

# Siprofloksasinin İndüklediği Bir Generalize (Multifokal) Fiks İlaç Erüpsiyonu Olgusu

A CASE OF GENERALIZED (MULTIFOCAL) FIXED DRUG ERUPTION INDUCED BY CIPROFLOXACIN

Dr. Demet ÇİÇEK,<sup>a</sup> Dr. Başak KANDİ COŞKUN,<sup>a</sup> Dr. Dilara TURGUT,<sup>a</sup> Dr. Bengü ÇOBANOĞLU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji AD, <sup>b</sup>Patoloji AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

## Özet

Fiks ilaç erüpsiyonu (FİE), etken olan ilacın tekrarlayan alımları sonucu vücudun aynı bölgesinde yineleyen, mekanizması tam olarak bilinmeyen bir deri hastalığıdır. FİE'nin en sık nedeni kotrimoksazol'dur. Bu konuda suçlanan diğer ilaçlar ise çeşitli antibiyotikler, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, fenobarbital, allopurinol, metronidazol, pirantel pamoat, albendazol, fenolftalein ve griseofulvindir.

İdrar yolu enfeksiyonu nedeniyle siprofloksasin içerikli bir antibiyotik alımından 6 saat sonra vücudunda çok sayıda leke oluşan 42 yaşında erkek hastaya klinik ve histopatolojik inceleme sonucunda jeneralize fiks ilaç erüpsiyonu tanısı konuldu. Olguyu nadir görülmesi nedeniyle yayınlamayı uygun bulduk.

## Abstract

Fixed drug eruption (FDE) is a dermal disease, of which the mechanism is not known clearly and which occurs at a definite area of the body as a result of repeatedly administration of any active drug. The most frequent reason of FDE is cotrimoxazol. Other drugs accused in this regard are various antibiotics, non-steroid antiinflammatory drugs, phenobarbital, allupurinol, metronidazol, pirantel pamoat, albendazol, phenolftalein and griseofulvin.

A 42-year old male patient with many spots on his body, which had occurred 6 hours after administration of an antibiotic including ciprofloxacin because of urethra infection, was diagnosed as generalized fixed drug eruption as a result of the clinical and histopathologic examinations. We found it appropriate to publish this case, since it is a rare case.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç erüpsiyonları; siprofloksasin

**Key Words:** Drug eruptions; ciprofloxacin

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:141-144

**F**iks ilaç erüpsiyonu (FİE) ilaç alımından sonraki saatler içinde oluşan, yuvarlak veya oval, eritemli, ödemli, mor veya kahverenkli, bazen merkezinde bül bulunan, keskin sınırlı bir veya birkaç plakla karakterizedir. Lezyonlar 7-10 gün içinde yerlerinde postenflamatuar hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir. Pigmentasyon aylar, yıllarca kalıcı olabilir ve tekrarlayan ataklar sonucunda pigmentasyonda artış gözlenir.<sup>1-4</sup> Hastalıkta birden fazla odak mevcutsa multifokal fiks ilaç erüpsiyonu veya jeneralize fiks ilaç erüpsiyonu olarak tanımlanır.<sup>5,6</sup>

Siprofloksasin, DNA giraz enzimini inhibe ederek etki gösteren, geniş spektruma sahip, kinolon grubu bir antibakteriyel ajandır. İlacın gastrointestinal sistemde bulantı-kusma ve diyare, merkezi sinir sisteminde baş ağrısı, baş dönmesi ve konvülsiyon gibi yan etkileri vardır. Siprofloksasine bağlı fiks ilaç erüpsiyonu, jeneralize ekzantematöz püstüloz, Steven Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, makülopapüler erüpsiyon, vaskülit ve serum hastalığı vakaları bildirilmiştir.<sup>7-12</sup> Burada, literatürde daha önce bildirilmemiş, siprofloksasine bağlı jeneralize FİE gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Geliş Tarihi/Received: 29.05.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 17.07.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Demet ÇİÇEK  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji AD, ELAZIĞ  
Dr.demetcicek@hotmail.com

## Olgu

42 yaşında erkek hasta, idrar yaparken yanma-sızlama, vücudunda kaşıntı ve lekelenme nedeniyle

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17

141

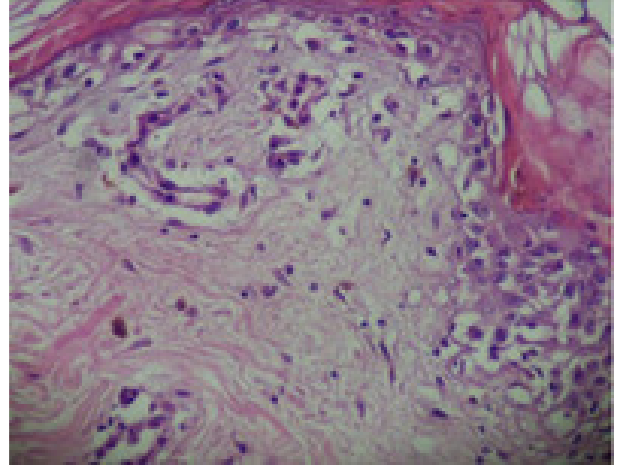
polikliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden 3 gün önce idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle siprofloksasin içerikli bir antibiyotik aldığı ve ilaç alımından yaklaşık 6 saat sonra lekelerin ortaya çıktığı öğrenildi. Soygeçmişinde özellik bulunmayan hastanın özgeçmişinde aynı içeriğe sahip ilaç kullanımı sonucu benzer lekelerin 4 kez daha tekrar etmiş olduğu öğrenildi.

Sistem sorgulamasında; idrar yaparken yanma-sızlama, sık idrara çıkma şikayeti olan hastanın yapılan sistemik muayenesinde sol kostovertebral açı hassasiyeti tespit edildi. Dermatolojik muayenede; ense, gövde ön-arka yüzü, bilateral kol ve bacaklarda, genital bölgede keskin sınırlı yuvarlak veya oval, eritemli, ödemli, 0.5 cm × 0.5 cm ile 20 cm × 15 cm arasında değişen boyutlarda çok sayıda plaklar mevcuttu. Hastanın yazılı onayı alınarak fotoğraflandı (Resim 1).

Yapılan laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımında, lökosit: 14.000/mm<sup>3</sup> (3.8-10.3/mm<sup>3</sup>), eritrosit sedimentasyon hızı: 25 mm/h (<20 m/h), tam idrar tetkikinde 25 lökosit (<5 HPF) tespit



**Resim 1.** Gövdede keskin sınırlı, eritemli, ödemli çok sayıda plaklar.



**Resim 2.** Bazal tabakada hidropik dejenerasyon ve pigment inkontinansı (HE X200).

edilen hastanın idrar kültüründe üreme olmadı. Diğer laboratuvar incelemelerinde anormallik saptanmadı.

Hastanın gövde ön yüzündeki lezyonlardan punch biyopsi yöntemiyle alınan materyalinin histopatolojik incelenmesinde bazal hücrelerde hidropik dejenerasyon ve üst dermiste pigment inkontinansı görüldü. Dermiste ödem yanısıra yer yer mononükleer hücre infiltrasyonu izlendi (Resim 2). Bu bulgular ile hastaya fiks ilaç erüpsiyonu tanısı konuldu. Topikal steroid tedavisi uygulanan hastanın lezyonları yerlerinde hiperpigmentasyon bırakarak iyileşti.

### Tartışma

Fiks ilaç erüpsiyonu etken olan ilacın tekrarlayan alımları sonucu vücudun aynı bölgelerinde yineleyen, mekanizması tam olarak bilinmeyen bir deri hastalığıdır.<sup>1</sup> Yapılan çalışmalarda ilaç erüpsiyonları içinde FİE' nin görülme oranı %9-%39 olarak bildirilmiştir.<sup>13,14</sup>

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, özellikle lezyon bölgesindeki keratinositler tarafından intersellüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) salgılanması suçlanmıştır. ICAM-1 tarafından aktive edilen T-lenfositlerin, epidermal hasara neden olduğu ileri sürülmektedir. Bazı çalışmalarda, lezyon bölgelerinde aşırı CD8 T-

lenfosit birikiminin gösterilmesi de yukarıdaki görüşü desteklemektedir.<sup>15-17</sup>

Fiks ilaç erüpsiyonunda lezyonlar genellikle ilaç alınımından sonraki 30 dakika ile 8 saat içerisinde oluşur, nadiren bu süre 48 saate kadar uzayabilir.<sup>1,3</sup> Erüpsiyon vücudun herhangi bir bölgesine lokalize olabilir. Ancak en sık tutulum alanları gövde, ekstremiteler, dudak ve genital bölgedir. Erkek hastalarda glans penisin tutulumu tipiktir.<sup>1,2</sup> Lezyonlar yuvarlak veya oval, eritemli, ödemli, mor veya kahverengi, bazen merkezinde bülbül bulunan, keskin sınırlı bir veya birkaç plak şeklindedir. Lezyonlar, yerlerinde postenflamatuvar hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir. Başlangıçta bir veya birkaç lezyon mevcutken, tekrarlayan ataklarda lezyonların sayısında ve boyutlarında artış gözlenir.<sup>1,3</sup> Birden fazla odak mevcutsa multifokal fiks ilaç erüpsiyonu veya jeneralize fiks ilaç erüpsiyonu olarak tanımlanır.<sup>6</sup> Olgumuzda lezyonlar ilaç alınımından 6 saat sonra ortaya çıkmıştı ve hastanın tanımlamasına göre, kliniğimize başvurma nedeni olan en son atağındaki erüpsiyon, öncekilere kıyasla daha fazla sayıda lezyon ile daha geniş tutulum göstermekteydi.

Yaygın seyreden FİE, toksik epidermal nekroliz ile karışır. Ancak, şiddetli mukozal tutulumun olmaması ve hastanın genel durumunun iyi olması ile ayrılır. Hastalığın postenflamatuvar hiperpigmentasyon dönemi klinik ve histopatolojik olarak eritema diskromikum perstans ile karışır ve bu iki hastalığın ayrımı oldukça güçtür. Eritema diskromikum perstansın eritemli, deriden kabarık aktif kenarının bulunması ve kaşıntısız seyretmesi önemlidir. Her iki hastalığın geç döneminde histopatolojik olarak pigment inkontinansı görülür ve bu dönemde öyküde ilaç kullanımı ve FİE'nin başlangıçtaki eritemli dönemi ayırıcı tanıda yardımcıdır. Pigmente liken planusdan histopatolojik olarak likenoid infiltratın bulunmamasıyla ayırd edilir. Ürtikerya pigmentozada ise Darier bulgusu ve histopatolojisinde Toluidin mavisiyle boyanan mast hücrelerinin varlığı ayırıcı tanıda önemlidir. FİE'nin postenflamatuvar hiperpigmentasyon döneminin, numuler ekzema ve pitriyazis rozea gibi enflamatuvar dermatozların neden olduğu post-

enflamatuvar hiperpigmentasyonla ayırımında bu hastalıkların geçirilme öyküsü sorgulanmalıdır.<sup>1,2,6</sup>

Fiks ilaç erüpsiyonu tanısı, oral provakasyon testiyle kesinlik kazanır.<sup>1,2</sup> Ancak bu test jeneralize seyreden vakalarda tehlikeli olabilir. Biz de olgumuzda, alınan öykü ile daha önce aynı ilaç kullanımını takiben 4 atak geçirdiğinin belirlenmesi ve hastalığın yaygın seyretmesi nedeniyle oral provakasyon testi yapmayı uygun bulmadık.

En sık nedeni kotrimoksazol olmakla birlikte, FİE'ye neden olduğu bilinen diğer ilaçlar; çeşitli antibiyotikler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, fenobarbital, allopurinol, metronidazol, pirantel pamoat, albendazol, fenolftalein ve griseofulvindir.<sup>2,4,6</sup>

Siprofloksasin, DNA giraz enzimini inhibe ederek etki gösteren, geniş spektruma sahip, kinolon grubu bir antibakteriyel ajandır. İlacın gastrointestinal sistemde bulantı-kusma ve diyare, merkezi sinir sisteminde baş ağrısı, baş dönmesi ve konvülsiyon gibi yan etkileri vardır. Ayrıca siprofloksasinin FİE, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, Steven Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, makülopapüler erüpsiyon, vaskülit, serum hastalığı ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitif olan bir hastada anaflaktoid reaksiyona neden olduğu bildirilmiştir.<sup>7-12</sup>

Günümüzde siprofloksasin ve diğer kinolonlar tedavi amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır ve bunlara bağlı ilaç reaksiyonlarına ilişkin artan sayıda bildiri mevcuttur. Bununla birlikte, literatür incelendiğinde kinolonların neden olduğu jeneralize FİE olgusuna rastlayamadık. Literatüre katkısı olacağı düşüncesiyle olgumuzu yayınlamayı uygun bulduk.

#### KAYNAKLAR

1. Breathnach SM. Drug Reactions. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Textbook of Dermatology. 6<sup>th</sup> ed. Blackwell: Science Ltd; 1998. p.3349-517.
2. Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. Int J Dermatol 1998;37:833-8.
3. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. Toxicology 2005;209:123-9.
4. Puavilai S, Choonhacarn C. Drug eruptions in Bangkok: A 1-year study at Ramathibodi Hospital. Int J Dermatol 1998;37:747-51.

5. Lammintausta K, Kortegangas-Savolainen O. Oral challenge in patients with suspected cutaneous adverse drug reactions: Findings in 784 patients during a 25-year-period. *Acta Derm Venereol* 2005;85:491-6.
6. Rallis E, Rigopoulos D, Anyfantakis V, et al. 'Dalmatian dog'-like skin eruption (two cases of multifocal fixed drug eruption induced by mefenamic acid). *JEADV* 2005;19:753-5.
7. Christie MJ, Wong K, Ting RH, Tam PY, Sikaneta TG. Generalized seizure and toxic epidermal necrolysis following levofloxacin exposure. *Ann Pharmacother* 2005;5:953-5.
8. Rodriguez-Morales A, Llamazares AA, Benito RP, Cocera CM. Fixed drug eruption from quinolones with a positive lesional patch test to ciprofloxacin. *Contact Dermatitis* 2001;44:255.
9. Guharoy SR. Serum sickness secondary to ciprofloxacin use. *Vet Hum Toxicol* 1994;36:540-1.
10. Assouad M, Willcourt RJ, Goodman PH. Anaphylactoid reactions to ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1995;122:396-7.
11. Hausermann P, Scherer K, Weber M, Bircher AJ. Ciprofloxacin-induced acute generalized exanthematous pustulosis mimicking bullous drug eruption confirmed by a positive patch test. *Dermatology* 2005;211:277-80.
12. Bhatia RS. Steven Johnson syndrome following a single dose of ciprofloxacin. *J Assoc Physicians India* 1994;42:344.
13. Sharma VK, Dhar S. Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in North India. *Pediatr Dermatol* 1995;12:178-83.
14. Stubb S, Heikkila H, Kauppinen K. Cutaneous reactions to drug. A series of in-patients during five-year period. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1994;74:289-91.
15. Shiohara T, Mizukawa Y, Teraki Y. Pathophysiology of fixed drug eruption: the role of skin-resident T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:317-23.
16. Shiohara T, Nickoloff BJ, Sagawa Y, Gomi T, Nagashima M. Fixed drug eruption. Expression of epidermal keratinocyte intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). *Arch Dermatol* 1989;125:1371-6.
17. Teraki Y, Moriya N, Shiohara T. Drug-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 on lesional keratinocytes in fixed drug eruption. *Am J Pathol* 1994;145:550-60.