

Elli Beş Yaş ve Üstü Hastalarda Görülen Kutanöz İlaç Reaksiyonları ve Neden Olan İlaçlar

Cutaneous Drug Reactions and Causative Drugs in Patients Aged 55 Years and Over

Nursel DİLEK,^a
Yunus SARAL,^a
Derya YÜKSEL,^a
Özgür Sadık KOTAN,^a
Arzu ATASEVEN^b

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları AD,
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Rize

^bDeri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 16.01.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 01.06.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nursel DİLEK
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Rize,
TÜRKİYE/TURKEY
nur.dilek@hotmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada 55 yaş ve üstü hastalarda görülen kutanöz ilaç reaksiyonları ve bu reaksiyonlara neden olan ilaçların literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Retrospektif olan bu çalışmaya 2008-2013 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran, kutanöz ilaç reaksiyonu tanısı konulan, yaşı 55 ve üstü olan 111 hasta alınmıştır. **Bulgular:** Çalışmamızda yer alan 64'ü kadın, 47'si erkek 111 olgunun yaşları 55-85 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 63,8±8,4 yıl idi. En sık saptanan kutanöz ilaç reaksiyonları ürtiker-anjiyoödem, makülopapüler ilaç erüpsiyonu, fiks ilaç erüpsiyonu ve pruritus idi. Anti-inflamatuarlar, analjezikler ve antipiretikler, antihipertansifler, antimikrobiyal-ler ve nöro-psikiyatrik ilaçlar en sık sorumlu ilaçlardı. Hastaların %60,4'ünde kronik bir hastalık ve sürekli ilaç kullanma öyküsü vardı ve bu hastalarda kutanöz ilaç reaksiyonundan sorumlu en sık ajan antihipertansiflerdi. Olguların %15,3'ünde ilaç alerjisi öyküsü vardı. **Sonuç:** İleri yaşlarda kutanöz ilaç reaksiyonlarına en çok anti-inflamatuar, analjezikler ve antipiretikler, antihipertansifler ve antimikrobiyaller neden olmaktadır. Ürtiker-anjiyoödem ve makülopapüler erüpsiyonlar en sık görülen klinik formlardır. Şiddetli kutanöz reaksiyon olan akut generalize ekzantematöz püstüloz ve eritrodermiye antibiyotikler ve kemoterapötikler neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İlaç döküntüleri; ilaç etkileri; yaşlı

ABSTRACT Objective: In this study, cutaneous drug reactions and drugs that cause these reactions in patients aged 55 years and above were evaluated in the light of the literature. **Material and Methods:** A total of 111 patients (aged 55 years and above) with the diagnosis of cutaneous drug reactions admitted to the Dermatology Department of Recep Tayyip University Medical Faculty between 2008 and 2013 were included in this retrospective study. **Results:** Of the 111 patients, 64 were women and 47 were men. The ages of the patients ranged between 55 and 85 years (mean age 63.8±8.4). The most frequently detected cutaneous drug reactions were urticaria, angioedema, maculopapular drug eruptions, fixed drug eruptions and pruritus. Anti-inflammatory agents, analgesics and antipyretics, antihypertensives, antimicrobials and neuropsychiatric drugs were the most commonly implicated drugs. A history of chronic disease and continuous drug use was evident in 60.4% of patients. Antihypertensives were the most frequent agents causing cutaneous drug eruptions. A history of drug allergy was present in 15.3% of the cases. **Conclusion:** Anti-inflammatory agents, analgesics, antipyretics, antihypertensives and antimicrobial drugs lead to cutaneous drug reactions most frequently in advanced ages. Urticaria, angioedema and maculopapular eruptions are the most common clinical forms. Antibiotics and chemotherapeutics were determined to cause severe cutaneous reactions such as generalized exanthematous pustulosis and erythroderma.

Key Words: Drug eruptions; drug effects; aged

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(5):1295-301

doi: 10.5336/medsci.2013-33965

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

İlaç reaksiyonları; herhangi bir hastalığın önlenmesi, tedavisi veya teşhisi için uygulanan ilacın neden olduğu zararlı veya istenmeyen etkilerdir. Hemen her klinikte görülen ilaç reaksiyonları, tüm hastaların

%15-25'inde görülür.¹ Kutanöz ilaç reaksiyonlarında ise deride ilaçların topikal veya sistemik alınması sonucu lokalize, bazen de sistemik tutulumun eşlik ettiği morfolojik değişiklikler gözlenir.² Kutanöz ilaç reaksiyonlarının prevalansı %0,3-3'tür ve bu hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların %0,1-16,8'ni oluşturur.³⁻⁵

Kutanöz ilaç reaksiyonlarının hafif, orta ve şiddetli formları vardır. En sık hafif formlar görülür ve bu grupta en sık makülopapüler erüpsiyonla karşılaşılır. Hafif formlar sınırlı erüpsiyonla karakterizedir ve ilaç kesildikten sonra düzelir. Az görülen şiddetli kutanöz ilaç reaksiyonları ise hastalar için önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilir.^{2,4}

İlaç reaksiyonlarının gelişimi için ilaçla ve hastayla ilişkili olmak üzere çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. İlacın sık ve uzun süre kullanımı, tek doz uygulamasına göre ilaç alerjisi için daha risklidir. Kadın cinsiyet, obesite, HIV ve herpes virüs enfeksiyonları, HLA genindeki genetik polimorfizm, sistemik lupus eritematozus, tiroid hastalıkları ve antifosfolipid antikor sendromu gibi immün bozukluklar, daha önce geçirilmiş ilaç reaksiyonları, ileri yaş ve çoklu ilaç kullanımı, ilaç reaksiyonu riskini artıran önemli faktörlerdendir.^{1,3,6}

Kronik hastalığı olan yaşlı hastalarda çoklu ilaç tedavisi kaçınılmaz olmaktadır ve bir reçetede düzenli kullanılmak üzere 3-4 ilaç yazıldığı bildirilmektedir. Yaşlılardaki bu çoklu ilaç uygulamaları ilaç reaksiyonları için önemli bir risk oluşturmaktadır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler de ilaçların farmakodinamiğinde ve farmakokinetiğinde değişikliklere neden olmaktadır. Bunun neticesinde, ilaç-ilaç etkileşimi artabilmekte ve yaşlılar ilaç reaksiyonları için daha riskli hale gelmektedirler.⁶

Bu çalışmada kutanöz ilaç reaksiyonu tanısı konulan, yaşları 55-85 yıl arasında değişen hastalarda görülen kutanöz ilaç reaksiyonları ve sorumlu ilaçlar literatür bilgileri eşliğinde değerlendirilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya kutanöz ilaç reaksiyonu nedeniyle kliniğimize başvuran 111 hasta dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı, erüpsiyonun lokalizasyonu ve tipi, tanı metodu, kullanılan ilaçlar, ilaçların kullanım süreleri ve hastalara uygulanan tedavi bilgileri değerlendirildi. Hasta bilgileri, hasta kayıtları incelenerek elde edildi.

Çalışmaya; mevcut erüpsiyonlara neden olabilecek nedenler dışlandıktan sonra bulguların ilaçlarla ilişkili olduğu tespit edilen olgular, ve şüphelenilen ilaç tedaviden çıkartıldıktan sonra klinik iyileşmenin gözlemlendiği, ayrıca şüpheli ilacın mükerrer alınımından sonra benzer klinik bulguların geliştiğini belirten olgular alındı. Çalışmada hastaların son 3 ay içinde kullandıkları ilaçlar dikkate alındı.

Makülopapüler ilaç erüpsiyonu, ürtiker-anjiödem, pruritus ve eritrodermi tanılarının klinik bulgularla (üç makülopapüler ilaç erüpsiyonu vakasında klinik ve histopatolojik olarak tanı konmuştur), fiks ilaç erüpsiyonu, eritema multiforme, vaskülit ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) tanılarının ise klinik, histopatolojik ve laboratuvar bulgularıyla tanı konulduğu belirlendi.

Elde edilen verilerin değerlendirilmesi için SPSS 18.0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmada yer alan 64'ü (%57,7) kadın, 47'si (%42,3) erkek olan toplam 111 hastanın yaşları 55-85 yıl arasında değişmekte olup yaş ortalaması 63,8±8,4 (yaş ortalaması±standart sapma) yıl idi.

Hastaların 45'inde (%40,5) ürtiker-anjiödem, 32'sinde (%28,8) makülopapüler ilaç erüpsiyonu, 10'unda (%9) fiks ilaç erüpsiyonu, 10'unda (%9) pruritus, 8'inde (%7,2) vaskülit, 3'ünde (%2,7) eritema multiforme, 2'sinde (%1,8) AGEP ve 1'inde (%0,9) eritrodermi tespit edildi.

Kutanöz ilaç reaksiyonları ile ilişkili olduğu saptanan ilaçların analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik ilaçlar (AAA) (n=46, %41,4), antihipertansifler (n=21, %18,9), antimikrobiyaller (n=20, %18), nöropsikiyatrik ilaçlar (n=8, %7,2), antidiyabetikler (n=7, %6,3) ve diğerleri (kemoterapötikler, proton pompa inhibitörleri, grip aşısı ve vitamin içeren ilaçlar) (n=9, %8,1) olduğu belirlendi (Tablo 1).

TABLO 1: Hastalarda teşhis edilen kutanöz ilaç reaksiyonları ve neden olan ilaçlar.

İlaç	ÜAÖ	MPE	Pruritus	FİE	Vaskülit	EM	AGEP	Eritrodermi
AAA n=46 (%41,4)	19	9	8	4	4	2		
Asetaminofen	4	4	4	2		1		
Asetil Salisilik Asit	4							
Flurbiprofen		3		2				
Metamizol	2							
Skopolaminbutil bromür					2			
İbuprofen			4					
Diklofenak	2	2						
İndometazin	2					1		
Etodolak	1				2			
Naproksen	4							
Antihipertansifler n=21 (%18,9)	10	5		2	4			
Beta blokörler	2	4		2	4			
ACE inhibitörleri	6	1						
Kalsiyum kanal blokörü	2							
Antimikrobiyaller n=20 (%18)	6	7		4		1	2	
Penisilin ve türevleri	2	1					1	
Sefalosporinler	2			2				
Kinolon	2						1	
Makrolidler						1		
Tetrasiklinler		2						
Ornidazol		2		2				
Terbinafin		2						
Nöropsikiyatrik ilaçlar n=8 (%7,8)	4	4						
Klorpromazin	2	2						
Fenitoin	2	2						
Antidiyabetikler n=7 (%6,3)	4	3						
Metformin		3						
Akarboz	2							
Pioglitazon	2							
Diğer n=9 (%8,1) Kemoterapötikler, proton pompa inhibitörleri, grip aşısı, vitamin ilaçları	2	4	2					1
Toplam 111	n=45	n=32	n=10	n=10	n=8	n=3	n=2	n=1

ÜAÖ: Ürtiker-anjioödem; MPE: Makülopapüler erüpsiyon; FİE: Fiks ilaç erüpsiyonu; EM: Eritema multiforme; AGEP: Akut generalize ekzantematöz püstüloz; AAA: Analjezik, antiinflamatuar ve antipiretik ilaçlar; ACE: Anjiyotensin konverting enzim.

Şüpheli ilacın kullanımıyla birlikte kutanöz ilaç reaksiyonu bulgularının ortaya çıkma süresi hastaların 12'sinde (%10,8) birinci gün, 55'inde (%49,5) 1-7. gün, 29'unda (%26,1) 8. gün-bir ay arasında ve 15'inde (%13,5) ise 1-3 ay arasında idi.

Hastaların 27'sinde (%24,3) histopatolojik incelemeye başvuruldu. Biyopsi yapılan hastaların 10'u fiks ilaç erüpsiyonu, 8'i vaskülit, 3'ü eritema multiforme, 2'si AGEP, 1'i eritrodermi ve 3'ü makülopapüler ilaç erüpsiyonuydu.

Hastaların 9'u (%8,1) hastaneye yatırılarak tedavi edildi. Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastaların 2'sinde tanı eritema multiforme, 2'sinde AGEPE, 1'inde eritrodermi, 2'sinde vaskülit ve 2'sinde pruritus idi.

Hastaların 17'sinde (%15,3) daha önce geçirilmiş benzer alerji öyküsü vardı. Hastaların 67'sinde (%60,4) kronik hastalık öyküsü vardı ve bu hastaların sürekli kullandıkları bir veya daha fazla ilaç vardı. Kronik hastalık öyküsü olanlarda en çok antihipertansiflerin, ikinci sırada AAA'ların kutanöz ilaç reaksiyonuna neden olduğu, ve en sık ürtiker-anjioödem ve makülopapüler ilaç erüpsiyonu görüldüğü belirlendi (Tablo 2).

TARTIŞMA

Yaşlılık, ilacın vücuda alındıktan sonraki her aşamasına etki eden bir faktördür. Yaşlılardaki metabolik değişimlerin ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkmasında önemli rolü vardır. En önemli farmakokinetik değişim progresif olarak gelişen glomeruloskleroza bağlı olarak ortaya çıkan renal ilaç eliminasyonunun azalmasıdır.⁷ Yaşlılarda sadece kreatinin klirensine bakarak böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek yanıltıcı olabilir. Yaşlılarda kas kitlesi az olduğu için dolaşımdaki kana dahil olan kreatinin de azdır. Bu nedenle kreatinin klirensi normal olan yaşlılarda bile ilaç verilirken dikkat edilmelidir.^{8,9}

İleri yaşlarda ilaçların gastrointestinal sistemden difüzyonunda değişiklik olmamasına rağmen adipoz dokunun artması ve intraselüler ve ekstra-

selüler sıvının azalması, vücuttaki ilaç dağılımını etkiler. Yaşlılarda total vücut suyunun azalmasından doğal nedenlerin dışında, sıkça kullanılan diüretikler de sorumludur. Ayrıca kardiyak çıkışın azalmasına rağmen kas-iskelet, koroner ve serebral arterlerdeki kan akımı normal seviyelerdeyken, karaciğer, böbrek ve gastrointestinal sistem kan akımı azalmıştır. Yaşlılardaki tüm bu volüm değişiklikleri ilaçların yarılanma ömrünü ve etkisini değiştirmekte, ilaç metabolizmasını azaltmaktadır.⁹

Yaşlılarda kronik hastalıklar nedeniyle birden fazla ve uzun süreli ilaç kullanmanın yanı sıra, yukarıda da belirtildiği gibi çeşitli metabolik değişiklikler ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. İlaç reaksiyonları 60 yaş üstünde olanlarda %15,4, 60 yaş altındakilerde ise %6,3'tür, ve 75 yaş üstü hastalarda hospitalizasyon 4 kat artmıştır.¹⁰⁻¹² Yapılan çalışmalarda kronik hastalığı olan yaşlılarda sürekli ilaç kullanımının fazla olduğu, %20-40'ının da beş veya daha fazla ilaç kullandığı bildirilmektedir.¹³⁻¹⁵ Ayrıca beşten fazla ilaç kullanan bir hastada ilaç yan etkisinin ve ilaç-ilaç etkileşiminin yaklaşık %100 olduğu bildirilmektedir.¹⁶ Bizim çalışmamızda hastaların %60,4'ünde kronik bir hastalık nedeniyle sürekli ilaç kullanma öyküsü vardı ve bu grupta en fazla kutanöz ilaç reaksiyonu yapan ilaçlar, antihipertansiflerdi.

Kadın cinsiyet ilaç reaksiyonları için daha risklidir.¹⁷ Bizim çalışmamızda kutanöz ilaç reaksiyonları görülen hastaların %57,7'si kadın, %42,3'ü erkekti.

Birçok ilaç kutanöz ilaç reaksiyonlarına neden olabilir. Literatürde yer alan çalışmalara baktığımızda kutanöz ilaç reaksiyonlarına neden olan ilaçlar arasında en sık antimikrobiyaller olduğu görülmektedir.^{3,5,18-20} Bizim çalışmamızda kutanöz ilaç reaksiyonlarına en sık neden olan ilaçlar olarak AAA'lar tespit edilmiştir ve ikinci sıklıkta antihipertansifler gelmektedir. Diğer çalışmalarda genellikle birinci sırada olan antimikrobiyaller, bizim çalışmamızda üçüncü sırada yer almaktadır.

Kutanöz ilaç reaksiyonları genellikle makülopapüler erüpsiyon, ürtiker-anjioödem, eritrodermi, büllöz ilaç reaksiyonları (eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekro-

TABLO 2: Kronik hastalığı olanlarda kutanöz ilaç reaksiyonuna neden olan ilaçların dağılımı.

Kutanöz ilaç reaksiyonuna neden olan ilaçlar	Kronik hastalık	
	Var	Yok
Antihipertansifler n=21	21	0
Antidiyabetikler n=7	7	0
AAA n=46	20	26
Antimikrobiyaller n=20	5	15
Nöropsikiyatrik ilaçlar n=8	7	1
Diğer n=9	7	2
Toplam n=111	67	44

AAA: Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik ilaçlar.

lizis, fiks ilaç erüpsiyonu), AGEP, ilaçlara bağlı gelişen vaskülit ve ilaçlara bağlı gelişen pruritus şeklinde görülür. Hernandez-Salazar ve ark., Apaydın ve ark., Ding ve ark., Zarea ve ark. yaş ortalamaları yaklaşık 37-45 yıl arasında değişen hasta gruplarında en sık makülopapüler erüpsiyonu (%31,2-51,2), Pudukadan ve ark. en sık fiks ilaç erüpsiyonunu (%31,1), Adışen ve ark. ise en sık ürtikeri (%51,9) tespit etmişlerdir.^{3,5,18-21} Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları 63,3 yıldır ve en sık görülen kutanöz ilaç reaksiyonu ürtiker-anjioödem (%40,5) idi.

Ürtiker anjioödem sıklığı literatürdeki diğer çalışmalarda %5-52 arasında bildirilmektedir.¹⁸⁻²¹ Birçok ilaç ürtikere yol açabilir veya mevcut lezyonları artırabilir. İlaçlara bağlı gelişen ürtiker ve anjioödemden ortaya çıkış zamanı ilaçlar arasında farklılık gösterir. Penisilin, süffonamidler, vankomisin, K vitamini, radyokontrast madde, anestezi ajanları ve opiatlar dakikalar içinde, aspirin, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ), asetaminofen, kodein ve oral alınan opiatlar günler içinde, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ise haftalar içinde ürtiker anjioödemden neden olabilirler.¹⁰ Bizim çalışmamızda ürtiker-anjioödemden neden olan ilaçlar arasında en sık AAA'ların (en çok NSAİ ilaçlar) ve ikinci sıklıkta antihipertansiflerin olduğu, ve erüpsiyonun en sık 1-7. günler arasında meydana geldiği belirlenmiştir.

Makülopapüler erüpsiyon en sık görülen kutanöz ilaç reaksiyonudur. Genellikle ilaç alımından 5-14 gün sonra başlar. Makülopapüler erüpsiyon yapan ilaçlar oldukça fazladır. Penisilin, sefalosporin ve sulfonamidler, antikonvülsanlar ve altın, bunlardan bazılarıdır. Yaşlı hastalarda kronik lenfositik lösemi ve/veya allopurinol tedavisi makülopapüler ilaç erüpsiyonu riskini artırır.¹⁰ Literatürde yer alan çalışmalarda makülopapüler ilaç erüpsiyon nedenleri arasında genellikle en sık antibiyotikler ve antikonvülsanlar yer almaktadır.^{3,5,18-20} Bizim çalışmamızda ise en sık neden olan ilaçlar AAA, ikinci sıklıkta ise antimikrobiyallerdir.

Yaşlılarda kaşıntı, deri kuruluğu ve döküntü önemli bir problemdir. Yaşlılarda deri yaşlanması, kronik hastalıkların bulunması ve çok sayıda ilaç kullanımı deriyi daha da duyarlı hale getirmektedir.

İlaçlar yaşlılardaki bu deri problemlerini çeşitli mekanizmalarla daha da fazla artırabilir. İlaçlar deri bariyerini sağlayan lipitleri ve derinin nemini azaltarak veya inflamatuvar mediatörlerin salınımını sağlayarak, kaşıntı ve irritasyonu artırabilir. Lipid düşürücü ajanların retinoidler gibi deri kuruluğuna neden olduğu, spironolakton ve simetidin sebüm üretimini azalttığı, atropin benzeri reaksiyon gösteren ilaçların deri kuruluğunu artırdığı, terlemeyi azalttığı ve diüretiklerin derinin su içeriğini azalttığı bilinmektedir.²²⁻²⁴ Kuru deri asemptomatiktir, ancak ilaçların neden olduğu deri kuruluğu pruritus ve buna sekonder olarak da asteatotik (kuruluk) dermatite neden olabilir.¹⁰ Literatürdeki benzer çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamızda ilaçlara bağlı gelişen pruritus yer almaktadır ve en fazla AAA'ların sebep olduğu saptanmıştır.^{3,5,18-20}

Fiks ilaç erüpsiyonu ilaç alımından 1-6 saat sonra meydana gelir. Lezyonlar en sık periorifisiyal, perianal ve genital bölgede görülmekle birlikte, vücudun her yerinde izlenebilir. Fiks ilaç erüpsiyonuna neden olan ilaçlar arasında asetaminofen, naproksen, ibuprofen, kodein, barbituratlar, sulfonamid içeren antibiyotikler, tetrasiklinler ve fenolftalein yer alır.¹⁰ Literatürde yer alan çalışmalarda en sık fiks ilaç erüpsiyon nedenleri arasında AAA ve antimikrobiyaller yer almaktadır.^{19,20} Bizim hasta grubumuzda da en sık sorumlu ajan AAA, ikinci sırada ise antimikrobiyallerdir.

İlaçlara bağlı gelişen kutanöz vaskülitler tüm vaskülitlerin %10'unu oluşturur. Kutanoz vaskülitte neden olan ilaçlar arasında allopurinol, penisilin, aminopenisilinler, sulfonamid antibiyotikler, tiyazidler, hidantoin, propiltiyourasil, kinolonlar ve interferonlar yer alır.¹⁰ Adışen ve ark.'nın vaskülit saptanan çalışmalarında, vaskülitte en sık neden olan ilaçların antibiyotikler olduğu bildirilmiştir.²¹ Apaydın ve ark. ise çalışmalarında vaskülit saptamışlar, ancak hangi ilaçların vaskülitte neden olduğunu bildirmemişlerdir.²⁰ Bizim çalışmamızda vaskülitte sebep olan ilaçlar arasında en fazla AAA ve antihipertansifler yer almaktadır.

Eritema multiforme akut başlangıçlı, kendi kendini sınırlayan, mukokütanöz yerleşimli erüpsiyonla karakterizedir. İlaçların neden olduğu eritema multiforme, herpes virus enfeksiyonuyla

ilişkili olan forma göre daha şiddetli seyredir En sık neden olan ilaçlar arasında antikonvülzanlar, antibiyotikler ve NSAİ'ler yer alır.^{20,21,25,26} Bizim çalışmamızda eritema multiforme neden olan ilaçlar AAA ve antibiyotiklerdir.

İlaçlara bağlı gelişen eritrodermi izole olabileceği gibi; ateş, lenfadenopati, internal organ toksitesinin eşlik ettiği hipersensitivite reaksiyonuna da eşlik edebilir. İlaçlara bağlı eritrodermi özellikle yaşlılarda hastaneye yatışı gerektiren, morbidite ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Sıvı-elektrolit imbalansının ve ısı regülasyonunun sağlanması, kardiyak fonksiyonların düzenlenmesi ve nutrisyonel destek, eritrodermi hastalarda oldukça önemlidir.¹⁰ Eritrodermi için en riskli ilaçlar amoksisillin, sefalosporinler, ko-trimoksazol, antikonvülzanlar ve antiinflamatuvarlardır.²¹ Bizim çalışmamızda, kemoterapötik ilacın neden olduğu bir eritrodermi vakası bulunmaktadır.

Ciddi kutanöz ilaç reaksiyonları nadirdir. Ancak morbidite ve mortalitesi yüksektir (%10). AGEP, sistemik bulguların eşlik ettiği şiddetli ku-

tanöz ilaç reaksiyonudur. Ancak şüpheli ilacın kesilmesinden sonra lezyonlar hızla düzelir ve mortalite azalır. AGEP'e en sık neden olan ilaçlar beta laktam ve makrolid antibiyotikler ile kalsiyum kanal blokerleridir.^{5,20,21,25} Bizim çalışmamızda biri siprofloksasine, diğeri penisiline bağlı gelişen iki AGEP olgusu bulunmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının literatürdeki diğer çalışmalardan yüksek olması ve 55 yaşından küçük olanların çalışmada yer almaması, çalışmamızın benzer çalışmalardan en önemli farkıdır. Çalışmamızda en sık tespit edilen kutanöz ilaç reaksiyonları ürtiker anjiödem, makülopapüler erüpsiyon, pruritus ve fiks ilaç erüpsiyonudur. Benzer çalışmalarda yer almayan pruritus ve vaskülit, bizim çalışmamızda yer almaktadır. Kutanöz ilaç reaksiyonlarından en fazla sorumlu olan ajanlar ise AAA, antihipertansifler ve antimikrobiyaller olarak belirlenmiştir. Kronik hastalıklar nedeniyle ilaç kullananlarda en fazla antihipertansiflerin kutanöz ilaç reaksiyonuna neden olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7 (Suppl 1): S10.
2. Son YM, Lee JR, Roh JY. Causality assessment of cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol* 2011;23(4):432-8.
3. Zараа I, Jones M, Trojjet S, Cheikh Rouhou R, El Euch D, Mokni M, et al. Severe adverse cutaneous drug eruptions: epidemiological and clinical features. *Int J Dermatol* 2011;50(7): 877-80.
4. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(8):561-72.
5. Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res* 2006;37(7):899-902.
6. Tangiisuran B, Davies JG, Wright JE, Rajkumar C. Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients. *Drugs Aging* 2012;29(8):669-79.
7. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003;38(8):843-53.
8. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(7):997-1004.
9. Carneiro SC, Azevedo-e-Silva MC, Ramos-e-Silva M. Drug eruptions in the elderly. *Clin Dermatol* 2011;29(1):43-8.
10. Sullivan JR, Shear NH. Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. *Clin Geriatr Med* 2002;18(1):21-42.
11. Ruiter R, Visser LE, Rodenburg EM, Trifirò G, Ziere G, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over: a population-based study in the Netherlands. *Drugs Aging* 2012;29(3):225-32.
12. Bavbek S. [Drug-induced adverse reactions in the elderly]. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009;2(2):79-85.
13. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004;56(2):163-84.
14. Arslan S, Atalay A, Gökçe-Kutsal Y. Drug use in older people. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(6):1163-4.
15. Esengen S, İneçkin U, Borman P, Bodur H, Kutsal YG, Yücel M. Drug consumption in a group of elderly residents of a nursing home: relationship to cognitive impairment and disability. *J Am Med Dir Assoc* 2000;1(5): 197-201.
16. Göksel Ülker S. [Drug use in elderly&integrative medicine]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(5 Suppl 1):S76-9.
17. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137(6): 765-70.
18. Pudukadan D, Thappa DM. Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70(1):20-4.
19. Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2010;49 (7):834-41.

20. Apaydin R, Bilen N, Dökmeci S, Bayramgürler D, Yıldırım G. Drug eruptions: a study including all inpatients and outpatients at a dermatology clinic of a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(6): 518-20.
21. Adışen E, Karaca F, Gürer MA. [Drug reactions in dermatology]. *Turkish Journal of Dermatology* 2008;2(1):1-5.
22. Hatwal A, Bhatt RP, Agrawal JK, Singh G, Bajpai HS. Spironolactone and cimetidine in treatment of acne. *Acta Derm Venereol* 1988;68(1):84-7.
23. Menon GK, Feingold KR, Mao-Qiang M, Schaudé M, Elias PM. Structural basis for the barrier abnormality following inhibition of HMG CoA reductase in murine epidermis. *J Invest Dermatol* 1992;98(2):209-19.
24. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade GD. Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people. *J Public Health Dent* 2000;60(1):12-20.
25. Shear NH, Knowles SR, Shapiro L. Cutaneous reactions to drugs. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. Philadelphia: The McGraw-Hill Companies; 2008. p.355-62.
26. Sharma VK, Sethuraman G, Kumar B. Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents--a 6 year series from Chandigarh, India. *J Postgrad Med* 2001;47(2):95-9.