



ARAŞTIRMA

Ege Bölgesi İlaç Erupsiyonlu Yatan Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Dr. Sinan Özçelik¹, Prof. Dr. Şemsettin Karaca²

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Balıkesir
²Özel Heraderma Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Dr. Sinan Özçelik, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Balıkesir.
E-posta: sinozc@gmail.com

Özet

Ege Bölgesi İlaç Erupsiyonlu Yatan Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Amaç: İlaç erupsiyonu, bir dermatoloğun pratiği içinde önemli bir yere sahiptir. Literatürde ilaç erupsiyonu ile çok sayıda olgu raporu olmasına rağmen az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Dermatoloji servisinde yatarak tedavi edilmiş ve diğer bölümlerden dermatolojiye konsülte edilmiş ilaç erupsiyonu olgularının karakteristiklerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: 1 Ocak 2008 – 30 Haziran 2013 tarihleri arasında hastanemiz dermatoloji servisinde ilaç erupsiyonu nedeniyle yatarak tedavi edilmiş ve diğer bölümlerden dermatolojiye konsülte edilmiş hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bunlardan dermatoloji servisinde yatarak tedavi edilen 78 olgu ile ilaç erupsiyonu nedeniyle dermatolojiye konsülte edilmiş 286 olgu çalışma kapsamına alındı.

Bulgular: Dermatoloji servisindeki 78 olgunun yaş ortalaması $52,55 \pm 19,53$ idi. Kadın-erkek oranı 1,2:1 idi. Sorumlu ilaçlarda ilk üç sırada antimikrobiyal ilaçlar (%28,2), sinir sistemi ilaçları (%16,7) ve NSAİİ'ler (%14,1) idi. En sık görülen reaksiyon paterni; anjioödem (n=12), ürtiker (n=9), ürtiker ve anjioödem (n=9) olarak saptandı. Hastaların dermatoloji servisinde ortalama yatış süresi 9,6 gün (yatış süresi aralığı 1-33 gün) idi. 286 konsültasyon olgusunun yaş ortalaması 51,4 idi. 143'ü kadın, 143'ü erkekti. En sık saptanan sorumlu ilaçlar; antimikrobiyal ilaçlar (%18,9), sinir sistemi ilaçları (%6,1) ve NSAİİ'ler (%4,9) idi. En sık görülen reaksiyon paterninin; makulopapüler ilaç erupsiyonu (n=96), ürtiker (n=48) ve akneiform ilaç erupsiyonu (n=18) olduğu saptandı.

Sonuç: Literatür ile uyumlu olarak en sık saptanan sorumlu olan ajanlar; antimikrobiyal ilaçlar, NSAİİ'ler ve antiepileptikler, en sık görülen reaksiyon paternleri; makulopapüler ilaç erupsiyonu ve ürtiker/anjioödem idi. İlaç erupsiyonları önemli bir sağlık sorunudur. Öncelikli yaklaşım, önlenmesine yönelik çalışmalara ağırlık verilmesidir.

Anahtar Kelimeler: ilaç erupsiyonu, kutanöz ilaç reaksiyonu, yatan hastalar

Abstract

Evaluation of Inpatients with Drug Eruption in Aegean Region/Turkey: A Single Institution Experience

Aim: Drug eruptions comprise a substantial part of a dermatologist's practice. Although there are a significant number of case reports on drug eruption, there aren't enough clinical studies addressing this issue. It was aimed to characterize drug eruption patients either treated in dermatology clinic or consults from other departments.

Methods: Inpatients that were treated for drug eruption in dermatology clinic and in other clinics, which were consulted to dermatology between 01.01.2008–06.30.2013, were retrospectively evaluated. 364 (78 in dermatology clinic, 286 were consults) patients were included to the study.

Results: Mean age of the inpatients in dermatology was 52.55 ± 19.53 . Female to male ratio was 1,2:1. The most common three drugs were antimicrobials (28.2%), CNS drugs (16.7%) and NSAIDs (14.1%). The most common reaction patterns were angioedema (n=12), urticaria (n=9) and urticaria&angioedema (n=9). Mean duration of hospitalization in dermatology clinic was 9.6 (1-33) days. Mean age of the consulted cases was 51.4. Half of them were female. The most common drugs were antimicrobials (18.9%), CNS drugs (6.1%) and NSAIDs (4.9%). The most common reaction patterns were maculopapular drug eruption (n=96), urticaria (n=48) and acneiform drug eruption (n=18).

Conclusion: It was found in this cohort of cases that the most common causes of drug eruption were antimicrobials, NSAIDs, antiepileptics and the most common reaction patterns were maculopapular drug eruption and urticarial-angioedema. These findings are consistent with the current literature. Drug eruption is a significant public health problem and prevention should be the primary approach.

Keywords: drug eruption, cutaneous drug reaction, inpatient dermatology

Giriş

Günümüzde ilaç kullanımının artmasıyla birlikte sıkça görülen ilaç reaksiyonları büyük bir tıbbi problem haline gelmiştir. Yaşlanan dünya nüfusu ile birlikte artan hastalıklar, çoklu ilaç kullanımları ve sonuç olarak da istenmeyen ilaç reaksiyonları giderek artmaktadır. Deri ilaç reaksiyonlarında en önemli hedef olup tüm ilaç reaksiyonlarının %30'u ilaç erupsiyonudur (1, 2). Güney ve Doğu Avrupa bölgesi dahil olmak üzere çeşitli ülkelerden gelen antibakteriyel ilaç tüketim verilerini inceleyen bir çalışma, Türkiye'nin antibakteriyel ilaçların kullanımı konusunda birinci sırada olduğunu vurguluyor (3). Çalışmanın gerek ülkeler arası karşılaştırma gerek ülke içinde yapılan çeşitli çalışmaların sonuçları, Türkiye'de aşırı ilaç kullanımı ile ilgili ciddi sorunların bulunduğunu ortaya koymaktadır (3-5). İlaç erupsiyonu normal popülasyonun %1-8'inde, hastanede yatmakta olan hastaların ise %1-3'ünde görülmektedir (1, 6-11). Literatürde ilaç erupsiyonu ile çok sayıda olgu raporu olmasına rağmen az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde dermatoloji servislerinde ilaç erupsiyonu nedeniyle yatan hastaların ve dermatoloji konsültasyonlarındaki ilaç erupsiyonu olgularının karakteristikleri çok iyi bilinen bir konu değildir. Bu çalışma ile dermatoloji servisinde yatarak tedavi edilmiş ve diğer bölümlerden dermatolojiye konsülte edilmiş ilaç erupsiyonu olgularının karakteristiklerinin ortaya konması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz dermatoloji servisinde 1 Ocak 2008 – 30 Haziran 2013 tarihleri arasında ilaç erupsiyonu nedeniyle yatarak tedavi edilmiş ve diğer bölümlerden dermatolojiye konsülte edilmiş hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı.

Dermatoloji servisinde yatmış ve diğer bölümlerde yatmakta iken dermatolojiye konsülte edilmiş toplam 1447 hasta kaydı incelendi. Bunlardan dermatoloji servisinde yatarak tedavi edilen 78 hasta ile ilaç erupsiyonu nedeniyle dermatoloji konsülte edilmiş 286 hasta çalışma kapsamına alındı.

Hastalarda ilaç erupsiyonu tanısının Dünya Sağlık Örgütü-Uppsala İzlem Merkezi'ne ait nedensellik kategorisine göre

uyumluluğu dikkate alındı (12, 13). Her olgu için ilaç alım öyküsü, klinik bulgular, benzer klinik tabloya yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması, şüpheli ilacın kesilmesiyle kliniğin gerilemiş olduğu bilgisine dikkat edildi.

Dermatoloji servisindeki olgular ile konsültasyon olguları ayrı olarak değerlendirildi. Dermatoloji servisindeki hastaların yaş, cinsiyet, özgeçmiş (gebelik, kronik hastalık varlığı, alerji hikayesi), sorumlu ilaç, uygulanma yolu, ilacın kullanılmaya başlanması ile kliniğin ortaya çıkışı arasındaki süre, reaksiyon tipi ve şiddeti, nedensellik ilişkisi, periferik kanda eozinofili varlığı, histopatolojik confirmasyon varlığı, yatış süresi ile ilgili bilgileri toplandı. Son dört bilgi sadece dermatoloji servisindeki olgular için kaydedildi.

Çalışmaya ilaç erupsiyonu ile birlikte ilaca bağlı alerjik kontakt dermatit olguları da dâhil edildi.

Reaksiyon şiddeti, Virginia Üniversitesi Sağlık Merkezinin advers ilaç reaksiyonu bildirim programı kriterlerine göre hafif, orta ve ciddi olarak derecelendirildi (14). Buna göre; hafif reaksiyon tedavi gerektirmeyen ya da yatış süresini uzatmayan, orta derece reaksiyon tedavi gerektiren veya yatış süresini en az bir gün süreyle uzatan reaksiyon iken ciddi reaksiyon hospitalizasyon gerektiren ya da hospitalizasyon süresini uzatan, kalıcı veya belirgin sakatlık/fonksiyon kaybı, konjenital anomali, kansere yol açabilen, hatta ölümle sonuçlanabilen hayatı tehdit eden her türlü reaksiyondur (14).

Eozinofili varlığı, periferik kanda eozinofilleri 1000/mm³'ten fazla olan olgular için kabul edildi. İlacın kullanılmaya başlanması ile kliniğin ortaya çıkışı arasındaki süre 24 saatten az, 1-7 gün arası, 7-30 gün arası, 1-3 ay arası, 3 ay-1 yıl arası, 1 yıldan fazla olmak üzere gruplara ayrılarak değerlendirildi.

Çalışma etik kurul tarafından onay almıştır.

Bulguların istatistiksel analizlerinin yapılması için Minitab paket programının 16 nolu sürümü kullanıldı. Farklı veri grupları arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki olup olmasına yönelik analizlerde Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

1 Ocak 2008 – 30 Haziran 2013 tarihleri arasında hastanemiz dermatoloji servisinde yatmış olan toplam 3972 hastanın 78'i (%1,9) ilaç erupsiyonu olarak saptandı. Aynı tarihler arasında diğer kliniklerde yatan dermatolojiye konsülte edilen hastaların 286'sının ilaç erupsiyonu olduğu gözlemlendi. Toplamda ise hastanenin tüm servislerinde yatmış olan

388050 hastanın 364'ünün (< %0,1) tanısı ilaç erupsiyonuydu.

Dermatoloji Servisindeki Olgular İle İlgili Bulgular

Dermatoloji servisindeki 78 hastanın yaş ortalaması $52,55 \pm 19,53$ olarak saptandı. 42'si kadın, 36'sı erkekti. 42 hastanın bir ya da daha fazla sayıda kronik hastalığı vardı. Hiçbir hasta gebe değildi ve sadece 5 hastada önceden bilinen bir ilaç alerjisi hikâyesi mevcuttu.

Sorumlu ilaçlara bakıldığında ilk üç sırayı antiinfektifler (%28,2), sinir sistemi ilaçları (%16,7) ve kas iskelet sistemi ilaçları (%14,1) aldığı saptandı. Alerjik kontakt dermatite yol açabilen nitrofurazonun sorumlu ilaçlar içindeki oranı %6,4 olarak bulundu (Tablo 1).

78 hastanın yedisinde lokal, 71'inde sistemik yolla ilaç kullanılması ile reaksiyon geliştiği saptandı.

İlacın kullanılmaya başlanması ile reaksiyonun ortaya çıkışı arasındaki sürenin daha çok 1-30 gün arası yoğunlaştığı, bir yıldan fazla sürede reaksiyon ortaya çıkan hasta olmadığı görüldü (Tablo 2).

Hastaların DSÖ'nün belirlemiş olduğu nedensellik kategorisine göre dağılımında; 35 olgu "Olası/Muhtemel", 43 olgu "Mümkün/Olanaklı" kategorisi ile uyumluydu.

En sık saptanan ilaç erupsiyonu olgularının; anjiödem (n=12), ürtiker (n=9) ile ürtiker ve anjiödem (n=9) olduğu görülmektedir (Tablo 3).

Sorumlu ilaçların reaksiyon paternine göre dağılımında; ürtiker/anjiödem olgularında en sık saptanan ilaçlar NSAİİ'ler ve antiinfektifler (en sık penisilinler) iken makulopapüler ilaç erupsiyonunda

Tablo 1. Dermatoloji Servisindeki Hastalarda Sorumlu İlaçların ATC (Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıflandırma)'ye Göre Sınıflandırılması

Sorumlu İlaçlar	n (%)
Antiinfektifler Gemifloksasin (3) Amoksisilin klavulanate (3) Levofloksasin (2) Klindamisin (2) Penisilin (2) Diğer (10)	22 (28.2)
Sinir sistemi Metamizole sodyum (3) Fenitoin (2) Diğer (8)	13 (16.7)
Musküler sistem Etodolak (3) Allopurinol (3) Diğer (5)	11 (14.1)
Kardiyovasküler sistem Rosuvastatin (2) Diğer (6)	8 (10.2)
Solunum Parasetamol+Oksolamin sitrat+Klorfeniramin maleat+Pseudoefedrin (4) Diğer (3)	7(9)
Dermatoloji Nitrofurazon (5)	5 (6.4)
Diğer	12 (15.4)
Toplam	78 (100)

Tablo 2. Dermatoloji Servisindeki Olgularda Reaksiyon Zamanı

Reaksiyon zamanı	n
24 saatten az	10
1-7 gün	31
7-30 gün	33
1-3 ay	1
3 ay -1 yıl	4
1 yıldan fazla	0

en çok antibiyotikler (en sık kinolonlar), lökositoklastik vaskülitte en çok NSAİİ'ler, ilaca bağlı alerjik kontakt dermatitte en çok lokal antiseptik/dezenfektan olan nitrofurazon, SJS'de en çok antiepileptikler olarak saptandı.

Reaksiyon şiddeti 71 hastada orta düzeyde (%91,1), 7 hastada ciddi düzeyde (%8,9) idi. Sadece dokuz hastada (%11,5) periferik eozinofili saptanırken, 34 hastadan (%43,5) deri biyopsi materyali alınarak histopatolojik confirmasyon yapılmış olduğu saptandı.

Hastaların dermatoloji servisinde yatış süresi aralığı 1 gün ile 33 gün arasında olup ortalama yatış süresinin $9,61 \pm 6,35$ olduğu saptandı.

İstatistiksel ilişki olup olmamasına yönelik yapılan analizlerde dermatoloji servisindeki olgularda; reaksiyon tipi ile kliniğin ortaya çıkış süresi arasında anlamlı bir ilişki ($p < 0,001$) gözlenirken (reaksiyon zamanı ürtiker ve/veya anjioödemde daha kısa iken, kutanöz lupus eritematosus, likenoid erupsiyon, eri-

tema nodosum ve Sweet sendromunda daha uzun), ilaç grupları ile kliniğin ortaya çıkış süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Reaksiyon tipi ile yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. ($p < 0,001$) Yatış süresi ürtiker ve/veya anjioödemde daha kısa iken (6,5 gün), DRESS, SJS, TEN ve eritroderma gibi ciddi ilaç erupsiyonlarında daha uzundu. (14,9 gün) Reaksiyon tipi ile ilaç grupları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Konsültasyon Olguları İle İlgili Bulgular

Diğer kliniklerden dermatolojiye konsülte edilen 286 hastanın yaş ortalaması $51,39 \pm 18,04$ olarak saptandı. Hastaların 143'ü kadın, 143'ü erkekti.

126 hastanın (%44,1) konsültasyon notunda sorumlu ilaç bilgisi mevcuttu. En sık saptanan sorumlu ilaçların; antiinfektifler (%18,9), sinir sistemi ilaçları (%6,1) ve kas iskelet sistemi (%4,9) ile endokrin sistem ilaçları (%4,9) olduğu saptandı (**Tablo 4**).

Tablo 3. Reaksiyon Tipinin Yaş, Cinsiyet ve Ortaya Çıkış Süresi Özellikleri

İlaç erupsiyonu	Hasta sayısı (n)	Ortalama yaş	Cinsiyet dağılımı (K:E)	Reaksiyonun ortaya çıkış süresi aralığı
Sadece anjioödem	12	53,3	1:1	1-7 gün
Sadece ürtiker	9	37,3	1,2:1	1-30 gün
Ürtiker ve anjioödem	9	37,7	8:1	1-30 gün
Makulopapüler ilaç erupsiyonu	6	51,6	2:1	1-30 gün
Lökositoklastik vaskülit	6	60,6	1:2	1-30 gün
İlaça bağlı alerjik kontakt dermatit	6	61,1	1:2	1-30 gün
TEN	5	50,2	4:1	7-30 gün
SJS	4	57	1:1	7-30 gün
Eritroderma	4	57,5	1:3	1-30 gün
Eritema multiforme	4	47	1:3	1-30 gün
Fiks ilaç erupsiyonu	2	59,5	1:1	1-30 gün
Diğer	11	66	1,2:1	1-365 gün

Tablo 4. Konsültasyon Hastalarındaki Sorumlu İlaçların ATC (Anatomik Terapötik Kimyasal Sınıflandırma)'ye Göre Sınıflandırılması

Sorumlu ilaç	n (%)
Antiinfektifler Siprofloksasin (5) Meropenem (4) Sefazolin (4) Moksifloksasin (3) Linezolid (3) Ampisillin-sulbaktam (3) Piperasillin-tazobaktam (3) Vorikonazol (2) Amoksisillin klavulanat (2) Seftriakson (2) Ertapenem (2) Gentamisin (2) Salazopirin (2) Klindamisin (2) Diğer (15)	54 (18.9)
Sinir sistemi Fenitoin (6) Sodyum valproat (2) Lityum (2) Karbamazepin (2) Diğer (5)	17 (6.1)
Musküler sistem Allopurinol (5) Diklofenak (4) Naproksen (2) Ibuprofen (2) Tiokolşisid (1)	14 (4.9)
Sistemik hormonal preparatlar (seks hormon ve insulin hariç) Kortikosteroid (13) Propiltiourasil (1)	14 (4.9)
Dermatoloji Nitrofurazon (10)	10 (4.5)
Diğer	17 (5.7)
Saptanamayan	160 (56)
Toplam	286 (100)

Hastaların 13'ünde (%4,5) lokal uygulama sonrası 273'ünde (%95,5) ise sistemik yolla kullanım sonrası ilaç reaksiyonu gelişmiş olduğu saptandı.

İlacın kullanımı ile reaksiyonun ortaya çıkışı arasındaki süre; 24 saatten az sürede 6, 1-7 gün arasında 79, 7-30 gün arasında 31 ve 1-3 ay arasında dokuz hasta saptanırken 3 ay-1 yıl arası ile bir yıldan fazla sürede reaksiyonun ortaya çıktığı hasta saptanmadı.

96 olguda makulopapüler ilaç erupsiyonu, 48 olguda ürtiker ve 18 olguda akneiform ilaç erupsiyonu olduğu saptandı (Tablo 5).

Hastaların 234'ünde hafif (%81,9), 49'unda orta düzeyde (%17,1), 3'ünde ciddi düzeyde (%1) reaksiyon şiddeti saptandı.

Makulopapüler ilaç erupsiyonunda en sık saptanan sorumlu ilaçlar antiinfektifler ve antiepileptiklerdi. Ürtiker/anjiyodeme neden olan ilaçlar arasında en antibiyotiklerin ve NSAİİ'lerin yer aldığı görüldü. Dermatoloji servisindeki olgulara benzer şekilde ilaca bağlı alerjik kontakt dermatite en çok nitrofurazonun yol açtığı görüldü. Akneiform erupsiyona yol açan ilaçların nerdeyse hemen hepsinin kortikosteroidler olduğu görüldü.

Tablo 5. Reaksiyon Tipinin Yaş, Cinsiyet ve Ortaya Çıkış Süresi Özellikleri

İlaç Erupsiyonu	Hasta sayısı (n)	Ortalama yaş	Cinsiyet dağılımı (K:E)	Reaksiyonun ortaya çıkış süresi aralığı
Makulopapüler ilaç erupsiyonu	96	50,8	1,1:1	1-30 gün
Sadece ürtiker	48	53	1,5:1	1-7 gün
Akneiform erupsiyon	18	29,6	1:3,5	7-90 gün
İlacı bağı alerjik kontakt dermatit	16	52,5	1:1,3	1-30 gün
Purpurik ilaç erupsiyonu	13	57,8	1:2,2	1-30 gün
Eritroderma	12	56	1:1	1-90 gün
Lökositoklastik vaskülit	12	56,3	1:1,4	1-7 gün
Fiks ilaç erupsiyonu	12	54,1	2:1	1-30 gün
Sadece anjiödem	8	57,2	1:1	1-7 gün
Ekzematöz erupsiyon	6	63	1:1	1-7 gün
Eritema multiforme	6	56	2:1	1-7 gün
Fotosensitif ilaç reaksiyonu	5	46,2	1,5:1	1-30 gün
Pruritus	5	54	1:1,5	1-7 gün
Pitriazis rosea benzeri erupsiyon	3	38,6	2:1	1-30 gün
AGEP	3	57,6	1:2	1-7 gün
Diğer	23	51,4	1:1,1	1-90 gün

En sık reaksiyona yol açan ilaç gruplarında; antimikrobiyalardan sefalosporinlerin, antiepileptiklerden fenitoinin, NSAİİ'lerden diklofenakin ön planda olduğu görüldü.

Dahili bölümlerin (%60,4) cerrahi bölümlere (%39,6) göre daha fazla dermatolojiden konsültasyon istemiş olduğu saptandı.

İstatistiksel ilişki olup olmamasına yönelik yapılan analizlerde konsültasyon olgularında reaksiyon tipi ile kliniğin ortaya çıkış süresi arasında anlamlı bir ilişki ($p=0,852$) gözlenmezken, ilaç grupları ile kliniğin ortaya çıkış süresi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi. ($p<0,001$) Reaksiyon tipi ile ilaç grupları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. ($p=0,321$)

Tartışma

Literatürde birçok çalışma ilaç erupsiyonlarının kadınlar arasında erkekler göre daha sık görüldüğünü bildirmektedir (7, 9, 15). Bununla birlikte ilaç erupsiyonlarının erkeklerde daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (16-19). Çalışmamızda tüm olgulara bakıldığında 364 hastanın %50,9'u kadın, %49,1'i erkekti.

Dermatoloji servisindeki 78 hastanın yaş ortalaması $52,55\pm 19,53$ iken, 286 konsültasyon hastanın yaş ortalaması $51,39\pm 18,04$ idi. Yaş ortalaması Huang ve ark. 734 Çinli hasta ile yaptığı çalışmada 43,87, Hernandez-Salazar ve ark. 35 hasta ile yaptığı çalışmada 45,6, Akpınar ve ark. 106 hasta ile yaptığı çalışmada 44,03 olarak bulunmuştur (7, 20, 21). Literatürde birçok çalışma ilaç erupsiyonlarının erişkinlerde çocuklara göre daha sık görüldüğünü göstermektedir (9, 22, 23). Çalışmamızda tüm olguların sadece 12'si 0-19 yaş arasında (%3,2) olup, 20 yaş ve üzerinde 352 olgu (%96,8) olduğu görülmektedir. Hastanemiz dermatoloji servisinde pediatrik olgular yatarak tedavi edilmektedir. Buna karşın hastanemizde pediatri servisi yoktur. Bu durumun da 0-19 yaş arası olgu sayısını etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde en fazla ilaç erupsiyonuna yol açan ilaçların antimikrobiyal ilaçlar, analjezik-antipiretikler ve santral sinir sistemi ile ilgili ilaçlar olduğu görülmektedir (15, 18, 19, 24-27) (Tablo 6). çeşitli çalışmalarda en sık tanımlanmış sorumlu ilaç gruplarını göstermektedir (20, 21, 26, 28-30). Çalışmamızdaki bulgular, literatürde farklı sonuçlara sahip birkaç ça-

Tablo 6. Çeşitli Çalışmalarda En Sık Tanımlanmış Sorumlu İlaç Grupları

	İlaç&İlaç Grupları		
Türk ve ark	Antibiyotikler (24.5%)	Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar (22.4%)	Antikonvulzanlar(13.8%)
Akpınar ve ark	Antimikrobialler (40.5%)	Anti-inflamatuar İlaçlar (31.1%)	Antiepileptikler (11.3%)
Abanti ve ark	Antimikrobialler (50.9%)	Analjezikler(11.3%)	Antiepileptikler (11.3%)
Hiware ve ark	Antimikrobialler (55.5%)	Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar (18.56%)	Kortikosteroidler (12.61%)
Huang ve ark	Allopurinol	Antibiyotikler (çoğunlukla amoksisilin ve sefalosporinler)	Antiepileptikler
Ding ve ark	Antibiyotikler (38.8%)	Antiepileptikler (23.8%)	Allopurinol (13.9%)
Bu çalışma (dermatoloji servisi)	Antimikrobialler (28.2%)	SSS ilaçları (16/7%)	Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar (14.1%)
Bu çalışma (konsültasyon)	Antimikrobialler (18.9%)	SSS ilaçları (6.1%)	Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar (4.9%)

alışma olmasına karşın genel olarak literatür ile uyumludur (18, 20, 30).

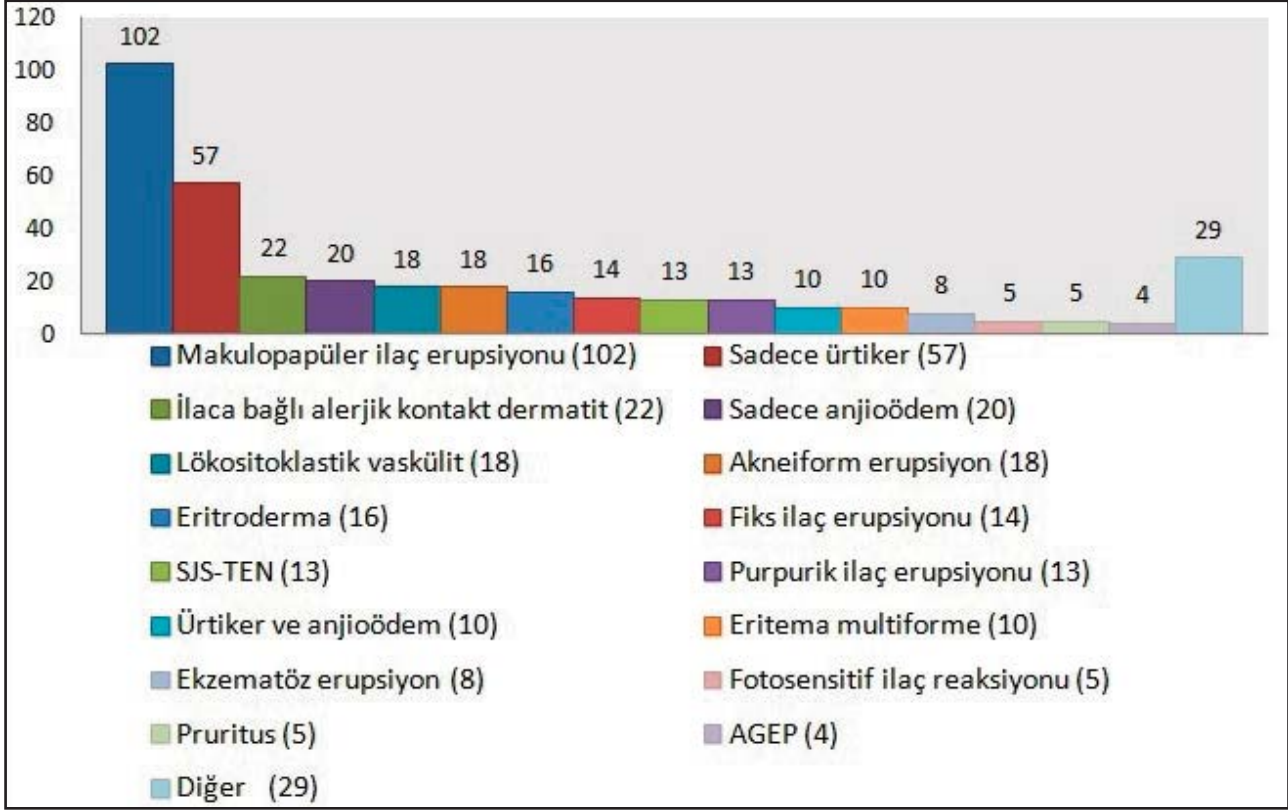
Çalışmamızda ilaç gruplarına ait reaksiyon zamanlarına bakıldığında; antimikrobiyal ve NSAİİ'lerin kısa reaksiyon zamanlarına, antiepileptik ve allopurinolün ise daha uzun reaksiyon sürelerine sahip olduğu görüldü. Bu durum *Abanti* ve ark. yaptığı çalışma ile uyumlu bulundu (29). Ek olarak dermatoloji servisindeki 78 olguda ilaç grupları ile kliniğin ortaya çıkış süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p=0,823$), 286 konsültasyon olgusunda ilaç grupları ile kliniğin ortaya çıkış süresi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($p<0,001$). Çalışmadaki tüm olgulara bakıldığında reaksiyon ortaya çıkış süresinin 1-30 gün arasında (%47,8) ağırlık kazandığı görüldü. Literatüre bakıldığında; *Akpınar* ve ark.'nın yaptığı çalışmada (21). olguların %84,6'sında lezyonların ilaç alımından ilk iki hafta içinde, *Abanti* ve ark. yaptığı çalışmada 29 ise lezyonların ilaç alımından 1 ila 43 gün (ortalama 6,2, ortanca 2) sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Her ne kadar farklılıklar gösterse de reaksiyon zamanı açısından çalışmamız literatürdekilere benzer bulgulara sahiptir. Çalışmamızda dermatoloji servisindeki olgularda reaksiyon tipi ile kliniğin ortaya çıkış süresi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi. ($p<$

0,001) Her ne kadar kesin olmasa da bu durum her ilaç erupsiyonu için yaklaşık bir ortaya çıkış zamanının varlığını gündeme getirmektedir.

Dermatoloji servisindeki 78 olguda en sık saptanan reaksiyon; anjiödem (%15,3), ürtiker (%11,6) ile ürtiker ve anjiödem (%11,6) idi. Bu bulgumuz, *Naldi* ve ark.'nın en sık (%16,9) anjiödem görüldüğünü bildirdikleri 2224 hastadan oluşan çok merkezli çalışması ile uyumlu olarak bulundu (31). *Akpınar* ve ark. yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde en sık saptanan ilaç erupsiyonunun ürtiker ve anjiödem olduğu bildirilmiştir (21). Çalışmamızdaki konsültasyon olgularında ise en sık saptanan ilaç erupsiyonları; makulopapüler ilaç erupsiyonu (% 33,6), ürtiker (% 16,7) ve akneiform erupsiyon (% 6,3) olarak bulundu. Bu bulgu literatürdeki çoğu çalışmada da en sık saptanan reaksiyon paterninin makulopapüler ilaç erupsiyonu olduğu bulgusu ile uyumluydu (7, 15, 17, 18, 30). Çalışmamızdaki tüm olgulara bakıldığında ise en sık görülen reaksiyon paternleri; en başta yine makulopapüler ilaç erupsiyonu (%28,1), ürtiker (% 15,7) ile tek başına anjiödem (%5,5) idi (Şekil 1). Bu bulgu literatür ile uyumludur (18). Bunun dışında *Pudukadan* ve ark. yaptığı çalışma ile *Stubb* ve ark. yaptığı çalışmada en

Şekil 1. Tüm Olguların Reaksiyon Paternine Göre Dağılımı



sık saptanan reaksiyon paterninin fiks ilaç erupsiyonu olduğu bildirilmiştir (14, 32).

Dermatoloji servisinde %8,9 oranında ciddi düzeyde reaksiyon şiddeti saptanırken, konsültasyon olgularında bu oran %1 düzeyindedir. Aradaki bu fark dermatoloji servisindeki olguların hospitalizasyon gerektiren bir ilaç reaksiyonuna doğal olarak sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızdaki ile benzer şekilde Ding ve ark. Malezya'daki çalışmalarında ilaç reaksiyon şiddetini ulusal ilaç yan etki bildirim sistemine göre hafif, orta ve ciddi olmak üzere üç düzeyde ele almışlardır. Buna göre olguların % 48,8'ini ciddi olarak bulmuşlardır (30). Çalışmamıza kıyasla bu oran oldukça yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, çalışmalar, ilaç erupsiyonlarının yaklaşık üçte birinin hastane yönetimini gerektirdiğini ve ciddi olarak sınıflandırıldığını, ancak neyse ki ilaç erupsiyonlarının sadece % 2'sinin gerçekten hayati tehlike arz ettiğini göstermektedir (11).

Çalışmamızda da olduğu gibi Akpınar ve ark. yaptığı çalışmada (21). makulopapüler ilaç erupsiyonuna en

çok antibiyotiklerin, Jba ve ark. yaptığı çalışmada (18). makulopapüler ilaç erupsiyonuna en çok sefalosporinlerin, Sushma ve ark. yaptığı çalışmada (17). ürtiker ve anjioödeme en çok antimikrobiyallerin ve NSAİİ'lerin neden olduğu bulunmuştur. Ding ve ark. yaptığı çalışmada karbamazepin, allopurinol ve kotrimoksazolun SJS ve TEN gibi şiddetli ilaç reaksiyonlarına, allopurinol ve fenitoinin ise DRESS gelişimine yol açtığı belirtilmiştir (30). Bununla birlikte çalışmamızda istatistiksel ilişki açısından yapılan analizde hem dermatoloji olgularında ($p=0,813$) hem de konsültasyon olgularında ($p=0,321$) reaksiyon tipi ile ilaç grupları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Çalışmamızda önemli sayıda topikal nitrofurazon kullanımına bağlı alerjik kontakt dermatit olgusu saptandı. Bu yüzden topikal nitrofurazon reçete ederken nitrofurazonun alerjik kontakt dermatit yapma potansiyeli göz önünde bulundurulmalı, güncel kullanımının sorgulanması açısından topikal nitrofurazon kullanımına bağlı alerjik kontakt dermatit sıklığı ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde bazı çalışmalarda ilaç erupsiyonu olgularının %36-75'inde periferik eozinofili olduğu ifade edilmektedir (33). Görüleceği üzere çalışmamızda saptanan periferik eozinofili oranı (%11,5) literatüre göre düşüktür. Çeşitli çalışmalar periferik eozinofili için farklı sınır değerleri dikkate almaktadır. Örneğin, bazı çalışmalar eozinofili için 500/ μ L veya 700/ μ L'den daha fazla eozinofil sayısını yeterli görmektedir (14, 34, 35). Dünya Sağlık Örgütü, periferik eozinofiliyi hafif (500/ μ L-1500/ μ L), orta (1500/ μ L-5000/ μ L) ve şiddetli (>5000/ μ L) olmak üzere üç kategoride tanımlamaktadır. (36). Daha iyi bir hassasiyet sınırı açısından bu çalışmada periferik kanda > 1000 μ L eozinofil olması eozinofili olarak kabul edildi. Bu durum, bu çalışmada eozinofili vakalarının sayısının azlığını açıklayabilir.

Çalışmamızda dahili bölümlerin (% 60,4) cerrahi bölümlere (% 39,6) göre daha fazla konsültasyon istemiş olduğu saptanmıştı. Çalışmamız literatürdeki bu çalışmalar ile uyumludur. Bu farklılık, cerrahi ve dahili bölümlerin kabul ettiği hasta profili açıklanabilir. *Fiszenson* ve ark. dermatoloji kliniğinde yatan hastalarda ilaç erupsiyonu oranını % 2,9 olarak bulmuşlardır (37). Bizim çalışmamızda bu oran %1,9 idi.

Dünyadaki birçok sağlık sistemi hasta yatış sürelerinin kısaltılması için çalışmaktadır. Çünkü hastanede yatışın bir gün azalması yatış maliyetini, bekleyen hasta sayısını, hasta yakınlarının hasta bakımına ayırdığı zamanı azaltmaktadır. Çalışmamızda dermatoloji servisinde yatış süresi aralığı 1 gün ile 33 gün arasında olup ortalama yatış süresi ise $9,6 \pm 6,3$ idi. Birçok faktör yatış süresini etkilemektedir. Kronik hastalık varlığı, ilaç erupsiyonun şiddeti yatış süresini etkileyen nedenler arasında sayılabilir. Bu bakımdan çalışmamızda yatış süresi ile ilgili istatistiksel açıdan yapılan analizde; reaksiyon şiddeti ile yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,001$).

Sonuç

İlaç erupsiyonları önemli bir sağlık sorunudur. Bu durum ilaç kullanımının artmasıyla birlikte daha fazla önem kazanmaktadır. Öncelikli yaklaşım ön-

lenmesine yönelik çalışmalara ağırlık verilmesidir. Bunun için mutlak ihtiyaç olmadıkça ilaçlar kullanılmamalı, akılcı ilaç kullanımına önem verilmeli ve düzenli kayıt ortamının varlığına özen gösterilmelidir.

Kaynaklar

1. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacological reviews* 2001; 53: 357-379.
2. DeLeo VA. Skin testing in systemic cutaneous drug reactions. *Lancet* 1998; 352: 1488-1490.
3. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L ve ark. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *The Lancet Infectious diseases* 2014; 14: 381-387.
4. Karabay O, Hosoglu S. Increased antimicrobial consumption following reimbursement reform in Turkey. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008; 61: 1169-1171.
5. Ceyhan M, Yildirim I, Ecevit C ve ark. Inappropriate antimicrobial use in Turkish pediatric hospitals: a multicenter point prevalence survey. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2010; 14: e55-61.
6. Lee AY. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition, and avoidance. *American journal of clinical dermatology* 2000; 1: 277-285.
7. Hernandez-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Archives of medical research* 2006; 37: 899-902.
8. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *American journal of clinical dermatology* 2003; 4: 561-572.
9. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Archives of dermatology* 2001; 137: 765-770.
10. Marzano AV, Borghi A, Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: The skin. *European journal of internal medicine* 2016; 28: 17-24.
11. Hoetzenecker W, Nageli M, Mehra ET ve ark. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Seminars in immunopathology* 2016; 38: 75-86.
12. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment
13. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255-1259.
14. Pudukadan D, Thappa DM. Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2004; 70: 20-24.

15. Tian XY, Liu B, Shi H. et al. Incidence of adverse cutaneous drug reactions in 22,866 Chinese inpatients: a prospective study. *Archives of dermatological research* 2015; 307: 829-834.
16. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *American journal of clinical dermatology* 2001; 2: 349-351.
17. Sushma M, Noel MV, Ritika MC, James J, Guido S. Cutaneous adverse drug reactions: a 9-year study from a South Indian Hospital. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005; 14: 567-570.
18. Jha N, Alexander E, Kanish B , Badyal DK. A Study of Cutaneous Adverse Drug Reactions in a Tertiary Care Center in Punjab. *Indian dermatology online journal* 2018; 9: 299-303.
19. Deng Q, Fang X, Zeng Q, Lu J, Jing C , Huang J. Severe cutaneous adverse drug reactions of Chinese inpatients: a meta-analysis. *Anais brasileiros de dermatologia* 2017; 92: 345-349.
20. Huang HY, Luo XQ, Chan LS, Cao ZH, Sun XF , Xu JH. Cutaneous adverse drug reactions in a hospital-based Chinese population. *Clinical and experimental dermatology* 2011; 36: 135-141.
21. Akpınar F , Dervis E. Drug Eruptions: An 8-year Study Including 106 Inpatients at a Dermatology Clinic in Turkey. *Indian journal of dermatology* 2012; 57: 194-198.
22. Young JWS , Shear NH. Cutaneous Drug Reactions in the Elderly. *Drugs & aging* 2017; 34: 655-672.
23. Wolf R , Marinovic B. Drug eruptions in the mature patient. *Clinics in dermatology* 2018; 36: 249-254.
24. Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, Zehnder D , Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997; 52: 388-393.
25. Patel RM , Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2008; 74: 430.
26. Turk BG, Gunaydin A, Ertam I , Ozturk G. Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: five year surveillance. *Cutaneous and ocular toxicology* 2013; 32: 41-45.
27. Botelho LF, Porro AM, Enokihara MM , Tomimori J. Adverse cutaneous drug reactions in a single quaternary referral hospital. *International journal of dermatology* 2016; 55: 198-203.
28. Hiware S, Shrivastava M, Mishra D, Mukhi J , Puppalar G. 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: 18-21.
29. Saha A, Das NK, Hazra A, Gharami RC, Chowdhury SN , Datta PK. Cutaneous adverse drug reaction profile in a tertiary care out patient setting in eastern India. *Indian journal of pharmacology* 2012; 44: 792-797.
30. Ding WY, Lee CK , Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *International journal of dermatology* 2010; 49: 834-841.
31. Naldi L, Conforti A, Venegoni M. ve ark. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *British journal of clinical pharmacology* 1999; 48: 839-846.
32. Stubb S, Heikkila H , Kauppinen K. Cutaneous reactions to drugs: a series of in-patients during a five-year period. *Acta dermato-venereologica* 1994; 74: 289-291.
33. Borch JE, Andersen KE , Bindsvlev-Jensen C. Cutaneous adverse drug reactions seen at a university hospital department of dermatology. *Acta dermato-venereologica* 2006; 86: 523-527.
34. Berman B , Villa AM. Is eosinophilia helpful in diagnosing drug eruptions? *Skinmed* 2002; 1: 147-148.
35. Yang J, Yang X , Li M. Peripheral blood eosinophil counts predict the prognosis of drug eruptions. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2013; 23: 248-255.
36. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology* 2017; 92: 1243-1259.
37. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E. ve ark. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *The British journal of dermatology* 2003; 149: 1018-1022.