

Çocuk Servisinde Yatan Hastalarda İlaç Erüpsiyonlarının Değerlendirilmesi¹

ASSESTMENT OF DRUG ERUPTIONS IN THE PEDIATRIC SERVICE

Fatih ERBEY*, Gülcan DELİDAĞ**, Gülsüm ATAY**, Derya ALTINTAŞ***

* Arş.Gör.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

** Hemşire, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

*** Doç.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji-İmmünoloji AD, ADANA

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı, servisimize yatan hastalar içinde ilaç erüpsiyonu gelişen vakaları değerlendirerek, hangi grup ilaçlarla daha sık ortaya çıktığını, hangi tip döküntülerin, hangi sıklıkta görüldüğünü ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod: Bir yıl boyunca servisimize yatan hastalar, tedavileri sırasında gelişebilecek cilt reaksiyonları açısından takip edildi. İlaç erüpsiyonu gelişen hastalar, önceden oluşturulan formlara kaydedildiler. Bu formlara, ilaç erüpsiyonunun tipi, hangi ajandan sonra geliştiği, uygulanan medikal tedavi, hastada veya ailesinde atopi öyküsünün olup olmadığı, karaciğer fonksiyon testleri ve kan sayımları kaydedildi.

Bulgular: Temmuz 2001-Temmuz 2002 tarihleri arasında yatan toplam 1990 hastanın 21 (%1.06)'inde tedavileri sırasında ilaç erüpsiyonu geliştiği gözlemlendi. İlaç erüpsiyonu gelişen hastaların ortalama yaşı 66 ± 16 ay idi. Hastaların 13 (%61)'ü erkek, 8 (%39)'i kız idi. Hastaların 11 (%52.3)'inde hastaneye yatış nedeni enfeksiyöz hastalık, 10 (%47.7)'unda kronik hastalık idi. Hastaların 5 (%23.8)'inde atopi öyküsü mevcuttu. Hastalarda; 8 (%38) vankomisin, 4 (%19) sefalosporin grubu ilaçlara karşı reaksiyon geliştiği saptanırken, üç (%14.28) vakada antipiretiklere, birer vaka (%4.76) da; fenobarbütal, Ca-glukonat, GM-CSF (granülosit monosit koloni stimüle edici faktör) + penisilamin ve 1 (%4.76) vakada salisilazosulfapyridine karşı ilaç erüpsiyonu saptandı. İki (%9.52) hastada gelişen reaksiyondan sorumlu olan ajan tayin edilemedi. Onaltı (%76.2) vakada makülopapüler döküntü izlenirken, üç (%14.28) vakada eritem, bir vakada (%4.76) ürtiker ve bir vakada Stevens Johnson sendromu gözlemlendi. Dört (%19) vakada transaminazlarda belirgin yükseklik saptanırken, üç (%14.28) vakada transaminazların hafif yükseldiği saptandı. Hastalarda diğer sistemlere ait komplikasyonlar gözlenmedi ve tüm vakalar uygun medikal tedaviye yanıt verdiler.

Sonuç: İlaç erüpsiyonları erişkinlerdeki kadar sık olmasa da çocukluk çağında da görülmektedir. Bu nedenle tedavi sırasında gelişebilecek reaksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İlaç erüpsiyonları

Summary

Purpose: The aim of our study was to investigate patients who were hospitalised in our service with drug eruptions which group of drugs that most affected the patients the type of skin lesions, and the frequency in which drug eruptions occurred.

Materials and Methods: All patients who were admitted in our service were followed for drug eruptions for a period of one year. Patients who had drug eruptions were logged in prepared forms, which recorded all the details concerning the type of medical therapy given, the type of drug eruption, the agents that most affected the patients whether if the patients had family atopy history, liver function tests, and complete blood counts.

Results: Drug eruptions were observed in 21 (1.06%) patients of a total of 1990 patients who have been treated in pediatrics services during the period of July 2001–July 2002. The mean age of patients with drug eruptions was 66 ± 16 months. Of these 13 (61%) were males, 8 (39%) were females. Eleven (52.3%) of these had infectious diseases, 10 (47.7%) had been diagnosed with a chronic disease. 5 (23.8%) had a history of atopy. Drug eruptions were due to the use of vancomycin in 8(38%), cephalosporins in 4 (19%), antipyretics in 3 (14.28), phenobarbital in 1 (4.76%), Ca-gluconate in 1 (4.76%), GM-CSF + penicillamine in 1 (4.76%), salicylazosulphapyridine in 1 (4.76%), while no responsible agent could be determined in 2 (9.52%) of patients. Cutaneous manifestations were in the form of maculopapular rash in 16 (76.2%) cases erythema in 3 (14.28%) cases, urticaria in 1 (4.76%) case and Stevens Johnson Syndrome in 1 (4.76%) case. In 4 cases transaminases were markedly elevated, in 3 cases only a mild elevation was seen. No other complication was seen and all patients responded well to appropriate treatment.

Conclusion: Drug eruptions in children even though is less frequent than adults, is quite commonly seen and for this reason it is important to be careful in case of any drug eruptions that might occur during treatment.

Key Words: Drug eruptions

T Klin J Allergy-Asthma 2003, 5:7-10

T Klin Allergi Astım 2003, 5:7-10

İlaç erüpsiyonları hastaneye yatan çocukların sadece %2-3'ünde görülmektedir (1). Sıklıkla sorumlu ajanlar, antimikrobiyaller, antikonvülzanlar, antiemetikler, analjezikler ve antipiretiklerdir (2). Her türlü cilt lezyonu görülmekle birlikte en sık rastlanan bulgular; makülopapüler döküntü, fiks ilaç erüpsiyonu, eritema multiforme ve ürtikerdir. Daha az sıklıkta, toksik epidermal nekroliz, Stevens Johnson sendromu gibi fatal seyirli tablolarda gelişebilmektedir (2). İlaç reaksiyonları, immünolojik ve nonimmünolojik mekanizmalar sonucu gelişebilir. Yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, genetik fakörler, birden fazla ilaç kullanımı ve ilacın kendisi olayın ortaya çıkmasını etkileyen faktörlerdir. Tedavide, sorumlu olabilecek tüm ilaçlar kesilmelidir. Minör reaksiyonlar için semptomatik olarak antihistaminikler verilebilir. Toksik epidermal nekroliz, Stevens Johnson sendromu veya ekzfoliyatif dermatit gibi major reaksiyonlar gelişmişse steroid verilmelidir (2).

İlaç erüpsiyonlarının, erişkinlerde daha sık görüldüğü ancak günümüzde çocukluk çağında da ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu amaçla, biz bu çalışma ile, bir yıl süresince servisimize yatan hastalar içinde ilaç erüpsiyonu gelişen vakaları değerlendirdik. Hangi grup ilaçlarla ve hangi hastalarda ortaya çıktığını ortaya koymaya çalıştık.

Materyal ve Metod

Temmuz 2001 ve Temmuz 2002 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Süt çocuğu ve Büyük çocuk servislerine yatan hastalar tedavileri sırasında gelişebilecek cilt reaksiyonları açısından takip edildi. Bir yıl içinde yatan 1990 hastanın 21 (%1.06)'de, tedavileri sırasında ilaç erüpsiyonu geliştiği gözlemlendi. İlaç erüpsiyonu gelişen bu hastalar önceden oluşturulan formlara kaydedildiler. Bu formlara, ilaç erüpsiyonunun tipi, hangi ajandan sonra geliştiği, uygulanan medikal tedavi, hastada veya ailesinde atopi öyküsünün olup olmadığı, karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımları kayıtlı edildi.

Bulgular

Hastaların onüçü (%61) erkek, sekizi (% 39) kız ve ortalama yaşları 66 ± 16 aydı. Hastaların 11

(%52.3)'i enfeksiyöz nedenlerle yatırılmıştı. Bu nedenler; menenjit, ensefalit, pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonu, sitomegalovirüs enfeksiyonu, akciğer tüberkülozu, septik artritis idi. On (%47.7) hastada kronik hastalık; vaskülit, juvenil romatoid artritis, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, hipoparatroidizm, Wilson hastalığı vardı. Sekiz (%38) vakada vankomisine, 4 (%19) vakada sefalosporin grubu ilaçlara karşı reaksiyon geliştiği saptanırken, üç (%14.28) vakada antipiretiklere, birer vaka (%4.76) da; fenobarbütal, Ca-glukonat, GM-CSF+penisilamin ve salisilazosulfapiridine karşı ilaç erüpsiyonu geliştiği saptandı. İlaç öyküsü alınmadığı için, iki (%9.52) vakada reaksiyondan sorumlu ajan tespit edilemedi. Bu vakalar, klinik olarak diğer nedenler ekarte edildikten sonra ilaç erüpsiyonu muhtemel tanısı aldılar (Tablo 1).

Döküntü tiplerine göre bakıldığında; onaltı (%76.2) vakada makülopapüler döküntü izlenirken, üç (%14.28) vakada eritem, bir vakada (%4.76) ürtiker ve bir vakada Stevens Johnson sendromu gözlemlendi (Tablo 2).

Dört (%19) vakada transaminazlarda belirgin yükseklik saptanırken, üç (%14.28) vakada transaminazların hafif yükseldiği saptandı. Hasta-

Tablo 1. Gelişen reaksiyonlardan sorumlu ilaçların dağılımı.

Sorumlu ilaç	Sayı	%
Vankomisin	8	38.0
Sefalosporinler	4	19.0
Antipiretikler	3	14.28
Fenobarbütal	1	4.76
Kalsiyum glukonat	1	4.76
G-CSF+Penisilamin	1	4.76
Salisilazosulfopiridin	1	4.76
Tespit edilemeyen	2	9.52

Tablo 2. İlaç erüpsiyonlarının tipi:

Reaksiyon	Sayı	%
Makülopapüler	16	76.2
Eritem	3	14.28
Ürtiker	1	4.76
Stevens Johnson Sendromu	1	4.76

larda diğer sistemlere ait komplikasyonlar gözlenmedi.

Tartışma

İlaç alerjileri sıklığı çalışmaları teknik olarak zordur, çünkü atlanabilecek minör bulgularla da seyredebilir. İlaç erüpsiyonları hastaneye yatan çocukların %2-3'ünde görülmektedir (1). Bir yıl boyunca servisimize yatan 1990 hastanın 21'inde (%1.06) ilaç erüpsiyonu geliştiğini saptadık. Bu oran literatüre yakın bir değerdir. Yine literatürde ilaç erüpsiyonlarının kız cinsiyette daha sık olduğu söylenebilir (3), bizim vakalarımızın %61'i erkek cinsiyete sahipti. Ancak, bir yıl boyunca servisimize yatan 1990 hastanın cinsiyet dağılımına bakıldığında, bunların %59.8'inin erkek olduğu görüldü. Diğer yandan hasta sayımızın 21 olduğu göz önüne alındığında, cinsiyet dağılımı açısından fikir sahibi olabilmek için daha fazla hasta sayısına ulaşılması gerektiği kanısındayız .

Alta yatan hastalığın ilaca bağlı reaksiyon gelişmesini etkilediği bilinmektedir. Örneğin, enfeksiyöz mononükleozda ampisiline karşı reaksiyon görülebilmektedir (2). Bizim vakalarımızda alta yatan hastalıklar enfeksiyöz (%52.3) ve kronik hastalıklar (47.7) olarak belirlenmişti. Bizim tespit ettiğimiz tanılar ile herhangi bir ilaç arasında enfeksiyöz mononükleoz-ampisilinde olduğu gibi bir ilişki şimdiye kadar tanımlanmamıştır.

İlaç erüpsiyonlarından sorumlu olan ajanlar arasında antibiyotikler ilk sırayı almaktadır. Bu grup içinde de en sık amoksisilin, ampisilin ve ko-trimoksazol sorumlu ajanlardır. Bunu antipiretikler, antikonvülzanlar ve analjezikler takip etmektedir (2,4,5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da antibiyotikler ilk sırada bulunmuştur. Özkaya-Bayazit ve arkadaşları ile Tarım ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ko-trimoksazol sorumlu ajanlar arasında ilk sırada yer almıştır (6,7). Bizim çalışmamızda da en sık antibiyotiklere (%57) karşı ilaç erüpsiyonu geliştiği saptandı. Ancak sorumlu ajanlar %38 vakada vankomisin, %19 vakada sefalosporin grubu ilaçlardı. Hastanemiz, üçüncü basamak bir hastane olup, ünitemize yatan hastalar genellikle daha önce almış oldukları tedavilere dirençli ve komplike hastalardır. Dolayısı ile ünitemizde

vankomisin ve sefalosporin gibi antibiyotikler, ampisilin, amoksisilin ve ko-trimoksazol gibi ilaçlara nazaran çok daha sık kullanılmaktadır. Bu nedenlerle, biz vakalarımızda vankomisin ve sefalosporinlere karşı ilaç erüpsiyonlarını ilk sıralarda saptadık. Vankomisin kullanımı sırasında, ateş, döküntü olabilmektedir. Özellikle, "Red man" adı verilen, kaşıntı, eritem, yüz ile boyunda kızarıklıkla karakterize bir duruma yol açabilir. Bazı vakalarda birlikte hipotansiyonda gözlenebilir. Prospektif çalışmalarda, vankomisin ile tedavi sırasında %50-90 oranında bu bulguların bir ya da birkaçının, değişik ağırlıkta ortaya çıktığı gösterilmiştir (8). Sefalosporinler de, her türlü cilt bulgusuna yol açabilirler. Birinci kuşak sefalosporinler, 2. ve 3. kuşak sefalosporinlere göre daha yüksek oranda cilt reaksiyonuna yol açarlar (8).

İlaç erüpsiyonlarında her türlü cilt bulgusu görülebilir ancak makülopapüler döküntülere sıkça rastlanır. Daha sonra, fiks ilaç erüpsiyonları, ürtiker, anjioödem, nadiren, eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz şeklinde karşımıza çıkabilir (2,3,4,9). Biz de literatürde olduğu gibi, en sık 16 vakada makülopapüler döküntü (%76.2), 3 vakada (%14.28) eritem, 1 vakada (4.76) ürtiker ve 1 vakada (%4.76) Stevens Johnson sendromu saptadık. İlaç reaksiyonlarında, cilt bulgularının yanı sıra karaciğer, intestinal sistem, santral sinir sistemi, eklemler ve kemik iliği gibi sistemik etkilenimler görülebilmektedir (2). Bizim serimizde 4 vakada (%19) transaminazlarda belirgin yükseklik saptanırken, 3 vakada (%14.28) transaminazların hafif yükseldiği gözlemlendi. Bu hastalarda transaminaz yüksekliğini izah edecek diğer nedenler ekarte edildi ve ilaç kesimiyle düzeldi. Vakaların hiç birinde diğer sistemlere ait komplikasyonlar gözlenmedi.

Beş hastada (%23,8) atopi mevcuttu. Adana'da yapılan bir çalışmada, normal popülasyonda atopik hastalıkların insidansı %24 civarında bulunmuştur (10). Atopik çocuklarda ilaç reaksiyonu sıklığına işaret edecek bir bulgudan bu tip bir çalışmada bahsedilemez.

Tedavide, ilk olarak sorumlu ilaç ya da ilaçların kesilmesi önerilir. Minör reaksiyonlarda

semptomatik olarak antihistaminik tedavisi yeterlidir. Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi olgularda steroid verilmelidir (2). Vakalarımızın çoğunda yalnızca makülopapüler döküntüler mevcuttu. İlaç kesimi ve semptomatik tedavi (antihistaminik) uygulandı. Stevens Johnson sendromu gelişen vakaya steroid tedavisi verildi. Tüm vakalar uygulanan medikal tedavilere iyi yanıt verdiler.

Sonuç olarak, çocuk servislerinde de erişkinler kadar ilaç reaksiyonlarına rastlanabilmektedir. Bu nedenle tedavi sırasında gelişebilecek reaksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bigby M, Jick SJ, Kein H, Amdt K. Drug-induced cutaneous reactions a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive in patients 1975 to 1982. JAMA 1986;256:3358-63.
2. Sharma VK, Sethuraman G. Adverse cutaneous reactions to drugs: An overview. J Postgrad Med 1996 Jan-Mar;42(1):15-22.
3. Blacker K, Stem R, Wintroub BU. Cutaneous reactions to drugs. In: Fitzpatrick T Eisen A, Wolf K, editors. Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1993:1783-94.
4. Sharma VK, Sethuraman G, Kumar B. Cutaneous adverse reactions: clinical pattern and causative agents – a 6 years series from Chandigarh, India. J Postgrad Med 2001 Apr-Jun;47(2):95-9.
5. Puavilai S, Choonhakarn C. Drug eruptions in Bangkok: a 1-year study at Ramathibodi Hospital. Int J Dermatol 1998 Oct;37(10):747-51.
6. Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Drug related clinical pattern in fixed drug eruption. Eur J Dermatol 2000 Jun;10(4):288-91.
7. Tarim O, Eralp O, Uncu Y. Fixed drug eruptions in children. J Pediatr 2000 Apr;136(4):565-6.
8. Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE, Nicklas RA, Dykewicz MS. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter (Evidence-Based Commentary). Annals of Allergy, Asthma, & Immunology. 1999 December;83(6):677-700.
9. Sharma VK, Dhar S. Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in north India. Pediatr Dermatol 1995 Jun;12(2):178-83.
10. Kendirli SG, Altıntaş DU, Alparslan N. Prevalance of childhood allergic diseases in Adana, Southern Turkey. Eur J Epidemiol 1998;14/4:347-50.

Geliş Tarihi: 07.11.2002

Yazışma Adresi: Dr. Fatih ERBEY

Balcalı Hastanesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ADANA

*Bu çalışma Adana'da 25-27 Eylül 2002 tarihlerinde yapılan X. Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.