lenfosit sayısı artmıştır ve lezyon alanında kalan T lenfositlerin immünolojik bellek olarak sorumlu oldukları düşünülmektedir (14).

Sorumlu ilaçlar, barbitüratlar, sulfonamidler, fenolftalein, tetrasiklinler, parasetamol, salisilatlar ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardır. Sorumlu ilacın alımını izleyen 30 dakika ile 8 saat içinde eski lezyon yerinde sabit eritem oluşur. Oral provokasyon testi çocuklar için güvenlidir. Yama testi pozitifliği %30; *prick* test %24; intradermal test %67 pozitif olarak bildirilmektedir.

Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekrolizis (TEN)

Bu üç ilaç reaksiyonu aynı hastalık spektrumu içinde yer alır. Eritema multiforme (EM), minor ve major olmak üzere iki klinik form gösteren bir aşırı duyarlık reaksiyonudur. Minör form benign, akut, simetrik, eritemli papüllerle başlar ve zamanla ortada vezikül ve çevrede halka şeklinde eritematöz hedef şekilleri (target) gösterir. Hedef lezyonlar klinik olarak kolay tanınır. Mukoza lezyonu yoktur. Etiyolojide herpes simpleks ve diğer enfeksiyonlar, ilaçlar bulunabilir. Olguların yaklaşık yarısında neden bulunamayabilir. Hastalık kendisini sınırlar. Eritema multiforme major ise SJS ile eşdeğer kabul edilen ağır, mukozal erozyonlarla karakterize formdur. Tutulan vücut yüzeyi SJS'da %10'dan az; TEN'de ise %30'dan fazla olup döküntülerin klinik görünüşleri de farklıdır. Deri lezyonları ortaya çıkmadan önce halsizlik, iştahsızlık ve ateşle seyreden bir prodromal dönem olur. Bunu izleyen 24 saat içinde yüz ve ekstremitelerde eritematöz lezyonlar çıkar, hızla yayılarak büllöz lezyonlar ortaya çıkarken mukozalarda ağırlı erozyonlar oluşarak genel durum giderek bozulabilir. SJS'da görülen hedef lezyonlar klasik ikili halka şeklinde iken TEN'deki hedef lezyonlar üç halkalı ve purpurik görünümündedir. Her iki tabloda da mukozal erozyonlar, korneal büller, iç organ tutulumu görülebilir. Korneal tutulum görme kaybına neden olacak derecede ağır olabilir. Oral mukozal lezyonları sekel bırakmadan iyileştiği halde özofagal, vaginal, üretral darlıkla sonlanabilir. TEN'de prognoz daha ağırdır. Pulmoner ödem, pnomoni, hematolojik anomaliler (trombositopeni, anemi, lökositoz, lenfopeni) görülebilir. Çocuklarda SJS/TEN etiyojisinde en sık saptanan ilaçlar antikonvülanlar, steroid olmayan antiinflamatuvarlar ve antibiyotiklerdir. Benzer klinik tablo enfeksiyonlar, neoplaziler ve otoimmün hastalıklara bağlı olarak da oluşabilir. Patogenetik mekanizmada; genetik defekt zemininde yatkın hastalarda oluşan toksik metabolitler

proteinlere bağlanarak immün yanıtı oluşturmaktadır. İlaça özgün T hücre proliferasyonu şiddetli deri lezyonlardan sorumlu tutulmaktadır (16,17). İmmün mekanizmanın yanı sıra HLA-B 12 sıklığı genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir. Erken dönemde ürtiker, ekzantematöz ilaç reaksiyonları ve Kawasaki hastalığının başlangıç dönemi ile karışabilir. TEN, küçük çocuklarda stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ile karışabilir. Klinik seyir, bakteriyolojik incelemeler ve biyopsi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. TEN' de epidermal nekroz tüm katı tutar, stafilokoksik haşlanmış deri sendromunda ise ayrılma daha yüzeysel olup granüler tabaka hizasındadır.

İlaça bağlı eritrodermiler

Generalize eritem ve kepeklenme ile karakterizedir. Çocuklarda %28 oranında ilaçlara bağlı olarak gelişebilirken genodermatozlar (epidermolitik hiperkeratoz), psoriasis, pitriazis rubra pilaris, atopik dermatit, seboreik dermatit gibi dermatozların seyri esnasında da görülebilir. Yeni doğanda ve infantil dönemde immün yetmezlik, Netherton sendromu, iktiyozis gibi çeşitli nedenlerle oluşabilir. Çocuklarda eritodermi yapan ilaçlar; amoksisilin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, bazı antibiyotikler ve bitkisel ilaçlar olabilir. Reçeteli ilaçların yanı sıra yıllarda memleketimizde de reçetesiz kullanılan bitkisel ürünler mutlaka sorulmalıdır (18).

Likenoid döküntüler

Çocuklarda likenoid döküntülerin sık görülmesi ilaç döküntüleri ile ayırıcı tanıda zorluğa neden olabilir. Liken striatus, liken nitidus ve Gianotti-Crosti sendromu çocuklarda sık görülür. Lezyonların lokalizasyonu ve papüllerin renk özellikleri klinik tanıda yardımcı olabilir. Liken striatusun çizgisel yerleşimi, liken nitidusta papüllerin deri rengi olması, Gianotti-Crosti papüllerinin ekstremitelere yerleşimi, yaygın ve simetrik ilaç reaksiyonlarından ayırt ettirebilir. Kuşkulu durumlarda deri biyopsisi ile kesin tanıya gidilir. Graft versus host reaksiyonunda likenoid papüllerin görünümü, mor rengi ve mukozal lezyonlar liken planus'a benzerlik göstermekle birlikte papüllerin özellikle ekstremitelerde vasküler ağa benzer retiküler görünümü, zamanla indürasyon ve skleroz gelişmesi ve hasta öyküsü genellikle ayırıcı sağlar (19).

Pigmentasyon bozuklukları

Genellikle güneşe maruz deri bölgelerinde olmakla beraber yaygın da olabilir. Tetrasiklin grubu bir antibiyotik olan minosiklin akne tedavisinde yaygın kullanıldığı için bu ilaca bağlı hiperpigmentasyon sık görülmektedir. Ancak minosiklin memleketimizde bulunmadığı için ülkemizde görülmemektedir. Çocuklarda kemoterapötikler, infliksimab, etanersept gibi biyolojik tedavi ajanları da hiperpigmentasyona neden olabilir.

İlaça bağlı lupus

İlaç kullanımından sonra ortaya çıkan bu klinik tablo, lupus eritematozusun en az bir klinik bulgusunun yanı sıra ANA pozitifliği bulunması ve ilacın kesilmesi ile semptomların gerilemesi olarak tanımlanır. Bazen da subakut lupus eritematozus bazı ilaçların kullanımı ile alevlenebilir (20,21).

Kumarin nekrozu

Kumarin tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan nadir fakat ciddi bir reaksiyondur. Tedaviye başladıktan 3-5 gün sonra ortaya çıkar. Sıklıkla uyluklar, göğüs ve kalçalarda bazen bacaklarda ve peniste ağırlı eritemle başlar, hızla mavi-siyah nekroza dönüşerek subkutise kadar ilerler. Bazen nekrotik alanların üzerinde büll oluşumu da görülebilir. Hastalarda protein C düzeyi düşük bulunabilir (1-3).

Protein C eksikliği otozomal dominant geçişlidir. Bu hastalara kumarin verilmesi tromboembolik olayı başlatır. Bazen protein C düzeyi normal olduğu halde fonksiyon bozukluğu da kumarin nekrozunu başlatabilir. Klinik yönden benzerlik gösteren fakat mekanizması farklı bir trombotik olay heparinle de görülebilir. Heparin ile oluşan nekrozda platelet agregasyonu sonucu nekroz gelişebilir (7).

Lokal anesteziyelere bağlı peteşiyal/purpurik erupsiyonlar

Çocuklarda cerrahi girişimler için kullanılan lidokain/prilokain karışımı olan EMLA kreme bağlı olarak nadiren de olsa geçici solukluk veya eritem, oklüzyon altında kullanılan alanda peteşi ve purpura görülebilir. Spontan geriler (22).

İlaça bağlı pemfigus ve pemfigoid

Birçok ilaç büllöz reaksiyon yapabilir. Nöroleptikler, diüretikler, özellikle aldosteron antagonistleri, penisilamin ve furosemide bağlı reaksiyonlar çocuklarda nadir görülür. İlaça bağlı pemfigus ve pemfigoid hem klinik hem de histopatolojik olarak otoimmün büllöz hastalıklardan ayırt edilemeyebilir. Ancak etken olan ilacın kesilmesi ile lezyonların gerilemesi tanıyı doğrular. Bu nedenle ani başlayan büllü hastalıklarda ilaç öyküsü dikkate alınmalıdır (2).

HIV enfeksiyonu ve ilaç döküntüleri

HIV enfeksiyonu olan çocuklarda çok sayıda ilaç kullanımından dolayı ilaç reaksiyonları çok sık görülmektedir. HIV enfeksiyonu olmayanların 5-20 katı sıklıkta ilaç reaksiyonu görüldüğü ve en sık olarak kotrimoksazol'e bağlı reaksiyonların saptandığı bildirilmektedir (1-4).

Tedavi

Yaşamsal önemi olmayan tüm ilaçların kesilmesi ön koşuldur. Yaygın ve ciddi reaksiyonlarda hastanede takip ve destek tedavileri gerekir. İmmünojenik olan ve olmayan tüm ilaç döküntülerinde sistemik antihistaminler yararlı olur. Topikal antihistaminler kontakt duyarlılık yapabildiği için kullanılmamalıdır. Kaşıntıyı önlemek için birinci kuşak antihistaminlerden hidrosizin kullanılabilir. Sedasyon sağladığı için uyku bozukluğu ve huzursuzluk yakınması olan çocuklarda tercih edilir. Okul çocuklarında gündüz saatlerinde verilmesi uyuklama ve dalgınlığa neden olduğu için sadece akşam saatlerinde verilmelidir. İkinci kuşak antihistaminlerden setirizin bir yaş sonrası çocuklarda güvenlidir. Antihistaminlerin bir yaşın altındaki çocuklarda kullanımına ait yeterli bilgi bulunmamaktadır. İnfantlar için en güvenli antihistamin difenhidramindir. Yeni antihistaminlerden desloratadin

sedasyon yapmadığı için okula giden çocuklara önerilebilir. Ürtiker ve diğer kaşıntılı ilaç döküntülerinde antihistaminlerin yanı sıra mast hücre stabilize edici ketotifen tek başına veya antihistaminlerle kombine olarak kullanılabilir. Anjiödem ve anafilaktik reaksiyonlarda SC veya IM adrenalin yapılması birkaç dakika içinde larinks ödeminin açılmasını sağlar (1,2,5,17).

Adrenalin'in 1/1000 çözeltisinden (1mg/ml) 0.01ml/kg (maksimum doz 0.3 ml) olmak üzere deltoid kas içine IM yapılabilir. Acil durumlar için hastaların yanında taşıyabileceği Epipen hazır enjektörlü adrenalin henüz Türkiye'de yoktur. Ciddi olgularda sistemik kortikosteroid başlanmadan önce bakteriyel ve viral enfeksiyon olasılığı dikkatle araştırılmalıdır. Stevens-Johnson sendromu, AGEP gibi hastalık tablolarının ilaçlarla olabildiği gibi enfeksiyonlara da bağlı olabileceği göz ardı edilmemelidir. Kortikosteroidler 1-2 mg/kg dozlarda metil prednisolon veya eşdeğeri olarak oral veya parenteral olarak kullanılabilir. Lezyonlar kontrol altına alındıktan sonra doz kademeli olarak azaltılır. Antikonvülzan hipersensivite sendromunda antiepileptikler değiştirilirken çapraz reaksiyonlar olabileceği unutulmamalıdır (16,17). Kumarin nekrozu gibi faktör eksikliklerinde taze donmuş plazma yararlı olabilir. Kortikosteroidlerle kontrol altına alınamayan ciddi ilaç reaksiyonlarında plazma değişimi ve intravenöz immünglobülin tedavisi (VIG) lezyonları kontrol altına alabilir (23). Lokal olarak epidermal hasar olmayan döküntülerde kaşıntı giderici pansuman ve yumuşatıcı emülsiyonlar, banyolar rahatlatıcı olur. Düşük etkili kortikosteroidler kısa süreli ve sınırlı alanlarda verilebilir. Erode alanların veya büllerin bulunduğu durumlarda sekonder enfeksiyondan korunmak için antiseptik pansumanlar ve mupirosin gibi kontakt dermatit riski çok düşük lokal antibiyotikli kremler verilebilir. Destek tedavileri, sıvı-elektrolit dengesinin korunması çocuk hastalar için ayrıca büyük önem taşır.

Kaynaklar

1. Adkinson NF, Friedman PS, Pongracic AJ. Drug allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, editors. Allergy. 3rd ed. Mosby- Elsevier 2006. p. 157-66.
2. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Hypersensitivity reactions to drugs. In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. Textbook of Pediatric Dermatology. 2nd ed. Elsevier 2006. p. 2131-41.
3. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A et al. Incidence of adverse drug reaction in pediatric in/out patients:a systemic review and metaanalysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol 2001;52:77-83.
4. Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 3rd ed. Elsevier; 2006. p. 525-39.
5. Wolf R, Orion E, Marcos B, et al. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol 2005;23:171-81.
6. Maedows K, Egan C, Vaderhooft S. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), an uncommon condition in children:case report and review of the literature. Pediatr Dermatol 2000;17:399-402.
7. Ersoy S, Paller AS, Mancini AJ. Acute generalized exanthematous pustulosis in children. Arch Dermatol 2004;140:1173-4.
8. Hebert AA, Sigman ES, Levy ML. Serum sickness-like reactions from cefaclor in children. J Am Acad Dermatol 1991;25:805-8.
9. King B, Geelhoed G. Adverse skin and joint reactions associated with antibiotics in children: The role of cefaclor in serum sickness-like reactions. J Paed Child Health 2003;39:677-81.
10. Ibia EO, Schwatz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. Arch Dermatol 2000;136:849-54.
11. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome. What is the pathogenesis? Arch Dermatol 2001;137:357-64.
12. Lim H. Abnormal responses to ultraviolet radiation: photosensitivity induced by exogenous agents. In: Friedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Katz SI, Fitzpatrick TB editors. Dermatology in general medicine. New York; Mc Graw-Hill 1999; p. 1589-97.
13. Levy M, Baron K, Eichenfeld A, et al. Naproxen-induced pseudoporphyria :a distinctive photodermatitis. J Pediatr 1990; 117:660-4.
14. Dogra S, Handa S: Bullous necrotizing fixed drug eruption in an infant. Pediatr Dermatol 2004;21:281-2
15. Ozkaya-Bayazit E, Akar U: Fixed drug eruption induced by trimethoprim-sulfamethoxazole: evidence for a link to HLA-A30, B13CW6 haplotype. J Am Acad Dermatol 2001;45:712-7.
16. Yalçın B, Toy GG, Tamer E, Allı N. Yeni Kuşak Antiepileptikler ne kadar güvenli? Lamotrigine ile indüklenen yeni bir Stevens-Johnson sendromu. Toksik epidermal nekroliz olgusu. Lepra Mec 2006;37:61-3
17. Yalçın B, Karaduman A. Stevens-Johnson Syndrome associated with concomitant use of lamotrigine and valproic acid. J Am Acad Dermatol 2000;43:898-9.
18. Prusowski ABC, Fraitag S, Teillac-Hamel D, et al. Neonatal and infantile erythrodermas. Arch Dermatol 2000;136:875-80.
19. Tilly JJ, Drolet BA, Esterly NB. Lichenoid eruptions in children. J Am Acad Dermatol 2004;51:606-24.
20. Callen JP, Hughes AP, Kulp-Shorten CL. Terbinafine exacerbated/induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Arch Dermatol 2002;138:1175-80.
21. Srivastava M, Rencic A, Diglio G et al. Drug induced Ro/SS positive cutaneous lupus erythematosus. Arch Dermatol 2003;139:45-9.
22. Calobrisi SD, Drolet BA, Esterly NB. Petechial eruption after the application of EMLA cream. Pediatrics 1998;101:471-3.
23. Tristani-Firouzi R, Petersen MJ, Saffle JR et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. J Am Acad Dermatol 2002;47:548-52.