T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİNDE 2010-2016 YILLARI ARASINDA KUTANÖZ İLAÇ ERÜPSİYONU TANISI İLE YATAN HASTALARDA EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. DUA CEBECİ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2017

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİNDE 2010-2016 YILLARI ARASINDA KUTANÖZ İLAÇ ERÜPSİYONU TANISI İLE YATAN HASTALARDA EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.

Dr. DUA CEBECİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. ŞİRİN YAŞAR

İSTANBUL 2017

ÖNSÖZ

Hem uzmanlık eğitimim hem de tez çalışmam süresince bilgisini, ilgisini ve sevgisini esirgemeyen, özellikle tez konusunu seçerken isteklerimi göz önünde bulundurup bana yardımcı olan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm, kıymetli danışmanım Doç. Dr. Şirin Yaşar'a; Uzmanlık eğitimi boyunca bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Prof. Dr. Sema Aytekin'e; uzmanlık eğitimim süresince bilgisini, mesleki tecrübelerini bize özveri ile aktaran sayın Doç. Dr. Fatih Göktay'a; patoloji rotasyonu ile tez sürecim boyunca bitmek bilmeyen pozitif enerjisi ile patoloji ve hayata dair güzel bilgilerini sunan ve bu süreçte ve bilgilerimin pekişmesini daha çok sağlayan sayın Doç. Dr. Pembegül Güneş'e; uzmanlarımız Dr. Güldehan Atış, Dr. Sevil Çatal, Dr. Ayşegül Sevim Keçeci ve Dr. Umut Dalgıç'a asistanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarım Dr Emre Kaynak Dr. Zeynep Ferhatoğlu Dr. Nil Su Çelik, Dr. Zehra Tacizer Kılınç, Dr. Betül Macit ve Dr. Emine Daşbaşı'ya; ve asistanlık dönemi boyunca bana kolaylık sağlayan kliniğimizin hemşiresi Sedahan Altun'a , ve sekreterimiz Cemile Mehtar'a Tıp Fakültesi ve devamında sürekli yanımda olan can dostlarım Dr. Samet Öktem ve Can İsen'e; okul hayatımdan çalışma hayatıma kadar, sevgisini ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, sevgili eşim Murat Cebeci'ye; beni bu günlere getiren üzerimde asla ödenmeyecek emeği olan annem İgjran Perolli ve babam Fahri Perolli'ye; kardeşten öte, canımdan çok sevdiğim kız kardeşim Erna Perolli ve erkek kardeşim Nijazi Perolli'ye; bana dünyada verebilecek en güzel duyguyu, yani anneliği tattıran sonsuz sevgimin sahibi, biricik oğlum Ali Efe Cebeci'ye teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

sayfalar

ÖNSÖZ.....i

İÇİNDEKİLER.....ii-iii

ÖZET.....iv

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).…….....v

KISALTMALAR VE SİMGELER.....vi-vii

1. GİRİŞ VE AMAÇ….....1-2

2. GENEL BİLGİLER.....3-4

2.1. Epidemiyoloji 4-5

2.2. Patogenez 5-9

2.3. İlaç Reaksiyon Paternleri 9

2.3.1. Morbiliform İlaç Erüpsiyonu.....9-10

2.3.2. Ürtiker-Anjiödem …….....10-11

2.3.3. Anaflaksi 11-12

2.3.4. Fiks İlaç Erüpsiyonu 12

2.3.5. Eritema Multiforme ……...….……...13-14

2.3.6. Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz ……...….….....14-16

2.3.7. Eozinofili ve sistemik belirtileri olan ilaç reaksiyonları…….…….....…...17-19

2.3.8. Eritrodermi …….…...….....19

2.3.9. Akut Generalize Ekzantematöz Püstüloz……...…….....…...…20

2.3.10. İlaca Bağlı Lupus Eritematozus……...……..…21

2.4. Kutanöz İlaç Erüpsiyonlarını Tanımak Mümkün müdür?.....22

2.5. İlaç ve Şüpheli Reaksiyon Arasındaki Nedenselliğin Değerlendirilmesi…….....25

2.6. Hastanın Tıbbi Kayıtlarında advers ilaç reaksiyon Belgeleri…….....……..26

2.7. Ciddi kutanöz ilaç erüpsiyonların Farmakovijilasyon Merkezlerine Raporlanması……..…….....…….26

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....27-29

3.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Karşılaşılan Zorluklar 30

3.2. İstatistiksel Analizler.....30

3.3. Etik Kurul.....30

4. BULGULAR.....31-37

5. TARTIŞMA.....38-43

6. SONUÇLAR.....44

7. KAYNAKLAR.....45-48

8. EKLER.....49

8.1. Klinik ve Patoloji Resimleri……..…….……....…….49-53

ÖZET

Amaç: İlaç reaksiyonları medikal tedavinin önemli ve sık bir komplikasyonudur. Bu çalışmada ki amacımız , kutanöz ilaç reaksiyonu tanısı ile kliniğimizde yatırılan olgularda, sorumlu ilaçlar ve bu ilaçların neden olduğu klinik tablolar literatür bilgileri eşliğinde incelemektir.

Yöntem: Çalışmaya Ocak 2010-Aralık 2016 tarihleri arasında kutanöz ilaç erüpsiyonu tanısı ile Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Deri Ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinde yatırılarak tedavi edilen 164 olgu alınmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, semptomları, laboratuar tetkikleri, tanı ve tedavi bilgileri hasta epikrizlerden incelenerek elde edildi. Demografik özellikler, reaksiyonun tipi, reaksiyona yol açtığı düşünülen ilaç grupları, multipl ilaç kullanımının varlığı, ilaç alımından döküntünün başlangıcına kadar geçen süre gibi parametreler kayıt edildi. Nedensellik ilişkisi Naranjo algoritması ile değerlendirildi. KİE'ler, kesin, muhtemel, olası ve yok olarak gruplandırıldı. Bütün değerler yüzdelik olarak ifade edilmiştir. İlacın yol açtığı reaksiyonun şiddeti Hartwig's Ciddiyet Değerlendirme Skalası ile değerlendirildi.

Bulgular : Çalışmaya alınan 164 hastanın 104'ü kadın (%63.4) ve 60'ı erkek (%36.6) idi. Hastalarımızın yaşları 4 ile 97 arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması 46,3±18,8 idi. En sık reaksiyon tipi %42.1 oranında saptadığımız ürtiker ve anjiyoödemdi. Bunu sırasıyla, %31.7 olarak saptanan makülopapüler ilaç erüpsiyonu izlemekteydi.kutanöz reaksiyonlara en sık yol açan NSAII ler(%18.9), antibiyotikler(%15.2) ve bunları izleyen NSAII ve antbiyotiklerin kombinasyonu idi (%9.8). İlacın ilk alınmasından döküntünün başlangıcına kadar geçen süre saatler ile aylar arasında değişmekteydi. Bu olguların bir kısmı da öyküde geçmişte ilaçlarla ilişikli benzer reaksiyonlar tanımlamaktadır.

Sonuç: Kutanöz ilaç Erüpsiyonu ve ona neden olan ilaçların ve prognostik faktörlerin bilinmesi klinisyenler için büyük önem arz etmektedir . Bu durumda hasta bilinçlendirilmeli ve uyarıcı olarak yanında daha önce hangi ilaçların reaksiyonlara sebep olduğunu gösteren alerji kartı ya taşınması sağlanmalıdır. NSAİİ ler, antibiyotikler ve bunları içeren kombine ilaç kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması, antibiyotikler ve antiepileptikler konusunda dikkatli bir izlem yapılması, uzun süreden beri kullanılan ilaçların da irdelenmesi gerektiği sonucuna varıldı.

ABTRACT

Objective: Drug reactions are an important and frequent complication of medical treatment. In this study we aimed to investigate the patients hospitalized with a diagnosis of cutaneous drug eruptions, implicated drugs and related skin manifestations were evaluated in the light of literature data.

Methods: This retrospective study was performed in, Haydarpaşa Numune Training And Research Hospital At Department Of Dermatology And Venerology. The study comprised 164 patients that were diagnosed with drug eruptions between January 2010 and December 2016. Some parameters such as demographic characteristics, type of the reaction, suspicious drug groups caused the reaction, presence of multiple drug usage, time period between the onset of the drug intake and initiation of the eruption were recorded. Age, sex, symptoms, laboratory tests, diagnosis and treatment information were obtained by examining the patient epicrises. Causal relationship was assessed by Naranjo algorithm. ADRs were categorized as definite, probable, possible and absent. All values were expressed in percentages. The severity of the reaction caused by the drug, was assesed with Hartwig's Severity Assessment Scale.

Result: Of the 164 patients there were 104 female and 60 male with an age average of 46,3±18,8. The most common type of drug reactions were urticaria and angioedema (42.1 %) followed by maculopapular drug eruption (31.7%). More cutanous reactions were noted with NSAID (18.9%), antibiotic agents (%15.2) followed by the combination of NSAID and antimicrobial agent(%9.8). Time period between the onset of the eruption and the intake of the drug varied by hours to months. Some of these patient also describe similar reactions related to drugs in the past.

Conclusion. Knowledge of these drug eruptions, the causative drugs and the prognostic factors is important for clinicians. It is recommended to advise patients to carry a in their wallets that lists drug allergies and/or intolerances, especially if they have had a severe reaction before. We conclude that a careful follow-up should be made on NSAID, antibiotics, and anti-epileptics and combination of drugs including NSAID/antibiotics should be avoided if is possible.

KISALTMALAR VE SİMGELER

KİE/KİR: Kutanöz ilaç erüpsiyonları/Kutanöz ilaç reaksiyonları

NSAİİ: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar

SJS: Stevens Johnson Sendromu

TEN: Toksik Epidermal Nekroliz

FİE: Fiks ilaç erüpsiyonu

HSS/DRESS/İHS: Hipersensitivite Sendromu/ **Drug reaction** with **eosinophilia** and **systemic symptoms/** Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla olan İlaç Reaksiyonu/İlaç-İlişkili Hipersensitivite Sendromu

AGEP: Akut Generalize Ekzantematöz Püstüloz

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

BOİT: Boston Ortak İlaç Takip Programı

TÜFAM: Türkiye Farmakovijilans Merkezi

DSÖ-UMC: Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İzlem Merkezi

UU: Uluslararası Uzlaşı

AAİRDK: Avustralya AİR danışma komitesi

AİR: Advers İlaç Reaksiyonu

İHR(lar)ı: İlaç hipersensitivite reaksiyon(ları)u

G6PD: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz

İBLE: İlaca Bağlı Lupus Eritematozus

SKLE Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus

CRP: Serum C-reaktif protein

İVİG: İntravenöz immunoglobulin

HİV: İnsan immün yetmezlik virüsü

AİDS: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu

AKEİ: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri

HSV: Herpes simplex virüsü,

HLA: İnsan lökosit antijeni

AİAA: Avrupa İlaç Allerjisi Ağı

EBV: Epstein Barr Virüs

HHV: Human Herpes Virüs

IgE: İmmünoglobulin E

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kutanöz ilaç erüpsiyonları (KİE) veya kutanöz ilaç reaksiyonları(KİR), ilaçların belli bir hastalığın tanısı, tedavisi, ya da profilaksisi amacıyla standart dozlarda uygulandığında ortaya çıkan istenmeyen toksik reaksiyonlar olarak tanımlanmaktadır.[2-3] KİE'de klinik tablo basit, asemptomatik bir deri döküntüsünden hayatı tehdit edebilecek acil durumlara kadar varabilen geniş bir dağılıma sahiptir. İlaç reaksiyonları, dermatologların klinikte oldukça sık karşılaştığı ve başka klinikler tarafından da dermatologlara sıkça konsülte edilen durumlardır.[4] KİE çok çeşitli klinik şekillerde olabileceği gibi, muhtemelen bölgesel ve etnik nedenlerden dolayı, sorumlu tutulan ilaçlar ve bunların yol açtıkları klinik tablolarda bölgelere göre değişim göstermektedir. İlaç reaksiyonlarının pek çoğunu başta penisilinler, sefalosporinler olmak üzere antibiyotikler, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) oluşturmaktadır.[5] Sıklıklarının fazla olmasının yanı sıra morbidite ve mortalite potansiyellerinden ötürü ilaç reaksiyonlarına hızlı tanı konması ve erken müdahale yapılması büyük önem taşımaktadır.[6] Kutanöz ilaç erüpsiyonunda başlıca tutulan organ deridir. Bunun yanında reaksiyonun şiddetine göre mukozalar, deri ekleri ve sistemik tutulum eşlik edebilmektedir. KİE toplumda %1-8 oranında görülmekte, hastaneye yatan hastalarda ise %0.1-16.8 oranında görülebilmektedir.[7-8] İlaç reaksiyonları basit bir ürtikerden ya da fiks ilaç döküntüsünden ciddi derecede mortaliteye yol açabilen Stevens Johnson Sendromu (SJS) ya da Toksik Epidermal Nekrolize (TEN) yol açabilen geniş bir yelpazeye esahiptir.[9] Herhangi bir kişide KİE gelişebileceğini önceden bilebilmek mümkün değildir. Hastalardan iyi anamnez almak, özgeçmişinde ilaç reaksiyonu oluşup oluşmadığını bilmek, alerji bilekliği ya da alerji kartının olup olmadığını öğrenmek bazı durumlarda yol gösterici olabilir.[10] KİE hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütünün (DSÖ) verilerine göre, hayatı tehdit eden, yatırılarak tedavi edilmesi gereken ya da büyük ölçüde hastanın işlevsel kaybına yol açan hatta mortaliteye neden olan ilaç erüpsiyonlarını "şiddetli" ilaç erüpsiyonları olarak isimlendirmiştir. Bu tanım gereği ilaç erüpsiyonların < 2 gibi az kısmı şiddetli ilaç erüpsiyonu sınıfına girmektedir.[8]

Şiddetli ilaç erüpsiyonlarında hasta hayatını kaybedebilmekte, hastanede yatış süresi uzamakta ya da çoklu organ hasarı oluşabilmektedir bu durum toplum sağlığı ve ülke ekonomisi açısından ayrıca önem arz etmektedir.[7]

Bu çalışmadaki amacımız, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinde 2010-2016 yılları arasında KİE tanısı ile yatan hastalarda, epidemiyolojik ve klinik özelliklerin irdelenmesi ile birlikte ilaç şiddet skalası olan Hartwig

skoru ve reaksiyonun ilaçtan kaynaklanıp kaynaklanmadığına yönelik bir skala olan Naranjo kriterlerinin yol gösterici ya da prognostik önemi olup olmayacağının literatürler eşliğinde değerlendirilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Kutanöz İlaç Erüpsiyonları, Reaksiyon Paternleri, Epidemiyolojik ve Klinik Özellikler, Skalalar

2. GENEL BİLGİLER

Kutanöz ilac erüpsiyonları (KİE) ilaçlar tarafından deri, deri ekleri veya mukozaların yapısında ya da fonksiyonunda meydana gelen, istenmeyen ve beklenmeyen yan etkilerdir. Genellikle "ilaç alerjisi", "ilaç aşırı duyarlılığı" ve "advers ilaç reaksiyonu" terimleri birlikte kullanılır. İlaç aşırı duyarlılığı, duyarlanmış olan bir hastada bir ilaç ajanına karşı oluşan immün aracılı yanıt olarak tanımlanırken, ilaç alerjisi spesifik olarak IgE aracılı reaksiyon olarak sınırlandırılmıştır.[10-11] İlaç reaksiyonları immünolojik ve non immünolojik olmak üzere iki şekilde oluşabilmektedir. **(Tablo 1).**

Tablo 1. İmmünolojik ve nonimmünolojik ilaç reaksiyonları [10]

Tip	Örnek
İmmünolojik	
Tip I reaksiyon (IgE aracılı)	B-laktam antibiyotikten gelişen anafilaksi
Tip II reaksiyon (sitotoksik)	Penisiline bağlı gelişen hemolitik anemi
Tip III reaksiyon (immün kompleks)	Anti-timosit globulin karşı oluşan Serum hastalığı
Tip IV reaksiyon (Gecikmiş aşırı duyarlılık)	Topikal antihistaminiklere bağlı gelişen kontakt dermatit
• *Spesifik T hücre aktivasyonu* • *Fas / Fas ligandı ile indüklenen apoptoz*	Sülfonamidlerin yaptığı morbiliform döküntü Stevens-Johnson sendromu, Toksik epidermal nekroliz
Diğerleri	İlaca bağlı, lupus benzeri sendrom Antikonvülsan aşırı duyarlılık sendromu
Nonimmünolojik	
Öngörülen yan etkiler (tip A)	
Farmakolojik yan etki	Antihistaminiklerin yaptığı ağız kuruluğu
Sekonder farmakolojik yan etkiler	Antibiyotik kullanımı esnasında oluşan pamukçuk
İlaç toksisitesi	Metotreksata karşı gelişen hepatotoksisite
İlaç-ilaç etkileşimleri	Eritromisin kullanımı esansında teofilinin sebeb olduğu nöbet
ilacın aşırı dozu	Lidokainin yüksek doz kullanımına bağlı gelişen nöbet
öngörülemeyen yan etkiler (tipB)	
pseudoallerjik	Radyokontrast madde sonrası anaflaktoid reaksiyon
idiyosenktratik	Primakin tedavisi sonrası G6PD eksikliği olan bir hastada hemolitik anemi
intolerans	Tek, küçük bir aspirin dozundan sonra kulak çınlaması

G6PD = glikoz-6-fosfat dehidrojenaz.

İlaç reaksiyonlarının çoğunluğu (% 75-80) non immünolojik mekanizmalar aracılığı ile oluşurken kalan kısmı (% 25) immünolojik mekanizmalarla meydana gelmektedir.[10] Deri, ilaç reaksiyonları için iyi bilinen bir hedef organdır. Etkilenen tek organ olabilir veya ilacın hedeflediği birkaç organdan biri olabilir. Yapılmış bazı çalışmalarda ilaç reaksiyonlarının sıklığı % 6-30 arasında değişmekte olup, bu reaksiyonların % 30'unu KİE oluşturmaktadır. KİE sıklığı son yıllarda artış göstererek insidansı % 2,2 olarak saptanmıştır.[12] Alınan herhangi bir ilaç kutanöz bir ilaç erüpsiyona yol açabilir fakat bu durum özellikle bazı ilaçlarda diğerlerine kıyasla daha sık rastlanır.[13] Yapılan bazı çalışmalarda en sık suçlanan ilaçlar; antibiyotikler (% 42), non steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) (%27) ve merkezi sinir sistemi fonksiyonunu düzenleyen ilaçlar (% 10)dır.[13] En sık izlenen deri döküntüsü ise ekzantem (% 75-95) ve ürtiker (% 5-6) dir. Genetik faktörler, cinsiyet, bağışıklık durumu ve antibiyotik özellikleri bir ilaç reaksiyonun riskini belirlemede rol oynamaktadır.[5] KİE çok çeşitli klinik görünümlerde karşımıza çıkabileceği gibi coğrafi yerleşim ve etnik nedenlerden dolayı sorumlu tutulan ajanlar farklı olabilmekte ve bunların yol açtıkları klinik tablolar da bölgeden bölgeye değişim gösterebilmektedir.[8-9]

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Kutanöz ilaç erupsiyonları (KİE) kadınlarda erkeklerden daha sık rastlanmasına rağmen şiddetli seyreden KİE'de erkeklerin baskın olduğu bilinmektedir.[14] Yetişkinler, yaşlılar ve immün sistem yetmezliği olanlar, KİE için yüksek risk grubunu oluştururken, bebek ve çocuklarda ise risk oldukça nadirdir.[15-16] İmmünolojik ve non immünolojik mekanizmalara bağlı gelişen KİE dünya çapında morbitite ve mortaliteye sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl ciddi ilaç reaksiyonlarına bağlı 100.000'den fazla ölüm vakası bildirilmektedir.

Tüm hastane başvurularının % 3-6'sı advers ilaç reaksiyonları (AİR) oluştururken, hastaneye yatırılan hastaların % 6 ila 15'inde (1994 yılında ABD'de 2.2 milyon kişi) ciddi bir advers ilaç reaksiyonu görülmektedir.[10-17] "Boston Ortak İlaç Takip Programı"nın (BOİTP) yapmış olduğu bir çalışmada, Haziran 1975'ten Haziran 1982'ye kadar olan 15.438 sayıda hasta

değerlendirilmiş ve hastaneye yatırılan hastaların % 2.2'sinde alerjik ilaç reaksiyonları geliştiği gözlemlenmiştir.[18] Ülkemizde ise yapılmış çok sayıda çalışma mevcut olmasına rağmen epidemiyolojik somut bir istatiksel veri bulunmamaktadır. İlaçlara bağlı ortaya çıkan KİE genelde bildirilmemekte ve bildirimi zorunlu hastalık kategorisinde değerlendirilmemektedir. Ülkemizde son yıllarda ilaç erupsiyonlarının etkilerinin sistematik bir şekilde izlenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla 1985 yılında Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) adını alan uluslararası faaliyet gösteren bir merkez kurulmuştur. Geri bildirimler artmaya devam ettikçe bu merkez veriler ve araştırmalar konusunda yol gösterici olacaktır.[19]

Sistemik lupus eritematosus (SLE), İmmün yetmezlik virüsü (HIV) ve lenfoma gibi immünsupresif hastalarda ilaç reaksiyonlarının görülme sıklığı daha da artmıştır. Örneğin edinsel immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda, ortalama popülasyona kıyasla kutanöz ilaç reaksiyonu geliştirme olasılığı 8.7 kat daha fazladır.[4-20]

Yaşlı hasta popülasyonunda da gençlere kıyasla KİE gelişme riski daha yüksektir Yaşlılarda ilaç reaksiyonları nedeni ile hastaneye yatma oranı % 16.6 ila% 24 arasında bulunurken, genç hastalarda bu oran % 4.1 saptanmıştır. Bu yükseklik yaşlılık döneminde kronik hastalıklara bağlı çoklu ilaç kullanımına bağlıdır. Bu yüzdeler, sadece kutanöz erüpsiyonları değil, ilaca bağlı gelişen tüm advers etkileri de kapsamaktadır. 2006'da Yalçın ve ark.[21] tarafından yapılan bir çalışmada, 4099 geriatrik hasta incelenmiş, 5 yıllık bir süre boyunca KİE prevalansı % 1.4 olarak saptanmıştır. 1998 yılında Moore ve ark. [22]tarafından yapılan bir çalışmada ise, hastaneye yatış maliyetinin % 5 ila % 9' u ilaç erüpsiyonlarına ait bulunmuştur.

2.2. PATOGENEZ

İlaç reaksiyonlarının çoğunluğu non-immünolojik kalan kısmı immünolojik mekanizmalarla gelişir. KİE'nin hastada gelişme olasılığı daha çok genetik olarak ilaçları metabolize eden enzimlerde eksiklik, viral enfeksiyonlar, yaş, cinsiyet gibi kazanılmış faktörlere bağlıdır.[6-23] Farklı immün reaksiyonlar farklı kutanöz reaksiyon şekillerine neden olmaktadır.

Gell ve Coombs sınıflandırma sistemi, ilaç aşırı duyarlılığının klinik semptomlarına yol açan baskın immün mekanizmalarını şu şekilde tanımlamaktadır:

- ***Tip I:*** Ig E aracılı çarpraz reaksiyon sonucu mast hücre ve bazofillerin degralünasyonu nedeni ile histamin, bradikinin, lökotrien gibi mediatörlerin salınmasıyla meydana gelen reaksiyonlardır. Ürtiker, anjioödem veya anafilaksi buna örnek olarak verilebilir.
- ***Tip II***: Hemoliz ve purpura ile sonuçlanan sitotoksik reaksiyonlardır
- ***Tip III:*** Küçük damarlarda antijen-antikor komplekslerinin oluşmasıyla bu reaksiyonlar meydana gelir. Vaskülit, serum hastalığı ve ürtiker ile sonuçlanan immün kompleks bu reaksiyon tipine örnektir.
- ***Tip IV: a,b,c ve d olmak üzere sub alt gruplara ayrılmıştır*** tip IVa grubuna alerjik kontakt dermatit, ekzantematöz reaksiyonlar girerken, tip IVb'ye morbiliform döküntüler ve dress, tip IVc'ye SJS, TEN , tip IVd'ye ise AGEP yer almaktadır **(Tablo 2)** [4-1-10]

Tablo 2. İlaç hipersensitivite reaksiyonlarının tipler, patofizyolojisi ,klinik semptomatolojik ve kronolojik sınıflandırılması.[1]

Tip	İmmün cevap tipi	Patofizyoloji	Klinik semptomlar	Reaksiyonların tipik kronolojisi
I	*İg E*	Mast hücre ve bazofil degranülasyonu	Anafilaktik şok, anjiyoödem, ürtiker, bronkospazm	İlaç alımından sonra 1-6 saat içinde
II	Ig G ve kompleman	Ig G ve kompleman bağımlı sitotoksisite	Sitopeni	İlacın alınmaya başlanmasından 5-15 gün sonra
III	Ig M veya Ig G ve kompleman veya FcR	İmmün kompleks depolanması	Serum hastalığı, ürtiker, vaskülit	Serum hastalığı/ürtiker için ilacın başlanmasından 7-8 gün, vaskülit için 7-21 gün sonra
IVa	Th1 (IFNγ)	Monositik inflamasyon	Egzema	İlacın başlangıcından 1-21 gün sonra
IVb	Th2 (IL-4 ve IL-5)	Eozinofilik inflamasyon	Morbiliform, DRESS	Morbiliform için ilacın başlangıcından bir gün ya da günler sonra, DRESS için 2-6 hafta sonra
IV c	Sitotoksik T hücreleri (perforin, granzim B, FasL)	CD4 veya CD8 ilişkili keratinosit ölümü	Morbiliform , SJS/TEN, püstüler ekzantem	Fiks ilaç erupsiyonu için ilaç başlanmasından 1-2 gün, SJS/TEN için 4-28 gün sonra
IVd	T hücreleri (IL-8/CXCL8)	Nötrofilik inflamasyon	Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis	Tipik olarak ilaç başlanmasından 1-2 gün sonra (daha uzun da olabilir

İstenmeyen ilaç reaksiyonları Tip A (beklenen ya da duyarlı olmaksızın herkeste görülebilen) ve Tip B (sadece duyarlı olan az bir grup insanda görülen ve beklenmeyen) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Tip A reaksiyonlar ilacın farmakolojik etkisiyle ve dozu ile bağlantılıdır ve

ilaç yan etkilerinin %80'ini oluştururlar. İlaçların yüksek doz kullanımı, farmakolojik yan etki ve ilaç-ilaç etkileşimi bu grupta yer alır. Tip B reaksiyonlar ise ilacın bilinen farmakolojik etkisiyle ilişkili olmayan, dozdan bağımsız olarak meydana gelen reaksiyonlar olup, reaksiyonların %20'sini oluşturur.[24] Alerjik, yalancı alerjik ve idiyosenkrazik ilaç reaksiyonları bu gruba girmektedir. Ancak yetersiz kanıtlar nedeniyle immünolojik mekanizmalarla meydana gelen ilaç aşırı duyarlılığını tam olarak sınıflandırmak oldukça zordur. Tam olarak tanımlanmayan non immünolojik mekanizma ile ortaya çıkan ilaç reaksiyonları "psödoallerjik", "idiyosenkrazik" veya "intolerans" olarak sınıflandırılabilir. Bu reaksiyonlar klinik olarak Tip I aşırı duyarlılığından ayırt edilemez, ancak ilaca özgü IgE'yi içermezler. İdiosenkrazik reaksiyonlar, ilacın bilinen farmakolojik etkisi ile açıklanamayan ve yalnızca nüfusun küçük bir yüzdesini etkileyen anormal reaksiyonlardır. Bu reaksiyonun klasik bir örneği, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan kişilerde ilaca bağlı hemolizdir.

İlaç intoleransı, normal veya onun altında bir dozda ortaya çıkan bir reaksiyondur, örneğin tek bir aspirin dozundan sonra kulak çınlaması gibi **(Tablo 1).**[10]

İlaç aşırı duyarlılığı için ilaca bağlı en önemli risk faktörleri arasında ilacın kimyasal özellikleri ve moleküler ağırlığı yer almaktadır. Büyük molekül ağırlıklı, kompleks yapıya sahip ilaçların (ör. insan olmayan proteinler) immünojenik olma ihtimalleri daha yüksektir. Heterolog antiserumlar, streptokinaz ve insülin gibi kompleks antijenler hipersensitivite reaksiyonlarını ortaya çıkarabilen örneklerdir.

Bazı ilaçlar daha düşük molekül ağırlığına (1.000 dalton'dan daha az) sahip olsa da, albümin gibi taşıyıcı protein aracılığıyla, basit kimyasal taşıyıcı komplekslerle birleşip **"hapten"** oluşturarak daha immünojenik hale dönüşebilirler. Aşırı duyarlılık ilaç reaksiyonlarının sıklığını etkileyen diğer bir faktör ilacın verilme yoludur. Topikal, intramüsküler ve intravenöz uygulanmaların aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olma olasılığı oral alıma göre daha yüksektir.[25]

İlaç erüpsiyonu ile ilgili çeşitli veriler bildirilse de yaklaşık olarak %94 gibi oranla de en sık görülen erüpsiyonlar arasında ürtiker ve morbiliform paternler yer almaktadır.[4-26-27] Kutanöz ilaç erüpsiyonlarına neden olabilen çok sayıda ilaç mevcuttur, ancak belirli bir ilacın reaksiyona neden olma ihtimali önemli ölçüde değişkenlik gösterir. İlaca bağlı reaksiyon gelişiminde en sık suçlanan ajanlar antibiyotiklerdir.[4] Genel olarak, kutanöz ilaç erüpsiyonlarına neden antibiyotik ilaçlar arasında amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, ampisilin, yarı sentetik penisilinler ve kan ürünleri yer alır.[7]

2.3. İLAÇ REAKSİYON PATERNLERİ NELERDİR?

2.3.1. Morbiliform ilaç erüpsiyonu

Morbiliform ilaç erupsiyonları ***en sık*** görülen ilaç reaksiyonları olup yaklaşık olarak ilaç reaksiyonlarının büyük bir kısmını oluştururlar. Morbiliform kızamık benzeri bir döküntü olarak tanımlanan bu döküntüler, klinik olarak genellikle daha çok birleşmeye eğilimli, eritematöz maküller ve/veya papüller olarak isimlendirirler.[4-27] Döküntüler simetrik olup ilacı aldıktan yaklaşık 1-2 hafta sonra gövdede başlar ve perifere doğru yayılır. (en şiddetli örneği Epstein-Barr enfeksiyonu sırasında ampisilin veya amoksisilin verildiğinde görülen yaygın erüpsiyon gibi) Yüz, avuç içi ve ayak tabanında da tutulum görülebilir. Oral mukoza genellikle korunur, bu da diğer ilaç döküntülerinden ayırımı sağlar. Hafif yüksek ateş ve kaşıntı eşlik edebilir. Lezyonların kaşınmasına sekonder deri bütünlüğü de bozulabilir.[4] Bununla birlikte, ilacın yeniden alınması durumunda ilaç erüpsiyonu çok daha kısa bir zamanda ortaya çıkabilir, hatta ilacın kesilmesinden sonrasında bile erüpsiyonlar nüks edebilir.

Birçok ilaç morbiliform reaksiyonları tetikleyebilir. Aminopenisilinler, sülfonamidler, sefalosporinler, antiepileptikler ve allopurinol gibi ajanlar hastaların % 3'ünde en sık olarak bu tabloya sebep olmaktadırlar. **(Tablo 3)** [4-14]

Tablo 3. Morbiliform dökünütülere en sık neden olan ilaçlar [4]

Antibiyotikler: aminopenisilinler sülfonamidler, sefalosporinler
Antiepileptikler
Allopürinol
NSAII
Antianksiyolitikler
Diüretikler

Yapılan bazı çalışmalarda biyopsinin tek başına tanı koydurucu özelliği olmadığı gösterilmiştir ancak, tanıyı destekleyecek bazı histopatolojik ipuçları mevcuttur. En belirgin özellikler: Epidermiste hafif spongioz, hiperplazi ve bir kaç adet lenfosit kümelenmesi,

biyopsilerin yaklaşık % 97'sinde dermo-epidermal bileşkede vakuolizasyon, dermiste lenfositlerden oluşan perivasküler infiltrasyon ve olguların %60'ında eozinofil yoğunluğu vardır. Dermal papillarda ödem ve vasküler dilatasyon saptanır.[28-29]

Ayırıcı tanı: Viral ekzantemler (Epstein-Barr virüsü, human herpes virüsü 6 ve sitomegalovirüs), bakteriyel toksin enfeksiyonlar (Streptococcal veya Staphylococcal), Kawasaki sendromu, akut HIV, sekonder sifiliz, pitriyazis rozea, atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit, kızıl ve akut graft versus host hastalığı düşünülmelidir. Morbiliform reaksiyon, erişkinde ortaya çıktığında daha çok ilaç kaynaklı iken çocuklarda bu ihtimal daha çok viral kaynaklıdır.[23-30]

Tedavi: İlk adım bu reaksiyonlara yol açan ilacın kesilmesidir. Topikal kortikosteroidler ve sistemik antihistaminikler kullanılabilir. Lezyonlar genellikle 2-3 hafta içerisinde geriler. Lezyonların gerilememesi durumunda sistemik kortikosteroidler tercih edilebilir. Ancak, ateş artralji, purpura, deride kabarma veya hassasiyet ve mukoza tutulumun eşlik etmesi durumunda sistemik tedavinin yanında, hastanın monitorize edilmesi gerekmektedir. Morbiliform veya nonspesifik bir döküntü, hipersensitivite sendromu veya SJS gibi daha ciddi bir ilaç reaksiyonunun erken bulgusu olabilir. Bundan dolayı dikkatli bir anamnez ve fizik muayene, erken tanı ve tedavide önemli olacaktır.[31]

2.3.2. Ürtiker/Anjiödem

Makülopapuler döküntülerden sonra en fazla karşılaşılan ilaç reaksiyonudur. Sıklıkla oluşum mekanizması Ig E aracılı reaksiyonla ilişkilidir. Bazı ajanlar immün kompleks ve kompleman aktivasyon kaskadını uyararak (serum hastalığı gibi) ürtikere neden olurken non immunolojik mekanizma ile direkt mast hücre salınımını uyararak veya komplemanı aktive ederek de ürtiker meydana getirebilir. Klinik tablo ilacı aldıktan dakikalar veya günler sonra ödemli, kaşıntılı, pembe, papül ve plaklar şeklinde ortaya çıkar. Lezyonlar genelikle 24 saat içinde kendiliğinden gerileyip vücudun çeşitli yerlerinde tekrar nüks eder.[32] Lezyonlar genellikle deriye sınırlı ödem ve eritemli zeminde kabarıklık şeklindedir. Erüpsiyon lokalize ya da jeneralize olabilir, bazen polisiklik konfigürasyonlar oluşturarak hayatı tehdit edebilecek anjiyoödem veya anafilaksi tablosuna kadar ilerleyebilir. Penisilin, sülfonamid, aspirin veya NSAİİ gibi ilaçlar, %10 oranında ürtiker oluşumundan sorumludur.

Penisilin alerjisi olanların %5-10'unda aynı zamanda sefalosporin alerjisi de gelişebileceği unutulmamalı eğer bu hastalarda penisilinlere karşı ani veya şiddetli hipersensivite hikayesi varsa sefalosporin kullanımından mutlak kaçınılmalıdır.[5] Tanı klinik olarak koyulur. Lezyonlar 24 saatten uzun sürüyorsa ve purpuraya yol açıyorsa ürtikeryal vaskülit açısından biyopsi alınması gerekir.[33]

Histopatoloji: Epidermis düzenlidir. Dermiste ödem ve seyrek perivasküler infiltratı ile karışık eozinofiller eşlik etmektedir.[5-17]

Laboratuar bulguları: Ürtikeryal lezyonların süresinin 6 haftadan kısa olması durumunda şüpheli bir öyküsü olmadığı sürece laboratuar testleri genelde normaldir.

Kaşıntı, ürtiker eşlik etmiyorsa sadece anjiödem mevcutsa o zaman serum C1-esteraz inhibitörü düzeyleri istenebilir.

Ayırıcı tanı: Böcek ısırığı, ürtikeryal vaskülit, eritema multiforme, mastositoz, granüloma anülare ve dermografizm girer. Lezyon merkezinin temiz olması targetoid görünüm içermemesi ile eritema multiformeden ayrılabilir.

Tedavi: Yeni ürtiker tanısı almış hastaların ilk 2 haftada %80'ni genellikle kendiliğinden iyileşir. Sınırlayıcı bir hastalık olduğundan tedavi genelde destekleyici niteliktedir. Antihistaminikler özelikle ikinci kuşak olan setrizin, loratadine veya feksofenadin kullanılabilir. Ürtiker tablosu geriledikten sonra antihistaminiklerin dozu idameli olarak azaltılarak kesilir. Şiddetli pruritus durumunda, hidroksizin veya doxepin gibi sedatif ajanlar veya nüksün önlenmesi için 3 hafta boyunca kullanılır, gerektiğinde oral prednizolon tedavisi de verilebilir. [5-34] Çok şiddetli olması durumunda sistemik steroidler tercih edilir. Anjiödem de ise ilk tedavi yaklaşımı havayolunun etkilenip etkilenmediğini belirlemektir. Subkutan epinefrin/adrenalin ürtiker ve anjiyoödem tablosunda 10-20 dakikada bir uygulanabilir. Epinefrin kullanıldıktan sonra anjiödem tablosu hızlıca geriler. Dirençli olgularda ise taze donmuş plazma kullanılabilir.[33]

2.3.3. Anaflaksi

Anaflaktik reaksiyonların yıllık insidansı 80-100/ 1000.000 şeklindedir. Genellikle vakaların % 18'inde altta yatan nedenlerin başında ilaçların olduğu, hayatı tehdit eden acil bir durumdur. Reaksiyonlar hızlı ilerleyen hipotansiyon, taşikardi ve şok ayrıca ürtiker, anjiödem gibi lezyonlarla ortaya çıkar. Anafilaktik reaksiyonların başlıca nedenleri hymenoptera zehiri, gıda ve ilaçlardır.[35]

Tedavi: Bu durumda tedavi, sebep olan maddenin vücuttan hızlıca uzaklaştırılması, subkutan yada intramuskuler epinefrin enjeksiyonu (1:1000), beta2 agonistler veya sistemik kortikosteroidler ve antihistaminiklerdir. En sık ölüm nedeni asfiksi olduğundan hastanın hava yolunu mutlaka korumak ve kontrol altında tutmak gereklidir. Hasta neden olan ajanlardan kaçınılması yönünde bilgilendirilmeli ve acil durumlarda epinefrin kalemini yanında taşımalıdır.[4]

2.3.4. Fiks ilaç erüpsiyonu

Fiks ilaç erüpsiyonu (FİE) 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. Akut lezyonlar sıklıkla 30 dakika ile 8 saat içerisinde gelişir. Bu lezyonlar her bölgede olabilmekle birlikte yüz, dudaklar, kalçalar, genital bölge, eller veya gövde üst kısmında daha sık gözlenmektedir. FİE'nin en belirleyici özelliği, alerjene tekrar maruz kalınmasıyla lezyonun aynı yerde gerçekleşmesidir. Bu yüzden epidermal ve dermal dokuda lokalize bellek T hücrelerinin özellikle lokal reaksiyon tetiklendiği sırada majör rol oynamaktadırlar ve bu yüzden FİE'nin CD8 lenfosit aracılı bir tablo olduğuna inanılmaktadır.[36] En sık suçlanan ilaçlar arasında başta antibiyotikler (trimetoprim sülfometaksazol, tetrasiklin, penisilin, eritromisin, dapson) ve NSAİİ (diklofenak sodyum, aspirin, ibobrufen) gelmektedir. Özellikle sülfanomid grubu antibiyotikler çocuklarda en sık suçlanan ajanların başında gelmektedir. Tanı ile ilgili şüphe olması durumunda, yama testi veya ilaç provakasyon testi yapılması ve biyopsi alınması gerekebilir. Özellikle etkilenen deri bölgesine lezyonun tekrar oluşması için %10'luk standart dozda suçlu ilacın uygulanması ile yama testi yapılabilir. [33]

Histopatoloji: Bazal hücrelerde hidropik dejenerasyon ile pigment inkontinansı, epidermiste eozinofilik sitoplazma ve piknotik nükleus (Civatte body) ile dağınık keratinosit nekrozu, üst dermiste lenfosit, histiyosit ve nötrofil polimorfların infilitrasyonu gözlenir.

Tedavi: Topikal kortikosteroidler ve sistemik antihistaminikler kaşıntıyı azaltmak amaçlı kullanılabilir. Oluşan postinflamatuar hipo/hiperpigmentasyon sıklıkla kendiliğinden düzelmekle birlikte nadiren de olsa kalıcı olabilmektedir. [5-37]

2.3.5. Eritema multiforme

Eritema multiforme, deri, müköz membran veya her ikisini birlikte tutan inflamatuar bir dermatozdur. Derinin yüzeyel mikrovasküler sisteminde bağışıklık kompleksinin birikmesiyle ortaya çıkan, akut, kendiliğinden sınırlı polimorf bir erüpsiyondur. Lezyonlar genellikle 1-3 mm çapında, target-hedef benzeri, kaşıntılı, ağrılı, eritematöz plak ve yamalarla karakterizedir. Sıklıkla avuç içleri, ön kol, alt ekstremitelerde lokalize olmakla birlikte nadiren gövdede de gözlenebilir.[38] Lezyonların yaygınlığına göre eritema multiforme minör ve eritema multiforme majör olarak iki grupta incelenir. Eritema multiforme minörde mukozal tutulum genelde oral kavite ile sınırlıdır ve deride tipik target-hedef benzeri lezyonlar vardır. Eritema multiforme majörde ise target lezyonların yanında birden fazla mukoza tutulumu mevcuttur. Klinik olarak eritema multiformede oral mukozal ülserleri genellikle irregüler olup geniş nekrotik doku kaybı vardır. Dudak ülserasyonları hemorajik kurutla kaplıdır.[39] Olguların yüzde %50'sinde tetikleyici sebepler arasında viral veya bakteriyel ajanlar (herpes simplex, mikoplazma), ilaçlar (%20) yer alırken, olguların diğer %50'si idiyopatiktir. Klinik tablo ilacı alımı takiben 1-2 hafta içinde ortaya çıkar. En sık suçlanan ilaçlar arasında antikonvülsanlar, fenotiyazinler, NSAİİ, penisilinler ve sülfonamidler yer almaktadır. **(Tablo 4)** [39-40] Tanı klinik olarak konulur, şüpheli durumlarda biyopsi gerekebilir.

Tablo 4. Eritema multiformenin en sık nedenleri [39]

En sık nedenler	Eritema multiforme
Viral Veya Bakteryel Ajanlar	Herpes Simplex, Mikoplazma ,Epstein-Barr,
İdiyopatik %50	
İlaçlar %20	**Antikonvülsanlar, Fenotiyazinler, NSAII, Penisilinler , Sülfonamidler**

Histopatoloji: Epidermiste düzenli akantoz, spongioz, bazal tabakada likenifikasyon, papiller dermiste ödem, nekrotik keratinositler, perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve eozinofiller bazen de ekstravaze eritrositler gözlenebilir.

Ayırıcı tanı: Ürtiker, SJS, fiks ilaç erüpsiyonu (FİE), büllöz pemfigoid, paraneoplastik pemfigus (PNP), Sweet sendromu, Rowell sendromu ve polimorf ışık erüpsiyonu (PMIE) ayırıcı tanıda düşünülür.

Laboratuar bulguları: Laboratuar bulguları normaldir, ancak ilaca bağlı olup olmadığını ekarte etmek amacı ile en sık suçlanan viral ajanlardan Herpes Simplex Virüs (HSV) Tip Ig M antikor tetkiki istenebilir. Kutanöz lupus eritematosusun (Rowell sendromu) göz önüne alındığı durumlarda serum antinükler antikor (ANA) testi yararlı olabilir.

Tedavi: Suçlu ajan kesildikten sonra ağrılı ağız içi lezyonların tedavisinde analjezikler ve viskoz lidokain gargara kullanılabilir. Yumuşak, asidik ve acılı olmayan besinlerle diyet önerilir. Atakların rekürren olması durumunda etyolojide HSV varsa profilaktik olarak sistemik antiviraller (6-12 ay) kullanılır. Lezyonlara yönelik topikal ve sistemik steroidler, gelişebilecek sekonder enfeksiyonlara yönelik topikal antibiyotiklerin tedavide yeri vardır .Bazı çalışmalarda sistemik dapson, talidomid veya siklosporin gibi ajanların tedavide yararlı olduğu gösterilmiştir.[39]

2.3.6. Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz **(**TEN) mukokutanöz, hücre aracılıklı, nadir olarak görülen, hayatı tehdit eden hipersensivite reaksiyonlarıdır. Her yıl yaklaşık 2/2000000 vaka bildirilmektedir. Sıklıkla ilaca bağlı olarak oluşurlar. Nadir görülmelerine rağmen SJS %10, TEN ise %30 gibi yüksek mortalite oranlarına sahiptirler.[4]

Her iki tabloda da ateş, kırgınlık, fasiyal ödem, müköz membran erüpsyonları, cilt lezyonları (eritrodermi, hedef benzeri lezyonlar, masif erozyonlar, büller) ile karakterizedir. SJS'de cilt tutulumu, epidermal ayrılma %10'un altında olup hastaların %90'ında bir veya birden fazla alanda (oküler, oral ve genital) mukozal tutulum söz konusudur. TEN'li hastalarda cilt tutulumu %30'un üzerinde olup neredeyse tüm hastalarda müköz membranlarda tutulum vardır. SJS/TEN overlap sendromunda ise cilt tulumu %10-30 arasında değişmektedir. **(Tablo 6)**[41]

Tablo 6. Steven Johnson ve Toksik Epidermal Nekrolizin klinik özellikleri [42]

	EM	SJS	SJS/	TEN
Morfoloji	Tipik target lezyonlar (3 halka)	Atipik target lezyonlar (2 halka / bül). Makülopapüler döküntü. Vücut yüzey alanının <% 10'unda büllöz ve epidermal tutulum	Vücut yüzey alanının% 10-30'unda büller ve epidermal kayıp	Vücut yüzey alanının>% 30'unda büller ve epidermal kayıp
Lokalizasyon	Yüz ve ekstremiteler	Gövde tutulumu ön planda	Yüz,gövde ve ekstemiteler	Yüz,gövde ve ekstemiteler
Mukozal membranlar	Mevcut. Vücut yüzey alanının% 10'dan azı	Mevcut	Mevcut	Mevcut

SJS/TEN de lezyonlar genelde ilaca maruz kaldıktan 1-3 hafta içerisinde ortaya çıkar. Ateş, anoreksi ve rinore, genel halsizlik gibi prodromal bir evre mevcuttur. Lezyonlar göğüste başlayıp, daha sonra boyun, yüz ve üst ekstremitelerin proksimal kısımlarında bilateral ve simetrik dağılım gösterir. Genellikle ekstremite distal kısımları, avuç içi ve tabanı daha az tutulur. Döküntüler atipik veya tipik targetoid olmak üzere makül, papül, vezikül ve büllöz lezyonlar şeklindedir. Klinik tablonun ilerlemesi durumunda epitel tamamen deskuamasyonla kaybedilebilir. Nikolsky bu dönemde pozitiftir, büllerin merkezine baskı uyguladıktan sonra perifere doğru lezyonun yayılımı görülür. Allopürinol ve karbamazepin SJS ve TEN'e en sık yol açan ajanlardır, ancak penisilinler ve sefalosporinler en çok reçete edildikleri için güncelliğini hala korumaktadırlar. NSAİİ, sulfonamidler, aminopenisilinler, antiretroviraller, antiepileptiklerden fenitoin, lamotrijin ve barbitüratlar gibi son zamanlarda 100'den fazla ajan ilaç döküntüsüne yol açabilmektedir.

Histopatoloji: Epidermisin dermisten yaygın şekilde ayrışması ile karakterizedir. Epidermiste başlangıçta eozinofilik nekroz gösteren keratinositler sonradan nüvelerini kaybeder ve birleşirler. Bazal hücrelerin hidropik dejenerasyonu subepidermal ayrışmaya yol açar. Tüm epidermis nekrotikleşir, dermiste yüzeyel kan damarların çevresinde mononükleer infiltrasyon görülür . CD8 + lenfositleri epidermiste daha yoğunken, CD4 + lenfositler papiller dermiste baskındır.[43]

Prognoz: Her iki tabloda da prognoz, hastanın durumuna göre değişir, özellikle son yıllarda Bastuji-Garin ve arkadaşları tarafından TEN için geliştirilen **SCORTEN ölçeği** kullanmaktadır. Hastanın yaşı (>40 y), nabız sayısı (>120 atım/dk), eşlik eden malinite, tutulan vücut yüzey alanı (>%10), kan üre düzeyi (>10 mmol), serum bikarbonat düzeyi (<20 mmol), kan glukoz düzeyi (>14 mmol) hastanın mortalitesi konusunda bilgi verir. Hastada 2 kriterin pozitif olması %12, 3 kriterin pozitif olması %35, 4 kriterin pozitif olması %58, 5 kriterin pozitif olması durumunda ise % 90 oranında mortalite riskini yansıtmaktadır. **(Tablo 7)**[44]

Tablo 7.toksik epidermal nekroliz de risk değerlendirme skalası [44]

Scorten Skalası	**Puan**
>40 yaş	1
Kalp atımı >120 /dk	1
Hematolojik veya diğer malignansi tanısı	1
% 10 fazla epidermal ayrışma	1
Kan üre nitrojen değeri > 28 mg/dl	1
Kan glükoz düzeyi >250 mg/dl	1
Bikarbonat <20 mEq/l	1

Ayırıcı tanı: Stafilokokal haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu, fototoksik deri reaksiyonları, eozinofilik ilaç reaksiyonu, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, paraneoplastik pemfigus ayırıcı tanılar arasındadır

Laboratuar: Nötropeni, lenfopeni ve trombositopeni eşlik ediyorsa kötü prognoz göstergesidir.

Tedavi: Multi-disipliner bir yaklaşım gerektirir. Suçlu ilacın saptanarak erken kesilmesi mortalite riskini düşürecektir. Hastanın yara iyileşmesi sağlanmalı, sıvı-elektrolit dengesizliğinin kontrol altına alınması gereklidir, oda sıcaklığı 30-32 derecede tutulmalı, hastanın beslenmesi düzenlenmeli, göz korunması, vücut ısısı takibi, ağrı kontrolü yapılmalı ve oluşacak süperenfeksiyonlar tedavi edilmelidir.[5] Erken evrede kortikosteroidler enfeksiyon riskine karşın tedavide kullanılabilir. Siklosporin, plazmaferez ve intravenöz immunoglobulin (IVIG) kullanılan diğer tedavi seçenekleridir.[5-43]

2.3.7. Eozinofili ve sistemik belirtileri olan ilaç reaksiyonu

Eozinofili ve sistemik belirtileri olan ilaç reaksiyonu (DRESS) sendromu diğer adı ile ilaca bağlı hipersensivite sendromu klinik olarak yaygın mukokutanöz döküntülerin olduğu şiddetli bir ilaç reaksiyonu tablosudur. İlk olarak 1950 yılında Chaiken tarafından bir hastanın antikonvülzan kullanımı esansında tanımlanmıştır Bu sendromun akronim şeklindeki isimlendirilmesi ise ilk kez 1996'da Bacquet ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.[45] Akronimde bulunmasına rağmen eozinofilinin eşlik etmesi her zaman gerekli değildir. ***Dapson sendromu, allopürinol hipersensitivitesi, antikonvülzan hipersensitivitesi*** gibi çeşitli isimler de tarihsel süreçte kullanılmıştır.[46] Bu tabloya ateş, lenfadenopati, hepatit, hematolojik anormallikler ile birlikte eozinofili, atipik lenfositler ve diğer organ tutulumları eşlik edebilir. Birçok sistem özellikle de böbrekler, kalp, akciğer ve pankreas hasara uğrayabilir. Başlangıç semptomları ateş ve halsizliktir. Kutanöz bulgular ilaca maruz kaldıktan 1-8 hafta sonra ortaya çıkar, morbiliform erüpsiyondan eksfoliyatif dermatite kadar ilerleyebilir. Fasiyal bölgede belirgin periorbital ödem, hastaların yüzde %25'inde görülür ki bu tanıya yönelik bir uyarıdır. Ateş ve döküntü varlığı en sık görülen semptomdur, her ikisi de olguların yaklaşık % 87'sinde görülürken, vakaların%75'inde lenfadenopati mevcuttur. Bu sendromun insidansı 110.000 oranında görülmektedir .Etyopatogenezi tam olarak ortaya konulamamasına karşın tablonun immün reaksiyonlar, etnik yatkınlık, genetik enzim defektleri, herpes virüs reaktivasyonları gibi multifaktoriyel olduğuna inanılmaktadır.

Bu reaksiyonun aromatik antikonvülzanlar ile sık oluşması 3 neden ile açıklanabilir:

1) Aromatik amin antikonvulsanların metabolitlerini detoksifiye eden epoksid hidroksilaz enziminin eksikliği veya anormalliği,

2) Herpes virüsü ailesinin ardışık yeniden aktivasyonu;

3) İnsan lökosit antijeni (HLA) alellerine etnik yatkınlık.

En sık sorumlu olan ilaçlar özellikle antiepileptikler (karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi aromatik antiepileptikler), sülfonamidler, altın tuzları, allopürinol, dapson ve minosiklindir.[46]

Tanıda bir fikir birliğinin sağlanması amacıyla RegiSCAR grubu tarafından DRESS sendromu için tanı kriterleri belirlenmiştir. Hastanede yatarak tedavi gereksinimi, reaksiyona sebep olabilecek şüpheli ilaç kullanımının varlığı, akut deri döküntüsü, 38° C'nin üzerinde ateş, en az 2 alanda lenfadenopati, en az bir iç organ tutulumu (ALT > 100 U/L), kan bulguları lenfosit sayısının normalden az veya fazla olması eozinofil yüksekliği (>1500 mm^3)

(sayı veya yüzde olarak), lökositoz (>11.000 mm3) değerlerin üzerinde olması ve HHV 6 reaktivasyonu gibi bulgular gözönüne alınarak vakalarının belirlenmesi amacıyla RegiSCAR çalışma kriterleri oluşturulmuştur. **(Tablo 8)**[45-46]

Tablo 8: DRESS sendromu tanısında kullanılan RegiSCAR ölçeği

Özellikler
Makülopapüler döküntü (ilaca maruz kaldıktan 3 hafta sonra)
Ateş >38 'C
Lenfadenopati
Hemtatolojik parameterler **11 bin7 mm3 Lökositoz** **>1500 yada %20 eozonofili** **Atipik lenfositler**
Hepatik veya renal bozukluklar **Alt :100 > U/L**
HHV 6 aktivasyonu

Histopatoloji: Deri adneksleriniı tutan "interface" dermatiti, perivasküler ve interstisyel lenfosit, seyrek eozinofil infiltrasyonu (%20), dermiste ödem ve atipik lenfositlerin mikozis fungoidesteki gibi epidermotropizme benzer infiltrasyon oluşturması tipiktir.[47]

Ayırıcı tanı: SJS, AGEP, Sezary sendromu, akut kutane lupus eritematosuz, anjioimmünoblastik T hücreli lenfoma düşünülmelidir.

Prognoz: Mortalitenin %10-20 arasında değişmesi nedeni ile oldukça önemli bir tablodur. Bu sendromda morbidite ve mortalitenin ana nedeni hepatit, pnömoni, miyokardit, perikardit, nefrit ve kolit gibi visseral tutulumlardır.[45]

Laboratuar: Olguların% 51'inde hepatit, % 11'inde interstisyel nefrit bulunur. Eozinofili ve diğer hematolojik anormallikler vakaların sadece % 30'unda mevcuttur; bu nedenle "aşırı duyarlılık sendromu" terimi kullanılır.[4]

Tedavi: Destekleyici tedavi ana tedaviyi oluşturur. Eozinofili ve transaminaz yükseklikleri haftalarca sürebilir. Tam kan sayımı, karaciğer transaminazları, idrar tahlili, tiroid fonksiyon

testleri ve kreatinin, başlangıçta düzenli ve daha sonra gerektiğinde kontrol edilmelidir.[5] Hastanın kliniği ve laboratuar parametrelerinin değerlendirilerek 1mg/kg/gün prednizolon başlanabilir. Klinik tablonun kötüleşmesi durumunda İVİG 5 gün boyunca 2 g/kg/gün iv olarak verilebilir. Plazmaferez diğer bir tedavi seçeneğidir.[46]

2.3.8. Eritrodermi

Çoğunlukla morbiliform, likenoid veya ürtikeryal formlarda gelişen, geniş eritem ve soyulmalara ilerleyebilen deri inflamasyonudur. Lenfadenopati, hepatosplenomegali, lökositoz, eozinofili ve anemi görülebilir. Çok fazla sayıda ilaç eritrodermiye neden olabilir fakat en sık karşılaşılanlar: Karbamazepin/okskarbazepin, (en sık) allopürinol, altın fenobarbital, fenitoin, sülfasalazin, sülfonamidler, dapson, furosemid, zalsitabin, beta-laktam antibiyotiklerdir. Deri hastalıkları, maliniteler, immün yetmezlik sendromu da etyolojik nedenler arasındadır. 2005 yılında İran'dan bildirilen bir yayında 97 eritrodermi olgusunun etyolojiye yönelik değerlendirilmesinde %21 oranında ilaç reaksiyonu saptanmıştır. Tetikleyen ilaçların arasında en sık antikonvülzanlar gelmektedir.[48] Ülkemizde Adışen ve ark.nın[49] 2008 yılında yapmış olduğu benzer bir çalışmada ise 50 eritrodermili olgu incelenmiş, olguların %46'sında etiyolojik deri hastalıkları, %16'ında ilaçlar, %12'sinde maliniteler, %26'sında ise neden saptanmamıştır. Suçlanan ilaçlar arasında ise en sık karbamazepin ve fenitoin gibi antikonvülzanlar yer almıştır

Histopatoloji: Dapson hipersensitivitesine bağlı gelişen eritrodermi klinik ve histopatolojik bulgular yönünden kutanöz T-hücreli lenfomaları taklit edebilir. İlaç reaksiyonlarına bağlı gelişen eritrodermi olgularının histolojik bulguları oldukça değişkendir. Epidermal hiperplazi, hafif spongiyoz, üst dermiste parakeratoz vardır. Dermiste kan damarları genellikle dilatedir. Eozinofili ve seyrek de olsa apopitotik keratinositler görülebilmektedir.[50]

Ayrıcı tanı: Psoriasis, pitriasis rubra pilaris, atopik dermatit, pemfigus foliaseus, iktiyozlar, Sezary sendromu ve mikozis fungoides, greft versus host hastalığı ve AIDS ayırıcı tanılar arasında sayılabilir.[48]

Tedavi: Sistemik kortikosteroid tedavisi başlangıç dozu 1-2 mg/kg olacak şekilde başlanabilir. İlaç reaksiyonu düşünülen durumlarda şüpheli ilaçların kesilmesinin ardından 2-6 hafta içinde tablo geriler. Ancak şiddetli olgularda sistemik kortikosteroidler ve hatta İVİG gerekli olabilir.[51]

2.3.9. Akut Generalize Ekzantematöz Püstüloz

Akut Generalize Ekzantematöz Püstüloz (AGEP) önemli kutanöz bir reaksiyon olup %90'ı sistemik ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir. Klinik olarak ödematöz, eritematöz deride ortaya çıkan yaygın steril, nonfolliküler püstüllerle karakterizedir. Ciltteki lezyonlara sıklıkla lökositoz ve ateş eşlik eder. Lezyonlar hızlı başlangıçlıdır, ilaç alımından 2-7 gün sonra ortaya çıkar. Yerleşim yeri yüz ve vücudun kıvrım bölgeleridir. Eritematöz lezyonların ardından çok sayıda küçük nonfolliküler steril püstüller bu alanda meydana gelir. Püstüllerden 2 hafta sonra deskuamasyon başlar. Vakaların % 20'sinde müköz membranlar da tutulabilir. Tanının doğrulanması amacı ile AGEP için kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterler arasında; ateşin 38 derece üzerinde olması, akut püstüler erüpsiyonların ortaya çıkması, hemogramda nötrofili ve eozinofili görülmesi, biyopsisinde subkorneal veya intraepidermal püstüllerin saptanması, lezyonların 15 gündn kısa sürede spontan rezolüsyona uğraması tanı koydurucudur.[52] Sık suçlanan ilaçlar arasında pristamisin, aminopenisilinler, kinolonlar, klindamisin, antimalaryaller, sülfonamidler, diltiazem ve terbinafin yer almaktadır.[4]

Histopatoloji: Subkorneal veya epidermal püstüller, hafif spongioz, hafif derecede dermal ödem ve eozinofili içeren süperfisyel mikst bir interstisyel ve perivasküler infiltrasyon gözlenir. Psoriasiste görülen akantoz ve papillomatöz gibi bulgulara genellikle rastlanmaz. Eozinofili ve papiller ödem varlığı hastalığın psöriyazisten ayrılmasında önemlidir.[53]

Laboratuar bulgular: Hemogramda nötrofili, eozinofili ve lökositoz görülebilir. Genellikle visseral organ tutulumu olmaksızın hafif kreatinin klerensinde azalma (<60 ml/dk vakaların %30 unda) ve aminotransferazlarda hafif bir yükseklik görülebilir.

Ayırıcı Tanı: Kaposinin variselliform erüpsiyonu, Sweet sendromu, impetigo ve otoimmün büllöz bozukluklar düşünülebilir

Tedavi: Tüm ilaç reaksiyonlarında olduğu gibi suçlanan ilaç kesilmelidir. Hastalık kendini sınırlayan karakterdedir. Her ne kadar sistemik steroidlerin AGEP'te kullanımı tartışmalıysa da topikal, sistemik kortikosteroidlerin ve antihistaminiklerin tedavide yeri oldığına dair yayınlar vardır. Çok şiddetli olgularda etanersept, infliksimab ve siklosporin ile iyileşme sağlandığına dair olgular bildirilmiştir.[52]

2.3.10. İlaca Bağlı Lupus Eritematozus

İlaca bağlı lupus eritematozus (İLE) güneş gören alanlarda anuler, psoriasiform, skar bırakmayan lezyonlar ile karakterizedir. İlaç kaynaklı subakut kutanöz lupus eritematozus (SKLE), İLE'nin en yaygın biçimi olup, literatürlerde en az 128 vaka bildirilmiştir. Kutanöz semptomların yanında ateş, kas ağrıları, serozit ve eklem ağrıları daha ön plandadır. Standardize edilmiş herhangi bir tanı kriteri olmayıp, patogenezi hala bilinmemektedir.[54] 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 antinükler antikor, anti histon antikor pozitifliği gibi atipik laboratuvar bulguları ile daha az olmak üzere anti-ds-DNA pozitifliği vardır.[55] En sık hidralazin, prokainamid ve izoniazide bağlı gelişir. Subakut kutanöz formu sistemik forma göre daha fazla gözlenir. En sık kalsiyum kanal blokörleri, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitorleri, interferonlar, tiazid grubu diüretikler ve terbinafin kullanımına bağlı gelişir. Kronik kutanöz form ise çok nadiren görülmekle birlikte en sık NSAİİ kullanımı sonucunda oluşur. Son zamanlarda biyolojik ajanlara (Etanersept, infliksimab, adalimumab,interferon alfa, IL2) karşı da diskoid lupus oluşumu rapor edilmiştir. Tanıda biyopsi ve SLE'ye yönelik tetkikler planlanmalıdır.[54]

Histopatoloji: Hiperkeratoz, foliküler tıkaç oluşumu, epidermal atrofi, likenifikasyon dejenerasyonu, pigment inkontinansı, bazal membranda kalınlaşma, müsin artışı, perivaskuler ve periadneksiyel likenoid lenfosit, plazma hücrelerinden oluşan infiltrat görülebilir. Direkt immünfloresanda dermo-epidermal bileşkede Ig M, G ve komplemanların oluşturduğu granüler depozitler vardır.[56]

Ayırıcı Tanı: Tinea korporis, eritem anulare santrifüj, sarkoidoz, sifiliz, atopik dermatit, seboreik dermatit, kontakt dermatit, rosacea, fototoksik rekasiyonlar ve diğer bağ dokusu hastalıkları gelmektedir.[57]

Laboratuar bulguları: Sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), transaminazların yüksekliği, hemogramda lökopeni veya lökositoz, idrarda proteinüri olması sistemik tutulum olduğunu gösterir.

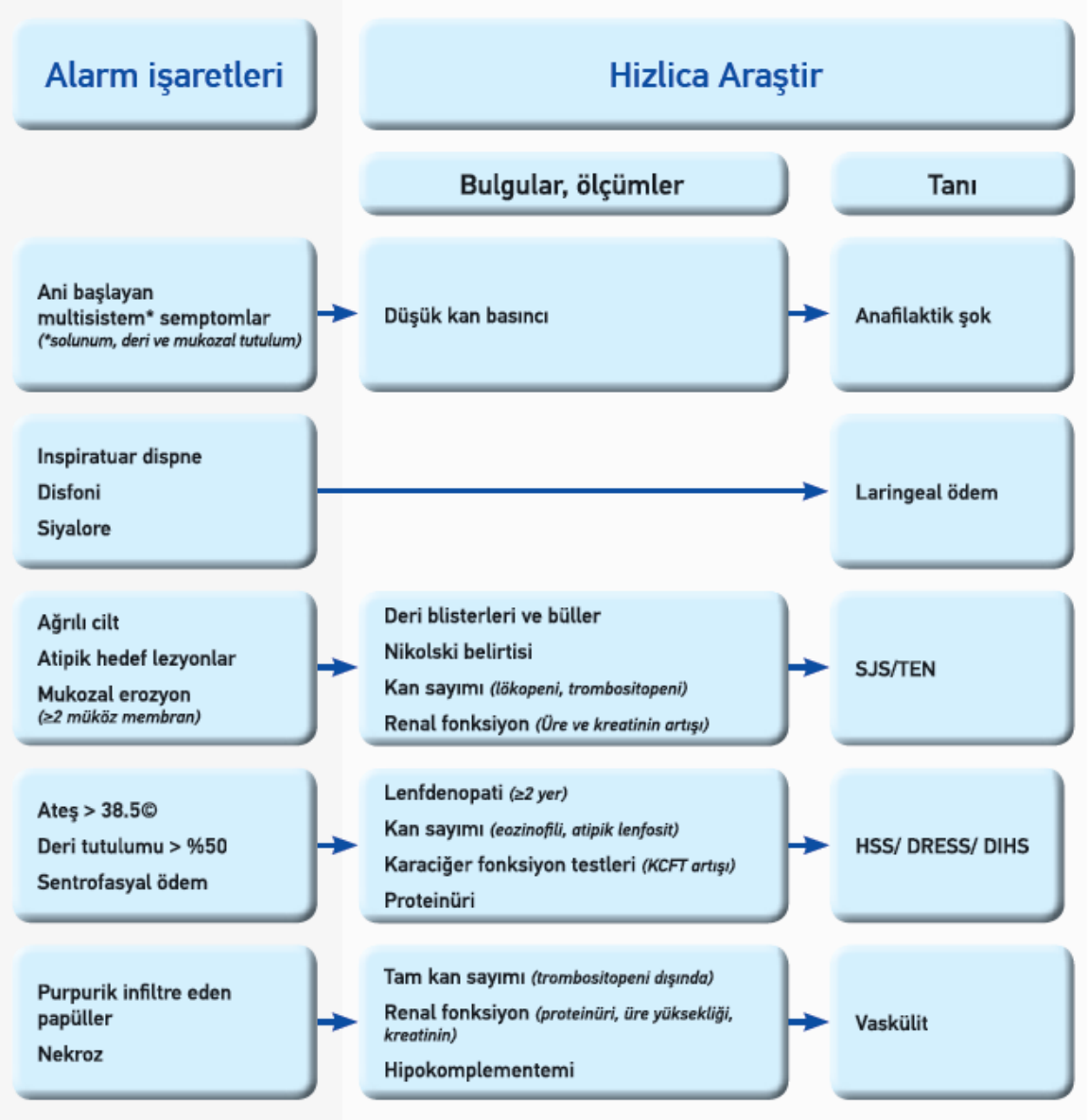
Tedavi: Suçlanan ilacın kesilmesidir. Güneşten korunmak bu durumda çok önemlidir. Hafif ve orta düzeydeki tablolarda hem klinik hem de seroloji (ANA 6-12 ay pozitif kalabilir) ilaç kesildikten haftalar ile aylar sonrasında normale döner. Lökomotor ağrı için NSAİİ kullanılabilir. Oral prednizon kısa süreli olarak düşük dozlarda kullanılabilir. Topikal kortikosteroidler ile diğer immünosupresif ajanların da tedavide yeri vardır.[3]

2.4. Kutanöz İlaç Erüpsiyonlarını Tanımak Mümkün müdür?

Yeni ilaçlar tarafından meydana advers ilaç reaksiyonlar (AİR), ilacın ilk üç aşamalı randomize kontrollü çalışmalarında sıklıkla fark edilir. Hem ABD'de hem de İngiltere'de bu ilaçlar piyasaya sunulduktan sonra onların yapmış olduğu yan etkiler bu şekilde gözlemlenmektedir.İngilterede , şüpheli KİE'leri olan hastaların, İnsan Hakları Komisyonuna sarı kart sistemi kullanılması amacı ile bildirimi yapılmaktadır. Bu sistemde, yeni veya en sık olarak izlenen ilaçlar ve onların meydana getirdiği tüm şüpheli KİE'li olgular raporlanarak böylece bir veri sistemi oluşturulmaktadır. Ancak tüm bu mekanizmalara rağmen, AİR'ının sayısı yeterince bildirilmediği için literatürlerde bir ilacın yan etki profilinin ortaya çıkabilmesi için 7 yıl gibi bir zaman gerekecektir.[58] Bir KİE 'yi tanımakta birtakım önemli faktörler vardır. Bunlardan birtanesi KİE 'lerin oluşma ihtimali yüksek olan olguları saptamaktır. Bu şüpheli olgular içerisinde yaşlılar, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk olanlar, çoklu ilaç tedavisi alanlar ve HIV gibi bazı bireysel koşulları olanlar dahildir.[59]

KİE'nin tanısı aşağıdaki basamakları içerir:

1. Advers ilaç reaksiyonunun (AİR) belirlenmesi
2. Şüphelenilen ilaç ve oluşan reaksiyon arasındaki nedenselliğin çeşitli algoritmalar kullanılarak değerlendirilmesi.
3. Hastanın tıbbi kayıtlarındaki AİR belgeleri.
4. Ciddi AİR'lerin farmakovijilans merkezlerine bildirilmesi.[58-59]



Hipersensitivite Sendromu/Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Seyreden İlaç Reaksiyonu/İlacın Tetiklediği Hipersensitivite Sendromu (HSS, DRESS, DiHS); SJS, Stevens-Johnson Sendromu; TEN, Toksik Epidermal Nekrolizis.

Şekil 1. Kutanöz ilaç erüpsiyonlarına algoritmik yaklaşım.

Şekil, İlaç Allerjisinde Uluslararası Uzlaşı (ICON) Raporu, kaynağından alınmıştır

Pazarlama sonrası denetim

Pazarlama sonrası denetim, farklı yöntemlerle yapılabilir:

Anekdot raporları: AİR raporları, çoğunlukla hastada şüpheli bir durum fark eden bireysel hekimi tarafından direkt bildirilmesidir. Bu türden anekdot raporlarının daha ileri çalışmalarla doğrulanması gerektiği için zaman aşımı nedeniyle başarısız olmaktadır.

Yoğun izleme çalışmaları: Bu çalışmalar, iyi tanımlanmış yatan hasta gruplarından sistematik ve ayrıntılı veri toplama olanağı sağlamaktadır. Bu denetim verilen tüm ilaçların ve tüm bu reaksiyonlara sebep olabilecek şüpheli ilaçların özel eğitim almış sağlık uzmanları tarafından kayıt altına alınarak yapılır.[60] Bu metodoloji için en bilinen örnek: "Boston Ortak İlaç Takip Programı" dır.[18] Ne yazık ki ülkemizde bu şekilde yan etki profillerinin tam olarak kayıt altına alındığı bir kontrol sistemi bulunmamaktadır.

Spontan raporlama sistemi (SRS): Pazarlanan ilaçların güvenirliğini izlemek için kullanılan temel yöntemdir. İngiltere, ABD, Hindistan ve Avustralya'da, kullanılan AİR izleme programları spontan raporlama sistemlerine dayanmaktadır. Bu sistemde en büyük amaç klinisyenleri şüpheli veya ilaç ile ilişkili olabilecek KİE'larının raporlanması amaçlamaktadır. SRS'nin amacı, potansiyel ilacın nadir olarak oluşturduğu **AİR'**yi tanımlamak ve teorik olarak ilacın pazarlanan zamandan itibaren farklı koşullarda kullanılan oluşturduğu etkileri sürekli olarak takip etmektir.[61]

Retrospektif kohort çalışmalar: Tutulmuş kayıtlara dayanılarak yapılır, bu nedenle doğru ve güvenilir kayıt tutulmuş olması çok önemlidir. Bu tür çalışmalarda, kohort geçmiş bir tarihte oluşturulur ve belli bir zaman süresince maruziyet ve hastalık açısından yine kayıtlara dayanılarak izlenir. Çalışma planlanırken kohortun nasıl oluşturulacağı, hangi tarihten başlanarak ne kadar süreyle izleneceği araştırmacılar tarafından belirlenir ve prospektif kohort çalışmalarda olduğu gibi kohortta yer alan hastalardaki maruziyet durumu ve ortaya çıkan vakalar saptanır. Yine prospektif kohort bir çalışmada olduğu gibi vakalara nasıl tanı koyulacağına, maruziyetin nasıl tanımlanacağına dair kriterler çalışma planlama aşamasında belirlenmelidir. Değerlendirme de prospektif kohort gibi yapılır; yani izlem süresinin sonunda ilaca bağlı oluşan reaksiyonlar ve olmayan gruplardaki vaka sayısı karşılaştırılır ve potansiyel risk faktörüne maruziyetle, hastalık arasında bir neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı araştırılır.[60]

Kohort çalışmaları (Prospektif çalışmalar): Bu çalışmalarda, belirli bir ilacı alan hastalar tanımlanır ve olaylar kaydedilir. Ancak maliyetin yüksek olması, hasta sayısının az olması ve istenmeyen etkilerin arka plan insidansını değerlendirmek için uygun kontrol grubunun bulunmaması dezavantajdır. [62]

Vaka kohort çalışmaları: Prospektif kohort çalışması ve retrospektif vaka kontrol çalışmasının bir karışımıdır. AİR bağlı olabilecek semptomlar veya hastalıkla başvuran hastaların, suçlu ilacı alıp almadıklarını görmek için taranır. Sonuçlar daha sonra, ilacı kullanan prospektif bir hasta grubunda semptomların veya hastalığın insidansıyla karşılaştırılır.

Meta-analizi: Meta-analizi, belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız, birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirme ve elde edilen araştırma bulgularının istatistiksel analizini yapma yöntemidir. Meta-analiz, klinikçilere çeşitli çalışmaların sonuçlarını özetleyen nicel yöntemler sunar ve sonuçların birleştirilmesi ile ortak yargıya ulaşmalarını sağlar.[60]

2.5. İlaç ve Şüpheli reaksiyon Arasındaki Nedenselliğin Değerlendirilmesi

Bir ilacın ve şüphe edilen bir reaksiyon arasındaki ilişkinin nasıl oluştuğunu ölçen bir yöntemdir. Bir advers klinik olayın bir AİR bağlı olup olmadığını karar vermek genellikle zordur. KİE' yi değerlendirecek çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Bu konuda uzman kişilerin bir araya gelip ortak bir görüşe varmak için kullandıkları algoritmalar bunlardan biridir.[63]Algoritmalar, teorik olarak nedensellik üzerine daha objektif karar vermeyi sağlayan, özellikle bir KİE'nin tanımlanması için tasarlanmış sistemlerdir. Bu tür algoritmalar, klinik tanıya göre daha üstün dereceye sahiptir. Jones'ın algoritması, Naranjo algoritması, Yale algoritması, Karch algoritması, Begaud algoritması, Avustralya AİR danışma komitesi (AAİRAK), Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İzlem Merkezi (DSÖ-UİM) ve daha yeni niceliksel yaklaşım algoritması da dahil olmak üzere bir dizi algoritma yayınlanmıştır. Bu algoritmaların her biri benzerlik ve farklılıklara sahiptir.[64] Ve en sık kullanılan algoritma; **Naranjo Algoritmasıdır (Tablo-9)**[65- 66]

Naranjo Algoritması, KİE'nin bir ilaçtan mı yoksa diğer faktörlerin sonucundan mı kaynaklanıp kaynaklanmadığının saptanması için Naranjo ve arkadaşları tarafından tasarlanmış bir ankettir. Algoritma, kesin, olası veya şüpheli olarak adlandırılan bir skor ile verilir. Algoritmadan elde edilen değerler, yazarın advers ilaç reaksiyonları ile ilgili

sonuçlarının geçerliliğini doğrulamak için hakem değerlendirmelerinde kullanılır.[65] Buna Naranjo Ölçeği veya Naranjo Puanı da denir.

2.6. Hastanın Tıbbi Kayıtlarında AİR Belgeleri

Hastane tıbbı kayıtlarında AİR belgelerin olması , klinisyenlerin ve diğer sağlık profesyonellerinin, belli bir ilacın şüphelenilen reaksiyona neden olma olasılığı konusunda uyarıcı olacaktır.[59]

2.7. Ciddi KİE 'lerin Farmakovijilasyon Merkezlerine Raporlanması

FDA ilaç reaksiyonlarını tamamını ölümcül, hayatı tehdit eden, hastanede kalış süresini uzatan ve devam eden ciddi bir sakatlığa, konjenital anomaliye neden olan ve kalıcı hasarı önlemek için müdahale gerektiren veya ölümle sonuçlanan bir durum olarak tanımlamıştır. Hartwig SC, Seigel J ve Schneider PJ, AİR leri şiddetlerine göre yedi seviyeye ayırmıştır.

Seviye 1 ve 2 hafif kategoriye girerken, seviye 3 ve 4 orta ve seviye 5, 6 ve 7 seviyeleri ciddi kategori altına girmektedir **(Tablo 10).** [24]

Karch ve Lasagna'ya göre ise ilaç reaksiyonunun şiddeti; küçük, orta, ağır ve ölümcül olarak sınıflandırılır. Az şiddette, antitod terapi veya hastanede kalış süresinin uzatılmasına gerek yoktur. Orta derece, şiddetli, olarak sınıflandırmak için ise ilaç tedavisinde değişiklik, spesifik tedavi veya en az bir gün süreyle hastanede kalış süresinde artış beklenmektedir. Şiddetli seviye ise kalıcı hasara neden olan ya da yoğun tıbbi bakıma ihtiyaç duyan, potansiyel olarak hayatı tehdit eden reaksiyonlar grubunu içerir. Ölümcül reaksiyonlar, hastanın ölümüne doğrudan ya da dolaylı olarak katkıda bulunan reaksiyonlardır. KİE'de ne yazık ki tam standartize edilmiş skalalar az sayıda ve yetersizdir.[59- 67]

Yine de Hartwig'in Ciddiyet Değerlendirme Skalası ilacın yol açtığı reaksiyonun şiddeti, Naranjo Kriterleri ise oluşan ilaç reaksiyonlarında sorumlu olabilecek ilaçların belirlenmesinde yol gösterici ve yardımcı değerlendirme araçlarıdır.

Bizde bu yardımcı değerlendirme araçları sayesinde yatan hasta dosyalarından elde edebileceğimiz bilgiler doğrultusunda bu iki skalanın değerlendirilmesini amaçladık.

3. GEREÇ-YÖNTEMLER

Ocak 2010-Aralık 2016 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi , Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinde yatırılarak tedavi edilen toplam 2757 hastadan, epikrizlerde KİE tanısı kesinleşmiş, 164 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Olguların yaşı, cinsiyeti, özgeçmişi, soygeçmişi, atopi öyküsü, eşlik eden sistemik hastalıkları, ilaç kullanım nedenleri ve süreleri, reaksiyon paternleri, yatış süreleri ve tedavileri ile ilişkili bilgiler değerlendirildi. Yatan hastalardan ön tanı ya da kesin tanı klinik olarak ilaç erupsiyonu olarak değerlendirilen 164 hastanın 73 ünde histopatolojik inceleme ile doğrulanan KİE'daki özelliklerde değerlendirilmeye alındı. Tanıda yardımcı olabilecek laboratuar bulgular arasında karaciğer ve renal fonksiyonlarda bozulmaların yanında eozinofilinin eşlik etmesi gibi kriterler değerlendirildi. Bütün bu parametreler sonucunda hastalarda var olan tabloyu açıklayacak diğer olası etiyolojik faktörler ve sıklıkla ilaç reaksiyonlarıyla karışabilen veya ayrıcı tanıya giren viral ve bakteriyel hastalıklar ekarte edildi. Kutanöz ilaç erupsiyonu tanısı koyarken, en çok dikkat edilen noktalar arasında; hikayesinde şüpheli ilaç kullanımı, ilaçların daha önceki kullanımında benzer reaksiyonun oluşması ve sorumlu olduğu düşünülen ilacın kesilmesi ile tablonun düzelmesi ya da gerilemesi idi. Her hasta için yukarda sayılan parametrelerin sorgulandığı standart bir form oluşturuldu. Hastalar yaşlarına göre; çocuk ve adolesan (0-19 yaş), erişkin (20-64 yaş) ve yaşlı (65 yaş ve üzeri) olarak kategorize edildi Şüpheli ilaç (lar) ın alımı ile erüpsiyonun ortaya çıkması arasında geçen süre 0-3 hafta, >3 hafta-3 ay, >3ay-1 yıl olacak şekilde ayrıldı.

İlaç reaksiyonu paternleri arasına morbilifom ilaç erüpsiyonu, ürtiker ve/veya birlikte anjiyoödem, FİE, eritrodermi, eritema multiforme, TEN (AGEP), DRESS ve nadir patternlerde görülen İBLE da ele alındı. İlaç grupları arasında antibiyotikler, NSAİİ, antikonvülzanlar, antihipertansifler, antiepileptikler, vitaminler, antigriballer, kemoterapötikler, antispazmolitikler ve kombine ilaçlar olarak gruplandırılarak değerlendirildi. Kombine ilaç kullanımı olan hastalarda kombinasyonu oluşturan ilaç grupları ayrıca incelendi.

Nedensellik derecesi Naranjo Algoritması Ölçeği kullanılarak yapıldı (Nedensellikten kastedilen ilaç erüpsiyonunda şüpheli ilaç ya da ilaçların saptanmasına yönelik olan bir algoritmik ölçek). Ölçek, 10 sorudan oluşmaktadır **(Tablo 9),** ancak olguların retrospektif

olması, hasta dosyalarında bu bilgilerin yetersiz olması nedeniyle 4,6,8 maddenin uygulanması uygun olmadığı için bu 3 soru bilinmiyor seçeneği ile kaydedildi. Her soruya bir skor verildi ve toplam skor her hasta için kaydedildi. Sonuçlar: kesin, muhtemel, olası ve yok olarak derecelendirilerek, tüm değerler yüzdelik olarak ifade edildi.

Tablo 9. Naranjo kutanöz ilaç erüpsiyonlarını ölçme skalası [64]

Soru	Evet	Hayır	Bilinmiyor	skor
1. Bu reaksiyon ile ilgili daha önce bilinen kesin rapor var mı?	+1	0	0	
2. Advers olay şüphelenilen ilaç uygulamasından sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0	
3 İlaç kesildiğinde veya spesifik bir antagonist verildiğinde ters reaksiyon düzeliyor mu?	+1	0	0	
4. İlaç tekrar uygulandığında advers reaksiyon tekrarlıyor mu?	+2	-1	0	
5 .İlaç dışında ters reaksiyona yol açabilecek başka nedenler var mı?	-1	+2	0	
6. Plasebo verildiğinde reaksiyon tekrar ortaya çıkıyor mu?	-1	+1	0	
7 İlaç kanda veya diğer vücut sıvılarında toksik sayılabilecek konsantrasyonlarda saptandı mı?	+1	0	0	
8 İlaç dozu artırıldığında ters reaksiyon daha şiddetli veya doz azaltıldığında daha az şiddetli mi?	+1	0	0	
9 Daha önce hastanın bu ilaca veya benzer bir ilaca maruziyetinde benzer reaksiyon görüldü mü?	+1	0	0	
10 Ters reaksiyon herhangi bir objektif kanıt ile teyit edildi mi?	+1	0	0	
Toplam skor				

> 9 = Kesin KİE 5-8 = Muhtemel KİE 1-4 = Olası KİE 0 = Yok

**KİE= kutanöz ilaç erüpsiyonu*

Kutanöz ilaç erüpsiyonlarının şiddetini belirtmede kullanılan bir diğer skala ise ”Hartwig’in Ciddiyet Değerlendirme Skalası”dır. İlacın yol açtığı klinik şiddete göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 7 gruba ayrılarak seviyeler belirtilmektedir. **(Tablo 10)** Çalışmamızda KİE’da ilacın yaptığı reaksiyonun şiddeti Hartwig’in Ciddiyet Değerlendirme skalasına göre 7 seviyede belirlendi.

Tablo 10. Hartwig's Ciddiyet Değerlendirme Skalası [24]

Seviye 1	Bir KİE meydana geldi, ancak şüphe edilen ilaçla ilgili tedavide hiçbir değişiklik yapılmadı.
Seviye 2	Şüphelenilen ilacın kesilmesi, durdurulması veya değiştirilmesi ile tedavi edilen KİE. Antitod yada başka bir müdahale gerektirmedi. Hastaneye yatış gerekmedi .
Seviye 3	Şüphelenilen ilacın kesilmesi, durdurulması veya değiştirilmesi ile tedavi edilen KİE. Antitod ve müdahale gerektirdi. Hastaneye yatış gerekmedi.
Seviye 4	En az 1 gün hastanede süresini uzatan 3. KİE seviyesi veya KİE hastaneye başvuru nedeniydi
Seviye 5	Yoğun tıbbi bakım gerektiren 4. KİE seviyesinden herhangi biri.
Seviye 6	Hastaya kalıcı zarar veren kadar şiddetli KİE
Seviye 7	Doğrudan ya da dolaylı olarak hastanın ölümüne yol açan KİE.

KİE=kutanöz ilaç erüpsiyonu

3.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Karşılaşılan Zorluklar

Bu çalışmadaki en büyük kısıtlılıklar retrospektif bir çalışma olması nedeni ile her bir olgu standart parametreler ile değerlendirilememiştir.

3.2. İstatistiksel Analizler

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır. (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum) Normal dağılıma uymayan iki gruba ait sürekli değişkenlerin karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare (uygun yerlerde Fisher Exact) kullanılarak yapılmıştır.

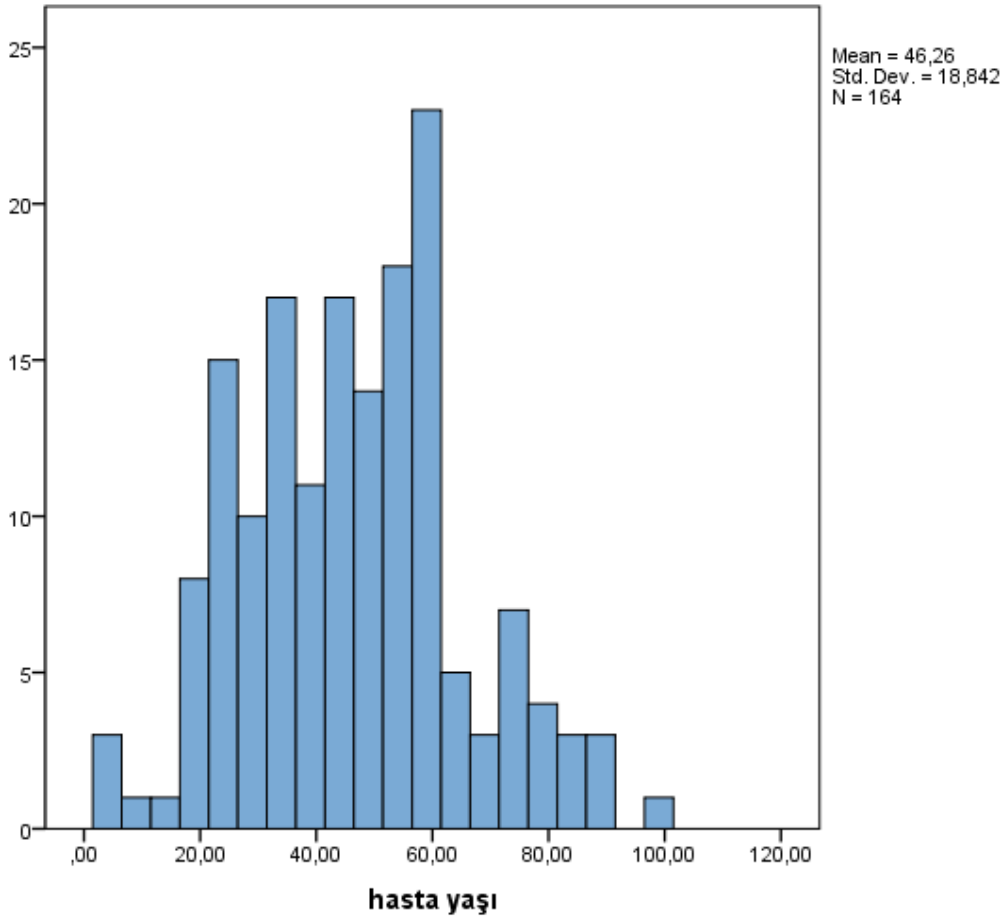
İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2013) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. Etik Kurul

Çalışmamız T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun KAEK 2017/07 (HNEAH-KAEK 2017/KK/07) nolu onayı ile gerçekleştirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 164 hastanın 104'ü kadın (%63.4) ve 60'ı erkek (%36.6) idi. Hastalarımızın yaşları 4 ile 97 arasında değişmekle birlikte yaş ortalaması 46,3±18,8 idi. En sık görülen yaş "peak" değeri ise 6. dekat olarak saptandı ve veriler **Şekil 2.** de sunuldu.



Şekil 2. Kutanöz ilaç erüpsiyonu ile yatan hastaların yaş ortalaması.

İlaç reaksiyon sıklığına göre sıralandıklarında ise %87,2'sinde ilk kez ilaç reaksiyon öyküsü mevcut iken, %12,8'inin alerjik reaksiyonu benzer şekilde daha önceden olmuş ve tekrarlamıştı. Özgeçmişleri sorgulanan hastaların %64'ünde sistemik hastalıklar eşlik etmekteydi. KİE ve hasta özellikleri açısından değerlendirildiğinde, çalışmaya katılan hastaların 13'ünde (%7,9) atopi öyküsü mevcuttu.

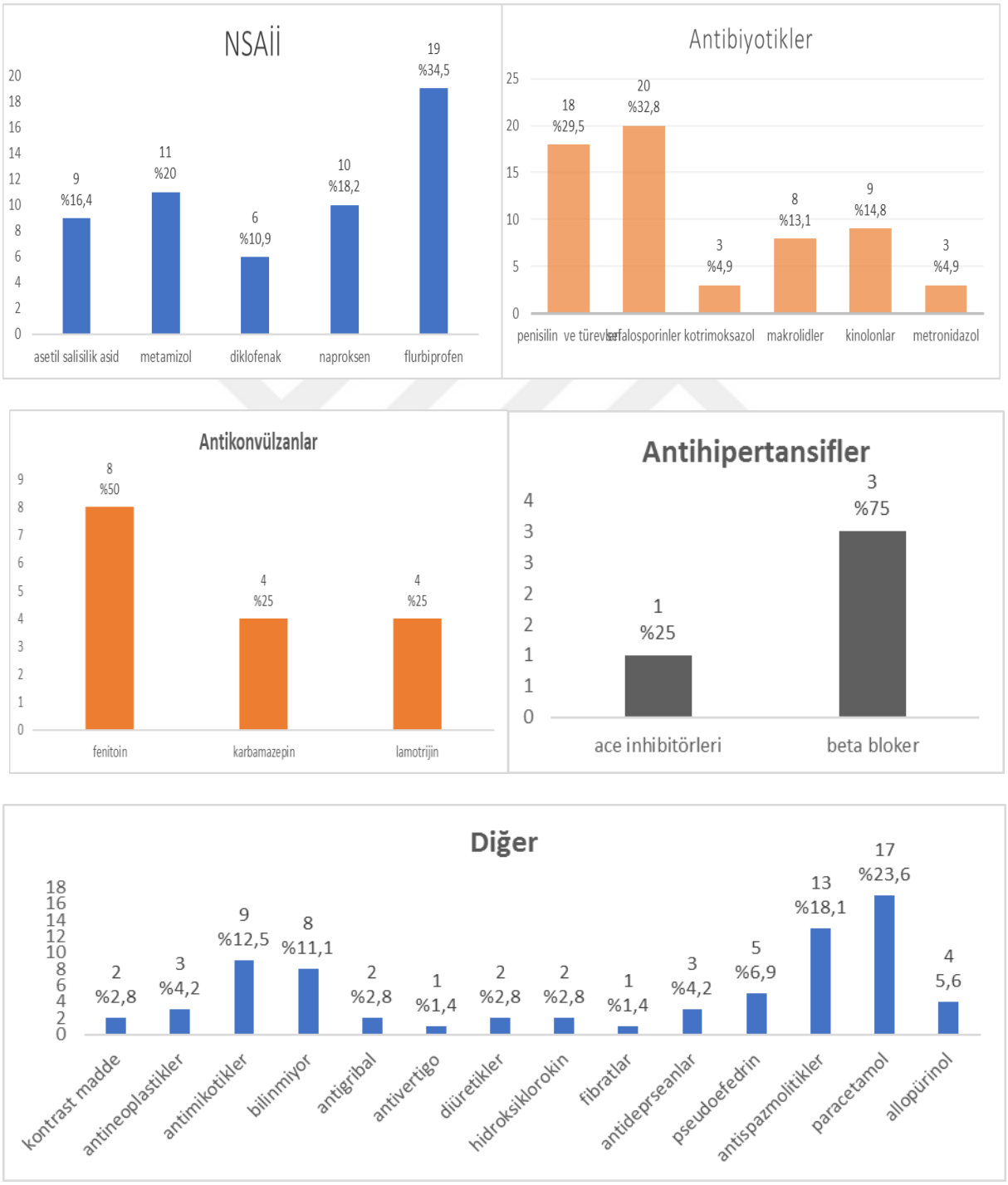
En çok neden olan ilaçlar incelendiğinde, reaksiyona sebep olan ilaçların başında %18,9 ile NSAİİ, %15,2 ile antibiyotikler yer almaktaydı. 3.sırada ise %9.8 antibiyotik + NSAII kombine ilaç kullanımının erüpsiyondan sorumlu olduğu görüldü. (**Tablo. 11**)

Tablo 11. Kutanöz ilaç erüpsiyonundan en sık sorumlu ilaçlar

	N	%
NSAII	**31**	**18,9**
Antibiyotikler	**25**	**15,2**
Antibiyotikler+NSAII	16	9,8
Antiepileptik	7	4,3
Antispazmolitik	7	4,3
Antihipertansif	6	3,7
Antikonvülzan	6	3,7
Antimikotik	6	3,7
Antigribal	5	3,0
Bilinmiyor	5	3,0
Antineoplastikler	4	2,4
Antipiretik	4	2,4
Anti gribal+NSAİİ	3	1,8
Antibiyotikler+antipiretikler	3	1,8
Antiepileptik+NSAİİ	3	1,8
Antigut (allopürinol)	3	1,8
Antibiyotikler +antigriballer	2	1,2
Antibiyotikler+antispazmolitikler	2	1,2
Antibiyotik+ kontrast madde	2	1,2
Antidepresan	2	1,2
Antidiyabetik	2	1,2
Antimalaryel	2	1,2
Antivertigo ilaçlar	1	0,6
Antianemik	1	0,6
Antibiyotikler +antipsikotikler	1	0,6
Antibiyiotik + NSAİİ+ekspektoran	1	0,6
Antibiyotikler antianemikler	1	0,6
Antidepresan+antipiretik	1	0,6
Antidiyabetik+antibiyotik	1	0,6
Antiepiletik + antipisikotik	1	0,6
Antikonvülzan + antiepileptik	1	0,6
Antilipidemikler	1	0,6
Antimikotikler + allopürinol	1	0,6
Antispazmolikler+antimikoikler	1	0,6
Antispazmotik(tirbudat) + antianemik	1	0,6
NSAİİ + parasetamol	1	0,6
NSAİİ + antispazmolitikler	1	0,6
Parasetamol	1	0,6
Vitaminler	1	0,6
Ziraat ilacı	1	0,6
Toplam	164	100,0

Kutanöz ilaç erupsiyonuna, NSAİİ'dan en sık flurbiprofen (% 34.5), metamizol (%20) grubuna karşı reaksiyon gelişirken, antibiyotiklerden en sık sefalosporinler (%32.8) ve penisilin (%29.5) ve türevlerine karşı reaksiyon saptandı. Antikonvulzan ilaçlardan en sık

fenitoin (%50), lamotrigin ve karbamazepin ise eşit oranda (%25) sıklıkta erüpsiyona yol açmıştı. Antiepileptiklerden yine pregabalin kendi grubu içinde en sık KİE nedeni olarak bulundu (%50). Antihipertansif ilaçlar 6 hastada KİE'ye neden olmuştur. En sık beta blokörlerin (%75) ve ikinci sıklıkta ise ACE inhibitörlerinin (% 25) sorumlu olduğu görüldü. **(Şekil 3)**

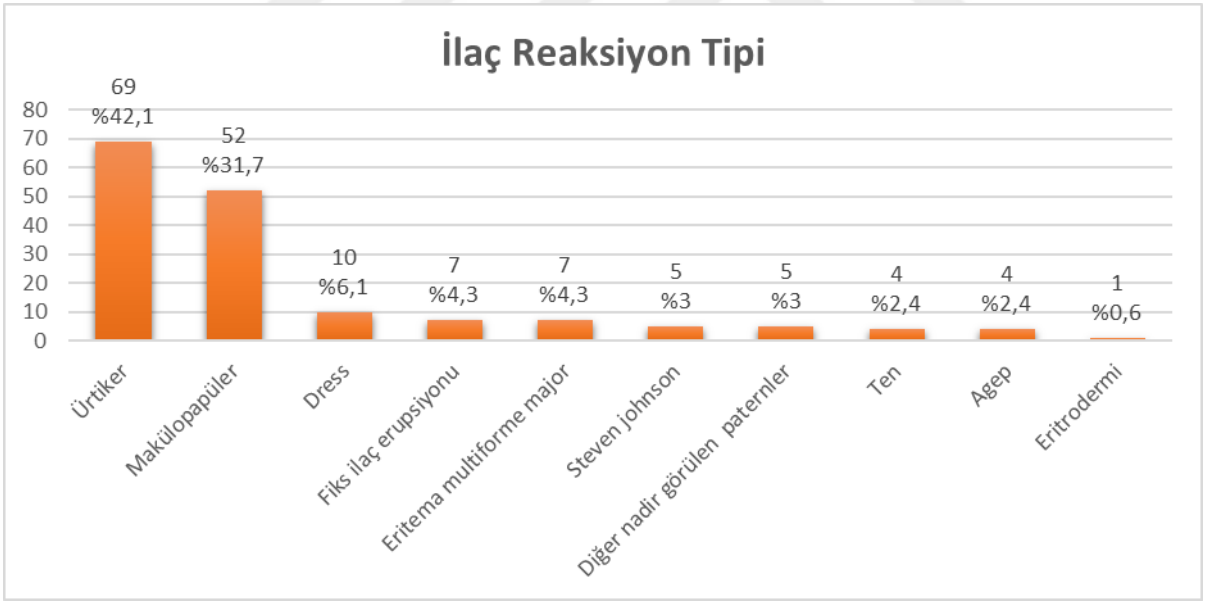


Şekil 3. Kutanöz İlaç Erüpsiyonuna ye yol açan ajanlar ve onların alt grupları

Hastalarda KİE' oluşturan ilaçları hangi nedenle kullanmakta olduğu sorgulanmış ve en yüksek oranda ÜSYE (%34,1) nedeniyle ilaç kullandıkları saptanmıştır. Diğer en sık nedenler arasında %4.3 sıklıkta epilepsi yer almaktaydı.

İlaç alımından reaksiyon gelişimine kadar geçen süre 1 gün ile 1 yıl arasında olup, hastaların %87.8'ında (144 hasta) bu süre 0-3 hafta arasında değişim gösterirken, 19'u (%11,6'sı) >3 hafta-3 ay arasında, 1'i >3 ay ile 12 ay arasında değişim göstermekteydi. KİE'da ilaç kullanım süresi ile oluşan reaksiyon paterni arasında ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. (Fisher Exact test p=0,752)

KİE'da en sık görülen ilaç reaksiyon tipi değerlendirildiğinde; çalışmaya katılan hastaların 69 unda (%42) en sık ürtiker, 52 sinde (%31,7) morbilifrom döküntü, 10 nunda (%6,1) DRESS, 7 sinde (%4.3) AGEP, 7 sinde (%4.3)FİE, 5 inde (%3)SJS, 5 inde (%3) nadir patternler den sweet sendromu, İBLE , 4 ünde (%2.4) TEN, 4 ünde (%2.4) AGEP, 1 inde (%0.6) eritrodermi tipinde reaksiyon görülmüştür. (**Şekil 4)**



Şekil 4. Kutanöz İlaç Erüpsiyonun'da en sık görülen ilaç reaksiyon tipleri

Hastanede yatış süreleri 6,0±3,8 gün olarak bulundu, ilaç reaksiyon tipine göre hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. (Mann Whitney u p=0,903)

Klinik bulguların yanı sıra histopatolojik inceleme yapılan 73 hastanın (%44,5) biyopsi sonucu mevcuttu biyopsi sonuçlarında 73 hastanın 47 sinde (%64.38) yüzeyel perivasküler dermatit, 31 inde dermoepidermal bileşkede vakuoler dejenerasyon , 30 unda (%41.1) dermal

eozinofil infiltrasyonu, 12 sinde(%16.44) küçük damar vasküliti ve 7 sinde (%9.59) keratinosit nekrozu yer almaktaydı. **(Tablo 12)**

Tablo 12. Kutanöz ilaç erupsiyonu ile değerlendirlen 73 hastanın histopatolojik sonuçları.

Yüzeyel perivasküler dermatit	47 (%64.38)
Dermoepidermal bileşkede Vakuoler dejenerasyon	31 (%42.47)
Dermal eozinofil infiltrasyonu	30 (%41.1)
Keratinosit nekrozu	7 (%9.59)
Küçük damar vasküliti	12 (%16.44)

Ek yardımcı tanılardan olan laboratuar parametreleri açısından değerlendirildiğinde ürtikerli hastaların 50 sinin (%72,5), makülopapüler hastaların 46 sının (%88,5), DRESS olan hastaların 10'unda (%100), toplamda 134 hastanın (%81,7) karaciğer, renal, hematolojik laboratuvar parametrelerinde anormallik mevcuttu.

Tablo 13. Kutanöz İlaç Erüpsiyon Tipine Göre Laboratuvar Parametreleri

	Anormal
Ürtiker	50 (%72,5)
Makülopapüler(morbiliform)	46 (%88,5)
DRESS	10 (%100)
Fiks ilaç erupsiyonu	5 (%71,4)
Eritema multiforme major	5 (%71,4)
Steven Johnson	5 (%100)
Diğer nadir görülen paternler	4 (%80)
TEN	4 (%100)
AGEP	4 (%100)
Eritrodermi	1 (%100)

Renal fonksiyon testleri ürtikerli hastaların 4 ünde, makülopapüler olanların 5 inde, diğer nadir görülen paternlerdeki 1 hastada, 1 ten ve 1 eritrodermi olmak üzere toplam 12 hastada (%7,3) yüksek saptandı. Ürtiker hastaların %13'ünde , morbiliform hastaların %19,2'unda , DRESS olanların %90'unda , FİE olanlarının %42,9'unda olmak üzere toplam olarak 34 hastada (%20.7) karaciğer fonksiyon testleri yüksek saptandı.

KİE tanısını koymakta diğer bir yardımcı parametre olarak eozinofili 28 hastada (%17,1) görüldü.

Hastaların tedavisinde ilk basamak olarak şüphelenilen ilaçlar kesilmişti. Olguların %90.9'unda (n=149) hastalık topikal ve sistemik tedaviyle kontrol altına alınırken, olguların % 7.3'üne (n=12) sadece topikal ve %1.8 ine (n=3) sadece sistemik tedavi uygulandı. Sistemik tedavi içerisinde ise hastaların %61'ine (n=100) antihistaminik, %36'sına (n=59) sistemik steroid tedavisi uygulanmıştır.

Kutanöz İlaç Erüpsiyonunun şiddetini belirtmede kullanılan Hartwig'in Ciddiyet Değerlendirme Skalası açısından değerlendirildiğinde (Seviye 1- 2 hafif, seviye 3-4 orta, seviye 5-6-7 ağır olarak nitelendirilen skala); çalışmaya katılan hastaların %78' i Hartwig'in Ciddiyet Değerlendirme Skalasına göre Seviye 4'tedir. %15.9'unda Seviye 3 ve %4.9'u Seviye 5 olarak değerlendirildi. **(Tablo 10**)

Reaksiyon tipi olarak seviyeler değerlendirildiğinde;

- Ürtiker olanların %73,9'u: Seviye 4,
- Makulopapüler olanların %80,4'ü: Seviye 4
- DRESS olanların %90'ı: Seviye 4
- Fiks ilaç erupsiyonu olanların %100'ü: Seviye 4
- Eritema multiforme majör olanların %85,7'si: Seviye 4
- Steven Johnson olanların %100'ü: Seviye 4
- Diğer nadir görülen paternler olanlardaki durum:
- Eritrodermi olanların %100'ün: Seviye 4
- TEN olanların %100'ünde: Seviye 5,
- AGEP olanların %75'i:Seviye 3'olarak saptandı.

Tablo 14. Reaksiyon Tiplerine Göre Hartwigs Seviyeleri

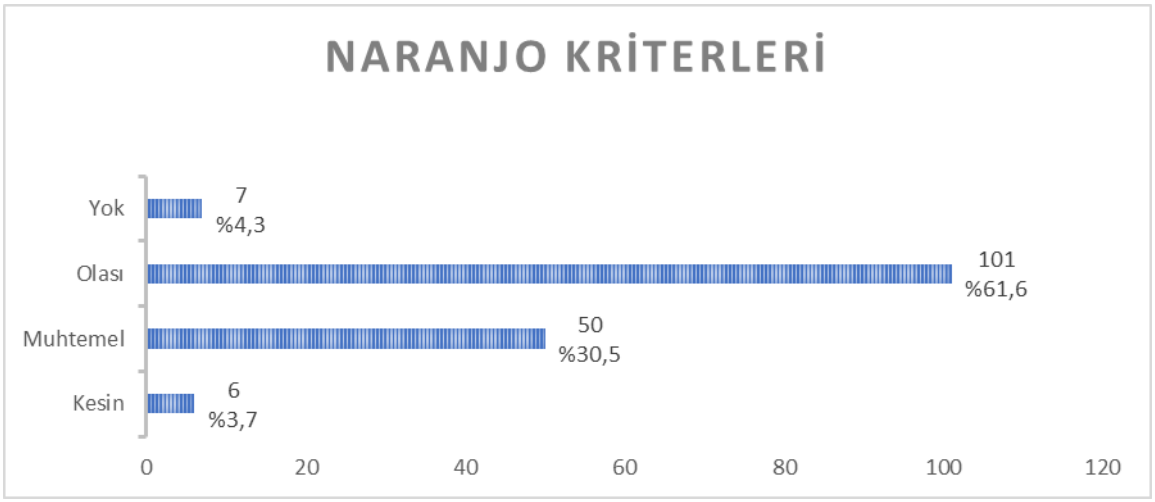
	S1	**S2**	**S3**	**S4**	**S5**
Ürtiker	0	1(1,4)	17(24,6)	51(73,9)	0
Makülopapüler	1(1,9)	0	8(15,4)	42(80,8)	1(1,9)
DRESS	0	0	0	9(90)	1(10)
Fiks ilaç erupsiyonu	0	0	0	7(100)	0
Eritema multiforme major	0	0	1(14,3)	6(85,7)	0
Steven Johnson	0	0	0	5(100)	0
Diğer nadir görülen paternler	0	0	0	5(100)	0
TEN	0	0	0	0	4(100)
AGEP	0	0	3(75)	1(25)	0
Eritrodermi	0	0	0	0	1(100)

**S=seviye*

Diğer bir yardımcı algoritma olan Naranjo Algoritması, bir KİE'nin ilaçtan mı yoksa diğer faktörlerin sonucundan mı kaynaklanıp kaynaklanmadığının saptanması için kullanılan bir skaladır. Algoritma sonucu, kesin, muhtemel , olası ve yok olarak adlandırılan bir skor ile modifiye Naranjo kriteri değerlendirildi.

Çalışmaya katılan hastaların

- %61,6'ı "Olası",
- %30,5'u "Muhtemel"
- % 4.3 ü "Yok",
- % 3.7'si "Kesin" olarak kategorize edildi.



Şekil 5. Kutanöz ilaç erüpsiyonunda naranjo nedensellik algortiması

İlaç reaksiyon tipi olarak patternlere göre kategorize edildiklerinde ise;

- Ürtiker olanların %79,7'inin Naranjo kategorisi "Olası",
- Makülopapüler olanların %55,8'inin Naranjo kategorisi "Olası"
- DRESS olanların %60'nın Naranjo kategorisi "Muhtemel",
- Fiks ilaç erupsiyonu olanların %57,1'inin Naranjo kategorisi "Muhtemel",
- Eritema multiforme majör olanların %71,4'ünün Naranjo kategorisi "Olası",
- Steven Johnson olanların %60'nın Naranjo kategorisi "Olası",
- TEN olanların %75'inin Naranjo kategorisi "Muhtemel", AGEP olanların %60'nın Naranjo kategorisi "Olası"
- Eritrodermi olanların %100'nün Naranjo kategorisi "Olası"
- Diğer nadir görülen paternler olanların %60'nın Naranjo kategorisi "Olası", olarak saptandı

5. TARTIŞMA

İlaçlar medikal tedavinin önemli bir komponenti olarak düşünüldüğünde, ilaca bağlı gelişen reaksiyonlar medikal tedavinin önemli ve sık görülen bir komplikasyonudur. KİE kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir.[9-13-68] Iran'da Jelvehgari ve ark. [69] KİE'li 300 hastayı inceledikleri çalışmalarında kadın hastaların erkek hastalardan az bir farkla daha fazla olduğunu (K=152, E=148) bildirmişlerdir. Ülkemizde ise Adışen ve ark.[8] Dermatoloji kliniğinde KİE nedeniyle yatan hastaları incelediklerinde (K=121, E=56) kadın cinsiyetini daha ağırlıklı olarak saptamışlardır. Bizim yaptığımız çalışmada, diğer çalışmalara göre benzer oranda KİE kadınlarda, erkeklere oranla daha baskındı ve bunun nedeninin kadınların erkeklere oranla daha fazla ilaç kullanmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Kutanöz ilaç reaksiyonları her yaşta gözükebilir. Yetişkinler ve geriatrik yaş gurubu ilaç reaksiyonları açısından yüksek risk altındayken, bebek ve çocuklarda da ise risk daha düşüktür.[12-16-70] Çocuklarda immün sistemin yetersiz ya da bozuk çalışması, ilacın metabolizması ya da detoksifikasyonu ile ilgili sorunlar nedeni ile immünolojik reaksiyonlar daha az beklenmektedir. Ancak yaşlı hasta grubunda kronik hastalıklar nedeni ile çoklu ilaç kullanımı, ilaç reaksiyonu riskini arttırmaktadır. Sharma ve ark nın. yapmış olduğu bir çalışmada hastaların çoğunluğunun 30-39 yaş grubunda yer aldığı görülmüştür.[71] Mokhtari ve ark.ının [9] yapmış olduğu 8 yıllık retrospektif bir çalışmada, 5 aydan 90 yaşa kadar değişen 282 olgu incelemeye alınmıştır. En sık KİE ortalama yaşı 29.48 ± 21.18 olarak görülmüş, en sık etkilenen yaş aralığı ise 0-10 yaş olarak saptanmıştır. Malezya'da Talib ve ark.nın [72] yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise sonuçlar diğer çalışmalara göre biraz farklılık göstermiştir. Çoğunluk (% 71.6) 59 yaş ve altı iken, 12 yaşın altındaki hiçbir hastada KİE gözlenmemiştir Yine de Leape ve ark.nın [57] ve Hafner ve ark.nın [73] yaptığı çalışmalar, yaşlı popülasyonun ilaç erüpsiyonundan daha sık etkilenmekte olduğunu göstermiştir. Bizim hastalarımızın yaş dağılımını incelediğimizde yatan 164 hastanın yaş ortalaması 46,3±18,8 olarak saptanarak olguların çoğunluğu 50 yaş ve üzeri idi. Bizim bulgularımız literatürlerin çoğunluğunda saptanan yaş aralığı sonuçlarıyla ile hemen hemen aynı özellikleri göstermekteydi.

Kutanöz ilaç erüpsiyonundan sorumlu olabilecek en önemli risk faktörleri; viral enfeksiyonlar (HIV, EBV, CMV), hematolojik maligniteler, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon, astım, koroner arter hastalıkları, karaciğer ve renal hastalıklar yer almaktadır.[74-75]

Özellikle sistemik ve kronik hastalıklar nedeniyle çoklu ilaç kullanan hastalarda ve buna bağlı gelişen ilaç-ilaç etkileşimi, ilacın metabolizması ya da detoksifikasyonu ile ilgili

bozukluklar KİE gelişimini arttırmaktadır.[6-23-76] Çalışmamızda olguların % 64 ünde (n=106) en az bir sistemik hastalık ve çoklu ilaç kullanımı mevcuttu.

Sayılan diğer risk faktörleri arasında hastaların %7.9 (n=13) atopi hikayesinin bulunması ayrıca KİE nin gelişimi açısından açıklayıcı nedenler arasında idi. Yine de bazı risk faktörlerini tanımlamayan hastalarda KİE gelişme riskini bilmek mümkün olmayabilir. Farshchian ve ark. nın [77] yapmış olduğu 2 yıllık retrospektif bir çalışmada 308 hastanın 20'sinde (%6.5) ilaç reaksiyonu öyküsünün bulunması, dikkatli bir anamnezin bu hastalarda KİE rekürrensi önleyebileceğini düşündürmektedir. Bizim olgularımızın öyküsünde ise KİE rekürrensi %12.8 saptanmıştır. Bu sonuçlar hastanın suçlanan aynı alerjenlerle ya da çapraz reaksiyon veren ilaçlarla tekrar karşılaşarak hastaların daha önce suçlanan ilaçlardan yeterince kaçınmadığını göstermektedir. Bu durumda hasta bilinçlendirilmeli ve uyarıcı olarak yanında hangi ilaçların reaksiyonlara sebep olduğunu gösteren alerji kartı ya da alerji bilekliği taşınması sağlanmalıdır.

Dünya genelinde yapılmış birçok çalışmada ilaç reaksiyonlarının çoğunluğunu başta penisilinler, sefalosporinler olmak üzere antibiyotikler, NSAİİ'ler ve antikonvülzanlar oluşturmaktadır.[5-14-16] Ancak bu sıralama etnik köken, coğrafi bölgelere farklılık göstermektedir. Örneğin Türkiye'de Akpınar ve ark.nın [78] yapmış oldukları bir çalışmada 106 olgu değerlendirilmiş, KİE yi en çok tetikleyen ajanlar arasında antibiyotikler (40.5%), NSAII ler (31.1%) ve bunları antiepileptikler takip etmektedir. [79] Ülkemizden yine Derlioğlu ve ark. nın [78] yaptığı çalışmada en sık sorumlu ilaçlar sırası ile antibiyotikler, analjezikler ve antihipertansifler olarak saptanmıştır. Adışen ve ark. nın[8] yaptığı çalışmada ise antibiyotikler ve analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik grubu ilaçlar olguların %73'ünden sorumlu olan ilaçlar olarak saptamışlardır.

Brezilya'da Dermatoloji Kliniğinde yatan 117 olgunun incelendiği epidemiyolojik bir çalışmada ise özellikle şiddetli ilaç reaksiyonun daha çok kombine ilaçlar başta olmak üzere çoğunlukla antikonvülzanlara (%23.9) ve antibiyotiklere (%22.1) karşı geliştiği bildirilmiştir.[80] Bizim çalışmamızda ise diğer çalışmaların aksine reaksiyon tipinden bağımsız, en sık sorumlu olan ilaçlar NSAII lar (%18,9), ikinci sıklıkta antibiyotikler (%15.2), üçüncü sıklıkta kombine ilaç kullanımı (%9.8) ve antiepileptikler (%4.3) gelmekteydi. Fakat NSAII alt grubu olan metamizol non opiat analajezik ve antipiretik bir ilaçtır. Kimi otörler non opiat grubu ilaçları içinde sınıflandırılması gerektiğini savunurken,[81] çoğu otörler metamizolu NSAII ilaçlar grubu içersinde sınıflamıştır.[82] Bizde metamizolu NSAII grubu içersinde değerlendirerek diğer ilaçlarla karşılaştırdık.

Ülkemizde en fazla reçete edilen ilaçlar arasında olan NSAII lerin olması ve kullanımının çok yaygın olması ve reçetesiz bir şekilde eczenelerden temin edilmesi nedeniyle sonuçlarda NSAİİ ların yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Hastaların çoğu bu ilaçları ÜSYE (%34.1) ve epilepsi (%4.3) nedeniyle kullanmakta idi. Kombinasyon tedavileri içinde NSAİİ ile birlikte antibiyotiklerin birlikte kullanımı ön plandaydı. Burada dikkati çeken bir diğer nokta asetaminofen (parasetamol) "diğerleri" olarak sınıflandırılan grupta, en sık KİE ye yol açması idi**. (Şekil 3**) Bu da her hastaya analjezik/antipiretik reçete edilirken KİE geliştirme riski yönünden dikkate alınmalı, çok gerekli olmadıkça NSAİİ ve asetaminofen grubu ilaçların reçete edilmemesi yönündedir.

Kutanöz ilaç erüpsiyonları her türlü deri bulgusu ile karşımıza çıkabilir, fakat en sık görülen tipler arasında morbiliform döküntü, ürtiker ve/veya anjioödem FİE, eritrodermi ve eritema multiforme olmak üzere sıralanabilir.[26-27] Fakat yapılan çalışmalarda bu paternlerin sıklığı coğrafi konum, etnik farklılıklar, kullanılan ilaçlara göre değişkenlik göstermektedir. Botelho ve ark.nın klinik olarak incelediği 117 KİE olgusunda: En yaygın klinik formlar makülopapüler döküntü (% 37.6), DRESS (% 14.5) ve Stevens-Johnson sendromu / toksik epidermal nekroliz (% 12.8) iken[80] , Hindistan' da Sasidharanpillai ve ark.nın [83] bir yıllık takip ettikleri 43 hastada gözlemledikleri en yaygın reaksiyon şekli SJS-TEN (5'i SJS, 12'i TEN) idi. Bunu takiben makulopapüler döküntü, DRESS ve fiks ilaç erupsiyonu idi. Bu iki çalışmada farklı patternlerde KİE ye yol açan ilaçlar incelendiğinde, antikonvülzanlar başta geliyordu. Bu iki çalışmanın sonucunda aynı ilaca karşı farklı paternlerin sıklığının görülmesi bölgeler arasında paternlerin sıklığının etnik veya coğrafik konuma göre farklılık gösterdiğini açıklıyordu. Ülkemizden yapılan çalışmalarda ise Adışen ve ark. [7] en sık KİE paternini ürtiker olarak saptamışlardır (92/177). Bunun nedenini yatan hasta grubunda en sık ürtiker grubunun yer almasına, morbiliform erüpsiyonların çoğunluğunun klinik yatış gerektirmemesine bağlamışlardır. Derlioğlu ve ark. nın[78] yaptğı çalışmada da ilaç reaksiyonlarının ürtiker-anjiyoödem, makülopapüler ve fiks ilaç erüpsiyonu olduğu saptanmıştır.

Bizim kliniğimizde en sık görülen ilac reaksiyonları ise ülkemizden yapılan çalışmalar ile paralellik gösteren ürtiker-anjiyoödem, makülopapüler döküntü ve DRESS idi. Ürtikere en sık neden olan ilaçlar ise antibiyotikler ve NSAİİ lardı. Bu sonuç Naldi ve ark.'nın [68] yapmış olduğu, 2224 hastanın değerlendirilip, en sık (%16.9) ürtiker ve anjiyoödemin gözlendiği çalışma ile benzerdi. Sadece yatan hastaları değerlendirdiğimiz bu çalışmada makülopapüler reaksiyona göre ürtikerin daha sık görülmesinin sebebi, makülopapüler ilaç reaksiyonlarının hayatı tehdit edip, hastaneye yatış gerektirmeyecek derece hafif şiddette olması şeklinde açıklanabilir. Ayrıca ürtikerin yaygınlığı, hastalarda paniklemeye yol açıp acil servislere

sıklıkla başvurmaları, üst solunum yolu, viral enfeksiyonlarının tedavisinde, çoğunlukla uygun medikal endikasyon ve hekim önerisi olmadan kullanılan NSAİİ ve antibiyotikler nedeniyle de olabilir.

Kutanöz lezyonların şüpheli ilaç kullanımını takiben, ortaya çıkmasında ki geçen süre, ürtiker de birkaç dakika ile birkaç saat, makülopapüler ilaç erüpsiyonda 30 dakika-2 hafta arasında, DRESS, TEN ve SJS'da birkaç saat ile bir hafta arasında değişmektedir.[76;84]

Yine Akpınar ve ark.[79] şüpheli ilaç kullanımı ile reaksiyon arasında geçen süreyi olgularında karşılaştırmış, olguların % 84.6'sında ilk iki hafta, olguların %7.5'inde 1-3 ay olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise literatürdeki sonuçlara benzer şekilde ilaç kullanımı ve reaksiyon arasında ki süre hastaların %87,8'inde 0-3 hafta , %11,6'sında >3 hafta- 3 ay arasında değişmekteydi. Bu sonuç bize özellikle KİE olan hastalarda özellikle son üç hafta içinde kullanılan ilaçların daha detaylı sorgulanması ve reaksiyondan sorumlu olabileceğini göstermektedir.

Kutanöz ilaç erüpsiyonu'nun tanısı daha çok klinik olarak konulur fakat yardımcı parametreler bizim için yol göstericidir. Histopatolojik inceleme, ilaç erüpsiyonuna özgü değişiklikleri ortaya çıkaramasa da biyopsi, reaksiyonların belli alt tiplerini ayırt etmede yarar sağlar.[77] Naimi ve ark.nın [29] yapmış olduğu 30 aylık prospektif bir çalışmada, makülopapüler ilaç erüpsiyonu klinik olarak değerlendirilen 48 hastadan 60 adet biyopsi alınmış (10 hastada 2 adet ve 1 hastada 3 adet biyopsi olmak üzere). Sonuçlarda biyopsilerin % 97 sinde (epidermiste hafif spongioz %97, dermoepidermal bileşkede bazal vakuoler dejenerasyon %97, perivasküler lenfosit infiltrasyonu %100, nekrotik keratinositler %32, papiller dermiste ödem %85, eozinofil infiltrasyonu %60) klinik histopatoloji ile uyumlu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak tüm ilaç reaksiyon patternlerinin biyopsileri incelendi. Olguların % 44.5'inde biyopsi mevcut olup, en sık görülen bulgular; yüzeyel perivasküler dermatit ve dermoepidermal bileşkede vaküoler dejenerasyon, dermal ezonofil infiltrasyonu, küçük damar vasküliti ve sırası ile keratinosit nekrozu takip ediyordu. Biyopsisi alınan 73 olgunun %97.2 sinin kliniğini histopatolojik bulgular desteklemekteydi. Bu sonuçlar ilaç erüpsiyonu ile viral ekzantemlerin ayırıcı tanısında ve ilaç erüpsiyonunun tipini belirlemede histopatolojinin yol gösterici olacağını düşündürtmektedir. Bir ayrışma olması durumunda ise klinik tablonun kötüleşebileceği, SJS ya da TEN'e doğru gidişin olabileceği yönünde biyopsi sonuçları tanı ve acil tedavi konusunda yönlendirici olacaktır.

Yardımcı parametreler arasında kanda eozinofili saptanması bazı kitaplarda KİE için nadir bir bulgu olarak görülse de, popüler inancın aksine, varlığı veya eksikliği tanıyı dışlamak veya doğrulamakta çok az önem taşır.[85] Fakat bazı çalışmalarda, dolaşımdaki eozinofil sayısının

artması ilaç döküntüleri ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle yaygın olarak kanda eozinofili, deri döküntüsü, karaciğer enzim düzeylerinin artışı ile birlikte multiorgan tutulumu ile giden DRESS li hastalarda önem arz etmektedir.[86] Yine Güney Hindistan'da Pudukadan ve ark.ı [85] KİE nedeni ile değerlendirdikleri 90 hastanın 38 inde (%42.2) eozinofili (mutlak eozinofil sayısı> 500 hücre / mm3) ve 21 inde (%23.3) karaciğer fonksiyon bozuklukları saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise kanda eozinofili olan hastaların sayısı bu çalışmaya göre daha düşüktü (%17.1) ve eozinofili en sık makülopapüler döküntü ve DRESS te saptanmıştır. Ayrıca hastalarımızın %7.2 sinde renal fonksiyon ve %20.7 sinde ise karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik mevcuttu. Tanı değeri az olan bir test olarak tanımlanmasına rağmen, mutlak eozinofil sayıları, hastalık seyrinin başında prognozu değerlendirmede yararlı olabilir. Anormal karaciğer ve renal fonksiyon testleri de KİE nin şiddetinin bağımsız bir göstergesi olarak tanımlanabilir.

Kutanöz ilaç erüpsiyonların ilk basamak tedavisi şüpheli ilacın derhal kesilmesiyle başlar. Mümkün olduğunda, suçlanan ilaç kesilmeli ve farklı kimyasal yapılara sahip alternatif ilaçlar ile değiştirilmelidir.[87] Destek tedavilerin yanında tedaviler, topikal ve sistemik olmak üzere gruplandırılabilir. Antihistaminikler günlük klinik uygulamalarda tedavide en sık kullanılan ilaçlardır. Anafilaksi durumunda, tercih edilen tedavi enjektabl epinefrin'dir.[87-88] Sistemik kortikosteroidler şiddetli KİE vakalarında iyileşmeyi hızlandırabilir. Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve DRESS gibi şiddetli KİE de ek yoğun tedavi gerekmektedir. Örneğin Yang ve ark.ı [89] 47 DRESS, 41 SJS/TEN olarak grupladığı toplam 88 olguda SJS/TEN için 19 hastaya sadece sistemik kortikosteroid, 11'ine IVIG, 9'una sistemik kortikosteroid ve IVIG, iki olguya ise sadece konservatif tedavi başlamışlardı. Bizim kliniğimizde ise çalışmaya katılan hastaların reaksiyon patterninden bağımsız olarak tedavilerini incelediğimizde ağırlıklı olarak sistemik ve topikal kombine tedavi uygulanmıştı. Sistemik tedavilerin başında antihistaminikler, ikinci sıklıkla sistemik steroidler gelmekteydi. DRESS te ise, 40 hastaya tek başına sistemik kortikosteroidler ve 1 hastaya hem sistemik kortikosteroid hem IVIG, 7 hasta ise konservatif olarak tedavi verilmişti.

Hastanede kalış süresi hastalarımızda ortalama 16.5 gün olarak hesaplandı (aralık 1-152) SJS /TEN'de tedavi modalitesine göre mortalite veya hastaneye yatış süresi açısından fark gösterilemedi. Ancak bu iki tip döküntüde, hastanede ortalama kalış süresi 44.5 gün (+/-3-1.295) olarak hesaplandı. Sistemik steroid kullanımına göre hastaneye yatış süresinde fark yoktu.

Kutanöz ilaç erüpsiyonların nedensellik değerlendirme skalası, ilaç (lar) maruziyeti ile advers reaksiyon (lar) un varlığı arasındaki ilişkinin kuvvetini tahmin etmek için kullanılan bir

yöntemdir. İlaç ve şüphelenilen AİR arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için çeşitli nedensellik değerlendirme skalaları kullanılmıştır. DSÖ ve Uluslararası İlaç İzleme ve İşbirliği Merkezine göre en sık kullanılan skalalar arasında Naranjo kriterleri ölçeği ve Hartwig'in Ciddiyet Değerlendirme Skalasıdır.[66] Örneğin Bellare ve ark.ı 114 kanserli hastada, kematörapotik ilaçlar nedeniyle meydana gelen KİE'yi, WHO-UMC olasılık ölçeği ve Naranjo'nun kriterleri ile karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. WHO-UMC nedensellik ölçeğine göre hastaların 66'sında (% 57.8) mümkün ve 48 (% 42.1) olası iken Naranjo'nun kriterlerine göre hastaların 74 ü (% 64.9) muhtemel ve 40 (% 35.1) olası olarak sonuçlanmıştır. İki ölçek arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır.(kappa = 0.853).[90] Malezya'da Sam ve ark.ının.[91] seçmiş olduğu rastgele 100 olgunun KİE nedenselliğinin ve şiddetinin değerlendirmesi, WHO olasılık ölçeği, Hartwig'in skalasına göre gerçekleştirmişlerdir. Çalışma grubunda Hartwig'in skalasına göre reaksiyonların çoğunluğu 45 (% 43.69) "hafif", 42 (% 40.78) "orta" ve 16" (% 15.53) reaksiyon "şiddetli" olarak saptanmıştır

Bizim çalışmamızda hastaların KİE nin nedenselliğini Naranjo kriterleri ile değerlendirdik, ancak ülkemiz koşullarında tüm hastanelerde "rechallenge" yapılamaması ve çalışmanın retrospektif olması nedeni ile modifiye ettiğimiz Naranjo kriterlerini baz aldık. Diğer çalışmalara benzer , nedensenlik ilişkisi hastalarımızda büyük çoğunlukla %61,6'sının "Olası", %30,5'inin "muhtemel " daha çok az sayıda "kesin"olarak saptandı. Hartwig'in skalasına göre ise hastaların %78'i "orta " (Seviye 4)'te idi. %15.9'u "hafif " (Seviye 3) ve %4.9'u " şiddetli" (Seviye 5) olarak değerlendirildi. İlaç erüpsiyon patternine göre Hartwig'in seviyeleri tablo 10'da sunulmuştur.

Yine KİE'lerin bildirim eksikliği önemli bir sorun teşkil ettiği için bu konunun derhal ele alınması ve rekürren ilaç reaksiyonlarının olmaması yönünde ulusal bir kayıt programı olması gerektiği sonucuna varıldı.

6. SONUÇ

Kutanöz ilaç erüpsiyonlarında hastalarımızın yaş dağılımını incelediğimizde yatan 164 hastanın yaş ortalaması 46,3±18,8 olarak saptanarak olguların çoğunluğu 50 yaş ve üzeri ve kadın hastalarda yüksek saptandı. KİE, bazı çalışmalar ile paralellik gösteren,[92; 93] bulgularımıza göre reçetesiz kullanımının ve rastgele kullanımın yaygın olması nedeni ile NSAİİ lar, özellikle flurbiprofen ve metamizol en suçlu ilaçlar olarak saptandı. Ancak diğer çalışmalarda KİE de sıklıkla antibiyotikler [5-79-14-16] rapor edilmiştir. Çalışmamızda, KİE nin en yaygın tipi ürtiker-anjiödem olarak bulunmuşken, dünyanın diğer bölgelerinde yapılan bazı çalışmalarda makülopapüler döküntüler daha yaygın bulunmuştur.[26-27- 80.]

Dermatolojik bozukluklarla başvuran hasta için KİE için olası olabilecek, ayrıntılı bir ilaç öyküsü, ilaç tüketimi ve olayların kronolojisi araştırılmalıdır. Sonuç olarak daha önce ilaç alerjisi öyküsü bulunan hastaların yeterince bilgilendirilmesi, sekonder hastalıkların arttığı yaşlı popülasyonda kombine ilaç kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması gerekmektedir. Tüm ilaçların potansiyel olarak tehlikeli olduğu düşünülmeli ve ilaç reaksiyonlarından kaynaklanan risk, her hasta için beklenen terapötik fayda açısından değerlendirilmelidir. İlaç alerjisi öyküsü var olan hastalarda vereceğimiz tedavileri ayrıntılı değerlendirmeli, özellikle yaşlı hastalarda çoklu ilaç kullanımından ya da ilaç-ilaç etkileşimi yapabilecek ilaçlardan sakınılmalıdır. En sık suçlanan ajanlar olarak NSAİİ, antibiyotik ve antiepileptik kullanımında ayrıntılı anamnez almalı, geçmişte alerji yaşayıp yaşamadığını hasta ya da hasta yakınlarından öğrendikten sonra tedavi başlanmalıdır.

Naranjo kriterleri gibi ülkemiz koşullarına uygun modifiye edilebilecek kriterlerin kullanılması ilaç nedenselliğini saptamada yol gösterici olacaktır. Buradan çıkacak sonuçlara göre riskli ilaçlarda hem hasta hem de hekim daha temkinli olma konusunda gayret göstereceklerdir.

Hartwig'in skalası gibi ilaç döküntüsün şiddetini ölçmeye yönelik skalaların geliştirilmesi ise hangi ilaçların şiddetli reaksiyon oluşturup ve mortaliteye yol açabileceği hakkında dikkatli olmamızı sağlayacaktır.

Son olarak, doktorlar, gelecekte ilaçların güvenlik profilinin izlenmesine yönelik değerli bilgi veritabanı sağlayacağı için tüm KİE'leri tespit etme ve raporlama konusunda proaktif olmalıdır. Böylece bu uygulama, gelecekteki reaksiyonların önlenmesini sağlayacak ve hasta güvenliğini arttıracaktır.

7. KAYNAKLAR

1 E. Czarnobilska, K. Obtulowicz, K. Wsolek. [Type IV of hypersensitivity and its subtypes]. Przegl Lek 2007; 64: 506-508.

2 M. E. Temple, R. F. Robinson, J. C. Miller, J. R. Hayes, M. C. Nahata. Frequency and preventability of adverse drug reactions in paediatric patients. Drug Saf 2004; 27: 819-829.

3 D. A. Kessler. Introducing MEDWatch. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. JAMA 1993; 269: 2765-2768.

4 I. Zaraa, M. Jones, S. Trojjet et al. Severe adverse cutaneous drug eruptions: epidemiological and clinical features. Int J Dermatol 2011; 50: 877-880.

5 L. Diaz, A. M. Ciurea. Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics. Dermatol Ther 2012; 25: 12-22.

6 A. M. Ahmed, S. Pritchard, J. Reichenberg. A review of cutaneous drug eruptions. Clin Geriatr Med 2013; 29: 527-545.

7 S. R. Knowles, N. H. Shear. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. Dermatol Clin 2007; 25: 245-253, viii.

8 E. Adisen, F. Karaca, M. e. a. Gurer Drug Reactions in Dermatology. In: Turk J Dermatol 2008, 1-5.

9 F. Mokhtari, Z. Nikyar, B. A. Naeini, A. A. Esfahani, S. Rahmani. Adverse cutaneous drug reactions: Eight year assessment in hospitalized patients. J Res Med Sci 2014; 19: 720-725.

10 M. A. Riedl, A. M. Casillas. Adverse drug reactions: types and treatment options. Am Fam Physician 2003; 68: 1781-1790.

11 Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83: 665-700.

12 T. Martin, H. Li. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. Chin Med J (Engl) 2008; 121: 756-761.

13 A. D. East-Innis, D. S. Thompson. Cutaneous drug reactions in patients admitted to the dermatology unit at the University Hospital of the West Indies, Kingston, Jamaica. West Indian Med J 2009; 58: 227-230.

14 M. Bigby. Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol 2001; 137: 765-770.

15 L. I. Castro-Pastrana, R. Ghannadan, M. J. Rieder, E. Dahlke, M. Hayden, B. Carleton. Cutaneous adverse drug reactions in children: an analysis of reports from the Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS). J Popul Ther Clin Pharmacol 2011; 18: e106-120.

16 S. C. Carneiro, M. C. Azevedo-e-Silva, M. Ramos-e-Silva. Drug eruptions in the elderly. Clin Dermatol 2011; 29: 43-48.

17 J. Lazarou, B. H. Pomeranz, P. N. Corey. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-1205.

18 M. Bigby, S. Jick, H. Jick, K. Arndt. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA 1986; 256: 3358-3363.

19 S. H. Ozturk HZY, Yazici S, Analysis of the Inpatients with Drug Reactions: A Retrospective Study. In: Uludag University Faculty of Medicine Journal. 2010, 75-80.

20 A. Hernandez-Salazar, S. P. Rosales, S. Rangel-Frausto, E. Criollo, C. Archer-Dubon, R. Orozco-Topete. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. Arch Med Res 2006; 37: 899-902.

21 B. Yalcin, E. Tamer, G. G. Toy, P. Oztas, M. Hayran, N. Alli. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. Int J Dermatol 2006; 45: 672-676.

22 N. Moore, D. Lecointre, C. Noblet, M. Mabille. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 1998; 45: 301-308.

23 L. Valeyrie-Allanore, B. Sassolas, J. C. Roujeau. Drug-induced skin, nail and hair disorders. Drug Saf 2007; 30: 1011-1030.

24 R. G. Srinivasan R Adverse drug reactıon-causalıty assessment. In: İnternational journal of research in pharmacy and chemistry. 2011, 2231-2781.
25 N. F. Adkinson, Jr. Risk factors for drug allergy. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 567-572.
26 A. V. Marzano, A. Borghi, M. Cugno. Adverse drug reactions and organ damage: The skin. Eur J Intern Med 2016; 28: 17-24.
27 O. Chosidow. [Drug-induced exanthemas]. Rev Prat 2000; 50: 1310-1313.
28 W. Weyers, D. Metze. Histopathology of drug eruptions - general criteria, common patterns, and differential diagnosis. Dermatol Pract Concept 2011; 1: 33-47.
29 M. Naim, W. Weyers, D. Metze. Histopathologic features of exanthematous drug eruptions of the macular and papular type. Am J Dermatopathol 2011; 33: 695-704.
30 H. T. Shin, M. W. Chang. Drug eruptions in children. Curr Probl Pediatr 2001; 31: 207-234.
31 P. Souteyrand, M. d'Incan, S. Parent. [Misleading or rare cutaneous drug reactions]. Rev Prat 2000; 50: 1329-1333.
32 P. Mathelier-Fusade. [Drug-induced chronic urticarias]. Ann Dermatol Venereol 2003; 130 Spec No 1: 1S31-34.
33 E. D. B. T. James WD. Contact dermatitis and drug eruptions. Andrews' diseases of the skin 2011; 3: 88–137.
34 K. M. Nichols, F. E. Cook-Bolden. Allergic skin disease: major highlights and recent advances. Med Clin North Am 2009; 93: 1211-1224.
35 A. Helbling, T. Hurni, U. R. Mueller, W. J. Pichler. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. Clin Exp Allergy 2004; 34: 285-290.
36 N. Nakai, N. Katoh. Fixed drug eruption caused by fluconazole: a case report and mini-review of the literature. Allergol Int 2013; 62: 139-141.
37 A. Y. Lee. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition, and avoidance. Am J Clin Dermatol 2000; 1: 277-285.
38 M. R. Lamoreux, M. R. Sternbach, W. T. Hsu. Erythema multiforme. Am Fam Physician 2006; 74: 1883-1888.
39 O. Sokumbi, D. A. Wetter. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. Int J Dermatol 2012; 51: 889-902.
40 L. Tognetti, S. Giorgini, T. Lotti. Erythema multiforme-like eruption from a slimming drug preparation cutaneous adverse drug reaction. Indian Dermatol Online J 2011; 2: 78-81.
41 R. P. Ellender, C. W. Peters, H. L. Albritton, A. J. Garcia, A. D. Kaye. Clinical considerations for epidermal necrolysis. Ochsner J 2014; 14: 413-417.
42 Auquier D.A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, R. JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. Arch Dermatol 2002; 8: 1019-1024.
43 S. A. Martinez-Cabriales, M. Gomez-Flores, J. Ocampo-Candiani. [News in severe clinical adverse drug reactions: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN)]. Gac Med Mex 2015; 151: 777-787.
44 S. Bastuji-Garin, N. Fouchard, M. Bertocchi, J. C. Roujeau, J. Revuz, P. Wolkenstein. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2000; 115: 149-153.
45 S. Choudhary, M. McLeod, D. Torchia, P. Romanelli. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. J Clin Aesthet Dermatol 2013; 6: 31-37.
46 P. R. Criado, R. F. Criado, J. M. Avancini, C. G. Santi. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. An Bras Dermatol 2012; 87: 435-449.
47 N. Ortonne, L. Valeyrie-Allanore, S. Bastuji-Garin et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. Br J Dermatol 2015; 173: 50-58.
48 M. Akhyani, Z. S. Ghodsi, S. Toosi, H. Dabbaghian. Erythroderma: a clinical study of 97 cases. BMC Dermatol 2005; 5: 5.
49 E. Adisen, F. Karaca, M. E. Gurer. Erythroderma: Retrospective Evaluation of 50 Patients. Turk J Dermatol 2008; 2: 6-10.

50 C. Ram-Wolff, N. Martin-Garcia, A. Bensussan, M. Bagot, N. Ortonne. Histopathologic diagnosis of lymphomatous versus inflammatory erythroderma: a morphologic and phenotypic study on 47 skin biopsies. Am J Dermatopathol 2010; 32: 755-763.
51 M. Rosenbach, S. Hsu, N. J. Korman et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 655-662.
52 A. Sidoroff, S. Halevy, J. N. Bavinck, L. Vaillant, J. C. Roujeau. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. J Cutan Pathol 2001; 28: 113-119.
53 S. H. Kardaun, H. Kuiper, V. Fidler, M. F. Jonkman. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. J Cutan Pathol 2010; 37: 1220-1229.
54 C. Dalle Vedove, J. C. Simon, G. Girolomoni. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNFalpha agents. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10: 889-897.
55 A. V. Marzano, P. Vezzoli, C. Crosti. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. Lupus 2009; 18: 935-940.
56 D. Antonov, J. Kazandjieva, D. Etugov, D. Gospodinov, N. Tsankov. Drug-induced lupus erythematosus. Clin Dermatol 2004; 22: 157-166.
57 S. R. Knowles, L. Shapiro, N. H. Shear. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. Arch Dermatol 1996; 132: 934-939.
58 L. L. Leape, T. A. Brennan, N. Laird et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. N Engl J Med 1991; 324: 377-384.
59 M. J. Doherty. Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. Respiratory Medicine CME 2009; 2: 63-67.
60 R.Srinivasan, G. Ramya. Adverse drug reactıon-causalıty assessment. Internatıonal Journal Of Research In Pharmacy And Chemıstry 2011; 56: 2231-2781.
61 M. J.Nell, E.A. Gash, M.M. Mcdonald. Post Marketing Surveillance Strengths and Limitations and Advers Drug Reactions. Journal of American Medical Association. 1999; 281: 824-829.
62 B. Lee, M.W. Turner. Food and Drug Administrations Adverse Drug Reaction Monitoring Program. American Journal of Hospital Pharmacy. 1978; 35: 828-832.
63 J. K. Jones. Adverse drug reactions in the community health setting: approaches to recognizing, counseling, and reporting. Fam Community Health 1982; 5: 58-67.
64 N. B. M, S.R Taur, R. P. Munshi. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. Indian J Pharmacol 2014; 46: 117-120.
65 U. Busto, C. A. Naranjo, E. M. Sellers. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. Br J Clin Pharmacol 1982; 13: 223-227.
66 R. Sivaraj, S. Umarani, S. Parasuraman, P. Muralidhar. Revised National Tuberculosis Control Program regimens with and without directly observed treatment, short-course: A comparative study of therapeutic cure rate and adverse reactions. Perspect Clin Res 2014; 5: 16-19.
67 F. E. Karch, L. Lasagna. Toward the operational identification of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1977; 21: 247-254.
68 L. Naldi, A. Conforti, M. Venegoni et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 839-846.
69 M. Jelvehgari, H. Azimi, H. Montazam. Prevalence of Cutaneous Drug Eruption in Hospitalized Patients: A Report from Sina Hospital of Tabriz. Iran J Dermatol 2009; 12: 16-19.
70 V. K. Sharma, G. Sethuraman. Adverse cutaneous reactions to drugs: an overview. J Postgrad Med 1996; 42: 15-22.
71 Sharma VK, Sethuraman G, K. B. Cutaneous adverse drug reaction patterns to antimicrobial drugs in North India J Assoc Physicians India 1998; 46: 1012-1015.
72 NH Taliba, M. Leelavathib, Z. Hamzah. Common adverse cutaneous drug reaction patterns and the causative drugs in Malaysia. South African Family Practice 2015; 57: 227–230.
73 J. W. Hafner, Jr., S. M. Belknap, M. D. Squillante, K. A. Bucheit. Adverse drug events in emergency department patients. Ann Emerg Med 2002; 39: 258-267.
74 A. J. Bircher. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. Toxicology 2005; 209: 201-207.

75 C. K. Svensson, E. W. Cowen, A. A. Gaspari. Cutaneous drug reactions. Pharmacol Rev 2001; 53: 357-379.
76 V. K. Sharma, G. Sethuraman, B. Kumar. Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents--a 6 year series from Chandigarh, India. J Postgrad Med 2001; 47: 95-99.
77 M. Farshchian, A. Ansar, A. Zamanian, G. Rahmatpour-Rokni, A. Kimyai-Asadi, M. Farshchian. Drug-induced skin reactions: a 2-year study. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015; 8: 53-56.
78 S.B. Dertlioglu, D. Cicek, F.G. Coban, N. Halisdemir. Drug reactions seen among patients admitted to the dermatology department. Turkderm Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, 2012; 46: 130-133.
79 F. Akpinar, E. Dervis. Drug Eruptions: An 8-year Study Including 106 Inpatients at a Dermatology Clinic in Turkey. Indian J Dermatol 2012; 57: 194-198.
80 L. F. Botelho, A. M. Porro, M. M. Enokihara, J. Tomimori. Adverse cutaneous drug reactions in a single quaternary referral hospital. Int J Dermatol 2016; 55: e198-203.
81 I. Nikolova, V. Petkova, J. Tencheva, N. Benbasat, J. Voinikov. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known "Forgotten" Drug. Part II: Clinical Profile. Biotechnology & Biotechnological Equipment 2013; 93: 3605-3619.
82 L. Hearn, S. Derry, R. A. Moore. Single dose dipyrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: CD011421.
83 S. Sasidharanpillai, N. Riyaz, A. Khader, U. Rajan, M. P. Binitha, D. N. Sureshan. Severe cutaneous adverse drug reactions: a clinicoepidemiological study. Indian J Dermatol 2015; 60: 102.
84 L. Swanson, R. M. Colven. Approach to the Patient with a Suspected Cutaneous Adverse Drug Reaction. Med Clin North Am 2015; 99: 1337-1348.
85 D. Pudukadan, D. M. Thappa. Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2004; 70: 20-24.
86 J. Yang, X. Yang, M. Li. Peripheral blood eosinophil counts predict the prognosis of drug eruptions. J Investig Allergol Clin Immunol 2013; 23: 248-255.
87 B. Schnyder. Approach to the patient with drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29: 405-418.
88 R. Warrington, F. Silviu-Dan. Drug allergy. Allergy Asthma Clin Immunol 2011; 7 Suppl 1: S10.
89 M. S. Yang, M. G. Kang, J. W. Jung et al. Clinical features and prognostic factors in severe cutaneous drug reactions. Int Arch Allergy Immunol 2013; 162: 346-354.
90 P. S. Bellare, K. Ashwin, S. Prakash, S. Vinaykumar. A retrospective evaluation of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a Tertiary Care Hospital in South India. Journal of Young Pharmacists 2016; 8: 251-254.
91 A. T. Sam, L. L. Lian Jessica, S. Parasuraman. A retrospective study on the incidences of adverse drug events and analysis of the contributing trigger factors. J Basic Clin Pharm 2015; 6: 64-68.
92 R. M. Patel, Y. S. Marfatia. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74: 430.
93 P. Kasemsarn, K. Kulthanan, P. Tuchinda, N. Dhana, K. Jongjarearnprasert. Cutaneous reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Drugs Dermatol 2011; 10: 1160-1167.

8. EKLER

8.1 Klinik ve Patoloji Resimler.

Haydarpaşa Numune EAH Deri Ve Zührevi Hastalıkları Kliniği arşivimizden olgularımız.



a ve b) *Morbiliform yada Makülopapüler ilaç reaksiyonu*



a) *Oral Retinoidlere Bağlı Gelişen Akut Generalize Ekzentematöz Püstüloz AGEP*

b) *Sweet Sendromu*



a) *Toksik Epidermal Nekroliz* ***b)*** *Eritema Multiforme Majör*

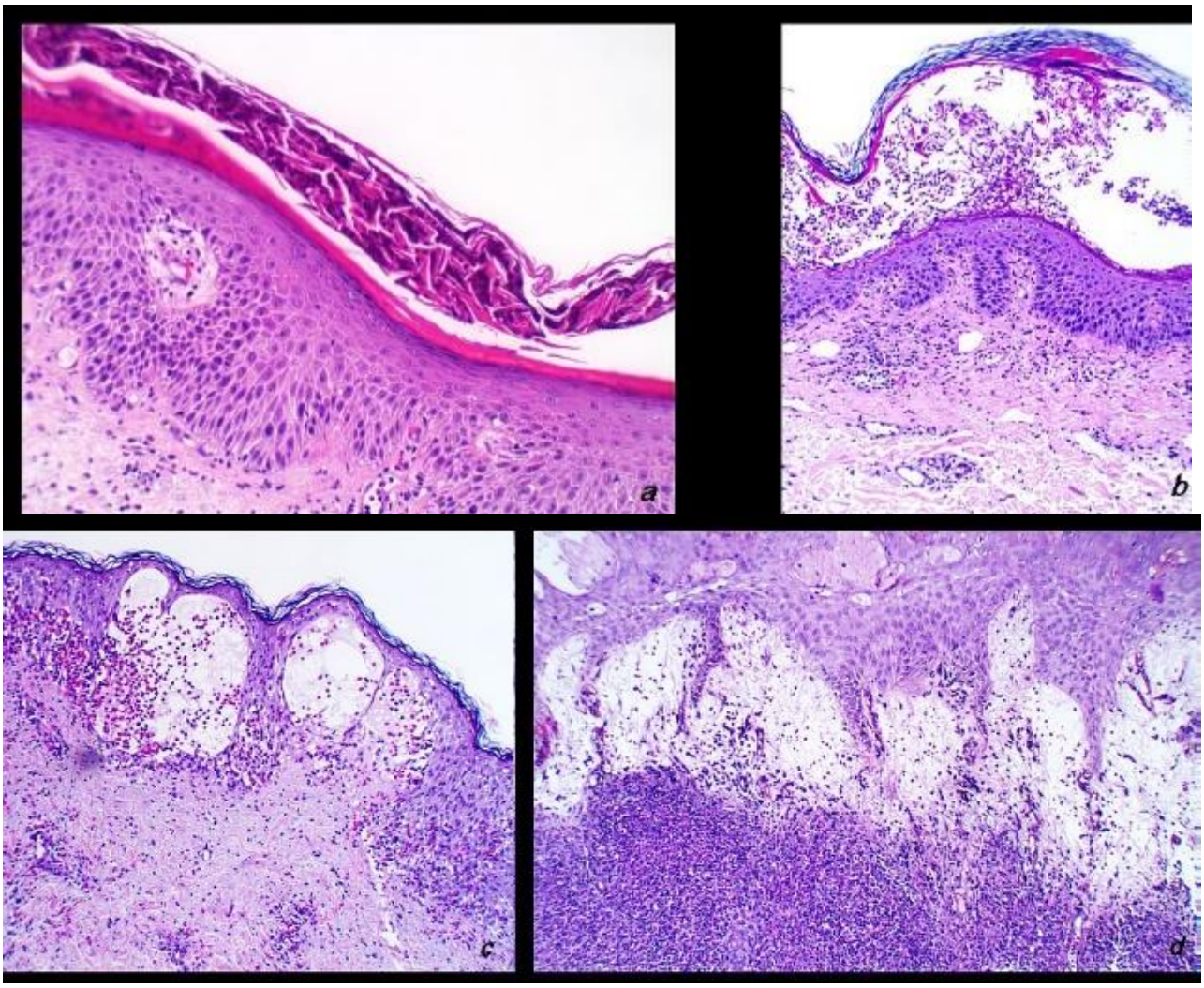


a ve b) *Ürtiker ve Anjiödem*

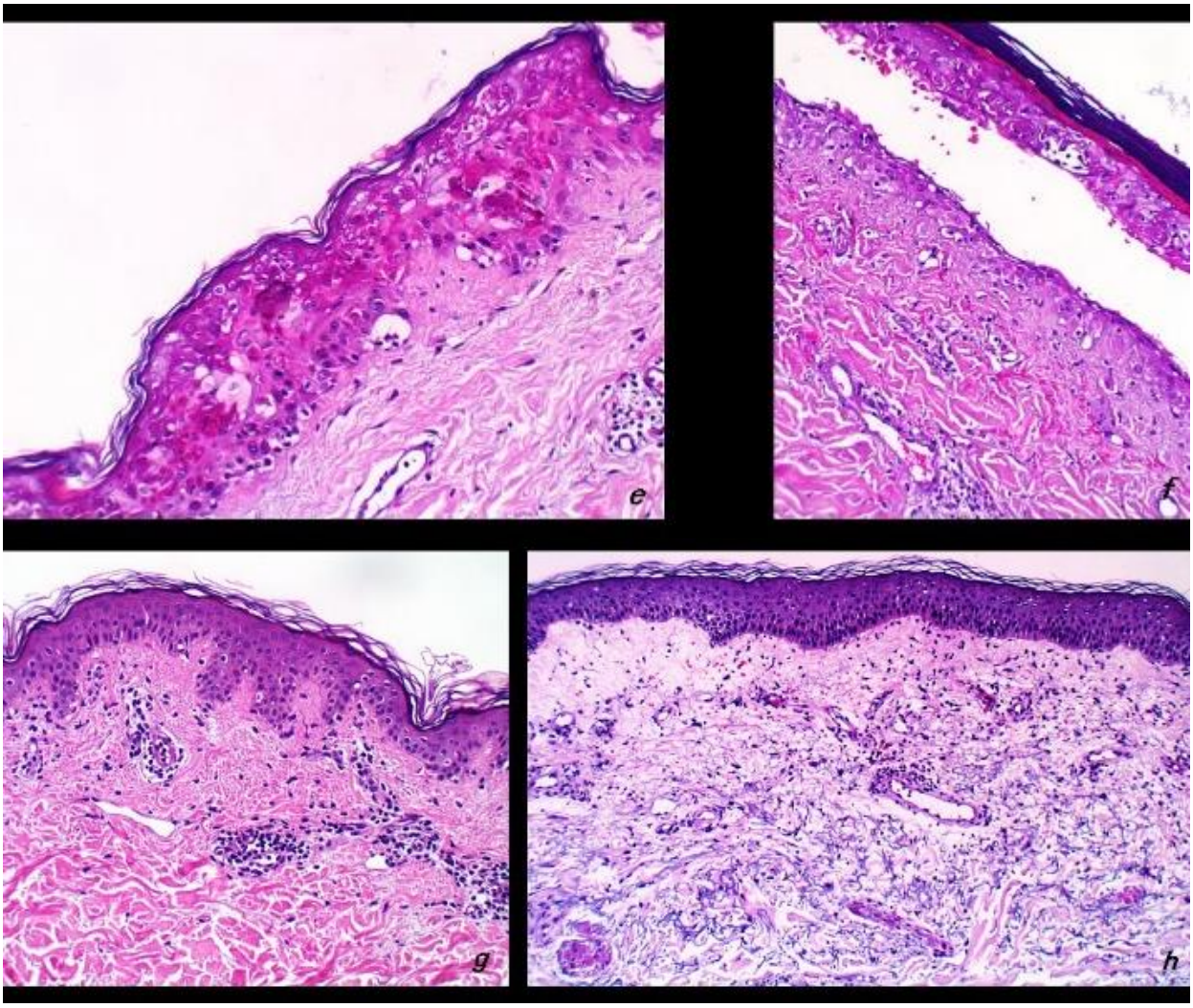


a)*Terbinafinle İndüklenen İlaca Bağlı Subakut Kutane Lupus* ***b)*** *Fix İlaç Erupsiyonu*

Haydarpaşa Numune EAH Patoloji Bölümü: Klinikteki Olgularımıza Ait Histopatolojik Resimler.



a) *Makülopapüler ilaç reaksiyonu,* ***b)*** *Akut Generalize Ekzentematöz Püstüloz AGEP,* ***c)*** *Fiks ilaç reaksiyonu,* ***d)*** *Sweet Sendromu.*



e)*Toksik epidermal Nekroliz,* ***f)*** *Steven Johnson sendromu,* ***g)*** *Eozinofili Ve Sistemik Semptomlarla Olan İlaç Reaksiyonu DRESS,* ***h)*** *Makülopapüler ilaç reaksiyonu.*