



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
GÜLHANE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**KUTANÖZ ADVERS İLAÇ REAKSİYONU TANISI ALAN
HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Ferdi YAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
GÜLHANE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**KUTANÖZ ADVERS İLAÇ REAKSİYONU TANISI ALAN
HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Ferdi YAYA

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Gülşen AKOğLU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinden, sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen, bilimsel konularda her zaman yanımda olan ve bizleri motive eden değerli tez hocam Prof. Dr. Gülşen Akoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince, kliniğimizde samimi ve bilimsel bir ortamı temin eden, bilgi ve tecrübelerinden daima yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ercan Çalışkan, Doç. Dr. Ayşenur Botsalı ve Doç. Dr. Mustafa Tunca'ya,

Bilgi ve tecrübeleri ile tez sürecinde yardımlarını eksik etmeyen, Arş. Gör. Dr. Güven Kaya'ya,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı saydığım asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma ve tüm Gülhane Deri ve Zührevi Hastalıkları Klinik personeline,

Her koşulda yanımda olan ve benden desteğini esirgemeyen eşim Seda Yaya'ya, her ne kadar tez yazma sürecinde değerli vaktimi neşeyle dolduran motivasyon kaynağım olan sevgili oğullarım Ömer Yağız Yaya ve Selimhan Yaya'ya ve varlıkları ile güçlü hissettiğim güzel aileme teşekkür ederim.

Dr. Ferdi YAYA

ANKARA, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI.....	3
2.2. TARİHÇE	4
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	6
2.4. SINIFLAMA VE PATOGENEZ	8
2.4.1. İmmünolojik Mekanizmalar	9
2.4.2. Non- immünolojik Mekanizmalar	11
2.4.2.1. Aşırı doz	11
2.4.2.2. Farmakolojik yan etkiler	11
2.4.2.3. Kümülatif toksisite	11
2.4.2.4. Gecikmiş toksisite	12
2.4.2.5. İlaç-ilaç etkileşimleri.....	12
2.4.2.6. Metabolizmada değişim	12
2.4.2.7. Hastalığın alevlenmesi	12
2.4.3. İdiyosenkrazik Mekanizmalar	12
2.5. İLAÇ ALERJİSİNDE TANI	13
2.5.1. Hikâye.....	13
2.5.2. Fizik Muayene	14
2.5.3. İlaç Deri Testleri.....	15
2.5.4. İlaç Provakasyon Testleri	16
2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER	16
2.6.1. Ekzantematöz (Makülopapüler) İlaç Erüpsiyonu	16
2.6.2. Ürtiker, Anjiyoödem ve Anafilaksi	18
2.6.2.1. Ürtiker	18

2.6.2.2. Anjiyoödem.....	20
2.6.2.3. Anaflaksi	21
2.6.3. Fotosensitif İlaç Erüpsiyonu.....	21
2.6.3.1. Fototoksisite	21
2.6.3.2. Fotoalerji	22
2.6.4. İlaçla İndüklenen Vaskülit.....	23
2.6.5. Nötrofilik İlaç Erüpsiyonu.....	23
2.6.5.1. Akut jeneralize ekzentamatöz püstüloz.....	23
2.6.5.2. Sweet sendromu	25
2.6.5.3. Halojenoderma	26
2.6.5.4. Diğer nötrofilik erüpsiyonlar.....	26
2.6.6. Eozinofili ve Sistemik Semptomlar İle İlaç Reaksiyonu (DRESS)	27
2.6.7. Büllöz Erüpsiyonlar	31
2.6.7.1. Fiks ilaç erüpsiyonu	31
2.6.7.2. Lineer IgA büllöz dermatozu	33
2.6.7.3. İlaça bağlı büllöz pemfigoid.....	33
2.6.7.4. İlaça bağlı pemfigus	33
2.6.7.5. Steven Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz.....	34
2.6.8. İlaç İlişkili İntertrijinöz ve Fleksural Ekzantem (Baboon sendromu)	39
2.6.9. Diğer İlaç Reaksiyonları	40
2.6.9.1. Hedefe yönelik tedaviler	40
2.6.9.2. İmmünoterapi	44
2.6.9.3. Antikoagülanlara bağlı deri nekrozu.....	44
2.6.9.4. Serum hastalığı benzeri erüpsiyon	45
2.6.9.5. Mukozal ülserasyonlar	45
2.6.9.6. İlaça bağlı saç bozuklukları.....	45
2.6.9.7. Kemoterapiye bağlı reaksiyonlar	46
2.6.9.8. HIV enfeksiyonunda ilaç reaksiyonları.....	47
2.6.9.9. İlaça bağlı psoriasis	47
2.6.9.10. Akneiform erüpsiyon	48
2.6.9.11. Pigment değişiklikleri	49

2.6.9.12.Aşılarla bağlı erüpsiyonlar	49
2.6.9.13.Enjekte materyallere karşı lokal reaksiyonlar	50
2.7. KAİR TEDAVİ YAKLAŞIMI VE PROGNOZ	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	52
3.1. ÇALIŞMA PLANI.....	52
3.2. KATILIMCILAR.....	52
3.4. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	53
3.5. ETİK KURUL VE ÇALIŞMA İZİNLERİ	54
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	54
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇLAR.....	97
7. KAYNAKLAR	100
8. ÖZGEÇMİŞ	116
EK 1: HASTA TAKİP FORMU.....	117
EK 2: ETİK KURUL ONAYI	126
EK 3: TUEK ONAYI	127

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
AGEP	: Acute Generalized Eczematous Pustulosis
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
AİR	: Advers İlaç Reaksiyonu
ALL	: Akut Lenfositik Lösemi
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
BAT	: Basophil Activation Test
CD4/CD8	: Cluster of Differentiation 4/ Cluster of Differentiation 8
DRESS	: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EBV	: Epstein Barr Virüs
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ELISpot	: Enzyme-Linked Immunosorbent Spot
EM	: Eritema Multiforme
FİE	: Fix Drug Eruption
GM-CSF	: Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor
GVHD	: Graft Versus Host Disease
HHV	: Human Herpes Virus
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: Human Leukocyte antigen
IL-5	: Interleukin 5
IFN	: İnterferon
Ig A	: İmmünglobulin A
Ig E	: İmmünglobulin E
IVIg	: Intravenous Immunglobulin
KAİR	: Kutanöz Advers İlaç Reaksiyonu
KKDV	: Kutanöz Küçük Damar Vaskülit
LABD	: Linear IgA Bullous Dermatitis
LTT	: Lymphocyte Transformation Test
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NSAİİ	: Non-steroid Anti İnflamatuvar İlaç

PDL	: Programmed Dead Ligand
RAST	: Radyoallergosorbent Testleri
SCAR	: Severe Cutaneous Advers Reaction
SEDA	: Side Effects of Drugs Years
SJS	: Steven Johnson Sendromu
SSKI	: Saturated Solution of Potassium İodide
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TCR	: T Cell Receptor
TEN	: Toksik Epidermal Nekroliz
TMP-STX	: Trimetoprim-Sulfametoksazol
TNF	: Tumor Necrosis Factor
UVR	: Ultraviole Radiation
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	Tip A ve Tip B AİR ile reaksiyon örnekleri	4
Tablo 2.2.	HLA tipleri ile birlikteliği gösterilmiş advers ilaç reaksiyonları	7
Tablo 2.3.	Kutanöz advers reaksiyonların patogeneğinde rol alan mekanizmalar	9
Tablo 2.4.	Hipersensitivite reaksiyonlarında Gell-Coombs sınıflaması.....	10
Tablo 2.5.	Gecikmiş tip ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması	10
Tablo 2.6.	İlaç reaksiyonlarında ayırıcı tanı.....	17
Tablo 2.7.	Radyokontrast maddelere karşı advers ilaç reaksiyonları	19
Tablo 2.8.	AGEP ile en sık ilişkili ilaçlar.....	25
Tablo 2.9.	DRESS için tanısal J-SKAR kriterleri	27
Tablo 2.10.	REGİscar skorlama sistemi	28
Tablo 2.11.	Kutanöz ilaç reaksiyonu riskini artıran spesifik HLA alleleri	29
Tablo 2.12.	DRESS hastalarının uzun dönem takip ve değerlendirmesi	30
Tablo 2.13.	SCORTEN	34
Tablo 2.14.	EM minör, EM major, SJS, SJS/TEN ara formu ve TEN karşılaştırması	35
Tablo 2.15.	SJS/TEN epidemiyoloji ve risk faktörleri	36
Tablo 2.16.	SJS/TEN ile en sık ilişkilendirilen ilaçlar	37
Tablo 2.17.	mTOR ve proteozom inhibitörlerinin kutanöz yan etkileri.....	41
Tablo 2.18.	Hedefe yönelik tedavilerin kutanöz yan etkileri	42
Tablo 2.19.	İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin mukokutanöz ve ekstrakutanöz yan etkileri	44
Tablo 2.20.	Kemoterapötik ajanların mukokutanöz yan etkileri.....	46
Tablo 2.21.	İnsülin enjeksiyonunun kutanöz yan etkileri.....	50
Tablo 2.22.	İlaç enjeksiyon bölgesi reaksiyonları	50
Tablo 4.1.	Kutanöz advers ilaç reaksiyonu tanımlı 149 hastanın bazı demografik ve klinik özellikleri.....	55
Tablo 4.2.	Hastaların kliniğimize başvuru şekillerinin dağılımı	57

Tablo 4.3.	Hastalarda gözlenen KAİR tipleri, ilişkili ilaçların uygulama yolları ve izlem durumlarının dağılımı	59
Tablo 4.4.	Kutanöz ilaç reaksiyonu ile ilişkili bulunan ilaçların dağılımı	60
Tablo 4.5	Lokalize ve diğer ilaç erüpsiyonlarına neden olan döküntü tipleri ve ilaçlar	60
Tablo 4.6.	Şiddetli ilaç reaksiyonu gözlenen hasta ve etken ilaçların dağılımı	61
Tablo 4.7.	Naranjo ilaç yan etki olasılık ölçeğine göre hastaların dağılımı	62
Tablo 4.8.	Hastalarda gözlenen KAİR tipleri ile ilişkilendirilen ilaçların dağılımı	62
Tablo 4.9.	İlaçlar ve ilişkilendirilen KAİR tipleri	65
Tablo 4.10.	KAİR ile ilişkili ilaç alt gruplarının dağılımı	66
Tablo 4.11.	Cinsiyete göre KAİR tiplerinin dağılımı	67
Tablo 4.12.	Cinsiyete göre KAİR'e neden olan ilaçların dağılımı	68
Tablo 4.13.	Yaş ve cinsiyete göre KAİR dağılımı	68
Tablo 4.14.	Yaş gruplarına göre KAİR alt tiplerinin dağılımı	69
Tablo 4.15.	Yaş gruplarına göre KAİR'e neden olan ilaç gruplarının dağılımı	70
Tablo 4.16.	İlaç alımını takiben KAİR gelişme zamanının KAİR tiplerine göre dağılımı.	72
Tablo 4.17.	İlaç alımını takiben KAİR gelişme zamanının ilaç gruplarına göre dağılımı	73
Tablo 4.18.	Hastaların komorbiditelerine göre KAİR dağılımı	75
Tablo 4.19.	Kronik hastalığı olan ve kronik hastalığı olmayan hastalar arasında KAİR gelişme süresinin karşılaştırması	76
Tablo 4.20.	İmmünsüpresif olan ve olmayan hastalarda görülen KAİR dağılımı	77
Tablo 4.21.	İmmünsüpresif olan ve olmayan hastalarda KAİR etkeni olan ilaçların dağılımı	78
Tablo 4.22.	Hastalarda görülen çeşitli KAİR tiplerinde saptanan vücut yüzey alan tutulumları	79
Tablo 4.23.	Mukoza tutulumunun KAİR tiplerine göre dağılımı	80
Tablo 4.24.	Gelişen KAİR tipine göre yüzde ödem gelişiminin dağılımı	81

Tablo 4.25. Hastalarda KAİR tipine göre eşlik eden enfeksiyon durumunun dağılımı	82
Tablo 4.26. Hastalarda KAİR gelişme süresine göre enfeksiyon durumunun dağılımı	83
Tablo 4.27. Hastaların KAİR tanısı ile aldığı tedaviler.....	84
Tablo 4.28. Hastaların 2. hafta izlemlerinde; verilmiş olan KAİR tedavisine yanıtlarının şüpheli ilaç devamlılık durumuna göre karşılaştırılması	85
Tablo 5.1. Literatür çalışmalarındaki KAİR döküntü tiplerinin yüzdesel karşılaştırması	87

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 2.1.** Vücut yüzey alanı (VYA) pratik değerlendirme (termal yanıklarda kullanılmakta) 38
- Şekil 2.2.** SJS/TEN hastalarında yaklaşım şeması 39



ÖZET

Giriş: İlaç reaksiyonları yaşamı tehdit edebilecek durumlara neden olabilmesi, hastanede yatış süresini uzatabilmesi, tedavi giderlerini artırabilmesi açısından önemli bir sağlık problemidir.

Bu çalışmanın amacı kutanöz advers ilaç reaksiyonu (KAİR) tanısı alan hastaların demografik ve klinik özelliklerini belirlemek, ilaç reaksiyon tiplerinin ve ilaç gruplarının gelişen reaksiyonlardaki ilişkili ve farklı yönlerini tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak 01.06.2022-31.07.2023 tarihleri arasında ilaç alımını takiben döküntü gelişen ve S.B.Ü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğine başvuran hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, ilaç öyküsü, atopi, allerjik hastalık, diğer kronik hastalık durumları vb.), aile öyküsü, KAİR tipi , KAİR ile ilişkili bulunan ilaç ya da ilaçların özellikleri, KAİR tedavi ve takip süreci, fizik muayene ve dermatolojik muayene bulguları ‘İlaç Reaksiyonu Hasta Takip Formu’ na kaydedilerek analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 67’si (%45) erkek ve 82’si (%55) kadın toplam 149 hastanın yaşları 2-80 arasında idi (ortalama yaş 49,4±18,9). KAİR en sık 51-60 yaş aralığındaki hastalarda (%22,8) gelişmekteydi. Olguların 55’i (%36,9) poliklinik ayaktan başvurusu, 3’ü (%2) klinik izlem esnasında KAİR tanısı alan, 82’si (%55) konsülte edilen hastalardı. Hastaların döküntü latent süreleri 5 dakika ila 1035 gün arasında (ortanca 9 gün), en sık görülen KAİR tipi ise makülopapüler ilaç erüpsiyonu (%28,2) olarak bulundu. KAİR’den en sık sorumlu ilaçlar antimikrobiyal ilaçlar (%38,3), antineoplastik/immünmodülatör ilaçlar (%27,5) ve analjezik/antienflamatuar ilaçlar (%12,1) idi. Antineoplastik/immünmodülatörlere bağlı reaksiyonlar en sık 14. günden sonra gelişirken, döküntü latent süresi lokalize ilaç reaksiyonu tanılı hastalarda daha uzun olarak bulundu (sırasıyla p değerleri=0,003; 0,002).

Sonuç: Son yıllarda artan nüfus, hastalık tanıları ve yeni geliştirilen ilaçlarla KAİR sıklığında ve çeşitliliğinde artış gözlenmekte ve KAİR dinamikleri değişim gösterebilmektedir. Hasta eğitimleriyle beraber, reaksiyon gelişen ilaçlara karşı alerji

kartları oluşturulması, iyi bir anamnez alınması KAIİR sıklığını önemli oranda azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Kutanöz advers ilaç reaksiyonları, antibiyotikler, antineoplastik ilaçlar, lokalize ilaç reaksiyonu



ABSTRACT

Introduction: Drug reactions are an important health problem and can cause life-threatening situations, prolong hospitalization, and increase treatment costs.

The aim of this study is to determine the demographic and clinical characteristics of patients with cutaneous adverse drug reaction (CADR), related and different aspects of drug reaction types and drug groups in developing reactions.

Materials and Methods: Prospectively, between 01.06.2022-31.07.2023 **dates** demographic characteristics (age, gender, systemic disease, drug history, atopy, etc.) allergic disease, other chronic disease conditions, etc.), family history, type of CADR, properties of drugs or CADR, treatment and follow-up process of CADR, physical and dermatological examination findings were recorded in the 'Drug Reaction Patient Follow-up Form' and analyzed.

Results: A total of 149 patients, 67 (45%) male and 82 (55%) female, participated in the study, aged between 2 and 80 (mean age 49.4 ± 18.9). CADR was most common in patients aged 51-60 years (22.8%), 55 (36.9%) were admitted to the outpatient clinic, 3 (2%) were diagnosed with CADR during clinical follow-up, and 82 (55%) were consulted. The patients' rash latency was between 5 minutes and 1035 days (median 9 days), and the most common type of CADR is maculopapular drug eruption (28.2%). The most common drugs responsible for CADR were antibiotics/anti-infectives (38.3%), antineoplastic/immunomodulatory drugs (27.5%), and analgesic/anti-inflammatory drugs (12.1%). While reactions related to antineoplastic/immunomodulators developed most frequently after the 14th day, the latent period of rash was found to be longer in patients with localized drug reaction (p values=0.003; 0.002, respectively).

Conclusion: With the increasing population, disease diagnoses and developed drugs in recent years, there has been an increase in the frequency and diversity and dynamics of CADR, may change. Patient education, allergy cards against the drugs, good anamnesis can significantly reduce the frequency of CADR.

Keywords: Cutaneous adverse drug reactions, antibiotics, antineoplastic drugs, localized drug reaction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Advers ilaç reaksiyonları (AİR), ilaçların belli bir hastalığın tedavisi, tanısı ya da profilaksisi amacıyla standart dozlarda uygulandığında ortaya çıkan istenmeyen reaksiyonlardır. Deri ilaç reaksiyonlarında en önemli hedeflerden biridir. İlacın deri, deri ekleri veya mukozaların yapısında ya da fonksiyonunda oluşturduğu istenmeyen değişikliklerin tamamı kutanöz advers ilaç reaksiyonları (KAİR) olarak adlandırılır [1].

Genel popülasyonda yaklaşık %7 olarak saptanan AİR'ler, yatan hastalarda yaklaşık %10-%20 oranında gözlenmektedir. Bu reaksiyonlar viral ekzantem, kollajen vasküler hastalıklar, neoplaziler, bakteriyel enfeksiyonlar, psoriasis ve otoimmün büllöz hastalıklar gibi birçok hastalığı taklit edebilirler. Advers ilaç reaksiyonlarında en sık kutanöz belirtiler eritematöz veya makülopapüler erüpsiyondur [2].

Çoğu KAİR'in prognozu iyidir. Ancak tüm KAİR'lerin yaklaşık %2'si yaşamı tehdit eden potansiyeldedir. Fasiyal ödem, belirgin eozinofili, mukozal veya konjonktival lezyonlar, ağrılı göz veya deri, grimsi deri lezyonları ve epidermal ayrışma/erozyon şiddetli KAİR'ler için önemli belirtilerdir. Mortalite ve morbidite potansiyelinden dolayı ilaç reaksiyonlarının hızlı tanınması ve erken müdahale edilmesi önem arz etmektedir. Tedavi seçeneklerinde reaksiyon hafif şiddette ise, topikal kortikosteroidler ve oral antihistaminikler kullanılırken şiddetli vakalarda sistemik kortikosteroidler kullanılabilir [3].

Literatürde KAİR'ların, bu reaksiyonları yaratan ilaçların ve hastalarda görülen reaksiyonların özellikleri ile ilgili farklı popülasyonlardan deneyimler bulunmaktadır [4-6]. Özellikle antimikrobiyal, antienflamatuvar, antiretroviral, antikonvülzan ilaçlar başta olmak üzere çeşitli ilaçlar suçlanmıştır. Örneğin, Beniwal ve arkadaşları, KAİR saptanan 200 hastada reaksiyonlardan sorumlu tutulabilecek 419 şüpheli ilaç tespit etmiş, nedensellik değerlendirmesi yaptıklarında %13'ü kesin KAİR tanısı, %69'u olası KAİR tanısı ve %18'i muhtemel KAİR tanısı almıştır [4].

Prevelans, klinik paternler ve şüpheli ilaçların incelendiği bir başka çalışmada KAİR gözlenen 362 hastada en sık patern makülopapüler erüpsiyon (n=153), Steven

Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz (SJS/TEN) (n=110) ve Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlişkili İlaç Reaksiyonu (DRESS) (n=34) tespit edilmiştir. Mortalite oranları TEN, SJS ve DRESS sırasıyla %28,6, %2,2 ve %5,9 olarak saptanmıştır [5].

Son yıllarda çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanıma yeni sunulan çok çeşitli ilaçlar bulunmaktadır. Bunun yanında yeni ve eski ilaçların çok sayıda endikasyonda kullanılması söz konusudur. Hem dünyada hem ülkemizde nüfus artışı ile paralel olarak ilaç kullanımı da gün geçtikçe artmaktadır. Tüm bu şartlar altında KAİR görülme sıklığı artış göstermektedir [3, 7]. Bu tez çalışmasında 01.06.2022-31.07.2023 tarihleri arasında S.B.Ü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğinde tanı almış, tedavisi ve takibi yapılan tüm KAİR olgularının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin prospektif olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Yapılacak bu tez çalışması ile merkezimizde tespit ettiğimiz KAİR'ler ile ilgili ayrıntılı bilgilere ulaşılması ve hem ülkemiz verilerine hem de literatüre katkıda bulunulması öngörülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ADVERS İLAÇ REAKSİYONLARI (AİR)

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre bir ilacın profilaksi, tanı veya tedavi amacı ile kullanımı sırasında oluşan her türlü istenmeyen etki ilaç advers (ters) etkisi (AİR) olarak adlandırılır [8]. İlaç reaksiyonları yaşamı tehdit edebilecek durumlara neden olabilmesi, hastanede yatış süresini uzatabilmesi, tedavi giderlerini artırabilmesi açısından önemli sağlık problemleridir. AİR hastanede yatan hastaların yaklaşık %10-20'sinde, genel popülasyonun ise %7'sinde ortaya çıkmaktadır. İlaç reaksiyonlarının sadece %15 kadarı ilaç alerjilerine (immünolojik kökenli) bağlı olarak ortaya çıkar [9].

Deri, ilaç reaksiyonlarında en önemli hedeflerden biridir. Herhangi bir ilacın deri, deri ekleri veya mukozaların yapısında ya da fonksiyonunda oluşturduğu istenmeyen değişikliklerin tamamı kutanöz ilaç reaksiyonları (KAİR) olarak adlandırılır. Şiddetli advers ilaç reaksiyonu ise, ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına neden olan KAİR'lerdir [10]. Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılında yayınlanan "Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" te advers etki ve ilgili diğer tanımlar yapılmıştır. Beklenmeyen advers etki; beşeri tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgileri ile niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından uyumlu olmayan advers etki olarak tanımlanır [11].

Advers ilaç reaksiyonunun advers ilaç olaylarından farklı olduğuna dikkat edilmelidir; advers olay ilaçların kasıtsız olarak yanlış reçete edilmesinden veya yanlış kullanımından kaynaklanan reaksiyonlar için yapılan adlandırmadır [12].

AİR herkeste meydana gelebilecek öngörülebilir reaksiyonlar (Tip A) veya duyarlı bireylerde meydana gelen öngörülemeyen reaksiyonlar (Tip B) olarak sınıflandırılır (Tablo 2.1). Öngörülebilir reaksiyonlar en yaygın AİR tipidir ve genellikle doza bağlıdır ve ilacın bilinen farmakolojik etkileriyle (örneğin; yan etkiler, aşırı doz, ilaç etkileşimleri) ilişkilidir. AİR yaşayan hastaların yaklaşık %20-25'inde öngörülemeyen reaksiyonlar meydana gelir ve bu reaksiyonlar genellikle ilacın farmakolojik etkileri ile ilgisizdir [13].

Tablo 2.1. Tip A ve Tip B AİR ile reaksiyon örnekleri

Tip A reaksiyonlar	Reaksiyona örnek
Yüksek doz	Parasetamol kullanımı sonucu hepatotoksisite
Yan etki	Uzun etkili beta-2 agonistler ile tremor
İkincil veya indirekt etki	Antibiyotik kullanımı sonrası gastrointestinal flora değişikliğine sekonder ishal
İlaç etkileşim	Eritromisin ile eş zamanlı kullanılan teofilin ve digoksin kan düzeylerinin artması
Tip B reaksiyonlar	Reaksiyona örnek
İntolerans	Tek doz aspirin sonrası tinnitus
İdiyosenkrazik ilaç reaksiyonları	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda antioksidan ilaç kullanımı ile anemi görülmesi
İlaç alerjisi (immünolojik mekanizma ile)	Beta-laktam antibiyotikler ile anafaksi
Psödoallerjik reaksiyonlar (immünolojik olmayan mekanizma ile)	Radyokontrast madde ile anafaktik şok

2.2. TARİHÇE

Hekimler, ilaçları terapötik olarak kullanmaya başladıkları andan itibaren istenmeyen etkileri olabileceğinin farkındaydılar ve bununla birlikte birçok maddenin zararlı etkileri bilinmekteydi [14]. Farmakovijilansın gelişiminin modern tarihinin, 1881'de tamamen ilaç yan etkilerine ayrılmış ilk kitabı Alman toksikolog Louis Lewin tarafından yayınlayan *Die Nebenwirkungen der Arzneimittel* ile başladığı kabul edilebilir [15]. Sonraki üç baskı 1893, 1899 ve 1909'da yayınlandı. 1883'te ilk baskının kapsamlı İngilizceye çevirisi *The Untoward Effects of Drugs* adıyla ikinci baskı olarak çıktı ve tercümesi Tıp İlkeleri Profesörü JJ Mulheron tarafından yapıldı [16]. Yine 1880'lerde, *British Medical Journal*'ın editörü Ernest Hart tarafından desteklenen Birleşik Krallık hekimleri işe yaramaz veya zehirli içerikler içeren patentli ilaçların pazarlanmasına karşı kampanya başlattılar ancak onları kontrol etmeye çalışan 1884 tarihli Patent İlaç Yasası, Kimyagerler ve Eczacılar Derneği'nin baskısı nedeniyle başarısız oldu. Amerika'da, yirminci yüzyılın başında karıştırılmış, yanlış markalanmış yiyecek ve ilaçlarla ilgili endişeler Samuel Hopkins Adams'ın 1905'te *Collier's Weekly*'de "The Great American

Fraud" başlıklı 11 makalesinin yayınlanmasıyla patentli ilaçlar hakkında ileri sürülen iddialar doruğa ulaştı. Doğrudan Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) öncülünü oluşturan 1906 Saf Gıda ve İlaç Yasası'nın çıkarılmasını sağladı [17]. Aynı şekilde endişelerini dile getiren İngiliz Tabipler Birliği, 1905'te British Medical Journal'da "Belirli Gizli Çözümlerin Bileşimi" genel başlığı altında epilepsi, baş ağrısı, böbrek hastalıkları ve diğer hastalıkları tedavi etmek için kullanılan ilaçlarla ilgili bir dizi makale yayınlamaya başladı. 1906'da Deutsche Medizinische Wochenschrift'dekine benzer makaleler yeniden basılmaya başlandı. Bu makaleler daha sonra 1909'da Gizli Çözümler adlı bir ciltte yayınlandı; ilk cilt 62.000 kopya sattıktan sonra 1912'de ikinci bir cilt çıktı [18]. 1915'te, 1913'te kurulan Tıbbi Araştırma Komitesi, reçete yazanları, salvarsan formülasyonlarıyla ilgili olarak "terapötik etkinlik ve özel tesadüfi belirtilerin varlığını veya yokluğunu" bildirmeye çağırdı. Yine 1915'te Otto Seifert, olumsuz ilaç etkileri üzerine ders kitabı "Die Nebenwirkungen der modernen Arzneimittel" adlı 278 sayfalık bir cilt yayınladı ve buna 1928'de bir ek eklendi [19]. 1951'de Leopold Meyler, tamamen advers reaksiyonların tanımlarına ayrılan "Schadelijke Nevenwerkingen van Geneesmiddelen" adlı Felemenkçe 192 sayfalık bir kitap yayınladı. 1952'de İngilizce çevirisi, "Uyuşturucuların Yan Etkileri" çıktı. Kitap başarılı oldu ve birkaç yıl sonra Meyler, uyuşturucuların istenmeyen etkilerine ilişkin anketler adını verdiği araştırmaları yayınlamaya başladı. Bundan sonra, her biri bir yılın literatürünü inceleyen yıllık ciltler çıkmaya başladı (Side Effects of Drugs Years, SEDA). O zamandan bu yana altı ciltlik, sonuncusu (15. baskı) olmak üzere altı ansiklopedik baskı daha yayınlandı ve SEDA serisi artık 33 cilde ulaştı [20]. Uzmanlık alanlarını (kardiyoloji, psikiyatri, kanser ve immünoloji ve endokrinoloji ve metabolizma gibi) ele alan sekiz cilt daha 2009-2010'da çıktı. Meyler serisini tamamlayıcı olarak Davies ve meslektaşları, Textbook of Advers Drug Reactions (1977, 1981, 1985, 1991 ve 1998) adlı bir ders kitabının beş baskısını yayınladılar [20]. Meyler tek tek ilaçları veya ilaç gruplarını listeler ve bunların yan etkilerini ve yan etkilerini tartışırken, Davies yan etkileri listeler ve bunlara neden olan ilaçları tartışır.

Advers etkilerin ve beşeri tıbbi ürünlere bağlı diğer muhtemel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, tanımlanması ve önlenmesi ile ilgili bilimsel çalışmalar günümüzde farmakovijilans kapsamında değerlendirilmektedir. Sahada ilaç reaksiyonu

tespit eden hekimler bulunduğu kuruluşlara bildirerek bu sistemin etkin kullanımına olanak sağlanmaktadır.

2.3 EPİDEMİYOLOJİ

Kutanöz advers ilaç reaksiyonu sıklığı: Advers ilaç reaksiyonlarının en sık tutulumu deridir. Aminopenisilin, sulfonamid gibi antibiyotik ve antikonvülzan tedavileri alan %1-5 hastada deri döküntüsü gelişebileceği ortaya konulmuştur [21]. İlaçlara karşı gelişen kutanöz reaksiyonlar, hastanede yatış esnasında morbidite nedenlerinin %3'ünü, dermatolojiye danışılan hastaların %2'sini, dermatolojide yatan hasta popülasyonunun %5'ini oluşturmaktadır. Yatan hastalarda sistemik veya kutanöz ilaç reaksiyonlarına bağlı ölüm oranı %0,1-0,3'tür [22].

Advers ilaç reaksiyonları günlük klinik pratikte sıklıkla karşılaşılmakta olup hastaların %15 ila 25'ini etkiler; vakaların %7-13'ünde ciddi reaksiyonlar meydana gelebilir [23]. Günümüzde hastane müraacatlarının %0,3'ü, acil servis müraacatlarının ise %3'ü AİR'e bağlıdır [24]. Zed ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada acil servise başvuruların %12'si ilaçla ilişkili reaksiyon tanısı alırken, bunların da %40'ını AİR oluşturmuştur [25]. İngiltere'de 1992-2001 yılları arasında anafilaksiye bağlı mortalite incelendiğinde ilk sırada %44 ile ilaçlar yer almaktadır [26].

Suçlanan ilaçlar incelendiğinde hastanede yatan hastaların reaksiyonuna neden olan %75 oranında antibiyotik ve antiepileptiklerdir [27]. Türkiye'de 6-9 yaş aralığında çocuklarda yürütülen bir çalışmada en sık ilaç alerjisi penisilin ve diğer beta laktam antibiyotiklere karşı bildirilmiştir [28].

1974-1993 yılları arasında Arndt ve arkadaşlarının Boston üniversitesi tıp fakültesinde dahiliye servisinde yatan 22.227 hastanın %2.7'sinde kutanöz advers ilaç reaksiyonu gözlenmiştir. Makülopapüler döküntü (%91.2), ürtiker (%5,9) ve vaskülit (%1.4) en sık görülen ilaç reaksiyonlarıydı. En sık sorumlu ilaçlar; penisilin, sulfonamid ve non-steroid antienflamatuar ilaçlardır [21].

İlaç alerjisinde risk faktörleri: Bazı hasta gruplarında advers ilaç reaksiyon riski popülasyona göre arttığı gözlenmiştir. Örneğin kadın cinsiyet, hastanın yaşı, çoklu ilaç kullanımı reaksiyon görülme riskini artıran faktörlerdir [29]. Paradoksik

olarak patogenezi immün aracılı ilaç reaksiyonu olan hastalarda insidans immünsüpresyona bağlı olarak artmaktadır. Örneğin CD4 < 200/mm³ olan hastalarda sulfametoksazole karşı morbiliform ilaç reaksiyon riski normal bireylere göre 10-50 kat artmıştır [30]. Atopik sürecin de ilaç reaksiyonları gelişimi açısından risk oluşturduğu hala tartışma konusudur [31]. İlaça duyarlılık açısından kişinin atopik olmasının riski arttırmadığı yönünde yayınlar da mevcuttur [32].

İlacın tek doz kullanıma göre uzun süreli yüksek doz ilaç kullanımları daha fazla alerjik reaksiyona neden olmaktadır [33]. Uzun süreli kullanımlarda ilacın aralıklı ve tekrarlayan dozlarda verilmesi devamlı kullanımına göre daha fazla reaksiyona yol açmaktadır. En fazla reaksiyon lokal uygulamalarda izlenirken bunu parenteral ve oral uygulama izlemektedir [9].

Bireysel faktörler göz önüne alındığında daha az ilaçla karşılaştıklarından dolayı çocuklarda alerjik reaksiyonlar daha nadir görülür. Kadınlarda risk erkeklerden iki kat daha fazladır [34]. İlaç metabolizmasında görev alan enzimlerdeki bireysel farklılıklar, ailesel genetik yatkınlık ve beraberinde eşlik eden enfeksiyöz durumlar reaksiyon riskini artırabilir. Ailede ilaç alerjisi olması riski 15 kat artırır [35]. Günümüzde bazı HLA tipleri ile kesin ve kuvvetli birlikteliği gösterilmiş ilaç hipersensitiviteleri bilinmektedir (Tablo 2.2). Yine genetik polimorfizm ilaç alerjisi gelişiminde önemli role sahiptir [36]. Beraberlik gösteren Ebstein Barr Virüs (EBV), İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) gibi viral enfeksiyonlar da reaksiyon olasılığını artırmaktadır [37].

Tablo 2.2. HLA tipleri ile birlikteliği gösterilmiş advers ilaç reaksiyonları

İLAÇ	ADVERS İLAÇ REAKSİYONU	ETNİK KÖKEN	ALLEL
ALLOPURİNOL	SJS/TEN	ÇİN	HLA-B*5801
		JAPON	
		TAYLAND	
		BEYAZ IRK	
	DRESS	ÇİN	HLA-B*5801
KARBAMAZEPİN	SJS/TEN	ÇİN	HLA-B*1502
		TAYLAND	
		MALEZYA	
		HİNT	
		JAPON	HLA-B*1511
		BEYAZ IRK	HLA-A*3101
ABAKAVİR		BEYAZ IRK	HLA-B*5701

Tablo 2.2. (Devamı) HLA tipleri ile birlikteliği gösterilmiş advers ilaç reaksiyonları

İLAÇ	ADVERS İLAÇ REAKSİYONU	ETNİK KÖKEN	ALLEL
NEVİRAPİN	DÖKÜNTÜ VE HEPATİT	BEYAZ IRK	HLA-DRB1*0101
	DRESS	SARDUNYALI	HLA-Cw8-B14
	DRESS	JAPON	HLA-Cw8
	DRESS (SADECE DÖKÜNTÜ)	TAYLAND	HLA-B*3505
	DRESS	BEYAZ IRK	HLA-B*3501
LUMARİKOKSİB	HEPATİTLER	BEYAZ IRK	HLA-DRB1*1501
FLUKLOKSASİLİN	HEPATİTLER	BEYAZ IRK	HLA-B*5701

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/
Toksik Epidermal Nekroliz, HLA: Human Leukocyte antigen

2.4. SINIFLAMA VE PATOGENEZ

Alerjik ilaç reaksiyonlarının temeli, spesifik antikorların (örneğin; IgE antikorları) veya spesifik olarak reaktif T-lenfositlerin oluşumuna yol açan küçük moleküler maddelere karşı oluşan spesifik bir duyarlılıktır. Deri, küçük moleküler maddelere karşı alerjiler için öncelikli hedef organdır; reaksiyonlar ilaca bağlı farklı deri döküntülerinin çoklu belirti ve semptomlarının yanı sıra alerjik kontakt dermatit olarak da ortaya çıkabilir [7]. Bunun nedenlerinden biri, gastrointestinal sistem immün yanıtında olduğu gibi, derinin duyarlanmasının ardından hipersensitivite reaksiyonlarını indükleme özelliğidir ve primer tolerans gösterilmez [38]. Hayvan çalışmalarında, siyanatlara veya platin tuzlarına karşı duyarlılığın IgE bağımlı astıma yol açtığı, ancak deri yoluyla da primer toleransa ulaşılabilceği gösterilmiştir [39].

Moleküler ağırlığı 1000 D'dan büyük ilaçlar direkt antijenik özelliğe sahipken 1000 D'dan küçük moleküller için birkaç hipotez öne sürülmüştür. Hapten hipotezine göre ilaç proteinlere kovalan bağlarla bağlandıktan sonra immün sistemi uyarabilir. Ancak birçok ilaç direkt olarak proteinlere bağlanma özelliğine sahip değildir. Bu ilaçların metabolizma ürünleri hücresel proteinlere bağlanarak prohapten özelliği gösterirler. P-i (pharmacological interaction) hipotezine göre ilaç immün reseptörlerle direkt farmakolojik etkileşime girer. T hücre reseptörüne (TCR) sunulan ilaç T hücreyi direkt uyarır ve immün yanıt tetiklenir. Bu mekanizmada önceden aynı ilaca maruziyet şartı yoktur. Kimyasal olarak reaktif olmayan veya metabolik yolları bilinmeyen (inert) ilaçlara karşı gelişen veya ilk karşılaşmada meydana gelen ani reaksiyonlar böylece açıklanabilir [40-43].

Sık görülen kutanöz ilaç reaksiyonları altta yatan immünolojik mekanizmalara bağlı olarak gelişebileceği gibi kümülatif toksisite, aşırı doz, ilaç-ilaç etkileşimleri, metabolizma değişiklikleri gibi non-immünolojik mekanizmalarla da ortaya çıkabilir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Kutanöz advers reaksiyonların patogenezinde rol alan mekanizmalar

İmmünolojik mekanizma	• IgE bağımlı ilaç reaksiyonu (Tip 1 AİR) • Sitotoksik ilaçla tetiklenen reaksiyonlar (Tip2 AİR) • İmmün kompleks bağımlı ilaç reaksiyonları (Tip3 AİR) • Hücre aracılı ilaç reaksiyonları (Tip4 AİR)
Non immünolojik mekanizma	• Aşırı doz • Farmakolojik yan etkiler • Kümülatif toksisite • Gecikmiş toksisite • İlaç-ilaç etkileşimleri • Metabolizmada değişiklikler • Hastalığın alevlenmesi
İdiyosenkrazik (muhtemelen immünolojik)	• DRESS • SJS/TEN • HIV enfeksiyonu sırasında ilaç reaksiyonu • İlaçla indüklenen lupus

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz, AİR: Advers ilaç reaksiyonu , HIV: Human İmmündeficiency Virus

2.4.1. İmmünolojik Mekanizmalar

İlaç alerjisi terminolojisi bilinen bir immünolojik mekanizmaya sahip AİR için kullanılır [4]. Hastanın klinik öyküsü ve fizik muayenesi reaksiyonun alerjik ya da non alerjik mekanizmaya bağlı olduğunu aydınlatamaz. Gerçek hipersensitivite reaksiyonları immün aracılıdır ve uygun bir şekilde Gell ve Coombs kategorilerinde sınıflandırılır (Tablo 2.4)[12].

Tablo 2.4. Hipersensitivite reaksiyonlarında Gell-Coombs sınıflaması

Gell-Coombs sınıflaması	Mekanizma	Duyarlanma için gerekli süre	Reaksiyon örneği	Tekrar maruziyette semptom başlama süresi
Tip 1	Anafilaktik IgE-ilişkili	1-2 hafta	Ürtiker/anjioödem, rinit/ larinks ödemi, bronkospazm, taşikardi, hipotansiyon, GIS tutulumu, anafilaksi	İlk 1 saat içinde
Tip 2	Kompleman bağımlı sitoliz	1-2 hafta	Hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni, nefrit	Günler-haftalar
Tip 3	İmmün kompleks hasarı	10-21 gün	Serum hastalığı, vaskülit	Günler-haftalar
Tip 4	Gecikmiş tip hücresel aşırı duyarlılık reaksiyonu	1-2 hafta	Kontakt dermatit, makülopapüler ve büllöz ekzantemler, SJS, TEN, hepatit, AGEp, likenoid ilaç reaksiyonları, fiks ilaç erüpsiyonu	1-3 gün (14 güne dek)
SJS: Stevens-Johnson sendromu, TEN: Toksik epidermal nekrolizis, AGEp: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis				

Tip 4 reaksiyonların en bilinen örneği aktif ilaç, katkı maddesi, lipid taşıyıcılar içeren topikal tedaviye bağlı kontakt dermatittir. Suçlanan ilaçlardan bazıları basitrasin, neomisin, glukokortikoid ve antihistaminiklerin topikal formu bulunmaktadır. Paraben, formaldehid, etilendiamin, lanolin ve tiomersal gibi maddeler topikal ilaçlarda bulunan ve duyarlılığa yol açan önemli katkı maddeleridir [44]. Ayrıca oral amoksisilin veya sulfonamid kullanımından sonra görülen makülopapüler ekzantemler, büllöz deri reaksiyonları, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEp), toksik epidermal nekrolizis, Stevens-Johnson sendromu, ilaçla indüklenmiş hepatit, nefrit veya lupus benzeri sendrom tip 4 ADR örnekleridir [45]. İlaç reaksiyonları organ tutulumuna göre Tablo 2.5’de özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Gecikmiş tip ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması

	Tip IVa	Tip IVb	Tip IVc	Tip IVd
Sorumlu mekanizma	TH1 hücreler	TH2 hücreler	Perforin/ granzim B	CXCL8, IL-17, GM-CSF (T hücreler)
Antijen	Antijen hücrelerden veya direk T hücre stimülasyonu ile sunulur.		Hücre aracılı antijen veya direk T hücre uyarılması	Hücrelerden veya direk T hücre stimülasyonu ile çözünebilir antijen sunumu
Yanıttan sorumlu hücre	Makrofaj	Eozinofiller	T hücreler	Nötrofiller

Tablo 2.5. (Devamı) Gecikmiş tip ilaç reaksiyonlarının sınıflandırılması

	Tip IVa	Tip IVb	Tip IVc	Tip IVd
Örnek	Alerjik kontakt dermatit	DRESS	Kontakt dermatit, SJS/TEN	AGEP
Önemli klinik bulgular	-	Yüzde ödem Eozinofili Hepatitler Nefrit Lenfadenopati	Muköz lezyonlar Konjonktival lezyonlar Ağrılı deri Grimsi deri rengi Epidermal ayrışma Deri erozyonları	Püstüller
Tanı testleri	Yama testi	Yama testi LTT ELISpot	İntrakütanöz (geç okuma) Yama Testi LTT ELISpot	İntrakütanöz (geç okuma) Yama Testi LTT ELISpot

LTT: Lymphocyte transformation test, ELISpot: Enzyme-Linked ImmunoSpot (T hücrelerinden ilaç ile indüklenen sitokin üretiminin ölçümü) DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, AGEP: Acute Generalised Exanthematous Pustulosis

2.4.2. Non- immünolojik Mekanizmalar

2.4.2.1. Aşırı doz

İlaçların aşırı dozlarında oluşabilecek durumlar tahmin edilebilir ve vücutta direk farmakolojik etkiler ortaya çıkarır. Bu durum ilacın yüksek doz reçetelenmesi ya da hastanın ilacı yanlış kullanması sonucunda ortaya çıkabilir. Aynı zamanda hastaya göre değişen, ilacın absorpsiyon, metabolizma ve atılım farklılıkları da normal dozlarda dahi vücutta yüksek dozlara ulaşabilir. Örneğin renal yetersizlik ve plevra füzyonu olan yaşlı bir hastada metotreksat toksisitesi ortaya çıkabilir [46].

2.4.2.2. Farmakolojik yan etkiler

Bu reaksiyonlar beklenmeyen ve toksik içerikli etkilerdir. Örneğin kemoterapötik ilaçlar hızlı bölünen hücrelere nüfuz ederek alopesi, mukozit, pansitopeni gibi sonuçlara yol açarlar .

2.4.2.3 Kümülatif toksisite

Uzun süreli benzer ilaç kullanımı kümülatif toksisiteye neden olabilir. Örneğin gümüş, minosiklin, amiodoron gibi ilaçların ve metabolitlerinin deride akümülayonu uzun süreçte renk değişikliklerine sebep olur. Metotreksat kümülatif doz aşımalarında karaciğer fibrozisine sebep olabilir [47].

2.4.2.4. Gecikmiş toksisite

İlaç tedavisi sonrası aylar-yıllar sonra gelişen toksik doz bağımlı etki sonucu ortaya çıkmaktadır. Örneğin arsenik ve yassı hücreli kanser gelişimi, palmoplantar keratoz ya da alkileyici ajanlar ve ALL (akut lenfositik lösemi) gelişimidir.

2.4.2.5. İlaç-ilaç etkileşimleri

Aynı anda iki ya da daha fazla ilaç kullanımıyla ortaya çıkan ilaç etkileşimleri birçok basamakta gelişir. 1) İntestinal ilaç etkileşimleri, 2) bağlandığı proteinden ya da reseptörden ayrılması, 3) enzim stimülasyonu ya da inhibisyonu, 4) ilaç eliminasyonunda değişim. Örneğin; tetrasiklin ve kalsiyum, metotreksat ve sulfonamid, siklosporin ve azol, metotreksat ve probenesid etkileşimleri gösterilebilir [48].

2.4.2.6. Metabolizmada değişim

İlaçlar hastanın nutrisyonel ya da metabolik durumlarını değiştirerek kutanöz değişikliklere sebep olabilir. Beksaroten hipertrigliseridemi ve erüptif ksantoma neden olabilir. İzoniazid pellegra benzeri deri değişikliklerine yol açabilir [49].

2.4.2.7. Hastalığın alevlenmesi

İlaçların birçoğu var olan dermatolojik hastalıkları alevlendirebilir. Örneğin androjenler akne vulgarisi, lityum ya da beta blokörler psoriasis alevlendirebilir.

2.4.3. İdiyosenkrazik Mekanizmalar

İdiyosenkrazik ilaç reaksiyonları tahmin edilemeyen, ilacın farmakolojik özellikleri temelinde açıklanması mümkün olmayan reaksiyonları ifade eder. Bu reaksiyonlarda immünolojik mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir ve destekleyici bulgular mevcuttur [46]. İlaçların reaktif metabolitleri proteinlere kovalent olarak bağlanabilir ve proteinlerde değişikliğe yol açarak yabancı madde olarak immün yanıt oluşmasına sebep olabilir . İlaçların metabolitlerine dönüştüğü yollar farklı olabilir ve miktarı kişinin genetik yapısına göre değişiklik gösterebilir. Örneğin hızlı asetillenme ile karşılaştırıldığında yavaş asetillenme olan bireylerde prokainamidin indüklediği sistemik lupus eritematoz ve sulfonamidin indüklediği TEN insidansı artmıştır [48].

İlaçlarla indüklenen DRESS, AGEF, TEN, ekzentamatöz ilaç reaksiyonu gibi deri reaksiyonlarının patofizyolojisi ve HIV enfekte bireylerin ilaç reaksiyonlarına artmış yatkınlığı ancak immünolojik etkilenme ve genetik yatkınlıkla açıklanabilir [50].

2.5. İLAÇ ALERJİSİNDE TANI

KAİR tanısının konması, reaksiyon anında hastanın sıklıkla birden fazla ilaç kullanıyor olması, hastanın yanlış veya eksik bilgi verme ihtimalinin olması, tanısız testlerin sınırlılığına rağmen uygun klinik bir ilaç reaksiyonunu değerlendirmek için veriler elde edilmelidir [51]. Kilit noktalar şunlardır:

- Eksiksiz bir ilaç geçmişi (doz, kullanım süresi, kullanım şekli)
- Daha önce geçirilmiş ilaç reaksiyonu öyküsü [52].
- Reaksiyona neden olabilecek tüm ilaçların döküntü ile başlangıç süreleri (latent periyot), kullanım süresi, doz, kullanım şekli, döküntü süresi ve tipinin ayrıntılı belirlenmesi [53].
- Şüpheli ilaçların benzer advers reaksiyonlarla ilişkisinin belirlenmesi
- İlaç değişikliği, kesilmesi ya da devam edilmesi durumunda döküntünün ve hasta semptomlarının değişimi [51].

2.5.1. Hikâye

Hikâye ilaç reaksiyonlarının ayırt edilmesinde en temel araçtır. Tam bir ilaç öyküsü almak özellikle çoklu ilaç kullanan hastada zor olabilir. Buna rağmen ilaç KAİR tanısında ayrıntılı bir ilaç listesi tanıda oldukça değerlidir. Yatan hastalarda bu verilerin toplanması nispeten daha kolay olsa da ayaktan hasta takibinde bazen oldukça güç olabilir. Reçetesiz kullanılan ilaçlar, takviye edici gıdalar veya bitkisel alternatif tedavilerin özellikle sorgulanması önemlidir çünkü bunlar hastalar tarafından sıklıkla ilaç olarak düşünülmez. İlaçların reaksiyonla ilişkili verileri, kullanım zamanlamaları mutlaka not alınmalıdır. Genellikle ilaç reaksiyonuna eklenen son ilaç/ilaçlar sebep olur [53]. KAİR oluşum mekanizmasına bağlı olarak duyarlanma ve döküntü başlangıcı ani veya gecikmeli olabilir. İmmünolojik mekanizmalarda alt tiplere göre farklı duyarlanma süreleri ve klinik gelişim süreleri olmasına rağmen non-immünolojik mekanizmalarda duyarlanma süresi

gerekmemekte ve yeniden maruziyet sonrası dakikalar içinde döküntüler başlamaktadır [54].

Aynı sınıftaki farklı ilaçlar aynı ilaç reaksiyonu ile ilişkilendirilebileceğinden geçmiş tıbbi öykü oldukça önemlidir. Hastaların geçirilen reaksiyon ve sorumlu ilaç hakkında sınırlı bilgiye sahip olması nedeniyle tıbbi kayıtların kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi daha fazla bilgi sağlayabilir. Reaksiyonun türüyle ilişkili ilaç sınıfının bilinmesi listenin daraltılmasına yardımcı olabilir. Bireysel risk faktörleri de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır [55]. Alerjik riniti, alerjik astımı veya atopik dermatiti olan hastalar radyokontrast madde ve proteinlere karşı reaksiyon geliştirme meyli daha yüksektir. Atopi öyküsü, bir ilaca karşı daha ciddi bir anafilaktik reaksiyon riskini de artırır [56]. Otoimmün hastalıkları olan bireylerde ilaç reaksiyonlarının prevalansı artmış gibi görünmektedir. Bu gözlemin altta yatan bir mekanizma ya da artan ilaç kullanımına bağlı olup olmadığına dair patofizyolojik bir mekanizma ortaya konulmamıştır [57].

2.5.2. Fizik Muayene

Kapsamlı bir fizik muayene ve detaylı cilt muayenesi, çoklu organ tutulumuna sebep olabilen ilaç reaksiyonunu sınıflandırmada oldukça yardımcıdır. Deri en sık tutulan organ sistemi olmakla birlikte deri bulgularını tanımak oldukça önemlidir. En sık görülen deri bulgusu makülopapüler (morbilliform) döküntüdür. Bu döküntüyü viral bir ekzantemden ayırt etmek zor olabilir. Makülopapüler döküntü tüm vücutta simetrik dağılım gösteren, genellikle yüz bölgesinin korunduğu hafif kaşıntılı kırmızı/pembe makül ve papüllerden oluşur. Ürtiker, boyutları küçük papüllerden büyük plaklara kadar değişen kaşıntılı kabarıklıklar ile kendini gösterir. Bu kabarıklıklara bazen anjiyoödem denilen submukozal ödem de eşlik eder. İlaça bağlı ürtikerin mekanizmaları arasında IgE aracılı anafilaktik reaksiyonlar, immün kompleks birikimi ve doğrudan histamin salınımı yer alır [53]. Eritema multiforme minör, merkezi bir solukluk ve eritemli bir dış halkadan oluşan “hedef” bir lezyonla karakterize belirgin bir ekzantemdir. Eritema multiforme, SJS ve TEN grubu hastalıklar hedef yapısının tam olarak korunamadığı birleşme eğiliminde makül, vezikül ve büllerden oluşan epidermal hücre kaybıyla giden hastalıklardır. Diğer bir döküntü şekli de fiks ilaç erüpsiyonudur. İlaça maruz kaldıktan kısa bir süre sonra

ortaya çıkan ve önceki aynı ilaç maruziyetindekiyle aynı bölgede tekrarlayan, tek veya çok sayıda yuvarlak, keskin sınırlı plaklardan oluşur. Kaşıntı ve yanma sıklıkla eşlik eder. İlaça bağlı sıklıkla alt bacaklarda vaskülitte bağlı purpura ve peteşi görülebilir. Renal ve eklem tutulumu açısından dikkatli takip edilmelidirler. Vital bulgular sıkı takip edilmelidir. Anaflaktik reaksiyona bağlı olarak taşikardi, takipne ve hipotansiyon görülebilir. Anafoksi tek başına veya ilaç döküntüsüyle birlikte görülebilir. [51].

2.5.3. İlaç Deri Testleri

Detaylı bir öykü ve fizik muayenenin ardından değerlendirmekte olunan döküntüye yönelik tanısal testler planlanabilir. Deri AİR için bir tutulum yeri olduğu gibi alerjik deri testleri içinde uygun bir test organıdır. Ürtiker, anafoksi gibi hızlı gelişen reaksiyonlar için deri prik testi, intradermal test (ID test) ve ayrıca bazofil aktivasyon testi (BAT) mevcuttur. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında esas olarak yama testi kullanılır ancak bazen deri prik testi veya gecikmiş değerlendirmeli intradermal test yararlı olabilir (Tablo 2.5)[58].

Pozitif deri testi hasta için ilaçla ilişkili allerjisi olduğuna dair ikna edici bir tespittir, fakat deri testi uygulaması eğitilmiş personel tarafından yapılmalı deneyimli allerji uzmanları tarafından değerlendirilmeli, gelişebilecek bir reaksiyona karşı acil şartlarda müdahale tedbirleri alınmalı ve mutlaka yoğun bakım ünitesi olan merkezlerde yapılmalıdır [59]. Çok düşük konsantrasyonlarda deriye ilaç uygulamasında dahi reaksiyon gelişebileceği unutulmamalıdır. Deri testi uygulanırken kullanılan en yüksek konsantrasyon maksimum iritan olmayan konsantrasyondur. Sağlıklı kişilerde yapılan testlerle sık kullanılan ilaçların maksimum iritan olmayan konsantrasyonu belirlenmiştir. Prik test yapıldıktan sonra ID teste geçilir. İlaç konulan deri bölgesindeki en büyük horizontal ve vertikal çaplarının ortalaması negatif kontrolden en az üç mm fazla olan endürasyon varlığında pozitif sonuç göstergesidir. Prik testler 15. dakikadan sonra ID testler 20. dakikadan sonra değerlendirilmelidir [60]. Antihistaminikler deri testinden en az beş gün önce kesildiğinden emin olunmalıdır. İdeal olarak deri testleri deri döküntüsünden 4-6 hafta sonra yapılması önerilir [61].

2.5.4. İlaç Provakasyon Testleri

İlaç provakasyon testleri hızlı gelişen alerjik reaksiyonlarda (ürtiker ve anafaksi) ve makülopapüler ilaç döküntülerinde uygulanabilir. Şiddetli, gecikmiş alerjik reaksiyonlarda ve özellikle TEN öyküsü varsa uygulanmaz. SJS, TEN veya DRESS gibi şiddetli kutanöz alerjik reaksiyonlarda öncelikle yama testi yapılabileceği gibi erken ve geç inceleme ile deri prik testi ve intradermal test de yapılabilir. Ayrıca iki in vitro tanı yöntemi mevcuttur. Bunlar lenfosit transformasyon testi (LTT) veya enzim bağımlı immüspot test (ELISpot) testidir (Tablo 2.5).

2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER

2.6.1. Ekzantematöz (Makülopapüler) İlaç Erüpsiyonu

Ekzantematöz veya morbilliform döküntüler, deriyi etkileyen en yaygın advers ilaç reaksiyonlarıdır. Altta yatan birincil patomekanizmalar büyük olasılıkla immünolojik, kompleks ve hücre aracılıdır. Dendritik hücreler tarafından T lenfositlerine sunulan ilaç veya ilaç-peptit haptenin MHC moleküllerine kovalent veya kovalent olmayan şekilde bağlanabileceği çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Perforin ve granzimi güçlü bir şekilde eksprese eden CD4+ ve CD8+ T hücreleri daha sonra göç ederek sitotoksik etkiyle keratinositlerin ölümüne yol açar. Genel olarak, çoğu ilaç sınıfı, kullanıldığı hastaların $\approx$ %1'inde ekzantematöz bir erüpsiyona neden olabilir. Daha yüksek riskli ilaçlar tedavi edilen hastaların >%3'ünde döküntü geliştirebilir. Bu ilaçlar arasında aminopenisilinler, allopürinol, sulfonamidler, sefalosporinler ve aromatik antikonvülzanlar bulunur. Bazı viral enfeksiyonların da ilaç reaksiyonlarının insidansının arttırdığı bilinmektedir. Enfeksiyöz mononükleozlu hastalarda aminopenisilin kaynaklı ekzantematöz döküntülerin sıklığı %33 ile %100 arasında değişmektedir [62]. Morbilliform döküntü, klasik olarak ilk ilaç uygulamasından 7-14 gün sonra başlar, ancak yeniden ilaç verilmesi durumunda daha erken ortaya çıkar. Başlangıçta gövde ve üst ekstremitelerde simetrik olarak dağılmış eritemli maküller, papüller görülür; zamanla birleşebilirler. Bazen distal alt ekstremitelerdeki lezyonlar peteşiyal veya purpurik hale gelir. Mukoza membranları genellikle korunur, ancak kaşıntı ve düşük dereceli ateş sıklıkla mevcuttur. Ayrıca halka şeklinde plaklar veya atipik hedef lezyonlar

olabilir, bu da yanlış eritema multiforme teşhisine yol açar. Sorumlu ilaç kesildikten sonra, döküntü 1-2 hafta içinde komplikasyon ve/veya sekel olmaksızın kademeli olarak düzelir. Ancak sorumlu ilaç kesildikten hemen sonra 1-3 gün süreyle döküntünün yaygınlık ve yoğunluğunda artış görülebilir. İlaça bağlı daha ciddi bir döküntü olasılığına işaret eden belirti ve semptomlar yüzde ödem, püstüller, veziküller, kirli gri veya ağrılı lezyonlar, cilt fragilitesi, müköz membran tutulumu ve belirgin eozinofiliyi içerir. Histopatolojik olarak spesifik olmayan bulgular tipik olarak morbilliform ilaç döküntülerinde görülür, sıklıkla dermoepidermal bileşke değişikliklerine ek olarak eozinofiller (vakaların %70'ine kadar) içerebilen hafif yüzeysel perivasküler ve interstisyel lenfositik infiltrat görülür [63].

Morbilliform ilaç erüpsiyonunda majör ayırıcı tanı viral bir ekzantemdir (örneğin; EBV, enterovirüs, adenovirüs, erken HIV enfeksiyonu, HHV-6). Periferik kan eozinofili ve polimorf döküntü paterni, kesin kanıtların yokluğunda yetişkinlerde ilaç döküntülerini, çocuklarda viral ekzantemleri akla gelir. Nadiren, bir ilaç erüpsiyonu geliştirme riskini artıran viral bir enfeksiyon vardır [64]. Toksik şok sendromu, kızıl, akut greft versus host hastalığı (GVHD), Kawasaki hastalığı ve şiddetli KAİR'ler ilişkili klinik özelliklere göre mutlaka dışlanmalıdır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. İlaç reaksiyonlarında ayırıcı tanı

Steril püstüller
• AGEP • Püstüler psoriasis • DRESS/DIHS (nadir bulgu) • Sweet sendromu
Veziküller, büller, erozyonlar ve krutlar
• Varisella, diğer viral döküntüler (örn; koksakivirüsler) • EM/SJS/TEN • Stafilokoksik hasşlanmış deri sendromu • Dissemine zoster veya herpes simpleks • Böcek ısırığı reaksiyonları (skabiyes dahil) • DRESS/DIHS (nadir bulgu) • İlaç ilişkili otoimmün büllöz hastalıklar • Sweet sendromu • Pityriasis lichenoides et varoliformes acuta (PLEVA) • Lupus eritematosus (Örn; Rowell sendromu) • Şiddetli GVHD (Graft versus host hastalığı) • Langerhans hücreli histiyositoz

Tablo 2.6. (Devamı) İlaç reaksiyonlarında ayırıcı tanı

Peteşi, purpura (ekzentamatöz ilaç erüpsiyonlarında alt ekstremitelerde)
• Viral döküntüler (Örn; enterovirüs, parvovirüs) • Meningokoksemi • Riketsiyozlar • Vaskülitler • İnfantın akut hemorajik ödemi
Yatan hastalarda sırtta sık (İlaç erüpsiyonlarında ilk tutulum alanı olabilir.)
• Milarya • Grover Hastalığı • Follikülitler

SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz, EM: Eritema multiforme

Tedavi büyük ölçüde destekleyicidir. Topikal antipruritikler ve kortikosteroidler kaşıntıyı hafifletmeye yardımcı olabilir. Sorumlu ilacın kesilmesi ilk terapötik müdahaledir. Şüphelenilen ilacın hasta için çok önemli olduğu ve yerine kullanılabilecek başka bir ilaç olmadığı durumlarda döküntüsüne rağmen ilaca devam edilmesi ancak birkaç hastada eritrodermaya yol açan ilerleme görülebilir. Sulfonamidlere ihtiyaç duyan HIV ile enfekte hastalarda desensitizasyon düşünülebilir [65]. İlaça bağlı döküntü bulguları arasında yüzde ödem, püstüller, veziküller, koyu renkli veya ağrılı lezyonlar, cilt hassasiyeti, mukoza tutulumu ve belirgin periferik kan eozinofili yer alabilir [64].

2.6.2. Ürtiker, Anjiyoödem ve Anafilaksi

Ürtikerde dermiste vazodilatasyon ve geçici ödem bulunurken, anjiyoödemde ödem derin dermal, subkutan ve submukozal dokularda bulunur. Birkaç farklı mekanizma sorumlu olabilse de, şiddetli akut ürtiker atakları, özellikle ürtiker anjiyoödem ve/veya anafilaksi ile ilişkili olduğunda, genellikle IgE antikorlarının aracılık ettiği ani bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Klinik olarak, "anafilaktoid" reaksiyonlar, IgE ile indüklenen histamin salınımını taklit ederek histamin ve diğer inflamatuvar sitokinlerin immünolojik olmayan yollarla salınmasına bağlıdır.

2.6.2.1. Ürtiker

Ürtiker, avuç içi, ayak tabanı ve kafa derisi dahil olmak üzere vücudun herhangi bir yerinde görülebilen geçici, sıklıkla kaşıntılı, eritemli ödematöz papüller ve plaklar şeklinde kendini gösterir. Lezyonların boyutu ve sayısı önemli ölçüde

değişebilir ve figüre bir konfigürasyon alabilir. Birincil efektör hücre, histamin ve diğer enflamatuar medyatörleri salan kutanöz mast hücresidir [66].

İlaçlar ürtiker vakalarının <%10 sorumlu gösterilmekte olup kronik ürtikerden ziyade akut ürtikerden sorumludur. Kronik ürtikerli hastalar alevlenmeye yol açabileceğinden asetilsalisilik asitten (ASA; aspirin) ve diğer non-steroid antienflamatuar ilaçlardan (NSAİİ) kaçınmalıdır [67].

Daha önceden sensitize olmuş IgE aracılı ürtikerli bireylerde reaksiyon ilaç uygulamasından sonra dakikalar ile bir saatten kısa bir süre içinde ortaya çıkar. Spesifik IgE antikorlarını saptayan radyoalergosorbent testleri (RAST) gibi immünolojik testler ve deri testleri (prik testleri) tanının doğrulanmasında yararlı olabilir. Prik testleri anafilaktik reaksiyon riski nedeniyle uygun tıbbi gözlem altında yapılmalıdır. Bazı serilerde penisilin alerjisi öyküsü bildirilen hastaların yalnızca %10-20'sinin deri testi pozitif bulunmaktadır. İmmünolojik temelli ürtikere en sık neden olan ilaçlar antibiyotikler, özellikle penisilinler ve sefalosporinler ve daha az sıklıkla sulfonamidler ve minosiklidir [68].

Anafilaktoid reaksiyonlarda vazodilatasyon, büyük miktarlarda histamin, bradikinin ve/veya lökotrienlerin salınmasından kaynaklanır. Asetilsalisilik asit, anafilaktoid reaksiyona neden olan klasik bir örnektir ve bunu siklooksijenaz inhibisyonu ve ardından lökotrienlerin birikmesi yoluyla yapar. Radyokontrast maddelere karşı ürtiker reaksiyonların çoğu, NSAİİ'lere (örneğin; ibuprofen, naproksen) ile gelişen reaksiyonların birçoğu gibi aynı zamanda immünolojik değildir [69](Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Radyokontrast maddelere karşı advers ilaç reaksiyonları

İYOTLU
Ani (<1 saat)
Ürtiker (genellikle non-immünolojik), anjiyoödem Anafilaktoid reaksiyon
Gecikmiş (1 saat ile 1 hafta arası)
Morbiliform döküntü AGEP Simetrik ilaç ilişkili intertrijinöz ve fleksural ekzantem İyododerma (1 haftadan sonra oluşabilir)

Tablo 2.7. (Devamı) Radyokontrast maddelere karşı advers ilaç reaksiyonları

GADOLİNYUMLU
Ürtiker, eritem (nadir)
Anaflaktoid reaksiyon, anaflaksi (nadir)
Nefrojenik sistemik fibrozis (renal yetmezlik varlığında)

AGEP: Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz

Eldivenler veya tıbbi cihazlardaki latekse karşı alerjik reaksiyonlar, özellikle mukozal yüzeylerle doğrudan temas durumunda, lokal veya genel ürtikere neden olabilir (oral alerji). İlaça bağlı ürtiker tedavisinde en önemli adım etken maddenin ortadan kaldırılmasıdır. Tedavide öncelikle H1 antihistaminikler kullanılmaktadır [50].

2.6.2.2. Anjiyoödem

Anjiyoödem, derin dermal, subkutan ve submukozal dokuların geçici ödeminin klinik görüntüsüdür. Vakaların %50'sinde ürtiker ile ilişkilidir ve hayatı tehdit eden anafilaksi ile birlikte olabilir. Anjiyoödem, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin her 1000 yeni kullanıcısında 1-2 görülür ve bradikinin birikiminden kaynaklanır. En şiddetli anjiyoödem vakaları, ilaç uygulamasından birkaç dakika sonra başlayabilir. Bununla birlikte, ACE inhibitörünün neden olduğu anjiyoödem durumunda, lezyonlar ilaca başladıktan 1 gün ila birkaç yıl sonra ortaya çıkabilir; çoğu ilk yıl içinde ortaya çıkar. Afrikalı-Amerikalılar ve kadınlarda ACE inhibitörünün neden olduğu anjiyoödem gelişme riski daha fazladır [70]. En yaygın klinik tablo akut, asimetrik, yüzü tutan soluk veya pembe, deri altı şişliktir. Orofarenks, larenks ve epiglottis tutulumu yutma güçlüğü ve nefes darlığına neden olabilir. Bazen ilaca bağlı anjiyoödemde karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishal ile birlikte bağırsak duvarında ödem olabilir [71]. Penisilinlerin yanı sıra anjiyoödemde rol oynayan başlıca ilaçlar; ACE inhibitörleri, NSAİİ'ler, radyografik kontrast maddeler ve son zamanlarda monoklonal antikorlardır. Anjiyotensin II reseptör antagonistleri bradikinin düzeylerini artırmamakla birlikte, anjiyoödem ile nadiren ilişkilidirler. İlaça bağlı anjiyoödem anjiyoödemde esas nedenini maskeleyebilir. Örneğin; otoimmün veya lenfoproliferatif bozukluklara bağlı edinilmiş C1 inhibitörü eksikliği [50].

2.6.2.3. Anafilaksi

Anafilaksi, genellikle parenteral yolla uygulanan ilacın uygulanmasından birkaç dakika sonra ortaya çıkan, hayatı tehdit eden akut bir reaksiyondur. Penisiline bağlı yaklaşık 5000'de 1 görülür ve deri bulguları (ürtiker ve/veya anjiyoödem) ile hipotansiyon ve taşikardi gibi sistemik belirtilerin birlikteliği olarak ortaya çıkar. Nadiren, kutanöz lezyonların yokluğunda hipotansiyon olabilir. Şiddetli vakalarda, hasta kardiyovasküler şok sonrası bilinç kaybı görülebilir. Sorumlu ilacın derhal kesilmesi zorunludur. Subkutan epinefrin ve sistemik kortikosteroidler, dikkatli izlem hayatı tehdit eden anjiyoödem ve anafilaksi için ilk tedavilerdir [72]. Dikkat çekici bir şekilde, β -blokör alan hastalar epinefrine yanıtı sınırlıdır. En sık suçlanan ilaçlar antibiyotikler (özellikle penisilinler/aminopenisilinler, sefalosporinler ve kinolonlar) olsa da bir seride ek nedenler kas gevşeticiler (örneğin; süksametonyum), asetaminofen ve gadolinyum bazlı kontrast maddeler olarak bulunmuştur [73]. Anafilaksi, latekse maruz kalmanın ardından da görülebilir. Anafilaktoid reaksiyonlar genellikle NSAİİ'ler ve radyokontrast maddelerle görülür. Nadiren, anafilaksi kutanöz enjeksiyonları (örneğin; lokal anestezikler) veya topikal ilaç uygulamalarını (örneğin; basitrasin, klorheksidin) takiben ortaya çıkar [74].

2.6.3. Fotosensitif İlaç Erüpsiyonu

Kutanöz fotosensitivite endojen fotoduyarlaştırıcılara (örneğin; porfirinler) bağlı olarak idiyopatik veya ekzojen fotoduyarlaştırıcılara (örneğin; ilaçlar) karşı gelişebilir. Bu ajanların ışık (ultraviyole ya da görünür) ile kombinasyonu, bazı deri bulgularına yol açabilir. Klasik olarak fotosensitif ilaç reaksiyonları, fototoksik ve fotoalerjik olmak üzere iki türe ayrılır. İlki daha yaygın gözükmetedir [75].

2.6.3.1. Fototoksisite

Fototoksik reaksiyonlar oldukça yaygındır ve genellikle öngörülebilirdir. Ultraviyole radyasyona (UVR) maruz kaldıktan hemen sonra ortaya çıkarlar ve sıklıkla ilacın ve/veya UVR'nin dozuna bağlıdır. Deride UVR'nin ilaçla (veya metabolitiyle) doğrudan etkileşimi vardır, öyle ki kararsız bir yapıya dönüşen ilaç reaktif oksijen türlerinin oluşmasına yol açar ve hücresel düzeyde hasar ortaya çıkar. Klinik olarak, bir fototoksik ilaç reaksiyonu genellikle yoğun bir güneş yanığına

benzer ve güneşe maruz kalan bölgelerle sınırlıdır. Bunu genellikle postinflamatuvar hiperpigmentasyon takip eder. Histolojik olarak, nekrotik keratinositlerin yanı sıra dermiste değişken derecelerde ödem ve vazodilatasyon ve seyrek bir lenfositik infiltrat mevcuttur [76]. Foto-onikoliz ve psödoporfiri daha az yaygın klinik tablolardır. Psödoporfiride dorsal ellerde ve yüzde fragilite, erozyon ve veziküller gözlenir, ancak plazma porfirinleri normaldir. Fototoksik reaksiyonlardan sıklıkla sorumlu olan ilaçlar halkalı kimyasal yapılar içerir ve doksisisiklin, kinolonlar, NSAİİ'ler, tiazid diüretikler, amiodaron, vorikonazol, klorpromazin ve vemurafenib sık sebeplerdir. Psödoporfiri en sık naproksen ile ilişkilidir. Kısa yarılanma ömrüne sahip ilaçlar için, ilacın akşam uygulanması, fototoksikite riskini azaltabilir [75].

2.6.3.2. Fotoalerji

Fotoalerjik reaksiyonlar, ışığın bir ilaç veya metaboliti üzerindeki etkisiyle aktive olan veya üretilen bir alerjene karşı hücre aracılı aşırı duyarlılığın bir sonucu olarak ortaya çıkar. İlacı, bağışıklık yanıtına neden olan immünolojik olarak aktif bir bileşiğe (fotoalerjen) dönüştürmek için UVR gereklidir. Bu reaksiyonlar kendine özgüdür ve güneşe maruziyet olmasa da devam edebilir. Fotoalerjik döküntüler doğası gereği fototoksik reaksiyonlardan daha kroniktir. Klinik olarak lezyonlar kaşıntılıdır ve dermatit veya liken planusu andırır; bunlar öncelikle güneşe maruz kalan bölgelerdedir ancak güneşe maruz kalmayan alanlara da yayılabilir. Fotoalerjik ilaçlara kronik maruz kalma bazen hastalarda sorumlu ilaç ortadan kalktıktan sonra bile aylarca hatta yıllarca devam eden fotoduyarlılığa yol açabilir. Bu hastalar daha sonra kronik aktinik dermatit spektrumuna girerler [75]. Fototest klinik değerlendirmede faydalı olabilir. Yaygın olarak fotoalerjik reaksiyonlarla ilişkili ilaç sınıfları, tümü bir kükürt parçası içeren tiazid diüretikler, sulfonamid antibiyotikler, sulfanilüreler ve fenotiyazinleri içerir. Fotoalerjen olarak bildirilen ek ilaçlar arasında kinin, kinidin, trisiklik antidepresanlar, griseofulvin ve NSAİİ'ler bulunur. Fotoalerjik reaksiyonlarda, görece düşük dozda UVR'ye maruz kalındığında bile alevlenme riski ve kronikleşme riski olduğundan, ilacın kesilmesi önerilir. Topikal kortikosteroidler, fiziksel bariyerler, azaltılmış güneş maruziyeti ve geniş spektrumlu güneş kremleri yararlı olabilir [77].

2.6.4. İlaçla İndüklenen Vaskülit

İlaça bağlı kutanöz küçük damar vaskülit (KKDV), tüm KKDV vakalarının ~%10'unu oluşturur ve tipik olarak küçük damarları ve bazı hastalarda orta büyüklükteki damarları tutar. İlaça bağlı KKDV, tip II (sitotoksik) veya tip III (immün kompleks) ilişkili hipersensitivite reaksiyonu olabilir [78].

Klinik olarak, ilaca bağlı KKDV genellikle öncelikle alt ekstremitelerde olmak üzere purpurik papüller olarak ortaya çıkar. Ürtiker benzeri lezyonlar, hemorajik büller, püstüller, dijital nekroz ve ülserler de görülebilir. Sistemik tutulum nadirdir ancak ateş, miyalji, artralji ve baş ağrısı sistemik tutulumu düşündüren semptomlardır. Fizik muayenede artrit, nefrit, periferik nöropati ve gastrointestinal kanama bulguları sistemik vaskülit düşündürür. Vaskülit genellikle ilaç uygulamasından 7 ila 21 gün sonra ve tekrarlayan uygulamada 3 gün içinde gelişir. Sistemik kortikosteroidler, sistemik tutulumu olan hastalarda fayda sağlayabilir, diğer hastalarda suçlanan ilacı kesmek genellikle yeterlidir [79].

İlaça bağlı KKDV ile en sık ilişkili ilaçlar arasında penisilinler, NSAİİ'lar (hem oral hem topikal), sulfonamidler ve sefalosporinler; ek ilaçlar propiltiourasil, tiazid diüretikler, furosemid, allopurinol, kinolonlar, levamizol, bortezomib ve sistemik immünmodülatörlerdir. Örneğin anti-miyeloperoksidaz antikorları olan ANCA-pozitif vaskülit, propiltiourasil, hidralazin, levamizol ve minosiklin dahil olmak üzere çeşitli ilaçlarla ilişkilendirilmiştir ve hepatit B aşılamaının ardından poliarteritis nodosa gözlenmiştir [80].

2.6.5. Nötrofilik İlaç Erüpsiyonu

2.6.5.1. Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz

Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP), geniş ödematöz eritem alanlarından kaynaklı çok sayıda küçük, folliküler olmayan, steril püstüllerle karakterize akut ateşli bir ilaç döküntüsüdür. AGEP vakalarının %90'ından fazlası ilaca bağlıdır, ancak döküntü püstüller psoriasis olarak yanlış tanı alabildiğinden insidansı tahmin edilenin üzerindedir [81]. Nadir olan diğer AGEP nedenleri enteroviral enfeksiyon, civa maruziyeti olabilir. AGEP'li hastalarda HLA-B5, -DR11 ve -DQ3 daha sık bulunmuştur [82] ve IL36RN (IL36 reseptör antagonisti)'deki

mutasyonlar da bir risk faktörü olabilir [83]. İlaça önceden duyarlanma (temas ile dahil) olabileceğinden ilaç alımı ile erüpsiyonun başlangıcı arasında kısa bir süre (<4 gün) var olup bu bir immünolojik hafıza fenomeni ile ilişkilidir. Sorumlu olan ilaca yönelik pozitif yama testlerinin yüzdesi nispeten yüksektir (%50-60) [84]. Kanda nötrofili ve lezyonlarda nötrofil birikimi, ilaca özgü T lenfositler tarafından salınan nötrofil aktive edici sitokinlerin (örneğin; IL-3, IL-8, IL-17, G-CSF) neden olduğu düşünülse de altta yatan kesin mekanizma henüz aydınlatılamamıştır. Klinik olarak AGEP, yüzde veya intertrijinöz bölgelerde başlayan ve ardından birkaç saat içinde yayılan deri lezyonları ve yüksek ateş ile karakterizedir. Çok sayıda küçük (<5 mm), folliküler olmayan, steril püstüller, geniş ödematöz eritem alanlarında ortaya çıkar. İlişkili yanma ve/veya kaşıntı olabilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde yüz ve ellerde ödem, purpura, veziküller, büller, eritema multiforme benzeri lezyonlar ve/veya mukoza tutulumu görülür [82]. Lezyonlar tipik olarak 1 ila 2 hafta sürer ve bunu yüzeysel deskuamasyon izler. 58 hastadan oluşan bir seride, hastaların küçük bir kısmında (%17) sistemik tutulum saptanırken, primer tutulum yerleri karaciğer ve böbrekler, ardından akciğerler (akut solunum sıkıntısı) olarak saptandı [83]. EuroSCAR çalışma grubu tarafından geliştirilen doğrulama puanı, vakaların kesin, olası, mümkün veya AGEP yok şeklinde sınıflandırılmasına yardımcı olur [85]. Histolojik olarak, spongiyotik püstüller stratum corneumun altında görülür. Papiller dermiste ödem ve nötrofiller ve az sayıda eozinofil ile perivasküler miks infiltrat genellikle mevcuttur. Lökositoklastik vaskülit ve nekrotik keratinositler nadir bulgulardır. Nötrofili ve belirgin lökositoz sıklıkla görülür. Ek laboratuvar anormallikleri arasında hafif-orta derecede eozinofili, geçici böbrek yetmezliği, anormal karaciğer fonksiyon testleri ve hipokalsemi yer alır. AGEP, Von Zumbusch tipi akut püstüler psoriasisden ayırt edilmelidir. Hastada psoriasis öyküsü olmaması, lezyonların hızlı ortaya çıkması ve yakın zamanda ilaç maruziyeti AGEP lehinedir. Şiddetli AGEP formlarında, püstüllerin birleşmesi ve bunu takiben yüzeysel epidermal ayrışma, TEN ile ayırıcı tanısını zorlaştırabilir. DRESS'te yüz ödemeine ek olarak püstüller de görülebilir, ancak AGEP'e göre yavaş gelişmesi, atipik lenfositoz, belirgin hipereozinofili ve yaygın visseral tutulum tanısında yardımcıdır. AGEP'i en sık indükleyen ilaçlar; antibiyotikler (aminopenisilinler, sefalosporinler, klindamisin) ve kalsiyum kanal blokörleridir (diltiazem). Ek ilişkili ilaçlar Tablo 2.8'de

listelenmiştir [86]. Sorumlu ilacın kesilmesi, topikal kortikosteroidler ve antipiretikler başlıca terapötik müdahalelerdir.

Tablo 2.8. AGEP ile en sık ilişkili ilaçlar

• Asetaminofen • Antibiyotikler • Penisilinler, aminopenisilinler • Sefalosporinler • Klindamisin • Sulfonamidler • Metronidazol • Karbapenemler • Kinolon grubu • Makrolidler	• Kalsiyum kanal blokörleri (özellikle diltiazem) • Karbamazepin • Setirizin • Bitkisel tedaviler • Antimalaryaller (özellikle hidroksiklorokin) • NSAİİ ve COX-2 inhibitörleri • Proton pompa inhibitörleri • Terbinafin
--	---

NSAİİ: non-steroid antienflamatuar ilaçlar, COX: siklooksijenaz

2.6.5.2. Sweet sendromu

İlaca bağlı Sweet sendromu giderek daha fazla tanımlansa da nispeten nadir görülen bir durum olmaya devam etmektedir [87]. Sweet sendromu, ateş, periferik kanda nötrofili, yüz ve üst ekstremiteleri tutan yoğun nötrofilik dermal infiltratlar içeren ağrılı eritematöz plaklarla karakterizedir. Nötrofilik infiltratlar, kas dokusu ve akciğer dahil olmak üzere başka yerlerde de görülebilir. İlaca bağlı Sweet sendromunda, lezyonlar genellikle ilk ilaç uygulamasından yaklaşık bir hafta sonra gelişir [88] ve nötrofili genellikle yoktur. Nötrofilinin olmaması, büyük olasılıkla ilaca bağlı Sweet sendromunun, kemoterapinin neden olduğu nötropeniye gidermek için kullanılan hematopoietik büyüme faktörlerine bağlı olduğunu düşündürür. Ayırıcı tanı malignite ile ilişkili Sweet sendromunu içerse de, uygun kemoterapiden 2-3 hafta sonra malignitelerin tekrarlaması pek olası değildir. İlaca bağlı Sweet sendromuyla ilişkili ilaçların listesi giderek genişlemektedir. Granülosit büyüme faktörleri (G-CSF, GM-CSF, pegfilgrastim), all-trans-retinoik asit, antibiyotikler (trimetoprim-sülfametoksazol, minosiklin, kinolonlar), azatioprin, furosemid, hidralazin, NSAİİ'ler, abakavir, interferon- α , imatinib, bortezomib ve immün kontrol noktası inhibitörleri sorumlu ajanlar grubunda yer alır [87]. Sorumlu ilacın kesilmesini takiben 1-3 gün içinde ateş düşer ve lezyonlar 3-30 gün içinde kaybolur [88]. Şiddetli vakalarda sistemik kortikosteroidler gerekebilir.

2.6.5.3. Halojenoderma

Bromoderma, floroderma ve iyododerma; bromürler, florürler, iyodürler ve iyot içeren bileşiklere maruz kalmanın ardından gelişen nadir dermatozlardır. Son iki grubun hipertiroidizm için kombinasyon tedavisinde radyasyondan korunmak için balgam söktürücü olarak (doymuş potasyum iyodür çözeltisi; SSKI) kullanılır. Dermatologlar, eritema nodozum ve sporotrikoz için bir tedavi olarak SSKI'ya aşınadır. İyot içeren kontrast maddelere sistemik maruz kalma, yaraların povidon-iyot ile yıkanması, iyodür içeren takviyelerin yutulması ve amiodaron kullanımı diğer iyododerma nedenleridir. Bu reaksiyonların gelişmesi için önemli bir risk faktörü, akut veya kronik böbrek yetmezliğidir. Halojenler klasik olarak akne formunda döküntülere ve püstüllere neden olur, ancak granülomatöz veya vejetatif plaklar, ülserler hatta büller görülebilir. Kutanöz lezyonlar genellikle uzun süreli maruziyetten sonra ortaya çıksa da, birkaç gün gibi kısa bir sürede ortaya çıkabilirler [89].

Bromodermalar ve iyododermalar follikülit, dimorfik mantar enfeksiyonları (örneğin; blastomikoz), piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, blastomikoz benzeri piyoderma ve pemfigus vegetanstan ayırt edilmelidir. Halojenoderma, iyodür ve bromürlerin yavaş eliminasyon hızı nedeniyle ilacın kesilmesinden sonra haftalarca devam edebilir. Diüretiklere ek olarak topikal ve sistemik kortikosteroidler tedaviyi hızlandırabilir ve ciddi vakalarda siklosporin uygulanabilir [89].

2.6.5.4. Diğer nötrofilik erüpsiyonlar

Nötrofilik ekrin hidradenit, ekrin bezlerinin çevresinde ve içinde nötrofilik infiltratlara bağlı eritematöz, genellikle ağrılı papüller ve plaklarla karakterizedir. En yaygın olarak, akut miyeloid lösemi için kullanılan sitarabin beraberinde antrasiklin olmak üzere kemoterapiye başladıktan 7-14 gün sonra görülür. Sorumlu diğer ilaçlar arasında mitoksantron, bleomisin, imatinib ve G-CSF bulunur. İlaça bağlı piyoderma gangrenosum oldukça nadirdir. Piyoderma gangrenozumu G-CSF, GM-CSF ve izotretinoin ile ilişkilendiren birkaç vaka raporları mevcuttur. Metotreksat, azatiyopürin ve hidralazin için şüpheli bildirimler mevcuttur [88].

2.6.6. Eozinofili ve Sistemik Semptomlar İle İlaç Reaksiyonu (DRESS)

DRESS potansiyel olarak yaşamı tehdit eden, multiorgan tutulumu yapan bir advers ilaç reaksiyonudur [90]. İnsidansının aromatik antikonvülzanlar (örneğin; fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) ve sulfonamidler gibi ilaçlara maruz kalanlarda 1000'de 1 ile 10.000'de 1 arasında olduğu tahmin edilmektedir [91]. İsmine rağmen tüm hastalarda periferik kan eozinofil yüksekliği görülmez [91, 92]. Bu bozukluğun klinik tanısına yardımcı olmak için, Tablo 2.9 ve 2.10'da özetlendiği gibi iki puanlama sistemi önerilmiştir. DRESS için RegiSCAR skorlama sisteminin kullanıldığı yeni bir prospektif çalışmada, bu sendromun ayırt edici klinik ve biyolojik özellikleri doğrulanmıştır [93].

Tablo 2.9. DRESS için tanısal J-SKAR kriterleri

1. Sınırlı sayıda ilaç ile başlanan tedaviden üç hafta sonra gelişen makülopapüler döküntü 2. Sorumlu ilacın kesilmesinden sonra uzun süre devam eden klinik semptomlar 3. Ateş $> 38^{\circ}$ 4. Karaciğer/böbrek tutulumu 5. Lökosit anormallikleri (aşağıdakilerden en az biri varsa) a. Lökositoz ($>11 \times 10^9/L$) b. Atipik lenfositler ($>5\%$) c. Eozinofili ($>1.5 \times 10^9/L$) 6. Lenfadenopati 7. HHV-6 reaktivasyonu
J-SKAR: Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlarda Japon araştırma komitesi kriterleri, HHV: human herpes virüs *En az 5 kriter varlığı tanı koydurur.

Tablo 2.10. REGIscar skorlama sistemi

Klinik parametreler	Skor			Yorumlar
	-1	0	1	
Ateş $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	Hayır/bilinmiyor	Bilinmiyor	Evet	
Lenfadenopati		Hayır/bilinmiyor	Evet	>1 cm, en az 2 alan
Eozinofili $\geq 0.7 \times 10^9$ veya $\geq 10\%$ lökopeni varsa		Hayır/bilinmiyor	Evet	$\geq 1.5 \times 10^9$ ise skor 2 puan
Atipik lenfositoz		Hayır/bilinmiyor	Evet	
Deri Döküntüsü				
Döküntü DRESS düşündürüyorsa	Hayır	Bilinmiyor	Evet	Düşündüren özellikler: ≥ 2 fasyal ödem, purpura, infiltrasyon, deskuamasyon
$\geq 50\%$ VYA		Hayır/bilinmiyor	Evet	
DRESS 'i düşündüren deri biyopsisi	Hayır	Evet/bilinmiyor		
Organ tutulumu		Hayır	Evet	Her bir organ için 1 puan, maksimum puan: 2
Hastalık süresi ≥ 15 gün	Hayır/bilinmiyor	Evet		
Diğer nedenlerin dışlanması		Hayır/bilinmiyor	Evet	Aşağıdaki testler uygulanıp negatif sonuçlanırsa 1 puan: HAV, HBV, HCV, mikoplazma, klamidya, ANA, kan kültürü

Total skor: <2: dışlanır 2-3: mümkün 4-5: muhtemel ≥ 6 : kesin

DRESS'in kesin patogenezi hala tam olarak anlaşılamamış olsa da, belirli ilaçların metabolizmasındaki spesifik bir değişiklik de dahil olmak üzere birkaç mekanizma öne sürülmüştür. Örneğin, DRESS'ten iyileşen hastalarda antikonvülzanların ve sulfonamidlerin detoksifikasyonunu etkileyen genetik polimorfizmler tanımlanmıştır [94]. Aromatik antikonvülzanlar için, toksik arenoksit metabolitlerinin detoksifiye edilememesi muhtemel en önemli bir faktör olmakla beraber fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital arasındaki çapraz reaktivite için hem in-vivo hem de in vitro olarak ortaya konulmuş bir açıklamadır [95]. İlaça önceden

sensitizasyon gerekliliği, bazı hastalarda sorumlu ilaç için pozitif deri testleri ve ilacın tekrarlayan alımında daha kısa bir etki süresi dahil olmak üzere çeşitli gözlemlere dayalı olarak bağışıklık mekanizmaları da suçlanmıştır [94]. Özellikle, farklı HLA alleleri, ilaca özgü DRESS geliştirme riskinin önemli ölçüde artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Tablo 2.11) [96]. Ek olarak, IL-5 eozinofili oluşumunda rol oynaması ve ilaca özgü T hücrelerinin deride ve iç organlarda aktive olması reaksiyona aracılık eder.

Tablo 2.11. Kutanöz ilaç reaksiyonu riskini artıran spesifik HLA alleleri

İlaç	Yüksek riskli popülasyonlar	HLA alleli	İlaç reaksiyonu tipi
Abakavir		B*5701	DRESS
Allopürinol	Asyalılar (Çinliler) > Avrupalılar	B*5801	SJS/TEN
Karbamazepin	Çinliler ve diğer Asyalılar, Kuzey Avrupa	B*5801 B*1502	DRESS SJS/TEN
Dapson	Çinliler	B*1301	DRESS
Feprazon (NSAİİ)	İskandinavlar	B22	FİE
Lamotrijin	Tayvanlılar	B*1502	SJS/TEN
Nevirapin	Fransızlar	DRB1*01:01	DRESS
Fenitoin	Güney Asyalılar	B*1502	SJS/TEN
Trimetoprim-sulfometaksazol	Türkler	B55	FİE

NSAİİ: Non steroid antienflamatuar ilaç, DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, FİE: fiks ilaç erüpsiyonu, SJS/TEN: Steven Johnson sendromu/Toksik epidermal nekroliz

DRESS'in patogenezinde ayrıca insan herpes virüslerinin, özellikle HHV-6 ve HHV-7'nin ve aynı zamanda CMV ve EBV'nin reaktivasyonu da söz konusudur [97]. DRESS'li hastalarda, HHV-6'nın deriye yönelen CD4+ T hücrelerine girişi ve replikasyonu, HHV6+ periferik monomiyeloid hücrelerin hasarlı deriye göçüne neden olmaktadır [98]. DRESS'li 40 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %76'sında EBV, HHV-6 veya HHV-7'nin reaktivasyonu kaydedildi; özellikle en şiddetli iç organ tutulumu olanlarda kutanöz “*homing belirteçleri*” ile aktive edilmiş dolaşımdaki CD8+ T hücreleri büyük miktarlarda TNF- α ve IFN- γ salgıladığı tespit edildi. Hastaların EBV ile dönüştürülmüş B hücrelerinde, sorumlu ilaçların EBV üretimini tetiklediği bulunmuştur [99].

Klinik olarak DRESS, ilaca başlanmasından 2 ila 6 hafta sonra, yani diğer immünolojik aracılı KAİR'lere göre daha geç gelişir. Tekrarlayan maruziyette, etkinin başlaması için daha kısa bir süre yeterlidir. Ateş ve deri döküntüsü hastaların % 75-85'inde görülen en yaygın semptomlardır [93, 100]. Kutanöz tutulum genellikle morbilliform bir erupsiyon olarak başlar, daha sonra sıklıkla folliküler belirginlik gösteren ödemli bir hale gelir. Daha az görülen belirtiler arasında veziküller, folliküler veya folliküler olmayan püstüller (yaklaşık %20), eritroderma ve purpurik lezyonlar bulunur. Yüz, üst gövde ve ekstremiteler genellikle ilk tutulum bölgeleridir. Yüzün ödemi sık görülen bir bulgudur ve DRESS'in ayırt edici özelliğidir. Mukozal tutulum varsa da hafiftir. Sistemik belirtiler arasında lenfadenopati ve karaciğer tutulumu (yaklaşık %80) görülüp, nadiren karaciğer tutulumu yaşamı tehdit edici hale gelebilir. Hastalarda interstisyel nefrit, miyokardit, interstisyel pnömonit, miyozit, tiroidit ve hatta beyinde eozinofil infiltrasyonu gelişebilir. Deri ve iç organ tutulumu ilacın kesilmesinden birkaç hafta veya ay sonrasına kadar devam edebilir. Kardiyak ve tiroid tutulumu haftalar veya aylar sonra gelişebilir. DRESS'e bağlı genel mortalite %2 ila %10 arasında değişmektedir [93].

Periferik yaymada atipik lenfositöz eşlik eder. Hepatik enzimlerin yükselmesi endişe verici bir bulgu olup seri değerlendirme gerektirir. Tiroid ve kardiyak disfonksiyon (EKG ve ekokardiyogram ile saptanan) gecikmiş komplikasyonlar olarak gelişebilir ve bu nedenle hastalar uzun süre takibe tabi tutulmalıdır (Tablo 2.12).

Tablo 2.12. DRESS hastalarının uzun dönem takip ve değerlendirmesi

Akut fazda temel laboratuvar değerlendirmesi
• Tam kan, atipik lenfositöz açısından periferik yayma • Üre, kreatinin, tam idrar tahlili, spot idrarda protein:kreatinin oranı* • KCFT, kreatin kinaz, lipaz, CRP • TSH, serbest T4 (3.ay, 1. yıl ve 2. yılda tekrarla) • Açlık kan şekeri (sistemik steroid tedavisi sırasında)
Ek tahliller
• EKG, troponin T, baz ekokardiyografi değerlendirmesi • HHV-6, HHV-7, EBV, CMV için kantitatif değerlendirme • İdrar eozinofilisi açısından wright boyama • ANA, kan kültürleri (regiSCAR skorlama listesi dışlama kriteri) • Ferritin, trigliserit, LDH, kemik iliği değerlendirmesi

Tablo 2.12. (Devamı) DRESS hastalarının uzun dönem takip ve değerlendirmesi

Şüpheli semptom ve bulgularla birlikte laboratuvar anormallikleri durumunda yapılacak testler
• Karaciğer- PT, PTT, albümin • Renal – albümin, renal ultrason • Kardiyak, EKG, troponin T, ekokardiyogram • Nörolojik – Beyin MR • Pulmoner - HRCT, PFT • Gastrointestinal – endoskopi

*Proteinürinin hızlı değerlendirilmesini sağlar, KCFT: karaciğer fonksiyon testleri, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, PFT: Pulmoner fonksiyon testleri, CRP: C-reaktif protein, EKG: elektrokardiyogram, HHV: Human herpes virüs, EBV: Epstein barr virüs, CMV: sitomegalovirüs, ANA: Anti-nükleer antikor, LDH: Laktat dehidrojenaz, PT: Protrombin time, MR: magnetic rezonans

Ayırıcı tanı, diğer kutanöz ilaç döküntüleri, akut viral enfeksiyonları, hipereozinofilik sendrom, lenfoma ve psödolenfomayı içerir. Birden fazla iç organ tutulumu, DRESS'i morbilliform döküntülerden ayırır. En yaygın etiyolojilere ek olarak aromatik antikonvülzanlar (fenobarbital, karbamazepin ve fenitoin), lamotrijin (özellikle valproik asit ile birlikte uygulandığında), sulfonamidler, minosiklin, allopürinol, dapson ve HIV tedavisinde kullanılan ajanlar (örneğin abakavir) da bu sendromu tetikleyebilir. Sorumlu ilacın erken kesilmesi zorunludur, ancak bu, hızlı bir tam iyileşme ile sonuçlanmayabilir. DRESS'in tedavisi için kılavuzlar hala eksik olsa da sistemik kortikosteroidleri birinci basamak tedavide önermektedir. Doz azaltıldığında nüks meydana gelebileceğinden, kortikosteroidlerin birkaç haftadan birkaç aya kadar yavaş yavaş azaltılması gereklidir [101]. Daha hafif DRESS vakalarında, hafif hepatit durumunda bile topikal yüksek potent kortikosteroidler kullanılabilir ve daha az viral reaktivasyona yol açabilir [100]. IVIg ile yapılan deneme tedavilerinde başarılı sonuçlar alınmıştır [102, 103]. Bugüne kadar, antiviral tedaviler yalnızca vaka raporlarında önerilmiştir [104].

2.6.7. Büllöz Erüpsiyonlar

2.6.7.1. Fiks ilaç erüpsiyonu

Fiks ilaç erüpsiyonlarında (FİE), lezyonlar ilk maruziyetten birkaç gün ila iki hafta arasında gelişir. Tekrarlayan maruziyette 24 saat içinde ortaya çıkarlar. Klinik olarak bir veya birkaç yuvarlak-oval, keskin sınırlı, eritemli ve ödematöz plaklar

görülür. Bazen koyu menekşe rengi bir tonu vardır veya vezikülobüllöz görünüm oluşabilir ve epidermal ayrışma nedeniyle erozyon görülebilir. Lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde ve müköz membranlarda görülebilir; sık tutulan yerler dudaklar, yüz, eller, ayaklar ve cinsel organlardır. Birkaç gün içinde lezyonlar kaybolur ve sıklıkla rezidüel postinflamatuvar kahverengi pigmentasyon bırakır. Sorumlu ilaç tekrar uygulandığında lezyonlar aynı bölgelerde tekrarlar. Sonraki her nüks ile ek tutulum bölgeleri ortaya çıkabilir veya lezyonların sayısı sabit kalabilir. Çok sayıda lezyonun varlığı genelleme yapılarak jeneralize büllöz FİE olarak adlandırılır ve oral mukoza da tutulduğunda eritema multiforme veya SJS'den ayırt edilmesi zor olabilir. Jeneralize hastalıkta prognoz, deri dekolmanının boyutuyla ilişkilidir [105].

FİE'nin büyük eritematöz ödematöz plaklara sahip, pigment oluşturmeyen bir varyantı da primer olarak psödoefedrin uygulamasından sonra ortaya çıktığı tarif edilmiştir. Diğer ilaçlarla da benzer reaksiyon (örneğin NSAİİ'ler, asetaminofen, tetrahidrozolin (göz damlası)) gözlenmiştir, Lineer FİE, lineer liken planus ile karıştırılabilen nadir bir varyanttır. Histopatolojisinde, dermis içinde lenfositler, eozinofiller ve bazen nötrofillerden oluşan yüzeysel ve derin bir interstisyel ve perivasküler infiltrat görülmektedir. Epidermiste dağınık nekrotik keratinositler veya yaygın epidermal nekroz olabilir. Dermal melanofajlar inflamatuvar olmayan lezyonlarda genellikle tek histolojik bulgudur. FİE ile en sık ilişkili ilaçlar arasında antibiyotikler (sulfonamidler, tetrasiklinler, β -laktamlar, florokinolonlar, makrolidler), NSAİİ'ler, asetaminofen, aspirin, barbitüratlar, dapson, proton pompa inhibitörleri ve azol grubu antifungal ilaçlar yer alır [106]. Bazı hastalarda, sorumlu ilaç alevlenmeye neden olmadan yeniden verilebilir ve sabit bir döküntü meydana geldikten sonra bir refrakter dönem olabilir. Önceden etkilenen bir bölgede yama testi yoluyla provokasyon, sorumlu ilacı belirlemede yararlı olabilir (refrakter dönemde yapılmadığı sürece). Ayırıcı tanıda, tek bir lezyon varsa artropod ısırığı reaksiyonu, çoklu lezyonlarda eritema multiforme ve SJS/TEN yer alır. Genital ve periungual lezyonlar, sırasıyla tekrarlayan HSV enfeksiyonu veya paronişi olarak yanlış teşhis edilebilir [107].

2.6.7.2. Lineer IgA büllöz dermatozu

Lineer IgA büllöz dermatozu (LABD), ilaca bağlı olabilen otoantikor aracılı subepidermal büllerle seyreden bir dermatozdur. Sorumlu ilaç başlandıktan 24 saat ila 15 gün sonra gergin vezikül/büller ortaya çıkar. Lezyonlar, hastalığın idiyopatik formunda olduğu gibi sıklıkla halka şeklinde bir konfigürasyona sahiptir, ancak TEN benzeri bir klinik tablo da olabilir. Histolojik inceleme dermiste nötrofiller içeren subepidermal bülleri gösterir. Direk immünfloresan incelemede, bazal membran bölgesinde lamina lucida içinde veya nadiren lamina densanın altında lineer IgA birikimini gösterir. Hastaların çoğunda dolaşımda IgA otoantikorları yoktur. İyileşme sorumlu ilacın kesilmesinden sonraki 2-5 hafta içinde ortaya çıkar. Vankomisin ilaca bağlı LABD'nin en yaygın nedenidir; daha az sıklıkla β -laktam antibiyotikler, kaptopril, NSAİİ'lar, fenitoin, sulfonamid antibiyotikler, amiodaron, furosemid, lityum, rifampin ve G-CSF tetikleyici ilaçlardır [108].

2.6.7.3. İlaça bağlı büllöz pemfigoid

İlaça bağlı büllöz pemfigoid (BP), yeni bir ilacın ilk uygulanmasından sonra üç aya kadar ortaya çıkabilir ve bulgular otoimmün BP'nin spontan formuna benzeyebilir. Bununla birlikte ilaca bağlı BP, daha genç bir başlangıç yaşı ile karakterize edilir ve kutanöz lezyonlar eritema multiforme benzeri bir kliniğe sahip olabilir. Sorumlu ilaçlar arasında diüretikler (örneğin; furosemid, spironolakton), NSAİİ'lar, antibiyotikler (örneğin; amoksisilin), TNF- α inhibitörleri, dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (gliptinler) ve anti-PD-1/PD-L1 antikorları bulunur [109]. Histolojik ve direkt immünfloresan bulgular büllöz pemfigoidde gözlenenlere benzerdir ve özellikle genç hastalarda (<60 yaş) ilaca bağlı hastalık tanısı mutlaka akla gelmelidir. Ayırıcı tanı ayrıca akiz epidermolizis bülloza ve eritema multiforme'nin enflamatuvar formunu da içerir [110].

2.6.7.4. İlaça bağlı pemfigus

İlaça bağlı pemfigus, kesin patogenezi bilinmeyen multifaktöriyel olduğu düşünülen otoimmün büllöz bir hastalıktır. Bir ilacın aktif bir tiyol (sülhidril) grubunun desmozomal antijen kompleksine bağlanması bir haptin görevi görerek desmozomlara karşı hümmoral yanıtı indükleyerek akantoliz ve intraepidermal büllere

yol açar. İlaça bağlı pemfigustaki klinik, histolojik ve immünfloresan mikroskopi bulguları hastalığın spontan formundakilere benzer olup, perilezyonel derinin direk immünfloresan incelemesi vakaların sadece %90'ında pozitif bulunmuştur [111]. Dolaşımdaki antidesmoglein otoantikörleri hastaların yaklaşık %70'inde pozitif saptanır. Yüksek gelirli ülkelerde, pemfigus vakalarının %10'a yakını ilaca bağlı gelişebilmektedir. Pemfigus foliaceus veya pemfigus vulgarise özgü lezyonlar, sorumlu ilaç başlandıktan birkaç hafta veya ay sonra ortaya çıkar. Vakaların yaklaşık %80'i penisilamin, ACE inhibitörleri (özellikle kaptopril), altın sodyum tiomalat ve piritinol gibi bir tiyol grubu içeren ilaçlardan kaynaklanmaktadır [112]. Tiyol olmayan ilaçlar arasında antibiyotikler özellikle β -laktamlar, nifedipin, fenobarbital, piroksikam, propranolol ve pirazolon türevleri bulunur. İlaç kesildikten sonra spontan remisyon, özellikle reaksiyonun tiyol parçası içermeyen ilaçlara bağlı olduğu hastalarda her zaman gözlenmez [109].

2.6.7.5. Steven Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz

Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, neredeyse her zaman ilaca bağlı olan nadir, akut ve hayatı tehdit eden mukokutanöz hastalıklardır. Keratinosit nekrozuna bağlı olarak dermoepidermal ayrışma ve ekfolye deri görünümü mevcuttur. Müköz membran tutulumu da eklenerek klasik klinik semptomları; yüksek ateş, orta-şiddetli cilt ağrısı, anksiyete ve halsizlik ortaya çıkar. Başlangıçta selim görünen bir dermatoz hızla ilerleyerek şiddetli bir cilt dekolmanı meydana getirebilir. Mortalite riski, TEN'in özel olarak geliştirilmiş hastalık şiddeti skoru uygulanarak hesaplanabilir [113] (Tablo 2.13).

Tablo 2.13. SCORTEN

HASTA DEĞERLERİ:	PUAN
YAŞ >40:	1 puan
KALP ATIM HIZI > 120 atım/dk:	1 puan
KANSER/HEMATOLOJİK MALİGNİTE:	1 puan
İLK GÜN TUTULAN VYA > %10:	1 puan
SERUM ÜRE DÜZEYİ > 28 mg/dl:	1 puan
SERUM BİKARBONAT DÜZEYİ < 20 mEq/L:	1 puan
SERUM GLİKOZ DÜZEYİ > 252 mg/dl:	1 puan

Total skor / Tahmini mortalite oranı:

0-1 puan= % 3.2, 2 puan= %12.1, 3 puan= %35.8, 4 puan= %58.3, ≥ 5 puan= %90

Prognoz, sorumlu ilacın vücutta yayılma hızı ile ilişkili olduğundan, derhal tespit edilip kesilmesi ve mümkün olan en kısa sürede uygun tıbbi tedaviye başlanması çok önemlidir. TEN ve özellikle SJS, geçmişte klinik olarak benzer olan Eritema Multiforme (EM) Major'u içeren bir hastalık yelpazesinin parçası olarak kabul edilmiş olsa da artık nedenleri, yönetimi ve prognozları açısından ayırt edilmesi gerekir [114](Tablo 2.14).

Tablo 2.14. EM minör, EM major, SJS, SJS/TEN ara formu ve TEN karşılaştırması

	Deri lezyonunun tipi	Dağılım paterni	Mukoza tutulumu	Sistemik semptomlar	TEN'e progresyon	Alevlendirici faktörler
EM minör	Tipik hedef lezyonlar, nadiren atipik target lezyonlar	Ekstremiteler (özellikle diz, dirsek, bilek ve ellerde), yüz	Yok veya hafif	Yok	İlerlemez.	+ HSV + Diğer enfeksiyöz ajanlar
EM major	+ Tipik ve atipik hedef lezyonlar + Nadiren büllöz lezyonlar	Ekstremiteler ve yüz	Şiddetli	Genellikle var + Ateş + Artralji	İlerlemez.	+ HSV + Mikoplazma Pnömoni + Diğer enfeksiyöz ajanlar + Nadiren ilaçlar
SJS	+ Epidermal ayrışma ile beraber kirli gri renkte maküller + Maküler atipik hedef lezyonlar + <10 VYA tutulumu	+ İzole lezyonlar + Birleşme eğilimi (++) + Gövde, yüz, boyun	Şiddetli	Genellikle var + Ateş + LAP + Hepatit + Sitopeni	Mümkün	+ İlaçlar + Bazen Mikoplazma Pnömoni + Nadiren immünizasyon
SJS/TEN ara formu	+ SJS benzeri + %10-30 VYA tutulumu	+ İzole lezyonlar + Birleşme eğilimi (++) + Gövde, yüz	Şiddetli	SJS ile aynı	Muhtemel	+ İlaçlar
TEN	+ SJS benzeri + >%30 VYA tutulumu	+ İzole lezyonlar + Birleşme eğilimi (++) + Gövde, yüz, boyun, diğer vücut bölümleri	Solunum ve GIS mukozası tutulumu ile birliktelik, Şiddetli	SJS ile aynı + Nefrit		+ İlaçlar
VYA: vücut yüzey alanı, LAP: lenfadenopati, HSV: herpes simpleks virüs, GİS: gastrointestinal sistem, TEN: toksik epidermal nekroliz, SJS: Steven Johnson sendromu, EM: eritema multiforme						

SJS ve TEN, tedavi ve prognozları da oldukça farklı olduğu için stafilokokal haşlanmış deri sendromu, jeneralize fiks ilaç erüpsiyonu, ilaca bağlı lineer IgA büllöz dermatoz, kemoterapinin toksik eritemi ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz gibi dermatozlardan da ayırt edilmelidir. İdeal olarak yoğun bakım ünitelerinde destekleyici tedavi hastalık morbidite ve mortalitesini azaltır. SJS ve TEN'in düşük insidansı ve bunların yaşamı tehdit etme potansiyeli randomize klinik çalışmaların yapılmasını zorlaştırdığından, SJS ve TEN için spesifik bir terapi henüz prospektif, kontrollü klinik çalışmalarda gösterilememiştir. Buna rağmen, SJS ve TEN patogenezinin bilinen unsurlarına ve küçük vaka serilerine dayanan yaklaşımlar tanımlanmıştır [115].

SJS ve TEN, kadınları erkeklerden daha sık etkileyen nadir hastalıklardır. İlaçları düşük hızda metabolize edenler (yavaş asetilleyici genotipler), immünsüpresif olanlar veya spesifik insan lökosit antijeni (HLA) alellerine sahip olanlarda daha sık gelişebilir. En sık reaksiyona sebep olan ilaçlar Tablo 2.16'da özetlenmiştir [116].

Tablo 2.15. SJS/TEN epidemiyoloji ve risk faktörleri

Yıllık insidans	Milyonda 1.2-6 (SJS)
	Milyonda 0.4-1.2 (TEN)
Kadın/erkek oranı	1.5/1
Risk faktörleri	Yavaş asetilleyici genotip
	İmmünsüpresyon (HIV, lenfoma gibi)
	Radyoterapiyle birlikte antikonvülzan tedavi alanlarda (sıklıkla beyin tümörü olan bireylerde)
	HLA-B*15:02 – Asya ve Doğu Hindistan'da karbamazepin kullanan hastalarda
	HLA-B*15:02 – Han Çinlileri / lamotrijin
	HLA-B*15:02 – Han Çinlileri / fenitoin
	HLA-A*31:01 – Avrupalılar/ karbamazepin
	HLA-B*58:01 – Han Çinlileri/ allopürinol

Tablo 2.16. SJS/TEN ile en sık ilişkilendirilen ilaçlar

Allopürinol
Aminopenisilinler
Amitiz
Antiretroviral ilaçlar, özellikle NNRTI* grubu (nevirapin, efavirenz, etravirin gibi)
Barbitüratlar
Karbamazepin
Sefalosporinler
İmmün kontrol noktası inhibitörleri (ipilimumab, nivolumab gibi)
Fenitoin grubu antikonvülzanlar
Lamotrijin (beraberinde valproat kullanımıyla risk artar)
Fenilbutazon
Piroksikam
Kinolonlar
Sulfonamid antibiyotikler, sulfametoksazol dahil, sulfadiazin
Sulfasalazin

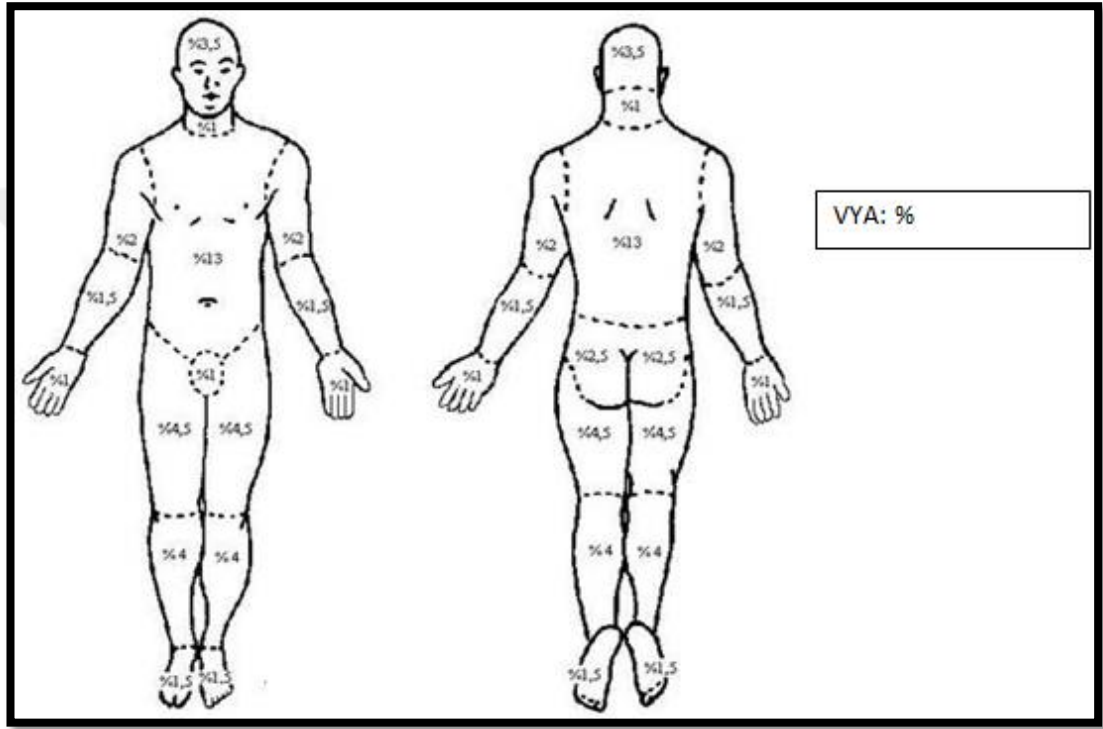
*Non nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri, HLA: Human Leukocyte antigen

Hem TEN hem de SJS'nin başlangıç semptomları ateş, gözlerde batma ve yutkunma sırasında ağrı olabilir ve bunların herhangi biri kutanöz belirtilerden 1 ila 3 gün önce ortaya çıkabilir. Deri lezyonları önce gövdede ortaya çıkma eğilimindedir, daha sonra boyun, yüz ve proksimal üst ekstremitelere yayılır. Avuç içi ve ayak tabanları erken tutulum bölgesi olabilir. Hastaların %90'ından fazlasında bukkal, oküler ve genital mukozada eritem ve erozyonlar mevcuttur. TEN'li hastaların %25'inde solunum yolu epiteli tutulur ve gastrointestinal lezyonlar (örneğin; özofajit, diyare) de ortaya çıkabilir [117]. Deri lezyonları genellikle hassastır ve mukozal erozyonlar çok ağrılıdır. Ek sistemik belirtiler arasında lenfadenopati, hepatit, sitopeniler ve kolestaz yer alır.

Primer deri lezyonları düzensiz boyut ve şekilde eritematöz, koyu kırmızı veya purpurik birleşme eğiliminde maküller olarak görünür. Bu aşamada ve mukozal tutulum ve hassasiyet varlığında SJS veya TEN'e hızlı ilerleme riskinden kuvvetle şüphelenilmelidir. Spontan epidermal dekolman yokluğunda, Nikolsky belirtisi aranmalıdır. Dermoepidermal ayrışma indüklenirse bulgu pozitif kabul edilir. Bazı hastalarda başlangıçta gözlenen maküler lezyonlar, hedef benzeri bir görünüm veren koyu renkli bir merkeze sahip olabilir. Lezyonlar, tipik hedef lezyonların (orijinal olarak Hebra tarafından tanımlandığı gibi) özelliği olan üç eşmerkezli halkadan

yoksundur ve eritema multiforme majordaki atipik hedef lezyonlar gibi papüler değildir [118].

Derideki ayrışma alanının genişliği önemli bir klinik göstergedir. Termal yanıkların yüzey alanını değerlendirmek için karakteristik olarak kullanılan kurallar bu amaç için uygundur (Şekil 2.1).

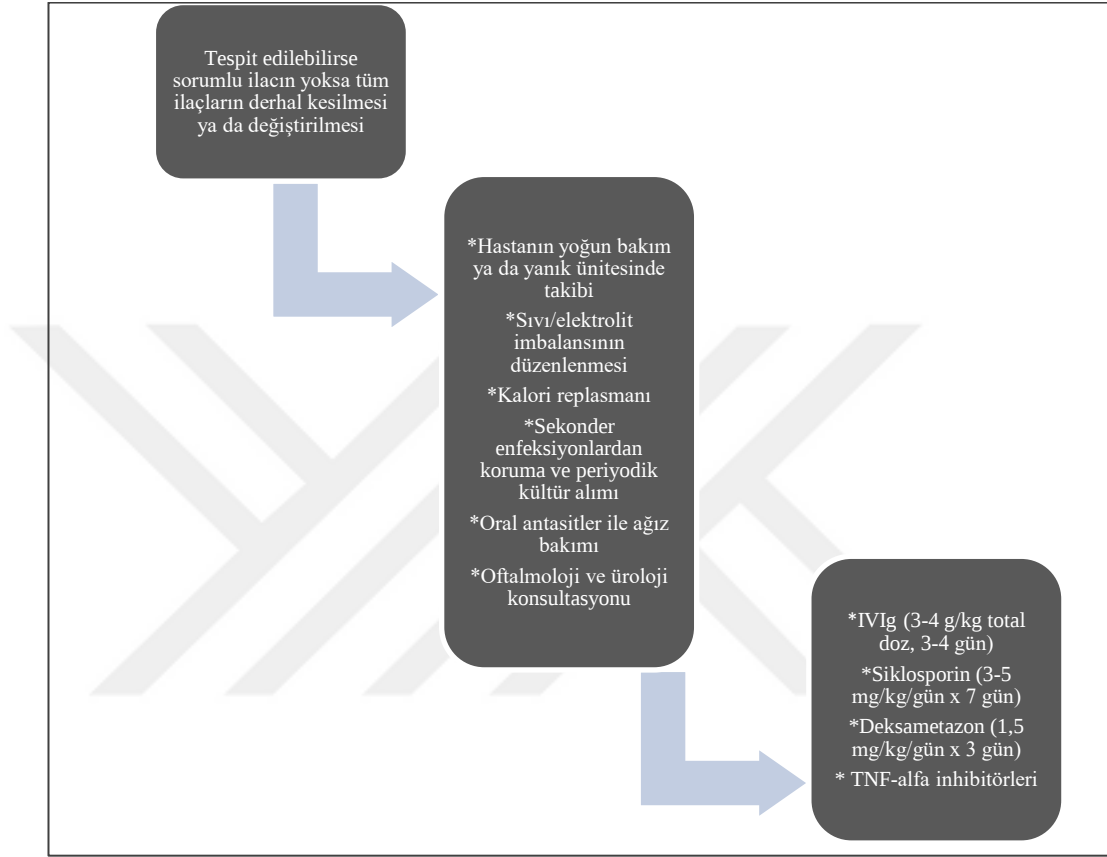


Şekil 2.1. Vücut yüzey alanı (VYA) pratik değerlendirme (termal yanıklarda kullanılmakta)

Uygulamada deri tutulum oranı kolayca abartılabilir. Ölçümler ayrılmış ve ayrılabilir epidermisi (pozitif Nikolsky işareti) içermeli, ancak tamamen eritematöz alanları (negatif Nikolsky işareti) içermemelidir. Deri ayrılmasının boyutu, hastanın üç gruptan birine sınıflandırılmasına izin verir:

- SJS: VYA <%10'u
- SJS/TEN ara formu: VYA'nın %10–30'u
- TEN: VYA'nın >%30'u.

SJS ve TEN'in optimal tıbbi yönetimi, erken teşhis, neden olan ilaçların derhal kesilmesi ve destekleyici bakım gerektirir. Sistemik yaklaşım ve tedavi seçenekleri aşağıda özetlenmiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. SJS/TEN hastalarında yaklaşım şeması

2.6.8. İlaç ilişkili İntertrijinoz ve Fleksural Ekzantem (Baboon sendromu)

İlaç ilişkili simetrik ve fleksural ekzantemde, en yaygın amoksisilin veya başka bir β -laktam antibiyotiğe maruz kalmanın ardından anogenital bölgede keskin sınırlı, simetrik eritem alanları ile seyreden bir kliniğe sahiptir. Genellikle vaka raporlarına göre, diğer antimikrobiyaller (klindamisin, metronidazol, terbinafin, valasiklovir), radyokontrast maddeler ve H₂ blokörlerin yanı sıra IVIg, everolimus, setuksimab, zoledronik asit, risperidon, hidroklorotiyazid/telmisartan, progestin, östrojen vajinal halka, allopurinol, mitomisin, oksikodon ve asetaminofen ile de

ilişkilendirilmiştir. Tipik olarak, anogenital bölge haricinde en az bir kıvrım bölgesinin tutulumu vardır. Sistemik kontakt dermatiti olan bazı hastalarda kalçalarda ve üst uyluk iç yüzünde eritem olabileceğinden bu tabloyla karışabilir. Ayırıcı tanıda fiks ilaç erüpsiyonunu ve intravenöz busulfan gibi ilaçlara bağlı kemoterapinin toksik eritemini de düşünmeliyiz [119].

2.6.9. Diğer İlaç Reaksiyonları

Kemoterapötik ajanlar ayrıca intravenöz ilaçların ekstremitelerdeki ülserasyonlar gibi diğer mukokutanöz reaksiyonlara da yol açar; cilt, ağız ve tırnak hiperpigmentasyonu ve eritrodizestezi, akral eritem bunlara örnek verilebilir. Ekstremitelerdeki reaksiyonların sıklığı kalıcı santral venöz kateter kullanımıyla belirgin şekilde azalsa da uzun süreli ilaç infüzyonları ve oral çoklu kinaz inhibitörlerinin kronik kullanımı durumunda akral eritem insidansı artmıştır. Akral bölgeleri, intertrijinal bölgeleri, skrotum veya dirsekleri ve dizleri tercih edip etmemesine bakılmaksızın ödem, deskuamasyon ve/veya purpura varlığında terim olarak "kemoterapinin toksik eritemi" kullanılır. Palmoplantar eritrodizestezi, el-ayak sendromu, ekrim skuamöz siringometaplazi, kemoterapinin intertrigo erüpsiyonu ve epidermal dismatürasyon kemoterapinin toksik eritemi başlığına dahildir [120]. Kemoterapiye karşı gelişen diğer reaksiyonlar arasında 'radiation recall'; ışığa duyarlılık, önceden var olan aktinik veya seboreik keratozların inflamasyonu, psoriasis plaklarının nekrozu, mikozis fungoides, dijital nekrozlu Raynaud fenomeni, kamçı şekilli eritem veya hiperpigmentasyon, nötrofilik ekrim hidradenit olarak sayılabilir. Uzun süreli hidroksiüre uygulaması, alt ekstremitelerin malleol bölgesinde ağırlı ülserasyonların gelişimi ile ilişkilidir [121].

2.6.9.1. Hedefe yönelik tedaviler

Hücre yüzeyi reseptörleri ve hücre içi sinyal yolları üzerinde etkili olan hedefe yönelik tedavilerin kullanımı hızla artmaktadır [122]. Spesifik VEGFR ve EGFR inhibitörlerini, KIT reseptörünü ve mitojenle aktive olan protein (MAP) kinaz yolunu hedefleyen çoklu kinaz inhibitörleri örnek olarak verilebilir. Hedefe yönelik tedavilerin ve daha yeni antineoplastik ajanların yan etkileri sırasıyla aşağıdaki tablo 2.17 ve 2.18'de özetlenmiştir.

Tablo 2.17. mTOR ve proteozom inhibitörlerinin kutanöz yan etkileri

	Sirolimus, everolimus, temsirolimus	Bortezomib, carfilzomib
Hedef doku	Mtor	Proteazom
Aftöz stomatit	+	+/-
Fasyal kıllanma (trikomegali dahil)	+	-
Paronişi	+	-
Periorbital ödem	+	-
Flushing	+	-
Morbiliform döküntü	+	+
Pruritus	+	+
Akneiform erüpsiyon, hidradenit	+	+
EM-benzeri/SJS/TEN	-	+
Akut febril nötrofilik dermatoz	-	+
Küçük damar vaskülit	+	+
Diğerleri	Kseroz ve ekzematöz erüpsiyon, sarı fragil tırnaklar, anjiyoödem, morarma	Artmış herpes zoster riski, kutanöz lupus

SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz, EM: Eritema multiforme

Tablo 2.18. Hedefe yönelik tedavilerin kutanöz yan etkileri

	Erlotinib, gefitinib, setuksimab, panitumumab	Vemurafenib	Dabrafenib	Kobimetinib, trametinib	İmatinib	Dasatinib, nilotinib
Hedefler	EGFR	BRAF (V600E)	BRAF (V600E, V600K)	MEK 1,2	BCR-ABL, PDGFR, c- KIT	BCR- ABL, FIP1L1- PDGFR alfa, c- KIT
Saç depigmentasyonu	-	-	-	+/-	+	+/-
Saç repigmentasyonu	-	-	-	-	+	-
Alopesi	+(non skatrisyel ve skatrisyel)	+	+	+	+	+
Kıvrıkcık, kırılğan saçlar	+	+	+	-	-	-
Fasyal kıllanma ve/veya kirpiklerde trikomegali	+	-	-	+	-	-
Paronişi	+	-	-	+	-	-
Pyojenik granülom benzeri lezyonlar	+	+/-	+/-	-	-	-
Subungal splinter hemorajiler	-	-	-	-	-	-
Periorbital ödem	-	-	-	-	+	+
Fasyal eritem	+/-	+	+	-	-	-
Flushing	-	-	-	-	-	-
Akral eritem	-	+	+	-	+/-	+/-
Palmoplantar hiperkeratoz	-	+	+	-	-	-
Folikülitler	+	-	-	+	-	+/-
Morbiliiform döküntü	-	+	+	+	+	+
Büllöz dermatozlar	-	-	+/-	-	-	-
Hipopigmentasyon	-	-	-	-	+	-
Fotosensitivite	+	+	-	-	+	+
Stomatit	+	-	-	+/-	+/-	+
Skuamöz papillom	-	+	+	-	-	-
Keratoakntom, SCC	-	+	+	-	-	-
Diğer	Seboreik dermatitler, blefaritler, deri frajilitesi, kseroz, kaşıntı, purpurik püstüller erüpsiyon	Pannikülitler , keratozis pilaris, fasyal kistler, erüptif nevüs, diğer primer melanomlar, kaşıntı, Groover hastalığı, SJS,TEN,DR ESS	Pannikülitler, keratozis pilaris, erüptif nevüs, diğer primer melanomlar, seboreik dermatit benzeri erüpsiyon	Kseroz, psoriaziform dermatit, pruritus, pannikülit	SJS, AGEP, Sweet sendromu, likenoid erüpsiyon, periferik ödem, pruritus, kseroz, kutanöz hiperpigmentasyon	Sweet sendromu, pannikülit, hiperhidroz

Tablo 2.18. (Devamı) Hedefe yönelik tedavilerin kutanöz yan etkileri

	Canertinib	Lapatinib	Vandetanib	Sorafenib	Sunitinib	Bevacizumab, ranibizumab
Hedefler	erbB reseptörleri, EGFR dahil	EGFR, HER2	RET, VEGFR-1,- 2,-3, EGFR	VEGFR-1,- 2,-3, PDGFR-β, c-KIT, RET, CRAF, BRAF	VEGFR-1,-2,- 3, PDGFR- α/β, c-KIT, FLT3	VEGFR
Saç depigmentasyonu	+	+	-	-	+	-
Saç repigmentasyonu	-	-	-	-	-	-
Alopesi	+	+	+	+	+	+
Kıvrıkcık, kırılğan saçlar	+	+	+	-	-	-
Fasyal kıllanma ve/veya kirpiklerde trikomegali	+	+	+	-	-	-
Paronişi	+	+	+	-	-	-
Pyojenik granulom benzeri lezyonlar	+	+	+	-	-	-
Subungal splinter hemorajiler	-	-	+	+	+	-
Periorbital ödem	-	-	+/-	+/-	+	-
Fasyal eritem	-	-	-	+	+/-	-
Flushing	+	+	+	+	-	-
Akrak eritem	+	+	+	+	+	-
Palmoplantar hiperkeratoz	-	-	-	+	+	-
Folikülitler	+	+	+	+/-	-	-
Morbiliiform döküntü	-	-	+	+	+	-
Büllöz dermatozlar	-	-	-	-	+	-
Hipopigmentasyon	-	-	-	-	+	+/-
Fotosensitivite	+	-	+	-	-	-
Stomatit	+	+	+	+	+	+
Skuamöz papillom	-	-	-	+	-	-
Keratoakntom, SCC	-	-	-	+	-	-
Diğer	Kaşıntı, kseroz, fissürler, onikoliz, kırılğan tırnak	Kaşıntı, kseroz, fissürler, onikoliz, kırılğan tırnak	Kaşıntı, kseroz, fissürler, mavi-gri maküller, hiperpigmentasyon , foto-onikoliz, kırılğan tırnak, SJS	Skalpta kaşıntı, keratozis pilaris, kistler, SJS, anjyioödem, AGEP, kseroz	Deride sarımsı renk, pyoderma gangrenozum , SJS/TEN, skrotal ülserler	Mukokutanöz hemoraji, bozulmuş yara iyileşmesi, arteryel tromboemboli k olaylar

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor, VEGFR: vascular endotelial growth factor AGEF: Acute Generalized Eczematous Püstülozis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz, SCC: Skuamöz cell cancer, BRAF:v-raf sarcoma viral oncogene homolog B1, MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase

2.6.9.2. İmmünoterapi

Hedefe yönelik ajanlarda olduğu gibi, immünoterapilerin kullanımı da hızla artmaktadır. Özellikle küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve metastatik melanom gibi yaygın maligniteler sık tercih edilmekte olan tedavilerdir. Anti-CTLA-4 (örneğin; ipilimumab), anti-PD-1 (örneğin; nivolumab) ve antiPD-L1 (örneğin; atezolizumab) antikorlarının yan etkileri Tablo 2.19’da özetlenmiştir [123].

Tablo 2.19. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin mukokutanöz ve ekstrakutanöz yan etkileri

Mukokutanöz	
*Morbiliiform döküntü	*Sarkoidoz ve sarkoidoz benzeri lezyonlar, subkutan lezyonlar dahil
*Ekzematöz erüpsiyon	*Pannikülitler
*Pruritus	*DRESS, radyasyonla birlikte oluşması dahil
*Vitiligo benzeri lökoderma, poliozis	*Radyasyon sensitivitesi
*Voght-Koyanagi-Harada benzeri sendrom	*Nötrofilik dermatoz, özellikle sweet sendromu
*Alopesi areata, alopesi universalis	*Akut jeneralize ekzentamatöz püstüloz
*Likenoid erüpsiyon**	*SJS/TEN
*Liken planus pemfigoid	*Psoriasis alevlenmesi
*Büllöz pemfigoid	*Erüptif keratoakantomlar
*Dermatomiyozit	*Oral ülserler
*Subakut kutanöz lupus eritematozus	
*Vaskülit	
*Gri saçların repigmentasyonu	
Ekstrakutanöz	
*Enteritler/kolitler (diyare, bulantı, kusma)	*Tip I diyabet, akut başlangıçlı şiddetli hiperglisemi, ketoasidoz
*Hepatitler	*Pankreatit
*Otoimmün tiroiditler, hipotiroidizm>>hipertiroidizm	*Nefrit, hiperkalemi
*Adrenal yetmezlikler	*Nörotoksiste, Guillain- Barre sendromu dahil
*Pnömonitler	*Myokarditler
*Sarkoidoz (pulmoner, lenf nodu)	*Üveit ve episklerit
	*Vaskülitler
**İntraoral veya aktinik olabilir	
SJS: Steven Johnson Sendromu, TEN: Toksik epidermal nekroliz	

2.6.9.3. Antikoagülanlara bağlı deri nekrozu

Antikoagülanın neden olduğu cilt nekrozu, varfarin veya heparin tarafından indüklenen nadir, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir reaksiyondur. Varfarin kaynaklı nekroz, tipik olarak tedavinin başlamasından 2 ila 5 gün sonra başlar ve protein C işlevinde erken düşüşle beraber tetiklenir. Varfarin alan her 10.000 kişiden

birinde görülen bu yan etki açısından orta yaşlı obez kadınlar ve kalıtsal protein C eksikliği olanlar en yüksek risk altındadır. Klinik olarak iskemik infarktlara bağlı olarak eritematöz ağrılı plaklar, hemorajik büller ve nekrotik ülserler gelişir [124]. En yaygın tutulum bölgeleri göğüsler, uyluklar, karın ve kalçalardır. Tedavide varfarinin kesilmesi, K vitamini, heparin ve intravenöz protein C konsantresi infüzyonları kullanılmaktadır [125].

2.6.9.4. Serum hastalığı benzeri erüpsiyon

Erüpsiyon daha çok çocuklarda görülür ve tipik olarak ateş, artralji, artrit, döküntü (ürtikeryal, morbilliform) ve lenfadenopati mevcuttur [124]. İlaç maruziyetinden 1 ila 3 hafta sonra ortaya çıkar. İnsanda bulunmayan proteinlere (örneğin; antitimosit globulin, tositumomab, infliksimab) bağlı "gerçek" serum hastalığının aksine; hipokomplementemi, dolaşımdaki immün kompleksler, vaskülit ve böbrek hastalığı yoktur. Serum hastalığı benzeri erüpsiyon, sefaklor verilen yaklaşık 2000 çocukta 1'inde görülür. İlişkili diğer ilaçlar; penisilinler, NSAİİ'ler, bupropion, fenitoin, sulfonamidler, minosiklin ve propranololdür [126].

2.6.9.5. Mukozal ülserasyonlar

Erozyon ve ülserasyonlu stomatit, ilaca bağlı mukokutanöz sendromun (örneğin; FİE, SJS/TEN) bir parçası veya kemoterapilerin yan etkisi olarak ortaya çıkabilir [127]. Metamizol, fenilbutazon, bifosfonatlar, oral kalsinörin inhibitörleri, D-penisilamin, altın tuzları ve vazodilatatör nikorandil kullanımı ile de ülseratif stomatit gözlemlenmiştir [128]. Ek olarak, diş malzemelerine karşı alerjik reaksiyonlar ve civa klorür veya bakır sülfat gibi metallerle maruz kalma stomatite neden olabilir. İlaça bağlı mukozal ülserasyonları inceleyen bir literatür taramasında, niflumik asit (topikal analjezik), kaptopril, nikorandil, pıhtılaşma önleyici fenindion, piroksikam, altın tuzları, fenobarbital ve sodyum hipoklorit (antiseptik) etyolojide yer almıştır [129]. Foskarnet gibi idrara geçen ilaçlardan kaynaklanan temas tahrişi penis ülserasyonuna yol açabilir.

2.6.9.6. İlaça bağlı saç bozuklukları

Önemli sayıda ilaç saç dökülmesine neden olur. Kıl follikülleri iki ana mekanizma yoluyla ilaçtan etkilenir: anagen effluvium (aktif büyüme fazının aniden

kesilmesi) ve telogen effluvium (dinlenme fazında artan sayıda saç dökülmesi). İlkinde, sitotoksik kemoterapide olduğu gibi ilaç uygulamasından 2 ila 3 hafta sonra saç dökülmesi meydana gelirken, telogen effluviumda genellikle 2 ila 4 aylık bir gecikme olur. Klinik olarak, her ikisi de yaygın, skar bırakmayan alopesilerdir. Saç dökülmesi, sorumlu ajanın kesilmesinden sonra genellikle geri dönüşümlüdür. İlaça bağlı telogen effluviumun teşhisi zor olabilir ve şüphelenilen ilaç kesildikten sonra iyileşme gözlemlenmesini gerektirir. β -blokörler, lityum, retinoidler ve heparin dahil olmak üzere alopesi ile ilişkili bir dizi ilaç etyolojide suçlanmaktadır [130].

2.6.9.7. Kemoterapiye bağlı reaksiyonlar

Daha önceden bir kısmından bahsedilen kemoterapiye bağlı ilaç reaksiyonları aşağıdaki Tablo 2.20’de özetlenmiştir.

Tablo 2.20. Kemoterapötik ajanların mukokutanöz yan etkileri

REAKSİYON	SORUMLU İLAÇLAR
Alopesi, geri dönüşlü	Alkilleyici ajanlar, antrasiklinler, taksanlar, topoizomera-1 inhibitörleri
Alopesi, geri dönüşsüz	Busulfan, tiyotepa, siklofosfamid, doketaksiel
Mukozitler	Daunorubisin, doksorubisin, yüksek doz metotreksat, yüksek doz melfalan, topotekan, siklofosfamid, taksanlar, hidroksiüre, 5-FU
Ekstravazasyon reaksiyonları (kimyasal sellülit, ülserler gibi)	Antrasiklinler, karmustin, 5-FU, vinblastin, vinkristin, mitomisin-C
Kemoterapi recall (kemoterapi uygulanmış olan alanda hassas steril inflamatuvar nodül)	5-FU, mitomisin C, paklitaksiel, doksorubisin, epirubisin
Hiperpigmentasyon	Alkilleyici ajanlar: busulfan, siklofosfamid, sisplatin Antimetabolitler: 5-FU, kapesitabin Antibiyotikler: bleomisin, doksorubisin
Kıvrımlı supravenöz hiperpigmentasyon	5-FU, doksorubisin, doketaksiel, aktinomisin D, vinkristin, sisplatin
Mukozal hiperpigmentasyon	Busulfan, 5-FU, hidroksiüre, siklofosfamid
Tırnak hiperpigmentasyonu	5-FU, siklofosfamid, doksorubisin, daunorubisin, hidroksiüre
Onikoliz	Paklitaksiel, doketaksiel
Radyasyon recall	Metotreksat, doksorubisin, daunorubisin, taksanlar, kapesitabin, gemesitabin, 5-FU, aktinomisin D

Tablo 2.20. (Devamı) Kemoterapötik ajanların mukokutanöz yan etkileri

REAKSİYON	SORUMLU İLAÇLAR
Radyasyon artırıcı	Doksorubisin, hidroksiüre, taksanlar, 5-FU, etopozid, gemitabin
Fotosensitivite	5-FU, 5-FU öncü ilaçlar, metotreksat, mitomisin-C, doketaksiel
Keratozların inflamasyonu	5-FU, sitarabin, taksanlar, 5-FU öncü ilaçlar
Kemoterapinin toksik eritemi: metaplazi	Sitarabin, antrasiklinler, 5-FU, taksanlar, metotreksat, busulfan, sisplatin Sitarabin, busulfan, siklofosfamid, karmustin
Nötrofilik ekrin hidradenit	Sitarabin, bleomisin, antrasiklinler, siklofosfamid, sisplatin, topotekan
Ülserasyonlar	Hidroksiüre (alt ekstremiteler)
Nodülozis	Metotreksat (Genellikle romatoid artrit hastalarında)
Flushing	Asparajinaz, mitramisin, yüksek doz BCNU

BCNU: karmustin , 5-FU: 5-florourasil

2.6.9.8. HIV enfeksiyonunda ilaç reaksiyonları

HIV enfeksiyonu olan hastalarda, özellikle CD4+ sayısı 400/mm³'ün altına indiğinde ilaç döküntüsü riski artar. Örnek olarak; HIV ile enfekte hastalarda SJS/TEN insidansı genel popülasyonda yılda 1/1 000 000'e karşılık yılda 1/1000'dir [70]. Bu artan riskin olası bir açıklaması, cildi koruyan CD4+/CD25+ T düzenleyici hücrelerinin kaybıdır, çünkü HIV ile enfekte hastalarda TEN lezyonlarında CD8+: CD4+ T hücrelerinin oranının artmasının yanı sıra deriye yönelen CD4+ T hücrelerin sayısında azalma olduğu bulunmuştur [131]. Başlıca sorumlu ilaçlar arasında TMP-SMX, aminopenisilinler, dapson, abakavir, nevirapin ve antikonvülsanlar bulunur. HIV ile enfekte hastaların %40'a kadarında TMP-SMX tedavisi sırasında bir döküntü gelişebilir. Reaksiyon ciddi olduğunda, ilacın kesilmesini gerektirir. Hafif reaksiyonlar söz konusu olduğunda tedaviye devam edilerek, zamanla döküntünün kaybolması mümkündür. Tedavisinde sistemik steroidler oldukça etkindir. Ayrıca bu hastalarda ilaca ciddi gereksinim varsa (Pneumocystis jirovecii pnömonisi gibi) desensitizasyon denenebilir [132].

2.6.9.9. İlaça bağlı psoriasis

İlaçlar psoriasis çeşitli şekillerde etkileyebilir: (1) önceden var olan sedef hastalığının alevlenmesi; (2) psoriasis olan bir kişide yeni lezyon çıkışı; (3) psoriasis

remisyonu ve (4) tedaviye direnç geliştirilmesi [133]. Ek olarak, diğer kutanöz ilaç reaksiyonlarının (örneğin; ekzantematöz) tutulum bölgelerinde, köbner fenomenine sekonder psoriatik lezyonlar ve interferon enjeksiyon bölgelerinde plaklar gelişebilir. İlaça bağlı psoriasis klinik belirtileri, sınırlı veya jeneralize plaklardan eritrodermaya ve avuç içi ve ayak tabanlarında püstüloza kadar uzanan bir yelpazeyi kapsar. Tırnak değişiklikleri ve saçlı deri tutulumu da görülebilir. Psoriasis alevlenmesinde çok çeşitli ilaçlar rol oynamaktadır. En güçlü nedensel ilişkiye sahip olanlar arasında lityum, β -blokörler, NSAİİ'lar (oral ve topikal), TNF- α inhibitörleri ve interferonlar bulunur. İlişkisi genellikle vaka raporlarına dayanan diğer olası nedenler arasında antimalaryaller, kinidin, tetrasiklinler, kardiyak ilaçlar (ACE inhibitörleri, digoksin, klonidin, amiodaron), GM-CSF, potasyum iyodür, terbinafin, karbamazepin, valproik asit, gemfibrozil, fluoksetin, daklizumab ve altın tuzları yer alır [133]. İlaça bağlı psoriasis genellikle tetikleyici ilacın kesilmesinden sonraki haftalar ile birkaç ay içinde geriler. Bununla birlikte, palmoplantar püstüloz da dahil olmak üzere psoriasiform döküntüler, TNF- α inhibitörleri alan hastalarda daha kalıcı olabilir. Bu lezyonların immün yolaklardaki değişim nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir [134].

Histolojik bulgular her zaman tanısal değildir. Psoriasis düşündürebileceği gibi likenoid ilaç döküntüsü ile daha uyumlu da olabilirler.

2.6.9.10. Akneiform erüpsiyon

Akneiform döküntüler ilaca bağlı deri döküntülerinin $\approx$ %1'ini oluşturur. Klinik olarak, papüller ve/veya püstüller esas olarak yüz ve üst gövdede, akneye yatkın bölgelerde görülür. İlaça maruz kalma ile akneiform döküntü arasındaki süre, etkene bağlıdır. Akne benzeri döküntülere neden olan başlıca ilaçlar arasında kortikosteroidler, androjenler, hidantoinler, lityum, halojenidler ve oral kontraseptifler (daha sıklıkla androjen benzeri etkilere sahip progestinler içerenler) bulunur. Daha az yaygın olarak, azatiyoprin, kinidin ve adrenokortikotropik hormon suçlanmaktadır. EGFR ve MEK inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle ilaca bağlı folliküler püstüller dermatologlar tarafından giderek daha fazla görülmektedir (Tablo 2.18).

2.6.9.11. Pigment değişiklikleri

İlacı bağlı kutanöz hiperpigmentasyon çeşitli mekanizmalardan kaynaklanabilir: (1) artmış melanin üretimi; (2) ilaçların veya metabolitlerinin birikmesi (bazen melanin veya demir ile kompleks halinde ve (3) postinflamatuvar değişiklikler. Hiperpigmentasyon güneşle maruz kalan bölgelerde daha belirgin olabilir. Kutanöz hiperpigmentasyona (veya dispigmentasyon) en yaygın neden olan ilaçlar arasında minosiklin, antimalaryaller, amiodaron, oral kontraseptifler, imipramin, kemoterapötik ajanlar ve klofazimin yer alır. Arseniğin yanı sıra gümüş ve altın gibi ağır metallere maruz kalmak da cildin koyulaşmasına neden olabilir. Bleomisin lineer (kamçı görünümü) hiperpigmentasyona yol açabilir. Retinoik asit ve kortikosteroidler dahil olmak üzere çeşitli topikal ilaçların kronik kullanımı ile hipopigmentasyon meydana gelebilir. Depigmentasyon, öncelikle hidrokinon ve imikuimodun monobenzil eterinin uygulanması veya katekollere, fenollere ve kinonlara maruz kalmayla (temas veya mesleki lökoderma) ilişkilidir. Kutanöz hipopigmentasyon, başta imatinib ve kabozantinib olmak üzere oral tirozin kinaz inhibitörlerinden kaynaklanabilir. Bazı ilaçlar saç pigmentasyonunu değiştirebilir. Örneğin; klorokin, imatinib, dasatinib ve sunitinib hipopigmentasyon hatta depigmentasyona, imatinib ise saç hiperpigmentasyonuna yol açabilir [135].

2.6.9.12. Aşılarla bağlı erüpsiyonlar

Genel popülasyonda çiçek hastalığı aşılarının kesilmesiyle birlikte, aşılarla bağlı önemli kutanöz yan etkilerin insidansı artık düşüktür. Eritem, şişlik ve hassasiyetten oluşan lokal inflamatuvar reaksiyonlar (Tablo 2.22), ürtiker ve daha az oranda anjiyoödem ve anafilaksi görülebilir. Ani ve şiddetli reaksiyonlar öncelikle canlı kızamık aşılarında meydana gelir. Likenoid döküntüler, eritema multiforme ve bazen otoimmün reaksiyonlar (örneğin; poliarteritis nodoza, büllöz pemfigoid) diğer yan etkiler olabilir. Ek olarak, yaygın uygulanan influenza aşısı, serum hastalığı benzeri reaksiyon, akut febril nötrofilik dermatoz ve lineer IgA büllöz dermatozu ile de ilişkilendirilmiştir. BCG ile aşılama plak, püstül ve hatta ülserden oluşan iyi huylu, kendi kendini sınırlayan bir lokal reaksiyona yol açabilir. Nadiren, lokal apse oluşumu, güçlü reaktif bireylerin aşılınması, fazla miktarda aşı uygulanması veya derin enjeksiyon nedeniyle oluşabilir [136].

2.6.9.13. Enjekte materyallere karşı lokal reaksiyonlar

Daha önce tartışılan aşılarla karşı kutanöz reaksiyonlara ek olarak, Tablo 2.21'de insülin enjeksiyonlarının yan etkileri Tablo 2.22'de ilaçların enjeksiyon yerlerinde lokalize olan deri reaksiyonları özetlenmektedir [137].

Tablo 2.21. İnsülin enjeksiyonunun kutanöz yan etkileri

Ani hipersensitivite Lokal reaksiyon (eritem, pruritus) Ürtiker, anjiyoödem Anaflaksi (nadir)
Gecikmiş hipersensitivite Enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem, endurasyon) Morbiliiform erüpsiyon (nadir) AGEP (nadir) Eksfoliyatif dermatit (nadir)
Lipodistrofi Lipoatrofi (hızlı absorbe olan analog insülinle daha az reaksiyon (örneğin; insülin lispro)) Lipohipertrofi

Tablo 2.22. İlaç enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Etanersept	Eritematöz plaklar, vaskülitler, eozinofilik sellülit
Adalimumab	Eritemli veya ürtikeryal plaklar
GM-CSF, G-CSF	Püstüler reaksiyon, ürtikeryal plak
İnterferon	Nekrozla birlikte vaskülopati, psoriatik plak gelişimi, lupus benzeri reaksiyon
İnterlökin-2	Lobuler pannikülit, granulomlar
Anakinra	Eritemli veya ürtikeryal plaklar
Kortikosteroidler	Dermal atrofi, lipoatrofi, telenjektazi, depolanma, hipopigmentasyon
Vitamin K	Eritemli plaklar (sıklıkla anuler), morfeaform plaklar (Texier hastalığı)
Heparin	Nekroz, ekimoz, eritemli plaklar, ürtiker
Düşük molekül ağırlıklı kalsiyum katkılı heparin	Kalsinozis kutis
Glatiramer asetat	Fibrozis, pannikülit, lipoatrofi, vazospazm, Nicolau sendromu
Demir	Kahverengi diskolorasyon, hiperpigmentasyon
Vitamin B12	Pruritus, morfeaform plaklar
Enfuvirtid	Eritemli veya morfeaform plaklar
Bortezomib	Eritemli veya ürtikeryal plaklar, nekrozis

Tablo 2.22. (Devamı) İlaç enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Desensitizasyon enjeksiyonları	Subkutan sarkoidoz
Hyaluronik asit, silikon	Şişlik, granulomatöz reaksiyon
Aşılar	
Aliminyum içeren aşılar	Nodüller, yabancı cisim reaksiyonu
Timerosal içeren aşılar	Alerjik kontakt dermatit

GM-CSF: Granulocyte Monosit Coloni Stimulan Factor, **G-CSF:** Granulocyte Coloni Stimulan Factor

2.7. KAİR TEDAVİ YAKLAŞIMI VE PROGNOZ

KAİR şiddetli boyutlara ulaşabilse de sınırlı oranda yaşamı tehdit etmekte veya geri dönüşsüz sekillere yol açmaktadır. Tedavi yönetimi, şüpheli ilacın mümkün olan en kısa sürede kesilmesiyle başlamalıdır. Sıklıkla birkaç ilaç birden sorumlu tutulabilmesine rağmen ajanın kesin olarak tanımlanmasına izin veren hiçbir klinik veya laboratuvar testi olmadığından, genellikle gerekli olmayan tüm ilaçların ve “yüksek olasılıklı” ilaçların kesilmesine karar verilir. Örneğin; fenitoin kesilirse fenobarbital veya karbamazepin yerine levetirasetam veya valproat reçete edilebilir [138]. Hafif şiddetteki ilaç döküntüleri, topikal kortikosteroidler ve antihistaminikler ile tedavi edilebilirken TEN'de olduğu gibi “akut deri yetmezliği” durumunda özel yoğun bakım ünitelerinde destekleyici müdahaleler arasında ortamın ısıtılması, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, yüksek kalori takviyesi ve sepsisin önlenmesi gereklidir. İlaç döküntülerinde varsayılan immünolojik etiyolojiye dayanarak sistemik kortikosteroidler, immünsüpresifler ve anti-sitokin tedaviler de kullanılmaktadır. Şiddetli bir hastalığın tedavisi sırasında ortaya çıkan hafif reaksiyonları olan hastalarda, döküntüyü tedavi etmek ve suçlanan ilaca devam etmek bazen mümkündür. Genel kabul olmamakla birlikte şiddetli reaksiyonlar durumunda önlem olarak sistemik kortikosteroidlerin uygulanması zararlı olabilir. Tezat olarak kortikosteroidler; DRESS'in kutanöz ve visseral (akciğer, kalp) tutulumları açısından hayat kurtarıcı olabilir. Kortikosteroidler azaltıldığında sıklıkla nöksler gözlenir [139]. Son olarak, iyileşmeden sonra, hastalara reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülen ilaçtan ve kimyasal olarak ilgili tüm bileşiklerden kaçınmaları önerilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Çalışma Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda 01.06.2022-31.07.2023 tarihleri arasında yapıldı.

3.2. KATILIMCILAR

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinde muayene edilip KAİR tanısı Anabilim Dalı'na herhangi bir sistemik ilaç ya da alternatif tedavi kullanımı sonrası döküntü nedeniyle ile başvuran veya diğer branşlar tarafından konsülte edilen, muayene edilip KAİR tanısı almış, tedavisi ve takibi yapılan, çalışmaya katılmak için yazılı onam veren 149 hasta dahil edildi.

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

Kutanöz advers ilaç reaksiyonu tanısı almış, takip ve tedavileri yapılan hastalar aşağıdaki kriterleri sağlamaktaydı.

Dahil edilme kriterleri:

- 1- Oral/parenteral yoldan bir ilaç ya da geleneksel tedavinin alınmasından sonra KAİR tanısı almış, takip ve tedavileri kliniğimizce yapılmış 0-90 yaş arası hasta olmak.
- 2- Hastanın takip ve tedavi verilerinin hastane bilgi sisteminden ve yüz yüze görüşme yoluyla eksiksiz elde edilmiş olması
- 3- Onam formunun imzalanmış olması

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1- Takip ve tedavi bilgilerine ulaşılamamış olmak
- 2- Hasta onamı olmaması

Araştırmanın evrenini 01.06.2022-31.07.2023 tarihleri arasında SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğinde muayene edilip KAİR tanısı almış, takip ve tedavisi yapılmış tüm hastalar araştırma popülasyonunu oluşturacaktır. Çalışmaya Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran 0-90 yaş aralığındaki

hastalardan ve 18 yaş altındaki hastaların ebeveynlerinden araştırmaya katılmayı kabul edenler dahil edilmiştir.

3.4. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

İlaç ya da geleneksel tedavi alımından sonra deri/mukoza tutulumu olan ve bu nedenle SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğine başvuran veya diğer branşlardan konsulte edilen hastalardan çalışmaya katılmak için davet edilip katılmayı kabul edenlerden yazılı onam alındı. Hastaların yüzyüze görüşme ve hastane bilgi yönetim sistemi incelemesi sonucunda ;

- 1- Demografik bilgileri (yaş, doğum yeri, cinsiyet vb.)
- 2- İlaç reaksiyonu tanı tarihi
- 3- İlaç reaksiyonunun tipi, şiddeti, tutulum yerleri gibi çeşitli klinik özellikleri
- 4- Eğer istenmiş ise, reaksiyon tanısı, tedavisi ve/veya takibi için gerekli görülmüş rutin laboratuvar ve radyolojik tetkik sonuçları, patoloji sonucu
- 5- Hastanın ayrıntılı fizik muayene bulguları
- 6- İlaç reaksiyonunun tedavi şekli ve prognoz bilgileri kaydedildi.

Çalışmaya olası diğer nedenler dışlandıktan sonra klinik bulguları ilaçlarla ilişkili olduğu belirlenen olgular dahil edilmiş ve KAIR ile ilişkilendirilen ilaçlar not edilmiştir. Ayrıca ilaçların daha önceki kullanımlarında reaksiyon gelişip gelişmediği de kaydedilmiştir. Gelişen reaksiyonun ilaç ilişkisi saptanırken başta Naranjo ilaç yan etki olasılık ölçeği olmak üzere SCORTEN, DRESS için RegiSCAR tanı skorlama sistemi, AGEPEUROSCAR sistemleri kullanılmıştır. Böylece hastaların reaksiyon sürecinin ilaç ile nedensel ilişkisi ve prognozu ortaya konulmaya çalışılmıştır. Hasta takip formu ekte **(EK 1)** sunulmuştur.

İstatistiksel inceleme yapılarak;

- 1- Kutanöz advers ilaç reaksiyonu tanısı almış olan hastaların reaksiyon alt tipleri
- 2- Klinik özellikleri
- 3- Histopatolojik bulguları

- 4- Risk faktörlerinin varlığı
- 5- Reaksiyonun neden olduğu, tutulum şekli ve şüpheli ilaçla reaksiyon arasındaki olasılık ilişkisi
- 6- Takip ve tedavi sürecindeki seyri etkileyen faktörler
- 7- Hastanın prognozu hakkında elde edilen veriler çalışma sonucunda literatür eşliğinde değerlendirilerek sunulmuştur.

3.5. ETİK KURUL VE ÇALIŞMA İZİNLERİ

Araştırma için S.B.Ü Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 21/4/2022, Toplantı No: 2022/05) onayı alındı (**EK 2**). TUEK (tıpta uzmanlık eğitim kurulu) onayı **EK 3**'te sunulmuştur.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya ait veriler SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) ticari yazılım programı ile bilgisayar ortamında analiz edilmiştir. Demografik, patolojik ve klinik özellikler için öncelikle tanımlayıcı istatistiksel analizler gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum), kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Değişkenlerin farklı gruplar arasında karşılaştırılmasında, sürekli değişkenler için parametrik veya nonparametrik analizler (student T testi, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testleri); kategorik değişkenler için ise Pearson ki-kare testi ve Fischer Exact testi kullanılmıştır. Gerektiğinde ek ileri istatistiksel analizler yapılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 67'si (%45) erkek ve 82'si (%55) kadın olmak üzere KAİR tanılı toplam 149 hasta alındı. Kadın / erkek oranı: 1,22 idi (Tablo 1). Hastaların yaşları 2 ila 80 yaş arasında değişmekteydi (ortalama yaş $49,4 \pm 18,85$; ortanca yaş: 53 yıl). Erkeklerin yaşları 2 ila 79 yaş arasında (ortalama yaş $47,08 \pm 18,89$; ortanca yaş: 49 yıl); kadın hastaların yaşları 7 ila 88 yaş arasında (ortalama yaş $51,45 \pm 18,69$, ortanca yaş: 53 yıl) idi. Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,369$). Hastaların demografik ve klinik özelliklerine ilişkin detaylar Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Kutanöz advers ilaç reaksiyonu tanılı 149 hastanın bazı demografik ve klinik özellikleri.

ÖZELLİK	Hasta Sayısı	%
Cinsiyet		
Erkek	67	45,0
Kadın	82	55,0
Daha önce KAİR öyküsü		
Yok	121	81,2
Var	28	18,8
Amoksisilin-klavunat	6	4,0
Penisilin ve türevleri	5	3,4
Naproksen	2	1,3
Nitrofurantoin	1	0,7
TMP-STX	1	0,7
Metamizol sodyum	1	0,7
Amlodipin	1	0,7
Moksifloksasin	1	0,7
Demir fumarat	1	0,7
Siprofloksasin	1	0,7
Dabrafenib	1	0,7

Tablo 4.1. (Devamı) Kutanöz advers ilaç reaksiyonu tanılı 149 hastanın bazı demografik ve klinik özellikleri.

ÖZELLİK	Hasta Sayısı	%
Lansoprazol	1	0,7
Perindopril	1	0,7
Adı hatırlanamayan ilaç	7	4,7
Ailede KAİR öyküsü		
Yok	143	96,0
Var	6	4,0
KAİR sırasında eşlik eden enfeksiyon		
Yok	94	63,1
Var	55	36,9
Üst solunum yolu enfeksiyonu	28	18,8
Alt solunum yolu enfeksiyonu	10	6,7
İdrar yolu enfeksiyonu	7	4,7
Diğer enfeksiyonlar (diş absesi, apendisit, kolesistit)	10	6,7
Komorbidite		
Yok	58	38,9
Var	91	61,1
Kalp/damar hastalığı	51	34,2
Diyabetes mellitus	35	23,5
Malignansi	39	26,2
Akciğer kanseri	9	6,0
Kolon kanseri	9	6,0
Meme kanseri	6	4,0
Renal hücreli karsinom	4	2,7
Mide kanseri	2	1,3
Multiple myeloma	2	1,3
AML	1	1,3
KML	1	1,3
Larenks kanseri	1	1,3
Nazofarenks kanseri	1	1,3
Hepatosellüler karsinom	1	1,3
Serebral karsinom	1	1,3
Malign melanoma	1	1,3
Obezite	33	22,1
Romatolojik Hastalıklar	13	8,7

Tablo 4.1. (Devamı) Kutanöz advers ilaç reaksiyonu tanılı 149 hastanın bazı demografik ve klinik özellikleri.

ÖZELLİK	Hasta Sayısı	%
Astım/kronik obstrüktif akciğer hastalığı	10	6,7
Kronik böbrek hastalığı	7	4,7
İmmünsüpresif ilaç kullanım durumu		
Yok	113	75,8
Var	36	24,1
Atopi		
Yok	107	71,8
Var	42	28,2
Astım	17	11,4
Alerjik rinokonjonktivit	7	4,7
Atopik dermatit	9	6,0
Besin alerjisi	10	6,7
Güneş alerjisi	1	0,7
Aktif sigara kullanımı		
Yok	110	73,8
Var	39	26,1

TMP-STX: trimetoprim-sulfametoksazol, AML: akut mteleoid kösemi, KML: kronik miyeloid

Hastaların 55'i (%36,9) dermatoloji polikliniğimize başvuru yapan hastalar iken 82'si (%55) diğer branşlardan ayaktan konsültasyon hastaları, 9'u (%6) ise diğer servislerde yatan hasta konsültasyonları idi (Tablo 4.2). Diğer branşlardan konsülte edilip KAİR tanısı alan hastalar en sık Tıbbi Onkoloji Kliniğinden refere edilmişti.

Tablo 4.2. Hastaların kliniğimize başvuru şekillerinin dağılımı

Başvuru Şekli	Hasta sayısı	%
Ayaktan dermatoloji poliklinik başvurusu	55	37,0
Dermatoloji servisi izleminde KAİR gelişen	3	2,0
Diğer branşlardan ayaktan konsültasyon	82	55,0
Tıbbi Onkoloji polikliniği	29	19,5
Acil Servis	15	10,1
Alerji ve İmmünoloji polikliniği	6	4,0
Tıbbi Romatoloji polikliniği	6	4,0
İç Hastalıkları polikliniği	5	3,4
Tıbbi Hematoloji polikliniği	4	2,7
Kulak Burun Boğaz polikliniği	2	1,3

Tablo 4.2. (Devamı) Hastaların kliniğimize başvuru şekillerinin dağılımı

Başvuru şekli	Hasta sayısı	%
Tıbbi Nefroloji polikliniği	2	1,3
Çocuk Acil Servis	2	1,3
Evde Bakım Hizmetleri	2	1,3
Çocuk Hastalıkları polikliniği	1	0,7
Çocuk Gastroenteroloji polikliniği	1	0,7
Enfeksiyon Hastalıkları polikliniği	1	0,7
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniği	1	0,7
Genel Cerrahi polikliniği	1	0,7
Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği	1	0,7
Ortopedi polikliniği	1	0,7
Ruh ve Sinir Hastalıkları polikliniği	1	0,7
Üroloji polikliniği	1	0,7
Diğer branşlardan yatan hasta konsultasyonu	9	6,0
Üroloji	1	0,7
İç hastalıkları	1	0,7
Hamatoloji	1	0,7
Kalp Damar Cerrahisi	1	0,7
Cerrahi yoğun bakım ünitesi	1	0,7
Göğüs Hastalıkları	1	0,7
Gastroenteroloji	1	0,7
Çocuk Hastalıkları	1	0,7
Beyin Cerrahisi	1	0,7

Toplam 44 hastada (%29,5) ise çeşitli vücut bölge tutulum yerlerinde lokal ilaç reaksiyonları gözlemlendi. Kutanöz ilaç reaksiyonları klinik alt tipleri arasında en sık makülopapüler ilaç erüpsiyonu (42 hasta; %28,1) tanısı mevcuttu (Tablo 4.3). Hastaların 122'sinin (%81,9) tedavi ve izlemleri ayaktan gerçekleştirilirken, diğer hastalar yataklı servislerde izlendi.

Tablo 4.3. Hastalarda gözlenen KAİR tipleri, ilişkili ilaçların uygulama yolları ve izlem durumlarının dağılımı

KAİR tipi	Hasta sayısı	%
Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	42	28,2
Papülopüstüler erüpsiyon (palmopantar ve akneiform dahil)	24	16,1
Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	17	11,4
Fiks ilaç erüpsiyonu	12	8,1
AGEP	8	5,4
Kutanöz vaskülit	8	5,4
Likenoid ilaç erüpsiyonu	7	4,7
DRESS	4	2,7
Ürtikerin eşlik etmediği anjiyoödem	4	2,7
Ekzematöz ilaç erüpsiyonu	3	2,0
Palmopantar eritrodizestezi	3	2,0
Tırnak değişikliği (Paronişi, periungal deskuamasyon)	2	1,3
Fototoksik ilaç erüpsiyonu	2	1,3
Kemoterapinin toksik eritemi	2	1,3
Babun sendromu	1	0,7
İlaça bağlı pruritus	1	0,7
Gingival hiperplazi	1	0,7
Palmopantar deskuamasyon	1	0,7
Eritema multiforme major	1	0,7
SJS/TEN	1	0,7
Anaflaksi	1	0,7
Diğer	4	2,7
KAİR nedeni olan ilacın uygulama yolu		
Oral	114	76,5
Parenteral	35	23,5
Tedavi ve takip şekli		
Ayaktan	122	81,9
Dermatoloji servisine yatırılarak	14	9,4
Diğer branş yataklı servisinde	13	8,7

Histopatolojik örnekleme, çalışmaya katılan hastaların 47'sinde (%31,4) gerçekleştirilmiş olup; bu örnekler 43 hastada (%28,7) ilaç reaksiyonu ile uyumlu bulunurken 4 hastada (%2,7) diğer tanılar (artifisyonel iritasyon, inflamatuvar

dermatozun geç dönemi, non-spesifik bulgular) olarak saptandı ve bu hastalara KAİR tanısı klinikopatolojik korelasyona dayanarak kondu.

Kutanöz ilaç reaksiyonları ile ilişkili olduğu tespit edilen ilaçlar arasında ilk 3 sırayı antimikrobiyal ilaçlar (%38,3), antineoplastik/immünmodulator ilaçlar (%27,5) ve analjezik/antienflamatuvar ilaçlar (%12,1) almaktaydı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kutanöz ilaç reaksiyonu ile ilişkili bulunan ilaçların dağılımı

İLAC GRUBU	Hasta sayısı (n)	%
Antimikrobiyaller	57	38,3
Antineoplastik ve immünmodulator ilaçlar	41	27,5
Analjezik ve antienflamatuvar ilaçlar	18	12,1
Vitamin ve diğer takviyeler	7	4,7
Antihipertansifler	6	4,0
Diyabet ilaçları	4	2,7
Kontrast madde	3	2,0
Antiepileptikler	3	2,0
Antifungaller	2	1,3
Diğer ilaçlar	8	5,4

Toplam 44 hastada (%29,5) çeşitli vücut bölgelerinde lokal ilaç reaksiyonları gözlemlendi. Lokalize ilaç reaksiyonları ve diğer ilaç reaksiyonlarının detayları ve ilişkili bulunan ilaçlar Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Lokalize ve diğer ilaç erüpsiyonlarına neden olan döküntü tipleri ve ilaçlar

Lokalize ilaç erüpsiyonları (n=44)	Etken ilaç*	Hasta sayısı (n)	%
Papülopüstüler erüpsiyon (palmoplantar ve akneiform dahil)	Panitimumab (3), gefitinib (2), sertolizumab, erlotinib (5), setuksimab (7), sorafenib, sunitinib, infliksimab, transtuzumab (2), tenofovir	24	54,5
Ürtikerin eşlik etmediği anjiyoödem	Amoksisilin-klavunat, naproksen, rituksimab, infliksimab	4	9,1
Ekzematöz ilaç erüpsiyonu	Etodolak, filgrastim, dapaglifazon	3	6,8
Palmoplantar eritrodizestezi	Sunitinib (2), kapesitabin	3	6,8
Tırnak değişikliği (Paronişi, periungal deskuamasyon)	Osimertinib (2)	2	4,5

Tablo 4.5 (Devamı) Lokalize ve diğer ilaç erüpsiyonlarına neden olan döküntü tipleri ve ilaçlar

Lokalize ilaç erüpsiyonları (n=44)	Etken ilaç*	Hasta sayısı (n)	%
Fototoksik ilaç erüpsiyonu	Valsartan, doksisisiklin,	2	4,5
Kemoterapinin toksik eritemi	Pembrolizumab, kapesitabin	2	4,5
Baboon sendromu	Empaglifazon	1	2,3
İlaça bağlı pruritus	Nivolumab	1	2,3
Gingival hiperplazi	Perindopril+amlodipin kombinasyonu	1	2,3
Palmoplantar deskuamasyon	setuksimab	1	2,3
Diğer ilaç erüpsiyonları (n=4)			
Büllöz pemfigoid benzeri ilaç erüpsiyonu	Nivolumab, metformin	2	50,0
Pitriyazis rozea benzeri ilaç erüpsiyonu	Azitromisin	1	25,0
İlaça bağlı eritrodermi	Moksifloksasin	1	25,0

*Parantez içerisinde etken ilaca karşı gelişen reaksiyon sayısı belirtilmiştir.

Hastaların %10'unda (n=15) şiddetli ilaç reaksiyonu saptandı (Tablo 4.6). Şiddetli ilaç reaksiyonları içerisinde en sık AGEP gözlemlendi (%53,3).

Tablo 4.6. Şiddetli ilaç reaksiyonu gözlenen hasta ve etken ilaçların dağılımı

Şiddetli ilaç reaksiyonu tipleri	Etken ilaçlar*	Hasta sayısı (n)	%
AGEP	Amoksisilin-klavunat (2), terbinafin, kan ürünü, piperasilin-tazobaktam, memantin, parasetamol, klindamisin	8	53,3
DRESS	Allopürinol, sulfasalazin, klaritromisin, karbamazepin	4	26,6
SJS/TEN	Meropenem	1	6,6
İlaça bağlı eritrodermi	Moksifloksasin	1	6,6
Anaflaksi	Metotreksat	1	6,6
Toplam		15	100

*Parantez içerisinde etken ilaca karşı gelişen reaksiyon sayısı belirtilmiştir.

Şiddetli ilaç reaksiyonu tanısı alan AGEP hastalarından 3 hastada EUROSCAR skoru 7 puan olarak hesaplandı ve 'Muhtemel AGEP' tanısı aldı, 5 hasta ise 8 puan alarak "Kesin AGEP" tanısı aldı. DRESS tanılı hastalardan 2 hastanın RegiSCAR tanı skoru 5 puan idi ve 'Muhtemel DRESS' olarak değerlendirildi, 1 hastanın skoru ise 6 puan ve diğer 1 hastanın skoru 7 puan olarak hesaplandı ve bu 2 hasta 'Kesin DRESS' olarak değerlendirildi. TEN tanısı konan bir hastanın başvuru sırasında SCORTEN puanı 4 (mortalite ihtimali: %58,3) olarak hesaplandı.

Hastaların Naranjo ilaç yan etki olasılık ölçeği puanı hesaplandı ve ortanca değeri 5 puan olarak bulundu (puan aralığı: 1-10). Hesaplanan Naranjo ilaç yan etki olasılık ölçeği puanlarına göre hastalarda en sık “muhtemel” KAİR saptandı (Tablo 4.7). Kesin KAİR olarak değerlendirilen 6 hastanın 1 tanesi şiddetli ilaç reaksiyonu (SJS/TEN) grubunda yer alırken 2 hasta fiks ilaç erüpsiyonu, 1 hasta papülopüstüler erüpsiyon, 1 hasta vaskülitik ilaç erüpsiyonu, 1 hasta büllöz pemfigoid benzeri ilaç erüpsiyonu olarak tanı almıştı.

Tablo 4.7. Naranjo ilaç yan etki olasılık ölçeğine göre hastaların dağılımı

Naranjo ölçeğine göre KAİR olasılığı	Hasta sayısı	%
Kesin KAİR	6	4,0
Muhtemel KAİR	134	89,9
Olası KAİR	9	6,0
Şüpheli KAİR	0	0,0
Toplam	149	100

KAİR: kutanöz advers ilaç reaksiyonu

Hastalarda gelişen KAİR ile ilişkilendirilen ilaçlar gözden geçirildiğinde en sık gözlenen klinik tip olan makülopapüler ilaç reaksiyonunda en sık antimikrobiyal (25 hasta; %59,5) ilaç grubunun sorumlu tutulduğu saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastalarda gözlenen KAİR tipleri ile ilişkilendirilen ilaçların dağılımı

KAİR tipleri	İlişkili İlaçlar	Hasta sayısı (n)	%
Makülopapüler ilaç reaksiyonu	Antimikrobiyal ilaçlar	25	16,8
	Analjezik ve antienflamatuar ilaçlar	3	2,0
	Vitamin ve diğer takviyeler	3	2,0
	Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar	3	2,0
	Antihipertansifler	2	1,3
	Antiepileptik ilaçlar	2	1,3
	Kontrast madde	1	0,7
	Diğer	3	2,0

Tablo 4.8. (Devamı) Hastalarda gözlenen KAİR tipleri ile ilişkilendirilen ilaçların dağılımı

KAİR tipleri	İlişkili İlaçlar	Hasta sayısı (n)	%
Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	Antimikrobiyal ilaçlar	11	7,4
	Analjezik ve antienflamatuar ilaçlar	3	2,0
	Kontrast madde	2	1,3
	Diğer	1	0,7
Fiks ilaç erüpsiyonu	Antimikrobiyal ilaçlar	6	4,0
	Analjezik ve antienflamatuar ilaçlar	6	4,0
DRESS	Antimikrobiyal ilaçlar	2	1,3
	Antiepileptik ilaçlar	1	0,7
	Diğer	1	0,7
AGEP	Antimikrobiyal ilaçlar	4	2,7
	Analjezik ve antienflamatuar ilaçlar	1	0,7
	Antifungaller	1	0,7
	Diğer	2	1,3
Eritema multiforme major	Antimikrobiyal ilaçlar	1	0,7
SJS/TEN	Antimikrobiyal ilaçlar	1	0,7
Kutanöz vaskülit	Vitamin ve diğer takviyeler	2	1,3
	Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar	2	1,3
	Antimikrobiyal ilaçlar	1	0,7
	Diyabet ilaçları	1	0,7
	Analjezik ve antienflamatuar ilaçlar	1	0,7
	Diğer	1	0,7
Likenoid ilaç erüpsiyonu	Analjezik ve antienflamatuar ilaçlar	2	1,3
	Vitamin ve diğer takviyeler	2	1,3
	Antihipertansifler	2	1,3
	Antifungaller	1	0,7
Anafilaksi	Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar	1	0,7
Lokalize ilaç reaksiyonları	Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar	34	22,8
	Antimikrobiyal ilaçlar	4	2,7
	Analjezik ve antienflamatuar ilaçlar	2	1,3
	Diyabet ilaçları	2	1,3
	Antihipertansifler	2	1,3
Diğer	Antimikrobiyal ilaçlar	2	1,3
	Diyabet ilaçları	1	0,7
	Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar	1	0,7

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Püstülozis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

İlaç grupları ve yol açtıkları KAİR tipleri incelendiğinde bir ilaç grubunun en az iki tip KAİR gelişimine neden olduğu saptandı (Tablo 4.9). Antineoplastik/immünmodülatör kullanan hastalarda bu ilaçları kullanmayanlara göre lokalize ilaç reaksiyonu, kutanöz vaskülit ve anafilaksi daha sık gelişirken (sırasıyla p değerleri=0,000; 0,001; 0,037), makülopapüler ilaç erüpsiyonu daha az görülmekteydi (p=0,004). Antimikrobiyal ilaç kullanan hastalarda kullanmayanlara göre lokalize ilaç reaksiyonu riski daha düşük bulunurken (p<0,001), ürtikeryal ilaç erüpsiyonu, makülopapüler ilaç erüpsiyonu gelişme riski daha yüksek bulundu (sırasıyla p değerleri=0,031; 0,002). Analjezik/antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalarda kullanmayanlara göre ise fiks ilaç erüpsiyonu riski daha yüksek olarak tespit edildi (p=0,001).

Tablo 4.9. İlaçlar ve ilişkilendirilen KAİR tipleri

İlaç grubu	Yol açtığı KAİR tipi	Hasta sayısı (n)	%
Antimikrobiyal ilaçlar	Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	11	64,7
	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	25	43,9
	Fiks ilaç erüpsiyonu	6	10,5
	Lokelize ilaç reaksiyonları	4	7,0
	AGEP	4	7,0
	DRESS	2	3,5
	Eritema multiforme majör	1	1,8
	SJS/TEN	1	1,8
	Kutanöz vaskülit	1	1,8
	Diğer	2	3,5
Analjezik ve antienflamatuar ilaçlar	Fiks ilaç erüpsiyonu	6	33,3
	Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	3	16,7
	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	3	16,7
	Likenoid ilaç erüpsiyonu	2	11,1
	Lokelize ilaç reaksiyonları	2	11,1
	Kutanöz vaskülit	1	5,6
	AGEP	1	5,6
Vitamin ve diğer takviyeler	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	3	42,9
	Kutanöz vaskülit	2	28,6
	Likenoid ilaç erüpsiyonu	2	28,6
Diyabet ilaçları	Lokelize ilaç reaksiyonları	2	50,0
	Kutanöz vaskülit	1	25,0
	Diğer	1	25,0
Antihipertansif ilaçlar	Lokelize ilaç reaksiyonları	2	33,3
	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	2	33,3
	Likenoid ilaç erüpsiyonu	2	33,3
Antineoplastik ve immün modülatör ilaçlar	Lokelize ilaç reaksiyonları	34	82,9
	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	3	7,3
	Kutanöz vaskülit	2	4,9
	Anaflaksi	1	2,4
	Diğer	1	2,4
Antifungaller	AGEP	1	50,0
	Likenoid ilaç erüpsiyonu	1	50,0
Kontrast madde	Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	2	66,7
	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	1	33,3
Antiepileptikler	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	2	66,7
	DRESS	1	33,3
Diğer	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	3	37,5
	AGEP	2	25,0
	DRESS	1	12,5
	Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	1	12,5
	Kutanöz vaskülit	1	12,5

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Pustulosis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

KAİR ile ilişkili ilaç alt grupları detayları Tablo 4.10’da sunulmuştur.

Tablo 4.10. KAİR ile ilişkili ilaç alt gruplarının dağılımı

İlaç Grupları	İlaçlar	LİR	ÜİE	MPE	FİE	DRESS	AGEP	EMM	SJS/ TEN	KV	LİE	AN	D
		(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)
Antimikrobiyal ilaçlar	Penisilin ve türevleri	1	5	6	1	-	3	-	-	-	-	-	-
	Sefalosporinler	-	1	5	-	-	-	1	-	1	-	-	-
	Karbapenemler	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	Makrolid	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	1
	Linkozamidler	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	Kinolonlar	-	1	6	4	-	-	-	-	-	-	-	1
	Tetrasiklinler	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Diğer antibiyotik	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	Antiviral	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hidroksiklorokin	-	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Analjezik ve antienflamatuvar ilaçlar	Sulfapiridin	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Asetaminofen	-	-	-	3	-	1	-	-	-	-	-	-
	Asetil salisilik asit	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Diklofenak	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	Etodolak	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	İbuprofen	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Flurbiprofen	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ketoprofen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Vitamin ve takviyeler	Naproksen	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	Deksketoprofen	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-diyabetik	Dapaglifazon	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
	Empaglifazon	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Vildagliptin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Antihipertansif ilaçlar	Anti-anjinal ilaçlar	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ACEi/ARB	2	-	1	-	-	-	-	-	-	2	-	-
Antineoplastik ve immün modülatör ilaçlar	Anti-neoplastik	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	İmmünmodülatör	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Protein kinaz inhibitörleri	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Monoklonal antikorlar	18	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	1
	Azatiyopürin	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Antifungaller	Terbinafin	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	Flukonazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Kontrast madde	Kontrast madde	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Antiepileptikler	Karbamazepin	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Lamotrijin	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	Levatirasetam	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diğer	Kan ürünleri	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	Anti-demans	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	Allopürinol	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-
	Aşılar	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Antihistaminik	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Metotreksat	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	Enteral beslenme solüsyonu	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Klorfeniramin maleat	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

LİR: lokalize ilaç reaksiyonu, ÜİE: ürtikeryal ilaç erüpsiyonu, MPE: makülopapüler erüpsiyon, FİE: fiks ilaç erüpsiyonu, KV: kutanöz vaskülit, LİE: likenoid ilaç erüpsiyonu, AN: anafilaksi, D: diğer ilaçlar, DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Püstülozis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

Cinsiyete göre KAİR alt tiplerinin dağılımı incelendiğinde erkeklerde en sık makülopapüler ilaç erüpsiyonu tipinin (%34,3), kadınlarda en sık lokalize ilaç erüpsiyonu tipinin (%29,3) geliştiği saptandı (Tablo 4.11). Fiks ilaç erüpsiyonu erkeklerde kadınlara göre sık görülürken, AGEP sadece kadın hastalarda görüldü (sırasıyla p değeri= 0,002; 0,008).

Tablo 4.11. Cinsiyete göre KAİR tiplerinin dağılımı

KAİR tipleri	Erkek		Kadın		P değeri
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	
Lokalize ilaç reaksiyonları	20	29,9	24	29,3	1,000
Makülopapüler ilaç reaksiyonu	23	34,3	19	23,2	0,186
Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	6	9,0	11	13,4	0,553
Fiks ilaç erüpsiyonu	11	16,4	1	1,2	0,002
AGEP	0	0,0	8	9,8	0,008
Kutanöz vaskülit	1	1,5	7	8,5	0,074
Likenoid ilaç erüpsiyonu	4	6,0	3	3,7	0,701
DRESS	0	0,0	4	4,9	0,128
Eritema multiforme majör	0	0,0	1	1,2	1,000
SJS/TEN	0	0,0	1	1,2	1,000
Anaflaksi	0	0,0	1	1,2	1,000
Diğer	2	3,0	2	2,4	1,000

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Püstülozis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

Kutanöz ilaç reaksiyonuna yol açan ilaçların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında ise her iki cinsiyet grubunda da en sık antimikrobiyal ilaçların (erkeklerde %35,8; kadınlarda %40,2) KAİR'e neden olduğu görüldü (Tablo 4.12). Cinsiyete göre ilaç grupları arasında görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,671).

Tablo 4.12. Cinsiyete göre KAİR'e neden olan ilaçların dağılımı

İlaç Grupları	Erkek		Kadın		Toplam	
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%
Antimikrobiyal ilaçlar	24	35,8	33	40,2	57	38,2
Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar	17	25,4	24	29,3	41	27,5
Analjezik-antienflamatuar ilaçlar	11	16,4	7	8,5	18	12,0
Vitamin ve diğer takviyeler	3	4,5	4	4,9	7	4,6
Antihipertansifler	3	4,5	3	3,7	6	4,0
Diyabet ilaçları	3	4,5	1	1,2	4	2,6
Kontrat madde	1	1,5	2	2,4	3	2,0
Antiepileptikler	2	3,0	1	1,2	3	2,0
Antifungal ilaçlar	0	0,0	2	2,4	2	1,3
Diğer	3	4,5	5	6,1	8	5,3

Kütanöz ilaç reaksiyonlarının yaşa göre dağılımını incelendiğinde en sık 51-60 yaş aralığındaki hastalarda (%22,8) KAİR geliştiği saptandı (Tablo 4.13). KAİR ortaya çıkma yaşı her iki cinsiyette benzerdi (p değeri=0,369).

Tablo 4.13. Yaş ve cinsiyete göre KAİR dağılımı

Yaş Grupları	ERKEK		KADIN	
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%
0-20 YAŞ	4	6,0	6	7,3
21-30YAŞ	14	20,9	7	8,5
31-40 YAŞ	8	11,9	9	11,0
41-50 YAŞ	8	11,9	14	17,1
51-60 YAŞ	14	20,9	20	24,4
61-70 YAŞ	11	16,4	11	13,4
71-80 YAŞ	8	11,9	12	14,6
>81 YAŞ	0	0,0	3	3,7
Toplam	67	100	82	100

Hastalarda gelişen KAİR alt tiplerinin yaşa göre dağılımı detaylı incelendiğinde makülopapüler tip ilaç reaksiyonunun en sık 21-30 yaş arasında görüldüğü saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Yaş gruplarına göre KAİR alt tiplerinin dağılımı

Yaş grubu	KAİR alt tipi	Hasta sayısı (n)	%
0-20 yaş	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	4	40,0
	Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	3	30,0
	AGEP	2	20,0
	Lokelize ilaç erüpsiyonu	1	10,0
21-30 yaş	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	13	61,9
	Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	3	14,3
	Lokelize ilaç erüpsiyonu	2	9,5
	Fiks ilaç erüpsiyonu	1	4,8
	AGEP	1	4,8
	Kutanöz vaskülit	1	4,8
31-40 yaş	Lokelize ilaç erüpsiyonu	5	29,4
	Fiks ilaç erüpsiyonu	4	23,5
	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	2	11,8
	Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	1	5,9
	AGEP	1	5,9
	Kutanöz vaskülit	1	5,9
	Likenoid ilaç erüpsiyonu	1	5,9
	Anaflaksi	1	5,9
	Diğer	1	5,9
41-50 yaş	Lokelize ilaç erüpsiyonu	7	31,8
	Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	5	22,7
	Fiks ilaç erüpsiyonu	3	13,6
	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	2	9,1
	Kutanöz vaskülit	2	9,1
	Likenoid ilaç erüpsiyonu	2	9,1
	DRESS	1	4,5
51-60 yaş	Lokelize ilaç erüpsiyonu	15	44,1
	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	7	20,6
	Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	3	8,8
	Kutanöz vaskülit	3	8,8
	DRESS	2	5,9
	Fiks ilaç erüpsiyonu	2	5,9
	AGEP	1	2,9
	Diğer	1	2,9

Tablo 4.14. (Devamı) Yaş gruplarına göre KAİR alt tiplerinin dağılımı

Yaş grubu	KAİR alt tipi	Hasta sayısı (n)	%
61-70 yaş	Lokalize ilaç erüpsiyonu	8	36,4
	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	5	22,7
	Fiks ilaç erüpsiyonu	2	9,1
	Likenoid ilaç erüpsiyonu	2	9,1
	Eritema multiforme major	1	4,5
	Kutanöz vaskülit	1	4,5
	AGEP	1	4,5
	Diğer	2	9,1
71-80 yaş	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	7	35,0
	Lokalize ilaç erüpsiyonu	6	30,0
	AGEP	2	10,0
	Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	2	10,0
	DRESS	1	5,0
	SJS/TEN	1	5,0
	Likenoid ilaç erüpsiyonu	1	5,0
>81yaş	Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	2	66,7
	Likenoid ilaç erüpsiyonu	1	33,3

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Püstülozis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

Hastalarda KAİR gelişimine neden olan ilaçların yaşa göre dağılımına bakıldığında antimikrobiyaller en sık 51-60 yaş grubunda (%21,1) KAİR'e neden olduğu görüldü (Tablo 4.15). 51-60 ve 61-70 yaşları arasında antineoplastik/immünmodülatör ilaçlara bağlı KAİR diğer yaş gruplarına göre daha sık saptandı (p değeri=0,017).

Tablo 4.15. Yaş gruplarına göre KAİR'e neden olan ilaç gruplarının dağılımı

Yaş Grubu	KAİR'e yol açan ilaç grupları	Hasta sayısı (n)	%
0-20 yaş	Antimikrobiyal ilaçlar	5	50,0
	Analjezik-antienflamatuar ilaçlar	4	40,0
	Diğer	1	10,0
21-30 yaş	Antimikrobiyal ilaçlar	11	52,4
	Analjezik-antienflamatuar ilaçlar	3	14,3
	Vitamin ve diğer takviyeler	3	14,3
	Antiepileptikler	2	9,5
	Diğer	2	9,5

Tablo 4.15. (Devamı) Yaş gruplarına göre KAİR’e neden olan ilaç gruplarının dağılımı

Yaş Grubu	KAİR’e yol açan ilaç grupları	Hasta sayısı (n)	%
31-40 yaş	Antimikrobiyal ilaçlar	7	41,2
	Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar	7	41,2
	Analjezik-antienflamatuar ilaçlar	3	17,6
41-50 yaş	Antimikrobiyal ilaçlar	6	27,3
	Analjezik-antienflamatuar ilaçlar	5	22,7
	Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar	5	22,7
	Vitamin ve diğer takviyeler	3	13,6
	Antihipertansif ilaçlar	1	4,5
	Diyabet ilaçları	1	4,5
	Antifungal ilaçlar	1	4,5
51-60 yaş	Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar	13	38,2
	Antimikrobiyal ilaçlar	12	35,3
	Antihipertansif ilaçlar	2	5,9
	Kontrast madde	2	5,9
	Diyabet ilaçları	1	2,9
	Analjezik-antienflamatuar ilaçlar	1	2,9
	Antiepileptikler	1	2,9
	Diğer	2	5,9
61-70 yaş	Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar	10	45,5
	Antimikrobiyal ilaçlar	6	27,3
	Antihipertansif ilaçlar	3	13,6
	Diyabet ilaçları	2	9,1
	Antifungal ilaçlar	1	4,5
71-80 yaş	Antimikrobiyal ilaçlar	10	50,0
	Analjezik-antienflamatuar ilaçlar	1	5,0
	Kontrast madde	1	5,0
	Diğer	2	10,0
>81	Analjezik-antienflamatuar ilaçlar	1	33,3
	Vitamin ve diğer takviyeler	1	33,3
	Diğer	1	33,3

Hastalarda ilaç ilk dozunun alımıyla reaksiyon gelişimine kadar geçen süre 5 dakika ila 1035 gün arasında değişmekte idi (ortanca:9 gün). Bu süre erkeklerde 2 saat- 330 gün arasında (ortanca:10 gün), kadınlarda ise 5 dakika – 1035 gün arasında

(ortanca:7 gün) idi. Cinsiyete göre ilaç alımı ile KAİR gelişmesi arasındaki süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değeri=0,277). Hastalarda ilaç ilk dozu alımını takiben KAİR gelişme zamanı dönemlere ayrılarak incelendiğinde, ilk 24 saatte, 1-7 gün arasında, 7-14 gün arasında ve 14.gün ve sonrasında makülopapüler ilaç reaksiyonu en sık gözlenen deri tutulum tipi olarak görüldü. Farklı vücut bölgeleri tutulumu ile karakterize lokalize ilaç reaksiyonları tek bir grup altında incelendiğinde ise özellikle 14.gün ve sonrasında görülen en sık KAİR tipi olarak göze çarpmaktadır (Tablo 4.16). Lokalize ilaç reaksiyonları kendi içerisinde ilk 24 saatte daha az görülürken 14. günden sonra en sık görülen reaksiyon tipi idi (p=0,001). Makülopapüler ilaç reaksiyonları diğer reaksiyonlara göre en sık 7-14 gün arasında görülürken en az 14. günden sonra görülmekteydi (p=0,11).

Tablo 4.16. İlaç alımını takiben KAİR gelişme zamanının KAİR tiplerine göre dağılımı.

KAİR tipleri	İlk 24 saat		1-6 gün		7-14 gün		>14 gün	
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%
Lokalize ilaç reaksiyonları	3	12,5	7	20,6	8	20,5	26	50
Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	5	20,8	5	14,7	2	5,1	5	9,6
Makülopapüler ilaç reaksiyonu	6	25,0	12	35,3	17	43,6	7	13,5
Fiks ilaç erüpsiyonu	4	16,7	2	5,9	4	10,3	2	3,8
DRESS	0	0,0	1	2,9	2	5,1	1	1,9
AGEP	3	12,5	3	8,8	1	2,6	1	1,9
Eritema multiforme major	1	4,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
SJS/TEN	0	0,0	1	2,9	0	0,0	0	0,0
Kutanöz vaskülit	1	4,2	3	8,8	2	5,1	2	3,8
Likenoid ilaç erüpsiyonu	0	0,0	0	0,0	1	2,6	6	11,5
Anaflaksi	1	4,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Diğer	0	0,0	0	0,0	2	5,1	2	3,8
Toplam	24	100	34	100	39	100	52	100

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Pustulosis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

İlk 24 saat içinde, 1-7 gün arasında, 7-14 günler arasında gelişen reaksiyonlarda ilişkili bulunan en sık ilaçlar antimikrobiyal ilaçlar iken, 14 gün sonrasında gelişen reaksiyonlardan ise daha çok antineoplastik/immünmodülatör ajanlar sorumlu olduğu görüldü (Tablo 4.17). Antimikrobiyal ilaç kullanan hastaların %50,8'inde, analjezik/antienflamatuar kullananların %50'sinde reaksiyonun ortaya çıkış süresi ilk 6 gün iken, vitamin ve diğer takviyeler kullananların %42,8'inde ve antineoplastik/immünmodülatör ilaç kullananların %58,5'unda reaksiyon gelişimi 14 günden sonra geliştiğini gözlemlendi. Antimikrobiyallere bağlı gelişen reaksiyonlar tüm süre grupları içerisinde en az 14. günden sonra gelişmekteydi ($p=0,001$). Antineoplastik/immünmodülatörlere bağlı reaksiyonlar en sık 14. günden sonra gelişmesinin yanında döküntü latent süresi lokalize ilaç reaksiyonu tanılı hastalarda daha uzun olarak bulundu (sırasıyla p değerleri=0,003; 0,002).

Tablo 4.17. İlaç alımını takiben KAİR gelişme zamanının ilaç gruplarına göre dağılımı

İLAÇ GRUBU	İLK 24 SAAT		1-6 GÜN		7-14 GÜN		>14 GÜN	
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı(n)	%	Hasta sayısı(n)	%	Hasta sayısı(n)	%
Antimikrobiyal ilaçlar	12	50,0	17	50,0	20	51,3	8	15,4
Analjezik-Antienflamatuar ilaçlar	4	16,7	4	11,8	5	12,8	5	9,6
Vitamin ve diğer takviyeler	0	0,0	2	5,9	2	5,1	3	5,8
Diyabet ilaçları	0	0,0	0	0,0	2	5,1	2	3,8
Antihipertansifler	0	0,0	3	8,8	0	0,0	3	5,8
Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar	4	16,7	6	17,6	7	17,9	24	46,2
Antifungaller	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,8
Kontrat madde	1	4,2	0	0,0	0	0,0	2	3,8
Antiepileptikler	0	0,0	1	2,9	1	2,6	1	1,9
Diğer	3	12,5	1	2,9	2	5,1	2	3,8
Toplam	24	100	31	100	39	100	52	100

İlk 24 saat içerisinde gelişen erken reaksiyonların en sık 61-70 yaşları arasında ($n=6$; %25) geliştiği saptandı. 0-20 yaş grubunda en sık ilk 7 günde (%80), 21-30 yaş grubunda ve 81 yaş üzeri hastalarda reaksiyonların en sık 7-14. günler

arasında (sırasıyla %23,1 ve %5,1), 51-60 yaş grubunda ise en sık 14. gün sonrasında (%30,8) KAİR ortaya çıktığı gözlenmiştir. Hastaların yaşları ile KAİR ortaya çıkma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p değeri=0,208).

Hastaların %22,2 kadarı obez (n=33), %77,8 kadarı (n=116) ise non-obez hastalardı. Obez hastalarda en sık ilaç alımını takiben 14 gün sonrasında KAİR gelişirken (n=16, %48,5) non-obez hastalarda bu süre yine en sık 14 gün sonrasındaydı (n=36, %31). Obez hastalarda en sık lokalize ilaç reaksiyonları (n=11; %33,3,0) gözlenirken, en sık antimikrobiyal ilaç grubu ile (n=12; %36,4) KAİR gelişimi saptandı. Obez ile non-obez hastalarda KAİR tipi, KAİR gelişme süresi, etken ilaç grubu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p değeri=0,054; 0,195; 0,148)

Hastaların %28,2'sinde (n=42) tek bir komorbid hastalık, %32,9'unda (n=49) ise iki veya daha fazla komorbidite mevcuttu (Tablo 4.18). Lokalize ilaç reaksiyonları hem kronik hastalığı olanlarda daha sık görülmekte hem de komorbidite sayısı birden fazla olduğunda lokalize ilaç reaksiyon sıklığı artmaktaydı (her iki durumun p değerleri<0,001). Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu komorbiditesi olmayan hastalarda daha sık görülmektedir (p değeri=0,023).

Tablo 4.18. Hastaların komorbiditelerine göre KAİR dağılımı

KAİR tipi	KOMORBİDİTE DURUMU					
	Yok		Tek kronik hastalık		Birden fazla kronik hastalık	
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%
Lokalize ilaç reaksiyonları	6	10,3	18	42,9	20	40,8
Makülopapüler ilaç reaksiyonu	22	37,9	7	16,7	13	26,5
Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	11	19	5	11,9	1	2,0
Fiks ilaç erüpsiyonu	6	10,3	5	11,9	1	2,0
AGEP	3	5,2	1	2,4	4	8,2
Kutanöz vaskülit	4	6,9	1	2,4	3	6,1
Likenoid ilaç erüpsiyonu	3	5,2	2	4,8	2	4,1
DRESS	2	3,4	0	0,0	2	4,1
SJS/TEN	1	1,7	0	0,0	0	0,0
Eritema multiforme majör	0	0,0	0	0,0	1	2,0
Anaflaksi	0	0,0	1	2,4	0	0,0
Diğer	0	0,0	2	4,8	2	4,1
Toplam	58	100	42	100	49	100

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Püstülozis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

Kronik hastalığı olmayan hastaların 48'inde (%82,7) reaksiyonlar ilk 14 günde gelişmekteyken kronik hastalığı olanlarda reaksiyonların sıklıkla 14. günden sonra geliştiği görüldü (n=42; %80,8). Tabloda döküntü süresi ile kronik hastalıklar arasındaki ilişki özetlenmiştir (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Kronik hastalığı olan ve kronik hastalığı olmayan hastalar arasında KAİR gelişme süresinin karşılaştırması

	Yok		Tek kronik hastalık		Birden fazla kronik hastalık		P değeri
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	
İLK 24 SAAT	14	24,1	6	14,3	4	8,2	P=0,004
1-6 GÜN	16	27,6	9	21,4	9	18,4	
7-14 GÜN	18	31,0	5	11,9	16	32,7	
>14 GÜN	10	17,2	22	52,4	20	40,8	
Toplam	58	100,0	42	100,0	49	100,0	

Kronik hastalığı olmayanlarda döküntü latent periyodu 60 dk.- 90 gün arasında (ortanca:6 gün), tek kronik hastalığı olanlarda 45 dk.- 330 gün arasında (ortanca: 15 gün), birden fazla kronik hastalık varlığında 5 dk.- 1035 gün (ortanca: 12 gün) olarak bulundu. Kronik hastalık grupları arasında Post-hoc istatistik değerlendirmesinde; bir ya da birden fazla kronik hastalığı olan hastaların döküntü latent periyotlarının kronik hastalığı olmayanlara göre daha uzun olduğu bulundu (p değeri=0,002).

Hastaların immünsüpresif olma durumları ile KAİR arasındaki ilişki incelendi. Lokalize ilaç reaksiyonları tek grup altında toplandığında bu grubun immünsüpresif hastalarda en sık gözlenen ilaç reaksiyonu, makülopapüler ilaç erüpsiyonu 2. sıklıkta görüldüğü saptandı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. İmmünsüpresif olan ve olmayan hastalarda görülen KAİR dağılımı

KAİR tipi	İmmünsüpresif Durum			
	Yok		Var	
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%
Lokelize ilaç reaksiyonları	16	14,2	28	77,8
Makülopapüler ilaç reaksiyonu	38	33,6	4	11,1
Kutanöz vaskülit	6	5,3	2	5,6
AGEP	7	6,2	1	2,8
Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	17	15,0	0	0,0
Fiks ilaç erüpsiyonu	12	10,6	0	0,0
Likenoid ilaç erüpsiyonu	7	6,2	0	0,0
DRESS	4	3,5	0	0,0
Eritema multiforme major	1	0,9	0	0,0
SJS/TEN	1	0,9	0	0,0
Anaflaksi	1	0,9	0	0,0
Diğer	3	2,7	1	2,8
Toplam	113	100	36	100

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Pustulosis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

İmmünsüpresif hastalarda en sık antineoplastiklere karşı reaksiyon gelişirken (n=32; %88,9) immünsüpresyon olmayan hastalarda en sık antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen reaksiyon (n=55; %49,1) saptandı (Tablo 4.21). İmmünsüpresyon durumu olan hastalarda lokalize ilaç erüpsiyonu daha sık geliştiği bulundu ($p<0,001$). Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu ve makülopapüler ilaç erüpsiyonu immünsüpresif olmayan hastalarda daha sık geliştiği bulundu (sırasıyla p değeri=0,013; 0,016). Antimikrobiyal ilaçlar ve analjezik/antienflamatuar ilaçlar, immünsüpresyon olmayan hastalarda daha sık reaksiyona neden olmuştu (sırasıyla p değeri=0,000; 0,007). İmmünsüpresif hastalarda döküntü latent süresi 5 dakika ile 1035 gün arasında (ortanca:17,5 gün), immünsüprese durum olmayan hastalarda 2 saat ile 330 gün arasında (ortanca:7 gün) idi. İmmünsüpresif hastalarda diğer hastalara göre döküntü gelişme süresi daha uzun bulundu ($p=0,002$). İmmünsüpresif hastalarla diğer hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,787$).

Tablo 4.21. İmmünsüpresif olan ve olmayan hastalarda KAİR etkeni olan ilaçların dağılımı

İlaç Grupları	İmmünsüpresif Durum			
	Yok		Var	
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%
Antineoplastik/immünmodülatörler	9	8,0	32	88,9
Antimikrobiyaller	55	48,6	2	5,6
Vitamin ve diğer takviyeler	6	5,3	1	2,8
Antihipertansifler	5	4,4	1	2,8
Analjezik/ antienflamatuarlar	17	15	0	0,0
Diyabet İlaçları	4	3,5	0	0,0
Antifungaller	2	1,8	0	0,0
Kontrat madde	3	2,7	0	0,0
Antiepileptikler	3	2,7	0	0,0
Diğer	9	8,0	0	0,0
Toplam	113	100	36	100

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Püstülozis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

Hastaların lokalize ilaç erüpsiyonları haricindeki vücut yüzey alanı (VYA) tutulumlarının döküntü tipine göre dağılımı Tablo 4.22’de gösterilmektedir. Lokalize ilaç erüpsiyonlarında VYA ihmal edilebilir düzeyde olduğundan tabloda değerlendirmeye alınmamıştır. VYA’nın %25’ten azını tutan en sık KAİR tipi fiks ilaç erüpsiyonu, VYA’nın %26-100 arasında tutulum yapan en sık döküntü tipi ise makülopapüler ilaç erüpsiyonu idi.

Tablo 4.22. Hastalarda görülen çeşitli KAİR tiplerinde saptanan vücut yüzey alan tutulumları

Döküntü tipi	Toplam hasta (n)	Tutulan Vücut Yüzey Alanı							
		%0-25		%26-50		%51-75		%76-100	
		Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%
Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	17	9	18,0	7	22,6	1	5,3	0	0,0
Makülopapüler ilaç reaksiyonu	42	12	24,0	18	58,1	10	52,0	2	40,0
Fiks ilaç erüpsiyonu	12	12	24,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
DRESS	4	1	2,0	2	6,5	1	5,3	0	0,0
AGEP	8	3	6,0	1	3,2	3	15,8	1	20,0
Eritema multiforme majör	1	1	2,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
SJS/TEN	1	0	0,0	1	3,2	0	0,0	0	0,0
Kutanöz vaskülit	8	6	12,0	0	0,0	1	5,3	1	20,0
Likenoid ilaç erüpsiyonu	7	4	8,0	2	6,5	1	5,3	0	0,0
Anafilaksi	1	1	2,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Diğer	4	1	2,0	0	0,0	2	10,5	1	20,0
Toplam	105	50	100	31	100	19	100	5	100

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Püstülozis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

Mukoza tutulumu tüm hastaların %20,8'inde (n=31) gelişmişti. Mukoza tutulumuna en sık antimikrobiyal ilaçlar (%35,5, n=11), sonra sırasıyla antineoplastik/immünmodülatör ilaçlar (%29,5, n=9) ve analjezik/antienflamatuar ilaçlar (%12,9, n=4) yol açmıştı. Mukoza tutulumu ile ilişkili ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p değeri=0,940).

En sık sırasıyla lokalize ve ürtikeryal ilaç döküntülerinde mukoza tutulumu mevcuttu (Tablo 4.23). DRESS hastalarında mukoza tutulumu diğer döküntü tiplerine göre daha sık bulundu. (p değeri=0,007).

Tablo 4.23. Mukoza tutulumunun KAİR tiplerine göre dağılımı

KAİR tipi	Mukoza tutulumu			
	Yok		Var	
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%
Lokalize ilaç reaksiyonları	33	28,0	11	35,5
Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	9	7,6	8	25,8
Makülopapüler ilaç reaksiyonu	39	33,1	3	9,7
DRESS	1	0,8	3	9,7
Fiks ilaç erüpsiyonu	11	9,3	1	3,2
AGEP	7	5,9	1	3,2
SJS/TEN	0	0,0	1	3,2
Likenoid ilaç erüpsiyonu	6	5,1	1	3,2
Anaflaksi	0	0,0	1	3,2
Eritema multiforme major	1	0,8	0	0,0
Kutanöz vaskülit	8	6,8	0	0,0
Diğer	3	2,5	1	3,2
Toplam	118	100	31	100

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Püstülozis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

Mukoza tutulumu olanlarda en sık ilk 24 saatte 10 hastada (%32,2) reaksiyon gözlenmiş ve 2 hastada (%20) ülser, 8 hastada (%80) mukoza ödemi gelişmişti. 1-7. gün arasında 6 hastada (%19,3) reaksiyon gözlenirken 1 hastada (%16,6) ülser, 5 hastada (%83,3) mukoza ödemi, 7-14. günler arasında yine 6 hastada (%19,3) tutulum olup 1 hastada (%16,6) ülser, 5 hastada (%83,3) mukoza ödemi, 14.günden sonra tutulum olan 9 hastada (%29) ise 6 hastada (%66,6) ülser, 3 hastada (%33,3) mukoza ödemi gelişti. Mukozal tutulum gelişimi ile KAİR gelişme süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p değeri>0,05).

Mukoza tutulumu olanlarda sistemik bulgu (sorumlu ilaca başladıktan sonra ortaya çıkan fizik muayene ya da laboratuvar/radyolojik yöntemlerle saptanmış kas-eklem, böbrek, karaciğer, göz, solunum, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem tutulumu) 17 hastada (%56,7) gelişirken, mukoza tutulumu olmayanlarda sistemik bulgu 6 hastada (%26,1) bulundu. Mukoza tutulumu olanlarda mukoza tutulumu olmayan hastalara göre sistemik tutulum daha sık görüldüğü bulundu (p<0,001).

Hastaların %17,4'ünde (n=26) yüzde ödem gelişmişti (Tablo 4.24). Yüzde ödem varlığında en sık görülen döküntü tipi ürtikeryal ilaç erüpsiyonu idi. (p değeri<0,001).

Tablo 4.24. Gelişen KAİR tipine göre yüzde ödem gelişiminin dağılımı

Reaksiyon türü	Yüzde ödem				Toplam (%)
	Yok		Var		
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	
Lokalize ilaç reaksiyonları	37	84,1	7	15,9	100,0
Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	10	58,8	7	41,2	100,0
Makülopapüler ilaç erüpsiyonu	36	85,7	6	14,3	100,0
DRESS	2	50,0	2	50,0	100,0
AGEP	6	75,0	2	25,0	100,0
SJS/TEN	0	0,0	1	100,0	100,0
Anaflaksi	0	0,0	1	100,0	100,0
Fiks ilaç erüpsiyonu	12	100,0	0	0,0	100,0
Kutanöz vaskülit	8	100,0	0	0,0	100,0
Likenoid ilaç erüpsüyonu	7	100,0	0	0,0	100,0
Eritema multiforme major	1	100,0	0	0,0	100,0
Diğer	4	100,0	0	0,0	100,0

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Pustulosis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

Hastaların %19,5'inde (n=29) ilk muayeneleri sırasında ateş (37,5°C ve üzerinde) şikâyeti mevcuttu. Ateş şikâyeti DRESS ve SJS/TEN hastalarının hepsinde (n=5), AGEP hastalarının %75'inde (n=6) saptandı. Ateş şikâyeti olan hastaların %27,6'sında (n=8) makülopapüler ilaç döküntüsü; %41,3'ünde (n=12) şiddetli ilaç reaksiyonları (anaflaksi, DRESS, AGEP, SJS/TEN, ilaca bağlı eritrodermi) görüldü. DRESS, AGEP ve SJS/TEN varlığında ateş diğer döküntülere göre daha sık bulundu (sırasıyla p değerleri= 0,000; 0,001; 0,041).

Hastaların 55'inde (%36,9) eşlik eden enfeksiyöz durum mevcuttu. Enfeksiyöz durumun eşlik ettiği en sık KAİR tipi (%41,8; n=23) makülopapüler döküntü iken AGEP hastalarının tümünde enfeksiyon saptandı. (Tablo 4.25). Makülopapüler ilaç erüpsiyonu ve AGEP sıklığı enfeksiyon varlığında artmış olarak bulundu (sırasıyla p değerleri=0,008; 0.000)

Tablo 4.25. Hastalarda KAİR tipine göre eşlik eden enfeksiyon durumunun dağılımı

KAİR tipi	Eşlik eden enfeksiyon durumu				Toplam (%)
	ENFEKSİYON YOK		ENFEKSİYON VAR		
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	
Makülopapüler ilaç reaksiyonu	19	45,2	23	54,8	100,0
Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu	8	47,1	9	52,9	100,0
AGEP	0	0,0	8	100,0	100,0
Fiks ilaç erüpsiyonu	7	58,3	5	41,7	100,0
Lokalize ilaç reaksiyonları	40	90,9	4	9,1	100,0
Kutanöz vaskülit	5	62,5	3	37,5	100,0
Eritema multiforme major	0	0,0	1	100,0	100,0
DRESS	3	75,0	1	25,0	100,0
SJS/TEN	1	100,0	0	0,0	100,0
Likenoid ilaç erüpsiyonu	7	100,0	0	0,0	100,0
Anaflaksi	1	100,0	0	0,0	100,0
Diğer	3	75,0	1	25,0	100,0

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEP: Acute Generalized Eczematous Püstülozis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

Hastalarda KAİR kliniğine eşlik eden enfeksiyon durumunun KAİR gelişme süresi ile ilişkisi incelendi (Tablo 4.26). Eşlik eden enfeksiyon varlığında KAİR gelişme süresinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu saptandı (p değeri<0,001).

Tablo 4.26. Hastalarda KAİR gelişme süresine göre enfeksiyon durumunun dağılımı

Enfeksiyon durumu	KAİR gelişme süresi		
	Ortanca	Minimum	Maksimum
Enfeksiyon yok	12 gün	45 dk	1035 gün
Enfeksiyon var	5 gün	5 dk	85 gün

KAİR: kutanöz advers ilaç erüpsiyonu

Hastaların %18,8'i (n=28) daha önce aynı ya da farklı gruptan bir ilaca karşı ilaç döküntüsü tariflemekteydi. Advers ilaç reaksiyonu öyküsü olan hastalar en sık makülopapüler ilaç reaksiyonu (n=9; %32,1) öyküsü mevcuttu.

Hastaların %28,2'sinde (n=42) atopi öyküsü mevcuttu. Bu grupta en sık gelişen reaksiyonlar sırasıyla lokalize ilaç erüpsiyonu (n=13;%31), makülopapüler ilaç erüpsiyonu (n=12;%28,6), ürtikeryal ilaç erüpsiyonu (n=11; %26,2) saptandı. Atopi özgeçmişli olan hastalarda en sık reaksiyon gelişimine neden olan ilaç grupları antimikrobiyaller (n=22;%52,4) ve takiben antineoplastik/immünmodülatör ilaçlar (n=9;%21,4) idi. Atopi öyküsü olanlarda KAİR gelişimi en sık ilaç alımını takiben 7 gün ve sonrasında gerçekleşmişti (n= 30; %71,4). Atopi varlığında kadın cinsiyette döküntü sıklığı artmış olarak bulunması (p= 0,044) dışında yaş, KAİR gelişme süresi, etken olan ilaçlar, KAİR tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri=0,530;0,207;0,295;0,232). Hastaların %32,2'sinde (n=48) birinci ve ikinci derece akrabalarında atopi ya da ilaç döküntüsü öyküsü mevcuttu. Bu grupta en sık görülen döküntü tipleri makülopapüler döküntü (n=12;%25) ve lokalize ilaç reaksiyonları (n=13; %27,1) saptandı.

Hastaların %26'sı (n=39) sigara kullanmaktaydı. Bu grupta en sık makülopapüler ilaç reaksiyonu (n=12; %30,8) ve lokalize ilaç reaksiyonu (n=12; %30,8) görülürken sigara kullanmayanlarda bu reaksiyonlar sırasıyla %27,3 ve %29,1 hastada saptandı. Sigara kullananlarda ilaçla döküntü arasındaki süre ortancası 7 gün (5 dk–330 gün) sigara kullanmayanlarda ortalama süre 9 gün (2 sa-1034 gün) olarak bulundu. Sigara kullanan ve sigara kullanmayan hastalarda KAİR gelişme süresi ve KAİR tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p değeri =0,325;0,530).

Hastalarda KAİR gelişimi ile ilişkili bulunan ilaçların %76,5'i (n=114) oral yoldan, %23,5'i (n=35) parenteral yoldan kullanılmıştı. Hastaların %77,2'sinde (n=115) KAİR ile ilişkilendirilen ilaç kullanımı sonlandırıldığı, %22,8'inde (n=34) ilişkili ilaca devam edildiği saptandı. Suçlanan ilaç kullanımı kesilen hastaların %11,3'üne (n=13) tedaviye farklı bir ilaçla devam edilmişti. Hastaların tedavisinde ilk basamak olarak özellikle şiddetli KAİR kliniğinde ve diğer klinik tiplerde de mümkünse KAİR ile ilişkilendirilen ilaçların kullanımına devam edilmemiştir. Olguların %66,4'ünde (n=99) hastalık topikal ajanlar, antihistaminikler ve tek doz parenteral steroidle (metilprednizolon 40-80 mg veya triamsinolon asetonat 40 mg) kontrol altına alınırken, %26,8'inde (n=40) orta-yüksek doz sistemik kortikosteroidler (0,5-1,5 mg/kg/gün metilprednizolon, 2-60 gün sürede tedricen doz azaltılarak) ile tedavi gerekli olmuştur (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Hastaların KAİR tanısı ile aldığı tedaviler

KAİR tedavisinde kullanılan ajanlar	Hasta sayısı (n)	%
Topikal steroidler ve diğer topikal ajanlar	116	77,8
Oral/parenteral antihistaminikler	99	66,4
Tek doz sistemik triamsinolon	20	13,4
Orta-yüksek doz metilprednizolon tedavisi	40	26,8
İntravenöz immünglobulin	2	1,3
Adrenalin	4	2,6
Sistemik antibiyotik (eşlik eden enfeksiyon tedavisi)	9	6,0
Kolşisin	2	1,3
Biotin	1	0,6

KAİR: kutanöz advers ilaç erüpsiyonu

Hastaların KAİR tanısı konduktan sonra izlem süreçleri incelendi. Buna göre, hastaların iki hafta sonraki kontrol değerlendirmesinde %67,8'inin (n=101) tedaviye tam yanıt verdiği, %30,2'sinde (n=45) kısmi yanıt ve %2'sinde (n=3) tedaviye yanıt olmadığı saptandı (Tablo 4.28). Suçlanan ilacı kesilen hastaların ikinci hafta kontrollerinde KAİR tedavisine yanıt verenlerin oranı, suçlanan ilacı kesilmeden izlenen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p değeri<0,001).

Tablo 4.28. Hastaların 2. hafta izlemlerinde; verilmiş olan KAİR tedavisine yanıtlarının şüpheli ilaç devamlılık durumuna göre karşılaştırılması

KAİR sonrası hastanın şüpheli ilaca devamlılığı	Tedaviye yanıt						Toplam (%)	P değeri
	Yanıtsız		Kısmi yanıt		Tam yanıt			
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%		
İlacı kesilenler	1	0,8	22	19,2	92	80,0	100,0	P<0,001
İlaca devam edilenler	2	5,8	23	67,6	9	26,4	100,0	

KAİR: kutanöz advers ilaç erüpsiyonu

Hastalarda KAİR latent süresi ile KAİR'e yönelik tedavinin 2.hafta değerlendirmesi arasındaki ilişki incelendiğinde, ilk 24 saat içerisinde KAİR gelişen hastalarda tam yanıt oranı (%87,5), diğer hastalara göre en yüksek oranda olduğu saptanmıştır (Tablo 4.29). Hastalarda KAİR gelişme süresi uzamasıyla, ikinci haftada değerlendirilen tedaviye yanıt oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p değeri =0,335).

Tablo 4.29. Hastalarda KAİR gelişme süresine göre 2. haftada KAİR tedavisine yanıtların dağılımı

KAİR gelişme süresi	Tedaviye yanıt						
	Tam yanıt		Kısmi yanıt		Yok		Toplam (%)
	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	Hasta sayısı (n)	%	
İLK 24 SAAT	21	87,5	3	12,5	0	0,0	100,0
1-6 GÜN	24	70,6	9	26,5	1	2,9	100,0
7-14 GÜN	29	74,4	10	25,6	0	0,0	100,0
>14 GÜN	27	51,9	23	44,2	2	3,9	100,0

KAİR: kutanöz advers ilaç erüpsiyonu

5. TARTIŞMA

KAİR günümüzde kullanılan birçok tedavinin yan etkisi olarak ortaya çıkan en sık advers reaksiyondur. İlaç reaksiyonlarının popülasyondaki görülme sıklığı %6-30 arasında değişmekteyken kutanöz ilaç reaksiyonlarında bu oran %1-8 arasında değişmektedir [140, 141]. Beniwal ve arkadaşları dermatoloji hastalarında KAİR oranını %0,25 (200/78.708) [4], Li ve arkadaşları %0,16 [142], Apaydın ve arkadaşları %1,2 [143] olarak bulmuştur. Yatan hastalarda ilaç erüpsiyonu insidansı %2-3 olarak bulunmuştur [21, 144]. Çalışmamızda günlük pratiğimizde sık gördüğümüz bu hasta grubuyla ilgili detaylı bilgiler sunarak hem ülkemiz verilerine hem de literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Literatürde hastane bazlı KAİR çalışmalarında sıklıkla 20-39 yaş ve kadın predominansı göze çarpmaktadır [145-147]. Farklı olarak bizim yaş popülasyonumuza daha yakın olan Rajendran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık KAİR yaş grubu 40-60 yaş olarak bulunmuştur [148]. Bizim çalışmamızda kadın: erkek oranı 1,22; en sık ilaç reaksiyonu görülen yaş grubu 51-70 yaş (%37,6) olarak bulundu. Çalışmaya katılan hastalarımızın diğer çalışmalara kıyasla daha ileri yaş popülasyonda olduğu değerlendirildi.

Hem ayaktan hastaları hem de yatan hastaları birlikte değerlendiren çalışmalarda en sık KAİR döküntüsü makülopapüler erüpsiyon olarak belirtilmekteyken bunu sıklıkla ürtikeryal ilaç erüpsiyonu ve fiks ilaç erüpsiyonu takip etmeydi [148-151]. Ancak incelenen literatür çalışmaların birçoğu yatan hastalarda yapılmakta olup, makülopapüler döküntü büyük oranda yatırılmayı gerektirecek şiddette olmadığından en sık gözlenen döküntü tipi ürtikeryal ilaç erüpsiyonu olarak bulunmuştur [1, 152]. Bizim çalışmamızda tek grup başlığında değerlendirilirse lokalize ilaç reaksiyonları %29,5 ile en sık tip KAİR olarak saptanmıştır. Lokalize ilaç reaksiyonlarını ayrı tutarsak en sık KAİR makülopapüler erüpsiyon (%28,1) olarak karşımıza çıkarken, onu takiben ürtikeryal ilaç erüpsiyonu %11,4 ve fiks ilaç erüpsiyonu %8,1 olarak bulundu. Lokalize ilaç erüpsiyonları grup olarak değerlendirilmediği takdirde döküntü tipleri arasındaki oranlar literatüre paralellik göstermektedir (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Literatür çalışmalarındaki KAİR döküntü tiplerinin yüzdesel karşılaştırması

Yayın	Ürtiker (%)	Makülopapüler erüpsiyon (%)	FİE (%)	Eritrodermi (%)	Vaskülit (%)	AGEP (%)	EM/SJS/TEN (%)
Hernandez-Salazar [153]	12,2	51,2	2,4	4,9	-	2,4	12,2
Fizsenon-Albala [154]	15,0	57,0	-	8,0	8,0	-	2,0
Apaydın [143]	21,1	31,2	12,0	0,9	0,9	0,9	2,8
Li [142]	12,0	48,0	12,0	6,0	4,0	-	23,0
Barbaud [155]	25,0	37,5	4,1	9,7	-	1,4	-
Puavilla [156]	6,0	60,2	9,0	3,8	2,3	-	6,8
Stubb [157]	17,8	39,0	39,0	1,5	-	-	1,5
Bigby [144]	5	94	-	-	-	-	-
Sushma [158]	7,8	42,7	11,4	3,6	-	-	28,9
Adışen [1]	51,9	29,9	-	4,5	3,3	1,1	6,2
Rajendran [148]	8,8	31,5	13,4	-	-	6,5	13,4
Al-Raiee [152]	41,0	13,0	14,0	-	-	-	15,0
Hiware [151]	14,56	37,73	17,2	-	-	-	1,3
Sharma [159]	17,3	13,3	22,0	2,6	0,6	-	14,0
Serimiz	11,4	28,1	8,1	0,6	5,4	5,4	1,4

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEp: Acute Generalized Eczematous Püstülozis, SJS/TEN: Steven Johnson Sendromu/ Toksik Epidermal Nekroliz

Çalışmamızda mevcut hasta gruplarını göz önünde bulundurarak düşük vücut yüzey alanı tutulumuna sahip olan reaksiyonları lokalize ilaç erüpsiyonları (tırnak değişiklikleri (paronişi, periungal deskuamasyon), palmoplantar deskuamasyon, fototoksik ilaç erüpsiyonu, ekzematöz ilaç erüpsiyonu, ilaca bağlı pruritus, papülopüstüler (akneiform ya da palmoplantar dahil) erüpsiyon, babun sendromu, ürtikerin eşlik etmediği anjiyoödem, gingival hiperplazi, kemoterapinin toksik

eritemi) başlığı altında bir grup döküntü tipi bir arada toplandı. Çalışmamızda lokal ilaç reaksiyonları grup olarak değerlendirildiğinde en büyük reaksiyon grubunu (%29,5) oluşturmaktaydı. Literatürde bu grup reaksiyonların çoğunlukla özel ismi kullanılsa da; nadir ilaç erüpsiyonları [160], deri ilişkili ilaç toksisiteleri [161] gibi isimlendirmeler de yapılmaktadır. Biz bu özel tip reaksiyonları diğer reaksiyon gruplarından ayırarak çalışmadaki vücut yüzey alanı ortalamasının doğru tespit edilmesini, reaksiyon sürelerindeki değişkenliğin azaltılmasını ve ilaç gruplarının reaksiyon sıklığını değerlendirmenin kolaylaştırılmasını hedefledik.

Yapılan birçok literatür çalışması yatan hastalardaki KAİR gelişme sıklığını belirtmekten Al-Raaie ve arkadaşlarının Umman Ulusal İlaç İzlem Merkezinin 15 aylık süredeki kutanöz advers ilaç reaksiyonları verilerini değerlendirdiği çalışmada KAİR tanısı alan 100 hastanın 76'sı ayaktan KAİR başvurusu yaparken 24'ü farklı hastanelerde yatan hastalardan oluşmaktaydı [152]. Ayaktan hasta başvurularının dahil edildiği çalışmamızda da hastaların %36,9'u KAİR nedeniyle polikliniğimize direkt başvuru yaparken, hastaların büyük çoğunluğu diğer branşlardan KAİR şüphesiyle (n=82;%55) tarafımıza danışılmaktaydı. Tıbbi onkoloji birimi en sık konsültasyonla danışan branş (n=29;%29,8) olması nedeniyle çalışmamızdaki değerlendirilen temel parametrelerden yaş grubu, KAİR tipleri, reaksiyon gelişen ilaç grupları hatta döküntü latent periyotları dahil birçok verinin analiz sonucunu bu hasta grubunun etkilediği düşünülebilir.

Nedensellik değerlendirmesi, belirli bir tedavinin gözlemlenen bir advers olayın nedeni olma olasılığını değerlendirerek nüksleri önlemek için gereklidir [162]. Nedensellik değerlendirmesi çalışmamızda Naranjo ilaç yan etki olasılık ölçeğine göre yapıldı. Hastaların %4'ü (n=6) kesin KAİR, %89,9'u (n=134) muhtemel KAİR, %6'sı (n=9) olası KAİR olarak değerlendirilirken şüpheli hasta saptanmadı. Ranjana ve arkadaşları 200 hastanın 9 aylık periyotta incelendiği araştırmasında %13 (n=26) kesin KAİR, %69 (n=138) muhtemel KAİR, %18 (n=36) olasılıklı KAİR hastası saptandı [4]. En yüksek muhtemel KAİR oranına sahip çalışma (%77,3) Sharma ve arkadaşlarına aitti [159]. Çalışmamızdaki muhtemel KAİR oranındaki yüksekliğin nedeni; Naranjo ilaç yan etki olasılık ölçeği değerlendirmesinde plasebo etkisinin değerlendirilememesi, kanda toksik ilaç düzeyi ölçümünün yapılamaması ve şüpheli ilacın tekrar kullanılması testlerinin hem etik kurallar hem de ekonomik nedenler

dolayısıyla uygulanamamasına bağlı olarak hastaların değerlendirilmesinde bu parametrelerden '0' puan almaları olabilir.

Her ne kadar KAİR insidansı, Naranjo ölçek puanı ile kesin veya muhtemel olarak tanımlanan vakalardan tahmin edilebilse de polifarmasi (çoklu ilaç kullanımı) durumunda ilaç tespit olasılığı düşüktür. Polifarmasi reaksiyondan sorumlu ilacın tespitinde zorluklara yol açan önemli bir problem haline gelmiştir. Çalışmamızda %83,8 (n=125) hasta aynı anda birden fazla ilaç kullanmaktaydı. Huang ve arkadaşlarının [145] çalışmasında bu oran %58,8, Beniwal ve arkadaşlarında [4] %74, Apaydın ve arkadaşlarında [143] aynı oran %55 olarak saptanmıştır. Thakkar ve arkadaşlarında [163] hasta başı kullanılan ortalama ilaç sayısı 2,46; Beniwal ve arkadaşlarında 2,09 olarak saptanırken, olgularımızda ortalama ilaç sayısı 3,91 bulundu. Bu yüksek oran, hastaların ileri yaşta olması ve tek veya birden fazla komorbiditelerinin olmasına bağlanmıştır. Her bir ilacı hastaya tekrar kullandırmak ya da artık kullanmamasını önermek kritik sonuçlara yol açabileceğinden pratikte daha güvenilir ve hızlı uygulanabilen yöntem/ölçeklere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAİR açısından en fazla suçlanan ilaçlar sırasıyla antimikrobiyaller daha sonra NSAİİ ve antikonvülzan ilaçlar olarak bilinmektedir [147, 151, 164]. AI-Raiee ve arkadaşlarının çalışmasında NSAİİ en sık suçlanan ilaçlar olarak bulunmuştur [152]. Çalışmamızda en sık antimikrobiyal ilaçlar (%38,2; n=57), antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar (%27,5; n=41), analjezik ve antienflamatuar ilaçlar (%12,1; n=18) ile reaksiyon gözlemlendi. Antineoplastik ve immünmodülatör ilaçlar ise literatür çalışmalarında oldukça düşük oranda saptanmıştır. Bu farklılık hastanemizin onkoloji kliniği içeren kapsamlı bir referans hastanesi olması ve son yıllarda yeni geliştirilen, KAİR'e sıklıkla yol açan antineoplastik ve immünmodülatör ilaçların kullanım sıklığının artması olabilir.

KAİR ile suçlanan ilaçların sıklığı farklı toplumlarda kullanılma oranıyla paralellik göstermektedir. Antimikrobiyaller grubu içerisinde en sık kullanılan beta laktam grubu antibiyotikler döküntü nedeniyle sık suçlansa da florokinolonlar bazı ülkelerde reçetesiz olarak diyare tedavisinde kullanılması nedeniyle bazı çalışmalarda daha sık bildirilmiştir [146, 163-165]. Sharma ve arkadaşları en sık suçlanan antimikrobiyal ilacı tinidazol [159] olarak raporlarken Akpınar ile

arkadaşları amoksisilin [147], Huang ve arkadaşları allopürinol [145] olarak bulmuştur. Asetaminofen birçok soğuk algınlığı ve kombine analjezik preparatın içerisinde bulunması nedeniyle reaksiyon sıklığını belirtmek zor olsa da güvenli bir analjezik ve antipiretik olarak kabul edilir [4]. Padmavathi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 419 hastanın 70'inde (%16,7) en şüpheli ilaç asetaminofen olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda en sık antimikrobiyal ilaç grupları penisilin ve türevleri (%28), kinolonlar (%21) ve sefalosporinler (%14); en sık reaksiyon gelişen analjezik/antienflamatuar ise asetaminofen (%22) olarak bulunmuştur.

Makülopapüler ilaç erupsiyonu çok çeşitli ilaçlarla ortaya çıkabilmektedir. Sharma ve arkadaşları makulopapüler ilaç erupsiyonundan %42 oranında antiepileptikleri [159], Apaydın ve arkadaşları %44,1 antimikrobiyal ajanları [143], Adışen ve arkadaşları %45,6 analjezik ve antienflamatuar ajanları [1] sorumlu bulmuştur. Bizim çalışmamızda da %59,5 antimikrobiyal ilaçlar makülopapüler reaksiyona yol açtığı saptanmıştır.

Ürtikeryal ilaç erupsiyonu ve anjiyoödem tablosuna yol açabilen birçok ilaç mevcuttur. Hastaneye ilaç reaksiyonu nedeniyle başvuruların %4,6-25'i ürtiker/anjiyoödem tanısı almaktadır [153-155]. İlaça bağlı ürtiker çalışmamıza katılan hastaların %11,4'ünde gözlenirken bu değer Hernandez (%12,2) ve Hiware'nin (%14,56) çalışmasına benzerdir [151, 153]. Çalışmamızda ürtikeryal ilaç erupsiyonundan en sık antimikrobiyal ilaçlar (%64,7), NSAİİ (%17,6) sorumlu bulundu. Tan ve Gratanın derleme bildirisinde NSAİİ'ler ve antibiyotikler, prospektif çalışmalardan gelen güvenilir veriler az olmasına rağmen, ürtiker ile en yaygın olarak ilişkili ilaçlar olarak bulunmuştur [67]. Aynı çalışmada bizim bulgularımıza paralel şekilde ürtikerle en sık ilişkili antibiyotik grubu penisilin ve türevleri olarak ifade edilmiştir.

Çalışmamızda fiks ilaç erupsiyonu gelişiminden antimikrobiyal ilaçlar (%50) ve analjezik/antienflamatuar (%50) ilaçlar sorumlu bulunmuştur. NSAİİ ile fiks ilaç erupsiyonunun en sık sebepleri arasındadır [166]. Olgularımızda fiks ilaç erupsiyonu gelişimi ile analjezik/antienflamatuar kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Fiks ilaç erüpsiyonu sıklıkla sulfonamidler, fenilbutazon, barbitüratlar, dapson, indometazin, kinin, salisilik asit ve tetrasiklinler ile ilişkili olarak gelişmektedir [167]. Parasetamol ilişkili fiks ilaç erüpsiyonu tüm fiks ilaç erüpsiyonlarının yaklaşık %1,5'ünü oluşturmakta olup oldukça nadir bir sebeptir [168]. Parasetamole bağlı fiks ilaç erüpsiyonunu destekleyen bazı vaka raporları vardır [169-172]. Çalışmamızda gelişen fiks ilaç erüpsiyonlarının (n=12), %50'si analjezik/antienflamatuar ilaçlara bağlıyken; parasetamol fiks ilaç erüpsiyonlarının %25'inde etken ilaç idi. Sharma ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %22 olarak bulunmuştur [159]. Parasetamole bağlı fiks ilaç erüpsiyonundaki bu artış hastaların sık kullandığı bu ilacın mukoza ve genital tutulumları durumunda daha fazla hastaneye müracaat etmesinden veya konsültasyon sıklığından kaynaklanıyor olabilir. Bu düşüncemizi netleştirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda 15 (%10) hastada şiddetli ilaç reaksiyonu saptanırken farklı çalışmalarda bu oran değişkenlik göstermektedir. Ashifa ve arkadaşları %12,74 [173], Sasidharanpillai ve arkadaşları %13,2 [174], Saha ve arkadaşları %32,4 [150], Huang ve arkadaşları %14,8 [145], Sharma ve arkadaşları %6,6 [159] ve Hiware ile arkadaşları %1,95 olarak bulmuştur [151].

Şiddetli KAİR tiplerinden olan AGEF, nispeten nadir görülen eritemli ve ödemli zeminde çok sayıda steril püstülle seyreden şiddetli kutanöz ilaç reaksiyonudur. En sık neden olan ilaçlar penisilin türevleri ve makrolidlerdir. Oral nistatin, karbamazepin, doksisisiklin, terbinafin, izoniyazid, kotrimaksazol AGEF tablosuna en sık neden olan ilaçlardır [34]. Çalışmamızda da terbinafin, amoksisilin-klavunat, seftriakson, asetaminofen, memantin, klindamisine karşı gelişen AGEF olguları mevcuttur. Retrospektif çalışmalarda AGEF sıklığı %0,9-2,4 arasında değişmekteyken [143, 153, 155], Rajendran ve arkadaşlarının çalışmasında AGEF sıklığı %6,5 bulunmuş olup bizim çalışmamızda da bu oran %5,3 ile ortalamanın üzerindedir.

Bir diğer şiddetli KAİR tipi olan DRESS sendromu insidansı tam olarak bilinmeyen ancak en sık neden olan ilaçlardan antikonvülzanlar ve sulfonamidler için 1/1000-10.000 olduğu tahmin edilen ilaca bağlı hipersensitivite reaksiyonudur. Bildirilen elliden fazla ilaç arasından en sık neden olan ilaçlar aromatik

antikonvülzanlar, sulfonamidler ve allopürinoldür [175]. Çalışmamıza katılan hastaların 4'ünde (%2,6) DRESS tespit edilirken, hastaların 2'sinde (%50) eozinofili saptandı. Hastaların 3'ünde (%75) karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme tespit edildi. Reaksiyon gelişen ilaçlar ise allopürinol, sulfasalazin, klaritromisin ve karbamazepin olarak bulundu. Hastalarda DRESS ile ilişkili ilaçlar genel olarak literatürle benzerdir ancak klaritromisinle DRESS gelişimi ancak vaka raporunda bildirilmiştir [176].

Literatür incelendiğinde allopürinol günde 200 mg ve üzerinde kullananlarda SJS/TEN riski daha düşük doz kullananlara göre artmış olarak raporlanmıştır [177]. Üstelik allopürinol ile diğer ilaçlar (aminopenisilinler, ACE inhibitörleri) arasında ilaç etkileşimi nedeniyle “*allopürinolle indüklenen erüpsiyon*” terminolojisi oluşturulmuştur [178]. Çalışmamızda allopürinol ile indüklendiği tespit edilen DRESS tanısı alan iki hastanın daha önceden aminopenisilin grubuna karşı döküntü öyküsü ve hastalardan birinde beraberinde ACE inhibitörü kullanma öyküsü nedeniyle allopürinolle indüklenen erüpsiyon şüphesi akla gelmektedir.

Çalışmamızda hastalarımızda ilaç kullanımı sonrası KAİR gelişme latent periyodu ortancası 9 gün (5 dk ila 2,83 yıl arasında) olarak tespit edilmiştir. Bildirilere göre, genellikle ilaç erüpsiyonlarında ilaç döküntüsü, ilaç alımını takiben 5-15 gün arasında gelişirken ürtikeryal ilaç erüpsiyonu ve makülopapüler erüpsiyonda bu süre 30 dakika-3 hafta arasında, SJS/TEN'de birkaç saat ile bir hafta arasında, likenoid ilaç erüpsiyonunda aylar-yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir [21, 144, 179, 180]. Apaydın ve arkadaşlarının çalışmasında [143] ilaç alımını takiben ilk 14 günde ilaç erüpsiyonu %81,6 oranında gelişirken bizim çalışmamızda %65,1 bulunmuştur. Apaydın ve arkadaşları tarafından 14. günden sonra gelişen ilaç döküntülerinden en sık sorumlu ilaçlar antiepileptikler, antidepresanlar ve retinoidler olarak saptanırken bizim çalışmamızda antineoplastik/immünmodülatör ilaçlar bu dönemde en sık sorumlu ajanlardı.

Çalışmamızda hastalarda saptadığımız lokalize ilaç erüpsiyonlarından en sık görülen tipi olan papülopüstüler erüpsiyon %16,1, Ashifa ve arkadaşlarının çalışmasında %12,3 [173], Al-Raaie ve arkadaşları %5 [152], Sharma ve arkadaşları %11,3 [159] olarak bulunmuştur. Çalışmamızda sırasıyla en sık setuksimab (n=7),

erlotinib (n=5), panitimumab (n=3), gefitinib (n=2), transtuzumab (n=2), sertolizumab, sorafenib, sunitinib, infliksimab papülopüstüler er  psiyondan sorumlu ajanlardı. Epidermal büyüme faktörü inhibitörleri özellikle monoklonal antikorlarla birlikte kullanıldığında %90'nın üzerinde papülopüstüler er  psiyona yol a  rlar ve erüpsiyon gelişmesi ile reaksiyonun şiddeti tedaviye yanıt ile korelasyon göstermektedir [181, 182]. Dolayısıyla hafif-ılımlı klinik tablolarda hastayı rahatsız edici semptomlar yoksa ilaç kesilmesi gerekmemektedir [183]. Biz de hastalarımızın %87,5'inde destek tedavileriyle (topikal sodyum sulfasetamid, topikal klindamisin/benzoil peroksit ya da oral doksisisiklin) birlikte ilaca devam ettik. Hastaların 1/3'   tedaviye tam yanıt verirken, 2/3'ünde semptomları büyük oranda gerileyerek ilacın kesilmesine gerek kalmadı. Günümüzde giderek artan şekilde kullanılan bu tür tedavilerde hasta   ok geç dönemde dermatoloji kliniğine danı  labilmektedir. Bigby ve arkadaşlarının 1975-1982 arasında 15438 hastayı tarayarak gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada döküntü başlangıcından itibaren hastaların başvurusuna kadar geçen s  renin 1,39 yıla kadar uzayabildiği gözlendi [144]. Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların iki yıldan fazla süredir kullanılan protein kinaz inhibitörlerinin ya da bir yıla yakın süredir kullanılan monoklonal antikorların püstüler er  psiyonlara yol a  abildi  i ve verilen tedavilerle tablonun hafiflediği gözlendi.

Non-sterid antienflamatuar ilaçlar ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ürtiker/anjiyoödem gelişimi açısından riskli ilaç gruplarıdır. Bu ilaçları ilk kez kullananların 2-10/10.000'unda penisilin ve türevlerini kullananların ise 1/10.000'inde anjiyoödem gelişebilmektedir. Bu reaksiyonların latent periyodu daha kısa olup dakikalar-saatler içinde reaksiyon ba  layabilir [184]. Çalışmamızda   rtikeryal ilaç erüpsiyonu hastalarının yalnızca %29,4'ünde (n=5) reaksiyon ilk 24 saatte gerçekleşmiştir. Çalışmamızdaki bu farklılık ilaçların IgE aracılı hipersensitivitenin yanında idiyosenkrazik ya da ps  doallerjik yollardan da gecikmiş tip yanıtlara yol a  abilmesinden kaynaklanmaktadır.

İleri yaş popülasyonda hem sistemik hastalıkların artışı hem de ilaç kullanımındaki artış KAİR riskini artırmaktadır [185]. KAİR için en önemli risk faktörleri hematolojik maligniteler, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, HT, astım, koroner arter hastalıkları, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları olarak

gösterilmekle birlikte komorbidite nedeniyle kullanılan ilaç sayısının artması, ilaç metabolizmasının değişimi sürece katkı sağlamaktadır [179, 186]. Bu bulguyu destekler şekilde yaş ortalaması yüksek olan çalışmamızda 91(%61) hastada kronik hastalık, 55(%36,9) hastada da eşlik eden enfeksiyöz durum saptandı. Kronik hastalık sayısı iki veya daha fazla olanların oranı da %32,9 olarak bulundu. Kronik hastalık sayısı varlığı yanında birden fazla olması bile döküntü latent periyodunu diğer hastalara göre uzatmış ve kronik hastalığı olan hastalarda en sık gelişen KAİR tipi lokalize ilaç erüpsiyonu olarak bulundu.

İlaç alerjisi olan kişilerde %1-5 oranında birden fazla ilaca karşı immünolojik reaksiyon gelişebileceği (özellikle antimikrobiyal ilaçlara karşı) bilinmektedir [187, 188]. Fiszenson-Albala ve arkadaşlarının 6 aylık periyotta 48 yatan hastanın değerlendirildiği çalışmasında ilaç erüpsiyonu olan hastaların %31'inin daha önce de ilaç alerjisi geçirdiği bildirilmiştir [154]. Apaydın ve arkadaşları %15,9, Dennehy ve arkadaşları %35 [189] oranında geçirilmiş KAİR öyküsü bildirmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların 28'i (%18,8) KAİR öyküsü tariflerken aralarından 15'inin (%53,5) antimikrobiyal ajanlara karşı, 7'sinin (%25) ise reaksiyon gelişen ilaç ismini dahi hatırlamadığını öğrendik. Aynı ilaca karşı tekrar reaksiyon gelişmesi hastaların reaksiyon gelişen ilaçlar konusunda yeterince bilgi sahibi olmadıkları veya kendilerine daha önce yapılan uyarılara uymadıklarını düşündürmektedir. Hasta eğitimleriyle beraber, reaksiyon gelişen ilaçlara karşı alerji kartları oluşturulması, iyi bir anamnez alınması KAİR sıklığını önemli oranda azaltabilir.

Atopi etyolojisi tam olarak anlaşılamayan bir antite olup hipersensitivite reaksiyonlarına eğilimi artırdığı bilinmektedir [146]. Alerjik astım ve alerjik rinit en sık görülen atopi formları iken atopik dermatit ve yiyecek alerjileri nispeten daha nadir görülmektedir [190, 191]. AI-Raiee ve arkadaşlarının 100 hasta üzerinde 15 ay süren kohort çalışmasında KAİR hastalarında atopi oranı %6,8 [152], Ashifha ve arkadaşlarının çalışmasında %21 olarak bulunmuştu [173]. Çalışmamızdaki atopi oranı %28,2 olarak bulundu. Atopi öyküsü olan hasta grubunun çalışmaya katılan diğer hastalara göre istatistiksel hiçbir farkı gözlenmedi. Sağlıklı kontrol grubumuz olmadığından atopi durumunun KAİR sıklığına etkisini gösteremedik.

İmmünsüpresyona bağlı KAİR reaksiyon sıklığı ve şiddetindeki artışa dair bilgilerimiz daha çok HIV hastalarına dayanmaktadır. Albala'nın çalışmasında 13294 yatan hastanın 48'i KAİR tanısı almış olup %19'unun özgeçmişinde HIV öyküsü varken hastane genelinde yatan hastalarda HIV sıklığı %4,5 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada immünsüpresyonla ilişkili olarak konnektif doku hastalıkları %10, viral ve otoimmün hepatitler %12,5 ve diyabet %10 oranında tespit edilmiş [154]. Hernandez ve arkadaşlarının yatan hastalarda 10 aylık prospektif kohort çalışmasında immünsüprese hastalarda KAİR gelişme olasılığının arttığını, HIV hastalarında 8,76 kat sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında 4,68 kat artış saptamıştır [153]. HIV hastalarındaki KAİR risk artışı [192, 193] daha önce bildirilse de SLE hastalarındaki risk artışı ilk kez bu çalışmada bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki olguların immünsüpresyon durumu iyatrojenik nedenlerden kaynaklandığından immünsüpresif hastaların en sık lokalize ilaç reaksiyonu (%77,8) grubunda bulunduğu ve ilaç gruplarından en sık antineoplastik/immünmodülatörlere karşı reaksiyon (%88,9) geliştirdiği görülmüştür. Döküntü latent periyodu da immünsüpresif hastalarda immünsüprese olmayanlara göre istatistiksel olarak daha uzun bulunmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma yapılamadığından immünsüprese hastaların sağlıklı bireylere göre KAİR geliştirme risk oranı belirlenememiştir.

İlaç erüpsiyonlarının tedavisi esas olarak şüpheli ilacın kesilmesi ve konservatif tedavilere (oral antihistaminik ve topikal steroidler) dayanmaktadır. Çoğu KAİR olgusu hafif seyirli olduğundan bu tedaviler yeterli olabilmektedir. Daha şiddetli vakalarda sistemik steroid kullanım gerekliliği olabilir [151]. Çoğu vakada lezyonlar tedavi başlangıcından sonra 7 gün-3 ay arasında kaybolmaktadır [156]. Puavilai ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %17'si sadece tedavinin kesilmesiyle iyileşirken, %52'sinde antihistaminik ve topikal steroid tedavileri gerekli olmuştur [156]. Adışen ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %63,3'ünde lezyonlar antihistaminikler ve tek doz steroidle (metilprednizolon 40-80 mg) gerilerken, %36,7'sinde orta-yüksek doz steroidlerle tedavi gerekli olmuştur [1]. Kendi çalışmamızda hastaların %77,2'sinde ilaç kullanımı sonlandırılırken, %66'ünde topikal steroidler, antihistaminikler ve tek doz steroid (metilprednizolon

40-80 mg veya triamsinolon asetonat 40 mg) kullanılmıştır. Olguların %26,8'inde orta-yüksek doz sistemik kortikosteroid kullanımı gerekli olmuştur.

KAİR tabloları sıklıkla hafif seyirli olup sorumlu ilacı kesilmesiyle birkaç hafta içerisinde gerileme eğilimindedir. DRESS sendromu ve likenoid ilaç erüpsiyonlarında istisna olarak iyileşme ve takip süreleri uzayabilir [194]. Çalışmamızda hastalara verilen tedaviye müteakip 2 hafta sonra yaptığımız kontrollerde hastaların %67,8'inde tam yanıt, %30,2'sinde kısmi yanıt, %2'sinde yanıtızlık mevcuttu. İki hafta sonunda şüpheli ilacı sonlandırılan hastaların %80'i tam yanıt verirken, şüpheli ilaca devam edenlerin tam yanıt oranı %26,4 bulundu. Ayrıca döküntü latent periyodu ilk 24 saat olan hastalarda tam yanıt oranı en yüksek (%87,5) bulundu. Bu durum ilk 24 saatteki hastaların yarısının ürtiker, anjiyoödem ve fiks ilaç erüpsiyonu gibi tedavi yanıtı yüksek hastalardan oluşmasından kaynaklanmış olabilir.

Hastane bazlı kesitsel çalışmamızda başvurularında KAİR tanısı koyduğumuz ayaktan ve yatan hastaların demografik ve klinik özellikleri detaylı olarak incelenmiştir. Literatürde daha önce benzer çalışmalar olsa da bildiğimiz kadarıyla incelenen obezite, danışan branş bilgileri, komorbidite ilişkisi, immünsüpresyon bilgisi, önceki ilaç reaksiyon öyküsü, atopi ilişkisi, sigara ilişkisi, eşlik eden mukoza ve yüz tutulumları, ateş ve enfeksiyon ilişkisi, vücut yüzey alanı ilişkisi, ilaç gruplarının çeşitliliği, histopatoloji bilgisi, verilen tedaviler ve yanıtlarıyla ilişkiler tek bir çalışmada analiz edilmemiştir. Çalışmamızdaki tanımlayıcı istatistik bilgilerinin ilaç reaksiyonlarının klinik özelliklerini daha iyi anlamamızı sağlayan geniş bir veritabanı sunduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızın kısıtlılıkları, her bir döküntü alt tipindeki hasta sayısının düşük olması, kanda ilaç düzeylerinin farmakolojik takibinin yapılamaması, ilaç deri reaksiyon testleri (yama, prik ve intradermal testler) ile oral provakasyon testinin yapılamaması, şüpheli ilaç yeniden kullandırılması testinin uygulanamaması olarak sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Hastanemizde tedavisi ve takibi yapılan tüm KAİR olgularının demografik, klinik özelliklerinin prospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar şunlardır:

- Hastaların yaş ortalaması literatüre göre yüksek bulunmuş ve kadın cinsiyet predominansı vardır.
- Hastaların %18,8'inde daha önce KAİR öyküsü vardı. En sık beta laktam grubu antibiyotiklere karşı geçirilmiş KAİR öyküsü saptandı.
- Hastaların %55'inde eşlik eden enfeksiyon öyküsü, %19,5'inde ilk muayenesi sırasında ateş mevcuttu. Ateş SJS/TEN ve DRESS hastalarının tümünde, AGEP hastalarının %75'inde saptandı. Aynı zamanda enfeksiyon varlığında makülopapüler ilaç erüpsiyonu ve AGEP sıklığı artmış olarak bulundu.
- Atopi hastaların %28,2'sinde mevcuttu. Tek başına incelendiğinde makülopapüler erüpsiyonu (%28,6) ve ürtikeryal ilaç erüpsiyonu (%26,2) atopi hastalarındaki en yaygın döküntü tipleri olarak bulundu. Bu grupta en sık antimikrobiyal ilaçlar döküntüye sebep olmaktaydı.
- Hastaların %26,1'i aktif sigara kullanıcısı olmasında rağmen bu durum KAİR latent süresi ve döküntü tiplerini etkilememişti.
- Hastaların %61'i dermatoloji branşına farklı branşlardan ayaktan veya yatağında hasta olarak danışılmıştı. En sık ayaktan Tıbbi Onkoloji (%19,5) ve Acil Servis'den (%10,1) konsulte edilmişti.
- En sık döküntü tipleri sırasıyla makülopapüler ilaç erüpsiyonu (%28,2), papülopüstüler erüpsiyon (%16,1), ürtikeryal ilaç erüpsiyonu (%11,4) ve fiks ilaç erüpsiyonu (%8,1) olarak sıralanmaktaydı.
- KAİR ile ilişkili olduğu tespit edilen ilaçlar arasında ilk 3 sırayı antimikrobiyal ilaçlar (%38,3), antineoplastik/immünmodülatör ilaçlar (%27,5) ve analjezik/antienflamatuar ilaçlar (%12,1) almıştır.
- Histopatolojik inceleme çalışmaya katılan hastaların 47'sinde (%31,4) gerçekleştirilmiş olup; bu örnekler 43 hastada (%28,7) ilaç reaksiyonu ile uyumlu diğerleri klinik olarak tanı aldı.

- Hastaların %10'unda (n=15) şiddetli ilaç reaksiyonu saptandı. Şiddetli ilaç reaksiyonları içerisinde en sık AGEP gözlemlendi.
- Hesaplanan Naranjo ilaç yan etki olasılık ölçeği puanlarına göre hastalarda en sık “muhtemel” KAİR saptandı.
- Cinsiyete göre KAİR alt tiplerinin dağılımı incelendiğinde erkeklerde en sık makülopapüler erüpsiyon (%34,3), kadınlarda en sık lokalize ilaç erüpsiyonu (%29,3) geliştiği saptandı.
- Antineoplastik/immünmodülatör kullanan hastalarda bu ilaçları kullanmayanlara göre lokalize ilaç reaksiyonu, antimikrobiyal ilaç kullananlarda kullanmayan hastalara göre ürtikeryal ilaç erüpsiyonu, makülopapüler ilaç erüpsiyonu gelişme sıklığı, analjezik/antiinflamatuvar ilaç kullananlarda kullanmayan hastalara göre fiks ilaç erüpsiyonu gelişme sıklığı daha fazla bulundu.
- Makülopapüler tip ilaç reaksiyonunun en sık 21-30 yaş arasında, lokalize ilaç erüpsiyonlarının ise 51-60 yaş arasında görüldüğü bulundu.
- İlk 24 saatte, 1-7 gün arasında, 7-14 gün arasında ve 14.gün ve sonrasında makülopapüler ilaç reaksiyonu en sık gözlenen deri tutulum tipi olarak görüldü. Lokalize ilaç reaksiyonları tek bir grup altında incelendiğinde ise özellikle 14.gün ve sonrasında görülen en sık KAİR tipi olarak göze çarpmaktadır.
- Lokalize ilaç reaksiyonları hem kronik hastalığı olanlarda daha sık görülmekte hem de komorbidite sayısı birden fazla olduğunda lokalize ilaç reaksiyon sıklığı artmaktaydı.
- İmmünsüpresif durumu olan hastalarda lokalize ilaç erüpsiyonu daha sık bulunurken bu hastaların döküntü latent periyodu daha uzun bulundu.
- Mukoza tutulumu tüm hastaların %20,8'inde (n=31) gelişmişti. Mukoza tutulumuna en sık antimikrobiyal ilaçlar (%35,5), sonra sırasıyla antineoplastik/immünmodülatör ilaçlar (%29,5) neden olmaktaydı. Ayrıca mukozal tutulumu olan hastalarda sistemik tutulumun arttığı da tespit edildi.
- Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu olan hastalarda döküntüyle beraber yüzde ödem daha sık görülmekteydi.

- Olguların %66,4'ünde (n=99) hastalık topikal ajanlar, antihistaminikler ve tek doz parenteral steroidle (metilprednizolon 40-80 mg veya triamsinolon asetonat 40 mg) kontrol altına alınırken, %26,8'inde (n=40) orta-yüksek doz sistemik kortikosteroidler (0,5-1,5 mg/kg/gün metilprednizolon, 2-60 gün sürede tedricen doz azaltılarak) ile tedavi gerekli olmuştur.
- Suçlanan ilacı kesilen hastaların ikinci hafta kontrollerinde KAİR tedavisine yanıt verenlerin oranı, suçlanan ilacı kesilmeden izlenen hastalardan yüksek olduğu görüldü.

Son yıllarda gittikçe artan nüfus, hastalık tanıları ve yeni geliştirilen ilaçlarla ilişkili olarak KAİR sıklığında ve çeşitliliğinde artış gözlenmektedir. Dolayısıyla özellikle hastanemiz gibi referans hastanelerinde saptanan KAİR olgularının çeşitli demografik ve klinik özelliklerinde her geçen yıl farklılıklar olabilmekte ve KAİR dinamikleri değişim gösterebilmektedir. Bu çalışma ile hastanemizden KAİR olgularının demografik ve klinik özellikleri sunularak güncel bilgilere katkıda bulunulmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Adisen, E., F. Karaca, and M.A. Gurer, *Drug reactions in dermatology*. TURK DERMATOLOJİ DERGİSİ-TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, 2008. **2**(1): p. 1-5.
2. Schnyder, B., *Approach to the patient with drug allergy*. Medical Clinics, 2010. **94**(4): p. 665-679.
3. Hoetzenecker, W., et al. *Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding*. in *Seminars in immunopathology*. 2016. Springer.
4. Beniwal, R., et al., *Clinical profile and comparison of causality assessment tools in cutaneous adverse drug reactions*. Indian Dermatology Online Journal, 2019. **10**(1): p. 27.
5. Choon, S.-E. and N.-M. Lai, *An epidemiological and clinical analysis of cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia*. Indian journal of dermatology, venereology and leprology, 2012. **78**: p. 734.
6. Dundar, Z.D. and M. Daye, *Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic predictor in emergency department patients with cutaneous adverse drug reaction*. The American Journal of Emergency Medicine, 2021. **47**: p. 279-283.
7. Balakirski, G. and H.F. Merk, *Cutaneous allergic drug reactions: update on pathophysiology, diagnostic procedures and differential diagnosis*. Cutaneous and Ocular Toxicology, 2017. **36**(4): p. 307-316.
8. Organization, W.H., *International drug monitoring: the role of national centres, report of a WHO meeting [held in Geneva from 20 to 25 September 1971]*. 1972: World Health Organization.
9. Gomes, E.R. and P. Demoly, *Epidemiology of hypersensitivity drug reactions*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2005. **5**(4): p. 309-316.
10. Svensson, C.K., E.W. Cowen, and A.A. Gaspari, *Cutaneous drug reactions*. Pharmacological reviews, 2001. **53**(3): p. 357-379.
11. Gazete, R., *Beşeri tıbbi ürünlerin güvenliğinin izlenmesi ve değerlendirilmesi hakkında yönetmelik*. Resmi Gazete, 2005. **22**.

12. Facer, C., R. Bray, and J. Brown, *Direct Coombs antiglobulin reactions in Gambian children with Plasmodium falciparum malaria. I. Incidence and class specificity*. Clinical and experimental immunology, 1979. **35**(1): p. 119.
13. Abrams, E.M. and D.A. Khan, *Diagnosing and managing drug allergy*. Cmaj, 2018. **190**(17): p. E532-E538.
14. Loew, D. and M. Kaszkin, *Approaching the problem of bioequivalence of herbal medicinal products*. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 2002. **16**(8): p. 705-711.
15. Organization, W.H., *National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines: Report of a WHO global survey*. 2005: World Health Organization.
16. Group, H.M.R.W., *Key Recommendations on the Regulation of Herbal Practitioners in the UK: A Summary Report from the Herbal Medicine Regulatory Working Group*. 2003: Prince of Wales's Foundation for Integrated Health.
17. Ziegenberg, M.V., *The Democratic Value of Lobby Influence in the European Union Policy Process-The case of pharmaceutical companies and the amendment of Directive 2001/83/EC*. 2015.
18. Barnes, J., *Pharmacovigilance of herbal medicines: a UK perspective*. Drug Safety, 2003. **26**: p. 829-851.
19. Evans, S.J. and S.J. Day, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)(Formerly MCA)*. Encyclopedia of Biostatistics, 2005. **5**.
20. Barnes, J., *Adverse drug reactions and pharmacovigilance of herbal medicines*. Stephens' detection and evaluation of adverse drug reactions: principles and practice, 2011: p. 645-683.
21. Arndt, K.A. and H. Jick, *Rates of cutaneous reactions to drugs: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program*. Jama, 1976. **235**(9): p. 918-923.
22. Caranasos, G.J., et al., *Drug-associated deaths of medical inpatients*. Archives of Internal Medicine, 1976. **136**(8): p. 872-875.
23. Lazarou, J., B.H. Pomeranz, and P.N. Corey, *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. Jama, 1998. **279**(15): p. 1200-1205.

24. Michael, E. and M. Weiss, *Recognising drug Allergy*. Mostgraduate Medicine. Minneapolis, 2005. **117**: p. 32.
25. Zed, P.J., et al., *Incidence, severity and preventability of medication-related visits to the emergency department: a prospective study*. Cmaj, 2008. **178**(12): p. 1563-1569.
26. Pumphrey, R., *Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction?* Current opinion in allergy and clinical immunology, 2004. **4**(4): p. 285-290.
27. Thong, B.Y.-H., et al., *Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2003. **90**(3): p. 342-347.
28. Orhan, F., et al., *Parental-reported drug allergy in 6-to 9-yr-old urban schoolchildren*. Pediatric allergy and immunology, 2008. **19**(1): p. 82-85.
29. Nayak, S. and B. Acharjya, *Adverse cutaneous drug reaction*. Indian Journal of dermatology, 2008. **53**(1): p. 2.
30. SA, C., Johnson RA. Platt R. Stem RS (1993) *Cutaneous disease and drug reaction in HIV infection*./V. Eng. J. Med. **328**: p. 1670-1674.
31. Sanchez-Borges, M. and A. Capriles-Hulett, *Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2000. **84**(1): p. 101-106.
32. Haddi, E., et al., *Atopy and systemic reactions to drugs*. Allergy, 1990. **45**(3): p. 236-239.
33. Hartigan-Go, K.Y. and J.Q. Wong, *Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions*, in *Side Effects of Drugs annual*. 2000, Elsevier. p. xxvii-xxxiii.
34. Bigby, M., *Rates of cutaneous reactions to drugs*. Archives of dermatology, 2001. **137**(6): p. 765-770.
35. Attaway, N.J., H.M. Jasin, and T.J. Sullivan, *349 Familial drug allergy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1991. **87**(1): p. 227.
36. Chung, W.-H., S.-I. Hung, and Y.-T. Chen, *Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity*. Current opinion in allergy and clinical immunology, 2007. **7**(4): p. 317-323.
37. Task, T.H.E.S.I., et al., *Task force report: future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2002. **109**(3): p. S461-S478.

38. Sharma, A.M., et al., *12-OH-nevirapine sulfate, formed in the skin, is responsible for nevirapine-induced skin rash*. Chemical research in toxicology, 2013. **26**(5): p. 817-827.
39. Pauluhn, J., *Development of a respiratory sensitization/elicitation protocol of toluene diisocyanate (TDI) in Brown Norway rats to derive an elicitation-based occupational exposure level*. Toxicology, 2014. **319**: p. 10-22.
40. Gruchalla, R.S., *Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity*. Journal of allergy and clinical immunology, 2001. **108**(4): p. 475-488.
41. Posadas, S. and W.J. Pichler, *Delayed drug hypersensitivity reactions—new concepts*. Clinical & Experimental Allergy, 2007. **37**(7): p. 989-999.
42. Sanderson, J.P., D.J. Naisbitt, and B.K. Park, *Role of bioactivation in drug-induced hypersensitivity reactions*. The AAPS journal, 2006. **8**(1): p. E55-E64.
43. KILIÇ, M. and F. Öztürk, *İlaç alerjileri*. Güncel Pediatri, 2009. **7**(3): p. 76-82.
44. Scherer, K., D. Spoerl, and A.J. Bircher, *Adverse drug reactions to biologics*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2010. **8**(6): p. 411-426.
45. American Academy of Allergy, A., et al., *Drug allergy: an updated practice parameter*. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology, 2010. **105**(4): p. 259-273.
46. Riedl, M.A. and A.M. Casillas, *Adverse drug reactions: types and treatment options*. American family physician, 2003. **68**(9): p. 1781-1791.
47. Naisbitt, D.J., et al., *Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment*. Drug safety, 2000. **23**: p. 483-507.
48. Anstey, A., *Drug reactions and the skin*. Medicine, 2005. **33**(1): p. 70-71.
49. Merk, H.F. and M. Hertl. *Immunologic mechanisms of cutaneous drug reactions*. in *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 1996.
50. Bolognia, J.L., J.V. Schaffer, and L. Cerroni, *Dermatología*. 2018: Elsevier Health Sciences.
51. Volcheck, G.W., *Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity*. Immunology and Allergy Clinics, 2004. **24**(3): p. 357-371.

52. Anderson, J.A. and N.F. Adkinson, *Allergic reactions to drugs and biologic agents*. Jama, 1987. **258**(20): p. 2891-2899.
53. Gruchalla, R.S., *10. Drug allergy*. Journal of allergy and clinical immunology, 2003. **111**(2): p. S548-S559.
54. Shear, N.H., *Diagnosing cutaneous adverse reactions to drugs*. Archives of Dermatology, 1990. **126**(1): p. 94-97.
55. Lang, D.M., et al., *Gender risk for anaphylactoid reaction to radiographic contrast media*. Journal of allergy and clinical immunology, 1995. **95**(4): p. 813-817.
56. Bernstein, D.I., et al., *Prospective evaluation of chymopapain sensitivity in patients undergoing chemonucleolysis*. Journal of allergy and clinical immunology, 1985. **76**(3): p. 458-465.
57. Witten, D.M., *Reactions to urographic contrast media*. JAMA, 1975. **231**(9): p. 974-977.
58. Waton, J., et al., *Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions*. British Journal of Dermatology, 2009. **160**(4): p. 786-794.
59. Messaad, D., et al., *Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction*. Annals of internal medicine, 2004. **140**(12): p. 1001-1006.
60. Brockow, K., et al., *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy, 2002. **57**(1): p. 45-51.
61. Rault, P., M. Poulin, and J. Bussi res. *Severe allergic reaction induced by Dexlansoprazole: a case report and literature review*. in *PRAZOL1) 50th Professional Practice Conference–Canadian Society of Hospital Pharmacists, Feb.*
62. Romano, A., et al., *Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes*. Allergy, 1995. **50**(2): p. 113-118.
63. Gerson, D., V. Sriganeshan, and J.B. Alexis, *Cutaneous drug eruptions: a 5-year experience*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **59**(6): p. 995-999.
64. Schnyder, B., et al., *Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alphabeta T cell clones*. The Journal of clinical investigation, 1997. **100**(1): p. 136-141.
65. Pirmohamed, M., et al., *Adverse drug reactions*. Bmj, 1998. **316**(7140): p. 1295-1298.

66. Peroni, A., et al., *Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2010. **62**(4): p. 557-570.
67. Tan, E.K. and C.E. Grattan, *Drug-induced urticaria*. Expert opinion on drug safety, 2004. **3**(5): p. 471-484.
68. Mathelier-Fusade, P., *Drug-induced urticarias*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2006. **30**: p. 19-23.
69. Cousin, F., et al., *Drug-induced urticaria*. European Journal of Dermatology, 2001. **11**(3): p. 181-7.
70. Coopman, S.A., et al., *Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection*. New England journal of medicine, 1993. **328**(23): p. 1670-1674.
71. Agostoni, A. and M. Cicardi, *Drug-induced angioedema without urticaria: incidence, prevention and management*. Drug safety, 2001. **24**(8): p. 599-606.
72. Kemp, S.F. and R.F. Lockey, *Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms*. Journal of allergy and clinical immunology, 2002. **110**(3): p. 341-348.
73. Renaudin, J.M., et al., *Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010*. Allergy, 2013. **68**(7): p. 929-937.
74. Ben-Shoshan, M. and A. Clarke, *Anaphylaxis: past, present and future*. Allergy, 2011. **66**(1): p. 1-14.
75. Drucker, A.M. and C.F. Rosen, *Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention*. Drug safety, 2011. **34**: p. 821-837.
76. Nigen, S., S.R. Knowles, and N.H. Shear, *Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases*. Journal of drugs in dermatology: JDD, 2003. **2**(3): p. 278-299.
77. Blakely, K.M., A.M. Drucker, and C.F. Rosen, *Drug-induced photosensitivity—an update: culprit drugs, prevention and management*. Drug safety, 2019. **42**: p. 827-847.
78. Goeser, M.R., V. Laniosz, and D.A. Wetter, *A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis*. American journal of clinical dermatology, 2014. **15**: p. 299-306.
79. Lotti, T., et al., *Cutaneous small-vessel vasculitis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1998. **39**(5): p. 667-690.

80. De Keyser, F., et al., *Immune-mediated pathology following hepatitis B vaccination. Two cases of polyarteritis nodosa and one case of pityriasis rosea-like drug eruption*. Clinical and experimental rheumatology, 2000. **18**(1): p. 81-85.
81. Halevy, S., *Acute generalized exanthematous pustulosis*. Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions: Current and Future Trends, 2019: p. 105-122.
82. Navarini, A.A., et al., *Rare variations in IL36RN in severe adverse drug reactions manifesting as acute generalized exanthematous pustulosis*. The Journal of investigative dermatology, 2013. **133**(7): p. 1904.
83. Hotz, C., et al., *Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients*. British Journal of Dermatology, 2013. **169**(6): p. 1223-1232.
84. Barbaud, A., et al., *A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions*. British Journal of Dermatology, 2013. **168**(3): p. 555-562.
85. Sidoroff, A., et al., *Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern*. Journal of cutaneous pathology, 2001. **28**(3): p. 113-119.
86. Sidoroff, A., et al., *Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR)*. British Journal of Dermatology, 2007. **157**(5): p. 989-996.
87. Anzalone, C.L. and P.R. Cohen, *Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome)*. Current opinion in hematology, 2013. **20**(1): p. 26-35.
88. Roujeau, J.-C., *Neutrophilic drug eruptions*. Clinics in dermatology, 2000. **18**(3): p. 331-337.
89. Ferreira, I., et al., *Halogenoderma*. 2017.
90. Newell, B.D., et al., *Retrospective analysis of 32 pediatric patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome (ACHSS)*. Pediatric dermatology, 2009. **26**(5): p. 536-546.
91. Shiohara, T., et al., *The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations*. British Journal of Dermatology, 2007. **156**(5): p. 1083-1084.

92. Kardaun, S.H., M. Mockenhaupt, and J.-C. Roujeau, *Comments on: DRESS syndrome*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **71**(5): p. 1000-1000. e2.
93. Kardaun, S., et al., *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study*. British Journal of dermatology, 2013. **169**(5): p. 1071-1080.
94. Tas, S. and T. Simonart, *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome)*. Acta Clinica Belgica, 1999. **54**(4): p. 197-200.
95. Pirmohamed, M., et al., *Carbamazepine-hypersensitivity: assessment of clinical and in vitro chemical cross-reactivity with phenytoin and oxcarbazepine*. British journal of clinical pharmacology, 1991. **32**(6): p. 741-749.
96. Pirmohamed, M., et al., *TNFA promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients*. Neurology, 2001. **56**(7): p. 890-896.
97. Kano, Y., et al., *Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease*. British Journal of Dermatology, 2006. **155**(2): p. 301-306.
98. Hashizume, H., et al., *Skin recruitment of monomyeloid precursors involves human herpesvirus-6 reactivation in drug allergy*. Allergy, 2013. **68**(5): p. 681-689.
99. Picard, D., et al., *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response*. Science translational medicine, 2010. **2**(46): p. 46ra62-46ra62.
100. Ortonne, N., et al., *Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study*. British Journal of Dermatology, 2015. **173**(1): p. 50-58.
101. Funck-Brentano, E., et al., *Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2015. **72**(2): p. 246-252.
102. Fields, K.S., et al., *treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIG)*. Journal of drugs in dermatology: JDD, 2005. **4**(4): p. 510-513.
103. Morita, C., et al., *Aggressive treatment in paediatric or young patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is associated with future development of type III polyglandular autoimmune syndrome*. Case Reports, 2018. **2018**: p. bcr-2018-225528.

104. Joly, P., et al., *Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS*. Archives of dermatology, 2012. **148**(4): p. 543-544.
105. Lipowicz, S., et al., *Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. British Journal of Dermatology, 2013. **168**(4): p. 726-732.
106. Stubb, S., K. Alanko, and S. Reitamo, *Fixed drug eruptions: 77 cases from 1981 to 1985*. British Journal of Dermatology, 1989. **120**(4): p. 583-583.
107. Jung, J.-W., et al., *Clinical features of fixed drug eruption at a tertiary hospital in Korea*. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2014. **6**(5): p. 415-420.
108. Chanal, J., et al., *Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms*. British Journal of Dermatology, 2013. **169**(5): p. 1041-1048.
109. Stavropoulos, P., E. Soura, and C. Antoniou, *Drug-induced pemphigoid: a review of the literature*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014. **28**(9): p. 1133-1140.
110. Verheyden, M.J., A. Bilgic, and D.F. Murrell, *A systematic review of drug-induced pemphigoid*. Acta dermato-venereologica, 2020. **100**(15): p. 1-9.
111. Ghaedi, F., et al., *Drug-induced pemphigus: A systematic review of 170 patients*. International immunopharmacology, 2021. **92**: p. 107299.
112. Kaplan, R.P., T.S. Potter, and J.N. Fox, *Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1992. **26**(2): p. 364-366.
113. Trent, J.T., et al., *Use of SCORTEN to accurately predict mortality in patients with toxic epidermal necrolysis in the United States*. Archives of dermatology, 2004. **140**(7): p. 890-892.
114. Barvaliya, M., et al., *Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study*. Journal of postgraduate medicine, 2011. **57**(2): p. 115.
115. Mockenhaupt, M., et al., *HLA-B* 57: 01 confers genetic susceptibility to carbamazepine-induced SJS/TEN in Europeans*. Allergy, 2019. **74**(11): p. 2227-2230.

116. Oen, I., et al., *Epidemiology and costs of patients with toxic epidermal necrolysis: a 27-year retrospective study*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2015. **29**(12): p. 2444-2450.
117. Lebargy, F., et al., *Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study*. Intensive care medicine, 1997. **23**: p. 1237-1244.
118. Lihite, R.J., et al., *A study on drug induced Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and SJS-TEN overlap in a tertiary care hospital of Northeast India*. Journal of Young Pharmacists, 2016. **8**(2): p. 149.
119. Häusermann, P., T. Harr, and A. Bircher, *Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome?* Contact dermatitis, 2004. **51**(5-6): p. 297-310.
120. Sharma, A., et al., *Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care hospital in South India*. Perspectives in clinical research, 2015. **6**(2): p. 109.
121. Wahlang, J.B., et al., *Adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital*. Therapeutic advances in drug safety, 2017. **8**(2): p. 61-66.
122. Reyes-Habito, C.M. and E.K. Roh, *Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **71**(2): p. 217. e1-217. e11.
123. Couzin-Frankel, J., *Cancer immunotherapy*. 2013, American Association for the Advancement of Science.
124. Roujeau, J.C. and R.S. Stern, *Severe adverse cutaneous reactions to drugs*. New England Journal of Medicine, 1994. **331**(19): p. 1272-1285.
125. Duong, T.A., et al., *Severe cutaneous adverse reactions to drugs*. The Lancet, 2017. **390**(10106): p. 1996-2011.
126. Yerushalmi, J., A. Zvulunov, and S. Halevy, *Serum sickness-like reactions*. CUTIS-NEW YORK-, 2002. **69**(5): p. 395-395.
127. Reyes-Habito, C.M. and E.K. Roh, *Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **71**(2): p. 203. e1-203. e12.

128. Marquart-Elbaz, C., et al. *Oral ulcers induced by nicorandil: prevalence and clinicopathological aspects*. in *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 1999.
129. Jinbu, Y. and T. Demitsu, *Oral ulcerations due to drug medications*. Japanese Dental Science Review, 2014. **50**(2): p. 40-46.
130. Patel, M., S. Harrison, and R. Sinclair, *Drugs and hair loss*. Dermatologic clinics, 2013. **31**(1): p. 67-73.
131. Yang, C., et al., *HIV infection predisposes skin to toxic epidermal necrolysis via depletion of skin-directed CD4+ T cells*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **70**(6): p. 1096-1102.
132. Hoosen, K., et al., *An update on adverse cutaneous drug reactions in HIV/AIDS*. Dermatopathology, 2019. **6**(2): p. 111-125.
133. Basavaraj, K.H., et al., *The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis*. International journal of dermatology, 2010. **49**(12): p. 1351-1361.
134. Shmidt, E., et al., *Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2012. **67**(5): p. e179-e185.
135. Dereure, O., *Drug-induced skin pigmentation: epidemiology, diagnosis and treatment*. American journal of clinical dermatology, 2001. **2**: p. 253-262.
136. Rosenblatt, A.E. and S.L. Stein, *Cutaneous reactions to vaccinations*. Clinics in dermatology, 2015. **33**(3): p. 327-332.
137. Seyoum, B. and J. Abdulkadir, *Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique*. Tropical doctor, 1996. **26**(4): p. 159-161.
138. Mustafa, S.S., D. Ostrov, and D. Yerly, *Severe cutaneous adverse drug reactions: presentation, risk factors, and management*. Current allergy and asthma reports, 2018. **18**: p. 1-9.
139. Mockenhaupt, M., *Severe cutaneous adverse drug reactions*. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology, Heidelberg: Springer, 2009: p. 473-84.

140. Tüzün, Y. and S.S. Kandidiasis, *İçinde: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: p. 683-728.*
141. Bachot, N. and J.-C. Roujeau, *Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. American journal of clinical dermatology, 2003. 4: p. 561-572.*
142. Li, L.F. and C. Ma, *Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China. Clinical and experimental dermatology, 2006. 31(5): p. 642-647.*
143. Apaydin, R., et al., *Drug eruptions: a study including all inpatients and outpatients at a dermatology clinic of a university hospital. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2000. 14(6): p. 518-520.*
144. Bigby, M., et al., *Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15 438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. Jama, 1986. 256(24): p. 3358-3363.*
145. Huang, H.Y., et al., *Cutaneous adverse drug reactions in a hospital-based Chinese population. Clinical and experimental dermatology, 2011. 36(2): p. 135-141.*
146. Chopra, D., et al., *An observational study of cutaneous adverse drug reactions in a teaching hospital. International journal of clinical pharmacy, 2015. 37: p. 996-999.*
147. Akpinar, F. and E. Dervis, *Drug eruptions: An 8-year study including 106 inpatients at a dermatology clinic in Turkey. Indian journal of dermatology, 2012. 57(3): p. 194.*
148. Rajendran, L., et al., *A study of cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care center in South India. Clinical Dermatology Review, 2021. 5(2): p. 173-177.*
149. Jha, N., et al., *A study of cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care center in Punjab. Indian dermatology online journal, 2018. 9(5): p. 299.*
150. Saha, A., et al., *Cutaneous adverse drug reaction profile in a tertiary care out patient setting in Eastern India. Indian journal of pharmacology, 2012. 44(6): p. 792.*
151. Hiware, S., et al., *Evaluation of cutaneous drug reactions in patients visiting out patient Departments of Indira Gandhi Government Medical College and Hospital (IGGMC and H), Nagpur. Indian journal of dermatology, 2013. 58(1): p. 18.*
152. Al-Raaie, F. and D. Banodkar, *Epidemiological study of cutaneous adverse drug reactions in Oman. Oman Medical Journal, 2008. 23(1): p. 21.*

153. Hernandez-Salazar, A., et al., *Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients*. Archives of medical research, 2006. **37**(7): p. 899-902.
154. Fiszenson-Albala, F., et al., *A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting*. British Journal of Dermatology, 2003. **149**(5): p. 1018-1022.
155. Barbaud, A., et al., *The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions*. British Journal of Dermatology, 1998. **139**(1): p. 49-58.
156. Puavilai, S. and C. Choonhakarn, *Drug eruptions in Bangkok: a 1-year study at Ramathibodi Hospital*. International journal of dermatology, 1998. **37**(10): p. 747-751.
157. Stubb, S., H. Heikkilä, and K. Kauppinen, *Cutaneous reactions to drugs: a series of in-patients during a five-year period*. Acta dermato-venereologica, 1994. **74**(4): p. 289-291.
158. Sushma, M., et al., *Cutaneous adverse drug reactions: a 9-year study from a South Indian Hospital*. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2005. **14**(8): p. 567-570.
159. Sharma, R., D. Dogra, and N. Dogra, *A study of cutaneous adverse drug reactions at a tertiary center in Jammu, India*. Indian dermatology online journal, 2015. **6**(3): p. 168.
160. Lützow-Holm, C. and J.R. Rønnevig, *Kutane legemiddelreaksjoner*. Tidsskrift for Den norske legeforening, 2005.
161. Macdonald, J.B., et al., *Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2015. **72**(2): p. 203-218.
162. Belhekar, M.N., S.R. Taur, and R.P. Munshi, *A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions*. Indian journal of pharmacology, 2014. **46**(1): p. 117.
163. Thakkar, S., et al., *Cutaneous adverse drug reactions in a tertiary care teaching hospital in India: An intensive monitoring study*. Indian Journal of Dermatology, 2017. **62**(6): p. 618.
164. Wang, F., et al., *Cutaneous adverse drug reactions: an 8-year retrospective study on hospitalized patients in Southern China*. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 2012. **78**: p. 488.
165. Drago, F., et al., *A retrospective study of cutaneous drug reactions in an outpatient population*. International journal of clinical pharmacy, 2015. **37**: p. 739-743.

166. Flowers, H., et al., *Fixed drug eruptions: presentation, diagnosis, and management*. Southern medical journal, 2014. **107**(11): p. 724-727.
167. Prabhu, M.M., et al., *Cellulitis-like fixed drug eruption attributed to paracetamol (acetaminophen)*. Dermatology Online Journal, 2005. **11**(3).
168. OZKAYA-BAYAZIT, E., H. Bayazit, and G. OZARMAGAN, *Drug related clinical pattern in fixed drug eruption*. European Journal of Dermatology, 2000. **10**(4): p. 288-91.
169. Sehgal, V., *Paracetamol-induced bilateral symmetric, multiple fixed drug eruption (MFDE) in a child*. Pediatric Dermatology, 1999. **16**(2): p. 165-166.
170. Cohen, H.A., M. Nussinovitch, and M. Frydman, *Fixed drug eruption caused by acetaminophen*. Annals of Pharmacotherapy, 1992. **26**(12): p. 1596-1597.
171. Guin, J. and G. Baker, *Chronic fixed drug eruption caused by acetaminophen*. Cutis, 1988. **41**(2): p. 106-108.
172. Galindo, P., et al., *Nonpigmented fixed drug eruption caused by paracetamol*. Journal of investigational allergology & clinical immunology, 1999. **9**(6): p. 399-400.
173. Ashifha, S., et al., *A Study of Cutaneous Adverse Drug Reactions at a Tertiary Care Center in Andhra Pradesh, India*. Cureus, 2023. **15**(4).
174. Sasidharanpillai, S., et al., *Severe cutaneous adverse drug reactions: a clinicoepidemiological study*. Indian journal of dermatology, 2015. **60**(1): p. 102.
175. Cacoub, P., et al., *The DRESS syndrome: a literature review*. The American journal of medicine, 2011. **124**(7): p. 588-597.
176. Nandu, N.S., et al., *A Relapsing Case of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Dress) Syndrome*. Journal of Oncology Research Reviews & Reports. SRC/JONRR-144. DOI: doi. org/10.47363/JONRR/2021 (2), 2021. **142**: p. 3.
177. Halevy, S., et al., *Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **58**(1): p. 25-32.
178. Sweetman, S., *Martindale: The complete drug reference*. Pharmaceutical Press: London; 2007. p 1093. Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics, 11th edition, Chicago New York MCG Raw-Hill medical publishing division, 2006: p. 284.

179. Sharma, V., G. Sethuraman, and B. Kumar, *Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents--a 6 year series from Chandigarh, India*. Journal of postgraduate medicine, 2001. **47**(2): p. 95.
180. Chosidow, O., I. Bourgault, and J.-C. Roujeau, *Drug rashes: what are the targets of cell-mediated cytotoxicity?* Archives of dermatology, 1994. **130**(5): p. 627-629.
181. Perez-Soler, R., *Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome?* Oncology (Williston Park, NY), 2003. **17**(11 Suppl 12): p. 23-28.
182. Pospischil, I. and W. Hoetzenecker, *Drug eruptions with novel targeted therapies--immune checkpoint and EGFR inhibitors*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2021. **19**(11): p. 1621-1643.
183. Bragg, J. and M.K. Pomeranz, *Papulopustular drug eruption due to an epidermal growth factor receptor inhibitors, erlotinib and cetuximab*. Dermatology Online Journal, 2007. **13**(1).
184. Roujeau, J.-C., *Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity*. Toxicology, 2005. **209**(2): p. 123-129.
185. Sharma, V. and G. Sethuraman, *Adverse cutaneous reactions to drugs: an overview*. Journal of postgraduate medicine, 1996. **42**(1): p. 15.
186. Bircher, A.J., *Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity*. Toxicology, 2005. **209**(2): p. 201-207.
187. EK, M., *Allergic reactions to antimicrobial drugs in patients with a history of prior drug allergy*. J Allergy Clin Immunol, 1991. **87**: p. 226.
188. Sullivan, T.J. *Management of patients allergic to antimicrobial drugs*. in *Allergy and Asthma Proceedings*. 1991. OceanSide Publications.
189. Dennehy, C.E., D.T. Kishi, and C. Louie, *Drug-related illness in emergency department patients*. American journal of health-system pharmacy, 1996. **53**(12): p. 1422-1426.
190. Celakovska, J., et al., *Evaluation of peripheral blood eosinophilia in adolescent and adult patients suffering from atopic dermatitis and the relation to the occurrence of allergy to aeroallergens*. Indian Journal of Dermatology, 2019. **64**(1): p. 34.

191. Qi, S., et al., *Microarray data analysis to identify differentially expressed genes and biological pathways associated with asthma*. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018. **16**(3): p. 1613-1620.
192. Stern, R.S., *Epidermiology of Skin Disease in HIV Infection: A Cohort Study of Health Maintenance Organization Members*. Journal of investigative dermatology, 1994. **102**(6).
193. Coopman, S.A. and R.S. Stern, *Cutaneous drug reactions in human immunodeficiency virus infection*. Archives of dermatology, 1991. **127**(5): p. 714-717.
194. Al Aboud, D.M., T.A. Nessel, and W. Hafsi, *Cutaneous adverse drug reaction*. 2018.



8. ÖZGEÇMİŞ

A-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Ferdi Yaya
Doğum yeri ve tarihi :
Medeni durumu :
İletişim adresi ve telefonu :
Yabancı dili : İngilizce

B-Eğitimi

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD. Uzmanlık
Eğitimi 2018-2023
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi 2015
Hayrettin Duran Lisesi 2007
Kars Halil Atila İlköğretim Okulu 2004

C-Mesleki Deneyimi

Pratisyen Hekim,70'nci Mekanize Piyade Tugayı 4. Hudut Alay'ı Komutanlığı
Kızıltepe/MARDİN 2016-2018

D- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği

EK 1: HASTA TAKİP FORMU

SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı İlaç Reaksiyonu Hasta Takip Formu

Tarih: /..... /.....

1.Demografik Bilgiler:

TC NO:

Hasta Adı /Soyadı:

Cinsiyet:

Vücut Ağırlığı / Boy:

Doğum Tarihi:

Yaş:

Medeni durum:

Eğitim Düzeyi:

Meslek:

Telefon no:

2. Hasta Başvuru Şekli: (Konsülte eden birimleri belirtiniz)

- a) Doğrudan polikliniğe başvuran hasta
- b) Konsülte edilmiş poliklinik hastası
- c) Konsülte edilmiş başka servis hastası

2. Özgeçmiş:

- ***Bilinen dahili /dermatolojik hastalıklar (süresini belirt):***
- ***İmmünsüpresyon Varlığı (var/yok). Varsa Altta yatan nedeni seçiniz.***
Yapısal / Kazanılmış immünsüpresyon (HIV/malignite) / İyatrojenik (KT vb.)
- ***Medikal tedavi: (ilaç grubu belirtiniz)***
 - a) Halen kullandığı ilaçlar (başlangıç tarihi):
 - b) Daha önce uzun süreyle kullandığı ilaçlar (tarih):
 - c) Daha önce gelişen advers ilaç reaksiyon öyküsü (tarih):
 - d) Bitkisel tedaviler: hastalık öncesi – hastalık esnasında ve hastalık bitiminde
 - e) Daha önce gelişen hipersensitivite reaksiyonları veya atopi öyküsü:
 - Astım
 - Alerjik konjonktivit
 - Atopik dermatit

Besin Alerjisi (belirt)

Diğer:

f) Geçirilmiş cerrahi işlemler:

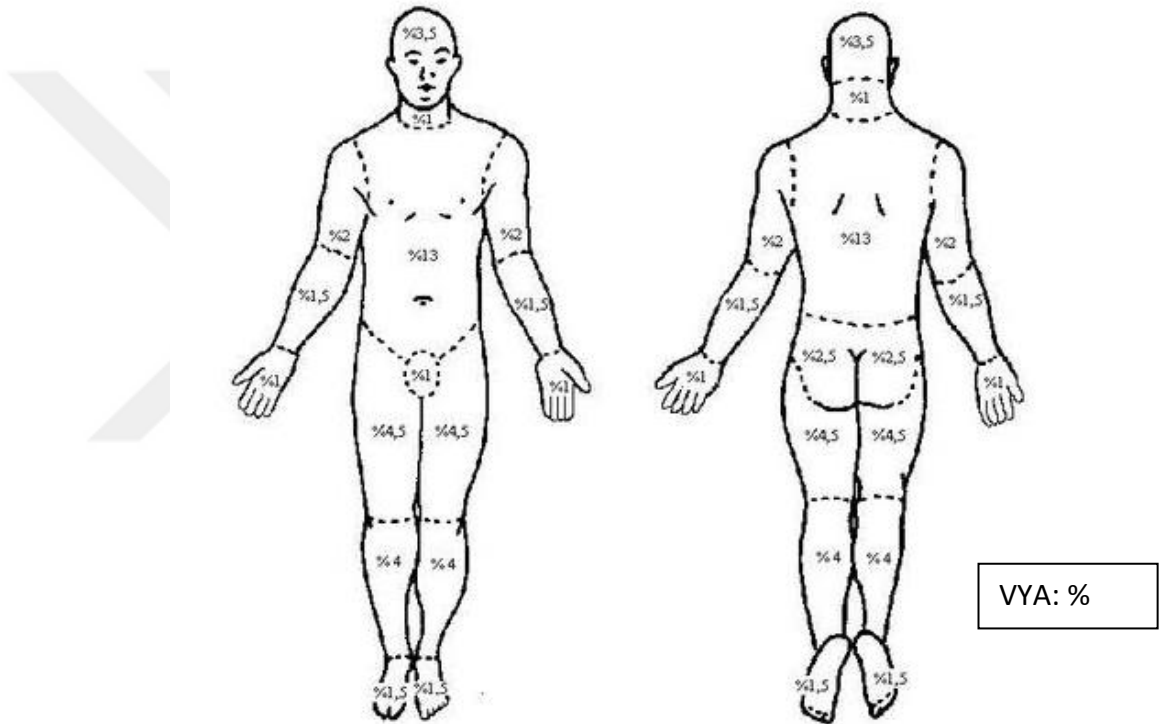
g) Sigara kullanımı (paket/yıl):

Alkol kullanımı:

- **Kemik iliği transplantasyon öyküsü VAR / YOK**

3. Soy geçmiş: (özellikle ilaç reaksiyonu ve atopi öyküsü olan hastalar)

4. Dermatolojik Muayene:



Mukoza tutulumu var/yok

Var ise hangi bölgeler?

Yüzde ödem

Var / Yok

Bül

Var / Yok

Varsa nikolsky (+) / (-)

Ateş varsa başlangıç:

Zamanla değişimi not
ediniz.

Epidermal ayrışma

varsa: %

Zamanla değişim varsa
en fazla; %

Püstül

Var / Yok

5. Sistemik muayene bulguları:

Göz muayenesi:

Gözlerde kızarıklık Yanma-batma Bulanık görme Diğer;

Lenf nodu muayenesi:

Lenfadenopati:(varsa bölge) Diğer:

Kardiyovasküler sistem muayenesi:

Hipotansiyon Bradikardi Diğer:

Hipertansiyon Taşikardi

Solunum sistemi muayenesi:

Öksürük Dispne Hırıltılı solunum Ses Kısıklığı

Uvula ödemi Diğer:

Batın muayenesi:

Bulantı / Kusma Yutma güçlüğü İshal Diğer;

Nörolojik muayene:

Baş Ağrısı Baş dönmesi Bayılma Kas güçsüzlüğü

His kaybı Bilinç kaybı Diğer;

6. Muhtemel suçlanan tedavi – tedavi kombinasyonu / kullanım sıklığı / kullanım süresi: (ilaç grubu ve verilme yolunu belirtiniz)

1) (parenteral/oral/topikal)

2) (parenteral/oral/topikal)

3) (parenteral/oral/topikal)

7. Şüpheli İlaça Yönelik Değerlendirme

Döküntü ne zamandır var?:

Suçlanan ilaç başlangıcı ile döküntü arasındaki süre:

Reaksiyon kaçınıcı dozda gerçekleşti ?:

Şüpheli ilaç/kombinasyon değişip hangi ilaca geçildi?

Reaksiyonun kaçınıcı gününde ilaç değiştirildi?

8. Alerji birimine yönlendirildiyse yapılan testler ve sonuçlarını belirtin.

9. İlaç reaksiyonuna eşlik eden enfeksiyon durumu var mıydı?

Üsye / Asye / İye / Diğer (belirtiniz)

10. Histopatolojik Özellikler: (Direk IF varsa belirtiniz)

11.Labaratuvar Testleri

ATEŞ:

NABİZ:

TANSİYON:

WBC:

HGB:

PLT:

%EOS:

%NEUT:

%MONO:

%LENF:

Üre:

Kreatinin:

Albumin:

ALT:

AST:

GGT:

ALP:

direkt/total bilirubin:

ESR:

CRP:

Hbsag:

AntiHbs ab:

AntiHbc IgM ab:

AntiHCV ab:

antiHIV ab:

Anti- HSV IgM:

Anti-HSV IgG:

Total IgE:

C3:

C4:

CH50:

PERİFERİK YAYMA:

12.Radyolojik testler

Akciğer grafisi:

USG:

13. Organ tutulumlarını belirtiniz. (tanı öncesi/tanıda/tedavi sürecinde/tedavi sonrası belirtiniz)

KC

BÖBREK

KEMİK İLİĞİ

LENF NODU

EK ORGAN TUTULUMU BELİRT.....

KUTANÖZ TUTULUM GERİLEDİKTEN SONRA VAR/YOK BELİRTİNİZ. VARSA TUTULAN ORGAN BELİRTİNİZ.

14. Ayırıcı Tanılar:

15. Kesin tanı:

Makülopapüler ilaç reaksiyonu (tip4a)

AGEP (tip4c)

Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu (tip1)

DRESS (tip4b)

Anaflaksi (Tip1)

Fiks İlaç Erüpsiyonu(tip4a)

SJS/TEN (Tip4d)

Kontakt Dermatit (tip4a)

Diğer:(belirtiniz)

16. Hastanın hospitalizasyon durumu:

a) Yatırıldı

b) Dermatoloji yatan hastaydı

c) Başka serviste yatan hastaydı

d) Ayaktan takip edildi.

17.Verilen tedaviler/dozları ve süresi:

Topikal steroid:

Topikal antipruritik:

Sistemik antihistaminik:

Sistemik steroid:

Bronkodilatatör:

Adrenalin:

Diğer sistemik tedaviler:

18. Tedavi yanıtı var mı → yok / kısmen/ tam iyileşme (süresini belirtin)

19. Rekürrens / Persistans/ Mortalite varsa belirt.

20. SKORLAMA SİSTEMLERİ

SCORTEN

HASTA DEĞERLERİ

YAŞ >40: 1 puan

KALP ATIM HIZI > 120 atım/dk: 1 puan

KANSER/HEMATOLOJİK MALİGNİTE: 1 puan

İLK GÜN TUTULAN VYA > %10: 1 puan

SERUM ÜRE DÜZEYİ > 28 mg/dl: 1 puan

SERUM BİKARBONAT DÜZEYİ < 20 mEq/L:1 puan

SERUM GLİKOZ DÜZEYİ > 252 mg/dl: 1 puan

TOTAL SKOR:

Mortalite:

0-1.... % 3.2

2 %12.1

3..... %35.8

4..... %58.3

≥5 %90

DRESS tanısı için skorelama sistemi

Klinik parametreler	Skor			Yorumlar
	-1	0	1	
Ateş $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	hayır/bilinmiyor	bilinmiyor		
Lenfadenopati		hayır/bilinmiyor	evet	>1 cm, en az 2 alan
Eozinofili $\geq 0.7 \times 10^9$ veya $\geq 10\%$ lökopeni varsa		hayır/bilinmiyor	evet	$\geq 1.5 \times 10^9$ ise skor 2 puan
Atipik lenfositoz		hayır/bilinmiyor	evet	
Deri Döküntüsü				
▪ Döküntü DRESS düşündürüyorsa	hayır	bilinmiyor	evet	Düşündüren özellikler: ≥ 2 fasyal ödem, purpura, infiltrasyon, deskuamasyon
▪ $\geq 50\%$ VYA		hayır/bilinmiyor	evet	
DRESS 'i düşündüren deri biyopsisi	hayır	Evet/bilinmiyor		
Organ tutulumu		hayır	evet	Her bir organ için 1 puan, maksimum puan: 2
Hastalık süresi ≥ 15 gün	hayır/bilinmiyor	evet		
Diğer nedenlerin dışlanması		hayır/bilinmiyor	evet	Aşağıdaki testler uygulanıp negatif sonuçlanırsa 1 puan: HAV, HBV, HCV, mikoplazma, klamidy, ANA, kan kültürü

Total skor:

- <2: dışlanır
- 2-3: mümkün
- 4-5: muhtemel
- ≥ 6 : kesin

NARANJO ADVERS İLAÇ RX OLASILIK ÖLÇEĞİ:

Sadece terapötik doz ilaç alımları için kullanılacaktır, yüksek dozlarda kullanılmaz.

	Evet	Hayır	Bilinmiyor	Skor
Advers reaksiyon ile ilgili daha önceden ikna edici raporlar var mı?	+1	0	0	
Advers rx şüpheli ilaç verildikten sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0	
Şüpheli ilaç kesildiğinde veya antagonist madde uygulandığında iyileşme oldu mu?	+1	0	0	
Mevcut yan etki ilaç yeniden başlandığında oldu mu?	+2	-1	0	
Reaksiyona neden olabilecek ilaç dışı bir şüpheli var mı?	-1	+2	0	
Advers rx placebo verildiğinde yeniden gözlemlendi mi?	-1	+1	0	
Şüpheli ilaç kanda ya da diğer vücut sıvılarında toksik Kabul edilen konsantrasyonda tespit edildi mi?	+1	0	0	
Advers rx ilacın dozu artırıldığında daha şiddetli, azaltıldığında daha az şiddetli miydi?	+1	0	0	
Hastanın aynı ya da benzer ilaca daha önceki maruziyetlerinde benzer bir advers rx görüldü mü?	+1	0	0	
Advers rx herhangi objektif bir kanıtla desteklendi mi?	+1	0	0	

TOTAL SKOR:

≥9 → Kesin ADR, 5-8 → Muhtemelen ADR, 1-4 → Olasılık ADR, <1 ise → Şüpheli

AGEP-EUROSCAR

KRİTER	YORUM	SKOR
<u>Morfoloji</u>		
Püstüller	Tipik, non-foliküler ve steril	+2
Eritem	Tipik, difüz	+2
Yayılım	Uyumlu, Gövde ve uzuvlar	+1
Püstüllerden sonra deskuamasyon	Evet	+1
<u>Ek bulgular</u>	<u>Hayır</u>	
<u>Seyir</u>		
Mukozal tutulum	Hayır	0
Akut başlangıç (< 10 gün)	Evet	0
İyileşme < 15 gün	Evet	0
<u>Ateş (≥38°C)</u>	<u>Evet</u>	+1
Polimorfonükleer (≥ 7000)	<u>Evet</u>	+1
<u>Histopatoloji</u>		
<u>Deri biyopsisi</u>	Dermalödemle birlikte intraepidermalpüstüller, perivasküler nötrofilik infiltrat	+2
<u>TOTAL SKOR:</u>		

≤ 0 → AGEP yok 1-4 → Olası AGEP 5-7 → Muhtemel AGEP 8-10 → Kesin AGEP

EK 2: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

21.04.2022

Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 21.04.2022

TOPLANTI SAATİ : 13:30 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)

TOPLANTI NO : 2022/05

PROJE/ KARAR NO : 2022-120 (Değerlendirilme Tarihi: 17.03.2022-21.04.2022)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Gülşen AKOĞLU'nun sorumlu araştırmacı, Dr. Ferdi YAYA'nın yardımcı araştırmacı olduğu, 2022/120 kayıt numaralı, "**Kutanöz Advers İlaç Reaksiyonu Tanısı Alan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin İncelenmesi**" başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Adı Soyadı ve Görev Yeri	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Gülhane Anestezi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Gülhane Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR (Gülhane Üroloji. Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR (Enstitü Tıbbi Kimyasal Biyolojik Radyolojik ve Nükleer Savunma Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ (Gülhane Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
6	Prof. Dr. Suat DOĞANCI (Gülhane Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
7	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN (Gülhane Genel Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
8	Prof. Dr. Cantürk TAŞCI (Gülhane Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
9	Prof. Dr. Necmiye Ün YILDIRIM (Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
10	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
11	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI (Gülhane Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Sekreter	
12	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
13	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
14	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY (Gülhane Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
15	Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL (Gülhane Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

EK 3: TUEK ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLHANE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - GÜLHANE EAH TIPTA
UZMANLIK EĞİTİM KURULU (TUEK)
18/02/2022 10:46 - E-50687469 - 799 - 96



00159335988

Sayı : E-50687469-799
Konu : Araştırma İzni (Dr. Ferdi YAYA)

Sayın : Dr. Ferdi YAYA
(Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği Birimi)

“Kutanöz Advers İlaç Reaksiyonu Tanısı Alan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 17.02.2022 tarih ve 3 no’lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim.

e-imzalıdır.

Dr. Öğr. Üyesi İlker SOLMAZ
Başhekim V.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: db307b13-0c8f-42cc-981c-0994fa1b1c23 — Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>
General Dr.Tevfik Sağlam Cd. Etik ARGE/TUEK Birimi Bilgi için: Dilek MENAY

Telefon: Faks No:
e-Posta: dilek.menay@saglik.gov.tr İnternet Adresi:
<http://www.gulhaneah.saglik.gov.tr/>

Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.
Telefon No: (0 312) 304 61 05

