

Çocuklarda kutanöz ilaç reaksiyonları

Cutaneous drug reactions in childhood

Savaş Öztürk¹, İlker Erden², İlkay Can¹, Haydar Uçak³

ÖZET

Kutanöz ilaç Reaksiyonları (KİR) Dünya sağlık örgütü tanımlamasına göre ilaçların deride oluşturduğu istenmeyen ya da zararlı olabilen etkileridir. Dermatoloji eğitiminde ilk derslerden biri "herhangi bir ilaç herhangi bir döküntüye yol açabilir" dir. İlaça bağlı gelişen kutanöz reaksiyonlar bazen deneyimli dermatolog ve pediatristleri dahi zor durumda bırakabilecek nitelikte olabilirler. Literatürde şimdiye kadar 25'ten fazla farklı klinik şekilde ilaca bağlı kutanöz reaksiyon tanımlanmıştır. İlaç reaksiyonlarında en sık etkilenen organ deridir ve ilaç reaksiyonu tanısını koymada dermatolojik muayene çok önemlidir. Çocuklarda KİR bu yaş grubunda çok sık görülen viral ekzantemlerden ayırt edilmelidir ve bu çoğu zaman kolay olmamaktadır. İlaç reaksiyonlarının tedavisinde ilk yapılması gereken şüphelenilen ilacın kesilmesidir. Bu makalede pediatrik kutanöz ilaç reaksiyonlarına yaklaşım güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Kutanöz, ilaç, reaksiyon, çocuk

GİRİŞ

Kutanöz ilaç reaksiyonları (KİR) ilaçların deri, deri ekleri veya mukozaların yapısında ya da fonksiyonunda oluşturduğu her türlü istenmeyen değişikliklerdir. Deri ilaç reaksiyonlarında en önemli hedef organdır [1]. İlaç reaksiyonları tüm hastane başvurularının %6-30'unu oluştururken, hastaneye yatırılarak tedavi uygulanan hastalarda ise %15 oranında KİR gelişmektedir [2-4]. İlaç reaksiyonları içinde KİR oranının ise %30 olduğu bildirilmektedir [3,4]. Rawlins ve Thompson tarafından 1977 yılında önerilen sınıflandırmaya göre ilaç reaksiyonları öngörülebilir (tip A) ve öngörülemez (tip B) reaksiyonlar olmak üzere iki grupta incelenir. [5-7]. A tipi reaksiyonlar, sağlıklı kişilerde görülebilen, ilacın farmakolojik etkisi ve uygulanan dozla ilişkili, olağan

ABSTRACT

Cutaneous Drug reactions (CDR) are adverse admissions or harmful effects of drugs according to the definition by the World Health Organization. One of the early lessons learned in dermatology training is "any drug, any rash." Drug-related cutaneous reactions can be daunting, even for the experienced dermatologist and pediatrics. There have been more than 25 different patterns described in the literature. The most commonly affected organs are the skin in drug reactions and dermatological examination is very important in the diagnosis for drug reactions. Cutaneous drug reactions should be distinguished from viral exanthema which is the most commonly seen in children, and it often is not easily. In treatment of cutaneous drug reactions, the first step is to immediately discontinue the susceptible drug. In this article, the approach to cutaneous drug reactions in children will be evaluated in accordance with current literature. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (4): 632-638

Key words: Cutaneous, drug, reaction, child

reaksiyonlardır. İlaç reaksiyonlarının %75-80'i bu tip reaksiyonlardır. Toksikite, yan etki, ikincil etki ve ilaçlar arası etkileşim bu gruptaki reaksiyonlardır. B tipi reaksiyonlar ise duyarlı kişilerde görülen, ilacın bilinen farmakolojik etkisiyle ve uygulanan dozla ilişkili olmayan reaksiyonlardır. İlaç reaksiyonlarının %20-25'lik kısmını oluşturur. İlaç intoleransı, idiyosenkrazi, immün (alerji) ve yalancı alerjik reaksiyonlar B tipi reaksiyonlardır [8-10]. Tüm ilaç reaksiyonlarının ancak %5-10'u immün aracılı mekanizmalarla gelişmektedir [10,11]. Bu tür ilaç reaksiyonları ilaç hipersensitivite reaksiyonları olarak da düşünülmektedir ve Gell ve Coombs sınıflamasına göre 4 alt grupta incelenebilirler. Ancak, Gell ve Coombs sınıflandırma sistemi ile klinik tabloların tümü açıklanamamaktadır [8,10,12]. Bu sınıflandırmaya göre:

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Balıkesir, Türkiye

² Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Correspondence: Savaş Öztürk,

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Balıkesir, Türkiye Email: drsozturk@gmail.com

Received: 22.09.2014, Accepted: 17.10.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

Tip 1: Ig E aracılı reaksiyonlar (Anafaksi, Ürtiker)

Tip 2: Ig G aracılı sitotoksik reaksiyonlar (Trombositopeni, hemolitik anemi)

Tip 3: İmmünkompleks aracılı (Kutanöz vaskülitler, serum hastalığı)

Tip 4: Geç tip hipersensitivite reaksiyonları (Kontakt dermatitler, tüberkülin reaksiyonu, DRESS Sendromu (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Stevens-Johnson sendromu (SJS)/ Toksik epidermal necrolizis (TEN), Akut jeneralize ekzantematöz püstülosis (AGEP))

Çocuklarda KİR tanısında en büyük güçlük makülopapüler/morbiliform ilaç döküntülerinin bu yaş grubunda çok sık görülen enfeksiyon kaynaklı döküntülerden ayırt edilmesinin zorluğu ve bazen bu iki durumun iç içe geçmiş olabilmesidir [13]. Ayrıca çocuklarda ilaç dozajının vücut ağırlığı veya yüzeyine göre doğru bir şekilde ayarlanmasının zorluğuna bağlı yanlış kullanımlar KİR ayırıcı tanısında zorluklar yaşanmasına neden olmaktadır [14,15].

EPİDEMİYOLOJİ

KİR gelişimi için yetişkinler yüksek risk grubunu oluştururken geriyatrik yaş grubunda risk daha az, bebek ve çocuklarda oldukça nadirdir [1,3,4]. KİR pediatrik popülasyonda pediatriklerin ve dermatologların klinikte sık karşılaştığı ve sık konsülte edildiği tablolardır. Bu tablolar, asemptomatik bir döküntüden hayati tehdit edebilecek acil bir duruma kadar değişkenlik gösterebilir [12,16,17]. KİR hospitalize hastalarda %2-3 oranında görülürken bunların ancak %2'sini şiddetli ve fatal olabilen ciddi reaksiyonlar oluşturmaktadır. Maalesef KİR hakkında çok az epidemiyolojik veri bulunmaktadır [10,18]. Çocuklardaki advers ilaç reaksiyonlarının gastrointestinal semptomlardan sonra en sık görülen şekli %35 ile KİR'dir [15,19]. 2000 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada pediatrikler 24000 hastayı incelemişler ve advers ilaç reaksiyonu oranının %1,51 olduğunu rapor etmişlerdir [20]. Portekiz'den yapılan başka bir çalışmada ilaç hipersensitivitesi gelişen çocuk hastaların %94'ünün şüphelenilen ilacın başlangıçta tolere edilebildiğini göstermiştir [21]. Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde KİR oranının %2-5 olduğu bildirilmektedir [10]. Kanada verilerine göre 2005-2008 yılları arasında advers ilaç reaksiyonları içinde KİR oranı %16 bulunmuş ve bunların %66'sının ciddi reaksiyonlar olduğu ve daha çok antiepileptik ve antimikrobiyal kullanımları ile ilgili olduğu bildirilmiştir [22]. Bir diğer gözlemsel

çalışmada yaygın kullanılan antibiyotiklerden sonra takip edilen 6000 çocuk hastadan %7,3'ünde deri döküntüleri geliştiği bildirilmiştir [23].

PROGNOZ

KİR'ler şiddetli olan ve olmayan şeklinde iki gruba incelenebilir. KİR'in çoğu orta şiddette, kendi kendini sınırlayan ve genelde ilacın kesilmesi ile devam etmeyen reaksiyonlardır [1,12]. Şiddetli ve hayati tehdit edebilen reaksiyonlar yatan hastaların ancak %0.1'inde gelişmektedir [10,24]. KİR'da çok çeşitli deri lezyonları görülebilmekle birlikte en sık rastlanan bulgular makülopapüler döküntüler, fiks ilaç erüpsiyonu, ürtikeryal reaksiyonlar ve eritema multiformedir (EM). Daha az oranda TEN, SJS gibi fatal seyreden tablolarda gelişebilmektedir [4,12,13]. Bazı araştırmacılar KİR'lerini şiddetli olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayırarak incelemişlerdir. Bu çalışmada şiddetli olmayan reaksiyonlardan en sık EM benzeri lezyonlar (%35), ürtiker (%26) ve ekzantematöz reaksiyonlar (%22) gözlenirken, şiddetli ilaç reaksiyonlarından en sık SJS (%8), TEN (%4) ve ekfoliyatif dermatit (%3) gözlendiğini bildirmişlerdir [25]. Mortalite riskinin DRESS sendromunda %10, SJS %1-5, TEN de %25-35 ve AGEP'te %5'ten az olduğu bildirilmiştir [10,12,26].

ÇOCUKLARDA SIK GÖRÜLEN KLİNİK ÖZELLİKLER

1. Ürtikeryal Döküntüler

Çocuk hasta grubunda ürtikerin en sık nedeni enfeksiyonlar iken bu dönemde antibiyotik ve diğer ilaç kullanımları sonrasında oluşan ürtikerin nedenini ayırt etmek kolay olmamaktadır. İlaça bağlı ürtikeryal lezyonlar tedavinin başlangıcından itibaren 2 hafta içinde gelişebilmektedir. En fazla suçlanan ilaçlar beta laktam antibiyotikler, sülfonamidler, non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ)'lardır [12,27]. İlaça bağlı ürtikerler immünolojik ve non immünolojik mekanizmalarla gelişebilir. Tip I IgE-aracılı hipersensitivite reaksiyonu ürtikeryal reaksiyonların en sık nedenidir ve genelde penisilin derivelerine bağlı gelişmektedir [28]. Klasik ürtikerden farklı olarak dev ürtikeryal lezyonlar daha çok 1-5 yaş arası çocuklarda ve anjioödemle birlikte olarak karşımıza çıkabilmektedir. Dev ürtikeryal lezyonlar viral hastalıkların iyileşme dönemlerine yakın ve sistemik antibiyotik ve antipiretiklerin kullanıldığı durumlarda oluşmaktadır [28,29]. Tüm KİR içinde ilaca bağlı ürtiker lezyonlarının oranı %5 civarındadır ve ikinci sıklıkla görülen KİR şeklidir [27,28]. Lezyonlar klasik

ürtiker lezyonları gibidir ve anjiödem eşlik edebilir. Lezyonlar genelde 24 saatten kısa sürmektedir. İlaça bağlı ürtikerlerde çocuklarda genel durum genellikle iyidir [30]. Çocuklarda gelişen ilaca bağlı anjiödem genellikle hayatı tehdit etmez ve çok nadiren anafilaksiye neden olur [27]. Tedavide şüphelenilen ilacın kesilmesi, kaşıntı için antihistaminik kullanımı ve gerekirse kısa süreli oral steroidler verilebilir [12].

2. Makülopapüler döküntüler

KİR'in %95'ini oluşturan makülopapüler erüpsiyonlar veya diğer adıyla ekzantematöz ilaç reaksiyonları veya morbiliform ilaç döküntüsü daha önce duyarlanmamış hastalarda genellikle tedavi başlangıcından 7-14 gün içinde başlar [27]. Bu süre eğer hasta daha önce bu ilaçla duyarlı ise ilaç alımı sonrası 6-12 saate kadar düşmektedir [15,31]. En fazla penisilinler, sülfonamidler, sefalosporinler ve anti epileptik ilaçlarla indüklenen makülopapüler erüpsiyonlar Epstein-Barr virüs (EBV) başta olmak üzere viral infeksiyonların varlığında daha çok görülmektedir [28,12]. Döküntü genellikle eritematöz bir zemin üzerinde gövdede başlayıp yüze ve ekstremitelere yayılma eğilimindedir. Makülopapüler döküntü daha çok morbiliform tarzda olup mukozal tutulumu ve Nikolski bulgusu görülmez. Hafif ateş ve kaşıntı eşlik edebilir ve palmoplantar alanlar genellikle korunur. Ortalama 2 haftada döküntüler deskuamasyonla düzelerken iz bırakmazlar [10,12]. Bu dönemde geçirilen viral, bakteriyel infeksiyonların, Kawasaki Sendromunun, Still hastalığının deri bulgularının KİR'den ayırımı çok kolay olmamaktadır [32]. İlaça bağlı gelişen makülopapüler erüpsiyonların çoğu şiddetli olmayıp kendi kendini sınırlayan özelliktedir ve yakın takiple kontrol edilebilir [12]. Ancak bazen bu tip reaksiyonları izleyerek SJS/TEN ya da DRESS sendromu gibi daha ciddi hatta ölümlü sonuçlanabilen reaksiyonlar gelişebilmektedir [13].

3. Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar (SHBR)

Ürtikeryal döküntüye sistemik bulgular eşlik ettiğinde SHBR'dan şüphelenilmelidir. SHBR kutanöz veya sistemik vaskülit kanıtları olmadan döküntü, ateş ve artralji triadından oluşur [28]. Genellikle ilaç alımından 1-3 hafta sonra oluşmaktadır [28,33]. Gerçek serum hastalığında Tip 3 hipersensitivite reaksiyonu sorumlu olup hipokomplementemi, nefropati ve vaskülit bulguları görülürken SHBR'da bu bulgular görülmezler [28]. Daha önceleri sefaklor kullanan çocukların %1-2'sinde görüldüğü bildirildiği halde sefaklor kullanımının azalmasına rağmen

çocuklarda çeşitli antibiyotikler ve antifungallerin kullanımı ile SHBR vakaları görülmeye devam etmektedir [12,15,33]. SHBR ürtikeryal, polisiklik halkalar şeklinde ve morbiliform tarzda olabilmektedir. Ürtikerden farklı olarak lezyonlar sabit kalma eğilimindedir ve 24-36 saatte solmazlar. Periküler ödem eşlik ettiği genelde ekimotik karakterli döküntü görülmektedir. Artralji, ateş, halsizlik, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve proteinüri gibi semptomlar sıklıkla beraber bulunur [10,12,28]. Ayırıcı tanıda en çok fasiyal ödem ve eozinofilinin eşlik ettiği DRESS sendromundan ayırt edilmelidir. Erüpsiyon ilacın alımı durduktan ortalama 1-6 hafta sonra kaybolur ve tedavide antihistaminikler ve NSAİ'ler kullanılabilir [12,15].

4. DRESS Sendromu

DRESS Sendromu çocuklarda nadir görülen ve %10 mortalite oranı ile ciddi bir ilaç reaksiyonudur [15,34]. Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte Tip IV hipersensitivite reaksiyonu ile oluştuğu veya özellikle herpes virüs tip 6 gibi virüslerin patogenezde rol aldığı düşünülmektedir [12]. Avrupa ciddi kutanöz ilaç reaksiyonlarını araştırma grubu (RegiSCAR) verilerine göre vakaların %35'inden karbamazepin, lamotrigine, fenobarbital, fenitoin, valproik asit gibi anti epileptikler sorumlu iken, allopurinol %18, sülfonamidler ve dapson %12, diğer antibiyotikler ise %11 oranında sorumlu olduğu görülmüştür. Reaksiyonun ortalama meydana gelme zamanı ilk ilaç alımından 3-4 hafta sonra olmaktadır [35]. Reaksiyonun insidansı yaklaşık 1:30000'dir. DRESS sendromu genellikle orta dereceli ateş, halsizlik, kaşıntı gibi nonspesifik prodromal belirtilerle başlar. Birkaç haftadır açıklanamayan 38-40 C° ateş ve morbiliform döküntü mevcuttur. Döküntü %95 hastada mevcuttur ve genelde yüzden başlayıp hızlıca gövdeye yayılır. Hastaların %25'inde yoğun bir fasiyal ödem mevcuttur [34]. Yaygın lenfadenopati, hematolojik bozukluklar, eozinofili ve multiorgan disfonksiyonları görülebilir [12]. Mukozal tutulumun olmaması ile SJS'den ayrılır. Literatürde büll, veziküller, purpuralar, hedef tarzı lezyonlar gibi çok değişik morfolojide döküntüler görüldüğü bildirilmiştir. En sık görülen iç organ tutulumu karaciğer (%50) olmakla birlikte renal yetmezlik, myokardite sekonder kalp yetmezliği, nörolojik semptomlar, gastroenterit ve tiroid fonksiyon bozuklukları da görülebilir [12,34,35]. Tanı RegiSCAR'ın önerdiği kriterlere göre (Tablo 1) konulmaktadır [12]. Tedavide ilaç alımının kesilmesi, topikal-sistemik steroidler, antihistaminikler, IVIG, siklosporin ile başarılı olunabilir [15].

Tablo 1. DRESS Sendromu için RegiSCAR'ın önerdiği tanı kriterleri

1	Akut deri döküntüsü
2	Reaksiyona sebep olabilecek şüpheli ilaç kullanımının varlığı
3	Hastanede yatarak tedavi gereksinimi
4	38°C'nin üzerinde ateş
	Laboratuvar anomalisi varlığı (Aşağıdakilerden en az biri)
5	a-Trombositopeni b-Eozinofili c-Lenfositoz veya Lenfopeni
6	En az bir iç organ tutulumu
7	En az 2 alanda Lenfadenopati

Tanı için ilk 3 belirti ve diğer 4 belirtiden herhangi birinin varlığı yeterlidir

5. EM/SJS/TEN

Ortalama 1:1000000 oranında görülen ve mortalite riski olan ciddi KİR'den TEN ve SJS aynı hastalığın farklı tutulum oranı ile seyreden tablolarıdır [12,15]. EM ise daha çok kutanöz tutulumun ön planda olduğu nadiren mukozal tutulum yapan klinik formdur. EM klasik olarak keskin sınırlı, hedef tarzı lezyonlarla karakterize ödematöz plaklarla seyreder. Nadiren mukozal tutulum yapar ve sadece oral mukoza ile sınırlıdır. SJS'da prodromal belirtiler daha şiddetli olup en az iki mukozal tutulumla beraber klasik kutanöz lezyonlar görülmektedir. Bu üç klinik antiteden ilaçlara ilgisi en az olan EM'dir, genellikle infeksiyonlara sekonder gelişmektedir. SJS/TEN en fazla ilaçlara sekonder gelişmektedir ama nadiren infeksiyonlarla (özellikle mikoplazma ve herpes virüs) da oluşabilmektedir [28,36]. Yapılan bir çalışmada SJS veya SJS/TEN overlap sendromlu 55 pediatrik vakadan %53'ü ilaca sekonder, %22'si mikoplazma infeksiyonu sonucu olduğu gösterilmiştir [37]. Çocuklarda en fazla sülfonamidler, penisilinler, sefalosporinler ve makrolidler gibi antibiyotikler daha sonra antiepileptikler, NSAİ'ler ve daha nadiren aşılarından sonra görülmektedir [38]. Hastalığa ciddi genetik yatkınlıktan bahsedilmektedir (HLA-B*1502). İlaç alımı ile reaksiyon gelişimi arasındaki süre 4-28 gün kadar olabilir. Nonspesifik şikayetler ve gözlerde yanma ile başlar, birkaç gün içinde gövdede annüler, purpurik ve hedef tarzı lezyonlar, mukozal hassasiyet ve ülsere lezyonlar gelişir. Hastalar genellikle sistemik belirtiler ve septisemi, şok tablosunda olabilir [12,15]. Kutanoz lezyonların dağılım oranı hastalığın spektrumunu belirlemektedir. Vücut yüzey alanının %10'undan azını tutan lezyonların varlığında SJS, %10-30 arası tutulum varsa SJS/TEN Over-

lap sendromu, %30'dan fazla tutulum var ise TEN olarak kabul edilir. Tanı klinik görünümle konulsa da bazen histopatolojik incelemeye gerek duyulur ve tam kat tutulumlu epidermal nekroz ve yoğun keratinosit apoptozu tanıyı doğrular [12]. Hastaların değerlendirilmesinde, uygulanacak tedavinin belirlenmesinde ilk günde ve 3. günde bakılan klinik ve laboratuvar parametrelerini içeren SCORTEN skorlama sistemi (SCORE of TEN) kullanılır (Tablo 2) [39]. Tedavide esas olan şüpheli ilacın hemen kesilmesidir. SJS/TEN şüphesi olan tüm hastalar yoğun bakım üniteleri veya yanık ünitelerinde takip edilmelidir. Yara bakımı çok önemlidir ve profilaktik antibiyoterapi çok önerilmemektedir. IVIG, Siklosporin, kortikosteroidler ve hatta biyolojik ajanlar kullanılmış ve değişik başarı oranları bildirilmiştir [12,15]. SJS ve TEN daha çok erişkinlerde görülmekte ve prognozu çocuklarda daha iyi olmaktadır. Yaşayan TEN olgularının %50'sinden fazlasında başta okuler olmak üzere sekel kalmaktadır. Mortalite oranları TEN'de %25-30, SJS'de %1-5 kadardır [37-39].

Tablo 2. SJS/TEN için mortaliteyi gösteren skorlama sistemi (SCORTEN)

Parametreler	Değerlendirme
Yaş>40	Evet = 1, Hayır = 0
Malignite Varlığı	Evet = 1, Hayır = 0
Taşikardi (>120)	Evet = 1, Hayır = 0
Tutulum>%10	Evet = 1, Hayır = 0
Üre >10mmol/l	Evet = 1, Hayır = 0
Glikoz > 14 mmol/l	Evet = 1, Hayır = 0
Bikarbonat < 20 mmol/l	Evet = 1, Hayır = 0
Toplam Skor	Mortalite Oranı, %
1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
≥5	90

6. AGEP

AGEP eritematöz zemin üzerine, non-foliküler olarak yerleşmiş, küçük, steril püstüller ve buna eşlik eden ateş, lökositoz ile seyreden ani başlangıçlı ve nadir görülen püstüller bir reaksiyondur [40]. İç organ tutulumuna ait bulgular genellikle yoktur [15,28]. Etyopatogenezi tam olarak anlaşılmasa da vakaların %90'dan fazlası ilaca bağlı olarak gelişir [40]. Çocuklarda çok nadir tariflenmiştir ve genellikle viral-bakteriyel infeksiyonlar, aşılar ile ilişkilendirilmiştir. İlaçlardan özellikle penisilinler,

makrolidler, sefiksim, klindamisin, vankomisin suçlanmıştır [15,41]. Döküntüler ilaç alımından itibaren ilk haftada gelişir [15,40]. Özellikle püstüler psöriazis, DRESS sendromu, subkorneal püstüler dermatozdan ayrılmalıdır. Klinik özellikleri ve histopatolojik farklılıkları ayırımı da faydalıdır. Sorumlu ilacın kesilmesi ile 1-2 hafta içinde geriler ve nadiren sistemik steroid uygulaması gerektirebilir [12,40].

7. Fiks ilaç erüpsiyonu

Fiks İlaç Erüpsiyonu (FİE) klinik olarak keskin sınırlı, yuvarlak-oval şekilli, eritematöz veya viole renkli ve bazen üzerinde vezikül-bül olabilen ilaç döküntüleridir. Temel özelliği aynı ilacın tekrar kullanımında aynı yerde benzer reaksiyonun oluşmasıdır [12]. Çocuk hastalarda meydana gelen KİR arasında %10-14 sıklıkla görülmektedir [15]. Çoğu zaman sorumlu ilacı bulmak veya aileyi bunun bir ilaç reaksiyonu olduğuna inandırmak mümkün olmamaktadır [14]. İlaçlar içinde en fazla sülfonamidler, NSAİ, parasetamol etkindir [12]. Özellikle çocuklarda fenobarbital, hidroksizin, rifampin, metiffenidat ile ilgili bildirimler yapılmıştır. Tüm yaş gruplarında en fazla trimetoprim-sülfametaksazol (çocuklarda %50'den fazla vakada sorumlu olduğu rapor edilmiştir) ile oluştuğu bildirilmektedir [28]. Genellikle ağrı ve kaşıntının eşlik ettiği tek veya multipl eritemli, ödemli plaklar şeklinde görülür. Tanıda altın standart aynı lezyonun aynı alanda tekrar oluşmasıdır [15,28]. Lezyon genellikle ilk ilaç alımından sonra 2 haftada gelişirken tekrarlayan kullanımlarda bu süre 1-8 saat kadar çok hızlı olmaktadır. Lezyonlar genellikle genital bölge, dudaklar ve ellere lokalizedir. İlacın kesilmesi ile 2 haftada hiperpigmentasyonla iyileşir ve topikal steroidler kullanılabilir [12,15].

8. Çocuklarda daha az görülen KİR

Çocuklarda daha az sıklıkla görülen KİR arasında akneiform erüpsiyonlar, ilaca bağlı lupus, likenoid ilaç reaksiyonları, psöriaziform döküntüler, kutanöz vaskülitler, büllöz pemfigoid, lineer IgA dermatozu, pseudoporfiriler, diskromatozis, tırnak anomalileri, gingival hipertrofiler, pseudolenfomalar, warfarin'in indüklediği deri nekrozu, akrosiyanoz, pernio, akrall eritem sayılabilir [12,28].

ÇOCUKLARDA GÖRÜLEN KİR'da TANI-AYIRICI TANI YAKLAŞIMLARI

Çocuklarda KİR tanısında en büyük güçlük makülopapüler/morbiliform ilaç döküntülerinin bu yaş grubunda çok sık görülen viral döküntülerden, Kawasaki hastalığından ayırt edilmesinde yaşanmak-

tadır. Ayrıca deri döküntüsünün infeksiyöz orjinli hastalıkların tedavisi için sık kullanılan ilaçlarla mı yoksa hastalığın kendisine mi ait olduğu karmaşası yaşanabilmektedir [12,13]. Daha önce dermatolojik hastalığı olmayıp yeni ilaç kullanan bir çocukta ani başlayan döküntülü lezyonlarda KİR akla gelmelidir [10]. Şüpheli durumlarda ilk olarak kişisel ve ailesel allerji öyküsü, önceki hastalıklar ve kullanılan tüm ilaçlar ve dozları kaydedilmelidir [10,31]. Periferik kan eozinofilisi KİR'nin viral enfeksiyonlardan ayırt edilmesinde bazen yardımcı olabilir. Ancak, hiçbir tanı testi ilaç reaksiyonu kesin tanısının konulması için yeterli değildir. Bu nedenle, ilaç uygulanması ile reaksiyonun meydana gelişi arasındaki zaman ilişkisinin ve reaksiyonun ortaya çıkış biçiminin değerlendirilmesi önemlidir. İlaç reaksiyonlarından şüphelenilen durumlarda deri ve mukozaların muayenesi, ateş ve lenfadenopati varlığı, periferik kan eozinofilisi ya da karaciğer enzim yüksekliği gibi laboratuvar değerlendirmeleri önemlidir. İlaç reaksiyonu şüphesiyle başvuran hastada tanıya gidilirken gözlenen klinik tablonun ilaç alerjisiyle ilgili olup olmadığı ve ilaç reaksiyonunda hangi ilacın sorumlu olduğu sorularına yanıt alınması, tabloya neden olabilecek diğer durumların dışlanması önemlidir [13]. Advers ilaç reaksiyonlarının değerlendirilmesinde "Naranjo advers ilaç reaksiyonları ölçme skalası" (Tablo 3), en çok kullanılan değerlendirme ölçeklerinden biridir [42].

İlaç reaksiyonlarının çoğu sistemik hipersensitivite reaksiyonları olduğu için kutanöz tutulum yanında internal semptomlara da neden olabilirler. Bu yüzden hastaları değerlendirirken gerekli görülen durumlarda laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır [31]. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametrelerin takibi ve şiddetli KİR varlığında radyografik tetkikler istenmelidir. Yine şiddetli formlardan şüpheleniliyorsa biyopsi yapılarak ayırıcı tanı desteklenmelidir [12]. Klinik bulgular ve laboratuvar testleri ilaç reaksiyonu tanısını koydursa da, ilaç reaksiyonuna neden olan ilacın belirlenebilmesi için özgül immünojenik testlerin uygulanması gereklidir. Deri testleri (prick ve intradermal testler) bu amaçla kullanılır ve genellikle ilaç reaksiyonundan sonraki 1-6 ay içinde yapılması önerilir. Ciddi anafilakside reaksiyondan sonra uzun süre geçse de prick ve intradermal testler riskli olabilir [13]. İlaç uyarı testi deri testlerinin negatif olması durumunda kullanılan duyarlılığı en yüksek olan testtir. İlaç reaksiyonundan en erken bir ay sonra uygulanabilir. Ancak, deri testleri ve ilaç uyarı testi uygulanırken ciddi reaksiyon gelişebileceği göz önünde bulundurulmalı ve gerektiğinde acil müdahalenin yapılabileceği şartlar sağlandıktan

sonra uygulanmalıdır [43]. Akut yaygın ekzantamatoz püstüloz, DRESS, eritema multiforme, fiks ilaç erupsiyonu, SJS, TEN'de yama testi ya da lenfosit transformasyon testi gibi in vitro testler öncelikle uygulanmalı ve ilaç uyarı testleri yapılmalıdır [13]. Son

yapılan çalışmalarda bazı ilaç reaksiyonlarına karşı duyarlılığı saptamada HLA çalışmalarının öneminden bahsedilmektedir. FDA abacavir ve karbamezepin kullanımından önce yapılan HLA tarama testlerine onay vermiştir [12].

Tablo 3. Naranjo advers ilaç reaksiyonları ölçme skalası

		Evet	Hayır	Bilinmiyor
1	Bu reaksiyon ile ilgili daha önce bilinen kesin rapor var mı?	+1	0	0
2	Ters olay kuşkulanılan ilaç uygulamasından sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0
3	İlaç kesildiğinde veya spesifik bir antagonist verildiğinde ters reaksiyon düzeliyor mu?	+1	0	0
4	İlaç tekrar uygulandığında ters reaksiyon tekrarlıyor mu?	+2	-1	0
5	İlaç dışında ters reaksiyona yol açabilecek başka nedenler var mı?	-1	+2	0
6	Plasebo verildiğinde reaksiyon tekrar ortaya çıkıyor mu?	-1	+1	0
7	İlaç kanda veya diğer vücut sıvılarında toksik sayılabilecek konsantrasyonlarda saptandı mı?	+1	0	0
8	İlaç dozu artırıldığında ters reaksiyon daha şiddetli veya doz azaltıldığında daha az şiddetli mi?	+1	0	0
9	Daha önce hastanın bu ilaca veya benzer bir ilaca maruziyetinde benzer reaksiyon görüldü mü?	+1	0	0
10	Ters reaksiyon herhangi bir objektif kanıt ile teyit edildi mi?	+1	0	0

Toplam puan ≥ 9 : nedensellik ilişkisi kesin.

Toplam puan 1-4 arasında: mümkün-olanaklı.

Toplam puan 5-8 arasında: olası-olabilir.

Toplam puan ≤ 0 : kuşkulu.

SONUÇ

Advers ilaç reaksiyonlarında en sık etkilenen organ deridir ve tanıya götüren bulgular özellikle deri bulgularıdır. Çocukluk çağı döküntülü hastalıkları ile karışabilen KİR çocuklarda tanısız karışıklığa neden olabilmektedir. KİR'den şüphelenilen durumlarda öncelikle tüm kullanılan ilaçlar kesilmeli, hastanın klinik ve gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalı, literatür taraması yapılarak benzer durumlar araştırılmalı, daha önce aynı ilaçların kullanılıp kullanılmadığı sorgulanmalı, benzer döküntülere neden olabilecek diğer nedenler dışlanmaya çalışılmalı ve uygun tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Çocuklarda KİR gelişiminin önlenmesinde, ebeveynlerin ilaç alerjilerinin ciddiyeti, reaksiyona neden olan ve çapraz reaksiyon veren ilaçlar konusunda eğitilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Boyvat A. İlaç erupsiyonlarında patogenezi ve klinik özellikler. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008;1:47-57.
2. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy 2009;39:43-61.
3. Erkek E: Kutanoz İlaç Reaksiyonları. In: Tuzun Y, Gurer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editörler). Dermatoloji. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:269-316.

4. Martin T, Hui L: Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. Chin Med J 2008;121:756-761.
5. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. Immunol Allergy Clin North Am 2009;29:405-418.
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, classification, diagnosis, management, surveillance. Lancet 2000;356:1255-1260.
7. Çelik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, (eds). Allergy principles and practice. 7th ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier Inc; 2009: 1205-1226.
8. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:259-273.
9. Solensky R, Mendelson LM. Drug Allergy. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha R, (eds). Pediatric allergy: principles and practice. 2nd ed. Saunders: China; 2010:616-630.
10. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. Indian J Dermatol 2008;53:2-8.
11. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA 1997;278:1895-906.
12. Noguera-Morel L, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. Pediatr Clin North Am 2014;61:403-426.

13. Yazıcıoğlu M. Çocukluk çağıında ilaç alerjilerine yaklaşıım. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 99-103.
14. Koren G. Protecting young children from life-threatening drug toxicity. *J Pediatr* 2013;163:1249-1250.
15. Heelan K, Shear NH. Cutaneous drug reactions in children: an update. *Paediatr Drugs* 2013;15:493-503.
16. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:1-17.
17. Dinçer D. Dermatolojide İlaç Reaksiyonları. *Turk J Dermatol* 2013; 7: 179-184.
18. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients: A systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra* 2002;35:1-16.
19. Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide: an exploratory study using Vigibase. *Drug Saf* 2011;34:415-428.
20. Menniti-Ippolito G, Raschetti R, Da Cas R, et al. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Italian Paediatric Pharmacovigilance Multicenter Group. *Lancet* 2000;355:1613-1614.
21. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, et al. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191-198.
22. Castro-Pastrana LI, Ghannadan R, Rieder MJ, et al. Cutaneous adverse drug reactions in children: an analysis of reports from the Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS). *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2011;18:e106-120.
23. Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000;136:849-854.
24. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-1285.
25. Huang HY, Luo XQ, Chan LS, et al. Cutaneous adverse drug reactions in a hospital-based Chinese population. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:135-141.
26. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
27. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137: 765-70.
28. Song JE, Sidbury R. An update on pediatric cutaneous drug eruptions. *Clin Dermatol*. 2014 Jul-Aug;32:516-523.
29. Mortureux P, Leaute-Labreze C, Legrain-Lifermann V, et al. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998;134:319-323.
30. Del Rosso JQ. Skin manifestations of drug reactions. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:282-287.
31. Bircher AJ. Uncomplicated drug-induced disseminated exanthemas. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:79-97.
32. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, et al. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007;120:e1082-1096.
33. Tolpinrud WL, Bunick CG, King BA. Serum sickness-like reaction: histopathology and case report. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:e83-85.
34. Carroll MC, Yueng-Yue KA, Esterly NB, Drolet BA. Drug induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. *Pediatrics* 2001;108:485-492.
35. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-1080.
36. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-96.
37. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2011;128:723-728.
38. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009;123:e297-304.
39. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, et al. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272-276.
40. Ozturk S, Ustun C, Pehlivan S, Ucak H. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Associated With Tigecycline. *Ann Dermatol*. *Ann Dermatol* 2014;26:246-249.
41. Ersoy S, Paller AS, Mancini AJ. Acute generalized exanthematous pustulosis in children. *Arch Dermatol* 2004;140:1172-1173.
42. Öztürk S, Uçak H, Berçin S. Antiasitlerin nadir bir komplikasyonu: Siyah kıllı dil. *Turkiye Klinikleri J Case Rep* 2013;21:157-160.
43. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 2002;172:37-40.