

İlaç Erupsiyonları Etyopatogenezinde Yeni Gelişmeler

NEW DEVELOPMENTS IN THE ETHIOPATHOGENESIS OF DRUG ERUPTIONS

Ümit TÜRSEN*, Aynur AKYOL*

* Dr.. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji A.D.,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji A.D., ANKARA

Özet

İlaç erupsiyonları immünolojik veya nonimmünolojik mekanizmalarla gelişebilmelerine karşın, hala tam olarak etyopatogenezleri aydınlık değildir. Çoğu ilaç erupsiyonunun, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. İlaç metabolizmasıyla ilişkili biyokimyasal ve immüno kimyasal ileri çalışmaları bu konu daha fazla aydınlığa çıkarılabilecektir.

Anahtar Kelimeler: İlaç erupsiyonları, Etyopatogenez

T Klin Dermatoloji 1999, 9:244-257

İlaç, birtakım hastalıkların çeşitli semptomların tanı, tedavi veya önlenmesi için dahil en alınan, injekte edilen, inhale edilen veya yerel olarak den ve mukozalar üzerine sürülen kimyasal madde veya maddeler bileşimi olarak tanımlanabilir (1). Hiç şüphesiz ki günümüzde insan ömrünün uzamasında ve yaşam kalitesinin artmasında ilaçların payı büyüktür. Diğer taraftan ilaçlar bu önemli etkileri yanında, çeşitli islenmeyen reaksiyonları çeşitli organlarda oluşturabilirler (2). Deri erupsiyonları belki de görünür olmaları nedeniyle en sık rastlanılanıdır (1,3,4). İlaç erupsiyonları olduğu zaman tedavi edici müdahalenin çabuk uygulanmasına ve bundan dolayı ilaçla ilişkili total toksisitenin sınırlandırılmasına yardım eder (4). İlaç erupsiyonlarının gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte hastanede yatan hastalardan elde edilmiş çeşitli serilere göre %1-3 arası değişmektedir (1,2,4,5).

Geliş Tarihi: 25.06.1998

Yazışma Adresi: Dr. Ümit TÜRSEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji A.D., ANKARA

Summary

The etiopathogenesis of drug eruptions is still unclear, although it may be immunological or nonimmunological. The most common type is delayed hypersensitivity reactions. Future investigation should deal with studies of the biochemical or immunochemical mechanism by which each form of inflammation is initiated.

Key Words: Drug eruptions, Etiopathogenesis

T Klin J Dermatol 1999, 9:244-257

İlaç erupsiyonları genel olarak ilaca maruz kalınmasından sonraki bir hafta içinde oluşur. Bu kural semisentetik penisilinler ve ampisilin için geçerli olmayıp bu ilaçları kullananların yaklaşık yarısında alımdan 1 haftan fazla süre sonunda reaksiyon ortaya çıkar. İlaç erupsiyonları bilinmeyen bir nedenle kadınlarda erkeklerden %50 oranında daha fazladır (1,4,6). En çok reaksiyona neden olan ilaçlar penisilin, sülfonamidler ve barbitüratlardır (1,2,4). En sık görülen morfolojik paternleri ise makülopapüller (ekzantematöz), ürtiker (anjioödem)'dir (2,3).

Genellikle bir ekzantemin bir ilaç reaksiyonu mu olduğu, yoksa enfeksiyonlar gibi başka bir uyarandan kaynaklanan bir tablo mu olduğuna klinik görünümüne bakılarak karar verilemez. Spesifik bir klinik tablo oluşturan ilaç sayısı azdır. Öncelikle reaksiyonun ve reaksiyona yol açan ajanın kesinleştirilmesi gerekir. Bunun için anahtar bazı elemanlardan yararlanılır;

- 1) Önceki tecrübe
- 2) Alternatif etyolojik ajanlar
- 3) Olayın zamanı

- 4) İlaç seviyeleri
- 5) İlaç kullanımı
- 6) Yemden kullanma (1,4).

İlaç Erüpsiyonlarının Etiyopatogenezi

İlaç erüpsiyonlarının çoğunun etiyopatogenezi bilinmemektedir. İlaçlara bağlı cilt erüpsiyonları, konak immünolojik yollarının aktivasyonu (bu gibi vakalar ilaç allerjileri olarak tanımlanır) veya nonimmünolojik mekanizmalarla oluşabilir. Nonimmünolojik ilaç erüpsiyonları immünolojik erüpsiyonlardan daha sık görülür. İmmünolojik reaksiyonlar az bir uyarıyla ortaya çıkar. Klinik görünüm genellikle sorumlu ilacın veya patogenetik mekanizmanın tesbitinde az yardımcıdır (4).

İlaç Erüpsiyonlarının Etiyopatogenetik Sınıflaması A-İmmünolojik Reaksiyonlar

- 1-Tip 1 (IgE' ye bağlı) ilaç reaksiyonları
- 2-Tip 2 (sitotoksik) ilaç reaksiyonları
- 3-Tip 3 (immün kompleks bağımlı) ilaç reaksiyonları
- 4-Tip 4 (hücre sel tıp) ilaç reaksiyonları

B-Nonimmünolojik Reaksiyonlar

- 1-Nonimmünolojik efektör yolların uyarılması
- 2-Dozaşımı
- 3-Kümülatif toksisite
- 4-Yan etkiler
- 5-Ekolojik dağılım
- 6-İlaçlar arası etkileşim
- 7-Metabolik değişiklikler
- 8-Altta yatan dermatolojik hastalığın aktivasyonu
- 9-Kalıtımsal enzim veya protein eksikliği (4).

A-İmmünolojik İlaç Erüpsiyonları

Birçok faktör birbirini etkileyerek ilacın immün yanıtı sağlama kapasitesini tesbit eder. Bunlar ilacın moleküler özellikleri, uygulama yolu, bireysel metabolik değişiklikler, genetik özellik ve konanın yaşıdır.

1-Moleküler özellikler: Bir molekülün immünojenik olması için molekül ağırlığının genelde 1000' in üzeri olması gerekir. Polipeptitlerin de 7 veya daha fazla aminoasit içermesi gerekir. İnsülin, pitüiter hormonlar (ADH), heterolog antiserum ve antiveninler, L-asparaginaz, sitokinler, faktör-8 gibi geniş polipeptit zincir içeren moleküller tek başına immünojen olabilir. Fakat ilaç moleküllerinin çoğu büyük değildir ve doku makromoleküllerine bağlanarak hapten göreviyle immün yanıtı sağlayabilirler. Hapten tek başına immünojenik olmayıp makromoleküler konjugasyonla immünojen olabilen maddedir. Bağlanma çok güçlü olmak zorunda olup genellikle kovalan bağlanma biçimindedir, ilaç-makromoleküler kompleksin immünojenik olabilmesi için makrofajlarla ilişkiye girip majör histokompatibilite antijenleriyle birlikte T lenfositlere sunulması gerekir. Bu şekilde ilaç-makromolekül konjugasyonu ilaca spesifik antikor sentezini indükleyebilir. Halbuki ilaç (hapten), genelde tek başına antikor üretimine yol açmaz (1,4-7).

İlaçların çoğu stabil moleküller olup, *in vivo* doku komponentleriyle ya çok az ya da hiç kovalan bağlanma oluşturmaz. Klinik duyarlanma genellikle ilacın daha reaktif metabolik ürünlere çevrilmesi sonucunda oluşur. Örneğin saf penisilin immünojenitesi az veya hiç yokken hızlıca *in vivo* veya *in vitro* olarak penisiloin, penisilinik asit gibi daha reaktif metabolitlerine dönüşüp doku komponentleriyle kovalan bağlanmalarla immün yanıt oluşturabilir. Bununla birlikte klinik olarak ilaç allerjisinin oluşumu için immün yanıt gelişimi yeterli değildir. 2gr/gün üzeri penisilin alanların en az 10 gün içinde yaklaşık %40' mda klinik olarak ilaç sensitivitesi olmadan penisilin majör antijenik determinantlarına karşı IgG tipi antikorlar bulunmuştur (4).

2-LJyulama Yolu: İlacı uygulama yolu konak immün yanıtını etkileyebilir. Genelde topikal uygulama parenteral veya oral uygulamadan daha duyarlandırıcı olup gecikmiş hipersensitiviteyi uyarma eğilimindedir. İlaçların oral veya nazal kaviteye uygulanması sekreteruar IgA, IgE ve bazen IgM oluşumunu indükler. Özellikle (3-laktam antibiyotiklerin intravenöz uygulanması oral uygulamadan daha fatal olabilir anafaksiyle ilişkilidir. Belki de adjuvanların etkisiyle intramusküler preparatlarda duyarlanma riski fazladır. Örneğin

benzatin penisilinle reaksiyon diğer penisilin preparatlarından daha sıktır (5-7).

3-Bireysel metabolik varyasyonlar: Bireysel metabolik yollardaki varyasyonlar reaktif ara ürünlerin oluşma oranı ve ilaç temizlenmesini değiştirebilir. Reaktif ara ürünler haptenler gibi davranıp hücre makromoleküllerine kovalan bağlanır ve hücre ölümüne veya sekonder immün yanıt gelişmesine yol açabilir (4).

4-İmmünogenetik Kapasite: Bazı klinik ilaç erüpsiyonlarında genetik kontrolün olabileceğini düşündürmektedir. Anaflaktik reaksiyon oranının atopik bireylerde nonatopiklere göre daha sık olduğu saptanmıştır. Kadınlarda cilt erüpsiyonu oranı daha fazla bulunmuştur (4,6).

Genetik faktörler ilaca karşı hipersensitivite gelişiminde önemli rol oynayabilip özellikle atopik bireylerde penisiline karşı erken hipersensitivite reaksiyonuna predispozisyon vardır. Değişik kimyasal maddelerle bireysel sensitizasyonla immün yanıtın oluşumu genetik faktörlerden etkilenip, immün yanıt genleri olarak adlandırılan majör histokompatibilite kompleksi genleriyle ilişkili olması en çok dikkat çekendir (6).

İlaç metabolizmalarında bireysel varyasyonlar genetik olarak belirlenmiştir. Genetik faktörler, biyokimyasal bazı seviyelerde kesintiye uğratıp reaktif metabolitlerle duyarlanmaya yol açar (4,6).

5-Yaş: İlaç erüpsiyonları, infan ve yaşlılarda daha az oluşmaktadır. Bunun, immün sistemdeki immatürite veya involüsyona bağlı olabileceği düşünülmektedir (4).

İlaç Erüpsiyonlarının İmmünokimyasal Temeli

Allerjik ilaç reaksiyonları Coombs ve Gell' in 1963' te geliştirdiği şekilde 4 sınıfa ayrılmaktadır;

a-Tip 1 (IgE' ye bağlı) İlaç Reaksiyonları: Erken tip aşırı duyarlılığa uyan tip 1 reaksiyonlarda ilaca karşı IgE antikorları oluşur. Daha çok penisilinlere karşı meydana gelir. IgE deri ve solunum sisteminde birikir. İki IgE molekülünün yapışması ile duyarlanmış doku mast hücreleri ve dolanan bazofil lökositler ilaç antijenlerini bağlayabilme yeteneği kazanır. İkinci kez ilaç antijeni ile karşılaşıldığında, bu antijen duyarlanmış mast hücrelerine bağlanır. Böylece histamin, prostog-

landinler, lökotrienler, kininler ve diğer medyatörlerin salınmasına bağlı olarak ürtiker veya anaflaksi ortaya çıkar (2,4).

Salman kimyasal medyatörlerin etkilemesiyle klinik belirtiler cilt yanında solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistem gibi hedef organlarda da ortaya çıkabilir. Ani ve hızlı penisilin reaksiyonlarından sorumlu antijenlerin IgE bağımlı oldukları gösterilmiştir. Penisilin allerjisinde antijenik determinantlar önemli olup majör ve minör determinantlar olarak sınıflandırılmaktadır. Majör determinantların %95' mi penisiloiil grubu (BPO) teşkil edip insan ve hayvanlarda hipersensitivite reaksiyonuna yol açabilir. Minör determinantlar diğer penisilin deriveleri olan peniloat, penisiloat, penisilamin ve penaldati içerip sıklıkla anaflaktik reaksiyonlardan sorumludur. Bununla birlikte BPO (benzil penisiloiil)' de tek başına veya minör determinantlarla birlikte ciddi reaksiyonlara yol açabilir (2,4).

b-Tip 2 (sitotoksik) İlaç Reaksiyonları: Hücre yüzey antijenlerine bağlı ilaçlara karşı direkt IgG ve M antikorları oluşumuyla karakterize reaksiyonlardır. Kompleman aktivasyonunu takiben hücre lizizi ortaya çıkar. Penisiline bağlı hemolitik anemi bu tip reaksiyonun klasik örneği olmasına rağmen granülosit ve plateletler de bu mekanizmayla parçalanabilir. Sitotoksik mekanizma böbrekler, kalp, akciğerler, kas, periferel sinirler ve kan elementleri olarak bireysel organlarda hasara yol açarken, cilt erüpsiyonlarından pek sorumlu görülmemektedir (1,6).

c-Tip 3 (İmmün kompleks bağımlı) İlaç Reaksiyonları: Eriyebilir ilaç-antikor kompleksinin damar duvarına depolanmasıyla ortaya çıkar. Kompleman aktivasyonu ile endotel hücre hasarı ortaya çıkar. Tip 3 reaksiyona en iyi örnekler Arthus reaksiyonu ve serum hastalığıdır (1);

1-Arthus reaksiyonu: Bu reaksiyon, eriyebilir antijen fazlalığında ortaya çıkmaktadır. Damarda veya dokuda eriyebilir antijen-antikor kompleksleri oluşur. Kompleman aktivasyonu sonucu perméabilite artar, polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisinde artış gözlenir. Bu hücrelerin salgıladığı lizozomal enzimler nekrotizan inflamasyona neden olur. Reaksiyon süresi birkaç dakika ile 15 saat arasındadır. Örnek olarak allerjik lökositoklastik vaskülit gösterilebilir (1).

2-Semm hastalığı: İlaç veya antiserum uygulamalarında 4-14 günlük latent bir periyot sonrası ortaya çıkan, ateş, halsizlik, artrit, akut nefrit, nörit, polifenadenopati, poliserozite, ödem ve ürtikeryal veya papüller döküntülerle karakterize ilaç reaksiyonudur. Avuç içinde purpura görülmesi serum hastalığı için tipiktir. Küçük damar duvarlarında antijen-antikor kompleksleri birikir. Serum hastalığı ilk kez heterolog serum uygulamalarından sonra tanımlanırken, bugün ilaçlar, özellikle penisilinler, sülfonamidler, tiyoursiller, kolesistografik boyalar, difenilhidantoin, aminosalisilik asit ve streptomisin, ayrıca antitimosit ve antilenfosit globulin gibi yeni preparatların uygulanmasıyla ilişkilidir. Oluşumu için geçen zamanda duyarlı antikorlar meydana gelir. İmmün komplekse bağlı ilaç reaksiyonlarından sorumlu antikorlar IgG ve IgM sınıfında olup geniş dağılımlıdır. Bununla birlikte penisiline bağlı semim hastalığı olan kişilerde IgE antikorları da reaksiyona eşlik edebilir. Yani tip 3 mekanizmaya tip 1 reaksiyonda eşlik edebilir anafaksiye neden olabilir. Serum hastalığında ürtiker, anjiyoödem, spesifik IgE antikorlarının varlığı ve ilaç yeniden verildiğinde yüksek anafaksi riskinin varlığı gibi özellikleri mast hücresi bağımlı reaksiyon kapsamına sokabilir (1,2,6).

İmmün kompleks mekanizmasıyla oluşan diğer klinik durum ilaca bağlı sistemik lupus eritematozudur. İlaça bağlı lupus semptomları ilaç tedavisi başlangıcından sonraki birkaç ayda ortaya çıkar. Ateş, halsizlik, artralji, myalji, plörezi ve hafif kilo kaybı sıktır. Plörezi, plevral efüzyon, pulmoner infiltratlar, perikardit, perikardiyal efüzyon prokainamid alanlarda sıktır. Deformasyon bırakmayan poliartrit hidralazine bağlı lupuslu hastalarda sık olup ayrıca HLA-DR4 ile ilişkili bulunmuşlardır. Klasik kelebek tarzı malar raş, diskoid lezyonlar, oral ülserler, raynaud fenomeni ve alopesi, santral sinir sistemi ve renal tutulum nadirdir. İlaça bağlı lupustan sorumlu ilaçlar ise, prokainamid, hidralazin, izoniazid, kloipromazin, metil-dopa, kinidin, penisilamindir (2,6).

Semptomatik veya asemptomatik olsun ilaca bağlı lupuslu tüm hastalarda ANA testi pozitifdir. Özellikle antihiston antikorları titresi hastalığın aktivitesiyle korele olduğu için ilaca bağlı lupus patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca hidralazin ve prokainamide bağlı lupus gelişen

hastaların çoğunun yavaş asetilasyon fenotipinde oldukları tesbit edilmiştir. Bu gözlemler, hidralazin veya prokainamid' in asetillenmeyen metabolitlerinden birinin otoimmüniteyi tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Oluşan metabolitler veya ilacın kendisi hücrelerde hasar yapıp, DNA veya histon içeren nükleozom subunitleri salınımına yol açabilir. Bu antijenlere karşı immünizasyon olur. Prokainamid metabolizmasındaki hidroksilamin metabolitinin (PAHA), prokainamid tedavi konsantrasyonlarında *in vivo*, lenfositleri de içeren değişik hücre tiplerine toksik olduğu bulunmuştur. Prokainamid-hidroksilaminin hücrelerle etkileşimi otoantijenlerin salınımına yol açar ve immün regülasyon bozulur. Prokainamid ve hidralazinin DNA metilasyonunu inhibe edip, T hücre oreaktivitesine yol açtığı gösterilmiştir. Bozuk T hücre-DNA metilasyonu idiyopatik SLE ve romatoid artritli hastalarda da bulunmuştur (2,6).

d-Tıp 4 (Hücresel tip) İlaç Reaksiyonları: Tip 4 reaksiyonlar geç tip aşırı duyarlılığa yol açarlar. İlaç-protein bileşikleri monosit veya makrofajlara, ciltte ise langerhans hücreleri gibi prezente eden hücrelerle T hücrelerine simuler. T hücreleri kendi histokompatibilite antijenleriyle ilişkiye giren ilacı tanır. Hücresel immünitede başlangıçtaki duyarlanma süresi 10-14 gündür. İlaçla daha sonraki temasdan 24-48 saat sonra duyarlı T hücreleriyle reaksiyon gelişir (1,6).

Bu tip reaksiyonlardan sorumlu faktörler T lenfositleri ve bunların salgıladıkları lenfokinlerdir. Bu faktörler başlangıçta lokal bir reaksiyona yol açarlar. Ancak daha sonra B lenfosit infiltrasyonu ile sekonder antikor yanıtı oluşup, monositik ve bazofilik infiltrasyonla antikora bağımlı reaksiyonlar ve kompleman aktivasyonu gelişip Tip 2 ve 3 reaksiyonda görülen terminal inflamatuvar etkiler de tabloya eklenir. Böylece klinik olarak eritem ve ödem gözlenir (1,4). Tip 4 ilaç reaksiyonları 2' ye ayrılır;

1) Tüberkülin tipi: Morbiliform, eritema multiforme, eritema nodozum, psödolenfoma tipi ve fiks ilaç erüpsiyonları bu tipte olduğu düşünülür.

2) Ekzema tipi: Allerjik ekzematöz kontakt dermatit, ekzematöz tip ilaç erüpsiyonu ve fotoallerjik kontakt dermatiti içerir (1,4,6).

B-Nonimmünolojik İlaç Reaksiyonları

Bazı ilaç crupsiyonlan, klinik olarak immünolojik reaksiyonlara çok benzemekle birlikte, klasik duyarlarım şekline immün yanıt olmayıp antikor bağımlı değildirler. Bu reaksiyonlara psödoallerjik reaksiyonlar denir. Vankomisin, tiamin, kuarternery amonyum bileşikli kas gevşeticileri, opiatlar ve radyokontrast maddeler erken hipersensitivite reaksiyonlarına benzer psödoallerjik reaksiyonları uyarabilir. Psödoallerjik reaksiyonların birinci özelliği ilk doz fenomenidir. İlacı terapötik seviyelerine ilk maruziyette reaksiyona yol açabilir. İkinci özelliği, şayet doz ve uygulama yeterli ise hemen hemen her bireyde ortaya çıkabilir. Bu yüzden önceden reaksiyona yol açabilecek ajanlar oldukları bilinir. Tedavi populasyonunun büyük bölümünde mast hücreleri ve bazofillerden anaflaksi medyatörlerinin salımmma neden olup anaflaktik reaksiyonlara idantik semptomlar oluşur ki buna anaflaktoid reaksiyon denir. Bu reaksiyonlarda bazı mekanizmalar düşünülmektedir;

İlaçlara Bağlı Psödoallerjik Reaksiyonlarda Mümkün Olan Mekanizmalar

1-Nonspesifik mekanizmalarla direkt mast hücreleri/bazofillerden medyatör salımmmn tetiklenmesi (48/80 bileşiği, temel peptitler): Bu reaksiyon ürtiker/anjiyoödem oluşumr. Direkt mast hücreleri ve bazofillerden histamin salimini invitro olarak opiatlar, polimiksin B, d-tubakürarin ve radyokontrast maddelerle gösterilmiştir.

2-Alternatif kompleman yoluyla C3a/C5a oluşumu: Başta radyokontrast maddelerin ürtikerc neden olduğu mekanizmadır.

3-Plateletlerin direkt tetiklenmesiyle, diğer efektör hücrelerden de indirekt medyatör salınıma yol açması.

4-Plazmada bradikmin/kininlerin oluşumu: Kaptopril, enalapril erüpsiyonlarında düşünülmektedir. Anjiyotensin konverting enzim kininaz-2 olarak biliniş bradikmmi maktive eder. ACE inhibitörü alımında, bradikininin inhibe olmayıp düz kas kontraksiyonu, perméabilité artışı ve histamin artışı ortaya çıkar.

5-Diğer efektör hücrelerin nonspesifik tetiklenmesi (eozinofiller, nötrofiller, monositler, lenfositler).

6-Nöronlardan inflamatuvar nöropeptitlerin salımını.

7-Araşidonik asit metabolizması bozukluğuna bağılı: Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, siklooksijenaz inhibisyonu ile fazla lökotrien oluşumuna yol açış anaflaktoid reaksiyona neden olabilir (5,6,7).

DOZAŞIMI: Dozaşımı semptomları ilacın farmakolojik etkilerinin birikimiyle oluşur. Bu tip reaksiyonlar yaşlı ve alta hepatik ve renal yetmezliği bulunan hastalarda siktır (4).

KÜMÜLATİF TOKSİSİTE: İlacın veya metabolitlerinin ciltte birikimiyle oluşur. İlaç ciltte fagositik hücrelerde veya müköz membranlarda birikir. Örneğın uzun süre gümüş, bizmut, civa veya altın alımından sonra gözlenir. Diğer örnek, ilaç veya metabolik deriveleri ciltte özellikle bazı kimyasal komponentlere bağlanabilir. Yüksek doz klorpromazin alan hastalarda gözlenir. Bazı ilaçlar melanositik aktiviteyi uyarıp pigmentasyonu artırabilir (1,4,8).

SEKONDER ETKİ veya YAN ETKİLER: Sekonder etkiler ilacın normal farmakolojik etkilerinden bir kısmını oluşturur. Fakat pnmer terapötik hedef değildir. Örneğın, kullanılan kemoterapötik ajanı takiben alopesi gelişmesidir (4).

EKOLOJİK DAĞILIM: Cıldm normal florasında, ilaca bağılı değişiklikler sonucunda bazı organizmalar çoğalı. Geniş spektrumlu antibiyotik alımıyla anogenital ve oral mukozada kandidiyazis sık görülen bir durumdur (4).

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ: İlaçların yan etkilere yol açabilen 3 mekanizmayla birbirleriyle etkileşimi vardır;

1-İlaçlar aynı plazma proteini bölgesine bağlanabilir. Örneğın kumarin, fenilbutazon veya aspirinin bağlanma bölgesini işgal edip, kanama cevabında karışıklığa yol açar.

2-İlaç, diğer ajanlar için parçalanmada önemli metabolik enzimleri inhibe veya stimüle edebilir.

3-İlaç, diğer bir ilacın ekskresyonunu değiştirebilir. Örneğın, probenesid penisilinin böbrekten ekskresyonunu azaltır (4).

METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER: İlaçlar bireysel metabolik yolakları değiştirip, kutanöz erüpsiyona neden olabilir. Örneğın kumarin, vita-

min K' ya bağımlı antikoagulan faktör üretimini bloklayarak kumarin nekrozuna yol açan paradoksal hiperkoagülabl evreye neden olur. Isotretinoin gibi ilaçlar, lipit metabolizmasındaki değişikliklerle VLDL yükselmesine yol açıp ksantomlara neden olabilir (4).

ALTTAKİ DERMATOLOJİK HASTALIĞIN AKTİVASYONU: Birçok ajan, zemindeki dermatolojik hastalığı aktive edebilir. Örneğin lityum doza bağlı olarak akne ve psoriasis aktive edebilir, b-blokör ajanlar psoriasis aktive edebilir. Birçok ilaç cilt belirtileri olmadan lupus eritematosusu aktive edebilir (4).

KALITIMSAL ENZİM veya PROTEİN EKSİKLİĞİ: İlaç erüpsiyonları kalıtımsal enzim defektleri sonucunda oluşabilir. İki mekanizma tanımlanmıştır;

1-Hastada toksik ilaç metabolitlerinin temizlenmesi için gereken enzim eksikliğidir. Dilantin hipersensitivitesi sendromunda hastada epoksid hidrolaz eksikliği vardır. Bu enzim fenitoin derivativesi olan toksik epoksidlerin metabolizması için gereklidir.

2-Hastalarda biyokimyasal yolların normal fonksiyonu için gerekli enzimlerin eksikliği olabilir. Heterozigot protein C eksikliği (normal trombolitik fonksiyon için gerekli proenzim) olan hastalarda, kumarin alımını takiben ciltte kumarin nekrozu oluşur (4).

İlaç Erüpsiyonlarında Risk Faktörleri

1-Yaş ve cinsiyet: Çocuk ve yaşlılarda ilaçlara duyarlanma oranı az olmasına karşı, çocuklar anaflaktik reaksiyonlara daha duyarlıdır. Bilinmeyen nedenlerle, ilaç erüpsiyonları kadınlarda daha sık ortaya çıkar (5,6).

2-Atopi: Tam kesin olmamakla birlikte, atopik bireylerde ilaç erüpsiyonu riski fazladır. Daha çok sistemik reaksiyon tipindeki anaflaksi riski artar (5,6).

3-Yavaş asetilasyon/defektif dehaptenizasyon: Hidralazin ve prokainamidle tedavi edilen yavaş asetilatör fenotipindeki bireylerde, daha sık ANA pozitifliği ve SLE semptomları gelişir. Bu bireylerde, diğer ilaçlarla da daha toksik reaksiyonlar ortaya çıkar. Sülfonamidlerle şiddetli ilaç erüpsiyonu geçiren bireylerde de yavaş asetilasyon tes-

bit edilmiştir. Antikonvülzanlara hipersensitivitesi olan bireylerde ise, aren oksid metabolitlerinin detoksifikasyonunda görevli epoksid hidroksilaz aktivitesinde defekt bulunmuştur (5,6).

4-HLA Tipi: Sülfonamid ve NSAI ilaç tedavisiyle TEN gelişen hastalarda beklenenden yüksek HLA-B12, hidralazine bağlı lupuslularda HLA-D4 fenotipi bulunmuştur. Japon bireylerde, klorhekzidin gibi antiseptik ajanlarla daha sık anaflaktik reaksiyonlar gözlenip, bu bireylerde serumda klorhekzidin-albumin bileşiğine karşı IgE antikorları gösterilmiştir. İlaç hipersensitivitesinde etnik predileksiyonu gösteren belki de tek örnektir (5,6).

5- İlişkili Hastalıklar:

a-EBV İnfeksiyonu ve İmmün Defekt: EBV enfeksiyonu boyunca ve lenfositik lösemili hastalarda ampisiline cilt erüpsiyonu insidansının belirgin arttığı gösterilmiştir. İmmünsüpresif bazı ilaçlarda duyarlanma potansiyelini artırır. İmmün defekt immünolojik ilaç erüpsiyonu insidansını artırmaktadır. Bu gibi reaksiyonların gelişimi, IgE sentezini düzenleyen süpresör hücrelerin eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Sonuçta EBV ünün immün sisteme etkisiyle, infeksiyöz mononükleoz varlığında ampisiline bağlı cilt erüpsiyonu sıklığı artar (5-7).

b-HIV İnfeksiyonu: İlaç erüpsiyonu prevalansı AIDS' li hastalarda diğer hastalardan fazla bulunup HIV a bağlı immüdisregülasyon sonucu olduğu düşünülür. Özellikle CD4 + hücre sayısı 200/ml altında iken, serum IgE seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. AIDS' li hastalarda anaflaktik reaksiyon sıklığının artışı, T hücre regülasyonunda bozukluk sonucu IgE üretiminde artışa bağlanabilir (5,6,7).

AIDS' li hastalardaki CD8 + T hücrelerin, CD4 + Th2 hücrelere benzer şekilde sitokin (IL 4,5 ve 10) salma profiline sahip olup IgE sentezini direkt uyurabileceği ve IgE bağlayıcı solubl faktörleri üretebileceği düşünülmektedir. Bu durum, CD4 + Th2 hücrelerin yokluğu veya az sayıda olmasına rağmen ilaç erüpsiyonu insidansının AIDS' li hastalarda artışını açıklayabilir. Keratinositlerin ilaç veya metabolitinin direkt uyarımı veya ilaç spesifik T lenfositlerin aktivasyonu ile sitokin salgıladıkları düşünülmektedir (5,6,7,9,10,11).

6-Önceki İlaç Reaksiyonları:

a-Çapraz Duyarlılık: Bir ilacın parçalanma ürünleri veya antijenik determinantları diğerine benziyorsa oluşabilir. Örneğin 1. kuşak sefalosporinlerin yan zincirleri benzil penisiline benzediği için, penisiline allerjik hastalarda sefalosporinler reaksiyona yol açabilirler (2).

b-Multipl İlaç Allerji Sendromu: Bir grup hastada, birçok ilişkisiz ilaca karşı gerçek IgE bağımlı reaksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Populasyonu %1-5' inde görülen bu tabloda, genetik olarak hapteneze proteinlere karşı immün cevap eğilimi artmıştır. Bu hastaların çocuklarında da normal bireylere göre ilaç allerjisi riski artar (5-7).

İlaç Erüpsiyonlarının Morfolojik Sınıflaması

İlaç erüpsiyonunun morfolojik sınıflaması neden olan ajanın gösterilmesine yardımcı olabilmektedir. Spesifik morfolojik erüpsiyonlarla ilişkili, spesifik ilaç sınıfları tanımlanmıştır. Klinik morfolojik özellikleriyle ilaç erüpsiyonları bilinen, şüphelenilen ve bilinmeyen mekanizmalarla oluşabilir (4);

I-Bilinen Mekanizmalarla Oluşan Karakteristik İlaç Erüpsiyonları Morfolojileri:

1-Ürtiker

Helsinki Üniversitesinde son 5 yılı kapsayan bir çalışmada, ürtikeryal ilaç erüpsiyonuna en sık neden olan ilaçların penisilinler ve NSAİ ilaçları olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sülfonamidler, barbitüratlar (özellikle fenobarbital), yabancı serum, antikonvülzanlar, radyokontrast maddeler, opiat analjezikler de neden olabilir (3,4).

İlacı bağımlı ürtikeryal erüpsiyon allerjik veya nonallerjik olabilir. Allerjik ürtikeryal ilaç erüpsiyonları daha çok tip 1 erken hipersensitivite reaksiyonu sonucu oluşarak anjiyoödem ve anafilaksiye neden olabilir. İlaç konakçı proteinleriyle birlikte tam antijenik yapı oluşturup spesifik IgE üretimi sağlar. Sitotropik IgE ciltte, solunum ve gastrointestinal sistem ve kan damarları adventisiasmdaki mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki Fc reseptörlerine bağlanır. Sorumlu ilaçla tekrar karşılaşıldığında antijen ile mast hücre yüzeyindeki IgE moleküllerinin köprüleşmesi sonucu degranu-

lasyon ve vazoaktif medyatörler (histamin, prostoglandin-D2, PAF ve lökotrienler) açığa çıkar. Bu vazoaktif faktörler, vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışına yol açar (3,6).

Ürtikeryal ilaç erüpsiyonu, tip 3 immün komplekslere bağlı serum hastalığına benzer mekanizmayla da ortaya çıkabilir. Bu durum, sorumlu ajanla birlikte IgG antikorları içeren immün komplekslerle ilişkilidir. Burada klasik kompleman yolağının fiksasyonu C3a, C5a (belki de C4a) yani anafilatoksinlerin histamin salınımına yol açtığı düşünülmektedir (4,6).

Allerjik olmayan ürtikeryal ilaç erüpsiyonuna aspirin, morfin, kurar gibi histamin liberatörü olarak rol oynayan ilaçlar yol açabilmektedir. Özellikle radyokontrast maddeler direkt kompleman aktivasyonu, daha çok anafilaksi semptomlarına yol açar (3).

Penisilin allerjisi, sıklıkla ürtiker şeklinde klinik belirti verir ve tedavi edilen hastaların %10' unda oluşur. Ürtikeryal penisilin reaksiyonlarına en sık majör penisilolil determinanti veya minör determinantlardan biri neden olur. En şiddetli reaksiyonlar temastan sonraki birkaç dakika içinde gelişir. İlaçla temas oral veya enjeksiyon yoluyla olabileceği gibi topik uygulama biçiminde de olabilir. Süt ve süttten yapılmış besin maddelerinde kontamine penisilin varsa, kronik ürtiker nedeni olabilmektedir (3,6).

2-Fotosensitif Erüpsiyonlar

a-Fototoksik reaksiyonlar

İmmünolojik olmayıp, yeterli ışık varlığında ilk ilaç alımında oluşur. Klinik tablo, şiddetli bir güneş yanığını andırır ve bazen vezikülasyon ve hiperpigmentasyon ortaya çıkabilir. Sıklık ve şiddeti dozla ilişkilidir. Fototoksik reaksiyonlara katan derivelere (psoriasis tedavisinde kullanılan), sistemik olarak verilen dimetil-klorotetrasiklin, klorpromazin, sülfonamidler, griseofulvin, amiodaron, psoralen, diüretikler (tiiazid), nalidiksik asit, pirosikam, naproksen sık neden olur. Burada mekanizma olarak hücre içine enerji transferi ile ilacın, derinin ışığa karşı normal reaksiyonunu artırdığı düşünülür. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, dimetil-klorotetrasiklinin ışığa maruziyeti ile klasik kompleman yolunu aktive ettiği gösterilmiştir. Bundan dolayı cilt inflamasyonunda kom-

plemanın rol oynayabileceği düşünülmektedir (1,3).

b-Foloallerjik reaksiyonlar

İmmünolojik temelde fotoallerjik erüpsiyonlar allerjik ekzematöz kontakt dermatite analog olarak tip 4 reaksiyonlar sonucu ortaya çıkar. İlaç, ışık enerjisinin yaptığı fotokimyasal değişimle hapten şeklinde kutanöz proteinlere bağlanarak immünojenik olur veya direkt hücre yüzey membranına bağlanır. Genellikle sensitizasyona yol açan başlangıç teması vardır. Başlangıç duyarlanmadan sonra, ilacın ışık eşliğinde alımında 24 saat içinde erüpsiyon oluşabilir. Klinik olarak ekzema şeklinde olup fototoksik reaksiyonlardan daha nadir gözlenir. Duyarlı bireylerde ilacı kesilmesini takiben ultraviyole maruziyetinde tekrarlayabilir (3,6). İmmünokimyasal olarak ilişkili antijenle çapraz reaksiyon veren şüpheli maddelerin uygulanmasıyla, ışık kaynaklarına maruziyetten 24 saat sonra sonuç verebilen foto-patch testleri tamda kullanılabilir (3).

Fenotiyazmlar, sülfonamidler, griseofulvum, klorpromazin, tetrasiklin, tiazidler, nalidiksik asit, benoksapofen ve piroksikam fotoallerjik erüpsiyonlara neden olabilir (3,6).

3-Pigmentasyon Değişiklikleri

İlaçlar değişik mekanizmalarla pigmentasyon değişikliklerine yol açabilir. Örneğin ağır metaller, dermiste yoğun bir şekilde birikip refraksiyonda ve ışığın dağılımında optik değişimlere yol açarak renk değişikliğine neden olur. Arsenik gibi elementler bu renk değişikliğini, melanin birikimini değiştirerek oluşturmaktadır. Dapson hemoglobulinle birleşip methemoglobin oluşturarak renk değişikliğine neden olur. Bazı ilaçlar, örneğin kemoterapötik ilaçlar, klofazimin, oral kontraseptifler, ACTH melanositik aktiviteyi uyarıp pigmentasyonu artırır (4).

4-Tırnak Değişiklikleri

Değişik ilaçlar tırnakları etkileyebilir. Fotoonkolizis PUVA tedavisinde tırnak yatağındaki fototoksik reaksiyon sonucunda oluşabilir. Sistematik 5-florourasil tedavisinden sonra onkolizis ve pigmenter değişiklikler bildirilmektedir (4).

5-Vaskülitik (Purpurik) Erüpsiyonlar

Vaskülitik erüpsiyonlarda özellikle penisilin, sülfonamidler, fenilbutazon, tiourasil, iproniazid, busulfan, tiazidler, allopurinol, hidralazin, NSAİ ilaçlar, dilantin, kinidin, ketokonazol suçlanmaktadır. Reaksiyonun ilaca bağlı immün komplekslerle, IgG antikorunun yol açtığı kompleman aktivasyonuna bağlı kutanöz damar inflamasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. Fakat bazı vakalarda ilaç-antikor immün kompleksi gösterilememektedir. Histolojik olarak poskapiller lökositoklaziyel birlikte venülitis, fibrinoid nekroz ve eritrosit ekstravazasyonu görülür. Cilt yanında böbrek, karaciğer, beyin ve eklemler gibi diğer organlarda tutulabilir (3).

İlaçlar hapten olarak hareket edip allerjik trombositopenik purpuraya da neden olabilir. İlaç trombositlerle birleşerek onları otoantijen haline çevirir. Antikor oluştuğu zaman, ilaçla birleşmiş trombositler antikorla reaksiyona girerler. Trombositler aglutine olur ve kompleman varlığında lizis ortaya çıkar. Kemik iliği üzerine toksik etkisi bulunan herhangi bir ilaç özellikle sitostatikler trombositopenik purpuraya neden olabilir. Çoğu kez diğer kan elemanları da benzer şekilde etkilenir (1).

Çok sayıda ilaç kapillerlerde harabiyet yaparak nontrombositopenik purpuraya neden olabilir. Bunların bazıları trombositleri de etkileyebilmektedir. Bu ilaçlar karbromal, asetil şahsilik asit, sülfonamidler, barbitüratlar, altın tuzları, fenil butazon, kinin, kinidin, meproamat ve karbamazepindir (1).

Kortikosteroid purpurası ise çevre konnektif dokudaki değişikliklerle birlikte destek yokluğuna bağlı olarak gelişir. Genelde küçük ve semptomsuz lezyonlardır. Tartrazin gibi besinlere katılan maddeler de purpuraya yol açabilir (1,2,3).

6-Diğer

a-Dilantin Hipersensitivitesi Sendromu

Cilt erüpsiyonuna eşlik eden ateş, fasyal ödem, lenfadenopati, lökositozla birlikte hepatit, nefrit ve pnömonitisle karakterize reaksiyondur. Cilt erüpsiyonu genelde dilantin başlandıktan 1-3 hafta sonra oluşur. İlacın yol açtığı erüpsiyon makülopapüller, likenoid, eritema multiforme, TEN ve mukokutanöz oküler sendrom şeklinde olabilir. Tüm bu farklı cilt belirtilerinin tek bir yolla oluş-

tuğu farzedilmektedir. Farklı cilt belirtilerinin, immünohistopatolojik incelemesinde benzer CD4 + ve CD8 + hücre dağılımının olduğu gösterilmiştir. Likenoid erüpsiyonun, bazal tabakanın T hücreleriyle otoimmün harabiyeti sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Greft versus host hastalığı ise konak ve greft arasında reaksiyon sonucu, konakçı epidermisinin alloreaktif greft T hücreleriyle atake edilmesi ile oluşur. Bu yüzden, benzer histopatolojik özellik ve klinik görünümüyle iki erüpsiyonun idantik olduğu düşünülmektedir (4,12).

Bu sendrom dilantin yanında fenobarbital, karbamazepin gibi aromatik antikonvülzanlarla da ilişkili olup kalıtsal epoksid hidrolaz enzimi eksikliğiyle birlikte ortaya çıkar. Bu enzim dilantin ve diğer antikonvülzanların sitokrom P450 enzimiyle oluşan arilamin gibi reaktif ara ürünlerini detoksifiye eder. Eksikliğinde ara ürünler antijenik olup çapraz reaksiyon oluşturur. Yama testi, cilt biyopsisi ve oral provokasyon testi sonuçları tip 4 hücre bağımlı yanıt sonucu oluştuğunu düşündürür. Ayrıca bu antikonvülzanlarla hipersensitivite öyküsü olan hastaların invitro olarak lenfositleri, sitokrom P450 ile oluşan ara ürünlerle karşılaştırılınca sitotoksosite gösterdiği bulunmuştur (4,13).

b-Kumarin Cilt Nekrozu

Kumarin nekrozu, kumarin tedavisinin ciddi ve nadir bir komplikasyonudur. Dermatopatolojide hafif perivasküler infiltrasyonla birlikte fibrin trombüsleri gösterilmiştir.

Kumarin nekrozlu hastaların çoğunda düşük protein C seviyeleri bulunur. Protein C vitamin K bağımlı serin proteaz olup aktive olunca antikoagülan ve fibrinolitik aktivite oluşur. Düşük protein C seviyeleri, rekürren tromboembolik hastalıklarla ilişkilidir. Şayet kumarin önceden düşük protein C seviyeleri olan hastaya verilirse, protein C, faktör-9, 10 ve protrombinle birlikte belirgin baskılanır. Geçici hiperkoagülabl evre oluşup dermal venüllerde lokal tromboza neden olur (4).

Bu hastalarda protein C seviyeleri normal olsa bile, anormal fonksiyonlu oldukları düşünülmektedir. Sonuçta bu reaksiyon immün bağımlı bir süreç değildir (4).

c-Heparine Bağlı Cilt Nekrozu

Subkutan ve intravenöz heparin uygulamayla ilişkili lokal veya sistemik formların eşlik ettiği durumdur. Heparine bağlı kutanöz nekrozun trombositopeniyle ilgili olduğu ve tromboembolizmle birlikte gösterilmesinin immün kompleksle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Platelet agregasyon faktör ve antiplatelet antikorları gösterilmiştir. Heparin-IgG kompleksleri, trombosit Fc reseptörlerine bağlanıp tromboemboli ve trombositopeniye yol açabilir. Heparine bağlı trombositopeni direkt heparinin etkisiyle de oluşabilir. Ayrıca heparine bağlı trombositopenili hastalarda, heparinle pozitif intradermal cilt testleri de bulunmuştur (6).

II-Şüpheli Mekanizmaları Olan Karakteristik İlaç Erüpsiyonlar

1-Morbiliform veya Makülopapüler (Ekzantematik) İlaç Erüpsiyonları

İlaç erüpsiyonları arasında en sık görülen patenidir. Erken reaksiyonlarda döküntü, ilaç alınından 2-3 saat sonra başlayıp önceden duyarlanmış bireylerde olduğu farz edilir. Geç reaksiyonlar ise 7-10 gün sonra başlar. Özellikle penisilinle olan reaksiyonlar ise 2 haftadan fazla süre sonra başlayabilip, tedavi kesiminden sonra 2 hafta kadar sürebilir. Seyrek olarak görülebilen durum ise ilacın kullanımına devam edildiği erüpsiyonun gerileyebilmesi ve hatta tamamen kaybolabilmesidir. Bu olayın IgM tipi blokan antikorların ortaya çıkışını yansıttığı düşünülmektedir. Sorumlu ilaç daha sonra yeniden kullanıldığında erüpsiyonlar nüksetmeyebilir veya daha şiddetli olarak ekfoliyatif dermatite ilerleyebilir. En sık neden olan ilaçlar; penisilinler (özellikle ampisilin ve amoksisilin), sülfonamidler, altın, fenilbutazon, PAS, allopurinol, izoniazid, barbitüratlar, fenotiyazinler, atropin, aspirin, bromürler, klorpromazin, griseofulvin, insülin ve AIDS' li hastalarda ise trimetoprim-sülfometoksazoldür (3,4,6). İlaç erüpsiyonlu 446 hasta incelendiğinde antimikrobiyal ajanlar en sık sorumlu bulunurken, diğer sık yol açanlar antipiretik, antiinflamatuvar ve santral sinir sistemi depresanlarıdır (14).

Bu erüpsiyonların mekanizması tam gösterilmemiş olmakla birlikte, hücresel immüniteye bağlı gecikmiş tip hipersensitivite sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Amoksisiline bağlı makülopa-

püler lezyonların immünohistopatolojik incelemesinde dermal CD4 + ve CD8 + T lenfositlerin, özellikle perivasküler alanlarda bulunduğu gösterilmiştir. Baskın olarak CD4 + hücreler bulunurken, %30 oranında CD8 + hücreler içerir. Morbiliform döküntülerin immünfenotiplenmesinde birçok hücre tipinin gecikmiş T hüresine bağımlı immün yanıtı uyardığı düşünülmektedir. Özellikle epidermis bazal tabakasındaki keratinositlerin aktive olarak HLA-DR ve ICAM-1 ekspresyonuyla interferon- γ veya TNF- α gibi birçok sitokin salınımını uyarabildiği gösterilmiştir. Amoksisilince bağılı morbiliform lezyonlarda bu moleküllerin suprabazal keratinositlerde varlığı, T lenfositler gibi immün kompetan hücrelerin ciltte yerleşmesinde baskın rol oynadıklarını düşündürmektedir. Endotelial lökosit adezyon molekülü-1'in de kutanöz lenfosit ve lökosit antijeni bağlayabilmesi yüzünden, T lenfositlerin cilde yerleşmesinde rol alabileceği düşünülmektedir. Amoksisiline bağılı morbiliform hastalarda, ayrıca gecikmiş pozitif deri testleri de gösterilmiştir (15).

İmmünopatolojik olarak morbiliform erüpsiyon bölgesinde baskın bulunan CD4 + hücrelerden salınan IL-3 ve 4' ün yanısıra özellikle IL 5' in eozinofillerin migrasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir. CD4 + T lenfositler ve eozinofiller yanısıra sitokin ağı olarak adlandırılan IL-3, 4, ve 5 ilaç erüpsiyonu patogeneğinde önemlidir. CD4 + T hücreleri, Th1 ve Th2 hücreleri olarak 2 alt gruba ayrılır. Th2 hücreler IL-4, 5 ve 6 üretir. IL-5 artışı, eozinofillerin vasküler adezyonu ve dokulara migrasyonunu uyarır. IL-5 ayrıca eozinofillerde süperoksit oluşumunu uyarıp IgA ve IgG ile uyarılan eozinofil degranulasyonunu artırır. İlaç spesifik T hücre klonları çok miktarda IL-5 üretilip cilde eozinofil infiltrasyonu yanında kanda da eozinofiliye yol açar (16).

Makülopapüler ilaç erüpsiyonlarında lezyonal cilt biyopsilerinin incelenmesinde langerhans hücre sayısının %66 oranında arttığı ve dentritlerinin daha belirginleştiği gösterilmiştir. Keratinositler çevresindeki langerhans hücre ünitesi, ilaç-taşıyıcı kompleksiyle aktive olduktan sonra, salgıladıkları IL-1 ile lenfositleri duyarlandırıp amplifikasyonuna yol açarak tip 4 immün yanıtı uyarır (17).

2- Eritema Multiforme

Eritema multiforme barbitüratlar, sülfonamid, penisilin, salisilatlar, fenotiyazin, fenilbutazon, hidantoinler, griseofulvin, klorpropamid sık suçlanan ilaçlardandır (3,6).

Eritema multiforme benzeri erüpsiyonda IgE bağımlı reaksiyon sorumlu olabileceği, geç faz reaksiyonlarda immün kompleks bağımlı reaksiyonun merkezi rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok hastada, yüzeysel dermal damar duvarlarında IgM ve C3 depositleri gösterilmiştir. Dolaşımda immün komplekslerde gösterilmiştir. İmmün komplekslerin dolaşımda varlığı ve ciltte mikrovasküler yapıda depolanması daha çok bu tip bir reaksiyon olduğunu düşündürmektedir (3,4,6,18).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda hücrel infiltrasyonda dermiste T4(helper) lenfositlerin, epidermiste ise T8(sitotoksik/süpresör) hücrelerin baskın olduğu ve satellit hücre nekrozu alanlarında T8 sitotoksik lenfositlerin bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulguların greft versus host hastalığı ile idantik olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden tip 4 reaksiyona benzer özellikler de görülmektedir.(18).

3- Fiks İlaç Erüpsiyonu

En çok neden olan ilaçlar; fenolftalein, sülfonamidler, barbitüratlar, dapson, tetrasiklin, aspirin, fenilbutazon, klordiazepoksid, yiyecekler, diş macunu ve ilaç kapsüllerindeki katkı maddeleridir (4,6).

Fiks ilaç erüpsiyonunun mekanizması tam bilinmemekle birlikte ilacın her alındığında aynı bölgede tekrarlaması nedeniyle, hemen hemen ilaç hipersensitivitesi için patognomonik olarak kabul edilmektedir. Bazı düşünceler, antikora bağımlı hücrel sitotoksikite sonucunda keratinosit hasarı oluşturabileceğini destekleyip gecikmiş tip hücrel hipersensitivite mekanizmasını düşündürmektedir. Dematopatolojik özellikleri olan epidermal hidropik dejenerasyon ve pigment inkontinansma lezyonal epidermisteki T hücre rezidülerinin lokal aktivasyonu yol açar. Bunu destekleyen bulgular ise klinik remisyondan sonra uzun süreli bir periyotta, bazal ve suprabazal keratinositler arasında bol miktarda CD3 + ve CD4 + T hücrelerinin lezyonal epidermiste bulunması ve bu T hücrelerinin keratinositlere karşı sitolitik aktivite göstermesidir. Ayrıca buradaki Th hücrelerinin bazıları otoreaktif

olup sebep olan ilaca gerek duymadan proliferasyon olabilir. Fiks ilaç erüpsiyonunun aktivasyonunda, rezidüel T hücreleri yanında diğer rezidüel mast hücreleri, keratinositler ve dermal T hücrelerinin de rolü olabilir. Antijenik uyarıyla tetiklenen değişimlerden sorumlu adaylardan en büyüğü TNF-oc'dır. Sorumlu ilaca maruz kalınca, keratinositlerden ICAM-1 ekspresyonu hızlı ve yoğun biçimde uyarılır. Epidermal T hücre invazyonuyla ilişkili olarak lezyonal keratinositlerde persistan ICAM-1 ekspresyonu gösterilmiştir. Bu yüzden ilacın uyardığı lezyonal derideki keratinositlerden TNF-oc bağımlı ICAM-1 ekspresyonu, ilaç alımından sonra hastalıkla ilişkili epidermal T hücrelerinin aktivasyonunu başlatıcı uyarıyı verdiği düşünülmektedir (3,6,19-21).

Antikora bağımlı hücreler sitotoksikite yanında makrofaj migrasyon inhibitör faktörün de lezyonlarda bol miktarda gösterildiği için patogeneze kısmen rolü olduğu düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalarda ise bu hastalığın HLA-B22 ve CW1 ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (22).

4-Eritema Nodosum

İlaç hipersensitivitesi bu cilt reaksiyonunun bir nedenidir. Oral kontraseptifler en sık sorumludur. Bunun yanında iyodür, bromür, sülfonamid, penisilin, salisilatlar da neden olabilir. (3,8).

Direk immünfloresan çalışmalarda lezyonal damar duvarlarında çok nadir immünglobulin depolanması gösterilmiştir. Şüpheli damar tutulumlarına rağmen immün kompleks vaskülit olarak düşünülmemektedir. Hasarlı endotelial hücreler etrafında ve damar duvarı infiltrasyonlarında özellikle lenfosit tarzı inflamatuvar hücreler bulunduğu için özellikle geç tip hipersensitivite mekanizması ihtimali düşünülmektedir (8).

III-Bilinmeyen Mekanizmalarla Oluşan

İlaç Erüpsiyonları

1-Toksik Epidermal Nekrolizis

(Lyell Sendromu)

En ciddi ilaç erüpsiyonlarından biridir. Dermatopatolojide intraepidermal ayrılma gözlenip klivajlar bazal tabakadadır. Ayrıca bazal nekroz gösterilir (1,3).

En sık sorumlu ilaçlar fenilbutazon, barbitüratlar, hidantoinler, penisilin, sülfanilüre, allopurinol

ve karbamazepindir. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte HLA-B12' li bireylerde başta TEN olmak üzere büllöz ilaç reaksiyonları sıklığı artmaktadır. Geç tip hipersensitivite mekanizması daha çok suçlanmaktadır. HIV ile infekte bireylerde insidansı artmaktadır (1,3,4,6).

Miyauelh ve arkadaşları TEN' de dermoepidermal bileşke bölgesindeki CD8 fenotipindeki lenfositlerin epidermise doğru baskın şekilde bulunduğunu, dermal lenfositlerin ise çoğunun ise CD4 + lenfositler olarak bulunduğunu değerlendirip T hücrelerinin TEN patogenezinde rolü olduğunu göstermişlerdir. CD8 + Tsupresör/sitotoksik hücreler önemli medyatörler açığa çıkararak epidermal hasara yol açar. Bu bulgular ve ayrıca ilacın yeniden alımından kısa bir süre sonra lezyonların oluşumu, bazen sorumlu ilaçla pozitif yama testi ve pozitif lenfosit transformasyon testleri geç tip hipersensitivite reaksiyonunu desteklemektedir. TEN' li bireylerde yavaş asetilasyon metabolizmasıyla oluşan ürünler, sülfonamidlerin hidroksilamin metaboliti, antikönvülzanların aren oksid metabolitlerinin artışı lenfositlerin sitotoksitesini arttırdığı gösterilmiştir (23-25).

2-Likenoid İlaç Erüpsiyonları

Çok sayıda ilaç idyopatik liken planusa çok benzeyen veya ondan ayrılamayan bir erüpsiyona yol açabilir. Dermatopatolojik görünüm idyopatik liken planusla çoğu kez idantik olmakla beraber fokal parakeratoz, eozinofil ve plazma hücreleriyle karışık hücreler infiltrasyonu ve derin damar çevresindeki infiltrasyonlar ayırıcı özellikler olabilir. Likenoid erüpsiyona en çok neden olan ilaçlar; antimalaryaller (kinin, mepakrin, klorokin), kinidin, hidroklorotiyazid, klorotiyazid, altın tuzları, antihipertansifler, kalsiyum kanal blokörleri, fenotiyazinlerdir. Sorumlu ajan alımında 1-2 hafta sonra erüpsiyon ortaya çıkabilir (1,18,25).

Likenoid ilaç erüpsiyonunda ilaç spesifik immün yanıtın patogeneze rolü olabileceği düşünülmektedir. Migrasyon inhibitör faktör, lezyonlarda fazla bulunmaktadır. MİF, lenfositlerden salınan bir lenfokin olup uygun antijenle hücreler immüniteyi uyarmaktadır. Epidermiste erken dönemde langerhans hücre artışı gösterilip, bunlar antijen sunumundan sonra T hücrelerinin artışına yol açar. T süpresör/sitotoksik hücreler artarak

bazal tabakadaki keratinositleri hasarlayıp hidropik dejenerasyonla sonuçlanır (1,18,26).

3-Büllöz İlaç Erüpsiyonları

İlaçlara bağlı hem pemfigus grubu hastalıklar (pemfigus vulgaris, foliaceus, eritematosus, büllöz pemfigoid ve lineer IgA dermatozu) oluşabileceği gibi, dermocpidermal mesafede ayrılmaya yol açabilen hasar varsa da (vaskülit, eritema multiforme, TEN, fiks ilaç erüpsiyonu, likenoid ilaç erüpsiyonu gibi hastalıklarda) büllöz lezyonlar görülebilir (4).

Özellikle kaptopril, penisilamin gibi tiyol grubu içeren ilaçlar, ayrıca Sulfonamid, furosemidler, penisilin, ampisilin, rifampin, pirazolone deriveleri, sefadroksil, sefaleksine de pemfigusa ve büllöz pemfigoide neden olmaktadır. Akantoliz seviyesi dermatopatolojik olarak değişebilir. İlaça bağlı pemfigus foliaceus ve vulgaris lezyonlarının immunfloresan incelemesinde vakaların çoğunda intercellüler antikorlar pozitifdir (4).

Oluş mekanizmaları tam bilinmemektedir. Penisilamin ve kaptoprilin sülfidril grupları, intercellüler antijenik yapıları değiştirir. Sonuçta, bunlara karşı antikor yapımıyla pemfigusa neden oldukları düşünülmektedir. Her iki ilaç, cilt organ kültürlerine eklenince direkt etkiyle desmozomal yapıyı bozarak akantolizi uyardığı gösterilmiştir. Dolaşımda da idyopatik pemfigus vulgaris ve foliaceus antikorları tesbit edilmiştir. PUVA' da ilaca bağlı büllöz pemfigoide yol açabilir. Burada direkt ultraviyole epidermal hasara yol açar (18,27,28).

4-Ekzematöz Erüpsiyonlar

Allerjik ekzematöz kontakt dermatit, kontakt dermatitlerin %20-30' unu oluşturan, tip 4 gecikmiş tip hücrel hipersensitivite reaksiyonu sonucu meydana gelen tablodur. Sorumlu ilaç cilt proteinleriyle birleşip tam antijen özelliği kazandıktan sonra makrofaj benzeri hücreler olan langerhans hücreleri tarafından alınıp ciltteki lenfositlere sunulup duyarlanma oluşur. Ekzematöz ilaç erüpsiyonuna en çok neden olan ilaçlar; penisilin, Sulfonamid, neomisin, fenotiyazinler, antihistaminikler, tiyazidler, tolbutamid, klorpropamid, iyodür ve kininlerdir (1,6).

Topikal uygulanıp allerjik kontakt dermatite neden olan ilaç, oral veya parenteral uygulanırsa erüpsiyon ya önceki uygulama bölgesinde veya

jeneralize şekilde aktive olabilir. Bu duruma sistemik kontakt dermatit denir. Sistemik kontakt dermatitte mekanizma tam açıklanamamakla birlikte hücrel bağımlı hipersensitivite olduğu düşünülmektedir. Ciltte bulunan duyarlı T hücrelerinin, haptenin sistemik almımmda yeniden aktive olduğu düşünülmektedir. Yama testleri uygulamadan 24-48 saat sonra genelde pozitif sonuç verir (6,13,29,30).

5-Eksfoliyatif Dermatit

İlaçlara karşı ortaya çıkan ciddi reaksiyonlardan biridir. Genellikle ilacı alınmasından haftalar hatta daha uzun bir süre başlar. En çok neden olan ilaçlar; fenilbutazon, altın tuzları, organik arsenik, barbitüratlar, civa bileşikler, PAS, hidantoin deriveleri, izoniazid ve streptomisindir. Önceden duyarlanmış hastalarda oluşan geç tip hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir (1).

6-Akneiform Erüpsiyonlar

Bazı ilaçlar akneyi şiddetlendirirken, bazıları akneiform bir erüpsiyon da oluşturabilir. ACTH, kortikosteroidler puberteden sonra en çok alın ve yanakta akneiform lezyonlara yol açar. İsoniazid, etionamid, etambutol gibi tüberkülostatik ilaçlar kortikosteroid aknesine çok benzeyen bir erüpsiyon ortaya çıkarırlar. Halojenler özellikle uzun kullanımda akut başlayan, aktif bir inflamamvar reaksiyonlar şeklinde akneiform lezyonlara neden olabilir. Bu ilaçların yüzey lipidlerini arttırdıkları düşünülmekte, santral bir mekanizmayla da androjen düzeyini arttırdıkları öne sürülmektedir. Lityum, oral kontraseptifler, daktinomisin de akneye yol açabilir (1).

7-Psödolenfoma Sendromu

Özellikle fenitoin ve karbamazepin gibi antikonvülzanların yol açtığı, jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, ateş, artralji ve eozinofiliyle karakterize, ciltte lokalize eritematöz infiltrate plak ve nodüller veya jeneralize makülopapüler erüpsiyon içeren klinik durumdur. Psödolenfoma dermatopatolojisi, bant şeklinde lenfositik infiltrasyon, epidermiste pautrier mikroabseleri, dermal infiltratta serebriform nükleuslu hücrelerle mikozis fungoidesi taklit edip bazen infiltrat yanında dolaşımda da Sezary hücreleri gösterilir.

Diğer neden olan ilaçlar; kalsiyum kanal blokörleri, ACE inhibitörleri, lipid düşürücüleri, antihistaminikler, (3-blokörler, benzodiazepinler olup bunların lenfosit fonksiyonlarını değiştirdiği, özellikle birlikte kullanıldıklarında sinerjistik bir immun disregülasyona yol açtığı, ilaçların tek başına veya diğer bir takım antijenik stimuluslarla aberran immun yanıt uyardığı düşünülmektedir. Dermatopatolojik özellikleriyle mikozis fungoides benzerliği yanında gecikmiş tip hipersensitivite özellikleri de saptanmaktadır (18,31,32).

İn vitro çalışmalarda lityum karbonat ve sodyum kromoglikatla birlikte, lipid düşürücü ajanlar, östrojen, progesteron ve ACE inhibitörleriyle T lenfosit proliferasyonu başlatılması gösterilmiştir. Bu sistemik immundisfonksiyonun, ilaçla ilişkili lenfomatoid hipersensitivite reaksiyonu gelişimine predispozisyon olduğu düşünülmektedir (18,31,32).

8-Pitriazis Rozea Benzeri Erüpsiyonlar

Başta bizmut, barbitüratlar, kaptopril, altın, metokspromazin, metronidazol, penisilamin ve isotretinoin olmak üzere pek çok ilaç pitriazis rozea veya pitriazis rozea benzeri erüpsiyona neden olabilir. Bu tip erüpsiyonlarda, geçici IgD/IgM içeren hücrelerin artışı ve hafifçe T hücre gruplarının artışı gösterilmiştir. Langerhans hücrelerinin artışı da gösterilip hücrel immun mekanizmanın etyopatogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (33-35).

Sonuç

İlaçlar pek çok dermatolojik hastalığı taklit edebilen erüpsiyonlara yol açabilmektedir. Yeni ilaçlar şaşırtıcı hızda geliştirilerek ve marketlerde turnover hızı bir biçimde artarak hem ilaç erüpsiyonu potansiyeli artmakta hem de tanı koymada güçlük yaratmaktadır. Yüksek insidans, morbidite, mortalite, yoğun bakım gerekliliği yüzünden ilaç erüpsiyonu maliyeti daha fazla olabilmektedir. Burada en önemli olan ilaç suistimalinin engellenip tamamen hekim kontrolünde verilmesidir.

Genetik faktörler ilaç metabolizmasında etkili olabilir reaktif metabolit oluşumuna yol açabilir. Oluşan bu reaktiflere karşı kalıtsal bir seçicilikle duyarlanma ve antikor oluşumu meydana gelir. Multisentrik ve multidisipliner geniş çalışmalarla ilaç farmakolojisi, metabolizması ve immünokimyasal mekanizmalarda daha çok bilgiler elde

edilip, daha iyi tedavi belki de oluşumlarını engellemek mümkün olabilecektir (6,7,36).

KAYNAKLAR

1. Tüzün Y. Dermatolojide İlaç Reaksiyonları. In: Tüzün Y. et al, eds. Dermatoloji. 1.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1994:292-314.
2. Erkan LM. İlaç Allerjileri. In:Aydilek R et al. eds.Allerjik Hastalıklar ve Bronşial Astma 1st ed. İstanbul, Merajans Ltd.Şti, 1998:96-117.
3. Kaplan AR Drug-induced skin disease.J Allergy Clin Immunol 1984; 74:573-9.
4. Blacker KL, Stern RS, Winroub BU. Cutaneous Reactions to Drugs. In: Fitzpatrick TB, et al, eds. Dermatology in general medicine. 4th ed. New York: Mc Graw Hill, 1993: 1783-95.
5. Sullivan TJ. Drug Allergy. In: Middleton E, et al, eds. Allergy Principles and Practice. 1st ed. St Louis Missouri: Mosby, 1997:1726-65.
6. Weck AL, Van Arsdell PR Gilliland BC, Levenson DE, Arndt KA, Stem RS. Drug Allergy Immunology and Allergy Clinics of North America 1991; 11:461-641.
7. Wedner HJ, Drag Allergy. InjStites DP et al. eds; Medical immunology 9th ed. Stanford, Connecticut; Prentice-Hall international Inc. 1997:433-435.
8. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson BJ. Lever' s Histopathology of the Skin. New York, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:287-305.
9. Carr A, Vasak E, Munro V, Penny R, Cooper DA. Immunohistological assesment of cutaneous drug hypersensitivity in patient with HIV infection. Clin Exp Immunol 1994; 97:260-5.
10. Coopan SA, Johnson RA, Platt R. Stern RS. Cutaneous Disease and Drug Reactions in HIV Infection N Engl J Med 1993;328:1670-4.
11. Yahr MG. Drug Reactions in patient with Acute HIV infection. International Journal of Dermatology 1996; 35:678.
12. Tone T, Nishioka K, Kameyoma K, Asai T, Tazezaki S, Nishiyoma S. Common Histopathological Processes of Phenytoin Drug Eruption. The Journal of Dermatology 1992;19:27-34.
13. Ortega NR, Barranco P, Serrano CL, Romoaldo L, Mora C. Delayed cell-mediated hypersensitivity to tetrazepam. Contact Dermatitis 1996;34:139.
14. Kauppinen K, Stubb S. Drug Eruptions; Causative Agents and Clinical Types. Acta Derm Venereol 1984;64:320-4.
15. Barbaud AM, Bene MC, Schmutz JL, Ehlinger A, Weber M, Faura GC. Role of Delayed Cellular Hypersensitivity and Adhesion Molecules in Amoxisilin-Induced Morbilliform Rashes Arch Dermatol 1997;133:481-6.
16. Mikami C, Ochiai K, Kagami M, Tomiako H, Tanabe E. Invitro Interleukin-5 (IL-5) Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells from patients with Drug Hypersensitivity. The Journal of Dermatology 1996; 23: 377-81.

17. Dascahı D1, Kletter Y, Baralz M, Brenner S. Langerhans' Cell Distribution in Drug Eruption. *Acta Derm Venereal* 1992;72:175-7.
18. Lever WE Sehaumburg-Lever (i. Histopathology of the skm. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1990:284-94.
19. Shiohara T. What is New in Fix Drug Eruption? *Dermatology* 1995;191:185-7.
20. Teraki Y, Moriya N, Shiora T. Drug-Induced Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 on Lcsional Keratinocytes in Fixed Drug Eruption. *Am J Pathol* 1994;145: 55(3-60.
21. Shiohara T, Nickoloff BJ, Sagawa Y, Gomi T, Nagashima M. Fixed Drug Eruption. *Arch Dermatol* 1989;125:1371-6.
22. Dhar S, Sharma V K. Fixed Drug Eruption due to ciprofloxasin. *British Journal of Dermatology* 1996;134:156-8.
23. Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JAF. Cutaneous T-cell Recruitment in Toxic Epidermal Necrolysis. *Arch Dermatol* 1993;129:466-8.
24. Miyauchi H, Hosokawa H, Akacda T, Iba H, Asada Y. T cell subsets in Drug-Induced Toxic Epidermal Necrolysis *Arch Dermatol* 1991;127:851-55.
25. Chosidaw O. Drug Rashes. *Arch Dermatol* 1994;130:627.
26. Hale\ y S, Shai A, Sheva B. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:249-55.
27. Kucchle MK, Stegemeir E, Maynard B, Gibson LE, Leifermen KM, Peters MS. Drug-Induced linear IgA bul-lous dermatosis:Report of six eases and rewiev of the liter-ature. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:187-92.
28. Brenner S, Wolf R, Ruocco V, Contact Pemphigus:A sub-grup of induced Pemphigus. *International Journal of Dermatology* 1994;33:843-45.
29. Ash S, Scheman AJ. Systemic Contact Dermatitis to Hydroxyzin. *American Journal of Contact Dermatitis* 1997;8:2-5.
30. Edman B, Moller H. Medicament Contact Allergy. *Dermatosen* 1986;34:139-43.
31. Bonnetblanc JM. Drug hypersensitivity syndrome. *Dermatology* 1993;187:84-5.
32. Magro CM, Crowson N. Drug-Induced Immtin Dysrcgulation As a Cause of Atypical Cutaneous Lymphoid infiltrates. *Human Pathol* 1996;27:125-32.
33. Wilkin JK, Kirkendall WM: Pityriasis rosea-like rash from Captopril. *Arch Dermatol* 1982;118:186.
34. Parsons JM: Pityriasis rosea update: 1986. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:159.
35. Aiba S, Tagami H. Immunohistologic studies in Pityriasis rosea. Evidence for cellular immune reaction in lcsional epidermis. *Arch Dermatol* 1985;121:761.
36. Bilen N, Komsuođiu B, Kardiyolojik İlaçların Dennatolojik Yan Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 1998;8:51-6.