

Sülfasalazin ile Birlikte Amoksisilin Kullanımına Bağlı Gelişen DRESS Sendromu

DRESS Syndrome Induced by Sulfasalazine with Amoxicillin: Case Report

Selcen KUNDAK,^a
Ecem İpek ÖNER,^b
Özlem İNCE BAĞ,^b
Selda AKSU ALKAN,^c
Malik ERGİN,^c
Ahmet Afşin KUNDAK,^d
Nesrin GÜLEZ^e

^aDeri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,

^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

^cPatoloji Kliniği,

^eRomatoloji Kliniği,

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

^dÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Aydın Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Aydınkarahisar

Geliş Tarihi/Received: 21.12.2015

Kabul Tarihi/Accepted: 01.07.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:

Selcen KUNDAK

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
İzmir,

TÜRKİYE/TURKEY

drselcen@yahoo.com.tr

ÖZET “Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)” sendromu; nadir fakat yaşamı tehdit edici, çok ciddi, sistemik ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Sendrom makülopapüler döküntü, ateş, lenfadenopati ve karaciğer, akciğer, kalp ve böbrek gibi organların tek ya da çoklu tutulumu ile klinik bulgu vermektedir. Sendromun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. İlgili ilacın/ilaçların aktif metabolitlerinin üretimindeki veya detoksifikasyonundaki bozukluklar neticesinde aşırı duyarlılık reaksiyonunun tetiklenebileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, sülfasalazin ve amoksisiline bağlı DRESS sendromu gelişen 13 yaşındaki erkek olgu sunulmuş; seronegatif spondiloartrit nedeni ile yedi haftadır sülfasalazin ve tonsillofarenjit nedeni ile üç gündür amoksisilin tedavisi almakta olan olgu, yaşamı tehdit edici gidişatı nedeni ile bu sendroma dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur. Hızlı tanıyı takiben şüpheli ilacın/ilaçların hızla kesilmesi hastalığın tedavi edilebilmesinde tartışmasız tek yoldur.

Anahtar Kelimeler: Eozinofili; ilaç aşırı duyarlılığı; sülfasalazin

ABSTRACT “Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms” (DRESS) syndrome is a rare but life-threatening systemic severe adverse drug hypersensitive reaction. The syndrome is characterized by maculopapular rash, fever, lymphadenopathy and single or multiple organ involvement as liver, lung, heart and kidney. The pathogenesis of the syndrome is not clarified completely. It has been suggested that causative drug may induce hypersensitivity as a result of abnormalities in the production and detoxification of its active metabolites. In this report we aimed to present a 13 years old female with DRESS syndrome induced by sulfasalazine and amoxicillin. He had been taking sulfasalazine for seven weeks for treatment of seronegative spondylarthritis and taking amoxicillin for three days for tonsillopharyngitis. We want to remark to this syndrome because of its life-threatening course. Prompt withdrawal of the offending drug/drugs following rapid diagnosis is only undisputed way to treat this syndrome.

Key Words: Eosinophilia; drug hypersensitivity; sulfasalazine

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2016;26(3):184-90

İlaçla indüklenen hipersensitivite sendromu [Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)] adıyla da bilinen “Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)” sendromu; ilaca bağlı akut ciddi bir ilaç aşırı duyarlılık sendromudur.^{1,2} Hidantoin ve türevlerinin antikonvülzan tedavide kullanılmaya başlaması ile 1940’lı yıllarda sendromun isimlendirilme girişimleri başlamıştır. İlk isimlendirilmesi 1996 yılında Bacquet ve ark. tarafından ilk kez akronim şeklinde yapılmıştır. Eozinofili bu akronimde bulunmasına rağmen her zaman olması gerekli değildir.¹⁻⁴ En sık hipersensitivite gelişimi bildirilen ilaçlar; antikonvülzanlar, sülfonamidler,

dapson, allopürinol, minosiklin, lisinopril, lansoprazol, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardır.¹⁻¹⁶ Sendromun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı genetik yatkınlıklara bağlı gelişen farmakolojik ve immünolojik değişiklikler sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Farmakolojik kusurun genetik olabileceği ve anabileşimin toksik veya reaktif metabolitinin temizlenmesindeki bir yetersizliğe neden olabileceği görüşü öne sürülmektedir.¹⁻⁸ Sorumlu ilaçların alınmasından iki-sekiz hafta sonra ateş, deri döküntüsü ve lenfadenopati gelişirken, özellikle karaciğer ve böbrek olmak üzere çeşitli iç organlarda bulgular gelişmektedir. İç organlarla ilişkili bulgular enfeksiyöz, romatolojik ve allerjik hastalıkları taklit edebileceğinden DRESS sendromu tanısının doğru ve zamanında değerlendirilerek konulması morbidite ve mortalite açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmada, dermatolog ve iç hastalıkları uzmanlarının tanı, tedavi, izlem açısından birlikte değerlendirmesi gereken bu tür hastalara farkındalığın artırılması amacıyla sülfasalazin ve amoksisilin kullanımına bağlı DRESS sendromu gelişmiş bir erkek olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On üç yaşındaki erkek olgu, ateş ve yaygın döküntü şikâyetleri dermatoloji polikliniğine başvurdu. Ateşin başlangıcından üç gün sonra tüm vücutta ve

yüzde yaygın döküntü başladığı öğrenildi. Sorgulamasında seronegatif spondiloartrit nedeni ile romatoloji polikliniğimizde sülfasalazin başlanmış olduğu ve tedavinin yedinci haftasında ateş şikâyetinin başladığı, tonsillofarenjit ön tanısı ile amoksisilin-klavulanik asit tedavisinin eklenmiş olduğu öğrenildi. Hâlsizlik, baş, boğaz ağrısı ve iştahsızlık şikâyetlerinin de olması üzerine olgumuz yatırıldı. Olgunun sistem sorgulamasında, öz ve soy geçmişinde yeni tanı almış spondiloartrit dışında özellik bulunmuyordu. Dermatolojik muayenesinde tüm vücutta ve özellikle yüzde yaygın eritem, ödem ve deskuamasyon izlendi (Resim 1-4). Lezyonların yüzden başlayarak gövdeye yayıldığı ve morbiliform yapıda geliştiği öğrenildi. Sistem muayenesinde submandibuler, servikal, koltuk altı ve kasık bölgesinde çok sayıda, yaklaşık 1,5 cm çapa ulaşan lenfadenopatiler ve hepatomegali mevcuttu. Diğer sistem muayenesi normal olarak değerlendirildi. Ateş: 39°C, nabız: 110/dk, tansiyon: 124/75 mm/Hg olarak belirlendi. İlk yatışında yapılan laboratuvar incelemelerinde; serum lökosit sayısı: 22,10³/uL, eosinofil: %30, hemoglobin: 12,2 g/dL, trombosit: 271x10³/uL idi. alannin aminotransferaz: 185 IU/L, aspartat aminotransferaz: 303 IU/L, total bilirubin: 1,5 mg/dL, direkt bilirubin: 0,74 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı: 4 mm/saat ve C-reaktif protein: 1,67 mg/dL olarak saptandı. Rutin idrar tetkikinde; pozitif ve eser miktarda protein mevcuttu. Periferik yaymada



RESİM 1, 2: 1) Yüzde, özellikle göz çevresinde eritem, ödem, deskuamasyon gösteren lezyonlar. 2)Gövdede eritem, deskuamasyon ve hafif ödem.

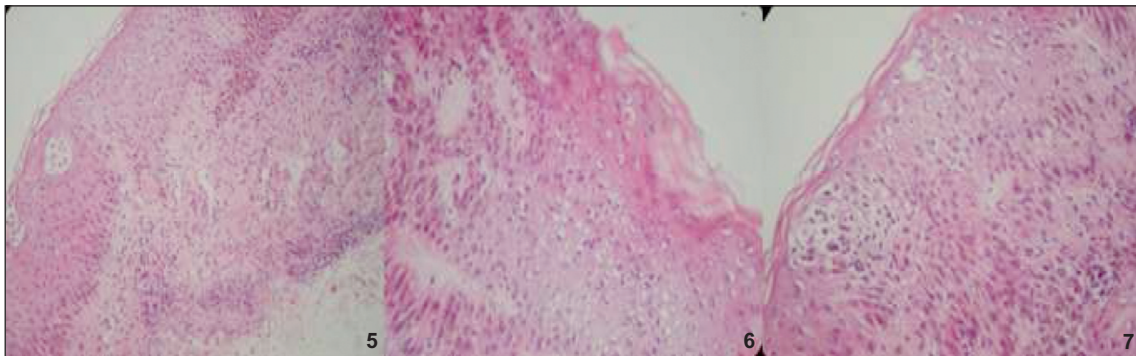


RESİM 3, 4: Alt ekstremitelerde birbiriyle birleşmiş eritemli papüller ve belirgin ödem.

atipik hücre saptanmadı. Kawasaki hastalığı açısından yapılan transtorasik ekokardiyografi normal sınırlarda idi. Tüm batin ultrasonografik incelemesinde karaciğer ve dalak uzun aksı yaş ile uyumlu sınırı yaklaşık 2 cm geçmiş olarak belirlendi ve her iki organın ekojenitesi olağan bulundu. Posteroanterior akciğer grafisi normal sınırlarda idi. Ateş ve döküntü etyolojisine yönelik taramalarında idrar, boğaz ve kan kültüründe üreme saptanmadı. Anti-HIV, hepatit A, B, C, Sitomegalovirüs (CMV), rubella serolojileri negatif olarak belirlendi. Kanama profili olağan sınırlarda saptandı. Çoklu gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle 21'in üzerinde solunum viral etkenleri araştırıldı ve corona virus pozitifliği tespit edildi. Olgudan alınan deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde; epidermiste spongiöz ve yer yer nekrotik keratinositler, spongiöform mikroveziküller ve perivasküler lenfositik infiltrasyon saptandı (Resim 5-7). Kardaun ve ark. tarafından oluşturulan skorlama kriterleri kullanılarak değerlendirilen olguya 6 skor puanı ile DRESS sendromu ta-

nısı konuldu. Sülfasalazin ve diğer tedaviler kesilerek intravenöz 2 mg/kg/gün metilprednizolon başlandı. Tedavinin üçüncü gününde olgunun ateş yüksekliği kontrol altına alındı. Tedavinin dördüncü günü sırt ve omuzdan başlayan anüler yapıda, eritemli, üzerlerinde yer yer vezikül, erozyon ve sarımsı krutlar görülen döküntüler gelişti (Resim 8). Alınan biyopsi kesitlerinde; yüzeyde püstül formasyonu içeren korneal tabaka ve akantoz gösteren epidermiste, sınırlı spongiöz ve ekzositoz, papiller dermiste perivasküler ve interstisyel miks yangısal hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Direkt immünofloresan incelemede birikim saptanmadı. Klinik ve histopatolojik bulgular ile impetigo tanısı konularak amoksisilin-klavulanik asit tekrar tedaviye eklendi. Antibiyotik tedavisinin ikinci gününden itibaren impetigo lezyonlarında gerileme gözlemlendi. On gün amoksisilin-klavulanik asit tedavisine devam edildi. Bu süre içinde ve sonrasında DRESS sendromu bulgularında herhangi bir artış gözlemlenmedi.

Olgunun ateşinin kontrol altına alınması, deri lezyonlarının gerilemesi, karaciğer enzimlerinin



RESİM 5-7: 5) Epidermiste mikroveziküller ile birlikte spongiöz ve dermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon (HE, x100). 6) Nekrotik keratinosit izlenen epidermis (HE, x200). 7) Epidermiste spongiöz (HE, x100).



RESİM 8: Sistemik metilprednizolon tedavisi sırasında gelişen impetigo lezyonları.

normal düzeylere inmesi, 24 saatlik idrar biyokimyasında protein/kreatinin, mikroalbumin/kreatinin değerlerinin normal olarak belirlenmesi ile kademeli olarak metilprednizolon tedavisi azaltılarak 1 mg/kg'a düşüldü. İzleminde genel durumunun iyi, vital bulgularının olağan olması üzerine olgu taburcu edilerek uzun süreli izlem altına alındı.

TARTIŞMA

DIHS olarak da bilinen DRESS sendromu; ateş ile başlayan, arkasından döküntü ve iç organ tutulumu gösteren ciddi bir ilaç reaksiyonudur.¹⁻⁷ Sorumlu ilacı alan hastalarda 1/1.000-1/10.000 sıklığında görülebildiği bildirilmektedir. En sık suçlanan ilaçlar; aromatik antikonvülzanlardır. Bununla birlikte her geçen gün sendromla ilişkilendirilmiş pek çok ilaç bildirim literatüre eklenmektedir. Sülfasalazin, nonsteroid antiinflamatuvar, antiviral ilaçlar (telaprevir) ve tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar bunlar arasındadır.¹⁻¹¹ Yang ve ark., antikonvülzan ilaçlardan karbamazepin ve fenitoinin tüm DRESS sendromu vakalarının %43,6'sından sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.⁷ Farklı genetik ve etnik predispozisyon nedeni ile dünyanın farklı coğrafi bölgelerinde farklı ilaçlar ön plana çıkabilmektedir. Tayvan'da yapılan çalışmada en sık sorumlu ilacın %31-37 oranıyla allopürinol olduğu

bildirilmiştir.⁷ Ülkemizde de allopürinol, karbamazepin, lamotrijin, opipramol, telaprevir ile ilişkili DRESS sendromu vakaları tek olgular hâlinde bildirilmiştir.^{11,12,14,15} Emre ve ark.nın çalışmasında 11 DRESS sendromlu hastanın hepsinde sorumlu ilacın aromatik antikonvülzanlar olduğu belirtilmektedir.⁷ Bizim olgumuz, seronegatif spondiloartrit nedeni ile sülfasalazin başlanan 13 yaşındaki bir erkek çocuğu idi. Tedavinin yedinci haftasında üst solunum yolu bulguları nedeni ile amoksisilin-klavulanik asidin eklenmesi ile ateş ve deri döküntüsüyle bulgular başlamıştı. Literatürde 30'a yakın sülfasalazin ile tetiklenmiş DRESS sendromu bildirilmiş olup, ülkemizde de Balcı ve ark. tarafından sülfasalazine bağlı DRESS sendromu gelişen 15 yaşındaki bir erkek hasta rapor edilmiştir.¹⁷

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Vücuda alınan bir ilaç emilime uğradıktan sonra pek çok yolakla oksidatif metabolizmaya uğrayarak reaktif metabolitlerine dönüşmektedir. Bu metabolitlerin gerçek natürü her zaman bilinemez. Çoğu bireyde bu metabolitlerin detoksifikasyonu yapılabilmektedir. Ancak genetik olarak detoksifikasyon yeteneği azalmış veya kaybolmuş bireylerde, bu toksik metabolitlerin birikimi oluşmakta ve DRESS sendromu gelişimi başlamaktadır.¹⁻⁵ Örneğin; toksik metabolitleri bilinmemekle birlikte aromatik antikonvülzan ilaçlar, sitokrom P450 sistemi ile kimyasal olarak reaktif metabolitlerine dönüşmektedir. Eğer detoksifikasyon kusurlu ise toksik metabolitler bir hapten gibi davranarak hücre nekrozu ile apoptoza neden olan immün bir yanıt başlatabilmektedir.¹⁻⁵

Bazı HLA allellere bağlı etnik predispozisyonun da DRESS sendromu gelişiminde etkili olduğu öne sürülmektedir. HLA B56:02 fenitoin, HLA A68:01 lamotrijin, HLA DRB1 15:01 ve HLA DQB1 06:02 amoksisilin-klavulanik asit, HLA B58:01 allopürinol ile ilişkilendirilmiştir.¹⁶

Ayrıca Ebstein-Barr virüsü (EBV), CMV, "human herpes virus (HHV)" 6 ve 7 gibi virüslerin reaktivasyonunun, aşırı duyarlılık reaksiyonunu tetiklediği düşünülmektedir.³⁻⁸ Bu virüslerin reaktivasyonu sırasında sürekli olarak yeni patojenik CD8+T-hücre klonlarının oluşacağı ve bu hücrele-

rin farklı yollara kayarak çoklu organ hasarlanmasının meydana gelebileceği öne sürülmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, bu hücrelerin sitotoksik aktivitesi ve miktarı ile klinik özelliklerin şiddeti ilişkilendirilmiş, şiddetli deri ve organ tutulumu olan hastalarda CD 8+T-hücrelerinin birikiminin, hafif semptomlu hastalardan daha fazla olduğu gösterilmiş ve yüksek riskli hastaların belirlenmesinde bu parametrenin takip edilmesinin yarar sağlayabileceği iddia edilmiştir.⁶

Hastalığın klinik olarak ilk belirtileri; ateş, hâlsizlik, güçsüzlüktür. Bunu sıklıkla yüzde başlayan ödem ve şişme izlemektedir. Özellikle yüzde başlayan ve gövdeye yayılan morbiliform ekzantem en sık gözlenen deri döküntüsüdür. Hastaların %85'inde deri döküntüsü gelişmektedir. Olgumuzda da lezyonların yüzde morbiliform yapıda başlayarak gövdeye doğru yayıldığı ve birleşme eğilimi gösterdiği görülmüştür. Kaşıntı genellikle mevcuttur.^{1,2} Ateş 38°C'den yüksek olup, 40°C'ye çıkabilmektedir. Lenfadenopati hastaların %85'inde ve yaygın olarak tüm vücutta görülmektedir. İç organ tutulumu genellikle reaksiyonun başlangıcından iki hafta sonra gelişmekle birlikte, bir ay sonra ortaya çıkan organ tutulumları da saptanabilmektedir. Çoklu organ tutulumu ya da birkaç organın tutulduğu ve diğerlerinin hafifçe etkilendiği tablolar gözlenebilmektedir. En sık etkilenen organ karaciğer olup, hepatit tablosu gelişmektedir. Karaciğer enzimleri normal değerlerinin dört-beş katı kadar yükselebilmektedir. Karaciğer tutulumu karaciğer nekrozuna ve karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir. Olgumuzda da hastalığın belirtilerinin başlaması ile birlikte karaciğer enzimleri yükselmeye başlamış, tanı konulana kadar geçen sürede, normal değerlerin dört-beş katına kadar ulaşmış, tüm ilaçların kesilerek tedavinin başlaması ile kademeli olarak normal değerlerine düşmüş ve herhangi bir hasar oluşmadan iyileşme sağlanmıştır. Yine olgumuzda servikal, aksiller ve inguinal bölgelerinde çok sayıda, çapları 1,5-2 cm'ye ulaşan lenfadenopatiler saptanmıştır.

İkinci en sık etkilenen organ böbrektir. Laboratuvar bulgusu olarak sıklıkla idrarda eritrosit, lökosit ve eozinofil saptanmaktadır. Bu hastalar akut böbrek yetmezliğine girebilmekte ve geçici diyaliz

gereksinimi gelişebilmektedir. Olgumuzda rutin idrar tetkikinde ürobilinojen pozitif, protein ve bilirubin eser miktarda tespit edilirken, spot idrarda mikroprotein mevcudiyeti ile hafif düzeyde bir böbrek tutulumu saptanmıştır. Tedavi sonrasında proteinüri kaybolmuş ve 24 saatlik idrar tetkikinde mikroalbumin normal düzeylerde saptanmıştır. Daha az sıklıkla gözlenen ama önemli olan organ tutulumları arasında ensefalit, interstisyel pnömoni, vaskülit, miyozit, pankreatit, subakut tiroidit, miyokardit sayılabilir.^{1,2,10} Özellikle tiroidit bulguları DRESS sendromunun bulguları ile benzeştiğinden atlanabilmektedir.¹³ Bu nedenle DRESS sendromlu hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin uzun süreli izlemi önerilmektedir. Lökositoz, atipik lenfositoz ve eozinofili genellikle gözlenmektedir. Toksik etki ile nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi görülebilmekte, izole trombositopeni ise otoimmün olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁻⁵ Olgumuzda belirgin lökositoz ile %30 oranında eozinofili mevcut olup, periferik yaymada atipik lenfositoya rastlanmamıştır.

DRESS sendromu tanısı oldukça zordur. Uluslararası bir fikir birliği oluşturmak için "Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (Regi SCAR)" grubu tarafından çok uluslu ve büyük bir kayıt sistemi oluşturulmuş ve kutanöz ilaç reaksiyonları tanı ve izlem kriterleri belirlenmiştir.⁷ Bu kriterlere göre hastaların bulguları puanlandırılarak, kesin, olası ve muhtemel DRESS vakaları belirlenebilmektedir. Yine Kardaun ve ark. tarafından daha detaylı puanlama kriterleri belirlenmiş olup, olgumuz için bu kriterler tercih edilmiştir. Olgumuz 6 skor puanı ile kesin vaka olarak değerlendirilmiştir.⁸

Tanıda deri biyopsisi de oldukça değerlidir; ancak spesifik değildir. Papiller dermiste diğer ilaç döküntülerinden sıklıkla daha yoğun eozinofil hâkimiyeti olan lenfositik bir infiltrasyon gözlenmektedir.^{1,2} Olgumuzun deri biyopsisinin histopatolojik incelemesinde; epidermiste spongioz ve yer yer nekrotik keratinositler, spongiform mikroveziküler ve perivasküler lenfohistiyositik infiltrasyon ile ilaç erüpsiyonunu destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

Literatürde, sülfasalazin kullanan hastalarda, üst solunum yolu enfeksiyonu veya tonsillofarenjit

gibi bulgular nedeni ile amoksisilin-klavulanik asidin tedaviye eklenmesi ile DRESS sendromunun geliştiği bildirilmektedir.³ Olgumuzda da sülfasalazin kullanımının yedinci haftasında ateş ve birkaç gün sonra gelişen tonsillofarenjit bulguları nedeni ile tedaviye amoksisilin-klavulanik asit eklenmişti. Birkaç gün içinde deri bulguları başlamıştı. Girelli ve ark. ile Mennicke ve ark. da benzer şekilde sülfasalazin kullanan iki hastada tedaviye bu molekülün eklenmesi ile birkaç gün içinde DRESS sendromu geliştiğini bildirmişlerdir.³ Amoksisilinin, DRESS sendromuna benzer semptomları olan bir viral enfeksiyonu reaktif edip özellikle CD8+T-hücre klonlarının artışına neden olarak sendromu direkt olarak mı tetiklediği, yoksa kronik alınan maddelerin vücuttan detoksifiye edilebilme yeteneğini düşürerek mi etki etmiş olabileceği tartışma konusudur.^{3,6,8} Mennicke ve ark. hastalarında HHV-6 serolojisini pozitif saptarken, Girelli ve ark. bu testi gerçekleştirmemişlerdir. Bizim olgumuzda da CMV ve rubella serolojileri negatif olarak saptanırken HHV-6 serolojisi çalışılmaktadır. Ancak çoklu gerçek zamanlı PCR yöntemiyle 21'in üzerinde solunum viral etkenleri araştırılmış ve coronavirüs pozitifliği saptanmıştır. Metilprednizolon ile tedavi sırasında olgumuzda impetigo gelişmiştir. Henüz amoksisilinle ilgili literatür bilgisine ulaşılamadığından ve şüpheli ilacın sadece sülfasalazin olduğu düşünüldüğünden, amoksisilin-klavulanik asit tedaviye eklenmiştir. İmpetigo lezyonları tedaviye amoksisilin-klavulanik asit ile hızla gerilemiş, bununla birlikte DRESS sendromu bulgularında bu tedavi sırasında ve sonrasında herhangi bir artış gözlenmemiştir. Bu gözlem; olgumuzda gelişen DRESS sendromuna amoksisilin-klavulanik asit molekülünün tek başına katkısı olmadığını, sülfasa-

lazin ile birlikte kullanıldığında metabolitlerin detoksifikasyonunda soruna neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları nedeni ile reçete edilen bu antibiyotiğin aslında, DRESS sendromunun erken dönem bulgularının yanlış tanımlanması ile yazılmış olabileceği olasılığı da aydınlatılmayı bekleyen bir tartışma konusudur.^{3,9}

Tedavide; şüpheli ilacın/ilaçların kesilmesi, sistemik ve topikal kortikoid tedavisi ve semptomlara yönelik destek tedavi başlıca tedavi yönetimini oluşturmaktadır. Kortikoidlerin, sendromun gelişimine neden olan eozinofillerin birikimi üzerine interlökinlerin etkisini engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir.¹⁻⁵

DRESS sendromu; ilaç döküntüleri içinde morbidite ve mortalite açısından yüksek riskli grupta yer almaktadır. Mortalite oranı %10 olarak bildirilmektedir. Mortalitenin en önemli nedeni karaciğer yetmezliğidir. Hızlı tanı ve şüpheli ilacın/ilaçların hızla belirlenerek kesilmesi tedavide tartışmasız tek yoldur. Özellikle antikonvülzan ve antiromatizmal ilaç kullanım öyküsü olanlarda üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer ateş, döküntü gibi spesifik olmayan bulgular gözlemlendiğinde enfeksiyöz bir etyolojiden önce ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları da akılda tutulmalıdır. Dermatolog, pediatrist ve iç hastalıkları uzmanlarının tanı, tedavi ve izlem açısından bir arada sorumlu olduğu aşikâr olan bu hastalara farkındalığın artırılması amacıyla ve amoksisilin-klavulanik asit ile ilgili gözlemimiz nedeni ile, sülfasalazin ile birlikte amoksisilin kullanımına bağlı DRESS sendromu gelişmiş 13 yaşındaki erkek olgu sunulmaya değer bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Hypersensitivity reactions to drugs. In: Harper J, Orange A, Prose N, eds. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Vol. 2. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p.2135-8.
2. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. [Drug reactions]. In: Bologna LJ, Lorzio JL, Rapini RP, eds. Sarıcaoğlu H, Başkan EB, çeviri editörleri. *Dermatoloji*. 1. Cilt. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012. p.301-11.
3. Girelli F, Bernardi S, Gardelli L, Bassi B, Parente G, Dubini A, et al. [New case of DRESS syndrome induced by sulfasalazine and triggered by amoxicillin]. *Case Rep Rheumatol* 2013. doi:10.1155/2013/409152.
4. Cardoso CS, Vieira AM, Oliveira AP. [DRESS syndrome: a case report and literature review]. *BMJ Case Rep* 2011. doi:10.1136/bcr.02.2011.3898.
5. Kaykı G, Özsürekcı Y, Arslanoğlu E, Akın MŞ, Saçkesen C, Orhan D, et al. [DRESS syndrome: a case report]. *J Pediatr Inf* 2015;9: 000-000.

6. Niu J, Jia Q, Ni Q, Yang Y, Chen G, Yang X, et al. Association of CD8(+) T lymphocyte repertoire spreading with the severity of DRESS syndrome. *Sci Rep* 2015;5:9913.
7. Emre S, Akoğlu G, Metin A, Demirseren DD, Kurtoğlu G. [Evaluation of clinical features of 11 cases with DRESS syndrome]. *Türkderm* 2013;47:218-22.
8. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124(7):588-97.
9. Aquino RT, Vergueiro CS, Magliari ME, Freitas TH. Sulfasalazine-induced DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sao Paulo Med J* 2008;126(4):225-6.
10. Zhang SN, He QX, Yang NB, Ni SL, Lu MQ. Isoniazid-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome presenting as acute eosinophilic myocarditis. *Intern Med* 2015;54(10):1227-30.
11. Akar T, Kilavuz B, Malkoç D, Dindar G, Aynioğlu A. Telaprevir-induced DRESS syndrome associated with Salmonella typhi. *ACG Case Rep J* 2015;2(2):79-80.
12. Uçal-Bakkal S, Koçak-Tufan Z, Bulut C, Boyraz S, Vahaboğlu G. [A case of DRESS syndrome mimicking sepsis]. *Klimik Dergisi* 2011;24(2):132-4.
13. Sato M, Mizuno Y, Matsuyama K, Shu E, Kanoh H, Suwa T, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome followed by subacute thyroiditis. *Case Rep Dermatol* 2015;7(2):161-5.
14. Erturan I, Başak PY. [A case of allopurinol induced Dress syndrome]. *Turk J Dermatol* 2013;7(2):100-2.
15. Arık Yılmaz E, Özmen S, Tuynun N, Giniş T, Tanır G. [Lamotrigine associated Dress syndrome: a case report]. *Çocuk Dergisi* 2009; 9(3):142-6.
16. Pirmohamed M, Ostrov DA, Park BK. New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):236-44.
17. Balci DD, Peker E, Duran N, Dogramaci CA. [Sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome in a 15-year-old boy associated with human herpesvirus-6 reactivation]. *Cutan Ocul Toxicol* 2009;28(1):45-7.