

Didem Dinçer

Dermatolojide İlaç Reaksiyonları

Drug Reactions in Dermatology

Özet

İlaç reaksiyonları dermatolojide klinik uygulamalarda sık görülen ve aynı zamanda sık konsültasyon nedeni olan tablolardır. Bu reaksiyonlar sıklıkla benin ve kendini sınırlayıcı niteliktedir fakat bazı reaksiyonlar şiddetli ve hayatı tehdit edici olabilir. Bu etkilerden ötürü dermatologlar tarafından ilaç reaksiyonlarının tanınması önem taşımaktadır. Bu derleme ile sizlere sık görülen ilaç reaksiyonlarını ve klinik özelliklerini hatırlatması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: İlaç reaksiyonlar, kutanöz ilaç döküntüleri, ilaçlar

Abstract

Drug reactions seen common in clinical practice, and also are frequent reasons for consultations in dermatology. These reactions are usually benign and self-limited, yet some can be severe and life-threatening. Because of these affects, it is important for dermatologists to recognize common drug reactions. The aim of this review is to remind the common drug reactions and their clinical features.

Key words: Drug reactions, cutaneous drug eruptions, drugs

Giriş

İlaç reaksiyonları, dermatologların klinikte sık karşılaştığı ve başka klinikler tarafından da hastaların sık konsülte edildiği tablolardır (1). Bu tablolar, asemptomatik bir döküntüden hayatı tehdit edebilecek acil bir duruma kadar değişkenlik gösterebilir (1-3). Amerika bileşik devletlerinde yapılan bir araştırmaya göre yatan hastaların %2-3'ünde, acile başvuran hastaların ise %20'sinde ilaç reaksiyonlarının gözlemlendiği rapor edilmiştir (1). Hastaların %20 ila %40'ını ise daha fazla ilaç kullanım öykülerinden ötürü yaşlı bireyler oluşturmaktadır (2,3). Reaksiyonlarının pek çoğunu başta penisilinler, sefalosporinler olmak üzere antibiyotikler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), oluşturmaktadır (1,3,4). İlaç reaksiyonu tanısı düşünüldüğünde tüm reaksiyonlar ilk yaklaşım ilacı kesmek olmalıdır. Devamında destekleyici tedaviler planlanabilir.

Yüksek sıklıkta görülmeleri, morbidite ve mortalite potansiyellerinden ötürü ilaç reaksiyonlarına hızlı tanı konması ve erken müdahale yapılması büyük önem taşımaktadır (2). Bu derlemede sık karşılaşılan kutanöz ilaç reaksiyonları özetlenerek konu hakkındaki bilgilerimizin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır (Tablo 1).

Ekzantemler

Ekzantemler en sık görülen ilaç reaksiyonları olup yaklaşık olarak ilaç reaksiyonlarının %95 gibi büyük bir kısmını oluştururlar. Genellikle hafif seyredeler daha az sıklıkla jeneralize formda görülebilirler. Lezyonların doğası morbiliform veya makülopapüler şekilde olup pembe-kırmızı renkte ve çoğunlukla kaşıntılıdır. Döküntüler simetrik olup ilacı aldıktan yaklaşık 1-2 hafta sonra gövde de başlar ve periferde doğru yayılır. Yüz, avuç içi ve ayak tabanında da tutulum görülebilir. Lezyonların kaşınmasına sekonder deri bütünlüğü de bozulabilir (1,5).

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence:

Didem Dinçer,
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 304 44 66
E-posta:
dincer_didem@hotmail.com

©Telif Hakkı 2013 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Tablo 1. Kutanöz ilaç reaksiyonları ve suçlanan ilaçlar

Ekzantemler (makülopapüler, morbiliform)	Penisilin, sülfonamid, fenitoin, karbomezepin, altın, , vs (1,5)
Ürtiker /anjyooödem	Penisilin, sülfonamid ve trimetoprim kombinasyonları, sefalosporinler, NSAİİ, antidepreasan, vs (1,6)
Eritema multiforme	Sülfonamid, kotrimaksazol, fenitoin, karbomezepin, NSAİİ (10)
Steven-Johnson Sendromu (SJS)	Sülfonamid, tetrasiklin, dapson, NSAİİ, anti epileptik (1,11,12)
Toksik epidermal nekroliz (TEN)	Sülfonamid, tetrasiklin, dapson, NSAİİ, anti epileptik (1,11,12)
Serum hastalığı benzeri reaksiyon	Sefalosporinler, penisilinler, minosiklin, rituksimab antikanser ajanları, antikonvülsan, antidepresan, antidisritmikler, antihipertansifler, NSAİİ (1,13)
Fiks ilaç erüpsiyonu	Trimetoprim sülfometaksazol, tetrasiklin, penisilin, eritromisin, NSAİİ (1,14,15)
İlaça bağlı lupus eritematozus	Hidralazin, prokainamid, izoniazid, antihipertansifler, interferonlar, terbinafin, NSAİİ, sülfonamid, tetrasiklin minosiklin (1,16)
Fotosensivite	Tetrasiklin, doksiklin, nalidiksik asit, vorikanazol, amiodarone, hidroklorotiazid, naproksen, piroksikam, klorpromazin (17)
Vaskülit	Kloramfenikol, klindamisin, izoniazid, antiviraller, aşular, interferonlar, antitiroid ilaçları, antikonvülsanlar, diüretikler, antikoagülanlar, antineoplastik ilaçlar, biyolojikler, NSAİİ,vs (18)
Akut Jeneralize ekzantematöz püstülozis	Pristamisin, aminopenisilinler, kinolonlar, klindamisin, antimalaryaller, sülfonamidler, diltiazem ve terbinafin (1, 19)
DRESS	Antikonvülsanlar (karbomezepin, lamotrigine, fenobarbital) olmakla retroviral terapiler, allopurinol, minosiklin, dopson, sülfonamidler ve terbinafinin (1,21,22)
Büllöz Pemfigoid	Furasemid, penisilinler, sülfonamidler, siprofloksasin, penisilinaminler, ACE inhibitörleri, klorakin, nöroleptikler ve fenasetin (1,23)
Pigmentasyon	NSAİİ, antimalaryaller, amiodarone, sitotoksik ilaçlar, tetrasiklinler, ağır metaller ve psikotropik ilaçlar (25)
Tırnak bozuklukları	Antineoplastikler, siklofosamid, hidroksiüre , floroprimidinler, antrasiklinler (doksorubisin, daunorubisin), taksanlar, tirozin kinaz inhibitörleri (26)
Likenoid ilaç erüpsiyonu	ACE inhibitörleri, tiazid grubu diüretikler, altın, antimalaryaller, penisilamin NSAİİ, dental amalgamlar, sülfasalazine, gliserofulvin, antikonvülsanlar, tetrasiklin, proton pompa inhibitörleri (1,27)
Psödoporfiri	NSAİİ, Cox-2 inhibitörleri, tetrasiklinler, furosemid ve dapson (1)
Eritema nodozum	sülfonamidler, bromidler ve oral kontroseptifler (29)

Bazı hastalıklarda kullanılacak ilaca bağlı ekzantem görülme riski daha yüksektir. Enfeksiyöz mononükleozlu bir hastanın amoksilin grubu bir antibiyotik kullanımı, HIV pozitif olan bir hastanın sülfonamid grubu bir antibiyotik kullanımı sonucunda %3-60 arasında değişen ilaç reaksiyonu görülme riski mevcuttur (5). En sık ekzanteme yol açan ilaçlar; penisilinler, sülfonamidler, fenitoin, karbomezepin, altın ve gentamisindir. Daha az sıklıkla sefalosporinler, tiyazidler, NSAİİ ve atropin sayılabilir (1,5). Lezyonlar genellikle 2-3 hafta içerisinde geriler (5). Tanı koymak için klinik görünüm yeterli olup nadiren biyopsi gerekebilir. Tedavide oral antihistaminikler, lubrikan ajanlar, topikal steroidler kaşıntıyı kesmek amaçlı planlanabilir. Ayırıcı tanıda viral ekzantemler, pitriyazis rozea, atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit, kızıl ve akut graft versus host hastalığı düşünülmelidir (1).

Ürtiker

Makülopapüler döküntülerden sonra en fazla karşılaşılan ilaç reaksiyonudur (6-8). Sıklıkla oluşum mekanizması Ig E aracılı reaksiyonla ilişkilidir. Bazı ilaçlar immün kompleks ve kompliman aktivasyon kaskadını uyararak ürtikere sebep olurken non immünolojik mekanizma ile direkt mast hücre salınımını uyararak veya komplemanı aktive ederek de ürtiker

oluşabilirler (7). Klinik tablo ilacı aldıktan dakikalar veya günler sonra ödemli, kaşıntılı pembe papül ve plaklar şeklinde ortaya çıkar (1). Ödem, daha derin subkutanöz ve submukozal dokuda ise anjyooödem olarak adlandırılır ayrıca ilaca bağlı anafaksi de gözlenebilir (1,8). En sık suçlanan ilaçlar antibiyotikler (penisilin ve sülfonamidlerin trimetoprim ile kombinasyonları, sefalosporinler) olup ikinci sıklıkta NSAİİ (özellikle, aspirin, diklofenak) yer alır (1,6,9). Penisilin alerjisi olanların %5-10'unda aynı zamanda sefalosporin alerjisi olduğu unutulmamalı eğer penisilinlere karşı ani veya şiddetli hipersensivite öyküsü varsa sefalosporin kullanımı da engellenmelidir (1). Daha az sıklıkla da olsa antifunfal (terbinafin), antiviral (lamivudine), gastrointestinal sisteme yönelik (omeprazol, famodine) ilaçlar ile bifosfanat, antihipertansifler (valsartan, losartan), antidepresanlar (fuloksetin), sitotoksik ve immünosupresif ajanlar, aşular da (Hepatit B) ürtikeri tetikleyebilir (6). Tanı klinik olarak koyulur. Lezyonlar 24 saatten uzun sürüyorsa ve purpuraya yol açıyorsa ürtikeyal vaskülit açısından biyopsi alınması gerekir. Ayırıcı tanıya böcek ısırığı, ürtikeryal vaskülit, eritema multiforme, mastositoz, granüloma anulare girer. Kendini sırlayıcı olduğundan tedavi genelde destekleyici niteliktedir. Antihistaminikler ve gerekirse sistemik steroidler

tedavide kullanılabilir. Subkutan epinefrin ürtiker ve anjiyoödem tablosunda 10-20 dakikada bir uygulanabilir (1).

Eritema Multiforme

Eritema multiforme, deri, müköz membran (oral mukozal ülser) veya her ikisini birlikte tutan inflamatuvar bir dermatozdur (10). Lezyonlar genellikle 1-3 mm çapında, hedef benzeri, kaşıntılı, eritematöz plak ve yamalarla karakterizedir. Sıklıkla avuç içleri, ön kol, alt ekstremitelerde lokalize olmakla birlikte nadiren gövde de gözlenebilir (1,5). Oral mukozal ülserleri genellikle iregüler olup geniş nekrotik doku kaybı vardır. Dudak ülserasyonları hemorajik kurutla kaplıdır (1). Klinik tablo ilacın alınımını takiben 2-14. günlerde oluşur (1). En sık sorumlu tutulan ilaçlar sülfonamidler, kotrimaksazol, fenitoin, karbamezepin ve NSAİİ içerisnde ibuprofen ve salisilatlardır (10). Tanı genellikle klinik olarak koyulur. Biyopsi yapılmış ise nekrotik keratonisitler, spongiöz, bazal tabakada likenifikasyon, papiller dermiste ödem, perivasküler lenfosit ve eozinofiller bazen de ekstravaze eritrositle gözlenebilir (1). Ağrılı ağız içi lezyonların tedavisinde analjezikler ve viskoz lidokain garagara olarak kullanılabilir. Yumuşak, asidik ve acılı olmayan besinlerle diyet önerilir. Lezyonlara yönelik topikal ve sistemik steroidler, gelişebilecek sekonder enfeksiyonlara yönelik topikal antibiyotiklerin tedavide yeri vardır (10).

SJS/TEN

SJS ve TEN mukakutanöz, hücre aracılıklı, nadir olarak görülen, hayatı tehdit eden hipersensivite reaksiyonlarıdır. Sıklıkla ilaca bağlı olarak oluşurlar (11). Her iki tabloda da ateş, kırgınlık, fasiyal ödem, mukoz membran erüpsiyonları, cilt lezyonları-erüpsiyonları (eritrodermi, hedef benzeri lezyonlar, masif erozyonlar, büller) ile karakterizedir (1,11). Ayırımında ilaç reaksiyonunun şiddeti ve vücut yüzeyi tutulumunun yüzdesine önem taşır (12). SJS'de cilt tutulumu, epidermal ayrılma %10'un altında olup hastaların %90'ında bir veya birden fazla alanda (oküler, oral ve genital) mukozal membran tutulumu söz konusudur. TEN'li hastalarda cilt tutulumu %30'un üzerinde olup neredeyse tüm hastalarda mukoz membranlarda tutulum vardır. SJS/TEN overlap sendromunda ise cilt tutulumu %10-30 arasında değişmektedir (1,12). Oluşumunda ilk olarak antibiyotikler (TEN %40, SJS %34) akabinde analjezikler (TEN %23, SJS %33) suçlanmaktadır (12). Antibiyotikler içerisinde sülfonamidler, tetrasiklin grubu antibiyotikler ve dapson daha fazla sorumlu tutulurken (11), NSAİİ içerisinde piroksikam, tenoksikam, ibuprofenin daha yüksek oranda risk oluşturduğu rapor edilmiştir (12). Ayrıca anti epileptiklerden özellikle fenitoinine bağlı SJS geliştiğine dair bildiriler vardır (11). Tanı klinik olarak şüphe edildiği takdirde biyopsi ile doğrulanmalıdır. Histopatolojisinde minimal inflamatuvar bir infiltrat ile birlikte subepidermal vezikülasyon ve nekroz göze çarpar (1). Her iki tabloda da prognoz hastanın yaşı, tutulan vücut yüzey alanı, hastanın üre, glukoz, bikarbonat değerleri, taşikardisinin olup olmadığı (SCORTEN), nötropeni, lenfopeni ve trombositopenisine bağlı olarak değişir (1,12). Tedavleri multi-disiplinel bir yaklaşım gerektirir. Hastanın yara iyileşmesi sağlanmalı, sıvı-elektrolit dengesizliğinin kontrol altına alınmalı, beslenmesi düzenlenmeli, göz korunması, vücut ısısı takibi, ağrı kontrolü yapılmalı ve oluşacak süperenfeksiyonlar tedavi edilmelidir (12). Erken evrede kortikosteroidler enfeksiyon riskine karşın tedavide kullanılabilir. Siklosporin, plazmaferez, ve IVIG kullanılması tedavide yeri vardır (1).

Serum Hastalığı Benzeri Reaksiyon

Serum hastalığı benzeri reaksiyon klinik pratikte daha az karşımıza çıkmaktadır. Sık gözlenmemesine karşın bir çok ilaca bağlı olarak oluştuğu rapor edilmiştir. Klinik olarak kutanöz erüpsiyonlar, artralji, artrit ve ateş ile karakterizedir (13). Müköz membranlar tutulmazken dirsekler, dizler ve bilekler en sık tutulan eklemlerdir (1). Sık suçlanan ilaçlar arasında antibiyotikler (sefalosporinler, penisilin, minosiklin), antikanser ajanları, antikonvülsanlar, antidepresanlar, antidisritmikler, antihipertansifler ve NSAİİ yer alır. Laboratuvar olarak eritrosit sedimentasyon hızlarında yükselme, hafif düzeyde proteinüri veya hematüri saptanabilir. Dolaşımda immün komplekslerin olmaması ve düşük kompleman seviyeleri ile serum hastalığında ayrılır (13). Tanı genellikle klinik tabloya göre konulur (1). Suçlanan ilaç kesildikten sonra tedavide antihistaminiklerin, topikal ve oral kortikosteroidlerin yeri vardır (1,13).

Fiks İlaç Erüpsiyonu

Suçlanan ilacın her kullanımı sonrasında aynı bölgede oluşan, keskin sınırlı, yuvarlak veya oval, eritematöz veya hiperpigmente bazen veziküler veya büllöz yapıya sahip, kaşıntılı olabilen lezyonlarla karakterizedir (1,14,15). Akut lezyonlar sıklıkla 30 dakika ile 8 saat içerisinde gelişir (15). Bu lezyonlar her bölgede olabilmekle birlikte yüz, dudaklar, kalçalar, genital bölge, eller veya gövde üst kısmında daha sık gözlenmektedir (1). İlacın ilk olarak herhangi bir viral enfeksiyon sonucunda epidermal ve dermal dokuda lokalize bellek T hücrelerinin lokal reaksiyonunu tetiklediğine ve fiks ilaç erüpsiyonunun CD8 lenfosit aracılı bir tablo olduğuna inanılmaktadır (15). En sık suçlanan ilaçlar arasında başta antibiyotikler (trimetoprim sülfometaksazol, tetrasiklin, penisilin, eritromisin, dapson) ve NSAİİ (diklofenak sodyum, aspirin, ibuprofen) gelmektedir. Özellikle süfanomid grubu antibiyotikler çocuklarda en sık suçlanan ajanlardır. Oral kontroseptifler, antikonvülsanlar ve antifungaller de (flukanazol) fiks ilaç reaksiyonuna neden olabilir (1,14,15). Tanı ile ilgili şüphe mevcutsa yama testi veya ilaç provakasyon testi yapılması ve biyopsi alınması gerekebilir (1). Histopatolojisinde; bazal hücrelerde hidrofik dejenerasyon ile pigmente inkontinans, epidermiste eozinofilik sitoplazma ve piknotik nukleus (civatte body) ile dağınık keratonosit nekrozu, üst dermiste lenfosit, histiyosit ve nötrofil polimorfların infiltrasyonu gözlenir (14). Tedavide gerekirse topikal kortikosteroidler kaşıntıyı kesme amaçlı kullanılabilir. Oluşan postinflamatuvar hipo/hiperpigmentasyon sıklıkla kendiliğinden düzelmekle birlikte nadiren de olsa kalıcı olabilmektedir (1).

İlaça Bağlı Lupus Eritematozus

İlaça bağlı lupus eritematozus (İLE) lupus benzeri bir tablo olup ilacın kesilmesi ile birlikte düzelir. Standardize edilmiş herhangi bir tanı kriteri olmayıp, patogenezi hala bilinmemektedir. Tıpkı idiyopatik lupus gibi İLE'da sistemik lupus, subakut kutanöz lupus ve kronik kutanöz lupus olmak üzere üçe ayrılır. Sistemik formunda hafif sistemik tutulum ve antinukleer antikor, anti histon antikor pozitifliği gibi atipik laboratuvar bulguları ile daha az olmak üzere anti-ds-DNA pozitifliği vardır. En sık hidralazin, prokainamid ve izoniiazide bağlı gelişir. Subakut kutanöz formu sistemik forma göre daha fazla gözlenir. En sık kalsiyum kanal blokörleri, anjiyo konverting enzim (ACE) inhibitörleri, interferonlar tiiazid

grubu diüretikler ve terbinafine kullanımına bağlı gelişir. Kronik kutanöz form ise çok nadiren görülmele birlikte en sık NSAİİ kullanımını sonucunda oluşur. Son zamanlarda anti biyolojik ajanlara (Etanercept, infliximab, adalimumab, IFN alfa, IL2) karşı da diskoid lupus oluşumu rapor edilmiştir (16). Bu tablolara ek olarak artrit, artralji, cilt döküntüleri, serozit, sitopeni ve değişik laboratuvar bulguları eşlik edebilir (1,16). Tanıda biyopsi ve SLE'ye yönelik tetkikler planlanmalıdır. Histopatolojide; hiperkeratoz, foliküler tıkaç oluşumu, epidermal atrofi, likenifikasyon dejenerasyonu, pigment inkontinansı, bazal membranda kalınlaşma, müsin artışı, perivasküler ve periadneksiyel likenoid lenfosit, plazma hücrelerinden oluşan infiltrat görülebilir. Direkt immünofloresanda dermo-epidermal bileşkede Ig M,G ve komplemanların oluşturduğu granüler depozitler vardır (1). Hafif ve orta düzeydeki tablolarda hem klinik hem de seroloji ilaç kesildikten haftalar ile aylar sonrasında normale döner. Erken tanı bulguların geri döndürülmesi açısından önemlidir. Lökomotor ağrı için NSAİİ kullanılabilir. Topikal ve sistemik kortikosteroidler ile diğer immünoşpresif ajanlarında tedavide yeri vardır (1,16).

Fotosensivite

Fotosensivite reaksiyonları ilaçlarla birlikte ultraviyole veya görünür radyasyonun oluşturduğu kutanöz yan etkilerdir. Patogeneze bağlı olarak fototoksik veya fotoallerjik ilaç döküntüsü olmak üzere iki sınıf altında incelenebilir (17). Fototoksik ilaç reaksiyonları immün aracılıklı değildir. Bu tablonun ortaya çıkabilmesi için yüksek yeterli dozda hem ilaç hem de UVA (genellikle) maruziyetin birlikte olması gerekir. Fotoallerjik reaksiyonlar ise ilaç alımını takiben 48-72 saat sonra oluşur ve genellikle UVB maruziyeti sonrası, doza bağlı olmayan reaksiyonlardır (1,17). En sık suçlanan ilaçlar arasında tetrasiklin, doksisisiklin, nalidiksik asit, vorikanazol, amiodaron, hidroklorotiazid, naproksen, piroksikam, klorpromazin yer alır (17). İlaç kullanımı öyküsü sonrası güneş gören yerlerde erüpsiyonların gözlenmesi tanıya götürür. Gerekirse biyopsiye başvurulabilir (1). Histopatolojide; nekrotik keratonositlerle birlikte dermal lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon gözlenir. Dermatit benzeri bir görünüm sergileyebilir. Fototest ve fotopatch test de tanıda yardımcıdır (17). Tedavi de suçlanan ajanın bir daha kullanmaması, güneşten koruma ve cildin nemlenmesi sağlanmalıdır. Kaşıntı hakimse oral antihistaminikler kullanılabilir (1). Potent topikal kortikosteroidlerin de tedavide yeri vardır (17).

İlaç Bağlı Lökositoklastik Vaskülit

İlaçların neden olabileceği vaskülitler kendini sınırlayabilen lökositoklastik vaskülitte kadar değişebilir. American College of Rheumatology Comitte'nin 807 vaskülit tanısı alan hastada yaptığı bir çalışmada vaskülitlerin %11'in (89 hasta) ilaca bağlı olduğu rapor edilmiştir. En sık görülen vaskülit kutanöz vaskülitlerdir. Klinik olarak hastalar karşımıza palpable purpura, peteşi, makulopapüler lezyonlar, ülser, livedo ve digital nekroz ile gelebilir. Hastaların ciltle ilgili problemlerine ateş, kırınglık, artrit, artralji, miyalji miyozit eşlik edebilir. Viseal bulgular olarak renal (glomerulonefrit, intestinal nefrit), alveoler hemoraji, hepatit, hepatomegali abdominal ağrı ve splenomegali eklenebilir. Laboratuvar bulgusu olarak periferik kanda eozinofili, akut faz reaktanlarında artış ve anti nötrofil

sitoplazmik antikor pozitifliği saptanabilir. Suçlanan ilaçlar arasında atimikrobiyal, antibakteriyal ilaçlar (kloramfenikol, klindamisin, izoniazid, sülfanomid, tetrasiklin, rifampin), antiviraller, aşılarda (hepatit A, B, influenza, rubella), interferonlar, antitiroid ilaçlar, antikonvülzanlar, diüretikler, antikoagülanlar, antineoplastik ilaçlar, biyolojikler (TNF antagonisti, Rituximab, omalizumab), NSAİİ , aspirin, sempatomimetikler yer alır (18). Tanı sıklıkla biyopsi ile doğrulanır. Histopatolojide; damar duvarında nekrozis, fibrin, inflamatuvar hücreler ile sıklıkla damar duvarında ve dermiste nötrofiller gözlenir. Fakat bu bulgular ilaca bağlı vaskülitte spesifik değildir. Tedavide oral ve topikal steroidler kullanılabilir (1).

Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstülozis (AGEP)

AGEP önemli kutanöz bir reaksiyon olup %90'ı sistemik ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir. Klinik olarak ödematöz, eritematöz deride ortaya çıkan yaygın steril, nonfoliküler püstüllerle karakterizedir. Ciltteki lezyonlara sıklıkla lökositoz ve ateş eşlik eder (19,20). Sık suçlanan ilaçlar arasında Pristamisin, aminopenisilinler, kinolonlar, klindamisin, antimalaryaller, sülfonamidler, diltiazem ve terbinafin yer almaktadır (1,19). Nadir de olsa antitüberküloz ilaçlarına karşı da oluştuğu bildirilmiştir (20). Klinik olarak tanıdan şüphe edildiğinde biyopsiye başvurulur. Histopatolojide; subkorneal veya epidermal püstüller, hafif spongiöz, hafif derecede dermal ödem, ve eozinofili içeren süperfişyel miks bir interstisyel ve perivasküler infiltrasyon gözlenir. Eozinofili ve papiller ödem varlığı psoriasisden ayrılmasında önemlidir (1). Tüm ilaç reaksiyonlarında olduğu gibi suçlanan ilaç kesilmelidir. Hastalık kendini sınırlayan karakterdedir. Ateş ve püstülleri 10-15 gün sonrasında deskuamasyon takip eder (19). Her ne kadar sistemik steroidlerin AGEP'te kullanımı tartışmalıysa da topikal, sistemik kortikosteroidlerin, antihistaminiklerin tedavide yeri aldığına dair yayınlar mevcuttur (1,19). Çok şiddetli olgularda etanersept, infliximab ve siklosporinin ile iyileşme sağlandığına dair vaka bildirimleri de vardır (1).

DRESS (İlaç Reaksiyonu, Eozinofili ve Sistemik Semptomlar)

DRESS sendromu diğer adı ile ilaca bağlı hipersensivite sendromu klinik olarak yaygın mukokutanöz döküntülerin olduğu şiddetli bir ilaç reaksiyonu tablosudur. Bu tabloya ateş, lenfadenopati, hepatit, hematolojik anormallikler ile birlikte eozinofili, atipik lenfositler ve diğer organ tulumlarının eşlik edebilir. Birçok sistem özellikle de böbrekler, kalp, akciğer ve pankreas hasara uğrayabilir (21). Mortalite yüzdesinin %10-20 arasında değişmesi nedeni ile oldukça önemli bir tablodur. Etyopatogenezi tam olarak ortaya konulamamasına karşın tablonun immün reaksiyonlar, etnik yatkınlık, genetik enzim defektleri, herpes virüs reaktivasyonları gibi multifaktoriyal olduğuna inanılmaktadır (21,22). Kutanöz bulgular ilaca maruziyetten 1-8 hafta sonra başlar. En sık suçlanan ajanlar antikonvülzanlar (karbamezepin, lamotrigine, fenobarbital) olmakla birlikte güncel tevdilerden retroviral terapilerin, allopurinol, minosiklin, dopson, sülfanamidler ve terbinafinin bu ilaç reaksiyonu oluşturabildiği bilinmektedir (1,21,22). Spesifik klinik, histolojik veya laboratuvar bulgusu yoktur (22). Transaminaz yüksekliği genelde 1500/mm³ üzerinde olup, atipik lenfositler gözlenir. Ayırıcı tanıda diğer ilaç reaksiyonları, lösemi, lenfoma ve hipereozinofilik sendrom yer alır (1). Sistemik steroid ana tedaviyi oluşturur. Seçilmiş olgularda IVIG verilebilir (21).

İlaça Bağlı Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid, kronik, sonradan gelişen, otoimmün bir hastalık olup subepidermal vezikül ve büller ile karakterizedir (23,24). Sıklıkla idiyopatiktir nadiren de olsa bazı ilaçlara bağlı tetiklenebilir (24). Lezyonlar sıklıkla abdomende, ön kol ve kalça yerleşimlidir fakat nadiren de olsa jeneralize olabilir. Oral mukoza tutulabilir (1). Suçlanan ilaçların arasında furasemid, penisilinler, sülfonamidler, siprofloksasin, penisilinaminler, ACE inhibitörleri, klorakin, nöroleptikler ve fenasetin yer alır (1,23). Son zamanlarda biyolojik tedavilerden adalimumab ile de bildirilmiş büllöz pemfigoid olgusu vardır (24). Tanıda histoloji ve immünfloresan yardımcıdır. Histopatolojide; spongiöz, subepidermal ayrılma ve perivasküler lenfositik infiltrasyon gözlenir. Dermal papillada bol eozinofil, nötrofil içeren papiller dermal ödem tablosu da görülebilir. Tedavi idiyopatik büllöz pemfigoid ile aynı olup suçlanan ajan kesildikten sonra kortikosteroidler, mikofenolat mofetil ve azitiyoprin verilebilir (1).

Pigmentasyon

Sonradan kazanılmış hiperpigmentasyonun %10-20'sini ilaca bağlı hiperpigmentasyon oluşturur. İlaça bağlı hiperpigmentasyonun patogenezi çok değişken olup hala tam olarak anlaşılmış değildir. Fakat son zamanlarda 4 temel mekanizmadan bahsedilmektedir: 1) melanin birikimi 2) melaninden bağımsız ilacın kendinin tetiklediği birikim (ekstrasellüler matriks boyunca granüllerin serbest dağılması, dermal makrofajlara bağlı) 3) lipofuksin gibi öze pigmentlerin sentezi 4) dermal damarların hasarına bağlı demir birikimi. Bu tabloları uo açan en sık suçlanan ilaçlar NSAİİ, antimalaryaller, amidarone, sitotoksik ilaçlar, tetrasiklinler, ağır metaller ve psikotropik ilaçlardır. Güneşe maruziyet veya ilaç alımını takiben nonspesifik bir kutanöz inflamasyon bu tabloyu kötüleştirir. Histolojik bulgular değişken olmasına rağmen sıklıkla damar veya deri ekleri gibi dermal yapılarla ilişkili olarak renkli partiküllerin dermal makrofajlarda konsantre halde bulunduğu gözlenir (25). Tedavi sıklıkla güneş koruyucular ile sınırlıdır. Suçlanan ilacın tekrar kullanımından kaçınılmalıdır. Q anahtarlı lazer veya fraksiyonel lazer denenebilir. Bazen mevcut hiperpigmentasyon kalıcı ya da dirençli olabilir (1,25).

İlaçla İlişkili Tırnak Bozuklukları

Farklı sınıflarda bir çok ilaç tırnak bozukluğuna sebep olabilmektedir. İlaçların toksitesi sonucu matriks, tırnak yatağı, periungal dokuda değişiklikler oluşabilmekte ve tırnak damarlarındaki herhangi bir hasar da tırnak bozukluğuna sebebi olabilmektedir. Bu bozukluklar klinikte; tırnak uzama hızında azalma, frajilite, diskolarasyon (Mees çizgisi), transvers çizgilenme (Beau çizgilenmesi), hiperpigmentasyon, onkolizis ile birlikte subungal aseptik abse, fotoonkoliz, paronişi, tırnak kıvrımında piyojenik granülom olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bütün antineoplastik ajanlar tırnak uzama hızında azalmaya, Mees ve Beau çizgisine neden olabilirler. Hiperpigmentasyon sıklıkla siklofosamid, hidroksiüre, floroprimidinler (5 FU), ve özellikle antrasiklinler (doksorubisin, daunorubisin) sonucu gelişebilir. Ağrılı onkoliz ve subungal abseler taksanların (palitaksel) kullanımına bağlı ve antrasiklinlere bağlı oluşabilir. Batık tırnak, paronişi, ve piyojenik granülom sıklıkla tirozin kinaz inhibitörlerine bağlı gelişir (26). Tedavi klinik tabloya göre belirlenir. Bazı tırnak değişiklikleri kalıcı olabileceği gibi bazı tablolar da sadece suçlanan ilacın kesilmesi ile geri dönebilmektedir.

Likenoid İlaç Erüpsiyonu

Klinik olarak liken planusa benzeyen tablo sıklıkla güneşe maruz kalan bölgelerde simetrik, mor renkli, poligonal, pruritik papül veya plaklar ile karakterizedir (1,27). Lezyonlar egzematöz olmaya eğilimli olup liken planusun aksine deskuamasyon ile ilişkilidir. Oral mukoza ve genital bölge tutulumu sık olup tipik Wickham çizgileri yoktur. İdiyopatik liken planus ile karşılaştırıldığında oral mukoza lezyonları sıklıkla unilateral ve erozivdir (27). Sık suçlanan ilaçlar arasında ACE inhibitörleri, tiazid grubu diüretikler, altın, antimalaryaller, penisilamin, NSAİİ, dental amalgamlar, sülfasalazin, gliserofulvin, antikonvülzanlar, tetrasiklin, proton pompa inhibitörleri yer alır (1,27). Tanıyı doğrulamak amaçlı biyopsi yapılabilir. Histopatolojisinde fokal hiperkeratoz, eozinofiller, plazma hücreleri ve derin perivasküler ve periadneksyal infiltrat gözlenir (27). Tedavide topikal ve intaralezyonel steroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri, antihistaminikler ve fototerapinin yeri vardır. Şiddetli vakalarda siklosporin, mikofenolat mofetil, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılabilir (1).

Psödoporfi

Pseudoporfiya klinik ve histolojik özellik bakımından porfiya kutanea tardaya benzer fakat normal idrar ve fekal porfirin seviyeleri saptanması, klinik bulguların sınırlı olması ve distrofik kalsifikasyon, dispigmentasyon, hipertrikozis, sklerodermoid özelliklerin olmaması ile porfiya kutanea tardadan ayrılır. (28). Güneş gören alanlarda büllöz lezyonların oluşumu ve deri frajilitesi ile karakterizedir (1). Fotosentizasyona neden olacak tedaviler, hemodiyaliz ve kronik UV ışığı maruziyeti (psoralen + UVA) gibi pek çok neden etyolojisinde yer alabilir (28). NSAİİ, Cox-2 inhibitörleri, tetrasiklinler, furosemid ve dapson sık neden olan ilaçlar arasındadır (1). Metformin kullanımına bağlıda psödoporfi olduğu bildirilmiştir (28). Biyopsiye sıklıkla başvurulur. Histolojisinde; subepidermal ayrılma, minimal inflamatuvar infiltrat, dermal papillanın subepidermal ayrılmadan ötürü çiçek,yaprak zinciri görünümü (festooning), sklerozis gözlenir. Kan damarları periyodik asit shift ile pozitif boyanır (28). Lokal yara bakımı yer alır (1).

Eritema Nodozum

Eritema nodozum, pannikülitlerin en sık görülen klinik ve patolojik varyantı olup genellikle alt eksteremilerde oluşan inflamatuvar, ağrılı, nodüler lezyonlarla karakterizedir. Enfeksiyonlar, sarkoidoz, romatolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmün hastalıklar, gebelik ve malignansiler gibi bir çok tablo ile ilişkili olabileceği gibi ilaçlara bağlı reaksiyon olarak da görülebilirler. En sık sorumlu tutulan ilaçlar arasında sülfonamidler, bromidler ve oral kontroseptifler yer almaktadır. Enfeksiyon sonrası antibiyotik alanlarda da eritema nodozum görülmekle birlikte bu tablonun enfeksiyona mı yoksa antibiyotiğe bağlı mı olduğunu söylemek oldukça güçtür. Erken lezyonlarda subkutanöz dokuda septaları içeren nötrfobik infiltrasyon gözlenir. Eritema nodozum tedavisinde alta yatan nedene yönelik olmalıdır. Sıklıkla nodüller birkaç hafta içerisinde geriler. Aspirin, indometozin, naproksen gibi NSAİİ ve potasyum iyodür ağrının azaltılmasında yardımcı olabilir. Sistemik steroidler nadiren gerekir (29).

Sonuç olarak; dermatoloji kliniklerinde ve konsültasyonlarda sık karşılaştığımız ilaç reaksiyonlarının iyi bilinmesi hastaların

morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önem taşımaktadır. Tüm ilaç reaksiyonu düşündüğümüz olgularda ilk yaklaşımımız suçlanan ilacın kesilmesi olmalı gerektiği takdirde ilaç reaksiyonun tipine göre uygun çoğu zaman destekleyici nitelikte olan tedaviler planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Diaz L, Ciurea AM. Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics. *Dermatol Ther* 2012;25:12-22.
2. Ahmed AM, Pritchard S, Reichenberg J. A review of cutaneous drug eruptions. *Clin Geriatr Med* 2013;29:527-45.
3. Carneiro SC, Azevedo-e-Silva MC, Ramos-e-Silva M. Drug eruptions in the elderly. *Clin Dermatol* 2011;29:43-8.
4. Khaled A, Kharfi M, Ben Hamida M, et al. Cutaneous adverse drug reactions in children. A series of 90 cases. *Tunis Med* 2012;90:45-50.
5. Rawlin M. Exanthems and drug reactions. *Aust Fam Physician* 2011;40:486-9.
6. Shipley D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:151-8.
7. Mathelier-Fusade P. Drug-induced chronic urticarias. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:131-4.
8. Tan EK, Grattan CE. Drug-induced urticaria. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:471-84.
9. Rutnin NO, Kulthanan K, Tuchinda P, et al. Jongjarearnprasert K. Drug-induced urticaria: causes and clinical courses. *J Drugs Dermatol* 2011;10:1019-24.
10. Joseph TI, Vargheese G, George D, et al. Drug induced oral erythema multiforme: A rare and less recognized variant of erythema multiforme. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16:145-8.
11. Prabhu VA, Doddapaneni S, Thunga G, et al. Phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome exacerbated by cefepime. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4:291-3.
12. Ameen KH, Pinninti R, Jami S. Aceclofenac induced Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4:69-71.
13. Misirlioglu ED, Duman H, Ozmen S, et al. Serum sickness-like reaction in children due to cefditoren. *Pediatr Dermatol* 2012;29:327-8.
14. Pai VV, Bhandari P, Kikkeri NN, et al. Fixed drug eruption to fluconazole: a case report and review of literature. *Indian J Pharmacol* 2012;44:643-5.
15. Nakai N, Katoh N. Fixed drug eruption caused by fluconazole: a case report and mini-review of the literature. *Allergol Int* 2013;62:139-41.
16. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009;301:99-105.
17. Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf* 2011;34:821-37.
18. Merkel PA. Drug-Induced Vasculitis. Chapter 34. Ed: Gary S. Hoffman, Cornelia M. Weyand, Carol A. Langford, Jörg J. Goronzy. *Inflammatory Diseases of blood vessels*. 2nd edition. Blackwell Publishing Ltd 2012; 380-91. DOI: 10.1002/9781118355244.ch34.
19. Eyler JT, Squires S, Fraga GR, et al. Two cases of acute generalized exanthematous pustulosis related to oral terbinafine and an analysis of the clinical reaction pattern. *Dermatol Online J* 2012;18:5.
20. Cantisani C, Paradisi A, Richetta AG, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis during antituberculosis therapy. *Clin Ter* 2013;164:137-8.
21. Criado PR, Criado RF, Avancini Jde M, et al. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012;87:435-49.
22. Ständer S, Metz D, Luger T, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): a review. *Hautarzt* 2013;64:611-22.
23. Karadag AS, Bilgili SG, Calka O, et al. A case of levetiracetam induced bullous pemphigoid. *Cutan Ocul Toxicol* 2013;32:176-8.
24. Stausbøl-Grøn B, Deleuran M, Sommer Hansen E, et al. Development of bullous pemphigoid during treatment of psoriasis with adalimumab. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:285-6.
25. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:253-62.
26. Piraccini BM, Alessandrini A. Drug-related nail disease. *Clin Dermatol* 2013;31:618-26.
27. Ghosh SK. Generalized lichenoid drug eruption associated with imatinib mesylate therapy. *Indian J Dermatol*. 2013;58:388-92.
28. Lenfestey A, Friedmann D, Burke WA. Metformin-induced pseudoporphyria. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:1272.
29. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J* 2002;8:4