

İlaç Kullanımı ile Oluşan Cilt Reaksiyonları

Skin Reactions Related To Drug Use

Didem OĞAN¹, Miriř DİKMEN²

ÖZ

İlaç kullanımına bağlı ortaya çıkan advers etkiler arasında cilt reaksiyonları sık görülen bir sağlık sorunudur. Özellikle ilaçların sistemik veya lokal olarak kullanımından sonra, ciddi advers etkiler görülmekte ve bunlardan cilt reaksiyonları da klinikte en sık rastlanılanlar arasındadır. Bu advers etkilerin büyük bir bölümü şiddetli olmamakla birlikte, nadir görülen bazı cilt reaksiyonları ise ölümlle sonuçlanabilmektedir. İlaç kullanımına bağlı olarak meydana gelen cilt reaksiyonları, immünolojik ve immünolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır.

Bu derlemede özellikle akut ve kronik ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan cilt reaksiyonları ve bu reaksiyonlara neden olan ilaçlar hakkında bilgiler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Advers Etkiler, Cilt, İlaç, İmmünoloji

ABSTRACT

Skin reactions are a common health problem among drug-related adverse effects. Especially after the use of drugs systemically or locally, serious adverse reactions are seen and also skin reactions are among the most common ones in the clinic. Although most of these adverse effects are not severe, some rare skin diseases can result in death.

Skin reactions due to drug use occur with immunological and non-immunological mechanisms. In this review, skin reactions due to acute and chronic drug use and information about the drugs that cause these reactions have been reviewed.

Keywords: Adverse Effects, Drug, Immunology, Skin

* Bu derleme Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 5. Sınıf öğrencisi Ecz. Didem Ođlan'ın 2018 yılı Mezuniyet Projesinden hazırlanmıştır (Danışman: Prof.Dr. Miriř Dikmen).

¹Eczacı, Maltepe Eczanesi, Adapazarı-Sakarya, didemogan@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9766-0299

² Prof. Dr., Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji ABD, Eskişehir, mirisd@anadolu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9856-3148

GİRİŞ

İstenmeyen ilaç reaksiyonları (ADR, Advers ilaç reaksiyonu), hastalığı önleme, tanı veya tedavi için kullanılan dozlarda meydana gelen, ilaca karşı zararlı veya istenmeyen bir reaksiyon olarak tanımlanmaktadır. ADR'ler günlük klinik uygulamalarda yaygındır ve hastaların %15 ila %25'ini etkilemektedir. Hastaların %7-13'ünde ciddi reaksiyonların görüldüğü bildirilmiştir.¹ Tedavide ilaçların sistemik veya lokal olarak kullanımından sonra, advers etkilerle karşılaşılabilirdiği bilinmekte ve bunlardan cilt reaksiyonları da klinikte en sık rastlanılanlar arasındadır. İlacın neden olduğu deri döküntülerinin yaklaşık % 2'si, Dünya Sağlık Örgütü'nün ciddi bir reaksiyon tanımını karşılamaktadır. İlaça bağlı cilt reaksiyonlarının çoğunun kesin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ve hem immünolojik hem de immünolojik olmayan mekanizmalarından kaynaklanabileceği açıklanmıştır.²

Cilt ilaç reaksiyonlarının büyük çoğunluğu, immünolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkar. İmmünolojik reaksiyonlar konakçı-immünolojik yolların aktivasyonunu gerektirir ve ilaç alerjileri olarak tanımlanır. İmmünolojik olmayan mekanizmalarla meydana gelen ilaç reaksiyonları, efektör yollarının, aşırı dozun, kümülatif toksisitenin, advers etkilerin, ekolojik bozukluğun, ilaçlar arasındaki etkileşimlerin, metabolik değişikliklerin, önceden dermatolojik koşulların alevlenmesinin veya kalıtsal protein veya enzim eksikliklerinin aktivasyonuna bağlı olabilir. Bazı ilaçların neden olduğu cilt reaksiyonlarının mekanizması ise tam olarak bilinmemektedir.³

Bağışıklıkla ilgili reaksiyonlar arasında, ekzantematöz ilaç reaksiyonları (tip IVb, T lenfosit-eozinofil-aracılı; tip IVc, T lenfosit-sitotoksik-aracılı); anafilaksi (tip I, IgE [immüoglobulin E]); anjiyoödem (tip I, IgE); ürtiker (tip I, IgE); alerjik kontakt

dermatit (tip IVa, T lenfosit-makrofaj aracılı); ilaç hipersensitivite sendromu (DHS; tip IVb, T lenfosit-eozinofil-aracılı); sabit ilaç döküntüleri; eritema multiforme; ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlar yer almaktadır.^{1,4} İmmün olmayan cilt reaksiyonlarına, ilaca bağlı tırnak değişiklikleri, hiperpigmentasyon ve cilt rengi değişiklikler, psödoallerji ve selektif kutanöz reaksiyonları sayılabilir.⁴

Dermatolojik ilaç reaksiyonların çoğu makulopapüler ekzantem veya ürtiker olarak görülmekle birlikte, ciddi kutanöz advers reaksiyonlar 1000 hastanın 1'inde görüldüğü rapor edilmiştir.⁵ Bir ilaca bağlı cilt reaksiyonu, ilk dozdan hemen sonra veya bir süre sonra meydana gelebilmekte fakat pigmentasyon, tırnak değişiklikleri veya saç üzerindeki etkiler birkaç ay sonra ortaya çıkmaktadır.³ İlaça bağlı cilt reaksiyonları akut ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan (eritematöz döküntüler, ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi, sabit ilaç erüpsiyonu, fotosensitivite, DRESS sendromu (ilaç aşırı duyarlılık sendromu), SJS (*Stevens-Johnson Syndrome*), TEN (toxic epidermal necrolysis), varfarine bağlı deri nekrozu, DIV (drug induced vasculitis), AGEF (Acute Generalised Exanthematous Pustulosis), serum hastalığı benzeri reaksiyonlar); kronik ilaç kullanımına bağlı oluşan reaksiyonlar (akneiform döküntüler, pigmentasyon değişiklikleri, ilaca bağlı lupus) ve diğer cilt reaksiyonları (psöriaziform kabarmalar, likenoid ilaç erüpsiyonları, tırnak değişiklikleri, cilt kanseri) olarak sınıflandırılır. Özellikle bu cilt reaksiyonlarının belirtileri, ilaç kullanımına başlanmasından ne kadar süre sonra ortaya çıktığı ve tedavi yöntemleri akut ve kronik ilaç kullanımında oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle ciltte oluşan advers etkileri tanıyıp zamanında müdahale edilebilmesi hastalığın önlenmesi açısından önemlidir.^{2,6}

Akut İlaç Kullanımına Bağlı Meydana Gelen Cilt Reaksiyonları

Eritematöz Döküntüler

İlaç döküntüleri olarak adlandırılan bu reaksiyonlar en sık karşılaşılan ADR'ler olarak bildirilmiştir. Benign ilaç

döküntülerinin tüm kutanöz ADR'lerin %90'ını oluşturduğu gösterilmiştir.⁶ Bu döküntülerin tip IV gecikmiş hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu düşünülmektedir.² Neden olan ilaç kullanımı başladıktan sonra, 1 hafta içinde ortaya çıkmakta ve 7-14 günde gerilemektedir⁷ (Tablo 1).

Tablo 1. Akut İlaç Kullanımına Bağlı Oluşabilecek Cilt Reaksiyonları

Cilt Reaksiyonları	Neden Olabilecek İlaçlar	Kaynaklar
Eritematöz Döküntüler	Penisilinler, Sefalosporinler, Sülfonamidler, Antikonvülzanlar, Allopurinol	(2, 4)
Ürtiker Anjiyoödem Anafilaksi	NSAİD, Antibiyotikler, ACE inhibitörleri, Lidokain, Prokainamid, Kinidin, Kortikosteroidler, Antikanser ilaçlar, Monoklonal antikorlar	(1, 4, 6, 9)
Sabit İlaç Erüpsiyonu	İmmünsüpresif maddeler, Fenitoin, Hidroksiüre, Karbamazepin, Amilorid, Allopurinol, Diltiazem, Klomipramin, Siklosporin	(1, 7, 20)
Fotosensitivite	Amiodaron, Tetrasiklinler, NSAİİ, Sülfonamidler, Sülfonilüreler, Tiyazidler, Klorokin, Karbamazepin Amiodaron, Tetrasiklinler, Psoralenler, Kömür katranı	(8)
DRESS Sendromu	Allopurinoller, Altın tuzları, Sülfonamidler, Antikonvülzanlar, Dapson, Minoksilin,	(10)
SJS/TEN	Sülfonamidler, Penisilinler, Lamotrijin, NSAİİ, Karbamazepin, Fenitoin, Sefalosporinler, Rifampisin, Allopurinol, Siklofosfamid,	(1, 3)
İlaça Bağlı Vaskülit	Allopurinol, NSAİİ, Simetidin, Penisilin, Sefalosporinler, Hidantoin, Minoksilin, Florokinolonlar, Sülfonamidler, İzotretinoin, Metotreksat	(1, 2, 6)
Serum Hastalığı Benzeri Reaksiyonlar	Minosiklin, Propranolol, Penisilinler	(2)
AGEP	Aminopenisilinler, Makrolidler, Kinolonlar, Diltiazem, Antimalaryal ilaçlar	(1, 2)

Lezyonlar simetrik eritemli maküller veya papüller olup pruritik olabilmektedir. İlerlemeden önce genellikle gövde veya üst ekstremitelerde gelişmektedir.² Cilt lezyonları vücudun geniş alanlarını kaplayacak şekilde simetrik olarak ilerleyebilmektedir. Düşük dereceli ateş çoğunlukla oluşan döküntülerle ilişkilendirilmektedir. Bazı durumlarda bu döküntüler daha şiddetli reaksiyonlara kadar ilerleyebilmektedir.⁶

Birincil tedavi, neden olan ilacı bırakmaktır. İlaç temel tedavide gerekiyorsa oluşan eritematöz döküntü ile ilgili semptomlar daha ciddi bir reaksiyona sebep olmadığı sürece topikal/sistemik

kortikosteroidler veya antipruritik ajanlar kullanılarak ilaç kullanımı devam ettirilmektedir. Daha şiddetli reaksiyonların ortaya çıkmadığından emin olabilmek için döküntüler ilk 48 saat boyunca izlenmektedir.²

Ürtiker, Anjiyoödem ve Anafilaksi

Ürtiker (kovanlar) anafilaksinin kutanöz belirtileri olarak tanımlanmaktadır. Gelişmekte olan bir anafilaktik reaksiyonun ilk semptomu olabilen, IgE ile ilişkili (tip 1) bir alerjik reaksiyondur. Kovanlar oldukça kaşıntılı, eritemli, ödemli papül ve plaklarla karakterize oluşum göstermektedir.

Kolinergic ürtikerde oluşan papüllere benzer küçük papüller olabileceği gibi alerjik reaksiyonlarda görülen büyük birleşebilen plakların görülebileceği de açıklanmıştır.⁸ Belirtilerin başlangıcı hızlı olmakla birlikte lezyonlar 24 saatten uzun sürmemektedir ancak yeni lezyon çıkışı bir süre devam edebilmektedir.⁷

Anjiyoödem, deri ve deri altı dokuları kapsayan ve yüzü, bukkal mukozayı, dili, gırtlak ve yutağı etkileyen soluk veya pembe şişlik olarak tanımlanmaktadır. Ürtiker ve anjiyoödem, solunum sıkışması, şok ve ölümle sonuçlanabilecek anafilaksi ile komplike olabilmektedir.² Birçok ilaç anjiyoödem, ürtikere sebep olabilmektedir (Tablo 1).

İlk tedavi, neden olan ilacı kesmek olarak önerilmektedir. Gerekirse oral bir antihistamin kullanımı uygun olacaktır. Eğer şiddetli anjiyoödem ve anafilaksi varsa sistemik kortikosteroidler ve intramüsküler epinefrin enjeksiyonu ile tedavi önerilmektedir.^{6,9}

Sabit (Fiks) İlaç Erüpsiyonu (Döküntü)

Bu erüpsiyonların vücudun herhangi bir yerinde kırmızı, kaşıntılı, büyümüş lezyonlar olarak ortaya çıktığı, kabarcık veya plak haline gelebildiği bildirilmiştir. Lezyonlar birkaç dakika içerisinde ortaya çıkmakta olup bazı hastalarda yanma veya batma hissi olduğu rapor edilmiştir. Bu cilt reaksiyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir.²

Tedavi, sebep olan ilacı bırakmak olarak uygulanmaktadır. Lezyonlar ilacın bırakılmasından sonra birkaç hafta içinde yerini pigmentasyona bırakarak iyileşir, ancak pigmentasyon aylarca kalabilmektedir. Tedavide aktif dönemde topikal steroidlerin yararlı olabileceği düşünülmektedir. Hasta soruna neden olan ilacı tekrar aldığı anda lezyonlar yeniden ortaya çıkabilmektedir⁷ (Tablo 1).

Fotosensitivite

Fotosensitivite reaksiyonları, ilaçla güneş ışınlarının etkileşmesi sonucu meydana gelmektedir. Lezyonlar genellikle güneş gören yerlerde oluşmaktadır. Fotosensitivite reaksiyonu fotoalerjik veya fototoksik reaksiyon olarak ortaya çıkabilmektedir.⁷ Fototoksik reaksiyonların sık görülen ve öngörülebilir reaksiyonlar olduğu bildirilmiştir. Bu reaksiyonun sadece güneş gören bölgelerde meydana geldiği ve hızlı bir yanma hissi ile karakterize olduğu rapor edilmiştir. Fototoksik reaksiyona sebep olan ilaçlar mor ötesi A (UVA) ışığını absorbe ederek hastalarda ciddi bir güneş yanığına ve sonrasında hiperpigmentasyona sebep olabilmektedir. Fotoalerjik reaksiyonlar, immünolojik bir cevabın sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Fotoalerji ilacın UVA ile alerjenlere dönüşmesi sonucu oluşmaktadır. Güneşe maruz kalan ya da kalmayan cilt bölgelerinde görülebilmektedir.² Fototoksik reaksiyonlara sebep olan ilaçlar amiodaron, tetrasiklinler, sülfonamidler, psoralenler ve kömür katranı; fotoalerjik reaksiyonlara sebep olan ilaçlar ise sülfonamidler, sülfonilüreler, tiyazidler, NSAİİ (non-steroid anti-inflamatuar ilaç)lar, klorokin ve karbamazepin olarak sıralanabilir.^{8,9}

İlaç Aşırı Duyarlılık Sendromu

DRESS sendromu olarak da adlandırılan ilaç aşırı duyarlılık sendromu nadir görülen, ateş, deri döküntüsü, lenfadenopati, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositler), iç organ (karaciğer veya diğer) tutulumu ile karakterize olarak yaşamı tehdit edebilen, gecikmiş tip ilaç hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır.¹⁰ İlaç maruziyetinden 2-6 hafta sonra başlamaktadır. Teşhis edilmesi zor olan bir sendrom olmasının nedenleri, hastalık semptomlarının karmaşık seyretmesi olarak bildirilmiştir. Ateş, lenfadenopati, yanan ağrı gibi belirtiler cilt reaksiyonlarının ortaya çıkmasından 2 hafta önce görülebilmektedir. Klinik dermatolojik belirtiler arasında bulunan döküntünün eritrodermiye kadar ilerleyebilen spesifik olmayan bir morbiliform döküntü olarak başladığı bildirilmiştir. Yüz

ödemi, eritroderma, distal ödem, püstüller, purpura ve bazen görülen fokal mukozal tutulum diğer klinik dermatolojik belirtiler arasında rapor edilmiştir.¹¹

DRESS sendromunda en fazla görülen iç organ tutulumu karaciğer tutulumu olarak bildirilmektedir. Bu durumda hastada hepatik sitoliz, kolestaz ve nadiren hepatik yetmezlik görüldüğü rapor edilmiştir. Diğer etkilenen organlar böbrek, kalp ve akciğer olarak bildirilmiştir. Böbrek tutulumu, interstisyel nefrit ile karakterize edilmiştir. Akciğer tutulumunun akut interstisyel pnömoni, plevrit veya erişkin solunum sıkıntısı sendromu ile komplike olabilen verimsiz öksürük veya nefes darlığı olarak görüldüğü rapor edilmiştir. Kalp tutulumunda ise perikardit, miyokardit ve enzim anormallikleri gibi ölümcül olabilecek semptomlarla karşılaşılabilir. Bunlardan başka DRESS sendromunun tek veya çoklu insan herpes virüs aile üyelerinden olan Epstein-Barr virüsü [EBV], sitomegalovirüs ve parvovirüs B19 gibi virüslerin yeniden aktivasyonuna yol açabildiği bildirilmiştir. Bu viral aktivasyon, sendromun başlangıcından 2-3 hafta sonrasına kadar tespit edilebilmektedir.^{5,12}

DRESS sendromunun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Deri veya karaciğer hücrelerine karşı otoimmün yanıtları tetikleyen zararlı metabolitlerin birikmesine yol açan ilaç detoksifikasyon yollarının başarısızlığının, DRESS gelişiminde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür. Başka bir hipotezde immünolojik bir mekanizmanın DRESS sendromuna neden olduğu düşünülmekte ve gecikmiş bir hücre aracılı immün model olduğu önerilmektedir. Başka bir patofizyolojik mekanizma ise yukarıda bahsedilen yeniden viral aktifleştirmeyi içermektedir.⁶ Tedavi, neden olan ilacı bırakmak olarak uygulanmaktadır (Tablo 1). Döküntü ve visseral tutulum, ilacı bıraktıktan sonra birkaç hafta süreyle kalabilmektedir.^{2,13}

Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN)

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) en ciddi ve hayatı tehdit eden kutanöz ADR'ler olarak bildirilmiştir. Bu hastalıkların yaygın olarak keratinosit ölümü, muköz membran erozyonlarıyla geniş epidermal kayba neden olduğu rapor edilmiştir.⁶ SJS epidermal hücrelerde nekroz oluşumuna sebep olan ilaç alerji hastalığı olarak tanımlanmıştır ve ilk kez 1922 yılında Stevens ve Johnson isimli iki hekim tarafından akut pürülan konjonktivit, ciddi stomatit ve eritema multiforme benzeri deri lezyonları ile saptanmıştır.^{14,15} SJS daha çok ilaçlara ve enfeksiyonlara karşı oluşan, ateş, stomatit ve konjonktivit ile karakterize ağır bir cilt reaksiyonudur. Her yaş ve cinsiyette ortaya çıkabilmektedir. Geriatrik yaş grubunda da amoksisiline bağlı SJS vakaları nadir de olsa gelişebildiği rapor edilmiştir.¹⁶ TEN ise daha sonra 1956 yılında Alan Lyell tarafından cildin haşlanması benzer bir erüpsiyon olarak rapor edilmiştir.^{14,15} Klinikte bu iki hastalık birbirinden vücut yüzey alanına bakılarak ayırt edilmektedir. % 10'dan az cilt hasarı varsa SJS, % 30'dan fazla epidermal ayrılma var ise TEN, % 10-% 30 arasında kalan cilt sorunları ise SJS-TEN olarak tanımlanmaktadır.¹⁵

SJS ve TEN'in mor maküllerden oluşan kabarcıklara ve erozyonlara yol açtığı, cilt ve muköz zarlarda ağırlı lezyonlara neden olduğu ve hızlı ilerlediği bildirilmiştir. Hastaların yüksek ateş ve şiddetli halsizliğe sahip olduğu ve sistemik bulguların hepatik enzimlerin hafif yükselmesi, bağırsak ve akciğer bulguları ile epitelin parçalanması olduğu rapor edilmiştir. Hastaların solunum sistemi bulgularının hızla bozulduğu bildirilmiştir. Lezyonların hızlı birleşme ve yayılma göstererek geniş epidermal ayrılma ve kanamalara neden olduğu bu durumun da sıvı kaybına ve ikincil enfeksiyonlara yol açabileceği düşünülmektedir.^{6,8} *Stevens-Johnson sendromu* ve toksik epidermal nekroliz tanısı için spesifik bir skor veya tanı testi yoktur. Teşhis çoğunlukla geniş bir klinik bulgu ve semptomların ve histolojik testlerin tanımlanmasına dayanmaktadır.¹²

SJS'nin tanımlanmasında Nikolsky bulgusu klinikte ayırıcı tanı olarak kullanılmaktadır. Bu bulgunun (+) olarak değerlendirilebilmesi için hastada bazal tabakadaki hücre ölümleri sonucu dermo-epidermal bileşkede ayrışma ve bunu takiben bül oluşumunun görülmesi ve bu bülün lateral kısmına uygulanan hafif bir basınçla nekrotik epidermiste soyulma meydana gelmesi gerektiği bildirilmiştir.¹⁴ Bu reaksiyonlara ilişkili olan ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Varfarine Bağlı Deri Nekrozu

Warfarine bağlı cilt reaksiyonları fotosensitivite, makulopapular vesiküler ürtikeryal döküntüler, cilt doku nekrozu ve vaskülit olarak ortaya çıkmaktadır.¹⁷ Özellikle varfarine bağlı deri nekrozu, hastanın varfarini kullanmaya başlamasından 3-5 gün sonra ortaya çıkabilen nadir fakat ciddi bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Nekrozun varfarin kullanan 10.000 hastada bir görüldüğü rapor edilmiştir. Kırmızı, ağrılı plak oluşumuyla başladığı sonrasında nekroza, ülserlere ve hemorajik kabarcıklara dönüştüğü bildirilmiştir.²

Protein C'de kalıtsal bir eksiklik olan hastaların daha fazla risk altında olduğu açıklanmıştır. Geç başlangıçlı varfarin kaynaklı cilt nekrozunun olası nedenleri arasında, karaciğerin sentez fonksiyonunda ani bir düşüş ve sodyum salisilat ve ibuprofen gibi ilaç etkileşimleri belirtilmiştir.^{2, 18}

İlaça Bağlı Vaskülit (DIV)

Vaskülit inflamasyon ve kan damarı duvarının hasarı ile karakterize edilen patolojik bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu reaksiyonlarda cilt tek etkilenen organ olabileceği gibi iç organların tutulumu da vaskülitin bir parçası olabilmektedir. Deride bulunan post-kapiller damarları etkileyen cilt küçük damar vaskülitinin, ciltte görülen en yaygın vaskülit formu olduğu rapor edilmiştir. Ciltte en belirgin bulgusu ürtikeryal lezyonlar, ülserler ve hemorajik kabarcıklar ile birlikte yaygınlaşabilen veya sınırlı olabilen palpatif lezyonlardır. Lezyonlar özellikle alt bacaklara yakın bölgelerde görülmektedir. Yanma, ağrı ve nadiren pruritis yaşanabilmektedir.

Vaskülitin aynı zamanda nadir de olsa böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistemdeki damarları da etkileyebileceği ve bu durumda hayati tehlike oluşturabileceği bildirilmiştir. İlaç kullanımasından (Tablo 1) sonra bulguların ortaya çıkması birkaç gün ile haftalar arasında değişmektedir. Mekanizma tam olarak bilinmemektedir.^{3,6} Tedavide, neden olan ilaç hemen bırakılarak topikal kortikosteroidler ve oral antihistaminikler kullanılmaktadır.^{2,6,19}

Serum Hastalığı Benzeri Reaksiyonlar

Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, ateş, kızarıklık ve artraljiler ile meydana gelen komplike ürtikeryal döküntüler olarak tanımlanmaktadır. Bu reaksiyonların genellikle ilaca başladıktan (Tablo 1) 1-3 hafta sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir. Reaksiyon fark edildiğinde kullanılan etken maddenin bırakılması gerektiği, eğer şiddetli belirtiler varsa tedavide sistemik kortikosteroid kullanımına gerek duyulabileceği bildirilmiştir. Dolaşımda immün komplekslerin olmaması ve düşük kompleman seviyeleri ile serum hastalığında ayrılır. Hastada immün komplekslerin olmaması, vaskülit veya böbrek lezyonlarının bulunmaması nedeniyle, bu reaksiyonun gerçek bir serum hastalığı olmadığı rapor edilmiştir.^{2, 8}

Akut Generalize Ekzantematöz Püstülozis (AGEP)

Sıklıkla lökositozla seyreden akut febril bir durum olarak tanımlanmaktadır. İlaç alımını takiben 1-3 haftada genellikle yüzde ve kıvrım yerlerinde ortaya çıkan ateş, kaşıntı yanma ile yaygın, eritemli zeminde püstüller ile karakterize edilmiştir. Bunu takiben gövde ve ekstremitelerde çok küçük folikül dışı püstüllerin olduğu gözlemlenmiştir. İç organ tutulumunun nadir olarak görüldüğü ve genellikle kreatinin klirensinde hafif bir azalma, hafif aminotransferaz yükselmesi ve hipokalsemi ile sınırlı olduğu bildirilmiştir.^{6, 7, 12} Tedavide ilk yapılacak şey reaksiyon fark edildiğinde, neden olan ilacın (Tablo 1) hemen bırakılması olarak bildirilmiştir. İlaç bırakıldıktan sonra hızlı bir şekilde düzelme olması gerektiği, bazen antipruritik bir ajan

veya sistemik kortikosteroidlerin kısa süreli kullanımının gerekebileceği bildirilmiştir.^{2,6}

Kronik İlaç Kullanımına Bağlı Meydana Gelen Cilt Reaksiyonları

Akneiform Döküntüler

İlaça bağlı akne bulguları gerçek akneye benzeyen yaygın olarak görülen basit püstüler patlamalar olarak tanımlanmaktadır. Yaygın olarak görülen sivilceden belirli farklarının olduğu ve klinikte tanı koyabilmek için bu kriterlere bakıldığı bildirilmiştir. Bu farklılıklar hastanın ilaç kullanma öyküsünün bulunması, döküntülerin ani başlaması, akne başlangıcının beklenmediği bir yaş aralığında oluşması, yüzde ve boyunda görülmesi ve seboreik alanların ötesinde lezyonların alışılmadık yerlerde ortaya çıkması olarak rapor edilmiştir. Döküntüler iltihaplı papül veya papülopüstüllerden oluşmaktadır eğer komedonlar varsa bunlar sekonder lezyonlar olarak bildirilmiştir. Reaksiyon genellikle 1-3 hafta arasında ortaya çıkmaktadır.^{8,21} Akne oluşumunda sebum atılımının derecesi, folliküler hiperkeratozis, hormonal etki ve bezin bakteriyolojisi olmak üzere dört ana faktörün rol oynadığı ve bu faktörleri etkileyen ilaçların akneye sebep olabileceği bildirilmiştir (Tablo 2). Mevcut lezyonların tedavisi için neden olan ilacı bıraktıktan sonra topikal antibiyotikler ve benzoil peroksit kullanılması önerilmektedir.⁷

Pigmentasyon Değişiklikleri

İlaça bağlı pigmentatif değişikliklerin melanin üretiminin artması, ilaçların veya metabolitlerinin çökmesi, fototoksikite, sekonder olarak ortaya çıkan iltihap sonrası değişiklikler de dahil olmak üzere farklı mekanizmalarla ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Etkiler çoğunlukla güneş gören yerlerde gri, morumsu, kahverengi renk değişiklikleri ile ortaya çıkmaktadır.^{2,7} Pigmentasyonun tedavisinde ilacın (Tablo 2) kesilmesi önerilmektedir, buna ek olarak kozmetik renk açıcıların kullanılabileceği rapor edilmiştir. Pigmenter değişiklikler zamanla kaybolabilmekte, çok az sayıda hastada kalıcı olabilmektedir.^{2,3,7}

İlaça Bağlı Lupus

Nadir görülen bir advers etki olarak ortaya çıkan, ilaca bağlı lupus eritematozus (İLE) lupus benzeri bir tablo olup, ilacın kesilmesi ile birlikte düzelir. Lupus lokalize kutanöz bir formdan yaşamı tehdit edebilen sistemik bir forma kadar ilerleyebilen geniş klinik bulgular sergileyebilen otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. En yaygın klinik bulgular artralji, miyalji, artrit gibi kas-iskelet sistemi hastalıkları ve ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo verme gibi yapısal semptomlar olarak belgelenmiştir.² Belirtilerin başlangıcının akut olabileceğini ancak sıklıkla ilaç kullanımının (Tablo 2) başlangıcından aylar sonra yavaş ve kademeli bir şekilde görüldüğünü bildirmiştir.^{2,22} Tedavi için ilacın bırakılması yeterli olmaktadır. Daha ağır vakalarda kortikosteroidler veya immünosupresif tedavi gerekli olabilmektedir.²

Tablo 2. Kronik İlaç Kullanımına Bağlı Olarak Oluşabilecek Cilt Reaksiyonları

Cilt Reaksiyonları	Neden Olabilecek İlaçlar	Kaynaklar
Akneiform Döküntüler	Kortikosteroidler, Anabolik steroidler, Testesteron, İzoniazid, Halojenler, Lityum Antikanser Ajanlar, Siklosporin, Takrolimus, Vitamin B12, Vitamin D2, Fenobarbitüratlar, Tiyourasil Amoksapin, Azatiyopirin, Disülfiram, TNF-A İnhibitörleri, Trisiklik Antidepresanlar	(3, 21)
Pigmentasyon Değişiklikleri	Fenotiazinler, Antimalaryal İlaçlar, Minosiklin, Gümüş, Altın, Bizmut, Civa, Zidovüdin, Sitotoksik ilaçlar, Klofazimin, Metisergid, Oral kontraseptifler, Nikotinik asit, Amiodaron, Adrenokortikropin	(2, 3)
İlaça Bağlı Lupus	Hidralazin, Prokainamid, Metildopa, Kaptopril, Asebutalol, Klorpromazin, İzoniazid, Minoksilin, Karbamazepin, Sulfasalazin Propiltiourasil, Penisilamin	(23)

Diğer Cilt Reaksiyonları

Psöriaziform Kabarmalar

İlaçların psöriaziform kabarmalara sebep olabileceği veya var olan psöriazisi kötüleştirebileceği bildirilmiştir. İdiyopatik psöriazisten farklı olarak dizler ve dirseklerde yamalı eritem ve skala yapımı, avuç içi ve tabanda hiperkeratoz daha fazla görülmektedir. Reaksiyonun başlaması ilaç kullanımından (Tablo 3) hemen sonra olabileceği gibi bir yıl sonrasında da ortaya çıkabileceği ve reaksiyonun mekanizmasının tam olarak belirlenemediği bildirilmiştir.^{3, 24}

Likenoid İlaç Erüpsiyonları

Likenoid ilaç erüpsiyonları, idiyopatik liken planusa benzer şekilde ilerleyen patlamalar olarak tanımlanmaktadır. Meydana gelen lezyonlar küçük, parlak, çokgen papüller şeklinde bazen karakteristik beyaz çizgilerden oluşmaktadır. Genellikle kaşıntılı oldukları bazen de asemptomatik olabilecekleri bildirilmiştir. Likenoid ilaç erüpsiyonlarının geniş kapsamlı olma eğiliminde olduğu fakat bukkal mukozayı etkilemediği belgelenmiştir. Bu hastalığa neden olabilecek ilaçlar örnekleri Tablo 3'de ki verilmiştir.³

Tırnak Değişiklikleri

İlaça bağlı tırnak değişiklikleri tırnak kırılabilirliği, parnezi, vasküler ve pigmentasyon değişikliklerini içermektedir. Etkilerin genellikle ilaçların (Tablo 3) bırakılması ile geçtiği bildirilmiştir.³

Cilt Kanseri

Deri kanserleri skuamöz hücre karsinoması, habis melanoma ve bazal hücre karsinoması olarak sınıflandırılmaktadır. Skuamöz hücreli karsinomun sert ten renginde veya eritemli papüller/plaklar olarak bulunabildiği ve daha çok yaşlılarda görüldüğü bildirilmiştir. Risk faktörleri uzun süreli güneşe maruz kalma, uzun süreli uygulanan immünsupresif tedavi ve UV radyasyonu olarak rapor edilmiştir.⁸ Sedef hastalığında kullanılan PUVA (psoralen ve ultraviyole A) tedavisi almış olan hastaların deri kanseri riski, başlıca kümülatif UVA dozu ve tedavi seansı ile ilişkili bulunmuş ve zaman içinde artış gösterdiği saptanmıştır.²⁵ Bazal hücre karsinoması (BHK) çoğunlukla baş ve boyunda renkli bir nodül olarak ortaya çıkan çok yaygın görülen bir deri hastalığıdır. BHK tedavisinde cerrahi eksizyon ve topikal ajanlar veya 5-fluorourasil gibi antineoplastik ajanlar kullanılmaktadır.⁸

Tablo 3. İlaç Kullanımına Bağlı Olarak Oluşabilecek Diğer Cilt Reaksiyonları

Cilt Reaksiyonları	Neden Olabilecek İlaçlar	Kaynaklar
Psöriaziform Kabarmalar	Lityum, Klorokin, NSAİİ, β-blokörler, İnterferon alfa	(3, 24)
Likenoid İlaç Erüpsiyonları	Tiyazidler, Furosemid, Klorokin, Kinin, Fenitoin, Streptomisin, Etambutol, Altın, Penisilamin, Enalapril, Karbamazepin, Metildopa, β -blokerler, Kaptopril,	(3)
Tırnak Değişiklikleri	Tetrasiklinler, Tiyazidler, Kloramfenikol, Klorokin Klorpromazin, Sitotoksik ilaçlar,	(3)
Cilt Kanseri	İmmünsüpresif İlaçlar, Hidroksiüre, Fenitoin, PUVA Karbamazepin, Allopurinol, Amilorid, Diltiazem, Klomipramin, Siklosporin,	(3, 8)

Malign melanomlar, erken teşhis edilmezse sistemik metastazlar oluşturan bir hastalıktır. Hastalığın varlığında oluşan moller tam cilt muayeneleri ile tespit edilmektedir. Bu muayenelerde moller asimetri, düzensiz sınırlar, alacalı renkler ve

ebat açısından incelenmektedir. Tedavide şüpheli lezyonların hemen alınması gerektiği ve metastatik melanomda temozolamid veya dakarbazin gibi sistemik antineoplastik ilaçların kullanıldığı belgelenmiştir. Risk faktörleri PUVA gibi ilaç tedavileri, sedef

hastalığında kullanılan biyolojik yanıt modifiye ediciler, uzun süreli güneşe maruz kalma ve aile öyküsü olarak sıralanmaktadır.

Malign deri lezyonlarına neden olabilecek bazı ilaçlar Tablo 3’te listelenmiştir.^{3,8}

SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut ve kronik olarak ilaç kullanımına bağlı olarak meydana gelebilecek çok ciddi reaksiyonlarının iyi bilinmesi hastaların morbidite ve mortalitelerinin azaltılmasında önem taşımaktadır. Sağlık hizmetleri alanında, hastada oluşabilecek cilt

reaksiyonları iyi değerlendirilmeli, hasta konu ile ilgili bilgilendirilmeli, gerekli görüldüğünde sorumlu ilacın kesilmesi ve ilaç reaksiyonun tipine göre uygun, tedaviler planlanmalıdır

KAYNAKLAR

1. Warrington, R, Silviu Dan, F, Wong, T. (2018). “Drug allergy.” *Allergy Asthma Clin Immunol*, 14 (2), 60.
2. Clinard, V, Smith, J. (2012). “Drug-Induced Skin Disorders.” *U.S. Pharm.*, 37, HS11-HS18.
3. Abdollahi, M, Karimpour, H, Khalai, S. (2003). “Review of drug-induced skin reactions.” *Journal of Pharmacy Practice and Research.*, 33, 12-15.
4. Gates, A, Cullen ,S, Nykamp, D. (2017). “Drug-Induced Hypersensitivity Reactions: Cutaneous Eruptions.” *US Pharm*, 42(6), 32-36.
5. Chen,Y, Cho, Y, Chang, C, Chu, C. (2013). “Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features.” *Dermatologica Sinica*, 31, 196-204.
6. Marzano, A V, Borghi , A, Cugno, M. (2016). “Adverse drug reactions and organ damage: The skin.” *European Journal of Internal Medicine*, 28, 17-24.
7. Yücel, A, Karakuş, G, Günıştı, S. (2008). “Psikotrop İlaçların Dermatolojik Yan Etkileri ve Tedavi Yaklaşımları.” *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 18, 235-244.
8. Law, R M, Law, D T S. (2014). “Dermatologic Drug Reactions and Common Skin Conditions. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach”, McGraw-Hill Education, United States of America, 347-358.
9. Başar, I, Aydemir, E H.(2014) “ Kardiyovasküler İlaçlar ve Dermatolojik Yan Etkileri.” *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 30, 286-297.
10. Canitez, Y, Poyraz, E H, Sapan., N. (2015). “Karbamazepine Bağlı Dress Sendromu; Nadir Görülen Bir İlaç Hipersensitivite Reaksiyonu.” *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 1, 147-151.
11. Iskandarlı, M, Türk, B, Şentürk, B, Yaman, B, Kandiloğlu, G, Öztürk, G.(2015). “ Sülfasalazin İlişkili DRESS Sendromu.” <http://www.dermatoz.org/2015/3/dermatoz15063o3.pdf>
12. Duong, T, Allanore, L, Wolkenstein, P, Chosidow, O. (2017). “Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drug.” *Lancet*, 390, 1996-2011.
13. Hiransuthikul, A, Rattananupong, T, Klaewsongkram, J, Rerknimitr, P, Pongpruthipan, M, Ruxrungtham, K. (2016). “Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand.” *Allergology International*, 65, 432-438.
14. Cura, Ş, Acaroğlu ,R.(2017). “ Nadir Bir Hastalık: Stevens Johnson Sendromlu Bireyin Yaşam Modeli Doğrultusunda Bakımı.” *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 25, 219-226.
15. Akan, A, Erkoçoğlu, M, Kaya, A, Toyran, M, Civelek, E, Savaş, Z, Azkur, D, Dibek Mısırhoğlu, E, Kocabaş, C.N.(2013). “Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizisli çocuk hastalarda intravenöz immünglobulin tedavisi ve literatürün gözden geçirilmesi.” *Asthma Allergy Immunol*, 11, 197-203.
16. Önder, E, Güngör, A, Celbek, G, Çeçen, F, Yıldırım, Ü, Gürlevik, Z, Aydın, Y, Cinemre, H. (2010).” Geriatrik Yaşta Amoksisilin Kullanımı Sonucu Gelişen ve Hayatı Tehdit Eden Ağır Stevens Johnson Sendromu.” *Turkish Journal of Geriatrics*, 13, 36-40.
17. Bulcun, E, Ekici, A, Ekici, M, Anıl, Karabulut, A, Cerit, A.(2016). “Warfarinle ilişkili lökositoklastik vaskülit ve cilt nekrozlu olgu.” *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 30, 133-136.
18. Pero, M, Verma, S, Espeso, A, Griffiths, M, Jani, P. (2009). “An unusual case of warfarin-induced pinna skin necrosis.” *The Journal of Laryngology & Otology*. 123, 685-688.
19. Raiker, N, Aouthmany, M, Ezra, N.(2016). “ Dermatologic Signs and Symptoms of Substance Abuse.” *J. Clin. Exp. Dermatol. Res*, 7, 1-7.
20. Hyson, C, Sadler, M. (1997). “ Cross Sensitivity of Skin Rashes with Antiepileptic Drugs.” *Can. J. Neurol. Sci*, 24, 245-249.
21. Kazandjieva, J, Tsankov, N. (2017). “Drug-induced acne.” *Clinics in Dermatology*, 35, 156-162.
22. Ünlü, B, Türsen, Ü. (2018). “Autoimmune Skin Diseases and the Metabolic Syndrome.” *Clinics in Dermatology*, 36, 67-71.
23. Rubin, R. (2005). “Drug-induced lupus.” *Toxicology*, 209, 135-147.
24. Maroney, M E, Liu, M T, Smith, T, Thomas, K L.(2016). “Lithium.” *Side Effects of Drugs*. Elsevier, New York, 21-28.
25. Aslan, M U, Ekinci , A P, Baykal, C. (2015). “PUVA tedavisi alan mikozis fungoides hastalarının deri kanseri riski: retrospektif bir çalışma.” *Turk J Dermatol*, 1, 12.