

DERLEME

İlaçlara Bağlı Deri Reaksiyonları

Dr.Müve ÇETİN, Doç.Dr.Nuran ALLI, Dr.Gülgün ZENGİN, Dr.Ferda ARTÜZ

Ankara Numune Hastanesi Deri Hastalıkları Kliniği, ANKARA

Bilindiği gibi ilaçlar tanıda, tedavide ve hastalıkların önlenmesinde kullanılan maddelerdir. İlaç kullanımının artmasıyla istenmeyen ilaç reaksiyonları büyük bir tıbbi problem haline gelmiştir. Reaksiyonlar herhangi bir organı tutabilirse de, deri reaksiyonları daha sık ve görünür olmaları nedeniyle dikkat çekmektedir.

1981 kayıtlarına göre halen kullanımda olan 1900 farklı aktif madde içeren 50.000'den fazla ilaç mevcuttur (1). İlaça bağlı döküntülerin oranı çeşitli yayınlarda %1-%15 arasında değişmektedir. Fatal ilaç reaksiyonlarının sıklığı cerrahi servislere yatan hastalarda %0,01, dahili servislere yatan hastalarda %0,1 olarak tahmin edilmektedir (2). Kadınlarda ilaç reaksiyonları erkeklere nazaran %50 daha fazladır (1,2,3,4,5).

Patogeneze göre reaksiyonları immünolojik ve nonimmünolojik olarak iki şekilde ortaya çıkar (1,5,6). Konakçıda immünolojik yolun aktivasyonu ile oluşan reaksiyonlar ilaç allerjileri olarak bilinmektedir.

Allerjik cevapların özellikleri:

- 1) Doza bağlı değildir, çok küçük dozlarda olabilir.
- 2) İlk alımında inkübasyon periyodu olmasına rağmen ikinci alımında yoktur.
- 3). İlacın farmakolojik özellikleri ile korelasyon göstermez.
- 4). Belirgin klinik görünüm anaflaksi, ürtiker, artrit, astım ve İcnfadcnopati şeklindedir.

Çeliş Tarihi: 22.10.1991

Kabul Tarihi: 20.11.1991

Yazışma Adresi: Dr.Mine ÇITTİN
Ankara Numune Hastanesi Deri Hastalıkları Kliniği. ANKARA

5). İlacın düşük dozda alınımı ile genellikle tekrarlar.

6). Allerjik cevabın cinsine göre antihistaminik ve kortikosteriodlere kısmen cevap verir (1,4,5,7,8).

Patogeneze Göre İlaç Reaksiyonlarının Sınıflandırılması

1. IgE'ye bağlı (Tip I) ilaç reaksiyonları.
2. Sitotoksik (Tip II) ilaç reaksiyonları.
3. İmmun komplekslere bağlı (Tip III) ilaç reaksiyonları
4. Hücresel (Tip IV) ilaç reaksiyonları olmak üzere dörde ayrılmaktadır.

1) IgE'ye bağlı (Tip I) İlaç reaksiyonları

Anaflaktik tip olarak da bilinen bu tür erüpsiyonlar en çok penisiline bağlı olup, çeşitli klinik belirtileri vardır, ancak sıklıkla kaşıntı, ürtiker, bronkospazm, larinks ödemi, anaflaktik şok şeklinde seyretmektedir.

İlacın verilmesinden sonra dakikalar içinde gelişen erken reaksiyonlar, daha uzun sürede görülenler ise geç tip allerjik reaksiyonlar olarak bilinmektedir. Klinik bulgular daha önceden alınmış bir ilacın çok ufak dozda da olsa tekrar alınmasıyla görülür. Sensitize olmuş kişide oluşan IgE antikoru hücre yüzeyine yapışmakta, antijenin tekrar alınmasıyla hücre yüzeyinde meydana gelen antijen-antikor birleşmesi, bir dizi enzimatik değişikliklerle, bazofil ve mast hücrelerden biyolojik aktif materyal olan histamin, bradikinin, serotonin, anaflaksin yavaşı etkisi gösteren maddesi (SRS-A), anaflaksin eozinofil kemotaktik faktörü (ECF-A), trombosit aktive edici faktörler (PAF_s) in salınımıyla sonuçlanmaktadır. Salınan kimyasal mediatörlerin hedef organda karşılıklı etkileşimiyle deri, solunum,

sindirim ve kardiovasküler sistem belirtileri ortaya çıkmaktadır.

Penisilin allerjilerinde, sorumlu antijenlerin immünokimyasal karakteri, erken ve geç penisilin reaksiyonlarının IgE'ye bağlı olduğunun demonstre edilmesini sağlamıştır (8,9,10).

Penisilin allerjilerinde önemli haptentik determinantlar majör ve minör olmak üzere ikiye ayrılır. Majör haptentik determinant grup penisilloyl grubudur (3,8,9,10). Minör haptentik determinantlar ise penisilloate, penilloate, penisilolamine ve penaldattır. Proteinle irreversibl olarak bağlanan majör derminal grup penisilin yaklaşık %95'ini yapar. Radyoallergosorbent testi (RAST) kullanılarak penisilloyl-polylysine konjugatlarıyla, penisiline duyarlı hastalarda spesifik dolaşan ICiE'ler %15 oranında saptanmıştır (3,8,9,10). Penisilloyl için spesifik IgE bulunmayan ve deri testi (-) olan hastalarda sorumlu olanlar diğer antijenik determinantlardır.

2) Sitotoksik (Tip II) İlaç Reaksiyonları

Sitotoksik mekanizmaya bağlı immünolojik reaksiyonlarda deri, kalp, karaciğer, akciğer, böbrekler, kaslar, periferik sinirler ve kanın şekilli elemanları harap olmakta, klinik olarak ilaç purpurası, hemoliz, lökopeni ve büllöz ilaç crüpsüyonu olarak görülmektedir. Bu sitotoksik reaksiyonların muhtemel üç mekanizması vardır:

a) İlaç dokusuyla reaksiyona girer ve haptentik grup hücre yüzeyinde oluşur. Buna spesifik antikorların oluşumuyla sitotoksik etki görülür. Örnek olarak masif doz penisilin alanlarda tedavinin kesilmesinden sonra görülen hemolitik anemi, kinidine bağlı trombositopeni verilebilir.

b) Sıvı fazda oluşan antijen-antikor kompleksi hücre yüzeyine yapışarak hücreyi tahrip eder.

e) İlaçlar, direkt dokuya spesifik antijenlere karşı immün cevap oluştururlar. -metil-Dopa alan hastalarda eritrosit antijenlerine karşı antikor oluşumu buna örnektir.

2) İmmün Kompleklere Bağlı (Tip III) İlaç Reaksiyonları

İmmün komplekslere bağlı ilaç reaksiyonlarına örnek olarak serum hastalığı verilebilir. Serum hastalığı ilk kez yabancı serum verilmesini takiben görülmüşse de, artık en sık neden ilaçlardır.

Klinikte ateş, huzursuzluk, lenfadenopati, splenomegali, yaygın eklem ağrıları, iltihabı nefrit, nöritis, ürikaryel veya papüler döküntülerle karakterizedir. Nötrofil ve eozinofillerde artma, kompleman seviyesinde düşme, geçici albüminüri vardır.

Serum hastalığında semptomlar ilaç verilmesini takiben 6-12 gün sonra görülür. Bu antikor oluşumu için geçen süredir. Reaksiyondan en çok IgE, IgM sorumludur. Bu antikor oluşuktan sonra dolaşan antijen, antikor kompleksleri oluşur. Eğer antikor fazlalığı varsa, dolaşan immün kompleksler retikuloendotelial sistem tarafından kolayca temizlenir. Ancak dolaşımında uzun süre kalan antijen fazlalığında immün kompleksler çözünür durumdadır. Antijen-antikor kompleksi, kompleman sistemini de aktive eder. Antijen-antikor kompleman sistemi berebere kapiller endoteline, glomerül bazal membrana yerleşir. Kompleksler yerleştikleri yerde, kemotaktik faktörleri salgılayarak polimorf nüveli lökositlerin toplanmasına yol açarlar. Lökositlerin faaliyeti sonucu lizozomal enzimlerin açığa çıkması, damar endotelini ve geçirgenliği bozarak vaskülit oluşumuna neden olur. Vaskülitlerin yeri klinik tabloyu belirler.

Antijen-antikor kompleksine bağlı olarak görülen serum hastalığı, antijen verilmeye devam edilmezse kendi kendisini sınırlayıcıdır. Ancak antijenin verilmeye devam edilmesi semptomların uzamasına, ağır motor ve mental beceri kaybına, sık olarak radikülit görülmesi özellikle kaslarda ağrı ve kas zayıflığına neden olur. Serum hastalığı geçiren hastalar aylarca, hatta yıllarca serumlarında antikor taşırlar, bu nedenle 3 hafta- 6 ay arası hastalar için riskli olup, aynı antijenin tekrar verilmesi ile çok daha kısa sürede semptomlar tekrarlar.

Arthus Reaksiyonu

Antijen - antikor kompleksinin neden olduğu lokalize vaskülonekrotik reaksiyondur. Antijenin ikinci kez verilmesinden 24 saat sonra lokal eritem ve ödem şeklinde başlayıp, 12-24 saatte ağır lezyonlar gelişir. Arthus reaksiyonu insanlarda nadirdir. Ancak sık yapılan bazı aşı ve ilaçlarla ortaya çıkabilir (8).

Sanerelli-Schvartzmann Reaksiyonu

Endotoksin veya diğer uygun ajanların 6-24 saat arayla iki kez enjeksiyonuyla görülen hemorajik nekrotik reaksiyondur. Eğer birinci enjeksiyon intrader-

mal, ikinci enjeksiyon intravenözse, ilk enjeksiyonun yapıldığı yerde deri nekrozu görülür ki buna lokalize Schvartzmann reaksiyonu denir. Bu reaksiyonun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte anti-jen-antikor reaksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (8,10).

4) Hücre (Tip V) İlaç reaksiyonları

Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları olarak da adlandırılan bu tip reaksiyonlar kontakt ilaç hipersensitivitelerinde gösterilmiştir.

Hücrel immün cevapta T lenfositleri rol oynar. Daha önceden antijenle duyarlandırılmış lenfosit antijenle temas geldiği zaman lenfosit transformasyonu başlar ve lenfositlerden lenfokin denilen mediatörler salgılanır. Bunlar makrofaj göçünü önleyen faktör (MIF), lenfotoksin, blaslojenik faktör, makrofaj aktive edici faktör (MAF), eozinofilik ve nötrofilik kemotaktik faktör, transfer faktör ve interferondur. Bu şekilde antijenin bulunduğu bölgede reaksiyon oluşmakta, 4-6 saatte dermiste görülen vasküler dilatasyon ve sellüler infiltrasyon 24-48 saatte belirginleşmektedir.

Kontakt deri reaksiyonları gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarından bir miktar farklıdır. Çeşitli ilaçlarla görülebilir. Kontakt allerjen epidermis dış katlarına penetre olur ve deri proteinleriyle stabil bir konjugat yapar. Bu konjugat bölgesel lenf nodlarına taşınarak duyarlı hücrelerle reaksiyona girer ve lokal eritem meydana gelir.

Cildin herhangi bir yerinin antijenle teması ile ekzematöz reaksiyon oluşur. Kimyasal protein konjugatlar duyarlı lenfoid hücrelerle yarışa girer, intraepidermal vezikül ve inflamasyon gelişir. Eğer antijen emilip dolaşıma geçerse jeneralize reaksiyon görülebilir.

İlaç Erüpsüyonlarında Klinik

Belirtiler

İlaç erüpsüyonları değişik klinik görünümle ortaya çıkabilir ve her türlü dermalozu taklit edebilir. İlaç erüpsüyonları:

1. Karakteristik morfoloji ve bilinen mekanizması olan ilaç erüpsüyonları.
2. Karakteristik morfoloji ve şüpheli mekanizması olan ilaç erüpsüyonları.
3. Karakteristik morfoloji ve mekanizması bilinmeyen ilaç erüpsüyonları olarak üçe ayrılabilir (1).

1) Karakteristik Morfoloji ve Bilinen Mekanizması Olan İlaç

Erüpsüyonları

Ürtiker kısa sürede kaybolan, kaşıntılı, hafifçe eritendi, ödemli papüllerle karakterize olup, immünolojik ve nonimmünolojik deri reaksiyonları olarak görülebilir (Şekil 1). İmmünolojik mekanizma ile olanlar Tip I ve Tip III reaksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkar.

Ürtikeryel lezyonlar anaflaksin bir kısmı olarak ilaç verilmesini takiben dakikalar içinde, IgE'ye bağlı hızlandırılmış deri reaksiyonlarında 12-36 saatte, serum hastalığında 7-10 gün sonra görülür.

Nonimmünolojik ürtiker direkt mast hücrelerden mediyatör salınımını sağlayan ajanlarla, opiatlar, polimiksin, d-lubacurarın, radiokontrast mediyatör gibi veya araziidonik asit metabolizmasına etkili olan aspirin ve diğer nosteroid antiinflamatuvar ajanlarla görülür. 15-20 dakika içinde semptomlara rastlanır.

Fotosensitivite

Fotosensitif reaksiyonlar yüz, ön kollar ve boyunda sınırlı bir şekilde ortaya çıkan tipik dağılımları ile karakterizedir. Fototoksik ve fotoallerjik olarak ikiye ayrılmaktadır (5,6,11). Fototoksik reaksiyonlar nonimmünolojik mekanizma ile oluşur. İlacın ilk kullanımında, yeterli dozda ilaç alıp, ışığa maruz kalmayla ortaya çıkar. Duyarlandırıcı yerel veya sistemik uygulanabilir. Reaksiyonlar hızlı bir şekilde gelişip orta derecede yaygın eritemden, ödem ve büll oluşumuna kadar gidebilir. Yanma, batma, ağrı mevcuttur. 8-metoksiporsolen, dimetil klortetrasiklin bu türde reaksiyonlara yol açan ilaçlar için tipik örneklerdir.

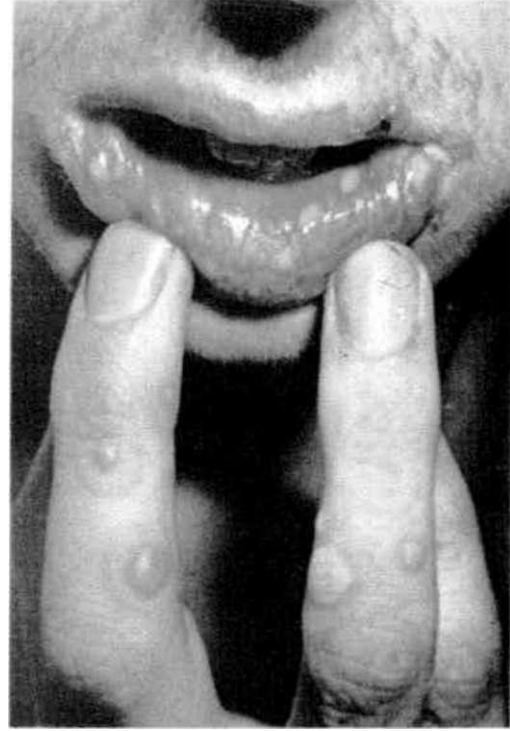
Fotoallerjik reaksiyonlar daha az görülür. İmmünolojik cevabın uyarımı gerekmektedir. Bu nedenle ilacın ilk alınımında görülmez. Büyük çoğunlukla duyarlandırıcı yerel uygulanmıştır. Kaşıntı en belirgin semptomdur. Genellikle ışığa maruz kalan bölgelerde ekzematöz erüpsüyonlar şeklindedir. Fotoallerjik reaksiyonlar en sık Sulfonamid, tetrasiklin, nalidiksik asil, fenotiyazinler, klorotiyazid ile oluşmaktadır.

Eritem Polimorf

Eritematöz makül, papül, vezikül, büll ve karakteristik target veya iris lezyonları ile karakterizedir. Ağır şekli hemorajik, eroziv, büllöz müköz membran lezyonları görülürki buna "Stevens-Johnson" sendromu



Şekil 1. Anjiödem.



Şekil 2. Litem polimorfun el ve dudak lezyonları.

mu denir (Şekil 2). Mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Doku hasarının tip III immun kompleks reaksiyonunun bir neticesi olduğu kabul edilmektedir. Penisilin, sülfonamid, fenotiazin, klorpropamid, salisilatlar, bromid ve tiazid deriveleri, dilantin, digital ve fenobarbital sıklıkla itham edilen ilaçlar olmaktadır (6,12).

Pigmentasyon Değişiklikleri

İlaçlar çeşitli mekanizmalarla pigmentasyon değişikliklerine neden olmaktadır. Bazı ilaçlar melanositik aktiviteyi stimule ederek pigmentasyonu arttırmakta, bazen ilaç depolanması da pigmentasyona yol açmaktadır ki bu fenomen daha çok ağır metallerle oluşur. Fenotiazinlerin uzun süreli kullanımı gri veya sarı pigmentasyona, inorganik arsenik diffüz maküler pigmentasyona neden olabilmektedir. Pigmenter değişikliklere yol açan diğer ağır metaller gümüş, altın, bizmut ve civadır. Hidantioin derivelerinin uzun süreli kullanımında kadınlarda kloazma

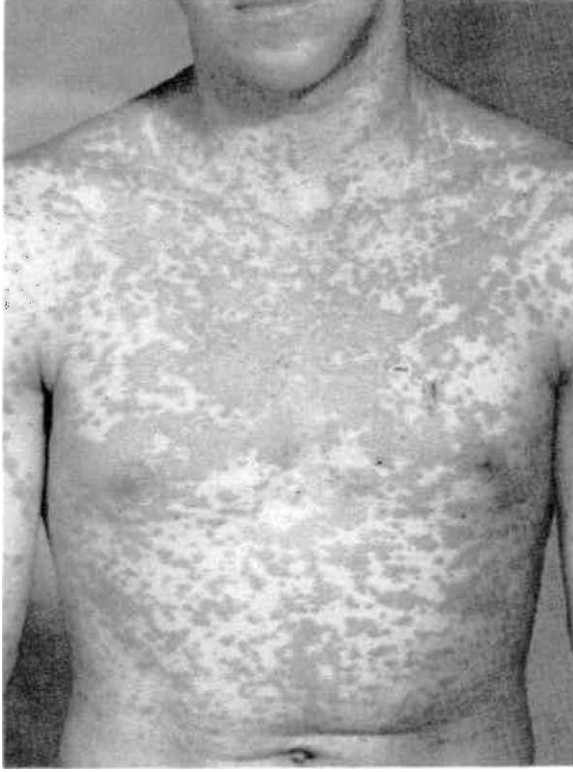
benzeri pigmentasyon yapabilir. Klofazimin kırmızı renge renge neden olur ve çoğu hasta bu nedenle tedaviyi bırakmaktadır. Ek olarak ACTH ve oral kontraseptifler kloazma, Addisona benzer hipermelanozis sendromu yapabilir.

Tırnak Değişiklikleri

Deri ve müköz membranların tutulduğu gibi tırnak da çeşitli ilaçlar tarafından tutulabilir. Sistemik floraurasil ile tedavi sonrasında onikolizis ve pigmenter değişiklikler, tetrasikline bağlı fotooniklozisi, arjirya ile ilişkili olarak azura lunula, antimalaryal terapi ile tırnakda mavi veya kahverengi pigmentasyon oluşabilir (1,6).

2. Karakteristik Morolojisi, Şüpheli Mekanizması Olan İlaç Erüpsiyonları

İlaça bağlı olarak gelişen ekzema veya makülopapüler döküntülerdir. Bazı otörler sellüler immü-

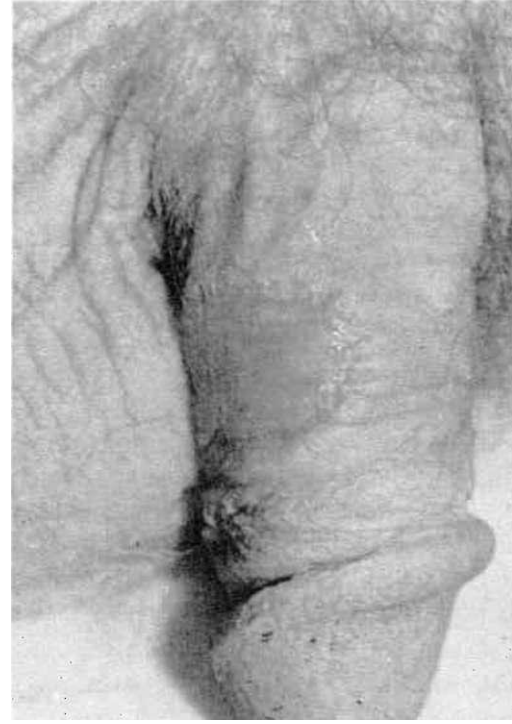


Şekil 3. Ampisilin bağlı morbiliform rash.

niteyi suçlamalarına rağmen mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Morbiliform erüpsiyonlar simetrik, makülopapüler, eritematöz lezyonlar olup, genellikle gövdenin üst kısmından, bası ve travmaya maruz sahalardan başlar ve tedavi kesildikten bir veya iki hafta sonra da görülebilir. Bazen erüpsiyonlar tedaviye devam edilirken söner. Bu durum IgM bloke edici antikorlarla izah edilmektedir. Bazen morbiliform erüpsiyonlar ilacın tekrar alınmasıyla görülmeyebilir. Hafif veya çok ağır şekilde de görülebilir. Klinikte en sık ampisiline bağlı morbiliform erüpsiyonlar görülür (Şekil 3). Allopurinol alanlarda, enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirus enfeksiyonlu, lösemili hastalarda ampisiline bağlı morbiliform erüpsiyonlar ortaya çıkabilir.

Fiks İlaç Erüpsiyonu

Genellikle ilaca ait diğer toksisite belirtileri olmaksızın keskin kenarlı, veziküllü veya vezikülsüz



Şekil 4. Tiki; ilaç erüpsiyonu.

mor kırmızı renkli, tek veya çok sayıda plaklar şeklinde görülür (Şekil 4). Genellikle lezyonlar 7-10 günde sönerlerse de, aylar hatta yıllar sürebilecek hiperpigmente makül bırakırlar. İlacın tekrar alınması ile lezyonlar tekrarlama eğilimindedir. Derinin her yerinde görülebilmeye karşın, en sık dudaklar, glans penis, avuç ve tabanları tutar. Lezyonlar arada bir uriteryel, nodüler, ekzematöz veya büllöz değişim gösterebilir. Mekanizması bilinmemektedir ancak fiks ilaç erüpsiyonu olan hastaların serumunda invitro olarak lenfosit transformasyonu oluşturan bir faktör tanımlanmıştır (5).

Bu lezyonlar en fazla Sulfonamid, salisilat, fenolftalein, tetrasiklin, kinidin ve fenilbutazona bağlı olarak meydana gelir.

Eritema Nodosum

Prctibial bölgeye yerleşen eritema nodosum, endüce, lokal ısı artımı olan ağırlı subkutan nodüllerdir (Şekil

5). Kısa süre içinde geriler ancak tekrarlayabilirler. Mekanizması tanı olarak açıklanamamaktadır, fakat ba/ı hastalarda dolaşan anlijen-antikör komplekslerinin saptanması, ayrıca kompleman sisteminde bazı bozuklukların görülmesi immünolojik mekanizmanın sorumlu olduğu göstermektedir. Bazı ölümler olayın immün kompleks hastalığı olduğunu kabul etmekte bazıları ise gecikmiş tip hipersensitivitenin sorumlu olduğunu iddia etmektedirler (1,6,10). Streptokok enfeksiyonlar, sarkoidoz, tüberküloz, derin mikozlarda da erilema nodozum görülebilir.

Vaskülit

Kutanöz vaskülilin klasik lezyonu palpabl purpura'dır. Ancak erilematöz, maküler, papüler, ürikaryel, hemorajik veziküller ve büller şeklinde de görülebilmektedir. Genellikle sadece deride görülmesine rağmen iç organları da tutabilir. Vaskülilin primer olarak tip III reaksiyonu olduğu düşünülmektedir (1,7). Fakat hücreye bağlı immün reaktivitede, makrofajların birikimi ve granüloma formasyonu ile vaskülit oluşturabilecek mekanizmalardan birisi olabilir (10). Patolojik olarak lokosiloklasis, entotelyal hücre nekrozu, dermal venüllerde fibrinoid dejenerasyonla karakterizedir. Şahsilik asit, metil tiourasil, fenilbutazon, fenitoin ve **Sulfonamid** bu tip döküntülere neden olabilmektedir.

Purpura

İlaç purpurası genellikle alt ekstremitelerde görülürse de, yatan hastalarda bu bölgeler farklı olabilir ve teşhis koymada göz önüne alınmalıdır. Antikoagülanlardan aspirin, heparin, kumadin, trombositopeni yapan ilaçlardan kinin, kimdin, antimetabolitler, Sulfonamid, klortiazid, klorpropainid, talbutamid ve fenil butazon, vaskülil yapan ilaçlardan penisilin, Sulfonamid, tiourasil, fenilbutazon ve bisulfan gibi ilaçlarla purpura oluşabilir.

Akneiform-Püstüler Erüpsiyonlar

Bu tip erüpsüyonda akne vulgarisi andırır papül ve püstüller mevcuttur (Şekil 6). Fakat komedon yoktur. ACTH, kortikosteroidler, oral kontraseptifler, kadınlarda androjenlerin kullanımı lityum, iyot, brom gibi halojenlerin derivelere, INAH, lökosit aktivitesi üzerine önemli etkiye sahiptirler ve bu tip reaksiyonların yaygın nedenidirler.

Büllöz Erüpsiyonlar

Büllöz erüpsiyonlar muhtemelen üç mekanizma ile olur. Birincisi büllöz fiks ilaç erüpsiyonu, ikincisi pemfigoid tipi erüpsiyonlardır. Ayrıca ağır vaskülitlerde, büllöz lupus eritematozusda görüldüğü gibi büllöz formasyonu oluşabilir. Çoğu büllöz ilaç erüpsiyonu bu mekanizma ile açıklanamamaktadır. İlaça bağlı büllöz erüpsiyonu olduğu düşünülen bir hastanın değerlendirilmesinde dikkatli sistem muayenesi, immün floresans tetkikler yapılmalı ve ilaç derhal kesilmelidir. Aşırı büllöz reaksiyonlar toksik epidermal nekrolizis veya büllöz eritem multiforme olarak sınıflandırılabilir (6,12,13) (Şekil 7).

3) Karakteristik Morfolojisi Olan Ve Mekanizması Bilinmeyen İlaç Erüpsiyonları

Toksik epidermal nekrolizisin, büllöz eritem multiformenin bir varyantı olduğu kabul edilmektedir. İlaçlara bağlı olarak gelişen, epidermin dermisden ayrılması ile karakterize fatal bir hastalıktır. Müköz membranların sık tutulduğu hastalıkta sıvı-elektrolit dengesi bozuklukları ve bakteriyel sepsis sık görülmektedir. Nikolsky (+)'dir. Dudaklarda fissürler, konjunktiva ve yanak mukozasında erozyon oluşabilir (13) (Şekil 8). En sık sülfonamidler, penisilin, barbitürat, difenilhidantoin, neden olmaktadır. İlaça bağlı TEN, stafilakoksik haşlanmış deri sendromundan ayırt edilmelidir.

Likenoid Erüpsiyonlar

Liken planusu andıran erüpsiyonlar veya likenoid papüller şeklinde görülür ve klinik olarak liken planusun hemen hemen bütün özelliklerine sahiptir. Tek farkı biopside likenoid erüpsüyonda eozinofillerin çok sayıda olmasıdır (6). En sık antimalaryal ilaçlar, tiazid, paraaminosalisilik asit bu tip döküntülere neden olur.

Lupus-Like Sendrom

İlaç kullanımına bağlı olarak gelişen ağır reaksiyonlardan birisi de ilaca bağlı olarak oluşan sistemik lupus eritematozudur. Bu tip ilaç reaksiyonları muhtemelen dolanan immün komplekslerle ilişkilidir (2). Şiddeti farklı olabilir.

Orta şiddette olanı (+) antinükleer antikor ile, eritematöz papüler lezyonlarla karakterlidir (Şekil 9). Bazı hastalarda ise tipik kelebek tarzı döküntü görülür. Şiddetli vakalarda ateş, kırıklık, artralji, göğüs ağrısı da tabloya eklenebilir. Özellikle dört ilaç: hidralazin, isonikotinic asit hidra/id (INAH), fenitoin ve prokain amid alan şahıslarda birkaç ay içinde lupus crilemalozus tablosu görülebilir.

Eksfoliatif Eritrodermi

Geçmişte ilaç erüpsiyonlarının en ciddilerinden birisi de eksfoliatif eritrodermi iken, bugün daha az sıklıkta görülmektedir. Bu, erken teşhise neden olan ilacın hemen kesilmesine ve şüphesiz, steroid tedavisine bağlıdır.

Birçok durumlarda eritrodermi erken reaktif eritem ve TEN gibi enleme başlar. Eksofoliasyon düzenli bir şekilde gelişir fakat TEN'de olduğu gibi büyük tabakalar halinde dökülme gözlenmez (Şekil 10). Aspirin, arsenik, klorpropamid, penisilin, fenil butazon, sulfonamidler, INAH, hidanloinc bağlı olarak gelişebilir.

Laboratuvar Bulguları

Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Bazı ilaç erüpsiyonlarında eritrosit sedimentasyon hızı artarken bazılarında eozinofili olabilir. Ancak bu değişiklikler tanıyı doğrulamak için yeterli değildir. Nadiren ateş erüpsiyonun başlangıcına eşlik edebilir ve ilaç allerjisinin tek bulgusunda olabilir. Tutulduğu organa ait laboratuvar anomalileri görülebilmektedir (1,4,5,6,10,14).

Histopatoloji

İlaç erüpsiyonlarında deri biyopsileri tanıda yardımcıdır, ancak metal depolanmaları, fiks ilaç erüpsiyonu halojene bağlı erüpsiyonlar diagnostik olup, morbiliform erüpsiyonlar, eritem multiforme, eritema nodosum lezyonlarının ilaçla mı, diğer etkenlerle mi olduğu ayırt edilememektedir. Arjiryada histolojik olarak dermiste yaygın siyah kahverengi granüller, güneşe maruz kalmış bölgelerde artmış melanizasyon gözlenir. Fiks ilaç erüpsiyonunda dermal papillalarda dermoepidermal bileşeye doğru uzanan mononükleer hücre infiltrasyonu, yaygın bazal hücre dejenerasyonu, bül formasyonu, dermiste melanin yüklü makrofajlar görülür (4).

Tanı

İlaça bağlı reaksiyonların çabuk tanınması, gereksiz diagnostik ve terapötik işlemleri elimine etmekte, ciddi ve fatal komplikasyonları önlemede yardımcı olacaktır. İlaç erüpsiyonlarında hekimin karşılaştığı birtakım sorular vardır:

1. Reaksiyon immünolojik mi, nonimmünolojik mi?
 2. İmmünolojik ise, kullanılan çok sayıda ilaçtan hangisi sorumlu?
 3. Eğer hasta bir ilaca allerjik öykü veriyorsa aynı ilacın tekrar verilmesinin riski nedir?
- İlaç allerjilerinde kullanılan etkili bir test olmadığı için klinik temelle mümkün olduğu kadar bu sorular cevaplandırılmalıdır.

Allerjik reaksiyonların tanısında şu noktalar önemlidir.

1. Reaksiyon doza bağlı değildir. Az dozla meydana gelir.
2. Reaksiyon ilacın farmakolojik etkisi değildir.
3. Genel olarak ilacın ilk olarak verilmesinden birkaç gün sonra görülür.
4. İlacın yapısal benzerleriyle de çapraz reaksiyon görülür.
5. Allerji semptomları olan kaşıntı, ürtiker, brankospazm, anjiödem anafilaksi gibi bulgular görülebilir.
6. İlacın tekrar verilmesiyle reaksiyon tekrarlar. Tamda anamnez, fizik muayene, histopatolojik tetkiklerin yanısıra immünolojik tetkiklerde çok önemlidir. İmmünolojik tetkikler in vivo ve in vitro olabilir. İn vivo testleri ilacın kesilmesi, ilacın yeniden verilmesi ve deri testleridir. İn vitro testler ise, bazofil degranülasyonu, lenfosit transformasyonu RAST (Radyo allerge sorbent test) ve IgE- ELISA'dır (2,3,5-9,15-17).

Tedavi

Genel tedavi

1. Şüpheli ilaç veya ilaçların kesilmesi.
2. Bu ilaç veya kimyasal ilişkili ilaçların alınmasının tehlikelerin hastaya anlatılması.
3. Eğer gerekliyse başka gruptan bir ilacın başlanması şeklindedir.

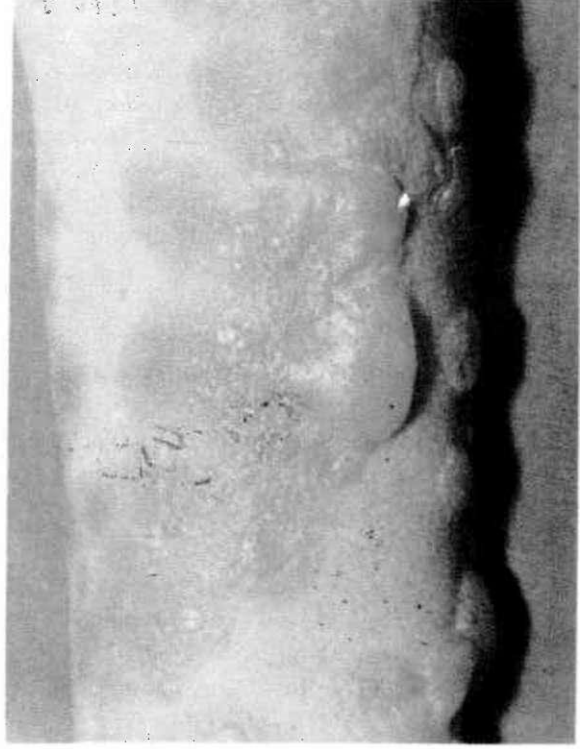
Asemptomatik ve orta dereceli vakalarda, tedavi gerekmez yada antihistaminik, topikal kortikosteroid ve/veya emolientler yeterlidir.



Şekil 5. Eritoma nodozum.



Şekil 6. Steroid aknesi.



Şekil 7. Büllöz ilaç erüpsiyonu.



Şekil 8. Toksik epidermal nekrolizis.



Şekil 9. Lupus-I ikc sendrom.



Şekil 10. Lrllrndermi.

Şiddetli reaksiyonlarda;

1. Soğuk su veya 1/40 Burrow solüsyonu ile ıslak pansuman
2. Anafilaksi veya allerjik anjioödemde, 1/1000'lik epinefrinin 0,5-1cc suhkutan verilmesi.
3. Kortikosteriodlerin hastalığın şiddetine göre doz ayarlanarak, 40 -200 mgr arasında oral olarak verilmesi,
4. Büllöz reaksiyonlarda gerekirse bül sıvısından kültür alınması ve atibiogram yapılması,
5. Hidrasyon sağlanması önemlidir.

Hiposensilizasyon; IgE'ye bağlı reaksiyonlarda alternatif tedavi olarak denenebilir. İlaç çok küçük miktarlardan başlanıp, hergün doz biraz daha artırılarak uygulanır. Bu işlem sırasında hastaya oral antihistamine verilmeli ve anaflaktik reaksiyon tehlikesi göz önüne alınmalıdır (17).

TurkJDermatolng' 1991,1

KAYNAKLAR

1. Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolff K. Dermatology in General Medicine. Third Edition. New York, St Ixiuis, Mc-Graw Hill Book Company 1987; 1353-66.
2. Anderson JA, Adkinson NF. Allergic reactions to durgs and biolojik agents. JAMA 1987; 258:2891.
3. Weck AL. Drugs as allergens. J Allergy Clin Immunol 1986; 81:1047-50.
4. Tuzun Y, Kotogyan A, Saylan T. Dermatoloji. İstanbul, Anka Ofset 1985; 318-46.
5. Atakan N. İlaç reaksiyonları. Ankara Numune Hastanesi Bülteni 1988; 34:55-65.
6. Moschella SL, Hurley LI. Dermatology. Second Edition. Philedelphia, W.B. Saunders Company 1985; 425-63.
7. Arsdel PPV. Drug reactions: Allergy and near allergy. Ann Allerg 1986; 57:305-11.
8. Demis DI. Clinical Dermatology. Fourteenth Revision. Philedelphia. Harper and Row Publishers 1987; 3:45-6.

9. Savon A. Heal (İN. Rohr AS. Adelman DC. Immediate Hypersensitivity Reactions to Betalactam Antibiotics 1987; 107 2(14-15.
10. Arnold III. Richard OB. William D.I. Diseases of the Skin, light Edition. Philadelphia W.B. Saunders Company 1990; 89-1.30.
11. Palalı '/. l'unalı Ş. İolosenşivile reaksiyonları ve tedavisi. IX. Prof. Dr. A. İ titlii Tal Sempozyumu Kitabı. Ankara, Yargıçoğlu Matbaası 1990; 86-104.
12. Chan III.. Stern RS; Arndt K. Unglois TL, Jick SS, Tick II, Walker A M: The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 1990; 126:43-7.
13. Roujeau JC, Guillauma JC, l'abra .IP, Penso D, Flechct ML. Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell Syndrome). Arch Dermatol 1990; 126:37-12.
14. Cunha BA. Drug fever. Postgraduate Med 1986; 80:123-9.
15. Patterson P. Diagnosis and treatment of durg allergy. J A l-lergy Clin Immunol 1988; 81:380-1.
16. Rallos P, West GB. Categories of drug allergy. Lancet 1988; 13:390.
17. Rook A, Wilkinson DS, Lbling F.IG, Champion RM, Burton JL. Textbook of Dermatology. Fourth Edition. Mel-bourne, Blackwell Scientific Publications 1987: 1239-79.