



**Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği**  
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

# **Ağır İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları: Türkiye Ulusal Rehberi 2020**

**Editör**

Prof. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu



**Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği**  
Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology

# **Ağır İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları: Türkiye Ulusal Rehberi 2020**

## **Editör**

Prof. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu

## **Editör Yardımcıları**

Doç. Dr. Ebru Damadoğlu, Doç. Dr. Özlem Cavkaytar

Ankara, 2020

[www.aid.org.tr](http://www.aid.org.tr)

## **Ağır İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları Ulusal Rehber 2020**

### **Editör**

Prof. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu

### **Editör Yardımcıları**

Doç. Dr. Ebru Damadoğlu, Doç. Dr. Özlem Cavkaytar



### **Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği**

#### **Yönetim Kurulu**

Prof. Dr. Bülent E. Şekerel, Başkan  
Prof. Dr. Can. N. Kocabaş, 2. Başkan  
Prof. Dr. Uğur Muşabak, Başkan Yardımcısı  
Prof. Dr. Ferda Öner Erkeköl, Genel Sekreter  
Prof. Dr. Ümit M. Şahiner, Mali Sekreter  
Prof. Dr. Aslı Gelincik, Dış İlişkiler Sorumlusu  
Prof. Dr. Demet Can, İletişim Sorumlusu

---

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3  
Söğütözü, Çankaya, Ankara  
Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57  
E-posta : sekreter@aid.org.tr  
www.aid.org.tr

ISBN: 978-605-74980-2-1

BULUŞ Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri  
Bahriye Üçok Caddesi 9/1 Beşevler, 06500 Ankara  
Tel: (0312) 222 44 06 Faks: (0312) 222 44 07  
www.bulustasarim.com.tr  
E-posta: bulus@bulustasarim.com.tr

Yayıncı Sertifika No.: 41885

750 adet basılmıştır.  
Basım Tarihi: 25.12.2020, Ankara

**"Ağır İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları: Türkiye Ulusal Rehberi 2020"**nin basım ve yayın hakları Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'ne aittir. Bu kitabın içeriğinin tümü veya bir bölümü Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği'nin yazılı izni olmadıkça kullanılamaz. Ancak kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Sözlü ya da yazılı olarak veya daha başka bir yöntemle çoğaltılamaz ya da yayınlanamaz.

Bu kitapta verilen bilgiler konu yazarlarının bilgi, birikim ve görüşünü yansıtmaktadır. Bu görüşlerden dolayı Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği sorumlu tutulamaz. Ayrıca tıbbın gelişmekte olan bir bilim dalı olduğu gerçeğinden yola çıkarak, bu kitapta verilen bilgilerin bugün için kabul edilen en güncel bilgiler olduğu, bu bilgilerin zamanla değişime uğrayabileceği dikkate alınmalıdır.

## Ağır İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları: Türkiye Ulusal Rehberi 2020

### YAZARLAR (Alfabetik Sıra İle)

**Adile Berna Dursun**

Memorial Ankara Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bölümü, ANKARA

**Aslı Gelincik**

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İSTANBUL

**Aytül Z. Sin**

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İZMİR

**Arzu Bakırtaş**

Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

**Demet Can**

Balikesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, BALIKESİR

**Ebru Damadoğlu**

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

**Elif Karakoç Aydın**

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

**Emine Dibek Mısıroğlu**

SBÜ. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, ANKARA

**Fazıl Orhan**

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, TRABZON

**Ferda Öner Erkeköl**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

**Gül Karakaya**

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

**Gülfem E. Çelik**

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

**Gülfer Mehtap Yazıcıoğlu**

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, EDİRNE

**H. Tekin Nacaroğlu**

Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bölümü, İSTANBUL

**Hakan Güvenir**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Derince Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bölümü, KOCAELİ

**İlbiçe Ertoyl Karagöl**

Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, ANKARA

**Müge Toyran**

SBÜ. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, ANKARA

**Nihat Sapan**

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, BURSA

**Özge Soyer**

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, ANKARA

**Özgür Kartal**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bölümü, ANKARA

**Özlem Cavkaytar**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji İmmünoloji Bölümü, İSTANBUL

**Safa Barış**

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

**Seçil Kepil Özdemir**

SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Bölümü, İZMİR

**Semiha Bahçeci Erdem**

Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İZMİR

**Semra Demir**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İSTANBUL

**Serap Özmen**

SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bölümü, ANKARA

**Serhat Çelikel**

Acıbadem Hastanesi, Alerjik Hastalıkları Bölümü, İSTANBUL

**Sevim Bavbek**

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, ANKARA

**Suna Büyükoztürk**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, İSTANBUL

**Zeynep Ülker Tamay**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Bilim Dalı, İSTANBUL



## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	1
REHBERDE KANITA DAYALI UYGULAMALAR .....	2
KISALTMALAR .....	3

### GİRİŞ

Ağır İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları .....	5
--	---

### BÖLÜM 1: ERKEN TİP AĞIR İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Klinik Özellikler.....	11
Patogenez .....	16
Tanısal Testler, Klinik Yaklaşım .....	21
Tedavi ve Uzun Dönemde Yaklaşım.....	23
Spesifik Reaksiyonlar.....	27
İlaç İlişkili Anafilaksi .....	27

### BÖLÜM 2: TİP II İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

Epidemiyoloji .....	39
Risk Faktörleri .....	39
Patogenez .....	40
Klinik Özellikler.....	41
Tanısal Testler ve Klinik Yaklaşım .....	42
Tedavi ve Uzun Dönem Yaklaşım.....	42
İlaç İlişkili Sitopeniler.....	43
İlaç İlişkili İmmün Trombositopeni.....	43
İlaç İlişkili İmmün Hemolitik Anemi.....	45
İlaç İlişkili İmmün Nötropeni/Agranülositoz .....	47

### BÖLÜM 3: TİP III İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

Epidemiyoloji .....	53
Risk Faktörleri .....	53
Patogenez .....	54
Klinik Özellikler.....	56
Tanısal Testler ve Klinik Yaklaşım .....	56
Tedavi ve Uzun Dönem Yaklaşım.....	56
Spesifik Reaksiyonlar.....	57
Serum Hastalığı Benzeri Reaksiyonlar .....	57
İlaç İlişkili Vaskülit.....	60

#### **BÖLÜM 4: TİP IV AğIR İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI**

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	69
Tip IV Reaksiyonlar ve Genetik.....	80
Patogenez (İmmünolojik ve Metabolik Mekanizmalar).....	87
Klinik Özellikler.....	98
Tanısal Testler ve Yaklaşım.....	102
Tedavi ve Uzun Dönem Yaklaşım.....	107
Spesifik Reaksiyonlar.....	117
İlaç İlişkili Eozinofili ve Sistemik Semptomlar (DRESS) Sendromu.....	117
Eritema Multiforme.....	136
Stevens Johnson Sendromu - Toksik Epidermal Nekrolizis.....	141
Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstülozis.....	169
Jeneralize Büllöz Fiks İlaç Erüpsiyonu.....	175

#### **BÖLÜM 5: ORGANA ÖZGÜ İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI**

İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı.....	181
İlaç İlişkili Akut İnterstisyel Nefrit.....	197
İlaç İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı.....	205

# ÖNSÖZ

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığı son yıllarda yeni ilaçların da kullanıma girmesi ile artmaktadır. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları hafif klinik bulgulardan, ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına kadar geniş bir yelpazede olabilmektedir.

Ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülme sıklığı daha düşük olmasına karşın morbidite ve mortalite riski daha yüksektir. Bu nedenle ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları hakkında farkındalığın artırılması ve etkin yönetimi oldukça önemlidir. Ancak ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilgili başvuru kaynakları oldukça kısıtlıdır.

Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği İlaç Alerjileri Çalışma Grubu olarak ülkemizdeki bu eksikliği gidermek amacıyla ilk defa ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilgili güncel bilimsel verileri içeren ve kanıta dayalı öneriler veren bir rehber hazırlamaya karar verdik.

Rehber, daha iyi anlaşılabilmesi için ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ortaya çıkış mekanizmasına göre bölümlere ayrıldı. Erken tip reaksiyonlar, Tip II, Tip III, Tip IV ve organ spesifik reaksiyonlar olarak alt bölümler hâlinde düzenlendi. Bölümlerde genel yaklaşım olarak; 'Epidemiyoloji', 'Risk faktörleri', 'Klinik Özellikler', 'Patogenez', 'Klinik yaklaşım', 'Tanısal Testler', 'Tedavi' ve 'Uzun Dönem Yaklaşım' başlıkları altında bilgiler verildi. Ayrıca dört tip reaksiyonun içinde ortaya çıkan özgül reaksiyonlar ayrıntılı olarak; sorumlu ilaçlar, klinik özellikler, tanı, ayırıcı tanı, tedavi, prognoz ve uzun dönem izlemi içerecek şekilde hazırlandı, deri tutulumuna ait ve patogeneze ait görseller ile içerik güçlendirildi. Ağır ilaç reaksiyonları ile ilgili yüksek kanıt düzeyinde önerilere yönlendirecek bilimsel veriler bulunmamakla birlikte, bu rehberde mümkün olan her alanda (özellikle tanı ve tedavide) öneri düzeyleri verilmeye çalışıldı.

Bu rehber öncelikli olarak Allerji-Klinik immünoloji uzmanlarına yönelik olarak hazırlandı. Ancak bütün hekimler için de ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları hakkında başvuru kaynağı olmasına özen gösterildi. Ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilgili farkındalığın artırılması, klinik bulguların tanınması, şüpheli ilaçların hemen kesilmesi, reaksiyonun etkin yönetimi ve hastaların tedavi ve daha sonraki izlemi açısından uygun allerji-klinik immünoloji merkezlerine yönlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu rehber, ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları konusunda bilgi ve tecrübesi olan yazarlar tarafından hazırlandı. Rehberin hazırlanmasında büyük emek veren yazarlarımıza çok teşekkür ederiz. Ayrıca desteklerinden dolayı Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği yönetim kurulumuza ve dernek sekreterimize çok teşekkür ederiz.

Rehberin günlük pratikte kullanılabilen, faydalı bir kaynak olmasını diler, saygılar sunarız.



**Prof. Dr.**  
**Emine DİBEK MISIRLIOĞLU**  
Editör



**Doç. Dr.**  
**Özlem CAVKAYTAR**  
Editör Yardımcısı



**Doç. Dr.**  
**Ebru DAMADOĞLU**  
Editör Yardımcısı



**Prof. Dr.**  
**Bülent E. ŞEKEREL**  
Türkiye Ulusal Allerji ve  
Klinik İmmünoloji Derneği  
Yönetim Kurulu Başkanı



## REHBERDE KANITA DAYALI UYGULAMALAR

Bu rehberde; ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşımda literatürdeki mevcut veriler GRADE yöntemine göre ele alınmıştır. GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (1); tedavide kullanılan bir ilaç veya tanı-tedavi yöntemin kanıt düzeyi, etki, yan etkileri, maliyetini de göz önüne alarak sistematik değerlendirme sonucu önerilerde bulunur. Ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları rehberinde mevcut tanı ve tedavi yaklaşımları elde mevcut kanıt kalitesine göre değerlendirilmiş. Rehberde kanıtlar ve öneriler (kanıt kalitesi/öneri düzeyi) olarak ifade edilmiştir.

*Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:605-14.*

### GRADE Değerlendirmesi

#### *Kanıtların Kalitesi*

**Yüksek:** İyi planlanmış ve yürütülmüş randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar.

**Orta:** Az sayıda hasta içeren, daha düşük kalitede randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar.

**Düşük:** Gözlemsel çalışmalardan (Kohort ve olgu kontrol) elde edilen sonuçlar.

**Çok düşük:** Olgu serisi, uzman görüşü.

#### *Kanıtların Değerlendirilmesi*

**Yüksek:** Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüzü değiştirme olasılığı çok düşüktür.

**Orta:** Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olabilir, hatta görüşümüzü değiştirebilir.

**Düşük:** Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olacaktır ve görüşümüzü değiştirme olasılığı çok yüksektir.

**Çok düşük:** Hâlen var olan bu konudaki görüşümüz çok yetersizdir, görüş oluşturabilmek için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

#### *Öneriler*

**Kuvvetli öneri:** Hastanın yararı fazladır. Hastaların büyük çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, sadece küçük bir azınlık istemez. Hekimler tarafından çoğu hastada uygulanması önerilir. Bu öneriler sağlık politikaları, geri ödemeler için yol gösterici olur.

**Zayıf öneri:** Yarar-risk oranı yeterince belirli değildir. Yeterli derecede bilgilendirilirse bu durumdaki kişilerin çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, ancak bir çoğu da istemeyebilir. Hastanın kendi kararını verebilmesi için ayrıntılı bilgi vererek hastaya yardımcı olmak gerekir. Bu önerilerin yol gösterici olabilmesi için daha çok tartışma ve veriye gereksinim duyulur.

**Pozitif öneri:** Söz konusu tedavi veya işlemin yapılmasını önerir. Öneri kuvvetli ya da zayıftır.

**Negatif öneri:** Söz konusu tedavi veya işlemin yapılmamasını önerir. Öneri kuvvetli ya da zayıftır.

**REHBERDE KULLANILAN KISALTMALAR (Alfabetik sıra ile)**

<b>ADR:</b> Aşırı duyarlılık reaksiyonları	<b>HLA:</b> İnsan lökosit antijeni ( <i>Human Leucocyte Antigen</i> )
<b>AGEP:</b> Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis ( <i>Acute generalized exanthematous pustulosis</i> )	<b>IDILI:</b> İdiosenkratik ilaç ilişkili karaciğer hasarı
<b>AIDS:</b> Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu ( <i>Acquired immune deficiency syndrome</i> )	<b>IFN<math>\gamma</math>:</b> İnterferon gamma
<b>AIH:</b> Otoimmün hepatit ( <i>Autoimmune hepatitis</i> )	<b>IL:</b> İnterlökin
<b>AIN:</b> Akut interstisyel nefrit	<b>İADR:</b> İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları
<b>ALP:</b> Alkalen fosfataz	<b>İDT:</b> İntradermal deri testi
<b>ALT:</b> Aminotransferaz	<b>İPT:</b> İlaç provokasyon testi
<b>ANA:</b> Anti nükleer antikor	<b>İVİG:</b> İntravenöz immunoglobulin
<b>ANCA:</b> Antinükleer sitoplazmik antikorlar	<b>MHC:</b> Majör histokompatibilite kompleksi
<b>Anti ds-DNA:</b> Anti-double stranded DNA	<b>MPE:</b> Makülopapüler erüpsiyon
<b>BAT:</b> Bazofil aktivasyon testi	<b>NK:</b> Doğal öldürücü ( <i>Natural killer</i> )
<b>BL:</b> Beta laktam	<b>NPD:</b> Negatif prediktif değer
<b>CADR:</b> Kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ( <i>Cutaneous adverse drug reaction</i> )	<b>NSAİİ:</b> Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
<b>CBZ:</b> Karbamazepin	<b>NÜS:</b> Normalin üst sınırı
<b>CRP:</b> C-reaktif protein	<b>PAF:</b> Platelet aktive edici faktör
<b>DIEM:</b> İlaç ilişkili eritema multiforme ( <i>Drug Induced Erythema Multiforme</i> )	<b>PPD:</b> Pozitif prediktif değer
<b>DILI:</b> İlaç ilişkili karaciğer hasarı ( <i>Drug induced liver injury</i> )	<b>PPİ:</b> Proton pompa inhibitörü
<b>DIHS:</b> İlaç Aşırı duyarlılık Sendromu	<b>RAST:</b> Radioallergosorbent test
<b>DRESS:</b> İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar ( <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> )	<b>RegiSCAR:</b> European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions
<b>EBV:</b> Epstein Bar Virüsü	<b>RIA:</b> Radioimmunoassay
<b>EGFR:</b> Epidermal büyüme faktörü reseptörü	<b>RUCAM:</b> Roussel Uclaf Causality Assessment Method
<b>ELISpot:</b> Enzyme-linked Immunospot Assay	<b>RKM:</b> Radyokontrast madde
<b>EM:</b> Eritema multiforme	<b>SCAR:</b> Ağır kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ( <i>Severe cutaneous adverse drug reaction</i> )
<b>ESH:</b> Eritrosit sedimentasyon hızı	<b>SCORTEN:</b> TEN'de şiddet skorlaması ( <i>SCORE of TEN</i> )
<b>FEIA:</b> Fluorescent enzyme immunoassay	<b>SDRIFE:</b> Simetrik ilaç-ilişkili intertriginöz ve fleksüral ekzantem
<b>FİE:</b> Fiks ilaç erüpsiyonu	<b>SSSS:</b> Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ( <i>Staphylococcal scalded skin syndrome</i> )
<b>GİS:</b> Gastro intestinal sistem	<b>SJS:</b> Stevens Johnson Sendromu
<b>GM-CSF:</b> Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör	<b>TBM:</b> Tübüler bazal membran
<b>GPP:</b> Jeneralize püstüler psöriazis	<b>TEN:</b> Toksik epidermal nekroliz
<b>GWAS:</b> Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları ( <i>Genome-wide association studies</i> )	<b>Th1:</b> T helper tip I
<b>HAEM:</b> Herpes ilişkili Eritema Multiforme ( <i>Herpes Associated Erythema Multiforme</i> )	<b>Th2:</b> T helper tip II
<b>HHV:</b> Human herpes virüs	<b>TCR:</b> T hücre reseptörleri
	<b>TMP-SMX:</b> Trimetoprim-sulfametoksazol
	<b>TNF<math>\alpha</math>:</b> Tümör nekrozis faktör alfa
	<b>YÇBT:</b> Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

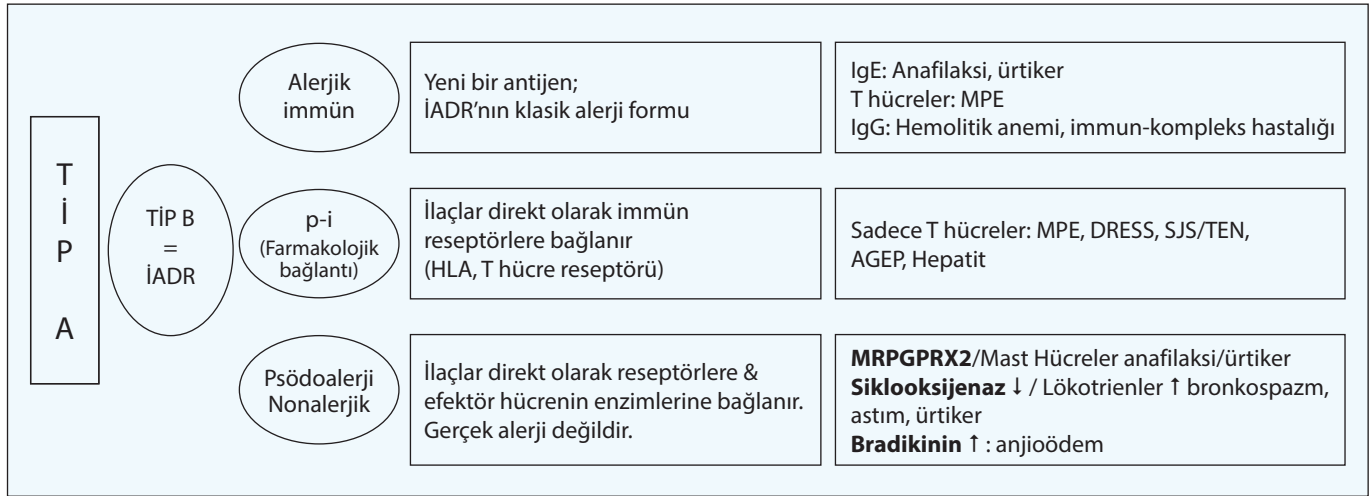
**DERNEK ve KURUM KISALTMALARI (Alfabetik sıra ile)**

<b>AİD:</b> Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği	<b>ESCD:</b> Avrupa Kontakt Dermatit Grubu ( <i>European Society of Contact Dermatitis</i> )
<b>EAACI:</b> Avrupa Alerji ve Klinik İmmünolojisi Akademisi ( <i>European Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i> )	<b>FDA:</b> Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>EMA:</b> Avrupa İlaç Kurumu ( <i>European Medicines Agency</i> )	<b>IAAAS:</b> Uluslararası Agranülositoz ve Aplastik Anemi Çalışma Grubu ( <i>International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study</i> )
<b>ENDA:</b> Avrupa İlaç Alerjisi Ağı ( <i>European Network of Drug Allergy</i> )	



## Ağır İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR) hem erişkin hem de çocukluk yaş grubunda özellikle yeni ilaçlarında kullanıma girmesi ile artış göstermektedir. İADR, hayatı tehdit edebilen ağır reaksiyonlara neden olabilir.
- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları **erken tip reaksiyonlar** (ilaç alınından sonra 1-6 saat) ürtiker, anjioödem veya anafilaksi, **geç tip reaksiyonlar** (ilaç alınından >1 saat sonra) makulopapüler döküntüden, ağır kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (SJS/TEN, DRESS, AGEP gibi), tek organ reaksiyonları (ilaç ilişkili karaciğer hasarı, ilaç ilişkili intertisyel nefrit, otoimmün hemolitik anemi gibi) ve ilaç spesifik reaksiyonlara (Abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonları) kadar geniş spektrumda görülebilir (1).
- İmmün patomekanizmalarına göre İADR; alerjik (IgE, IgG antikorları veya T hücre aracılı), farmakolojik bağlantı (ilacın direkt olarak HLA veya T hücre reseptörüne bağlanması) ve psödoalerji (immün mekanizma olmaksızın) olarak sınıflandırılmaktadır (2) (Şekil 1).



Şekil 1: İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının immün patomekanizmasına göre sınıflandırılması.

**İADR:** İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu, **MPE:** Makulopapüler erüpsiyon, **DRESS:** İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar, **SJS:** Steven Johnson sendromu, **TEN:** Toksik epidermal nekroliz, **AGEP:** Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, **MRPGPRX2:** Mast hücresi G protein kapılı reseptör.

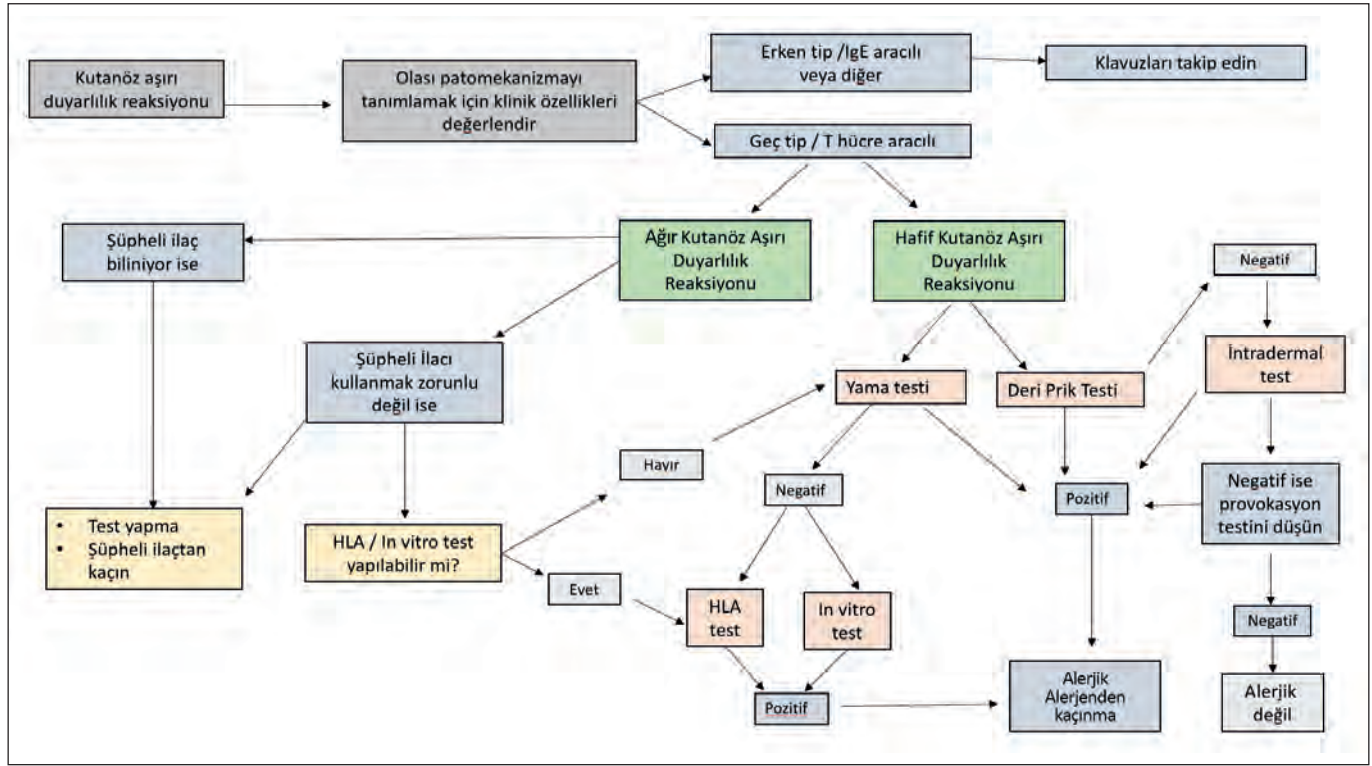
- İmmünolojik reaksiyonlar dört grupta sınıflandırılmıştır (Gell ve Coombs sınıflaması). Bu sınıflama, mast hücre ve bazofillerde yüksek afiniteli IgE reseptörlerine IgE bağlanması, kompleman bağlayan antikorlar ve T hücre reaksiyonlarına dayanır. T hücre reaksiyonlarının daha iyi anlaşılmasıyla Tip IV reaksiyonlar IVa, IVb, IVc ve IVd reaksiyonlar olarak sınıflandırılmıştır (3) (Tablo 1).

**Tablo 1.** İlaç reaksiyonlarının Gell ve Coombs sınıflaması

Tip	İmmün yanıt	Patofizyoloji	Klinik	Reaksiyonların kronolojisi
I	IgE-ilişkili	Mast hücre ve bazofil degranülasyonu	Anafilaktik şok, anjiyoödem, ürtiker, bronkospazm	İlaç alımından sonra 1-6 saat içinde
II	Kompleman bağımlı sitoliz	IgG ve kompleman bağımlı sitotoksisite	Sitopeni, hemolitik anemi	İlacın başlanmasından 5-15 gün sonra
III	İmmün kompleks hasarı IgG, IgM ve kompleman/ FcR	İmmün kompleks depolanması	Serum hastalığı, vaskülit	Serum Hastalığı: 7-8 gün sonra Vaskülit: 7-21 gün sonra
IV	Gecikmiş tip-hücresele aşırı duyarlılık reaksiyonu			
IVa	Th1 (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ )	Monositik inflamasyon	Kontakt dermatit	İlacın başlangıcından 1-21 gün sonra
IVb	Th2 (IL-4/13 ve IL-5)	Eozinofilik inflamasyon	MPE DRESS	MPE: ilacın başlangıcından bir gün ya da günler sonra DRESS: 2-6 hafta sonra
IVc	Sitotoksik T hücreleri (perforin, granzim B, FasL)	CD4 veya CD8 ilişkili keratinosit ölümü	MPE, FİE, SJS/TEN, püstüller ekzantem	FİE:1-2 gün sonra SJS/TEN:4-28 gün sonra
IVd	T hücreleri (IL-8/CXCL8)	Nötrofilik inflamasyon	AGEP	İlaç başlanmasından 1-2 gün sonra/ daha uzun olabilir

**SJS:** Stevens-Johnson sendromu, **TEN:** Toksik epidermal nekrolizis, **AGEP:** Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, **MPE:** Makülopapüler erüpsiyon, **FİE:** Fiks ilaç erüpsiyonu.

- Ağır İADR'ları erken reaksiyonlarda anafilaksi, geç reaksiyonlarda Tip II (sitopeniler), Tip III (vaskülit, serum hastalığı), Tip IV (SJS/TEN, DRESS, AGEP, jeneralize büllöz FİE) ve organa özgü reaksiyonlar (hepatit, nefrit)'dir.
- Ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının mortalite ve morbidite riski yüksek olduğundan hızlı tanınarak şüpheli ilacın hemen kesilmesi ve daha sonra aynı ilacın yeniden kullanılmaması çok önemlidir.
- Ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tanısal testlerle ilgili zorluklar vardır. İnvitro testler henüz rutin uygulamaya girmemiştir. Deri testi sınırlı bazı durumlarda yapılabilir ancak duyarlılıkları düşüktür. İlaç ADR tanısında altın standart olan provokasyon testleri bu hastalarda ağır reaksiyonu ortaya çıkarma riski taşıdığından kontrendikedir.
- Ağır kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (DRESS, SJS/TEN, AGEP), tip II, tip III reaksiyonlar, hepatit ve nefritte desensitizasyon kontrendikedir.
- Ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısal testler, tedavi ve yönetimi ile bilgilerin kanıt düzeyleri düşüktür.
- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında en fazla karşılaşılan bulgu cilt döküntüleridir. Erken tip ve geç tip reaksiyonların bulgusu olabilir. Hastalarda olası patomekanizmayı tanımlamak için klinik özelliklerinin değerlendirilmesi gerekir. Kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları hafif veya ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu ilişkili olabilir. Kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım şekil 2 de gösterilmiştir (4).



Şekil 2: Kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım.

## KAYNAKLAR

1. Mayorga C, Fernandez TD, Montanez MI, Moreno E, Torres MJ. Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. Allergy 2019;74:2368-2381.
2. Pichler W.J. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. Allergy 2019; 74(8):1457-1471.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014;69(4):420-37.
4. Arden-Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2019;19:283-289.



## Bölüm 1

# Erken Tip Ağır İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Klinik Özellikler
- Patogenez
- Tanısal Testler ve Klinik Yaklaşım
- Tedavi ve Uzun Dönem Yaklaşım
- Spesifik Reaksiyonlar
  - İlaç İlişkili Anafilaksi





## Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Klinik Özellikler

---

- Erken tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR), ilaç alımından sonraki 1-6 saat içinde klinik olarak kutanöz (ürtiker, anjiyoödem, flaşing, yaygın kaşıntı), respiratuar (rinit ve/veya bronkospazm), gastrointestinal (bulantı/kusma), kardiyovasküler (taşikardi, hipotansiyon) sistemleri ilgilendiren belirti ve bulgularla ortaya çıkabilir. Ağır reaksiyonda anafilaksi ve kardiyovasküler kollaps gelişebilir (1).
- Erken tip İADR patogeneze göre alerjik ve nonalerjik reaksiyon olmak üzere ikiye ayrılır. Alerjik reaksiyonlarda immün sistem hücrelerinin rol oynadığı bir mekanizma vardır, nonalerjik reaksiyonlarda ise immün sistemin diğer hücrelerinin uyarılması gerçekleşmeden mast hücrelerinin direkt uyarımı ya da siklo-oksijenaz 1 (COX-1) enzimi inhibisyonu söz konusudur (2).
- Tip I reaksiyonlarda ve nonalerjik reaksiyonlarda erken tipte ortaya çıkan klinik bulgular gözlemlenir (3).

### EPİDEMİYOLOJİ

- İADR sıklığı ile ilgili veriler ya o toplumu meydana getiren tüm bireylerdeki sıklığın araştırıldığı çalışmalara göre ya da sadece ilaç ilişkili şüpheli reaksiyon öyküsü olan bireyler bazında veya belli bir hastalığı olan kişilerin meydana getirdiği grup bazında ya da poliklinikten başvuran ya da yatan hastalarda ortaya çıkan reaksiyon değerlendirilmesi açısından sıklığın araştırıldığı çalışma sonuçlarına göre şekillenmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda gerçek ilaç alerjisinin belirlenmesinde hikayeye dayalı bilgiler kullanılırken, bazılarında deri testleri ya da in vitro testler kullanılmakta, bir kısmında ise tanıda altın standart olan ilaç provokasyon testleri kullanılmaktadır. Aslında bireyin hikayesinde ilaçla özellikle erken dönemde, ilaç alımından sonra dakikalar içinde ya da ilk saatler içinde reaksiyon olması riski artırmaktadır. Çalışma grubunun yaş aralığı ve hatta incelenen toplumda etnik köken de gerçek ilaç aşırı duyarlılık oranlarını etkilemektedir. Bu yüzden dâhil edilen çalışma grubu ve uygulanan tanısal yöntem göz önüne alınarak çalışmalar değerlendirilmelidir.
- Erken tip İADR'ı en sık antibiyotikler ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı nedeniyle ortaya çıkar (4). Büyük ölçekli bir çalışmada antibiyotiklerden en sık beta-laktam (BL) antibiyotikler ve sülfonamidlerin erken tipte reaksiyona neden olduğu belirlenmiştir. Bu grup ilaçlar dışında kemoterapötikler, kas gevşetici ve genel anestetik ilaçlar, monoklonal antikorlar, enzim replasman tedavileri erken tipte İADR neden olmakta, özellikle kemoterapötikler, monoklonal antikorlar ve enzim tedavileri intravenöz olarak uygulandığı için ağır reaksiyonlara neden olabilmektedir (5, 6, 7).
- Ayrıca florokinolonlar, vankomisin, opioidler ve nöromusküler blokaj ajanları nonalerjik mast hücre aktivasyonu yoluyla erken dönemde ortaya çıkan ürtiker, anjiyoödem, yaygın kızarıklık, kaşıntı, bronkospazm ve hipotansiyona neden olur (3).
- Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000-2013 yılları arasında iki milyon yedi yüz otuz bin hastanın elektronik veri tabanına kaydedilen dört milyon ilaç yan etki reaksiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada hikayeye göre hastaların %7.9'unda hikaye erken tip İADR ile uyumlu bulunmuştur (8).

- İngiltere’de yakın zamanda yapılan BL antibiyotik alerjisi şüphesiyle başvuran 15 yaşından büyük 1096 hastanın değerlendirildiği geniş kapsamlı bir çalışmada deri testi ve ilaç provokasyon testi ile kanıtlanmış gerçek alerji sıklığı %11.2 bulunmuş, tüm hastaların %7.6’sında beta-laktam antibiyotiklere karşı Tip I ilaç alerjisi saptanmıştır. Bu çalışmada Tip I BL alerjisi için risk faktörleri ilaç ilişkili anafilaksi hikayesi varlığı, reaksiyonun üzerinden bir yıldan az zaman geçmiş olması ve indeks BL’in ne olduğunun hasta tarafından biliniyor olması gerçek BL alerjisi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (9), (**düşük kanıt**).
- Türkiye’de farklı gruplarda ilaç ilişkili şüpheli reaksiyonların tanısal testlerle doğrulandığı çocuk ve adölesan hastaları içeren çalışmada gerçek ilaç alerjisi sıklığı %33 olarak belirlenmiş, BL antibiyotiklerde bu oranın %30 (en sık penisilin grubu antibiyotikler) BL dışı antibiyotiklerde %27 (en sık klaritromisin), NSAİİ’larda ise %21 (en sık ibuprofen, metamizol ve asetaminofen) olduğu saptanmış, hastanın özgeçmişinde medikal kayıtlarında var olan ve hekim tarafından gözlemlenmiş olan İADR varlığının gerçek ilaç alerjisi için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (10), (**düşük kanıt**). Erişkinleri içeren ve çoğunluğunu erken tipte reaksiyonların oluşturduğu başka bir çalışmada ise tanısal testlere dayanan gerçek ilaç alerjisi sıklığı %27 olarak saptanmıştır (11).
- Ülkemize ait her bir ilaç grubu ile ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonu (ADR) sıklığının ve risk faktörlerinin tanısal testlerle incelendiği ayrı ayrı çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan erken tipte şüpheli BL alerjisi olan hastalarda gerçek ilaç alerjisi oranı %13-43 oranlarında, BL dışı antibiyotikler için bu oran % 4.7 oranında bulunmuştur (12,13,14).
- Türkiye’den çocuk ve adölesanlarda provokasyon testi ile kanıtlanmış NSAİİ aşırı duyarlılığının incelendiği ve ön planda Tip I reaksiyonlar ve nonalerjik reaksiyonların incelendiği bir çalışmada şüpheli öyküsü olanlarda gerçek NSAİİ aşırı duyarlılığı %27 oranında bulunmuştur (15). Bu çalışmada ilk bir saat içinde ortaya çıkan reaksiyon öyküsü ve öyküde solunum sistemi tutulumu gerçek NSAİİ aşırı duyarlılığı için risk faktörü olarak belirlenmiştir. Global olarak yapılan çalışmalarda şüpheli NSAİİ ilişkili reaksiyon öyküsü olan çocuk ve adölesanlarda NSAİİ aşırı duyarlılık sıklığı %7.6 ile %68 arasında değişmektedir (16).
- Ülkemizde erişkinlerde yapılan ve tanısal testlerle (deri testleri ve oral provokasyon testleri) değerlendirilen proton pompa inhibitörleri ilişkili erken tip reaksiyon hikayesi olan hastalarda gerçek alerji sıklığı %59 oranında saptanmıştır (17).

## RİSK FAKTÖRLERİ

- Alerjik ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkmasında hastanın genetik faktörleri, ekolojik faktörler, ilacın immünolojik ve farmakolojik özellikleri, verilme yolu, hastanın sağlık durumu, eşlik eden kronik hastalık ve ilaç kullanım sıklığı arasında ortaya çıkan kompleks etkileşim rol oynar (Tablo 1).
- Türkiye’den yapılan bir çalışmada ilaç ilişkili anafilaksi için bireysel olarak riski artıran etmenler daha önceden bilinen sistemik hastalık öyküsü ve diğer ilaçların kronik kullanımı olarak belirlenmiştir (7).
- İlaç reaksiyonlarının ortaya çıkmasında kadınlar daha yüksek risk taşımaktadır. Siklik hormonal değişikliklerin sensitize edici olarak görev aldığı, dışarıdan kullanımda erken tipte ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksiyi içeren reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir (18), (**düşük kanıt**). Bunun dışında nöromusküler blokan ajanlar ve analjezik ilişkili reaksiyonlar da kadınlarda daha sıktır. Genel olarak cinsiyet ilişkili hormonal, farmakokinetik, farmakodinamik ve immünolojik farklılıklardan dolayı erişkin kadınlarda hikayede veya tanısal testlerle kanıtlanmış ilaç reaksiyonları daha sıktır, fakat çocuk hastalarda cinsiyet ilişkili böyle bir fark belirlenmemiştir.
- Yaşın risk faktörü olması ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmaktadır. Çocukluk ve erişkin dönemde İADR şüphesiyle başvuran hastalarda yapılan tanısal testler ile BL ve BL-dışı antibiyotiklere, radyokontrast maddeye ve lokal anestetiklere karşı gerçek alerji erişkinlerde belirgin oranda daha yüksek saptanırken, NSAİİ alerjisi benzer oranda bulunmuştur (19). Bu konuda tanısal testlere dayanan objektif verilerin olduğu karşılaştırmalı analizleri içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Tablo 1. Erken tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişimi için risk faktörleri**

<b>Birey İlişkili Faktörler</b>
Aynı veya çapraz-reaktif bir ilaca karşı daha önce aşırı duyarlılık ile uyumlu reaksiyon öyküsü
Kadın cinsiyet (erişkinlerde)
Kronik sistemik hastalık öyküsü (Kronik karaciğer böbrek, akciğer hastalıkları, kistik fibrozis, solid veya hematolojik maligniteler, immün yetmezlikler, astım, kronik ürtiker)
Kronik ilaç kullanım öyküsü
Atopi (bazı ilaçlar için)
Ailede ilaç aşırı duyarlılığı öyküsü (bazı ilaçlar için)
Eşlik eden akut enfeksiyonlar
<b>İlaç İlişkili Faktörler</b>
İlacın protein reaktivitesi: Hapten, prohaptent olmaya yatkınlığı
İntravenöz veya topikal uygulama
Aynı anda çoklu ilaç kullanımı
Çapraz reaktif ilaç kullanımı
Yüksek doz, uzun süreli, tekrarlayan tedaviler
<b>İmmünojenetik ve Farmakogenetik Faktörler</b>
İmmünojenetik polimorfizmler
İlaç metabolize eden enzimlerin genetik polimorfizmleri

- Atopi ve atopik hastalıkların genel İADR için bir risk faktörü olması ile ilgili rolü tartışmalıdır, farklı ilaç grupları için farklı sonuçlar mevcuttur. Bunun yanında genel olarak atopi ve allerjik hastalıkların ilaç aşırı duyarlılığında şiddeti artırabileceği kabul edilmektedir (20). Çocuklarda BL alerjisi için atopi bir risk faktörü olarak belirlenmemişken, erişkin İspanyol çalışmasında atopi ve akar spesifik IgE pozitifliği BL alerjisi için risk faktörü olarak saptanmıştır (21). NSAİİ aşırı duyarlılığında erişkin ve çocuk çalışmalarında atopinin bir risk faktörü olduğu erişkinlerde tek reaktifler için çocuklarda ise çapraz reaktifler için bunun söz konusu olduğu saptanmıştır fakat bu durum farklı etnik kökenlere sahip ve farklı coğrafyalarda yaşayan topluluklardan kaynaklanan bir durum olabilir. Türkiye’den yapılan çalışmalarda atopi veya atopik hastalık varlığı ile gerçek NSAİİ aşırı duyarlılığı ilişkisi saptanmamıştır (22, 23, 15).
- İlaç ilişkili faktörlerden erken tip reaksiyon için riski artırıcı etkenler kullanılan ilacın çeşidi (en sık BL grubu antibiyotikler ve NSAİİ’ler), ilacın yüksek molekül ağırlıklı olması ve hapten veya prohaptent gibi özellik göstererek reaksiyon ortaya çıkarma ihtimalini artırması, topikal veya parenteral kullanımı (intravenöz, intramüsküler), yüksek doz uzun süreli kullanımı ve tekrarlayan kullanımıdır (24).

#### **KLİNİK ÖZELLİKLER**

- Erken tipte reaksiyonlar ilaç alımından sonra ilk bir saatte veya 1-6 saat içinde ortaya çıkar (25).
- Erken reaksiyonlarda kutanöz sistem tutulumu en sık karşılaşılan klinik özelliktir. Ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem, konjunktivit erken dönemde ADR sıklıkla ortaya çıkar. Bunu rinit ve bronkospazm ile karakterize respiratuar sistem semptomlar ve bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi gastrointestinal semptomlar izlemektedir. Kutanoz ya da respiratuar semptomlar izole olabileceği gibi diğer sistem belirti ve bulgularına da eşlik edebilir. Hastalarda anafilaksi ve hatta kardiyovasküler kollaps ortaya çıkabilir (8). Nonallerjik mekanizma ile ortaya çıkan reaksiyonlar klinik olarak IgE aracılı reaksiyonlarla benzerdir.

- Ritüksimab ve diğer bazı monoklonal antikorlarla görülen reaksiyonlarda Tip I reaksiyonlar ve sitokin fırtınası reaksiyonları birbirine karışmış durumda ortaya çıkar. Klinik olarak yaygın halsizlik, ateş, titreme, flaşing ve hipotansiyon görülür (26).
- Tip I reaksiyonlar genellikle ilaçla ilk karşılaşmada değil, ilacın birkaç kez alınımından sonra ortaya çıkar. Fakat bir monoklonal antikor olan setüksimab için ilk kullanımda daha önceden kişide var olan galaktoz-alfa 1,3 galaktoz isimli karbonhidrat determinantına karşı IgE antikorları aracılığıyla reaksiyon ortaya çıktığı görülmüştür (25).

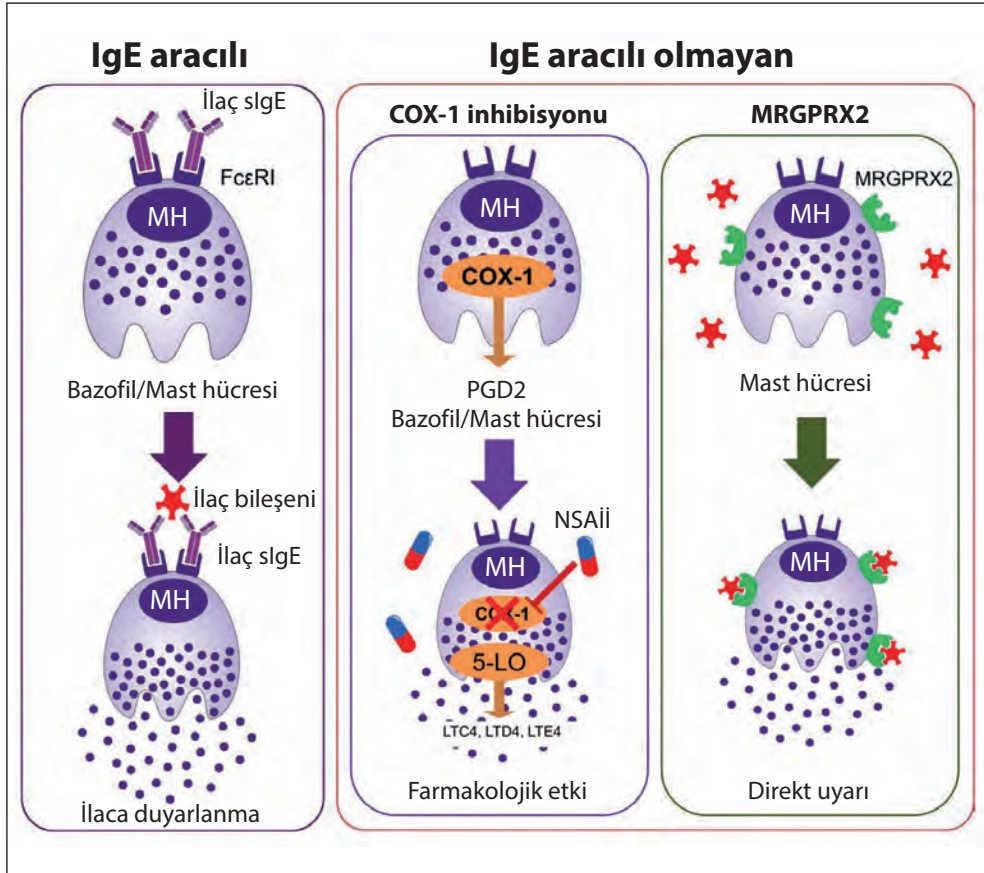
## KAYNAKLAR

1. Muraro A, Lemanske RF, Jr., Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017; 72:1006-21.
2. Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical Guidelines for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: General Concepts. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020.
3. Solensky R, Phillips E, Drug Allergy. In: Burks W, Holgate ST, O’Hehir RH, Broide RH, Bacharier LB, Khurana Hershey GK, Stokes Peebles R (eds.), *Middleton’s Allergy: Principles and Practice*, 9.basım, Çin, Elsevier Inc, 2020, 1261-1282.
4. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, ve ark. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:363-371.
5. Tugcu GD, Cavkaytar O, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O, Tuncer A, Soyer O. Actual drug allergy during childhood: Five years’ experience at a tertiary referral centre. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43:571-578.
6. Turgay Yagmur I, Unal Uzun O, Kucukconggar Yavas A, Kulhas Celik I, Toyran M, Gunduz M, ve ark. Management of hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy in children with lysosomal storage diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020 Jul 17:S1081-1206(20)30487-7.
7. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Esenboga S, Arik Yilmaz E, Sahiner UM, Sekerel BE, Soyer O. Characteristics of drug-induced anaphylaxis in children and adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:56-63.
8. Wong A, Seger DL, Lai KH, Goss FR, Blumenthal KG, Zhou L. Drug Hypersensitivity Reactions Documented in Electronic Health Records within a Large Health System. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1253-1260.e3.
9. Siew LQC, Li PH, Watts TJ, Thomas I, Ue KL, Caballero MR, Rutkowski K, Till SJ, Pillai P, Haque R. Identifying Low-Risk Beta-Lactam Allergy Patients in a UK Tertiary Centre. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2173-2181.e1.
10. Arikoglu T, Aslan G, Batmaz SB, Eskandari G, Helvacı I, Kuyucu S. Diagnostic evaluation and risk factors for drug allergies in children: from clinical history to skin and challenge tests. *Int J Clin Pharm*. 2015;37:583-591.
11. Çelik GE, Karakaya G, Öztürk AB, Gelincik A, Abadoğlu O, Sin A, ve ark. Drug allergy in tertiary care in Turkey: results of a national survey. The ADAPT study: adult drug allergy perception in Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:573-579.
12. Misirlioglu ED, Guvenir H, Toyran M, Vezir E, Capanoglu M, Civelek E, Buyuktiryaki B, Ginis T, Kocabas CN. Frequency of selective immediate responders to aminopenicillins and cephalosporins in Turkish children. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:376-382.
13. Akcal O, Ozen S, Taskirdi I, Haci IA, Kanik ET, Karkiner CS, Can D. The use of in vivo and in vitro tests in children with beta lactam allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020 May 27. Online, basım aşamasında.
14. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Capanoglu M, Vezir E, Toyran M, Kocabas CN. Proven Non-β-Lactam Antibiotic Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:45-50.
15. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Different Phenotypes of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity during Childhood. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 167:211-21.
16. Cavkaytar O, du Toit G, Caimmi D. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2019; 30:25-35.
17. Kepil Özdemir S, Yılmaz I, Aydın Ö, Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, ve ark. Immediate-type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity. *Allergy* 2013;68:1008-1014.
18. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, Lynch DM, Castells M, Wickner PG. Progesterone Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, Management, and Proposed Renaming and Classification. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:723-729.

19. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42:123-130.
20. Gomes ER, Kuyucu S. Epidemiology and Risk Factors in Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr Treat Options Allergy* 2017;4:239-257.
21. Cornejo-García JA, Guéant-Rodriguez RM, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Tramoy D, Romano A, Blanca M, Guéant JL. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain. *Allergy* 2012;67:1181-1185.
22. Asero R. Single NSAID hypersensitivity is associated with atopic status. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015;47:48-53.
23. Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, Urda A, Blanca M, Corzo JL. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:151-159.
24. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:684-700.
25. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-437.
26. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142:159-70 e2.

## Patogenez

- İlaçlara karşı gelişen erken tip reaksiyonlar IgE aracılı veya IgE dışı mekanizmalarla olabilir (Şekil-1) (1-4).
- IgE aracılı reaksiyonlar ve diğer Gell-Coombs sınıflamasına ait ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında (İADR) haptent mekanizması ile ortaya çıkan reaksiyonlar görülür. Bu tip reaksiyonlarda ilaç molekülü küçük olduğu için bir proteine bağlanır. Bu durumda ilaç, haptent gibi davranarak proteine kovalan bağ ile bağlanır ve haptent protein kompleksini oluşturur. Bu kompleksin immün sistemi uyarması yoluyla İADR ortaya çıkar. Bazen ilacın metaboliti proteine bağlanır bu durumda ilaç "prohaptent" olarak isimlendirilir.
- IgE aracılı reaksiyonlar genellikle sorumlu ilaç ile önceden karşılaşmayı gerektirir. İlaç ile tekrarlayan karşılaşmalarda, haptent-taşıyıcı kompleksleri antijen sunan hücreleri uyarır, antijen sunan hücreler yoluyla ilacı içeren antijen T hücre yüzey reseptörlerine bağlanır, antijen sunumu ile ilaç spesifik T hücreleri gelişir. T hücrelerinin aktivasyonu



Şekil 1: Erken tip reaksiyonların mekanizması (4).

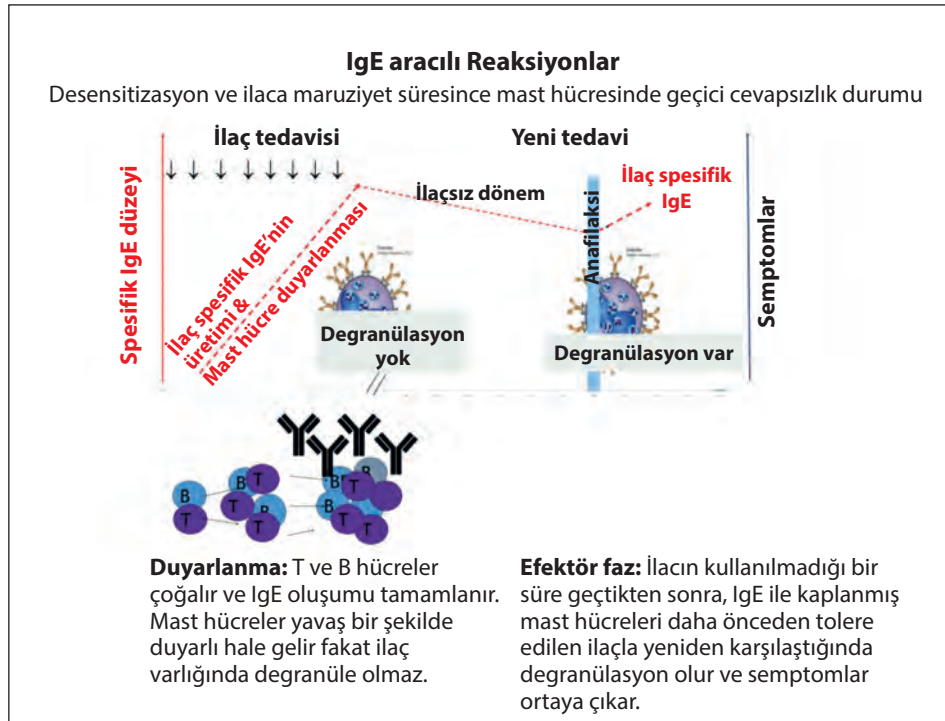
Bu şekil 4'nolu kaynaktan sorumlu yazar ve yayınevinden izin alınarak kullanılmıştır.

Kaynak: Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. Mayorga C, Fernandez, TH, Montanez MI, Moreno E, Torres MJ. Allergy Copyright Wiley (2019)

MH: Mast hücreleri,  
sIgE: Spesifik IgE,  
FcεRI: Yüksek afiniteli IgE reseptör,  
COX-1: Siklooksijenaz-1,  
5LO: 5 Lipoksijenaz,  
PGD2: Prostaglandin-D2,  
NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, LT: Lökotrien

antijen spesifik B hücre oluşumunu sağlar. IgE sentezi için dönüşüm faktörleri olan IL-4 /IL-13 salgılanarak plazma hücrelerinden haptent-taşıyıcı kompleksine karşı spesifik IgE (sIgE) yapımı gerçekleşir. İlaç sIgE aracılığı ile mast hücre degranülasyonu ve semptomlar gelişir (Şekil 2) (3).

- İlaç kullanımı sonrası anafilaksi geçiren hastaların %50 veya daha fazlası ilgili ilaç ile daha önce hiç karşılaşmadığını ifade etmektedir. Ölümcül anafilaksi gelişen hastaların 4/5'i ise sorumlu ilacı daha önce hiç kullanmamıştır. Bu durum önceleri “immünolojik olmayan anafilaksi” kavramı ile açıklanıyordu. Ancak ilaçların ilk kullanımları sonrası anafilaksi geçiren hastalarda deri testleri ve seroloji ile spesifik IgE'nin gösterilmesi, bu hastaların çapraz yapıdaki bazı kimyasal maddeler ile önceden temas ederek duyarlılık geliştirdiklerini düşündürmektedir.



**Şekil 2:** IgE aracılı reaksiyonlar (3).

Bu şekil 3'üncü kaynaktan sorumlu yazar ve yayınevinden izin alınarak kullanılmıştır.

Kaynak: Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. Pichler WJ. Allergy Copyright Wiley (2019).

- İlk kullanımlarında erken tip reaksiyon gelişen bazı ilaçlarda IgE'nin varlığı gösterilememiştir. Bu reaksiyonlar için daha önce “anafilaktoid reaksiyon” terimi kullanılırken güncel yayınlarda, “nonIgE aracılı mast hücre aktivasyonu”, “psödoalerji”, “nonalerjik ilaç duyarlılığı” veya “ilaç intoleransı” gibi terimler kullanılmaktadır (1).
- Bu tip ilaç reaksiyonlarında, ilaç spesifik IgE varlığı olmadan IgE aracılı Tip I İADR ile benzer semptom ve bulgular oluşur. Bu nedenle klinik olarak ayrımları yapılamaz. Ancak genel olarak çoğunluğu hafif/ orta şiddettedir. IgE aracılı reaksiyonlarda olduğu gibi, deri belirtilerine (eritem, akut ürtiker) ek olarak solunum semptomları gelişir. Ancak yine de bazı durumlarda ölümcül olabilecek ağır anafilaksiye kadar ilerleyebilir (1,2).
- Psödoalerji (nonalerjik ilaç duyarlılığı), IgE aracılı ilaç alerjileri gibi, “erken tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu” olarak sınıflandırılır ve IgE aracılı ilaç alerjileri kadar sık rastlanmaktadır. Ancak mekanizmaları, çapraz reaksiyonları, korunma stratejileri gerçek alerjik reaksiyonlardan farklıdır. Nonalerjik reaksiyonlara, neden olan ilaçlar kısmen daha az sayıdadır. Bunlar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kinolonlar, nöromusküler kas blokajı yapan ilaçlar ve radiokontrast maddelerdir. Bu ilaçların ilaç sIgE aracılığı ile de reaksiyon yapabildikleri gösterilmiştir. Ancak IgE aracılı reaksiyonlarla kıyaslandığında, IgE aracılı olmayan mekanizmalarla gelişen anafilakside tetikleyici antijen dozu



IgE aracılı anafilaksiden biraz daha fazladır. Bu reaksiyonlarda, ilaç dozu standart doz veya yüksek dozdur. Bu özellik her iki durumun ayırımında önemlidir. Bir diğer farklılık, IgE aracılı ilaç reaksiyonları çok hızlı gelişirken (5-10 dakika içinde), nonalerjik reaksiyonlar nispeten biraz daha geç dakikalar ve saatler içinde ortaya çıkar.

- Bu reaksiyonların mekanizmaları tam anlamı ile açığa çıkartılmamıştır ve oldukça heterojendir. Önceden duyarlanma olmadan ilk dozda semptomlar oluşur. Hastaların bir kısmında akut evrede triptaz düzeylerinin yüksek saptanması bu reaksiyonlarda mast hücrelerinin rolü olduğunu gösterir. Bu hastalarda söz konusu ilaçlar bazofil ve mast hücrelerini IgE reseptörü dışında başka bir mekanizma ile uyarır ve vazoaaktif mediyatörler salınır (1,3).

#### **IgE aracılığı olmaksızın gelişen erken tip reaksiyonlar için ileri sürülen mekanizmalar:**

- o Ig G aracılı
- o Kompleman aracılı
- o IgE aracılığı olmaksızın mast hücre aktivasyonu

#### **IgG Aracılı Anafilaksi**

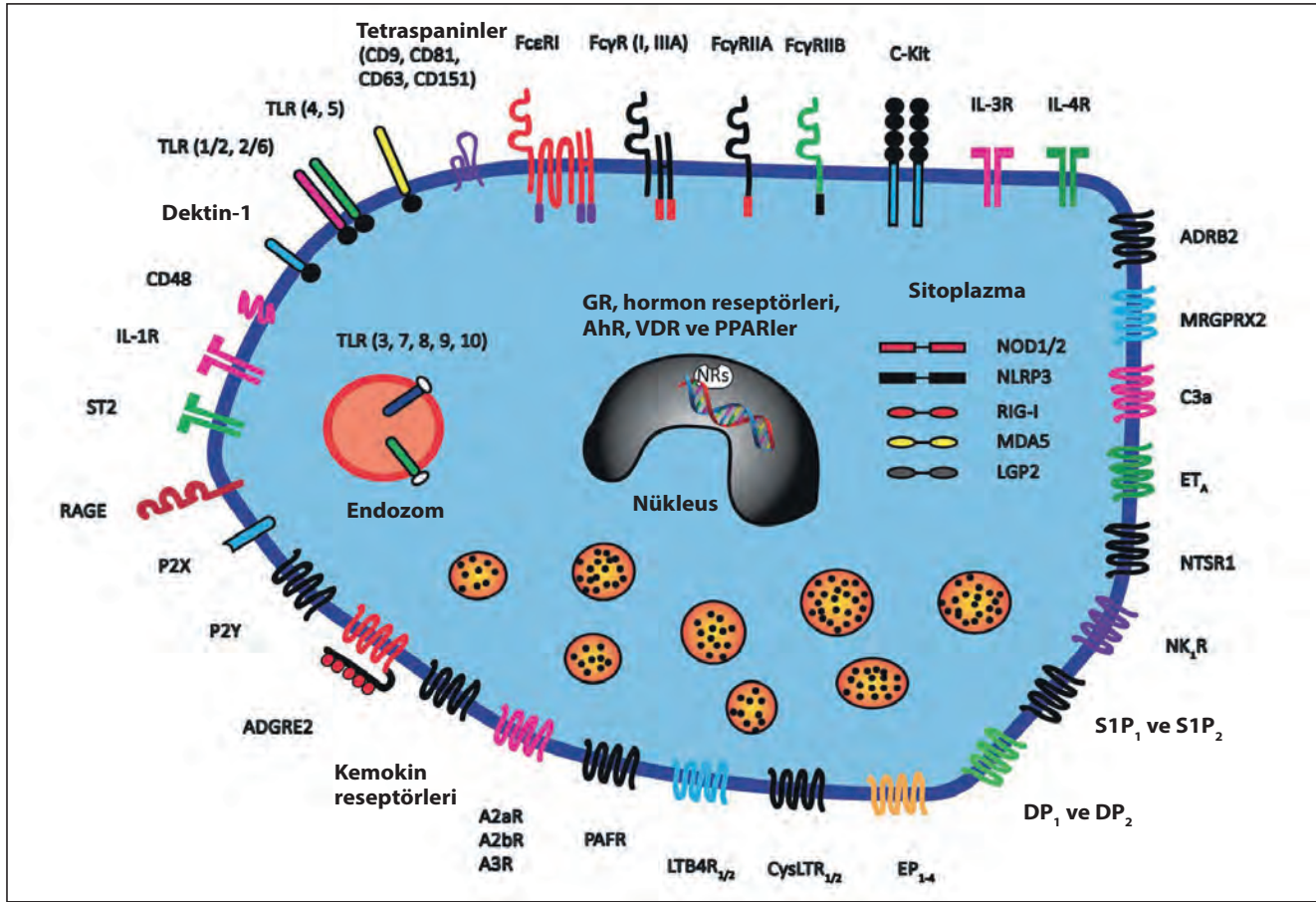
- Çeşitli çalışmalar, IgG aracılı anafilakside monosit/makrofaj, bazofil veya nötrofillerin kritik rol oynadığını, mediatör olarak da histaminden ziyade platelet aktive edici faktör (PAF)'ın daha önemli olduğunu göstermektedir. Tüm bu hücreler FcgRIII ve FcgRIV bulundurmakta ve uygun uyarıyı takiben PAF sekrete etmektedir.
- Serum triptaz düzeyinin artmadığı, bazofil aktivasyonuna dair bulguların olmadığı, deri testleri veya serolojik olarak ilaç spesifik IgE'nin gösterilemediği durumlarda, anafilaksinin IgG aracılı olduğu düşünülebilir. Özellikle kimerik biyolojik ajanlarla yapılan çalışmalar, gelişen anafilaksilerin bir kısmının IgG aracılı olduğunu desteklemektedir. Örneğin IgG sınıfı anti-infliksımab antikor düzeyi arttıkça, anafilaksi gelişme riski de artmaktadır. IgG aracılı anafilaksiye dair diğer bir örnek ise, intravenöz immunoglobulin (İVİG) tedavisi alan IgA eksikliği olan kişilerde IgG sınıfı anti IgA antikorları aracılığı ile anafilaksi gelişmesidir (5-7).

#### **Kompleman Aracılı Anafilaksi**

- Mast hücreleri, bazofiller, diğer miyeloid hücreler ve damar endoteli üzerinde anafilatoksin reseptörlerinin bulunması, komplemanın anafilakside rolü olduğunu düşündürmektedir.
- IgE veya IgG aracılı olmaksızın bazı ilaçlar doğrudan komplemanı aktive eder. Özellikle yeni diyaliz membranlarının ilk kullanımında, heparin nötralizasyonu için protamin verildiğinde, lipozomal ilaç infüzyonlarında, lipid solüsyonları ile karıştırılarak uygulanan ilaçlarda ve polietilen glikol infüzyonunda kompleman aracılı reaksiyonlar gözlenebilir (5-7).

#### **IgE Aracılığı Olmaksızın Mast Hücre Aktivasyonu**

- IgE aracılığı olmaksızın gelişen anafilaktik reaksiyonlarda en çok üzerinde durulan mekanizma direkt mast hücre uyarısıdır.
- Mast hücreleri, FcεRI'nin yanı sıra, yüzeylerinde bulunan çok çeşitli reseptörler aracılığı ile de uyarılabilirler. Toll-like reseptörler (TLR), lökotrien (LT) reseptörleri, preteazla aktive olan reseptörler (PARs) ve Mast hücresi G protein kapılı reseptör (MRGPRX2) bu reseptörlerden bazılarıdır. Mast hücreleri üzerinde yer alan reseptörler Şekil 3'te gösterilmiştir (7).
- IgE olmadan mast hücre uyarılmasının en sık nedeni NSAİİ aracılığıyla olandır. Bu ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe edip prostaglandin sentezini bloke ederek etki gösterirler. Dolayısı ile araziidonik asit metabolizması LT sentezine doğru kayar. Artan LT'ler hücre yüzeyindeki reseptörleri aracılığı ile mast hücrelerini uyarır.
- FcεRI aracılığı ile olan uyarıların dışında, ilaçların neden olduğu mast hücre aktivasyonunda özellikle MRGPRX2'nin rolü çok önemlidir. Reseptör uyarısını takiben, fosfolipaz C-beta yolağı aktivasyonu ile önceden sentezlenmiş olan veya yeni sentez edilen mediyatörlerin salınımı hızla gerçekleşir. Erken tipte sistemik reaksiyon gelişir.



Şekil 3: Mast hücreleri üzerinde yer alan farklı reseptörler (7).

Bu şekil 7'nolu kaynaktan sorumlu yazar ve yayınevinden izin alınarak kullanılmıştır.

Kaynak: Non-IgE mediated mast cell activation. Redegeld FA, Yingxin Yu, Kumari S, Charles N, Blank U. Immunological Reviews Copyright Wiley (2018).

- Tetrahydroisokuinolin (THIQ) motifi veya benzer bir yapı içeren intravenöz ilaçlar örneğin nöromusküler blokaj yapan ajanlar, intravenöz olarak kullanılan siprofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin, ofloksasin gibi kinolonlar mast hücrelerini MRGPRX2 aracılığıyla aktive ederler.
- Glikopeptid yapısında bir antibiyotik olan vankomisin, morfin başta olmak üzere opioid grubu ilaçlar ve radyokontrast maddeler ile gelişen reaksiyonların büyük bir kısmında IgE'nin rolü gösterilememiştir. Bu ilaçların da mast hücrelerini spesifik G protein reseptörü aracılığı ile aktive ettiği ortaya konulmuştur. Non-IgE ilaç reaksiyonlarının çoğundan bu yeni yolak sorumludur. Bu reseptörün farelerde karşılığı olan MRGPRB2 reseptörünün delesyonu ile psödoalerjik reaksiyonlar önlenmektedir. Bu veriler insanlarda da MRGPRX2 reseptör inhibisyonu ile psödoalerjik reaksiyonların engellenebileceğini düşündürmektedir (8,9).
- Ayrıca subkutan veya intramusküler olarak kullanılan çeşitli ilaçların (İkatibant, setmorelin, leuprolid, sermorelin vb) enjeksiyon bölgesinde oluşturduğu lokal ödem, kızarıklık ve kaşıntıdan MRGPRX2 aracılı mast hücre aktivasyonunun sorumlu olduğu gösterilmiştir.
- Mast hücrelerinin MRGPRX2 aracılı aktivasyonu, IgE aracılı uyarılmasından bağımsızdır. Aynı kişide bazı ilaçların IgE aracılı bazılarının da spesifik G protein reseptörü aracılığı ile mast hücre aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.
- Ayrıca, birden fazla kofaktör kombinasyonu, mast hücre uyarılma eşliğini düşürüyor olabilir. Örneğin genel anestezi yapılan bir hastaya, aynı anda opioidlerin, NMBA'ların, antibiyotiklerin, hipnotiklerin yapılması, hatta ortamın ısısı gibi etkenlerin bir arada varlığı mast hücrede uyarılma eşliğini düşürüyor olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Pichler WJ, Hausman O. Clasification of drug hypersensitivity into allergic,p-i, and pseudo-allergic forms. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:166-179.
2. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, Dong X: Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 2015;519: 237–241.
3. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy* 2019;74:1457–1471.
4. Mayorga C, Fernandez, TH, Montanez MI, Moreno E, Torres MJ. Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy* 2019;74:2368-2381.
5. Miller RL, Shtessel M, Robinson LB, Banerji A. Advances in drug allergy, urticaria, angioedema, and anaphylaxis in 2018. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:381-392.
6. Finkelman FD , Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* . 2016;137:1674-1680.
7. Redegeld FA, Yingxin Yu , Kumari S, Charles N, Blank U. Non-IgE mediated mast cell activation. *Immunol Rev* . 2018 ;282:87-113.
8. Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:700-710.
9. Porebski G, Kwiecien K, Pawica M, Kwitniewski M. Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol* 2018;9: 1-9.

# Tanısal Testler ve Klinik Yaklaşım

## Tedavi ve Uzun Dönem Yaklaşım

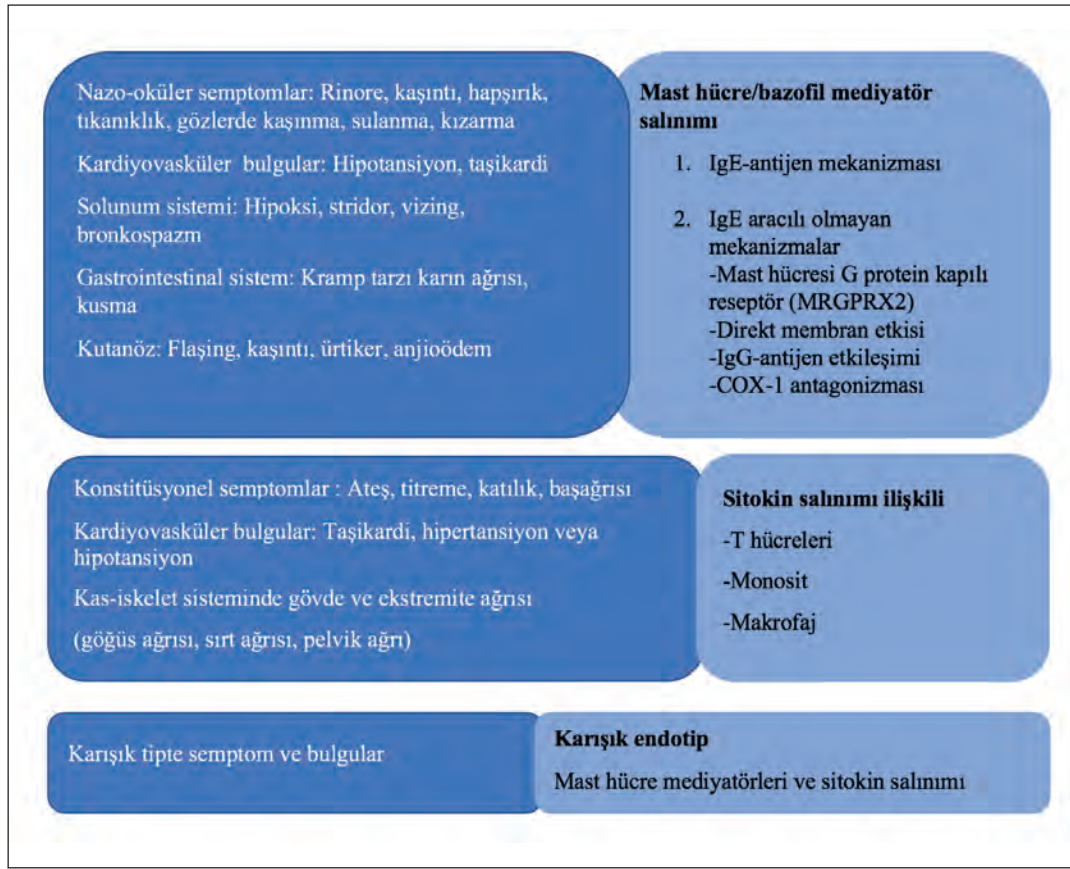
### TANISAL TESTLER ve KLİNİK YAKLAŞIM

- İlaç uygulanmasından sonraki bir saat içinde ortaya çıkan İADR erken tip reaksiyon olarak tarif edilir. Ancak bu süre ilacın tipi, uygulama yolu ve komorbid hastalık gibi bazı faktörlere bağlı olarak bazen 6 saate kadar uzayabilir (1).
- Erken tip reaksiyonlarda iki sistem veya daha fazlasının tutulumu ile en az bir veya daha fazla anormal vital bulgu eşlik ettiğinde reaksiyonun şiddeti ağır olarak tanımlanır (Tablo 1) (2). Anormal vital bulgular arasında hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90mmHg), hipoksi (oksijen saturasyonu<%92) veya nörolojik bozulma (kollaps, bilinç değişikliği veya nöbetler) sayılabilir.

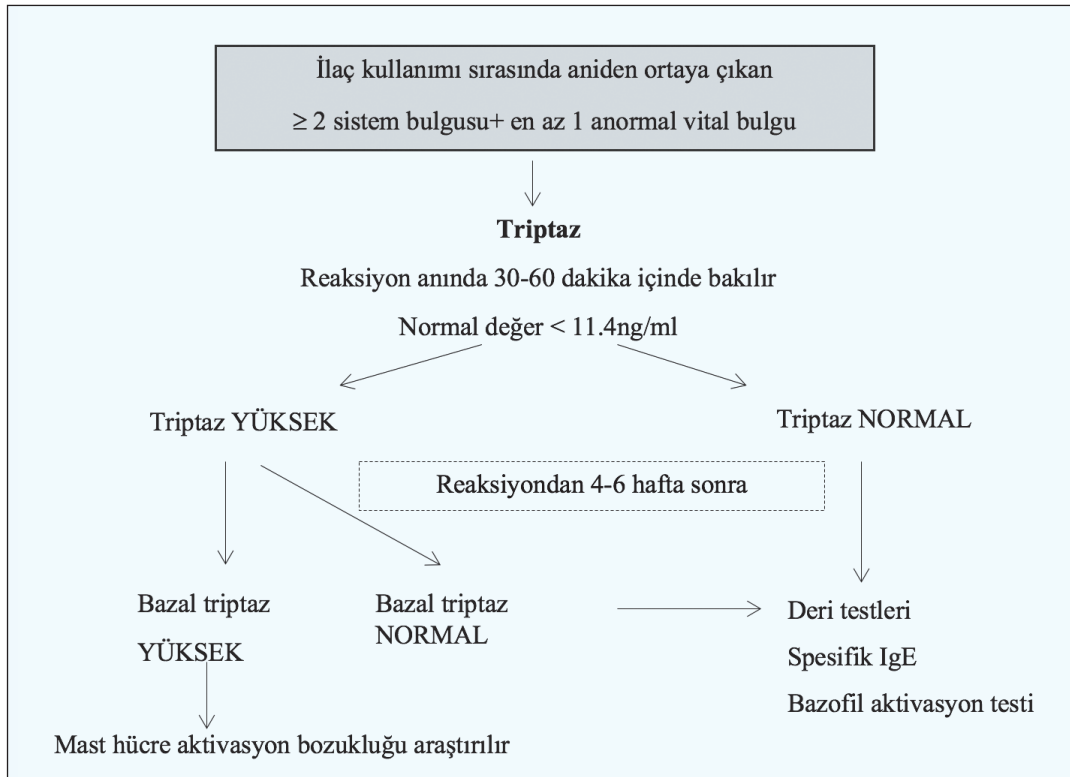
**Tablo 1. Reaksiyon şiddetinin sınıflaması (2)**

Evre	Şiddet	Etkilenen sistem sayısı	Anormal vital bulgular
1	Hafif	1	Yok
2	Orta	≥2	Yok
3	Ağır	≥2	Var

- İlaç kullanımı sonrası ortaya çıkan erken reaksiyonun semptom paterni (fenotip) ya da kliniği altta yatan mekanizmayı (endotip) tahmin etmeye yardımcı olur (Şekil 1) (3). Buna göre tanısal testler planlanabilir.
- Erken tip ağır ilaç reaksiyonu düşünülen durumlarda aşağıdaki tanısal algoritma uygulanabilir (Şekil 2) (4).
- Yarı ömrü uzun ve kullanımı kolay olduğundan triptaz, erken tip ilaç reaksiyonları tanısında sıklıkla kullanılan *in vitro* bir biyobelirteçtir. Triptaz düzeyinin 11.4ng/ml'nin üzerinde olması akut mast hücre/bazofil degranülasyonu olduğunu ya da total mast hücre sayısının arttığını gösterir. Her bireyin stabil bir bazal triptaz düzeyi olduğundan reaksiyon anında bakılan triptaz düzeyini bazal triptaz düzeyi ile karşılaştırmak gerekir. Triptaz düzeyine semptomlar başladıktan sonraki 30 dakika ile 2 saat içinde bakılmalıdır. Triptaz düzeyindeki artış geçicidir ve 24-48 saat içinde normale döner (5).
- Kimaz, karboksipeptidaz gibi diğer mast hücre proteazlarının düzeylerine reaksiyon anında bakmak yol gösterici olabilir ancak bunların ticari kitleri mevcut değildir. Ayrıca histamin ve metaboliti olan metil histamin, prostoglandin D<sub>2</sub> ve metaboliti olan 9- $\alpha$ -11- $\beta$ -prostoglandin F<sub>2</sub>, Lökotrien E<sub>4</sub> ve C<sub>4</sub> reaksiyon anından itibaren 24 saatlik idrar biriktirilerek ölçülebilir. Ancak bu işlem günlük pratikte çok uygulanabilir değildir (4).
- Sitokin salınımına bağlı reaksiyonlarda ise reaksiyon sırasında TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi inflamatuvar mediatörlerin düzeylerinin artması beklenir. Ancak bu testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü gösterilebilmiş değildir (4).
- Erken tip reaksiyonların tanısında reaksiyon anından daha sonra uygulanan *in vivo* testler ise ilaç deri testleri ve ilaç provokasyon testleridir (İPT). Deri testleri erken tip reaksiyonun IgE/mast hücre/bazofil aracılı olduğu durumlarda bilgi sağlar ve ilaçların deri testi için iritan olmayan konsantrasyonları kullanılmalıdır (**yüksek kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (3,6,7). Sadece sitokin salınımına bağlı reaksiyon söz konusu ise deri testlerinin tanıda yardımcı olması beklenmez ancak karışık tipte bir erken reaksiyon ise şüpheli ilaç ile yapılan deri testlerinde pozitiflik elde edilebilir (4).



Şekil 1. Erken tip ilaç reaksiyonlarında fenotip-endotip sınıflaması (3).

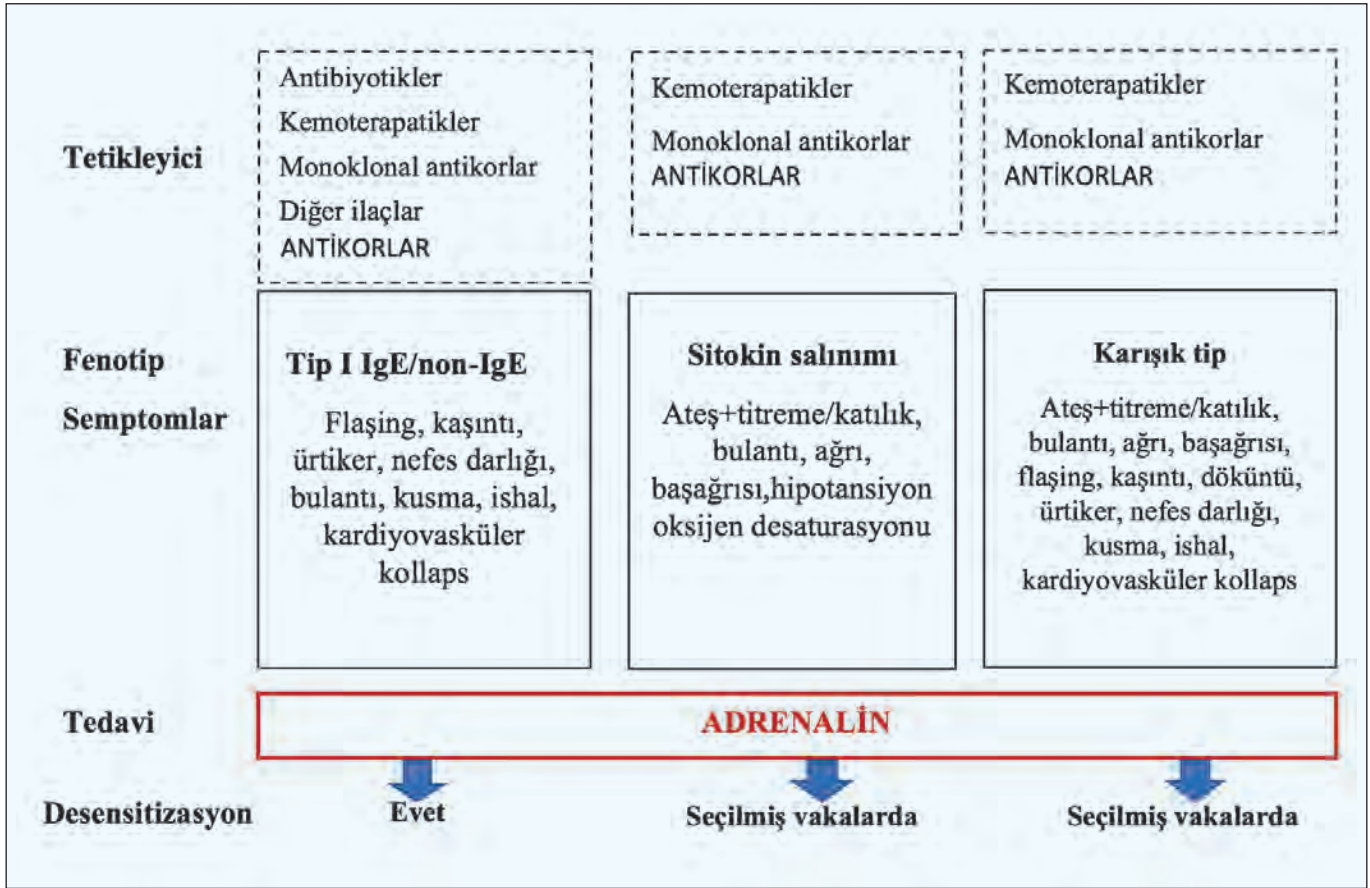


Şekil 2. Erken tip ağır ilaç reaksiyonlarında tanısal algoritma (4)

- İlaçlarla deri testlerinin (prik ve intradermal test) reaksiyon sonrası en erken 4 hafta sonra yapılması önerilir (3). İlacın iritan olmayan konsantrasyonu ile pozitif test cevabı elde edildiğinde ilaç sIgE varlığı için destekleyicidir, ancak deri testi negatif olduğunda, her ilaç için negatif prediktif değer (NPD) net olmadığından negatif sonuç sadece bazı ilaçlar için yol göstericidir. Örneğin penisilinler için NPD %97'nin üstündedir, yani penisilinle reaksiyon öyküsü olan hastada deri testleri negatif olduğunda İPT yapıldığında reaksiyon riski %3 dür (6).
- Erken tip İADR tanısında kullanılabilen *in vitro* testler ise IgE aracılı reaksiyonlar için sIgE analizi ve bazofil aktivasyon testidir. Serum ilaç sIgE ölçümü sınırlı sayıda ilaç için yapılabilmektedir. Dolayısıyla tanı amaçlı klinik kullanımı yaygın değildir (3).
- İlaç alerjileri içinde en sık  $\beta$ -laktam (BL) alerjisinde deri testi sonuçları ile *in vitro* testler karşılaştırılmıştır. BL sIgE analizinin duyarlılığı deri testi pozitifliğine göre değişmektedir; deri testi negatif olanlarda düşük duyarlılıklar mevcutken, deri testi pozitif olanlarda duyarlılığın %50 civarında olduğu bildirilmektedir (8-10).
- Kinolonlar için sIgE ölçümü gösterilmiştir (11). Ayrıca platin tuzları içinde serum sIgE ölçümü yapılabilmektedir ve deri testi ile karşılaştırıldığında yüksek özgüllükte ancak düşük duyarlılıkta olduğu bildirilmiştir (12). Setüksimab, infliksimab gibi bazı biyolojikler ile erken tip reaksiyon tarifleyen hastalarda da sIgE ölçümü yapılabilmektedir (13,14).
- Bazofil aktivasyon testi (BAT) ile *in vitro* ortamda IgE sensitizasyonunun varlığı değerlendirilir. Mast hücrelerinin periferik kandaki izdüşümü olarak kabul edilen bazofillerin aktivasyonu, ilaç uygulaması sonrası bazofil hücre yüzey belirteci CD63 ve CD203 ekspresyonu ile değerlendirilir. Antibiyotikler, genel anestezipler ve kemoterapötik ilaçlara bağlı erken tip reaksiyon tanısında BAT kullanılabilen ancak duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça değişkendir. Standardize olmaması, taze örnek gerektirmesi ve sınırlı sayıda merkezde yapılabiliyor olması nedeniyle BAT kullanımı yaygın değildir (3, 15).
- İlaç alerjilerine tanısız yaklaşımda son basamak olan İPT esas olarak ilaç alerjisi şüphesi düşük vakalarda tanıyı dışlamak için yapılır. Ağır ilaç reaksiyonlarında şüpheli ilaç ile diğer *in vivo* ve/veya *in vitro* testler negatif olsa bile önerilmez (**kuvvetli negatif öneri**). Erken tip ağır ilaç reaksiyonlarında İPT sadece güvenli alternatif temin edilmesi gerektiğinde düşünülebilir (16,17) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

#### TEDAVİ VE UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- Erken tip ağır ilaç reaksiyonlarının akut tedavisi için birinci basamakta adrenalin yer alır ve kullanımı hayatidir (Şekil 3) (4).
- 1/1000 lik (1mg/ml) konsantrasyonda 0.01mg/kg dozunda intramüsküler adrenalin 5-15 dakika ara ile gerektiğçe tekrarlanır. Hastaya oksijen desteği verilir. Hastanın adrenalin tedavisine rağmen hipotansiyonu devam ettiğinde veya şok durumunda hızla intravenöz sıvı desteği sağlanmalıdır. Akut tedavide antihistaminikler,  $\beta_2$  agonistler ve glukokortikoidler gibi ikinci basamak tedaviler adrenalin uygulamasının önüne geçmemelidir (17).  $\beta$ -bloker kullanan hastalarda reaksiyon geliştiğinde glukagon kullanımı fayda sağlayabilir. ACE inhibitörü kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır çünkü kötü prognozla ilişkili uzamış hipotansiyon görülebilir (18).
- Akut tedaviden sonra kritik olan nokta ilaçla aynı reaksiyonun tekrar gelişmesinin önlenmesidir. Tanı konulduktan sonra uzun dönem yaklaşımda sorumlu ilaç ve olası çapraz reaktivite nedeniyle sorumlu ilaca yapısal olarak benzeyen ilaçların kullanılmaması gerekir. Tanının konulduğu alerji merkezi ve/veya alerjist tarafından hastanın kullanmaması gereken ve kullanabileceği alternatif ilacın belirtildiği, hastanın her an yanında taşıyabileceği özellikte bir ilaç tanıtım kartı oluşturulmalıdır (**kuvvetli pozitif öneri**)(19).
- Ancak hastanın mevcut hastalığı için alternatif bir tedavi seçeneği yoksa ya da alternatif tedaviler daha etkili değilse ve/veya alternatif tedavi seçeneği daha fazla yan etkiye sahipse sorumlu ilacın desensitizasyonla uygulanması düşünülebilir. Tip I IgE/non-IgE aracılı tüm reaksiyonlarda, sitokin salınımı ilişkili ve karışık tipteki ağır reaksiyonlarda seçilmiş vakalarda uygulanabilir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (Şekil 3) (4, 20).



Şekil 3. Erken tip ağır ilaç reaksiyonlarında tedavi yaklaşımı (4).

- Hastanın alerjik olduğu ilacın kullanılabilir hâle getirilmesi için yapılan işlem desensitizasyon olarak tanımlanır. Başarılı bir işlem sonrası ilaca karşı tolerans gelişir. Ancak tolerans geçicidir, ilaç aynı şekilde kullanıldığı sürece tolerans devam eder (21).
- Desensitizasyonda sorumlu ilaç, ardışık olarak giderek artan sub-optimal dozlarda verilir. Bu sayede mast hücre ve bazofillerdeki hücre içi aktivasyon yollarının yönü değiştirilerek degranülasyon, medyatör salınımı ile sitokin ve kemokin üretiminin engellenmesi hedeflenir (3,20).
- Günümüzde hem çocuk hastalar hem erişkin hastalarda uygulanmış birbirinden farklı pek çok ilaç için başarılı desensitizasyon protokolleri mevcuttur. Sıklıkla 12-16 basamaklı intravenöz desensitizasyon protokolleri kullanılmakta olup, oral, subkutan, intraperitoneal uygulanan protokoller de söz konusudur (20).
- Desensitizasyon işlemi genel olarak güvenli bir işlem olarak değerlendirilmektedir. Hastaların %90 dan fazlasında reaksiyon beklenmez ya da hafif reaksiyonlar görülür (22). Ancak başlangıçta ağır reaksiyonu olan hastalar, ağır komorbid akciğer ya da kalp hastalığı olan hastalar ile ACE inhibitörü, beta-blokör kullanan hastalar desensitizasyon sırasında reaksiyon gelişimi için risk grubu olarak tanımlanır (3) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Desensitizasyon endikasyonu olduğunda, bunun deneyimli bir alerjist tarafından resüsitasyon için gerekli ekipmanın hazır olduğu hastane ortamında, riskli hastalarda yoğun bakım şartlarında yapılması gerekir (23).
- Desensitizasyon sırasında reaksiyon yaşayan hastalarda omalizumab kullanımının reaksiyon gelişimini önlediğini gösteren sınırlı sayıda olgu raporu ve bir plasebo kontrollü randomize çalışma mevcuttur (24-27). Ancak omalizumab

tedavisinin desensitizasyon işleminden ne kadar süre önce ve hangi dozda uygulanacağı, desensitizasyonun güvenli olduğu görüldükten sonra ne kadar süre devam edileceği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (28) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

- Kanser hastalarında ve kronik inflamatuvar hastalıklarda kemoterapötik ilaçların ve monoklonal antikorların kullanımının giderek artmasıyla birlikte bu grup ilaçlarla bildirilen aşırı duyarlılık reaksiyonları da artmaktadır (29,30). Hem erken tip reaksiyonların tanı ve tedavisi hem de desensitizasyon ve desensitizasyonun güvenliğine yönelik veriler bu grup ilaçların çalışmalarında yoğunlaşmaktadır (29-32). Bu çalışmalarda hastaların yaşadığı erken tip reaksiyon hafiften ağıra kadar 3 kategoriye ayrılmış, sonrasında reaksiyonun şiddeti ve deri testi sonucuna göre hastalarda risk değerlendirmesi yapılmıştır. Buna göre ağır reaksiyon dışındaki gruplarda deri testi sonucuna göre 3 dilüsyonlu desensitizasyon ya da direk infüzyon, ağır reaksiyon yaşayan hastalarda 3 ya da 4 dilüsyonlu desensitizasyon uygulanmıştır. Ağır reaksiyonlarda desensitizasyon sırasında reaksiyon gelişmediğinde dilüsyon sayısı azaltılmaya çalışılmıştır. Bu sayede hem daha maliyet etkin olması hem de hastaların desensitizasyon için hastanede daha kısa süre kalmaları amaçlanmaktadır (30, 31) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Ayrıca tedavisinde platin türevleri kullanılacak kanser hastalarında ortaya çıkabilecek erken tip reaksiyonlara yaklaşımda aşağıdaki bilgiler risk değerlendirmesi için yol gösterici olabilir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
  - o Meme kanseri geni (Breast Cancer Gene-BRCA) mutasyonu taşıyan tubaoveryan ya da peritoneal kanser hastalarında, BRCA mutasyonu negatif hastalara göre karboplatin ile anlamlı şekilde daha fazla erken tip reaksiyon geliştiği gösterilmiştir (33).
  - o Bununla birlikte BRCA mutasyonu taşıyan hastalarda karboplatin ile desensitizasyon sırasında daha fazla reaksiyon geliştiği bildirilmiştir (34).
  - o Son olarak da platin türevleri ile desensitizasyon sırasında reaksiyon gelişiminde total IgE'nin 100 U/mL ve üzerinde olması bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir (29).

## KAYNAKLAR

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-437.
2. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-376.
3. Jakubovic BD, Vecillas LL, Jimenez-Rodriguez TW, Sanchez-Sanchez S, Castells M. Drug hypersensitivity in the fast lane: What clinicians should know about phenotypes, endotypes, and biomarkers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:566-572.
4. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:321-333.
5. Akin C, Soto D, Brittain E, Chhabra A, Schwartz LB, Caughey GH, Metcalfe DD. Tryptase haplotype in mastocytosis: relationship to disease variant and diagnostic utility of total tryptase levels. *Clin Immunol* 2007;123:268-271.
6. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, Bindslev-Jensen C, Burks W, Poulsen LK, Sampson HA, Worm M, Nadeau KC. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017;72:1006-1021.
7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terreehorst I; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68:702-712.
8. Decuyper II, Ebo DG, Uyttebroek AP, Hagendorens MM, Faber MA, Bridts CH, De Clerck LS, Sabato V. Quantification of specific IgE antibodies in immediate drug hypersensitivity: More shortcomings than potentials? *Clin Chim Acta* 2016;460:184-189.
9. Macy E, Goldberg B, Poon KY. Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:136-141.
10. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, Romano A, Juarez C. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862-870.



11. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Doña I, Rosado A, Blanca-Lopez N, Andreu I, Torres MJ. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy* 2011;66:247-254.
12. Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, Costa L, Barbosa MP, Castells M. Carboplatin-, oxaliplatin-, and cisplatin-specific IgE: cross-reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:494-500.
13. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, Murphy BA, Satinover SM, Hosen J, Mauro D, Slebos RJ, Zhou Q, Gold D, Hatley T, Hicklin DJ, Platts-Mills TA. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-1117.
14. Matucci A, Pratesi S, Petroni G, Nencini F, Virgili G, Milla M, Maggi E, Vultaggio A. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy* 2013;43:659-664.
15. Campos L, Galvão VR, Kalil J, Castells M, Giavina-Bianchi P. BAT in the Diagnosis of Drug Allergy: a Novel Tool in Clinical Daily Practice? *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19:20.
16. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, du Toit G, Kidon M, Kuyucu S, Mori F, Ponvert C, Terreehorst I, Caubet JC. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:269-276.
17. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-Induced Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;37:629-641.
18. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, Lockey RF, El-Gamal YM, Brown SG, Park HS, Sheikh A. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015;8:32.
19. Celik EG, Dursun AB (ed). İlaç Alerjilerine Yaklaşımda Genel Prensipler. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019. Ankara 2019.
20. Castells M. Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: The Role of Desensitizations. *Front Immunol* 2017;8:1472.
21. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, Campi P, Sanz ML, Castells M, Demoly P, Pichler WJ, European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-1366.
22. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, Laidlaw T, Palis R, Legere H, Bunyavanich S, Breslow R, Wesemann D, Barrett N, Brennan P, Chong HJ, Liu A, Fernandez J, Fanning L, Kyin T, Cahill K, Bankova L, Lynch A, Berlin S, Campos S, Fuchs C, Mayer R, Matulonis U, Castells M. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497-504.
23. Bonamichi-Santos R, Castells M. Desensitization for Drug Hypersensitivity to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies *Curr Pharm Des.* 2016;22:6870-6880.
24. Yong PF, Malik R, Arif S, Peakman M, Amiel S, Ibrahim MA, Gough A. Rituximab and omalizumab in severe, refractory insulin allergy. *N Engl J Med* 2009;360:1045-1047.
25. Arroabarren E, Aznal E, Anda M, Sanchez-Valverde F. Anaphylaxis after Elosulfase A infusion: Omalizumab as adjuvant for enzyme replacement therapy desensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:491-494.
26. Oude Elberink HNG, Jalving M, Dijkstra H, van de Ven AAJM. Modified protocol of omalizumab treatment to prevent carboplatin-induced drug hypersensitivity reactions: a case study. *Clin Transl Allergy* 2020;10:5.
27. Lang DM, Aronica MA, Maierson ES, Wang XF, Vasas DC, Hazen SL. Omalizumab can inhibit respiratory reaction during aspirin desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:98-104.
28. Javier Fernandez 1, María Ruano-Zaragoza 2, Natalia Blanca-Lopez. Omalizumab and other biologics in drug desensitization. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20:333-337.
29. Caiado J, Brás R, Paulino M, Costa L, Castells M. Rapid desensitization to antineoplastic drugs in an outpatient immunoallergy clinic: Outcomes and risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:325-333.
30. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, Lynch DM, Marquis K, Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:159-170.
31. Picard M, Pur L, Caiado J, Giavina-Bianchi P, Galvão VR, Berlin ST, Campos SM, Matulonis UA, Castells MC. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1154-1164.
32. Yang BC, Castells M. Diagnosis and treatment of drug hypersensitivity reactions to biologics: Medical algorithm. *Allergy*. 2020 Jun 4. doi: 10.1111/all.14432.
33. Moon DH, Lee JM, Noonan AM, Annunziata CM, Minasian L, Houston N, Hays JL, Kohn EC. Deleterious BRCA1/2 mutation is an independent risk factor for carboplatin hypersensitivity reactions. *Br J Cancer* 2013;109:1072-1078.
34. Galvão VR, Phillips E, Giavina-Bianchi P, Castells MC. Carboplatin-allergic patients undergoing desensitization: prevalence and impact of the BRCA 1/2 mutation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:816-818.

## İlaç İlişkili Anafilaksi

- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR) klinik olarak alerjik reaksiyonlara benzeyen istenmeyen ilaç etkileridir. İlaç alerjileri tam bir immünolojik mekanizmanın gösterilebildiği ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (1,2).
- Tip I reaksiyonlarda, alerjen spesifik IgE antikorları mast hücre ve bazofil yüzeyindeki IgE reseptörlerine bağlanarak histamin, lökötrienler (C4, D4, E4), eozinofil kemotaktik faktör, nötrofil kemotaktik faktör, triptaz ve platelet aktive edici faktör gibi mediyatör salınımına ve sonuç olarak erken (ilk bir saat veya saatler içinde) alerjik reaksiyonlara neden olur. Bu reaksiyonların temelinde düz kas spazmı, bronkospazm, artmış kapiller kaçış, mukozal ödem ve inflamasyon yer almaktadır (2). Klinik bulgular çoğunlukla ürtiker, anjioödem, konjonktivit, rinit, bronkospazm, bulantı, kusma gibi izole semptomlarla seyredebileceği gibi anafilaksi ve anafilaktik şoka da neden olabilir (1).
- Anafilaksi, şiddetli, ani hayatı tehdit eden sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonudur (3). Avrupa’da yapılmış bir metaanalizde anafilaksi insidansı 1.5-7.9/100.000 olarak saptanmakla birlikte, ölüm hızı %0.001’den düşüktür (4). Küçük çocuklarda besinler anafilaksin en sık tetikleyicisidir; ergenlerde ve yetişkinlerde anafilaksin sık nedeni ilaçlardır (4-6) (**yüksek kanıt**). Amerika’da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada anafilaksilerin %35’inin, Birleşmiş Krallık’ta %42’sinin, Latin Amerika’da %31’inin nedeni ilaçlardır (7-9).
- Genel olarak dünya çapında artan anafilaksi insidansı ile bağlantılı olarak, ilaca bağlı anafilaksi tanısı ile acil başvurularının 8 yıllık dönemde %150 arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada ciddi reaksiyonların (hipotansiyon ile birlikte) ilaca bağlı olma olasılığı daha yüksektir (10). Fatal anafilaksin en sık nedeni ilaçlardır (**yüksek kanıt**). ABD’de Jerschow ve ark. yaptığı bir çalışmada fatal anafilaksilerin % 58.8’i ilaca bağlı bulunmuştur (11).

### RİSK FAKTÖRLERİ

- İlaç ilişkili anafilaksin risk faktörleri Tablo 1’de verilmiştir.
- İleri yaş, artmış ilaca bağlı ve ağır anafilaksi riski ile ilişkili bulunmuştur (11, 12) . Yaşlandıkça kullanılan ilaç sayısının artması, komorbiditelerin (kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıkları gibi) eşlik etmesi ve kullanılan ilaçların aşırı duyarlılığı arttırması bu durumu açıklayabilir.

Tablo 1. İlaça bağlı anafilaksi riskini artıran durumlar

Demografik	Kadın cinsiyet İleri yaş
Genetik	Azalmış trombosit aktive edici faktör asetilhidrolazın aktivitesi
Komorbiditeler	Mastositoz ve klonal mast hücre hastalıkları
Birlikte kullanılan ilaçlar	Beta-Adrenerjik blokan ajanlar Anjiotensin konvertan enzim inhibitörleri Monoamin oksidaz inhibitörleri Proton pompa inhibitörleri

- Ülkemizde çocukluk çağı ilaç anafilaksileri konusunda yapılan bir çalışmada, kronik bir hastalığı olan ve farklı gruplardan ilaç kullanan çocuklarda da ilaca bağlı anafilaksi riskinin arttığı gözlenmiştir (13). Ayrıca, ülkemizde erişkin ilaç anafilaksilerini konu alan başka bir çalışmada ilaç anafilaksisi geçiren grupta hipertansiyon, atopi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokörü kullanımı ve ilacın parenteral verilmesi daha sık bulunmuştur (14).
- Ağır ve kontrol edilemeyen astım, anafilaksi için risk faktörüdür ve kötü prognozdur. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada astımda anafilaksi insidansının anlamlı arttığı ve ağır astımlılarda en sık ilaç anafilaksilerinin görüldüğü bildirilmiştir (7) (**düşük kanıt**).
- Trombosit aktive edici faktör (PAF) asetilhidrolazın azalmış aktivitesi veya eksikliği, besinlerle şiddetli ve ölümcül anafilaksi için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Son zamanlarda azalmış PAF asetilhidrolaz, ilaca bağlı anafilaksi ile bildirilmiştir (15).
- Mastositöz ve klonal mast hücre hastalıklarında, artmış mast hücre sayıları ilaçlara bağlı anafilaksi riskini artırabilir. Klonal mast hücre hastalıklarında NSAİİ, radyokontrast maddeler, antibiyotikler, opioidler ve anestezipler ile bazen ölümcül de olan anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Ancak, sıklık ve şiddet üzerine prospektif kontrollü çalışmalar yetersizdir (16) (**düşük kanıt**).
- Bazı ilaçların birlikte kullanımı da anafilaksi riskini artırabilir. Beta-blokörler, hem IgE aracılı hem de IgE aracılı olmayan anafilaksilerde medyatör salınımını artırabilir. Ayrıca, adrenalin ile yapılan anafilaksi tedavisinin etkinliğini azaltabilir. Bir vaka kontrol çalışmasında, beta-blokör kullanımının radyokontrast maddelere anafilaktik reaksiyon riskini arttırdığı, reaksiyonların şiddetli ve tedaviye dirençli olma olasılığını da yükselttiği rapor edilmiştir (17). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri potansiyel olarak, hipotansiyona kompensatuar yanıtı engelleyerek daha ağır anafilaksiye neden olabilir. Bu grup ilaçların beta-blokörleri ile birlikte kullanımının ağır anafilaksi riskini arttırdığı gösterilmiştir(18).

## SORUMLU İLAÇLAR

- Her ilaç her dozda anafilaksiye neden olabilir.
- Çocuklarda ve erişkinlerde en sık antibiyotikler, özellikle beta laktamlar ve NSAİİ sorumlu bulunmuştur. Bu durum, farklı coğrafi bölgelerde anafilaksinın tanımındaki farklılık, bazı ilaçlarla reaksiyona genetik yatkınlık, ilaç kullanım alışkanlığı, ilaca erişilebilirlik gibi nedenlere bağlı olarak değişim gösterebilir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık beta laktamlar ile anafilaksi gözlenirken Latin Amerika'da NSAİİ sık kullanılmaktadır ve birçok çalışmada en sık NSAİİ (%57-72) ile anafilaksi bildirilmiştir (8, 19).
- Yeni kemoterapötiklerin ve monoklonal antikorların kullanıma girmesiyle bu ilaçlarla reaksiyonlar artmıştır. 2010'da Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de kanser ilaçları, üçüncü en sık ilaç anafilaksi nedeni olarak saptanmıştır (11). Türkiye'de çocuklarda yapılan bir çalışmada ilaca bağlı anafilaksi hikayesi ile başvuran hastalarda NSAİİ ve antibiyotiklerden sonra üçüncü sıklıkta ilaç alerjisine neden olduğu belirlenmiştir (13).
- Perioperatif anafilaksi sıklığı 1:3500-1:20.000/operasyon olarak değişebilir, yaşamı ciddi tehdit eder ve ölüm oranı %9'a çıkabilir. Perioperatif dönemdeki anafilaksiler nöromusküler blokörlere (suksametonyum, roküronyum), hipnotiklere (tiopental, propofol), opioidlere, antimikrobial ilaçlara, protamine, klorheksidine, latekse ve dekstran gibi kolloid plazma genişleticilere bağlı olabilir (20, 21).

## Antibiyotikler

- Beta Laktam (BL) antibiyotik alerjisi sıklığı toplumlara göre değişmekle birlikte gerçek penisilin alerjisi prevalansı %0.2-5 arasında değişmektedir (22). Beta-laktamlar ilaca bağlı anafilaksi nedenlerindedir ve penisilin tüm anafilaksi

vakalarının yaklaşık % 0.7-10'unundan sorumludur (23). ABD'de yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada antibiyotikler ilaca bağlı anafilaksiden en sık sorumlu ilaç grubu olarak (vakaların 2/3'ü) gösterilmiş, sıklık penisilinler ile %40.7 (amoksisilin en sık), sülfonamidler ile %3.4, sefalosporinler ile %5.4, makrolidler ile %3.3, florokinolonlar ile %3.2 ve tetrasiklinler ile %1.8 olarak saptanmıştır (5). BL antibiyotikler, penisilinler, sefalosporinler, aztreonam ve karbapenemlerden oluşur. Son yıllarda dünya genelinde penisilin yerine tedavide aminopenisilinler ve sefalosporinler tercih edilmektedir. Bu nedenle penisilin ile ADR azalırken, klavulanik asit ve sefalosporinlerle artmaktadır (24).

- Son yıllarda kinolonlara alerjik reaksiyonlar, anafilaksi de dahil olmak üzere daha sık görülmektedir. Fransa'da yapılan bir çalışmada antibiyotiğe bağlı ağır anafilaksilerin %9'unda etken kinolonlar olarak saptanmıştır (25). Almanya'da yapılan bir çalışmada kinolon anafilaksilerinin en sık moksifloksasin (%54), levofloksasin (%15), siprofloksasin (%13) ve ofloksasin (%10) ile olduğu bildirilmiştir (26).

### Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

- NSAİİ'lar en sık İADR nedenlerindedir.
- NSAİİ'lara bağlı erken tip reaksiyonlar IgE aracılı/alerjik veya COX-1 inhibisyonu aracılı gelişebilir ve klinik bulguları çok benzer olduğu için bu iki mekanizmayı ayırt etmek oldukça zordur.
- NSAİİ'ların tetiklediği IgE aracılı anafilaksi ilaca özgü bir reaksiyondur, hasta tek ilaca veya aynı gruptan NSAİİa karşı reaksiyon geliştirir. Hastaların altta yatan kronik ürtikeri yoktur ancak besin alerjisi veya diğer ilaçlara alerji öyküsü olabilir (27).
- En sık sorumlu NSAİİ'lar, pirazolonlar, parasetamol, diklofenak ve propiyonik asid (örn, ibuprofen) türevleridir (28, 29).

### Radyokontrast Maddeler

- Radyokontrast madde (RKM) 70 yıldan uzun süredir klinik kullanımdadır. RKM, erken tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sık nedenlerinden olmasına karşın yetersiz rapor edilmektedir (30).
- Kullanılan kontrast madde türüne göre anafilaksi insidansı %0.01-0.04 olarak gözlenmiştir (31).
- RKM, hastaların %8'inde ani tip İADR'nı tetiklerken, klasik iyonik yüksek osmolaliteli RKM'nin yerine noniyonik düşük osmolaliteli RKM'nin kullanılması ile bu oran %1'in altına düşmüştür (31).
- RKM'nin neden olduğu anafilaksi çoğunlukla alerjik olmayan mekanizmalara bağlı olarak meydana gelir, bazı reaksiyonların IgE aracılı mekanizmalar ile oluştuğu konusunda kanıtlar da vardır (32, 33).

### Kemoterapötikler

- Son yıllarda kanser insidansı ve kemoterapi uygulamalarında artışla birlikte, bu ilaçlarla ADR'da artmıştır. Reaksiyonların daha sıklıkla taksanlar (paklitaksel, dositaksel), platin içeren ajanlar (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin), epipodofilotoksinler (etaposid), asparaginaz ve prokarbazine karşı geliştiği gözlenmiştir. Daha az sıklıkta olmakla birlikte doksorubisin ve 6-merkaptopürine karşı da aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmektedir (34).
- Platin bazlı ajanlardan karboplatin, sisplatin ve oksaliplatin en sık İADR'na neden olur (35). Aşırı duyarlılık reaksiyonu sıklıkla IgE aracılı olmakla birlikte sitokin salınım sendromuna bağlı da olabilir. Platin bazlı kemoterapötiklerin tekrarlayan dozlarda uygulanması da reaksiyon riskini arttırmaktadır. Karboplatinin ilk dozunda %1 olan aşırı duyarlılık reaksiyon riski 7. dozla %27'ye yükselmektedir. Oksaliplatin ile de ortalama 8. dozda reaksiyon ortaya çıkar (36).
- En önemli iki taksan molekülü doğal molekül olan paklitaksel ile semi sentetik molekül olan dosetakseldir. Her iki molekülde düşük çözünürlükleri nedeni ile solventlerle beraber formüle edilir. Bu solventler (paklitaksel için kremofor ve dosetaksel için polisorbata 80) kompleman aktivasyonuna yol açarak anafilatoksin üretimi ve mast hücre aktivasyonuna neden olur (37).

- Ayrıca taksanlar ile IgE aracılı İADR da tanımlanmıştır. Rutin kemoterapi protokollerinde taksan grubu ilaç uygulamalarında premedikasyon kullanılmaktadır. Premedikasyonsuz uygulamalarda erken reaksiyon gelişme oranı %30'larda iken premedikasyon ve yavaş infüzyon ile bu oran %2-4'lere kadar inmektedir (38).

### KLİNİK BULGULAR-TANI KRİTERLERİ

- Anafilaksi, ani başlangıçlı ve başta deri ve mukozalar olmak üzere solunum, sindirim, kardiyovasküler, nörolojik sistemlere ait semptomlar gözlenen klinik bir tablodur (39).
- Hikaye, bir hastanın anafilaksi olup olmadığını ve nedenini belirlemek için en önemli araçtır.
- Anafilaksi belirtileri ve bulguları, ilaçlarla genellikle alerjen ile karşılaştıktan sonra ilk iki saat içinde ortaya çıkar (39). Parenteral ilaç uygulamalarında veya böcek sokmalarında çok daha hızlı olabilir (40).
- Anafilaksinin klinik bulguları tutulan organ sistemlerine bağlıdır. Anafilakside en sık deri bulguları %80-90 oranında, kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, anjioödem, morbiliform döküntü, kaşıntı şeklinde görülür. Bazen deri bulguları hiç görülmeyebilir veya başlangıçta bulunmayabilir, bu durum tanıyı güçleştirir. Solunum sistemi tutulumunda burunda kaşıntı, tikanıklık, akıntı, hırıltı; larinkste kaşıntı, darlık hissi, disfoni, seste kabalaşma, kuru-sert öksürük, stridor; akciğerde nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, derin öksürük, hışıltı/bronkospazm ve siyanoz oluşabilir. Solunum ya da kardiyovasküler sistem bulguları hayati tehlike için en önemli belirteçlerdir (41).
- Anafilaksi tanısı klinik kriterler (Tablo 2) kullanarak öykü ve fizik muayene yardımıyla konulmaktadır (3). Anafilakside genellikle, en az 2 organ sistemi tutulumu söz konusudur, ancak bazı durumlarda sadece 1 organ sisteminde tutulum olması (kardiyovasküler sistemde hipotansiyon) tanı için yeterli kabul edilebilir (3).
- Laboratuvar testlerinin anafilaksi tanısında sınırlı yeri vardır. Anafilaksi sırasında serum/plazma triptaz, plazma histamin ve 24 saatlik idrarda histamin ve histamin metabolitlerinin (N-metil histamin) ölçülmesi şüpheli durumlarda tanıya yardımcı olabilir. Bu biyobelirteçler içinde en önemlisi, anafilaksiden sonra maksimum 6 saat içinde kan örneğinin alınıp triptaz düzeyinin ölçülmesidir. Reaksiyon sırasında ölçülen triptaz düzeyi, bazal triptaz düzeyi ile karşılaştırılmalıdır (3, 42).

**Tablo 2. Anafilaksi tanı kriterleri**

Bir alerjenin (ilaç, besin veya venom v.b.) alınmasından dakikalar veya saatler sonra aniden ortaya çıkan yaygın ürtiker, kaşıntı veya kızarıklık; dudaklarda-dilde-uvulada şişme olması

VE EK OLARAK AŞAĞIDAKİLERDEN EN AZ BİRİNİN OLMASI:

- Solunumda bozulma (dispne, hırıltılı solunum, bronkospazm, stridor, hipoksemi)
- Kan basıncında düşme veya uç organ fonksiyonlarında bozulma belirtileri (şok, senkop veya inkontinans v.b.).

Muhtemel allerjenle karşılaşmadan sonra aşağıdaki durumlardan en az ikisi

- Deri ve/veya mukoza tutulumu (yaygın ürtiker, kaşıntı-kızarıklık, dudaklarda –dilde – uvulada şişme olması.
- Solunumda bozulma olması (dispne, hırıltılı solunum, bronkospazm, stridor, hipoksemi)
- Kan basıncında düşme veya uç organ fonksiyonlarında bozulma belirtileri (şok, senkop veya inkontinans v.b.)
- İnatçı sindirim sistemi belirtilerinin olması (kramp tarzında karın ağrısı, sık kusma gibi)

Bilinen alerjenle karşılaşmadan sonra hipotansiyon ortaya çıktığında

- Çocuklarda: Yaşa özgü sistolik kan basıncında düşme olması veya sistolik kan basıncında %30'dan fazla düşme olması
- Yetişkinler: Sistolik kan basıncının 90 mm Hg'den düşük olması veya kişinin temel kan basıncında %30'dan fazla düşme olması

**ANAFİLAKSİ TEDAVİSİ**

- Anafilakside ilk yaklaşım acil olarak hastanın dolaşım, solunum ve mental durumunun değerlendirilmesi, hastanın vücut ağırlığının öğrenilmesi ve yardım çağırılmasıdır, çünkü anafilaksi tedavisi bir ekip işidir.
- Adrenalin, anafilaksi tedavisinde kullanılan en önemli ve temel ilaçtır. Birinci basamak olarak adrenalin uyluğun orta kısmının anterolateral bölgesine, 0.01 mg/kg/dozda intramusküler yapılır (**yüksek kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) Maksimum doz erişkinde 0.5 mg, çocukta 0.3 mg'dır. Eğer 5-15 dakika içinde yanıt alınmaz ise tekrarlanır. Anafilaksinin basamaklandırılmış tedavisi Tablo 3'te özetlenmiştir (3).

**Tablo 3. Anafilaksi tedavisi****Basamak 1**

- Adrenalin
  - o Uyluğun orta kısmının anterolateral bölgesine
  - o 0.01 mg/kg/doz, intramusküler (im)
  - o maksimum doz: erişkin 0.5 mg, çocuk 0.3 mg
  - o 5-15 dakika içinde gerekirse tekrarlanması

**Basamak 2; semptom durumuna göre**

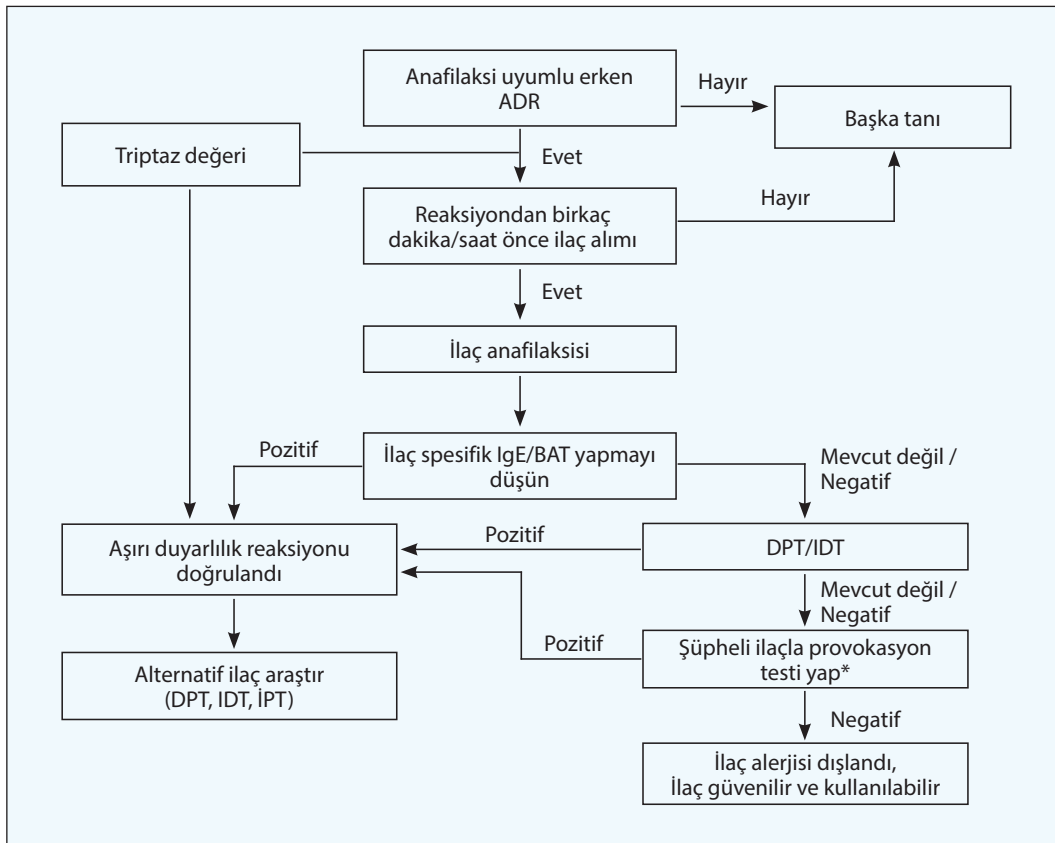
- Hipotansiyon/kollaps
  - o Yüksek akımlı Oksijen verin (6-8L/dk)
  - o Yatırıp alt ekstremiteleri kaldırın
  - o Serum fizyolojik  $\geq 20$  ml/kg, intravenöz (iv)
  - o 5-10 dk içinde yanıt yok ise
    - Adrenalini tekrarlayın
    - Bolus sıvı tekrarı
    - Adrenalin infüzyonu: Yetişkinler 1-4  $\mu$ g/dk; çocuklar 0.1-1  $\mu$ g/kg/dk olarak başlanır, hastanın kan basıncına göre hız artırılabilir (maks. 10 mikrogram/dk)
- Stridor
  - o Yüksek akımlı Oksijen verin (6-8L/dk)
  - o Oturtun
  - o Nebulize adrenalin (2-5 ml, 1mg/ml)
  - o Yüksek doz nebulize budesonid verilebilir
  - o 5-10 dk içinde solunum sıkıntısı varsa veya yanıt yok ise
    - Adrenalini im tekrarlayın
    - IV yol açın
    - Yoğun bakım desteği için arayın
  - o 5-10 dk içinde yanıt yok ise
    - Nebulize adrenalinini tekrarlayın
    - Adrenalini im tekrarlayın
- Hışıltı
  - o Yüksek akımlı Oksijen verin (6-8L/dk)
  - o Oturtun
  - o Nebulize beta-2 agonist
  - o 5-10 dk içinde solunum sıkıntısı varsa veya yanıt yok ise
    - Adrenalini im tekrarlayın
    - IV yol açın
  - o 5-10 dk içinde yanıt yok ise
    - Nebulize beta-2 agonisti tekrarlayın
    - Adrenalini im tekrarlayın
    - Yoğun bakım desteği için arayın

**Basamak 3**

- o Antihistaminler; deri semptomlarının tedavisinde.
  - Difenhidramin Erişkinde, 25-50 mg, IV; çocukta (prepubertal ve/veya 40 kg altında), 1 mg/kg (en fazla 50 mg), IV; 10 dakikadan daha uzun sürede
- o Sistemik kortikosteroidler
  - Geç dönem solunum semptomu riskini azaltır
  - Metilprednizolon (oral ya da intravenöz) 1-2 mg/kg, maksimum 50 mg

## TANISAL YAKLAŞIM

- İlk reaksiyondan sonra yeni atakların önlenmesi çok önemlidir.
- İlaç alerjilerinin tanısında kullanılan testler; in vitro testler ve in vivo testler (deri testleri ve ilaç provokasyon testi) dir. *In vitro* testlerin kullanımı sınırlı olduğu için uygun ilaç formu var ise öncelikle deri testleri, bu testler negatif ise ilaç provokasyon testi yapılır (1) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- İPT tanıda son basamak testlerdir ve ilaç alerjilerine yaklaşımda diğer basamaklar ile bir sonuç elde edilmemişse yapılır. Testler oral, parenteral veya konjunktival yolla yapılabilir.
- İlaç anafilaksisi özelinde tanısal bir algoritma Şekil-1’de sunulmuştur (43). Bu konularda ayrıntılı bilgi Türkiye Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği İlaç Alerjisi Rehberi’nde bulunmaktadır. Bu rehberde belirtildiği doğrultuda bazı bilgiler aşağıda özetlenmiştir.
- **Tanısal testlerin aşağıdaki durumlarda yapılması önerilmez:**
  - o Çok kuvvetli öykü durumunda (sorumlu ilaç ile tekrarlayan ve ilişkisi kurulabilen reaksiyonlar)
  - o Hasta testi kabul etmiyorsa
  - o Testi yapacak merkez bu konuda deneyimli değilse
  - o Test yapılacak merkezde yoğun bakım bulunmuyorsa
  - o Sorumlu ilaç ile son 1 yılda ciddi anafilaktik şok tanımlanıyorsa



**Şekil 1:** İlaç anafilaksisine tanısal yaklaşım algoritması (43).

(\*Şüpheli ilaç ile provokasyon testi klinik olarak ciddi anafilaksi olma ihtimali düşükse veya anafilaksi düşünülmüyorsa planlanır)  
**DPT:** Deri prik testi,  
**İDT:** İntradermal deri testi,  
**İPT:** İlaç provokasyon testi,  
**ADR:** Aşırı duyarlılık reaksiyonu, **BAT:** Bazofil aktivasyon testi.

## UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- Eğer hastaya ilaç ilişkili anafilaksi tanısı kesin konulduysa veya kontrendikasyonlardan dolayı tanısal test yapılamıyor ise tedavinin temeli ilgili ilaçtan ve potansiyel olarak çapraz reaktiviteye yol açabilecek kimyasal olarak ilişkili olan ilaçlardan kaçınılmasının önerilmesi ve alternatif ilaç bulunmasıdır (43). Seçilecek alternatif ilaç, öyküde reaksiyon gösteren ilaç ile kullanım amacı yönünden benzerlik gösteren ancak kimyasal yapı olarak benzerlik göstermeyen ve literatür verilerine göre bu hasta grubunda emniyetli sonuçlar veren ilaçlar arasından belirlenir (**kuvvetli pozitif öneri**).
- Hastanın alerjik/duyarlı olduğu ilacın mutlaka kullanılması gereken bir klinik durum varsa ve alternatif bir tedavi yoksa veya alternatif ilaç sorumlu ilaç kadar etkili değilse anafilaksiye neden olan ilaç desensitizasyon yöntemi ile verilebilir (44). Hızlı ilaç desensitizasyonu, kısa ve geçici bir süre için ilaca tepkisizlik durumunu sağlayan, ilacın küçük dozdan başlanarak, belirli zaman aralıkları ile artırılarak verilmesi işlemidir (44). İlacın tekrar verilmesinin faydaları risklerinden daha ağır basıyor ise tercih edilebilecek yöntemdir. Antibiyotikler, kemoterapötik ajanlar ve monoklonal antikorların neden olduğu ilaç ilişkili anafilaksi durumunda, hızlı ilaç desensitizasyonlarının güvenli ve maliyet etkin olduğu gösterilmiştir (45).
- İlaç alerjisi kimlik kartı, uygun tıbbi değerlendirmeler neticesinde hastanın ilaç alerjilerini belgelemek için verilen bir uyarı kartıdır. İdeal olarak, düzenleyen alerji uzmanının iletişim bilgilerini, alerjik olunan ilaçların ticari ve içerik bilgilerini, geçirilen reaksiyonları, tanı şeklini ve alternatif ilaçları içermelidir (46) (**yüksek kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

## KAYNAKLAR

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420-37.
2. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *The Medical clinics of North America*. 2010;94:645-64.
3. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69:1026-45.
4. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68:1353-61.
5. Dhopeswarkar N, Sheikh A, Doan R, Topaz M, Bates DW, Blumenthal KG, et al. Drug-Induced Anaphylaxis Documented in Electronic Health Records. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019;7:103-11.
6. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135:956-63.
7. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125:1098-104.
8. Sole D, Ivancevich JC, Borges MS, Coelho MA, Rosario NA, Arduzzo LR, et al. Anaphylaxis in Latin America: a report of the online Latin American survey on anaphylaxis (OLASA). *Clinics*. 2011;66:943-7.
9. Wood RA, Camargo CA, Jr., Lieberman P, Sampson HA, Schwartz LB, Zitt M, et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133:461-7.
10. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123:434-42.
11. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134:1318-28.
12. Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo CA, Jr. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134:1125-30.



13. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, Esenboga S, Arik Yilmaz E, Sahiner UM, et al. Characteristics of drug-induced anaphylaxis in children and adolescents. *Allergy and asthma proceedings*. 2017;38:56-63.
14. Demir S, Erdenen F, Gelincik A, Unal D, Olgac M, Coskun R, et al. Evaluation of the Potential Risk Factors for Drug-Induced Anaphylaxis in Adult Patients. *International archives of allergy and immunology*. 2019;178:167-76.
15. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132:1141-9.
16. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, Bilo MB, Brockow K, Oude Elberink H, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70:755-63.
17. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. *Archives of internal medicine*. 1993;153:2033-40.
18. Nassiri M, Babina M, Dolle S, Edenharter G, Rueff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135:491-9.
19. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sanchez-Borges M, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gomez M, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2015;3:780-8.
20. Galvao VR, Giavina-Bianchi P, Castells M. Perioperative anaphylaxis. *Current allergy and asthma reports*. 2014;14:452.
21. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019;74:1872-84.
22. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015;45:300-27.
23. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Archives of internal medicine*. 2001;161:15-21.
24. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Kalil J. Drug-induced anaphylaxis: is it an epidemic? *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2018;18:59-65.
25. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*. 2013;68:929-37.
26. Sachs B, Riegel S, Seebeck J, Beier R, Schichler D, Barger A, et al. Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use. *Drug safety*. 2006;29:1087-100.
27. Dona I, Perez-Sanchez N, Eguiluz-Gracia I, Munoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2020;75:561-75.
28. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcantara M, Castillo R, et al. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2007;17:182-8.
29. Chaudhry T, Hissaria P, Wiese M, Heddle R, Kette F, Smith WB. Oral drug challenges in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Internal medicine journal*. 2012;42:665-71.
30. Rosado Ingelmo A, Dona Diaz I, Cabanas Moreno R, Moya Quesada MC, Garcia-Aviles C, Garcia Nunez I, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2016;26(:144-55.
31. Kim SR, Lee JH, Park KH, Park HJ, Park JW. Varied incidence of immediate adverse reactions to low-osmolar non-ionic iodide radiocontrast media used in computed tomography. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2017;47:106-12.
32. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy*. 2009;64:234-41.
33. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, Dona I, Aranda A, Ariza A, et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy*. 2013;68:1203-6.
34. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2005;5:309-16.
35. Giavina-Bianchi P, Patil SU, Banerji A. Immediate Hypersensitivity Reaction to Chemotherapeutic Agents. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2017;5:593-9.
36. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17:1141.

37. Weiszhar Z, Czucz J, Revesz C, Rosivall L, Szebeni J, Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2012;45:492-8.
38. Kwon JS, Elit L, Finn M, Hirte H, Mazurka J, Moens F, et al. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Gynecologic oncology*. 2002;84:420-5.
39. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126:477-80.
40. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000;30:1144-50.
41. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *The World Allergy Organization journal*. 2015;8:32.
42. Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SG, Emergency Department Anaphylaxis I. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124:786-92.
43. Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Drug-Induced Anaphylaxis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2017;37:629-41.
44. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy*. 2010;65:1357-66.
45. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2016;4:497-504.
46. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy*. 2016;71:1533-1539.



## Bölüm 2

# Tip II İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- **Epidemiyoloji**
- **Risk Faktörleri**
- **Patogenez**
- **Klinik Özellikler**
- **Tanısal Testler ve Klinik Yaklaşım**
- **Tedavi ve Uzun Dönem Yaklaşım**
- **İlaç İlişkili Sitopeniler**
  - İlaç İlişkili İmmün Trombositopeni
  - İlaç İlişkili İmmün Hemolitik Anemi
  - İlaç İlişkili İmmün Nötropeni/Agranülositoz



## Tip II İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- Tip II ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ilacın hücre membran yüzeyinde meydana getirdiği değişikliklerden dolayı sitotoksik IgG veya IgM tipindeki antikorların oluşması ve oluşan ilaç spesifik antikorların opsonizasyon, kompleman aracılıklı ve antikor bağımlı hücre aracılıklı sitotoksiste ile hücre yıkımına neden olması söz konusudur (1-3).
- Etkilenen hedef hücreler eritrositler, lökositler, trombositler ve olasılıkla kemik iliğindeki hematopoetik öncü hücrelerdir. Antikor ile kaplı bu hücreler, karaciğer ve dalaktaki retiküloendotelial sistemde Fc veya kompleman-reseptör bağlanması ile sekestre edilir. Daha seyrek olarak da hücrelerin çeperindeki antijene bağlanarak hücreyi kaplayan antikorlar makrofaj ve NK hücrelerin Fc reseptörleri tarafından bağlanır ve komplemanı aktive ederek hücreyi lizise uğrattır (3, 4).
- Tip II ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları içerisinde en sık gözlenen klinik tablolar; ilaç ilişkili immün trombositopeni, ilaç ilişkili immün hemolitik anemi ve ilaç ilişkili immün nötropenidir.
- Reaksiyon ciddi ve bazen hayatı tehdit eden durumlara yol açabilir.

### EPİDEMİYOLOJİ

- Tip II ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gerçek sıklığına ait net veriler bulunmamaktadır.
- İlaç ilişkili immün trombositopeni (İTP) tahmini insidansı yılda nüfus başına milyonda 10 vakadır. Ancak bu rakamın, trombositopeni nedeni olarak ilaç ilişkili İTP'nin sıklıkla akla gelmemesi ve teşhisinin konulmaması, yanlış veya geç teşhis konulması nedeniyle gerçek rakamların altında olduğu düşünülmektedir (5, 6).
- İlaç ilişkili immün hemolitik anemi (İHA) insidansı yılda yaklaşık milyonda 1'dir (7).
- İlaç ilişkili immün nötropeni (İN) görülme sıklığı ise İsrail ve Avrupa'nın yedi bölgesini kapsayan, nüfusa dayalı vaka kontrollü bir surveyans çalışması olan Uluslararası Agranülozitoz ve Aplastik Anemi Çalışma grubunun (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study: IAAAS) verilerine göre yaklaşık olarak yılda milyonda 5 vaka olarak bildirilmiştir. IAAAS'nin vaka raporları ve klinik çalışmalardan elde edilen kümülatif verileri değerlendirildiğinde sıklık yılda milyonda 1.6-15.4 vaka arasında değişmektedir (8).

### RİSK FAKTÖRLERİ

- Tip II ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının (İADR) gelişimi için risk faktörleri net olarak belirtilmemiştir. Bireyleri bu sitotoksik antikorları oluşturmaya yatkın hâle getiren faktörler tam olarak anlaşılamamıştır (8).
- Genel olarak ilaç aşırı duyarlılık gelişim riski açısından bakıldığında ilaca ait ve bireye ait bazı özelliklerin, immünojenetik ve farmakogenomik alt yapının ve eşlik eden bazı hastalıkların ve komorbiditelerin belli kişilerde İADR gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (1).
- İlacın moleküler ağırlığının fazla olması duyarlanma riskini artırır.
- İlacın veriliş sıklığı da önemli bir risk faktörüdür. Uzun süreli kullanımlarda ilacın aralıklı ve tekrarlayan yüksek dozlarda verilmesi, devamlı kullanıma göre duyarlılık gelişim riskini artırır.

- Ayrıca ilacın veriliş yolu da önemlidir. Lokal uygulamalar parenteral uygulamalardan, parenteral uygulamalar ise oral uygulamalardan daha fazla duyarlanmaya yol açmaktadır.
- İlaçları metabolize eden enzimlerdeki genetik polimorfizm, ailesel genetik yatkınlık, kişide immün yetmezlik, AIDS, Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu gibi bazı hastalıklar İADR riskini artırmaktadır. Ayrıca, karaciğer ve böbrek yetmezliği varlığında ilacın metabolizması ve vücuttan atılımı bozulacağından İADR görülme olasılığı artar (1).

### **PATOGENEZ**

- Aşırı duyarlılık reaksiyonları immün yanıtın aşırı hâlini veya normal olmayan seyrini işaret etmektedir.
- Tip II reaksiyonda genellikle belirli hücre ya da dokulara karşı oluşan IgE dışı antikorlar sorumlu olup, bağlandığı hücre ve dokuya zarar vererek (sitotoksik) reaksiyonun gelişmesine neden olurlar. Tip II aşırı duyarlılık reaksiyonu sitotoksik veya antikor aracılıklı sitotoksiste olarak adlandırılmaktadır.
- Bu reaksiyonun temel basamağında ilaçların alımından sonra dakikalar veya saatler içerisinde oluşan antikorlar hücre yıkımına neden olmaktadır. Genellikle konakçı proteinleri (yüzey proteinleri veya hücre dışı matris proteinleri) ile hızlı bağlanma kapasitesi olan moleküller ve hapten oluşumu geliştiren beta-laktam türü antibiyotikler Tip II reaksiyona neden olabilmektedirler.
- Olayın başlangıcında duyarlanma fazı söz konusudur. Bu fazda hızlı bir şekilde IgM veya IgG türünde antikorlar gelişir. Daha sonraki aşama ise efektör faz olarak adlandırılır. Bu fazda hedef hücreler üretilen antikorlar ile kaplanır (opsonizasyon) ve kaplanan hücreler 3 farklı mekanizma ile ortadan kaldırılır (9-11) (Şekil 1):
  1. Fagositer hücreler tarafından gerçekleştirilen fagositoz ile uzaklaştırma
  2. Kompleman aracılı sitotoksiste
  3. Antikor bağımlı hücrel sitotoksiste

### **Fagositer hücreler tarafından gerçekleştirilen fagositoz ile uzaklaştırma**

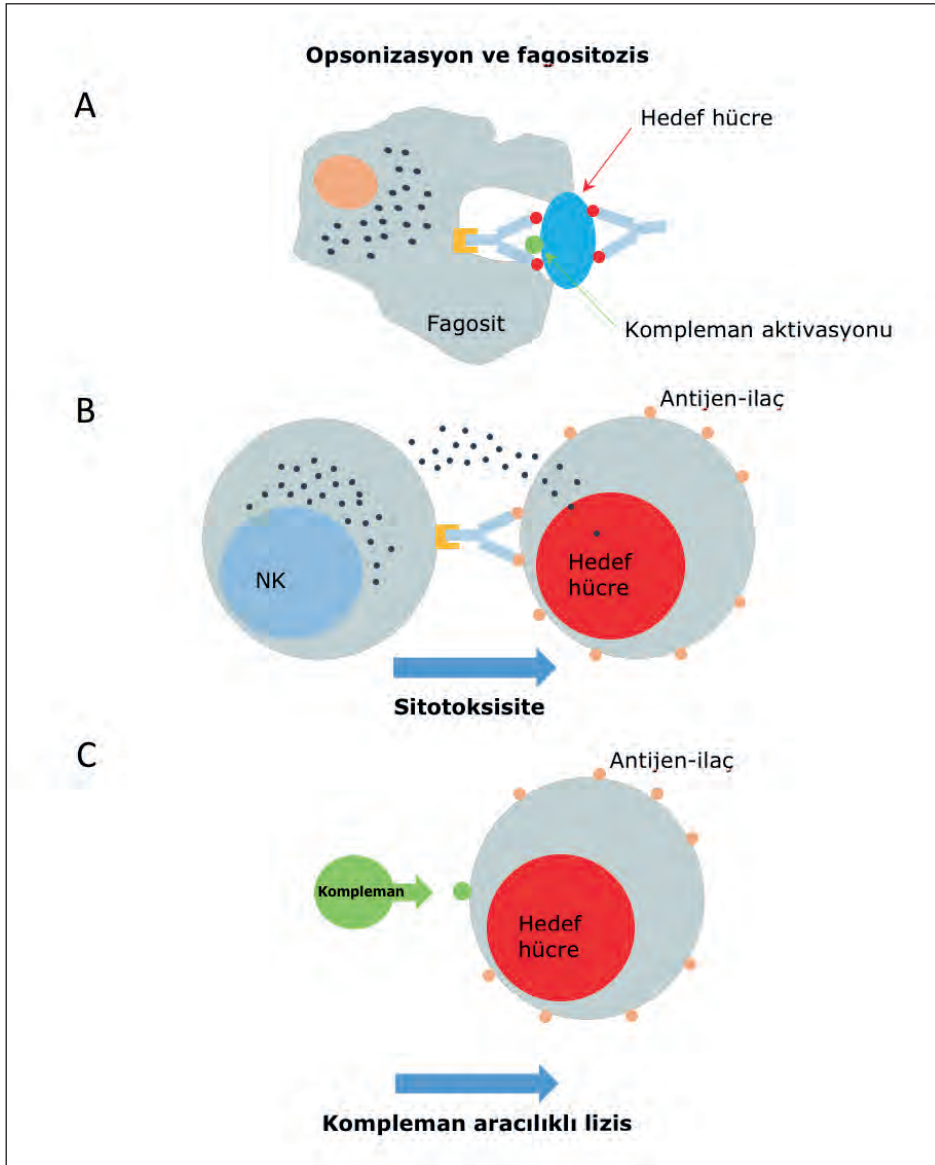
- Bu mekanizmada örnek olarak beta-laktam grubu antibiyotikler hücre yüzeyine bağlanarak eritrositlerde şekil değişikliği yaratır ve IgM, IgG tipi antikorların hedefi hâline gelir. Oluşan bu antikor-antijen birleşmesi ve opsonizasyon, fagositlere (nötrofiller ve makrofajlar) Fc reseptör aracılığıyla bağlanarak fagositoz işleminin başlamasına neden olurlar.
- Bazı durumlarda ise ilaçlar hücre yüzeyine bağlanmadan immün sistem aktivasyonuna yol açarak otoantikor üretimine neden olur ve bunun sonucu olarak direkt ilaç bağımlı olmayan eritrosit yıkımı gerçekleşir.

### **Kompleman aracılı sitotoksiste**

- Oluşan IgM ve IgG antikorları klasik kompleman yolağını aktive ederek hem hücre yüzeyinde C3b proteini aracılığıyla fagositozu kolaylaştırır, hem de kompleman sisteminin tam aktive olmasını sağlayarak membran atak kompleksinin (C5b-C9) üretilmesine neden olur. Bunun sonucu olarak kompleman aracılı hücre lizisi gerçekleşir.

### **Antikor bağımlı hücrel sitotoksiste**

- Oluşan IgG türü antikorlar FcγRIII reseptörünü taşıyan doğal öldürücü NK hücrelerinin yüzeyine bağlanarak granzim ve perforin aracılı hücre ölümünün başlamasını tetiklerler. NK hücreleri ayrıca fagositlerin fagositik aktivitesini artırarak reaksiyonun hızlanmasına katkıda bulunur (10, 11).



**Şekil 1:** Tip II ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonunda olası immün mekanizmalar. A) Antikor kaplı hedef hücrelerin fagositler tarafından fagosit edilmesi ve bazen kompleman katılımı ile sürecin hızlanması, B) Hedef hücrelerin Fc reseptör aracılığıyla doğal öldürücü (NK) hücreleri tarafından sitotoksiste mekanizmasıyla öldürülmesi, C) Kompleman aracılı hücresel lizis.

## KLİNİK ÖZELLİKLER

- Tip II sitotoksik reaksiyonlar çok ciddidir ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilirler.
- Genellikle bulgular şüpheli antijene maruziyetten 5 ile 8 gün sonra ortaya çıkar.
- Antikor aracılı hemolitik anemi, immün trombositopeni veya nötropeni tip II aşırı duyarlılık reaksiyonlarına verilebilecek en güzel örneklerdir. Bazı ağır olgularda immün yanıt sırasında anemi ve trombositopeniye eşlik eden intravasküler hemoliz, böbrek yetmezliği ve sistemik koagulopati tablosu gelişebilmektedir (12-14).
- Klinik yaklaşım sırasında, şüpheli olgularda ilaç sorgulamasının yapılması erken tanı ve tedavi açısından son derece önemlidir (9, 12).



### TANISAL TESTLER ve KLİNİK YAKLAŞIM

- İADR'nın tanısı ayrıntılı öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri, ilaç deri testleri ve ilaç provokasyon testlerine dayanmaktadır (1, 4, 15).
- İlaç ilişkili tip II aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tanı genellikle hikaye ile konulmaktadır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Tanı amacıyla ilk yapılması gereken ayrıntılı anamnez alınmasıdır. Anamnezin eksiksiz ve uygun alınabilmesi için Avrupa İlaç Alerjisi Ağı (ENDA) tarafından hazırlanmış anket formları mevcuttur (15).
- Ancak birçok hastanın anamnezi her zaman çok net bilgiler içermeyebileceği gibi kronik hastalık varlığı, altta yatan hastalığın klinik belirtileri ile ilaç reaksiyonunun oluşturduğu belirtilerin benzerliği ve/veya aynı anda birden fazla ilaç kullanımı klinik pratikte birtakım zorluklarla neden olmaktadır. Bu nedenle bazı in vivo ve in vitro tanisal testler yapılarak İADR tanısı doğrulanmaya çalışılmalıdır (1). Ancak tip II İADR invivo tanisal testler kontrendike olup yapılması önerilmemektedir.
- Tip II sitotoksik aşırı duyarlılık reaksiyonlarda ilaç deri testleri yapılması önerilmemektedir (**çok düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**) (1, 15).
- Tip II sitotoksik İADR şüphesi varlığında ilaç provokasyon testleri uygulanmamalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**) (15).
- İlaç ilişkili tip II aşırı duyarlılık reaksiyonu olan vakalarda duyarlılığı düşük olmasına karşın bazı ilaçlara karşı spesifik IgM veya IgG antikorlarının ölçümlerinin yapılabileceği belirtilmektedir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

### TEDAVİ ve UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- Tip II sitotoksik aşırı duyarlılık reaksiyonlarında genel tedavi yaklaşımı ilacın kesilmesi ve alternatif ilaç verilmesi şeklinde olmalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (4, 15, 16).
- Hastanın klinik durumuna göre gerekli destek medikal tedavi uygulanmalıdır (**kuvvetli pozitif öneri**).
- İlaç ilişkili tip II aşırı duyarlılık tanısı konulmuş her olguya neden olan ilaçtan ve çapraz reaktif ilaçlardan hayat boyu kaçınma önerilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hastanın kullanmaması gereken ilaçların listesi yazılı olarak verilmeli ve hastalara ilaç aşırı duyarlılığı olduğunu gösteren künye, bileklik takmaları önerilmelidir (**kuvvetli pozitif öneri**).

**İLAÇ İLİŞKİLİ SİTOPENİLER****A) İLAÇ İLİŞKİLİ İMMÜN TROMBOSİTOPENİ**

- İlaçların en sık neden olduğu tip II ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu ilaç ilişkili İTP olup ilaca bağlı tüm kan diskrazilerinin %20-25'ini oluşturmaktadır.
- Özellikle yatarak izlenen hastalarda nedeni açıklanamayan trombositopeni varlığında ilaç ilişkili İTP ayırıcı tanıda akla gelmelidir.
- İlaçların neden olduğu trombositopeninin nedenini açıklayan 5 farklı mekanizma vardır. İlaça bağlı spesifik antikorlar, kinin tipi immün trombositopeni, fiban tipi ilaç reaksiyonu, otoantikorlar ve haptene bağlı antikorlardır (5, 6).
- Penisilin türevi ilaçlar membran proteinlerine kovalent bağlarla bağlanarak ilaç spesifik immün cevabı tetiklemektedir. Kinin gibi ilaçların oluşturduğu trombositopenide, çözünen ilaç varlığında antikor, membran proteinine bağlanmaktadır. Fiban tipi ilaçlar glikoprotein IIb/IIIa ile reaksiyona girerek, antikor tarafından tanınan yapısal bir değişimi uyarır. Absiksimab ilişkili trombositopenide antikor, trombosit membran glikoprotein IIIa kimerik Fab fragmanının mürin komponentine bağlanarak etki etmektedir (5, 6, 17, 18).
- Heparin ilişkili immün trombositopeni (HIT) ise bu yollardan farklı olarak heparinin, trombosit faktör 4 (PF4)'e bağlanması ve antijenik bir form olan heparin/PF4 kompleksi oluşturması sonucu gelişen immün aracılıklı bir durumdur. Heparin uygulamasını takiben 5-14 günlerde gelişen HIT'de heparin/PF4 kompleksini taşıyan trombositler immün yollarla yıkılmaktadır (5, 6, 16-18).

**SORUMLU İLAÇLAR**

- İlaç ilişkili İTP'ler literatürde ilk kez kinin kullanımına bağlı olarak tanımlanmıştır (17). O dönemden sonra yaygın olarak kullanılan ajanlardan antikonvülzanlar, NSAİİ gibi birçok ilaç trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir.
- Sıklıkla sorumlu olan ilaçlar; kinin, kinidin, sülfonamidler, vankomisin, altın bileşikleri, beta-laktam antibiyotikler, karbamazepin, NSAİİ'ler ve biyolojik ajanlardır.
- Trombositopeni ile kesin bir nedensel ilişkisi olduğu tespit edilen ilaçlar Tablo 1'de listelenmiştir (5, 6).

**Tablo 1. İlaç ilişkili immün trombositopeniye neden olan ilaçlar**

İlaç Kategorisi	İlaçlar
Heparinler	Fraksiyone olmayan heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin
Kinin alkaloidleri	Kinin, kinidin
Trombosit inhibitörleri	Absiksimab, eptifibatid, tirofiban
Antiromatizmal ilaçlar	Altın bileşikleri, Penisilamin
Antimikrobiyal ilaçlar	Linezolid, sülfonamid, rifampin, vankomisin
Antikonvülzan ilaçlar	Fenitoin, karbamazepin, valproik asid, diazepam
Histamin reseptör antagonistleri	Simetidin ranitidin
Analjezik ilaçlar	Asetaminofen, diklofenak, naproksen, ibuprofen
Düretik ilaçlar	Klorotiazid, hidroklorotiazid
Kemoteropatik ve immünsüpresif ilaçlar	Siklosporin, ritüksimab, oksiplatin, fludarabin

## KLİNİK BULGULAR

- Klinik bulgular yeni bir ilaca başladıktan yaklaşık 1 ila 2 hafta içerisinde ortaya çıkar ve trombosit sayısında ciddi azalmaya bağlı olarak deri/mukozal alanlarda yaygın peteşiyel kanamalar, burun kanaması, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem kanamaları görülebilir (5, 6).

## LABORATUVAR BULGULARI

- İlaç bağlı antiplatelet antikorlarını tanımlamak için akış sitometrisi en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Ancak ilaç ilişkili İTP'lerde rol oynayan antiplatelet antikorların laboratuvar testlerle doğrulanması çoğu ajan için mümkün olmamaktadır (16).
- İlaç bağlı antiplatelet antikorları için pozitif bir test ilaç ilişkili İTP tanısını doğrularken testin negatif gelmesi tanıyı dışlamaz. Bu durum antiplatelet antikor testlerinin düşük duyarlılığı ve ilacın kendisinden ziyade ilaç metabolitlerinin tetikleyici olabilme olasılığı ile açıklanmaktadır (16, 19).
- Heparin ilişkili İTP'de; anti-heparin-PF4 antikorlarının varlığını ölçen kitler FDA tarafından onaylanmıştır, fakat kitlerin özgülüğü düşüktür (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**) (16).

## TANI KRİTERLERİ

- İlaç ilişkili İTP tanısı temelde klinik olarak konulmaktadır. İlaç bağlı antiplatelet antikorların laboratuvar testleri ile gösterilmesi genellikle faydalıdır ancak tanı için gerekli değildir (16).
- İlaç maruz kalınmasına takiben 5-10 gün sonra ortaya çıkan, trombosit sayısı 150,000/ $\mu$ L altında olan olgularda trombositopeniyi açıklayacak diğer hastalıkların dışlanması durumunda ilaç ilişkili İTP akla gelmelidir (16).

## AYIRICI TANI

- Öncelikle trombositopeni bir hastalık değil, bir bulgudur. Patofizyolojik olarak trombositopeniler yapım azlığı, yıkım artışı ve trombosit dağılımında bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkabilir.
- Trombositopeni yapan nedenlerin fazlalığı nedeniyle trombositopeni nedeniyle başvuran hastalarda ayrıntılı hikaye ve fizik muayene yapılarak ayırıcı tanıda yer alan diğer hematolojik hastalıkların dışlanması gereklidir (**yüksek kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

## KOMPLİKASYONLAR

- Trombositopeniye bağlı olarak olgularda deri/mukozal alanlarda peteşiyel kanamalar, burun kanaması, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem kanamaları görülebilir (6).
- Kanama riski genellikle trombosit sayısı 40.000 ila 50.000 / mikroL'nin altında olduğuunda artar, ancak trombosit sayısı ile kanama riski arasında güçlü bir korelasyon gösterilememiştir.
- İlaç bağlı trombositopenisi olan 309 hastalık seride; %12 oranında gastrointestinal sistem kanaması, %3 oranında da intrakraniyal kanama gibi daha ciddi kanamalar bildirilmiştir (19).

## TEDAVİ

- İlaç ilişkili İTP'de yapılması gereken ilk ve en önemli konu, şüpheli ilacı kesmek ve alternatif ilaç kullanmaktır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hastanın klinik durumu göre gerekli destek medikal tedavi uygulanmalıdır.

- Tedavide steroidler genellikle verilmesine karşın yararı tartışmalıdır. Majör kanamalarda platelet transfüzyonu, yüksek doz steroid ve intravenöz immünglobulin verilebilir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Heparin ilişkili trombositopeninin yönetiminde de heparinin kesilmesi, doğrudan trombin inhibitörleri gibi alternatif antikoagülan tedavi stratejilerinin uygulanması önerilmektedir (16) (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

### PROGNOZ

- İlaç ilişkili İTP ile ilgili yapılan serilerde, özellikle hastanede yatan hastalarda bu durumun artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19).
- İlaça bağlı antiplatelet antikorların varlığı yıllarca devam edebileceğinden bir önceki ilaç maruziyetinden 10 yıl sonra tekrar maruziyet ile akut, şiddetli trombositopeni tablosu oluşabileceği için, hastaya şüpheli ilaçtan süresiz olarak kaçınılması gerektiği konusunda bilgi verilmelidir (19).

### TANISAL TESTLER

- İlaç ilişkili İTP'de şüpheli ilaçlarla deri testleri ve ilaç provokasyon testlerinin yapılması önerilmemektedir (**çok düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**) (1, 15).

### UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- İlaç ilişkili immün trombositopeni tanısı konulmuş her olguya neden olan ilaçtan ve çapraz reaktif ilaçlardan hayat boyu kaçınma önerilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (15,16).

### B) İLAÇ İLİŞKİLİ İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

- İlaç ilişkili immün hemolitik anemide (İHA), klinik semptomlar büyük farklılıklar gösterebilir; hastalar asemptomatik olabileceği gibi fulminan bir tablo ile de karşımıza gelebilirler (7).
- İlaç ilişkili İHA gelişiminde; hapten oluşumu, immün kompleks oluşumu, otoimmünite ve ilaç etkisiyle çeşitli proteinlerin immün olmayan yollarla eritrosit membranına absorpsiyonu gibi hipotezler öne sürülmüştür (7).
- **Hapten tipi reaksiyonda**; eritrosit membranı üzerindeki proteinlere sıkıca bağlanan ve düşük molekül ağırlıklı bir molekül olarak tek başına immün yanıt uyarmayan ilacın, absorbe olduğu yapı ile birlikte immünojen özellik kazanması sonucu üretilen antikorun eritrosit membranı üzerindeki bu komplekse bağlanması immünolojik eritrosit yıkımına neden olur. Hemoliz ağırlıkla ekstrasvaskülerdir, yavaş gelişir, nadiren ağır tabloya neden olur ve ilacın kesilmesiyle klinik olarak düzelir.
- **İmmün kompleks tipi reaksiyonda**; protein-ilaç kompleksine karşı üretilen antikorların bağlanmasıyla ortaya çıkan immün kompleks, immünolojik ya da başka bir yolla eritrosit membranına bağlanır ve eritrosit yıkımına neden olur. Bu tablodaki hemoliz intravaskülerdir, hızlı gelişir ve ilacı kestikten 1-2 gün sonra düzelir.
- **Alfa-metildopa tipi reaksiyonda**; ilaç, eritrosit antijenlerine karşı bir immün yanıt başlamasına sebep olur. Hemoliz ilacın uzun süreli kullanımında yavaşça gelişir ve ilacı kestikten sonra da yavaşça düzelir. İlacın aracılık ettiği immün hemoliz durumları yanında ilacın eritrosit membranında neden olduğu değişiklik sonucu bazı plazma proteinlerinin immün olmayan bir yolla, nonspesifik olarak eritrosit membranına bağlanması söz konusu olmaktadır (7).

### SORUMLU İLAÇLAR

- İlaç ilişkili İHA ile ilişkili yaklaşık 130'dan fazla ilaç bildirilmiştir.
- En yaygın olarak neden olan ilaçlar; penisilinler, sefalosporinler, metildopa, levodopa, kinin-kinidin ve bazı NSAİİ'lerdir. En sık bildirilen ajanlar ise ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, diklofenak, rifampisin, oksaliplatin ve fludarabin'dir (Tablo 2) (7).

Tablo 2. İmmün hemolitik anemiye neden olan ilaçlar ve mekanizmaları

Mekanizma	İlaç absorpsiyonu (Hapten)	İmmün kompleks	Otoantikor
DAT	Pozitif anti-IgG	Pozitif anti-C3	Pozitif anti-IgG
Hemoliz yeri	Ekstravasküler	İntravasküler	Ekstravasküler
İlaçlar	Penisilin Ampisilin Metisilin Karbonisilin Sefalotin Sefaloridin	Kinin-kinidin Fenasetin Hidroklorotiyazid Rifampin Sülfonamid İzoniazid İnsülin Tetrasiklin Melfalan Asetaminofen Hidralazin Probenisid Klorpromazin Streptomisin Florourasil Sulindak	Alfa-metil dopa Mefanamik asid L-Dopa Prokainamid Ibuprofen Diklofenak İnterferon alfa

DAT: Direkt antiglobulin testi

### KLİNİK BULGULAR

- İlaç ilişkili İHA, klinik olarak halsizlik, çabuk yorulma, nefes darlığı, solgunluk, anemi, sarılık, koyu renkli idrar, splenomegali veya hiperdinamik durumun belirtileri olarak sıçrayıcı nabız, çarpıntı ve kulaklarda uğultu bulguları ile karşımıza gelebilir (7, 14).

### LABORATUVAR BULGULARI

- İlaç ilişkili İHA'da direkt ve indirekt coombs testleri, ilaca özgü IgG, kompleman veya bir Rh belirleyici otoantikor varlığı saptanabilir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**) (4)

### TANI KRİTERLERİ

- İlaç ilişkili İHA tanı genellikle hikaye ile konulmaktadır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Hastalar, ilaca maruz kaldıktan sonraki birkaç saat içinde ciddi kompleman aracılı intravasküler hemoliz ile veya birkaç ay maruz kaldıktan sonra ekstravasküler hemolizle subakut olarak başvurabilirler. Tanı genellikle ilaç ilişkili İHA'den şüphelenilmesi ve diğer hastalıkların dışlanması ile konulmaktadır (4,7).

### TANISAL TESTLER

- İlaç ilişkili İHA şüpheli ilaçlarla deri testleri ve ilaç provokasyon testlerinin yapılması önerilmemektedir (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**) (1, 15).

### TEDAVİ

- İlaç ilişkili İHA tedavisinde şüpheli ilaç tedavisi hemen kesilir.
- Hastanın klinik durumu göre gerekli destek medikal tedavi uygulanır (7,20);

- Hastanın vital bulguları, böbrek fonksiyonları, idrar çıkışı ve hemoglobin değerleri yakından takip edilmelidir.
- İlaç ilişkili İHA hastalarında intravenöz sıvı desteği sağlanmalıdır.
- İlaç ilişkili İHA hastalarının yaklaşık %55'inde kan transfüzyonu gerekebilir.
- Akut şiddetli ilaç ilişkili İHA vakalarında yoğun bakım ihtiyacı olabilir ve geçici diyaliz gerekebilir.
- Kortikosteroid ve/veya İVİG tedavisi tartışmalı olmakla birlikte seçilmiş vakalarda kullanılması gerektiği bildirilmektedir.
- Garbe ve ark. yapmış oldukları çalışmada olguların %85'ine (105/124) kortikosteroid tedavi verildiği belirtilmiştir (20).

### KOMPLİKASYONLAR

- İntravasküler hemoliz gözlenen ilaç ilişkili İHA olgularında akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği ve/veya yaygın intravasküler pıhtılaşma (disseminated intravascular coagulation, DIC) tablosu gözlenebilir (20).

### PROGNOZ

- İlaç ilişkili İHA'ya bağlı yüksek mortalite oranları bildirilmektedir. Özellikle sefalosporinler ve diklofenak ile ilişkili ilaç ilişkili İHA'da %6-15 arasında ölüm oranları bildirilmiştir (7, 21).

### UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- İlaç ilişkili İHA tanısı almış hastalara neden olan ilaçtan ve çapraz reaktif ilaçlardan hayat boyu kaçınma önerilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (15,16).

### C) İLAÇ İLİŞKİLİ İMMÜN NÖTROPENİ/AGRANÜLOSİTOZ

- Nötrofiller kanda en bol bulunan beyaz kan hücresidir ve doğal bağışıklık sisteminin bir parçası olarak enfeksiyonların önlenmesinde kritik bir rol oynarlar.
- Mutlak nötrofil sayısının 500 hücre/  $\mu\text{L}$  altında olmasına şiddetli nötropeni veya agranülositoz denir. İlaça bağlı immün nötropenide tipik olarak, bir ilaca maruz kaldıktan kısa bir süre sonra veya ilk maruziyetten 5-7 gün sonra nötrofillerde ani bir düşüş (ANC <500 /  $\mu\text{L}$ ) tablosu söz konusudur (8).
- İlaç ilişkili immün nötropeni açıklayan mekanizmalar üzerinde çok fazla çalışma yapılmıştır. İmmünolojik ve immünolojik olmayan ilaç ilişkili immün nötropeni oluşumunda rol oynayan mekanizmalar arasında, ilaçların nötrofil reaktif oksijen türleri tarafından oksidasyonu, toksik metabolitlerin veya haptenlerin oluşması, büyük granüler T lenfositler tarafından sitotoksitenin oluşması, granülopoezin bozulması ve nötrofillerin kemik iliğinden çıkışı, hapten veya ilaca spesifik antikolar, ilaca bağlı nötrofil antikolarının oluşumu ve bireyi ilaç hassasiyetine yatkın hâle getiren genetik ve epigenetik modifikasyonlar olarak açıklanmaktadır (8).

### SORUMLU İLAÇLAR

- Sıklıkla sorumlu olan ilaçlar; aminopirin, dipiron, propifenazon ve diğer pirazolon türevleri, indometazin, kloramfenikol, sefalotin, piperasilin, sülfonamidler, metimazol, tiourasil, klorpropamid, tolbutamid, karbutamid, triamteren, spironolakton, pirenzepindir. İlaç ilişkili immün nötropeniye sebep olan ilaçlar Tablo 3'te listelenmiştir (8).

**Tablo 3. İlaç ilişkili immün nötropeni ile ilgili olduğu bildirilen ilaçlar (8, 22-24)**

Stroncek ve ark. (22)	Berliner ve ark. (23)	Tesfa ve ark. (24)	Wisconsin Kan Merkezi (8)
Aminopirin	Karbamazepin	Alimemazin	Sefepim
Aminosalisilik Asit	Karbimazol	Kalsiyum Dobesilat	Seftriakson
Amodiakın	Sefalosporinler	Sefepim	Siprofloksasin
Amoksisilin	Kloromfenikol	Klozapin	Klindamisin
Ampisilin	Metimazol	Etanersept	İbuprofen
Apridin	Penisilinler	Flukanazol	Levetirasetam
Karbimazol	Sülfonamidler	Furosemid	Piperasilin
Sefotaksim	Tiourasil	İnfiliksımab	Ketiapın
Seftazidim	Valproik asid	İVİG	Trimetoprim-Sulfametoksazol
Sefuroksim		Ketakanazol	Takrolimus
Sefradine		Lamotrijin	Vankomisin
Kloralhidrat		Mianserin	Venlafaksin
Klorpropamid		Metamizol	
Klorokin		Olanzapin	
Klozapin		Kinidin	
Dikloksasilin		Kinin	
Diklofenak		Rifampasin	
Dimetil-aminofenazon		Ritüksımab	
Flekainid		Spironolakton	
İbuprofen		Trimetoprim-Sulfametoksazol	
Lemaziol		Metamizol	
Metimazol		Tiklodipin	
Nafsilin		Vankomisin	
Oksasilin		Zidovudin	
Penisilin			
Fenitoin			
Prokainamid			
Propifenazon			
Propiltiyourasil			
Kinidin			
Kinin			
Sülfapiridin			
Sülfatiazol			
Sulfafurazol			

**KLİNİK BULGULAR**

- Genellikle ateş, stomatit, farenjit, pnömoni, artralji/artrit ve miyalji gibi klinik semptomlar gözlenebilir. Bazı olgularda ise ölüme yol açabilen ciddi enfeksiyonlar, septisemi ve septik şok tablosu olabilir (8, 25).

## LABORATUVAR BULGULARI

- İlaç ilişkili immün nötropeni vakalarında ilaca bağlı oluşan nötrofil antikorları tespiti için kullanılan deneysel laboratuvar çalışmaları arasında; akış sitometrisi, granülosit antijenlerinin monoklonal antikorunun immobilizasyonu, enzime bağlı immünosorban analiz, immüno blotlama, granülosit aglütinasyonu ve granülosit sitotoksisite bulunur. Ancak testlerin karmaşıklığı ve kullanılabilirliğin düşük olması nedeniyle nadiren yapılmaktadır (8).

## TANI KRİTERLERİ

- İlaç ilişkili immün nötropenide tanı kriterleri, ilaca bağlı immün trombositopeni veya anemideki kriterlerle benzerdir:
  - Nötropeniden önce hastanın ilaca maruz kalması
  - İlaç kesildikten sonra nötropeni tablosunun iyileşmesi
  - Hastada nötropeniye neden olan şüpheli ilacın nötropeni başlangıcından önce kullanılan tek ilaç olması veya şüpheli ilaç kesildikten sonra diğer ilaçlar devam ederken veya yeni bir ilaç başlandığında nötrofil sayısının normale dönmesi ve/veya normal seyretmeye devam etmesi
  - Diğer nötropeni nedenlerinin dışlanmasıdır.

## TANISAL TESTLER

- İlaç ilişkili immün nötropenide de diğer tip II aşırı duyarlılık reaksiyonlarında olduğu gibi şüpheli ilaçlarla deri testleri ve ilaç provokasyon testlerinin yapılması önerilmemektedir (**çok düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**) (1, 15).

## TEDAVİ

- İlaç ilişkili immün nötropenide tedavide ilk yapılması gereken şüpheli ilacın kesilmesi ve destekleyici bakım tedavisinin başlanmasıdır (**kuvvetli pozitif öneri**).
- Şiddetli enfeksiyon varlığında antibiyotikler ve mantar enfeksiyonları için antifungal tedaviler başlanabilir. Septisemi varlığında rekombinant granülosit koloni uyarıcı faktör (granulocyte stimulating factor, G-CSF) tedavisi ile nötropenik ateş süresini kısaltabilir ancak kemoterapinin neden olduğu nötropeni durumlarında daha sık kullanılması önerilmektedir (8) (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

## KOMPLİKASYONLAR

- Bakteriyel enfeksiyonlar, septisemi ve septik şok tablosu gözlenebilir. Ciddi nötropeni durumlarında mantar enfeksiyonları eklenebilir (8,15,16,25).

## PROGNOZ

- İlaç ilişkili immün nötropeni vakalarında enfeksiyonlara bağlı olarak %2-10 oranında mortalite bildirilmiştir (8).

## UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- İlaç ilişkili immün nötropeni tanısı konulmuş hastalara da diğer tip II aşırı duyarlılık reaksiyonlarında olduğu gibi neden olan ilaçtan ve çapraz reaktif ilaçlardan hayat boyu kaçınma önerilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (15,16).



## KAYNAKLAR

1. Çelik, G.E, Dursun, A. B. (2019), İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi 2019, Ankara, Türkiye, AİD yayınları, 125.
2. Dragostin I, Dragostin OM, Lisă EL, Stefan SC, Zamfir AS, Diaconu C, et al. Drugs frequently involved in inducing hypersensitivity reactions. *Drug Chem Toxicol* 2020;5:1-8.
3. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of Drug-Induced Allergy. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:268-272.
4. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-273.
5. Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Journal of pharmacy practice* 2014;27:430-439.
6. Danese E, Montagnana M, Favaloro EJ, Lippi G. Drug-Induced Thrombocytopenia: Mechanisms and Laboratory Diagnostics. *Semin Thromb Hemost* 2020;46:264-274.
7. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017;177:208-220.
8. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2017(1), 187-193.
9. Baldo BA, Pham NH. Mechanisms of Hypersensitivity. In: Baldo BA, Pham NH (eds). *Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity, Relationships*. 1st ed. London: Springer, 2013: 37-90.
10. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Hypersensitivity Disorder. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular immunology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2018:417-437.
11. Beenhouwer DO. Molecular Basis of Diseases of Immunity. In: Coleman WB, Tsongalis GJ. *Essential Concepts in Molecular Pathology*. 1st ed. London: Academic Press, 2010: 205-216.
12. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 73–79.
13. Kenney B, Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:309–314.
14. Pichler WJ. “Drug hypersensitivity: Classification and clinical features.” UpToDate. Waltham (MA): UpToDate Inc. (last updated: Feb 18, 2019). Available from: <http://www.uptodate.com>.
15. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, Bircher A, Bilo B, et al. Drug Allergy Passport and Other Documentation for Patients With Drug Hypersensitivity-An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy* 2016;71:1533-1539.
16. Bussel JB. Therapeutic approaches to secondary immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2009;46:S44-S58.
17. Diz-Küçükkaya R, Chen J, Geddis A, Lopez JA. Thrombocytopenia. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010. p.1891-928.
18. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357:580-587.
19. Arnold DM, Cuker A. Drug-induced immune thrombocytopenia. UpToDate, Lawrence LK Leung. Accessed 09.09.2019.
20. Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, et al. H. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case–Control Surveillance Study. *British Journal of Haematology* 2011;154:644–653.
21. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Reviews* 2010;24:143–150.
22. Stroncek DF. Drug-induced immune neutropenia. *Transfus Med Rev* 1993;7:268–74.
23. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP Jr. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:63–79.
24. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *Am J Hematol* 2009;84:428–34.
25. Huber M, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Konzen C, et al. Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:339-345.

## Bölüm 3

# Tip III İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- **Epidemiyoloji**
- **Risk Faktörleri**
- **Patogenez**
- **Klinik Özellikler**
- **Tanısal Testler ve Klinik Yaklaşım**
- **Tedavi ve Uzun Dönem Yaklaşım**
- **Spesifik Reaksiyonlar**
  - Serum Hastalığı Benzeri Reaksiyonlar
  - İlaç İlişkili Vaskülit



## Tip III İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- Tip III reaksiyonlarda immün kompleks aracılı doku hasarı mevcuttur, bu hasar komplemanın aktive olması sonucu lokal inflamasyonun tetiklenmesiyle başlamaktadır (1).
- Tip III reaksiyonların prototipi olan serum hastalığı, heterolog serum uygulaması sonrası görülebileceği gibi düşük molekül ağırlıklı ilaçlarla da gelişebilmektedir. Birçok durumda dolaşan ya da depolanan immün kompleksler gösterilemediği için 'serum hastalığı benzeri reaksiyon' (SHBR) terimi kullanılması tercih edilmektedir (1).
- Diğer tip III reaksiyon şekli olan vaskülit tablosu, sıklıkla ilaç ilişkili olarak akla gelmekte ancak nadiren ilaçlarla ortaya çıkmaktadır (2). Diğer nedenlere bağlı vaskülit tablosundan ayırt edilmesi zor olmaktadır (2).

### EPİDEMİYOLOJİ

- Tip III reaksiyonların görülme sıklığı ile ilgili veriler sınırlıdır.
- Genel toplumda SHBR sıklığı konusunda yeterli veri yoktur. Tayland'da sağlık çalışanlarına uygulanan yerel üretilmiş bir influenza aşısından sonra %3, Kanada'da insan diploid hücreli kuduz aşısından sonra %2.06 oranında bildirilmiştir (3, 4). Fransa'da 20 yıllık bir zaman diliminde beta-laktam antibiyotik alerjisi şüphesi ile incelenen 1431 çocukta SHBR %1.9 oranında gözlenmiştir (5).
- Sefaklor, SHBR ile en çok ilişkilendirilen ilaçtır (2). Avustralya'da antibiyotik kullanımına bağlı SHBR gelişen 150 çocukta, reaksiyonların %84.1'inde sorumlu antibiyotiğin sefaklor olduğu gösterilmiştir (6). Sefaklor ile her bir tedavi döneminde SHBR riskinin %0.024-0.2 arasında olabileceği hesaplanmıştır (7).
- İlaçla ortaya çıkan ilaç ilişkili sistemik vaskülit nadirdir, ancak ilaç ilişkili kütanöz vaskülit daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (8).
- Literatürde 100'ün üzerinde propiltiourasil ile ilişkilendirilmiş vaskülit olgusu mevcuttur. Kesitsel çalışmalarda propiltiourasil ilişkili vaskülit sıklığı %20-64 arasında bildirilmiştir (8).
- İlaçlarla ortaya çıkan dermal reaksiyonların %10-20 kadarı vaskülitik lezyonlardır (9). Vaskülitik sendromlar giderek daha sık olarak ilaçlarla ilişkilendirilmeye birlikte, prospektif çalışmaların yetersizliği nedeniyle gerçek prevalans bilinmemektedir. Vaskülit ön tanısı ile bir hasta değerlendirilirken, tablonun çok sık olmasa da ilaç ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır (10).

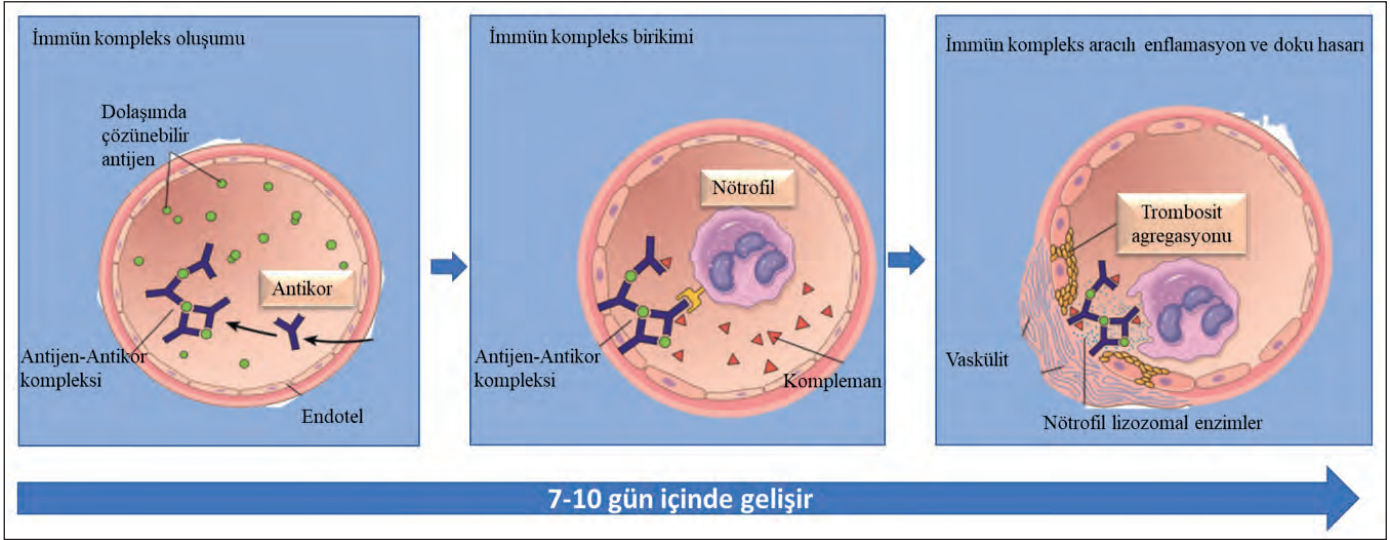
### RİSK FAKTÖRLERİ

- Tip III ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişimi için risk faktörleri net olarak bilinmemektedir.
- Ancak, uzun süreli kullanımda ilaç ilişkili vaskülitte neden olabileceği bilinen ilaçları kullanan hastaların dikkatli izlenmesi gerekmektedir (propiltiourasil, hidralazin, G-CSF, sefaklor, minosiklin, allopurinol, D-penisilamin, fenitoin, izotretinoin, metotreksat) (9).

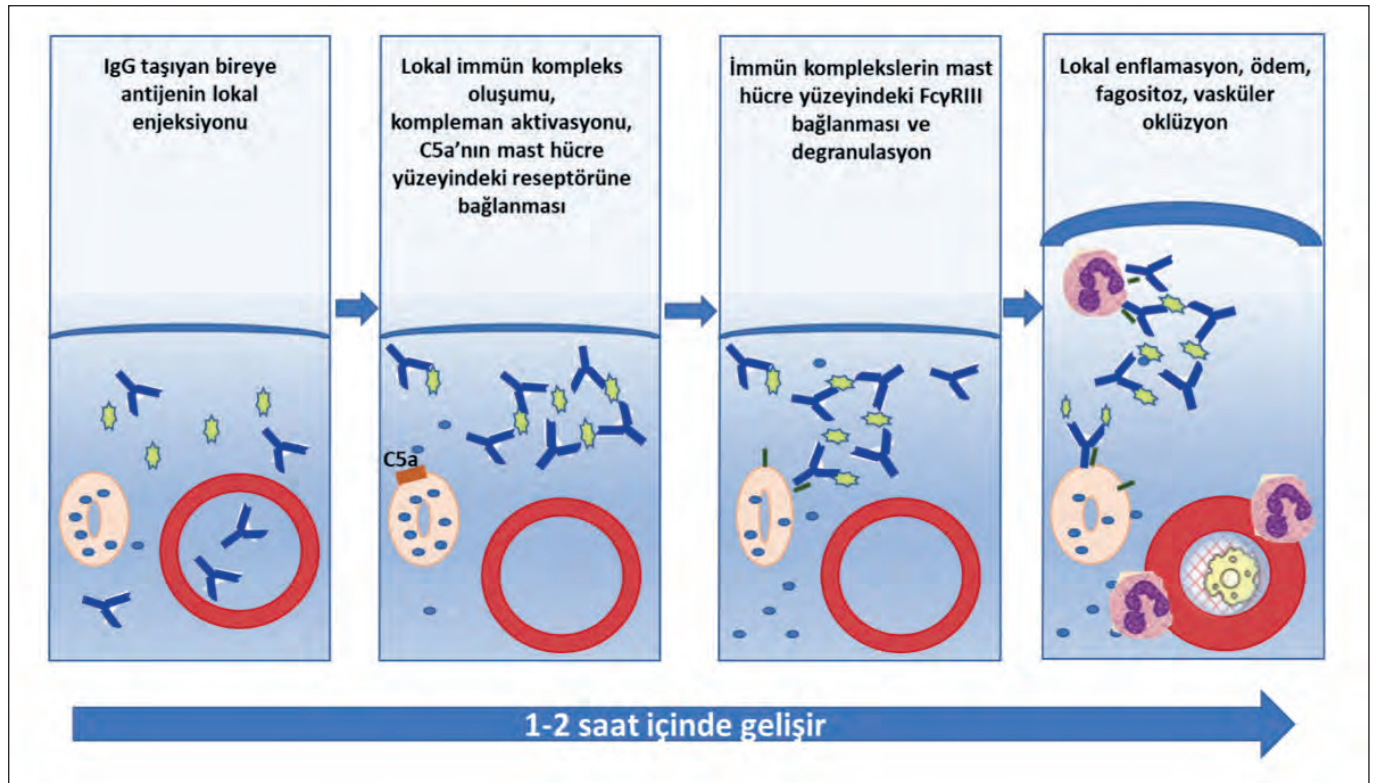
- İskoçya'da yapılan ve minosiklin ilişkili sistemik lupus eritematozus tanısı alan 20 olguyu içeren çalışmada kadın/erkek oranı 3/1 saptanmıştır (11).
- Yüksek doz ilaç, ilacın sürekli uygulamaya kıyasla aralıklı uygulanması, antitiroid ilaçlar, erişkin yaş (çocukluk çağına göre) ve hipergamaglobulinemisi olan hastalarda ritüksimab uygulaması SHBR için riski artıran durumlar olarak bilinmektedir (12, 13).

## PATOGENEZ

- Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonu, uygulanan antijenlerle (ilaçlar) bunlara karşı oluşan antikorların yoğun immün kompleks oluşturarak deri, sinovya, böbrek gibi çeşitli dokular ve damar duvarında depolanarak kompleman (C3a, C5a) ve Fc reseptörleri aracılı lökosit sinovya aktivasyonu ile vaskülit, kanlanmanın bozulması, doku hasarı ve inflamasyona yol açması olarak tanımlanabilir. Bu reaksiyonlarda immün reaktanın IgG yapısında olması, antijenin çözünebilir özellikte olması, efektör mekanizmalarda komplemanlar ve nötrofillerin rol alması, immün kompleks oluşumunu gösteren en belirgin özelliklerdir (14, 15).
- Serum hastalığı bir çözünebilir antijenin (ilaç) alımını takiben ortalama 7-10 gün sonra, eliminasyonu kısa sürede mümkün olmayan yoğunlukta antijen antikor kompleksi oluşması ve bunların çeşitli dokularda neden olduğu inflamasyon sonucu klinik olarak ateş, vaskülit, nefrit, artrit tablosu gelişmesi olarak tanımlanır. Bu reaksiyon geçicidir ve ancak tüm immün komplekslerin vücuttan uzaklaştırılması ile iyileşme mümkündür. Oluşan büyük immün kompleks agregatları komplemanı bağlayarak fagositler tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Daha küçük kompleksler ise lökositlerdeki Fc reseptörleri bağlanarak onların aktivasyonuna ve doku hasarına neden olur (Şekil 1). Ancak bu süreçte oluşan inflamasyonun miktarı, hastalığın klinik şiddetini ve süresini belirler. Aynı ilaca tekrar maruziyet halinde, bu reaksiyon 1-2 gün içinde hızla ortaya çıkabilmektedir (16).
- Serum hastalığı geçmiş yıllarda at antiserumu ile pnömokok enfeksiyon tedavisinde ve yılan venomun nötralizasyonunda sık gözlenmekte iken günümüzde yaygın kullanılan biyolojik ajanlarla ortaya çıkabilmektedir (17, 18).
- Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonu bir enjeksiyon sonrası lokalize olarak ciltte ürtiker benzeri vaskülitik döküntülerle saatler içinde gerçekleşiyorsa bu durumda tablo "Arthus reaksiyonu" olarak tanımlanmaktadır. Buradaki reaksiyonda (Şekil 2) ek olarak C3a ve C5a anafilatoksin aracılı mast hücre degranülasyonu ve açığa çıkan histamin rol almaktadır (19).
- Sonuç olarak, ilaç enjeksiyonunu takiben sistemik ya da lokal olarak biriken antijen ve antijene özgü IgG'den oluşan immün kompleksler ve bağlanan kompleman nedeniyle doku düzeyinde bir inflamasyon ortaya çıkmaktadır. Etkilenen organ(lar)ın ya da sistem(ler)in tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablonun yaygınlığı ve şiddeti ortaya çıkan tip III aşırı duyarlılık reaksiyonunun klinik seyrini belirlemektedir.



Şekil 1: Serum hastalığı (sistemik tip III ADR) için immünopatogenez.



Şekil 2: Arthus reaksiyonu (lokal tip III ADR) için immünopatogenez.

## KLİNİK ÖZELLİKLER

- İlaç kullanılmaya başlandıktan sonra reaksiyonun ortaya çıkma süresi SHBR için 1-8 gün, vaskülit için 7-21 gün olarak belirtilmiş olsa da, vaskülit tablosu ilaç kullanılmaya başlandıktan yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir (20).
- Serum hastalığında tipik olarak döküntü, ateş, poliartralji ya da poliartrit vardır. SHBR'da klinik yakınmalar serum hastalığına kıyasla daha hafif olmakta, akut dönemde hastalar ateşli ve düşkün olsalar da, hastalık kendiliğinden ilaç kesildikten sonra haftalar içinde düzelmektedir. Sorumlu ilaç daha önce kullanılmış bir ilaç ise reaksiyon daha hızlı ortaya çıkabilmektedir. Serum hastalığı olan hastaların neredeyse tamamında kaşıntılı döküntü mevcuttur, mukoza tutulumu yoktur. Palpable purpura, morbiliform ve makülopapüler döküntüler görülebilir. Hastaların yarıdan fazlasında artralji olmaktadır. SHBR'de semptomlar ilaç kesildikten sıklıkla 3-4 gün sonra düzelmekte ancak bazı hastalarda glukokortikoid tedavisine rağmen 2 haftaya kadar devam edebilmektedir (21).
- İlaç ilişkili vaskülit klinik olarak primer vaskülitler gibi ortaya çıkmakta, ateş, halsizlik, artralji, miyalji, kilo kaybı gibi özgül olmayan semptomlar, tek doku veya organ tutulumundan hayatı tehdit eden vaskülit tablosuna kadar değişkenlik gösterebilen bir ağırlıkta karşımıza çıkabilmektedir. İlaç ilişkili vaskülit tablosu en sık antitiroid ilaçlarla olmaktadır. Antitiroid ilaçlarla görülen vaskülit daha çok genç kadınlarda, sıklıkla deri tutulumu ile birlikte olmaktadır. Sorumlu ilaç zamanında kesildiğinde genellikle hafif bir vaskülit gibi seyretmekteyken, ilaca devam edilirse tablo ağırlaşabilmektedir (10).

## TANISAL TESTLER ve KLİNİK YAKLAŞIM

- SHBR'de tanı genellikle klinik bulgularla konulmakla birlikte tam kan sayımında sıklıkla nötropeni ve hafif trombositopeni gözlenir, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) akut fazda artmıştır. Akut dönemde serum kompleman düzeylerinde düşüş olabilir ancak rutinde bu testler kullanılmamaktadır. Öncelikle enfeksiyonun dışlanması gerekir. Birden fazla ilaç kullanan hastalarda sorumlu ajanı saptamak zor olabilir. İlaçlarla yapılan deri testleri ve in vitro testlerin tanıda yeri yoktur. İlaç provokasyon testlerinin tanıyı doğrulama amacıyla yapılması önerilmemektedir (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).
- Vaskülitlerin, primer ya da ilaca bağlı gelişen tiplerini birbirinden klinik olarak ayırmak pek mümkün değildir ve iki durumu birbirinden ayırt edebilecek patolojik ya da laboratuvar belirteç de yoktur (22). Tanı genellikle diğer tanılar dışlandıktan sonra konulmaktadır. Akut faz reaktanlarında artış mevcuttur. Deri tutulumu olan olgularda vaskülit varlığını göstermek amacıyla biyopsi yapılması önerilir (**düşük kanıt/ kuvvetli pozitif öneri**). Sorumlu ilaç hemen kesilmeli ve organ hasarı varlığı değerlendirilmelidir. Sorumlu ilaçlarla yapılan deri testleri ve in vitro testlerin tanıda yeri yoktur, provokasyon testleri yapılmamalıdır (**çok düşük kanıt/ kuvvetli negatif öneri**).

## TEDAVİ ve UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- SHBR tedavisinde mevcut kontrollü çalışma yoktur ve deneyim olgular ve olgu serilerine dayanmaktadır. Birçok hastada sorumlu ilacın kesilmesi yeterli olmaktadır. Genellikle ilaç kesildikten 48 saat sonra ateş düşmekte, artralji düzelmekte ve yeni deri lezyonları oluşmamaktadır. Yarılanma ömrü uzun olan ilaçlarda semptomlar biraz daha uzun sürebilmektedir (23). Literatürde desensitizasyon yapılmış olgular bildirilmiştir (24).
- İlaç ilişkili vaskülitlerde de sorumlu ilaç kesilir. Tedavi süresi genellikle primer vaskülitlerden daha kısa olmaktadır (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Tip III ADR'larında hastaya mutlaka reaksiyona neden olan ilaçla ilgili ilaç alerji kartı verilmelidir (**kuvvetli pozitif öneri**). İlaça tekrar maruz kalınması daha hızlı ve ağır reaksiyona neden olabilir.

## SPESİFİK REAKSİYONLAR

### A) SERUM HASTALIĞI BENZERİ REAKSİYONLAR

- Serum hastalığı yüz yıldan uzun süre önce difteri antitoksini içeren at serumlarını kullanan hastalarda Pirquet tarafından tanımlanmıştır (25).
- Serum hastalığı genellikle büyük bir protein yapısında ve antikor ile kompleks oluşturacak bir antijene maruz kalındığında oluşur. Antijen-antikor kompleksi vücuttan atılamayacak kadar büyük olduğunda bir yandan eklemlerde, dokularda, damar endotelinde birikim oluştururken bir yandan da kompleman yolağı aktivasyonu ile mast hücre ve bazofil degranülasyonuna ve vazoaktif aminlerin salınımına neden olur. Biriken immün kompleksler ve histamin, serotonin gibi vazoaktif aminlerin etkisiyle ürtikeryal döküntü, eklem belirtileri ve ateş gibi belirtiler ortaya çıkar (26, 27).
- “Serum hastalığı benzeri reaksiyon” tanımı ise ilaç alımını takiben döküntü, ateş ve eklem şikayetleri ile ortaya çıkan, kutanöz ve/veya sistemik vaskülit belirtilerinin eşlik etmediği ve yaygın lenfadenopati ve proteinürinin de genellikle bulunmadığı klinik tablo için kullanılır (27).
- Serum hastalığından farklı olarak SHBR'nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (27).
- Sefaklor kaynaklı SHBR gelişen hastalarda yapılan bir çalışmada, sefaklor metabolitlerinin hasta lenfositleri üzerine doğrudan toksik etki gösterdikleri belirlenmiş ve buradan yola çıkılarak SHBR'nin immün aracılı bir aşırı duyarlılık yerine reaktif ara ürünlerin metabolizmasındaki bir defektten kaynaklandığı düşünülmüştür (28).

### SORUMLU İLAÇLAR

- SHBR genellikle ilaçlara bağlı olarak gelişir ancak bazı enfeksiyon ajanları da neden olabilir. Serum hastalığı benzeri reaksiyonların nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Sefaklor ek olarak birçok beta-laktam ve beta-laktam dışı antibiyotikler, antidepresanlar ve çeşitli ilaçlar, ritüksimab ve infliksimab başta olmak üzere biyolojik ajanlar, aşılar ve bazı enfeksiyon ajanları da SHBR etiyolojisinde bildirilmiştir (12, 26, 27, 28-33).

### KLİNİK BULGULAR

- Etkenle karşılaştıktan 1-8 gün (süre daha uzun olabilir) sonra ateş, döküntü ve eklem şikayetleri ortaya çıkar.
- Ateş değişken şiddette olabilir ve her zaman bulunmayabilir.
- Döküntü genellikle akral, koyu-ekimotik merkezli geniş ürtiker plakları şeklindedir. Çoğunlukla morarma veya purpurik görünümün takip ettiği yoğun kaşıntı vardır. Ancak döküntüler morbiliform, skarlatiniform veya eritema multiforme benzeri de olabilir.
- Ellerde, ayaklarda, yüzde ödem yaygın bir belirtidir.
- Eklem tutulumu daha çok küçük eklemlerde, el ve ayak bileklerinde gözlenir ama diz, kalça ve omuz eklemlerinde de tutulum olabilir. Önemli bir oranda simetrik eklem tutulumu söz konusudur.
- Serum hastalığı benzeri reaksiyonlarda halsizlik, lenfadenopati, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, miyalji ve baş ağrısı da görülebilir. Karaciğer ve böbrek tutulumu ise çok nadirdir (7, 21, 29, 34, 35).



**Tablo 1: Serum hastalığı benzeri reaksiyonların etiyolojisinde ilaçlar**

ANTİBİYOTİKLER	BİYOLOJİK AJANLAR
Sefaklor	İnfliksımab
Amoksisilin ve Amoksisilin/klavulanat	Ritüksımab
Penisilin V	Omalizumab
Minosiklin	Efulizumab
Sefazolin	Alentuzumab
Sefuroksim	Natalizumab
Seftriakson	<b>AŞILAR</b>
Sefditoren	İnfluenza
Sefprozil	Kuduz
Benzatin penisilin G	Hepatit B
Siprofloksasin	Tetanoz toksoidi
Flukloksasilin	<b>DİĞER İLAÇLAR VE GİRİŞİMLER</b>
Trimetoprin-sulfametaksazol	Dratoverine
Rifampisin	IgM ile zenginleştirilmiş poliklonal immünoglobulin
Meropenem	Klopidogrel
Klaritromisin	Naproksen
Oleandomisin	Pamaobrom
Metronidazol	İnsülin
İtrakonazol	Kan transfüzyonu
Griseofulvin	<b>ENFEKSİYON AJANLARI</b>
<b>ANTİDEPRESANLAR</b>	Hepatit B virüs
Bupropion	Hepatit C virüs
Fluoksetin	Streptokoklar

**TANI**

- Öykü ve fizik muayene SHBR tanısında esastır.
- Diğer yönlerden sağlıklı olan bir hastada SHBR için laboratuvar incelemeler ve biyopsi gerekli değildir (28, 35, 36) (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).
- Laboratuvar bulguları özgül değildir ve çoğu hastada lökositoz, eozinofili, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarında artış ve proteinüri saptanabilir (35-38).

**AYIRICI TANI**

- Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar ateş, döküntü ve eklem belirtilerinin çeşitli kombinasyonlarda birlikte olduğu gerçek serum hastalığı, döküntülü viral enfeksiyonlar, akut başlangıçlı sistemik juvenil idiopatik artrit (Still hastalığı), akut romatizmal ateş, Lyme hastalığı, Kawasaki hastalığı, aşırı duyarlılık vaskülitleri gibi durumlardan ayırt edilmelidir (29, 36, 39).

## TEDAVİ

- Hafif olgularında sorumlu ilacın kesilmesine ek olarak antihistaminikler yeterlidir. Daha şiddetli olgularda antihistaminiklere ek olarak kısa süreli kortikosteroid tedavisi gerekli olabilir (6, 35) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Artralji ve ateş için analjezik ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, kaşıntı için antihistaminler kullanılabilir. Yüksek ateş (>38.5°), ağır artralji ya da artrit, yaygın deri döküntüleri varlığında glukokortikoidler kullanılabilir. Kısa süreli 1-2 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi önerilebilir, kesilmesi sonrası relaps gözlenirse tekrar başlanarak daha uzun süre kullanılması planlanabilir (23).

## KOMPLİKASYONLAR-PROGNOZ

- Prognoz son derece iyidir.
- SHBR'de semptomlar ilaç kesildikten sıklıkla 3-4 gün sonra düzelmekte ancak bazı hastalarda glukokortikoid tedavisine rağmen 2 haftaya kadar devam edebilmektedir (21). Serum hastalığında ise semptomlar sorumlu ajan uzaklaştırıldıktan sonra sıklıkla 2 hafta içinde düzelmekle birlikte nadiren 2-3 ay kadar devam edebilir (40).

## UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- Şüpheli ilaçla tanısal testler (deri testleri ve ilaç provokasyon testleri) yapılması önerilmemektedir (**çok düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**) (37,38).
- Reaksiyona neden olan ilacın tekrar kullanımından kaçınmak gerekir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hastaya mutlaka reaksiyona neden olan ilaçla ilgili ilaç alerji kartı verilmelidir. Bu kartta hastanın kullanamayacağı ve kullanabileceği ilaçlar yer almalıdır (**kuvvetli pozitif öneri**).
- Bazı araştırmacılar sefaklor ve sefprozil ile SHBR oluşan hastalarda diğer sefalosporinlerin iyi tolere edilebileceğini öne sürerken bazıları da çapraz reaksiyon olasılığı bulunan bütün ilaçlardan kaçınılmasını önerirler (35, 41).
- Literatürde, SHBR hastalarında hızlı desensitizasyon protokolleri yayınlanmıştır (42). Başka bir alternatifin bulunmadığı durumlarda, hastane şartlarında ve eğitimli personelin eşliğinde SHBR için desensitizasyon uygulanabilir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

**B) İLAÇ İLİŞKİLİ VASKÜLİT**

- Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonları içinde yer alan ilaç ilişkili vaskülit durumunda ilaç ve antikor kompleksleri (immün kompleks) komplemanı aktive eder, immün kompleksler damar duvarında, eklemlerin sinovyal membranında, böbreklerde glomerül bazal membranı gibi çeşitli dokularda depolanır. Komplemanın aktive olması bölgeye nötrofil göçüne (inflamasyon) neden olur (43).
- Vaskülit kan damarı duvarındaki inflamasyona verilen isimdir. Damar duvarının inflamasyonu sonucunda oluşabilen darlık, tıkanıklık, anevrizma ya da rüptür gelişmesi geçici ya da kalıcı doku hasarına neden olabilir. İnflamasyon birincil ya da altta yatan hastalığa ikincil olarak gelişebilir (44).
- Vaskülit geç ortaya çıkan ilaç reaksiyonları arasında yer alır (45). İlaç ilişkili vaskülitler genellikle deriye lokalize olur.
- İnflamasyon akut veya kronik olabilir ve etkilenen doku ve organlarda, doku hasarına neden olabilir. Vaskülit, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve ilaçlar dahil olmak üzere birçok etiyojisi olan heterojen bir hastalık grubudur.
- Chapel Hill Uzlaşma Konferansı'nda (1994) vaskülit sınıflaması yapılmış ve bu sınıflama 2012 yılında güncellenmiştir (Tablo 2) (46). İlaça bağlı immün kompleks vaskülit, hipersensitivite vaskülit ya da kutanöz küçük damar vaskülitine karşılık gelmektedir. İlaça bağlı ANCA (Anti nötrofilik sitoplazmik antikor) ilişkili vaskülit, ANCA varlığı ile birlikte küçük ve orta büyüklükteki damarlarda inflamasyon ile seyreden bir tablodur. Bu sınıflamada ilaca bağlı vaskülitler, "İlaça bağlı immün kompleks vaskülit" ve "İlaça bağlı ANCA (Anti nötrofilik stoplazmik antikor) ilişkili vaskülit" olarak, etiyojisi bilinen vaskülitler grubunda yer almıştır.

**Tablo 2. 2012 Uluslararası Chapel Hill Uzlaşma Konferansı'nda kabul edilen vaskülit sınıflaması (46)**

<b>Büyük damar vaskülitleri</b>	<b>Tek organ vaskülitleri</b>
Takayasu arteriti	Kutanöz lökositoklastik vaskülit
Büyük hücre arteriti	Kutanöz arterit
<b>Orta damar vaskülitleri</b>	Birincil merkezi sinir sistemi vaskülitleri
Poliarteritis nodoza	İzole aortit
Kawasaki hastalığı	Diğerleri
<b>Küçük damar vaskülitleri</b>	<b>Sistemik hastalıkla ilişkili vaskülitler</b>
• ANCA ilişkili vaskülitler	Lupus vaskülit
Mikroskopik polianjitis	Romatoid vaskülit
Granümatöz polianjitis (Wegener)	Sarkoid vaskülit
Eozinofilik granümatöz polianjitis (Churg-Strauss)	Diğerleri
• İmmün kompleks ilişkili küçük damar vaskülitleri	<b>Etiyojisi bilinen vaskülitler</b>
Anti-glomerüler bazal membran hastalığı	Hepatit C virüs ilişkili kriyoglobülinemik vaskülit
Kriyoglobülinemik vaskülit	Hepatit B virüs ilişkili vaskülit
IgA vaskülit (Henoch-Schönlein purpurası)	Sifiliz ilişkili aortit
Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit (anti-C1q vaskülit)	<b>İlaça bağlı immün kompleks vaskülit</b>
<b>Değişken çapta damarları tutan vaskülitler</b>	<b>İlaça bağlı ANCA ilişkili vaskülit</b>
Behçet hastalığı	Kanser ilişkili vaskülit
Cogan sendromu	Diğerleri

ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor

**SORUMLU İLAÇLAR**

- İlaça bağlı immün kompleks vaskülit (kutanöz küçük damar vaskülit) nedeni olabilen ilaçlar Tablo 3'te gösterilmiştir (47).
- İlaça bağlı ANCA ilişkili vaskülit nedeni olan ilaçlar Tablo 4' de gösterilmiştir (22).

**Tablo 3. İlaça bağlı immün kompleks vaskülit (kutanöz küçük damar vaskülit) nedeni olabilen ilaçlar (47).**

<b><u>Antibiyotikler</u></b>	<b><u>Kardiyovasküler ve diüretik ilaçlar</u></b>	<b><u>Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar</u></b>
Penisilin	Prokainamid	Asetilsalisilik asit
Doksisiklin	Kinidin	Diklofenak
Klindamisin	Atenolol	İbuprofen
Rifampisin	Asebutolol	İndometazin
Gentamisin	Diltiazem	Flurbiprofen
Siprofloksasin	Kaptopril	Naproksen
Trimetoprim-sulfametoksazol	Hidroklorotiazid	Tenoksikam
Kloramfenikol	Furosemid	Fenbufen
Ampisilin	Amiodaron	
Griseofulvin	Hidralazin	
Asiklovir	Spirololaktan	
İzoniazid	Guanetidin	
Ofloksasin	Metildopa	
Zidovudin		
<b><u>Psikoaktif ilaçlar</u></b>	<b><u>Kanser ilaçları</u></b>	<b><u>Antikoagülan ve trombolitik ilaçlar</u></b>
Amitriptilin	Siklofosfamid	Heparin
Maprotilin	Metotreksat	Warfarin
Trazodon	Tamoksifen	Anizol streptokinaz aktivatör kompleks
	Levamisol	Streptokinaz
	Heksametilen bisasetamid	
	Busülfan	
<b><u>Beta-adrenerjik reseptör agonistleri</u></b>	<b><u>Intravenöz diğer ilaçlar</u></b>	<b><u>Antikonvulzanlar</u></b>
Ritodrin	İyotlu radyokontrast madde	Sodyum valproat
Terbutalin	Demir-dekstran preparatları	Fenitoin
		Karbamazepin
<b><u>Diğer ajanlar</u></b>		
Asetaminofen	G-CSF	Propiltiourasil
Allopurinol	GM-CSF	Kinin
Azatioprin	Altın	Retinoids
Simetidin	Interferon-alfa	BCG aşısı
Kolşisin	Metformin	Vitamin B6
D-penisilamin	Metiltiourasil	
Gıda katkıları	Potasyum iodin	

**Tablo 4. İlaça bağlı ANCA ilişkili vaskülit nedeni olan ilaçlar (22).**

<b><u>Anti-tiroid ilaçlar</u></b>	Benziltiourasil, Karbimazol, Metimazol, Propiltiourasil
<b><u>Biyolojik ajanlar</u></b>	Adalimumab, Etanersept, İnfliksimab, Golimumab
<b><u>Antibiyotikler</u></b>	Sefotaksim, Minosiklin, Nitrofurantoin, Trimetoprim-sulfameİoksazol, Vankomisin
<b><u>Anti-tüberküloz ilaçlar</u></b>	İzoniazid, Rifampisin
<b><u>Anti romatizmal ilaçlar</u></b>	D-Penisilamin, Sülfasalazin
<b><u>Psikoaktif ajanlar</u></b>	Klozapin, Tioridazin
<b><u>Diğerleri</u></b>	Allopürinol, Atorvastatin, Kokain, Levamisol, Denosumab, Hidralazin, İzotretinoin, Fenitoin

## KLİNİK BULGULAR

- Klinik bulgular özgül olmayıp çok değişkendir. Ateş, miyalji, artralji, deri döküntüsü gibi özgül olmayan bulgularla birlikte bir ya da birden fazla organın tutulmasına ait bulgular görülebilmektedir.
- Olguların %10-20'sinde sadece deri bulguları bildirilmiştir (Resim 1).



**Resim 1:** İlaç ilişkili vaskülit cilt bulgusu.

- En sık etkilenen organ böbreklerdir. Böbrek tutulumunda hematüri, proteinüri ve kreatinin yüksekliği olabilir. Akciğerde alveolar hemoraji varlığında ise hemoptizi gözlenebilen bulgulardır. Nadir olarak karaciğer, periferik sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi tutulumu da bildirilmiştir (10, 48).
- Çocuklarda görülen vaskülitlerde yakınmalar ve klinik belirtiler çok belirgin değişkenlik ve farklılıklar gösterir. Odağı bilinmeyen ateş, kilo kaybı ve yorgunluk, cilt lezyonları (ürtiker, livedo retikularis, palpabl purpura, nodül, ülser, nekroz), nedeni açıklanamayan miyalji, artrit ya da artralji, hipertansiyon, yumuşak doku ödemi gibi klinik bulgularda vaskülit akla gelmelidir. Henoch-Schönlein Purpurası ve Kawasaki Hastalığı çocukluk çağında en sık görülen vaskülitlerdir. Diğer vaskülitler çocukluk çağında nadir olarak gözlenir (44).
- Bazı olgularda, idiyopatik ANCA ile ilişkili bir hastalık tablosu ya da poliarteritis nodoza (PAN) benzeri vaskülitin klinik özellikleri olan akciğer, böbrekler, merkezi sinir sistemi ve karaciğeri içeren organ tutulumu meydana gelir.
- ANCA ilişkili küçük damar vaskülitlerinde klinik tabloda ise altta yatan inflamatuvar süreçten kaynaklı olarak yorgunluk, ateş ve kilo kaybı gibi özgül olmayan semptomlar yaygındır ve bunlara başka semptomlar eşlik eder.
- ANCA ilişkili vaskülitler farklı damarları etkileyerek kalp, akciğer, böbrek, sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve deri gibi birçok organda hasara neden olabilir. Hastaların yarısından fazlası belirgin kas iskelet sistemi semptomlarına sahiptir. Miyalji yaygındır, ancak gerçek miyozit çok nadirdir. Hastalarının yaklaşık yarısında palpabl purpura şeklinde deri belirtileri görülür.
- ANCA ilişkili vaskülitlerde subkutanöz nodüller, deri ülserleri, subungual splinter hemorajiler, parmak gangreni, livedo retikularis ve eozinofilik ganümatöz polianjitis (Churg-Strauss) de ürtikeryal döküntüler görülebilir.

**LABORATUVAR BULGULARI**

- İlaçla ilişkili vaskülit tanısı için özgül bir laboratuvar testi yoktur.
- Tutulan sisteme göre örneğin akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi tanıda yararlı olabilir.
- Laboratuvar tetkikleri olarak ESH, CRP gibi akut faz reaktanları genellikle yüksektir. Birden fazla antijene spesifik (miyeloperoksidaz, proteinaz 3, elastaz, laktoferrin, katepsin B, lizozim) antinükleer sitoplazmik antikorlar (ANCA), anti nükleer antikorlar (ANA), anti-double stranded DNA (anti ds-DNA) gibi antikorlar pozitif saptanır.
- Vaskülit tanısını koymak ve diğer hastalıkları dışlamak için biyopsi yapılmalıdır. Deri tutulumu olan olgularda deriden alınan biyopside lökositoklastik vaskülit bulguları görülürken böbrek biyopsisi yapılan hastalarda sınırlı immün kompleks birikimi olan kresentik glomerülonefrit bildirilmiştir (8, 10).

**TANI-AYIRICI TANI**

- İlaçla ilişkili vaskülitlerde özgül tanı kriterleri yoktur.
- Tanı ilaç kullanım öyküsü ve klinik bulgulara dayanır. İlaçla ilişkili vaskülit düşünülen olgularda anamnezde bulguların başlangıcından 6 ay öncesine kadar kullanılan tüm ilaçlar dikkatlice sorgulanmalıdır (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Bulgu ve belirtilerin ilaç kullanımından sonra başlamış olması, ilaç kesilince gerilemesi, birden fazla antijene karşı gelişmiş ANCA'nın saptanması ilaç ilişkili vaskülit tanısını destekler.
- Ayırıcı tanıda vaskülit benzeri tablo yapabilen enfeksiyon, malignite gibi diğer nedenler ve primer vaskülitler düşünülmelidir (8, 10, 49, 50).
- Deride vaskülit bulgusu olan olgularda, değerlendirme yapılırken öncelikle bu bir vaskülit midir, etiyolojik faktör nedir, diğer organlarda tutulum var mı sorularına cevap aranmalıdır (47).
- Tablo 5'te ilaç ilişkili vaskülitte tanısal yaklaşım önerileri yer almaktadır (10).

**Tablo 5. İlaç ilişkili vaskülitte tanısal yaklaşım (10).**

Klinik şüphe
Ayırıcı tanı- enfeksiyon, malignite, idiyopatik vaskülit tanılarının dışlanması
Dikkatli ve detaylı ilaç öyküsü alınması
Sorumlu ilaçla ilgili detaylı literatür taraması yapılması
Serolojik testler (ANA, ANCA, antifosfolipid antikorları, dsDNA, C3 ve C4 kompleman düzeyleri)
Biyopsi (deri ve varsa tutulan organdan)
Görüntüleme (magnetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi)
Sorumlu ilacın kesilmesi ve yakın takip

\*ANA: Anti nükleer antikor; ANCA: Antinükleer sitoplazmik antikor; dsDNA: Çift sarmal DNA

**KOMPLİKASYONLAR**

- Vaskülit komplikasyonlarının şiddeti vaskülitin tipi ile ilgilidir. Erken dönemde damar duvarında nekroz ve hasar ile damar lümeninde daralma ya da tıkanma (trombüs, intimal proliferasyon), uzun dönemde büyük damarların tutulduğu olgularda anevrizma ve rüptür gelişimi meydana gelebilir (8).

- İlaçla ilişkili vaskülitlerde hastalık fark edilip hemen ilaç kesilirse komplikasyon gelişme olasılığı azalır, ancak erken tanı konulamaz ise organ hasarına ve yetmezliğine yol açabilen farklı klinik tablolar ortaya çıkabilir ve ölümcül olabilir (8).
- Böbrek sık tutulan organdır ve olgularda hematüri, proteinüri ve yüksek serum kreatinin değeri görülebilir, en önemli renal komplikasyon glomerüler vaskülitte bağlı son dönem böbrek hastalığıdır. Sorumlu ilacın erken kesilmesi genellikle glomerüler inflamasyonun düzelmesini sağlar. İlaçla ilişkili vaskülit primer vaskülitlere oranla genellikle daha hafif bir seyre sahiptir ve daha az hastada hızla ilerleyen glomerülonefrit vardır (51).
- Akciğer tutulumu olduğunda intra-alveoler kanama ve interstisyel pnömoni en önemli pulmoner komplikasyonlardır (52, 53).

## TEDAVİ

- İlaçla ilişkili vaskülit düşünülen olgularda sorumlu olabilecek ilaç hemen kesilmelidir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). İlaçla ilişkili vaskülitlerde erken tanı konularak ilaç hemen kesilirse bulgular birkaç gün ya da birkaç hafta içinde kendiliğinden geriler.
- Hastaya tedavisi için gerekli ise alternatif ilaç verilmelidir. Aynı ilaç ve benzer sınıflardan ilaçlar verilmemelidir.
- Desensitizasyon kontrendikedir, önerilmez.
- Hafif ve sadece cilt tutulumu ile giden olgularda neden olduğu düşünülen ilacın kesilmesi ve dikkatli klinik takip yeterli olabilir.
- Şiddetli klinik bulgusu ve organ tutulumu olan olgularda 1 mg/kg glukokortikoid tedavisi 1-2 ay süre ile verilebilir (10). Erken dönemde yaşamı tehdit eden bulgusu olan olgularda 1 gr/gün 3 gün pulse steroid tedavisi verilebilir (10).
- Multi organ tutulumu ve ANCA pozitifliği durumunda glukokortikoidler ve immünsüpresif ilaçlar (siklofosamid, mikofenolat mofetil, ritüksimab) kullanılabilir.
- İlaçla ilişkili vaskülitlerde, tedavi süresi hâlen tartışmalıdır fakat primer vaskülitlerden daha kısadır ve genellikle idame tedaviye ihtiyaç duyulmaz (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (4,11,17).

## PROGNOZ, UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- İlaç erken kesilirse prognoz primer vaskülitlere göre daha iyidir. Ciddi organ tutulumu dışındaki birçok bulgu 1-4 hafta içerisinde destek tedavisi ile düzelir.
- Tanının gecikmesi mortalite ve morbidite oranını artırır, bildirilen ölüm oranı %10 dur (8, 10, 51).
- Tanı sonrası hastaların uzun süreli takibi önemlidir. Ancak klinik bulgu veya organ tutulumu olmadan serolojik anormalliklerin 12-24 ay kadar uzun sürebileceği de unutulmamalıdır (8).
- İlaçla ilişkili vaskülit gelişimi açısından riskli ve vaskülitte neden olabilecek ilaçların uzun süreli kullanımından kaçınılması, uzun süreli kullanım gerekiyorsa hastanın yakından takip edilmelidir (**kuvvetli pozitif öneri**) (8, 10).
- Hastaların aynı ilaç ve benzer sınıflardan ilaçları kullanmaması gereklidir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Sorumlu ilacı belirlemek için invitro testler ve deri testlerinin tanısal değeri belli olmayıp yapılması önerilmemektedir, provokasyon testleri kontrendike olup yapılmamalıdır (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).

**KAYNAKLAR**

1. Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs's classification: is it still valid?. *Toxicology* 2001;158:43-49.
2. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74:14-27.
3. Apisarnthanarak A, Uyeki TM, Miller ER, Mundy LM. Serum sickness-like reaction associated with inactivated influenza vaccination among Thai health care personnel: risk factors and outcomes. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e18-22.
4. Warrington RJ, Martens CJ, Rubin M, Rutherford WJ, Aoki FY. Immunologic studies in subjects with a serum sickness-like illness after immunization with human diploid cell rabies vaccine. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79:605-610.
5. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, Scheinmann P, De Blic J. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:411-418.
6. King BA, Geelhoed GC. Adverse skin and joint reactions associated with oral antibiotics in children: the role of cefaclor in serum sickness-like reactions. *J Paediatr Child Health*. 2003;39:677-681.
7. Vial T, Pont J, Pham E, Rabilloud M, Descotes J. Cefaclor-associated serum sickness-like disease: Eight cases and review of the literature. *Ann Pharmacother*. 1992;26:910-914.
8. Radic M, Martinovic Kaliterna D, Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med* 2012;70:12-17.
9. Ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002;36:130-147.
10. Grau RG. Drug-induced vasculitis: New insights and changing lineup of suspects. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:71.
11. Brogan BL, Olsen NJ. Drug-induced rheumatic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:76-80.
12. Arkachaisri T. Serum sickness and hepatitis B vaccine including review of the literature. *J Med Assoc Thai* 2002;85 Suppl 2:S607-S612.
13. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim SP, Prajapati T et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1408-1414.
14. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: Pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin N Am* 2010;94:645-664.
15. Caubet J, Pichler WJ, Eigenmann PA. Educational case series: Mechanisms of drug allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:559-567.
16. Murphy K. Allergy and Allergic Diseases. In: Murphy K (eds). *Janeway's Immunobiology*. 8<sup>th</sup> ed. Abington: Garland Science, 2012:571-610
17. Bielory L, Gascon P, Lawley TJ, Young NS, Frank MM. Human serum sickness: a prospective analysis of 35 patients treated with equine anti-thymocyte globulin for bone marrow failure. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:40-57.
18. Gamarra RM, McGraw SD, Drelichman VS, and Maas LC. Serum sickness-like reactions in patients receiving intravenous infliximab. *J Emerg Med* 2006;30:41-44.
19. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Hypersensitivity. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). *Basic Immunology*. 5<sup>th</sup> ed. Missouri: Elsevier, 2016:231-247.
20. Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016;71(8):1103-1134.
21. Yorulmaz A, Akin F, Sert A, Ağır MA, Yılmaz R, Arslan Ş. Demographic and clinical characteristics of patients with serum sickness-like reaction. *Clin Rheumatol* 2018;37:1389-1394.
22. Weng CH, Zhi-Chun Liu ZC. Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis *Chinese Medical Journal* 2019;132:2848-2855.
23. Lundquist AL, Chari RS, Wood JH, et al. Serum sickness following rabbit antithymocyte-globulin induction in a liver transplant recipient: case report and literature review. *Liver Transpl* 2007;13:647.
24. Fajt ML, Petrov AA. Desensitization protocol for rituximab-induced serum sickness. *Curr Drug Saf* 2014;9:240-242.
25. Von Piruet CF, Schick B. *Die Serumkrankheit*. Leipzig: Deuticke; 1905.
26. Saad A, Kim YM, Hostoffer R, Tcheurekdjian H. Serum Sickness. In: Mahmoudi M (ed). *Allergy and Asthma: Practical Diagnosis and Management*, 2<sup>nd</sup> ed. Switzerland: Springer International Publishing, 2016:345-356.
27. Robertson A, Rhyne A. Serum Sickness. In: Kellerman RD, David P (eds). *Conn's Current Therapy*, 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2020:76-78.
28. Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr* 1994;125:805-811.
29. Mathes EF, Gilliam AE. A four-year-old boy with fever, rash, and arthritis. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26:179-187.



30. Azik FM, Kanmaz G, Ileri T. Serum sickness-like syndrome after immunoglobulin M-enriched polyclonal immunoglobulin. *Drug Metabol Drug Interact* 2010;25:49-50.
31. Misirlioglu ED, Duman H, Ozmen S, Bostanci I. Serum sickness-like reaction in children due to cefditoren. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:327-328.
32. Waibel KH, Katial RK. Serum sickness-like reaction and bupropion. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:509.
33. Finger E, Scheinberg M. Development of serum sickness-like symptoms after rituximab infusion in two patients with severe hypergammaglobulinemia. *J Clin Rheumatol* 2007;13:94-95.
34. Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P, Viander M. Serum-sickness-like disease is a common cause of acute arthritis in children. *Acta Paediatr Scand*. 1986;75:964-969.
35. Knowles SR, Shear NH. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin*. 2007;25:245-253.
36. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther*. 2013;26:467-475.
37. Erffmeyer JE. Serum sickness. *Ann Allergy* 1986; 56:105.
38. Tantawichien T, Benjavongkulchai M, Wilde H, et al. Value of skin testing for predicting reactions to equine rabies immune globulin. *Clin Infect Dis* 1995; 21:660.
39. Tan YC. Rash and fever in a 3-year-old girl. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:16-18.
40. von Pirquet CF, Schick B. (Die Serumkrankheit). *Serum Sickness*, Schick B (Ed), Williams & Wilkins, Leipzig 1905 (translation Baltimore 1951).
41. Reynolds R. Cefaclor and serum sickness-like reaction. *JAMA* 1996;276:950-951.
42. Ali S, Corcea SL, Cristian RM, Bumbacea RS. A rapid desensitization protocol in a case of drotaverine-induced serum sickness-like reaction in a pregnant woman: A case report. *Exp Ther Med*. 2019;18:5105-107.
43. Waheed A, Hill T, Dhawan N. Drug Allergy. *Prim Care*. 2016;43:393-400.
44. Barut K, Şahin S, Adroviç A, Kasapçopur Ö. Çocukluk çağı vaskülitlerine tanısal yaklaşım ve güncel tedavi seçenekleri. *Türk Pediatri Ars* 2015;50:194-205.
45. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-437.
46. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
47. Gota C. Overview of cutaneous small vessel vasculitis. Eds: Matteson EL, Callen J. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cutaneous-small-vessel-vasculitis> (20.05.2020).
48. Yazıcı A. İlaç İlişkili Vaskülitler. Berki T, Yavuz Ş, editörler. *Vaskülitler ve Nonaterosklerotik Tıkayıcı Arter Hastalıkları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.38-43.
49. Gao Y, Zhao MH. Review article: Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol*. 2009;14:33-41.
50. Loricera J, Blanco R, Ortiz-Sanjuán F, Hernández JL, Pina T, González-Vela MC, Calvo-Río V, et al. Single-organ cutaneous small-vessel vasculitis according to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides: a study of 60 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis cases. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:77.
51. Dobre M, Wish J, Negrea L. Hydralazine-induced ANCA-positive pauci-immune glomerulonephritis: a case report and literature review. *Ren Fail* 2009;31:745-748.
52. Yamauchi K, Sata M, Machiya J, Osaka D, Wada T, Abe S, Otake K, Kubota I. Antineutrophil cytoplasmic antibody positive alveolar haemorrhage during propylthiouracil therapy for hyperthyroidism. *Respirology*. 2003;8:532-535.
53. Lee JY, Chung JH, Lee YJ, Park SS, Kim SY, Koo HK, Lee JH, Lee CT, Yoon HI. Propylthiouracil-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Chest*. 2011;139:687-690.

## Bölüm 4

# Tip IV Ağır İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- **Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri**
- **Tip IV Reaksiyonlar ve Genetik**
- **Patogenez (İmmünolojik ve Metabolik Mekanizmalar)**
- **Klinik Özellikler**
- **Tanısal Testler ve Yaklaşım**
- **Tedavi ve Uzun Dönem Yaklaşım**
- **Spesifik Reaksiyonlar**
  - İlaç ilişkili Eozinofili ve Sistemik Semptomlar (DRESS) Sendromu
  - Eritema Multiforme
  - Stevens Johnson Sendromu - Toksik Epidermal Nekrolizis
  - Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstülozis
  - Jeneralize Büllöz Fiks İlaç Erüpsiyonu



# Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

## EPİDEMİYOLOJİ

- İlaçlara bağlı görülen istenmeyen reaksiyonların çoğunluğu deri bulgularını içermektedir. Bununla beraber bu reaksiyonların %2-5'i ağır kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır (SCAR) (1).
- SCAR'ın insidans ve prevalansı ile ilgili veriler değişkenlik göstermektedir. Çalışmaların farklı ülkelerde, farklı yöntemler ve farklı tanı kriterleri kullanılarak yapılması sonuçları etkilemektedir.
- Kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (CADR) ve SCAR için insidans belirlemeye çalışan prospektif çalışmalar azdır. Fransa'da 6 aylık bir dönemde yatan hastalarla yapılan bir çalışmada CADR 3.6/1000, SCAR ise 0.52/1000 vakada saptanmıştır (2). Meksika'da 10 aylık dönemde CADR insidansı %0.7, SCAR %0.12 olarak saptanmıştır (3). Uruguay'da yatan hastaların 1 yıl izlendiği çalışmada CADR insidansı 1000'de 2.2 bulunmuş, 17 reaksiyonun 5'inde SCAR (4 DRESS, 1 SJS) olduğu belirtilmiştir (4). Daha yakın zamanda Malezya'da yatan hastalarda CADR insidansı %0.4 bulunmuş, 43 hastanın 14'ünde DRESS, 6'sında SJS bildirilmiştir (5).
- Avrupa'da retrospektif veriler değerlendirildiğinde, yılda 1.4-6/milyon vaka gözlemlendiği bildirilmiştir (1). Yakın zamanda İngiltere'de, 1995-2013 arasındaki verilerin toplandığı bir çalışmada, insidans hızı milyon kişi başına yılda 5.76 SJS/TEN vakası olarak bildirilmiş, en yüksek sıklığın >80 yaş ve 1-10 yaş arasına ait olduğu belirtilmiştir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2 yıllık geriye dönük taramalarda milyon kişide yılda 12.35 SJS/TEN vakası ile çok daha yüksek bir insidans hızı olduğu hesaplanmıştır (7). Yine ABD'den çocuklarda insidans 7.5/100.000 çocuk olarak bildirilmiştir (8).
- DRESS ve AGEP ile ilgili çalışmalar daha kısıtlıdır. DRESS için Thailand'dan yatan hastalar içinde 9.63/100.000 vaka, Hindistan'dan toplumda 0.9/100.000 vaka bildirilmiştir. ABD'de yakın zamanda bir çalışmada 2.18/100.000 vaka saptanmıştır. AGEP için milyon kişide yılda 0.3-5 arasında değişen bir insidans bildirilmiştir (1).
- Hastalık tanımları, çalışma planları, genetik faktörler ve ilaçların reçetelenme düzenleri farklı çalışmalar ve farklı ülkelerden değişken sonuçlar gelmesine neden olmaktadır.

## RİSK FAKTÖRLERİ

- Ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları görülme sıklığı ve risk faktörleri Tablo 1 de verilmiştir.

### Kişile İlgili Risk Faktörleri

#### 1. Yaş

- İleri yaş SCAR için önemli bir risk faktörüdür. Bu yaş grubunda çoklu ilaç kullanımının ve eşlik eden hastalıkların sık olması, riski artıran etkenler olabilir (1).
- Çocukluk ve gençlik dönemi de SCAR için riskli görünmektedir (1).
- Bir çalışmada 20 yaş altı ve 65 yaş üstü (9), başka bir çalışmada ise 10 yaş altı ve 80 yaş üstünde (6) riskin yüksek olduğu bildirilmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada çocuklarda en yüksek sıklığın 11-15 yaş arasında olduğu saptanmıştır (8).

Tablo 1. Ağır ilaç reaksiyonları görülme sıklığı, mortalite hızı, neden olan ilaçlar ve risk faktörleri

Reaksiyon tipi	İnsidans (milyon birey/yıl)	Mortalite hızı ve mortalite risk faktörleri	Neden olan ilaçlar	Risk faktörleri
SJS/TEN	SJS/TEN: 0.9-9.2 Çocuk: 0.4-6.3	SJS: %4.8-16.9 TEN: %14.8-30 yaş, etkilenen yüzey alanı, kalp hızı, malignite varlığı, serum üre, glukoz, bikarbonat düzeyi	Antibiyotikler Antikonvülzan NSAİİ nevirapin, abakavir, allopurinol, PPI, floksetin, EGFR inhibitörleri	HLA B 15:02-CBZ HLA A 31:01-CBZ HLA B 58:01-Allopurinol HLA B 57:01- Abakavir malignite, bağışıklık hastalıkları, karaciğer böbrek hastalıkları, çocuklar ve yaşlılar
AGEP	0.3-5.0	<%5 ileri yaş ve komorbidite	Antibiyotikler, antikonvülzanlar, terbinafin, malarya ilaçları, diltiazem, allopurinol, kortikosteroid, EGFR inh	HLA A 31:01-CBZ HLA B 57:01-Abakavir malignite, karaciğer böbrek hastalıkları, kronik enfeksiyonlar
DRESS	0.9-9.6	%10 ileri yaş, komorbidite, sistemik tutulumun derecesi, eozinofili, pansitopeni, koagülopati, taşikardi, GİS kanama, sistemik inflamasyon	Antibiyotikler antikonvülzanlar NSAİİ halojenize anestetikler tielinik asit, abakavir, dihidralazin, dapson	HLA A 31:01-CBZ HLA B 58:01-Allopurinol HLA B 57:01-Abakavir malignite, karaciğer böbrek hastalıkları, kronik enfeksiyonlar
DILI	%0.01-1	%14 Sarılık, serum bilirübin>2 kat, ALT>3 kat	Antibiyotikler (sülfonamid, nitrofurantoin, amoksisilin klavulanat, minosiklin), antikonvülzan (fenitoin, karbamazepin), NSAİİ (diklofenak, sulindak), halojenize anestetikler, abakavir, dihidralazin, dapson	HLA B1*1501-DRB5*0101-DQB*0602 ile amoksisilin klavulanat, HLA B*57:01 ile flukloksasilin, abakavir, HLA DQB1*02:01 veya HLA DQA1*01:02'nin olmaması ile antitüberküloz ilaçlar

**DILI:** İmmün aracı ilaç ilişkili karaciğer hasarı, **SJS/TEN:** Stevens-Johnson Sendromu/Toksik epidermal nekroliz, **DRESS:** İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar, **AGEP:** Akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis, **CBZ:** Karbamazepin, **PPI:** Proton pompa inhibitörü, **GİS:** Gastro intestinal sistem, **NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **EGFR:** Epidermal büyüme faktörü reseptörü, **HLA:** İnsan lökosit antijeni.

## 2. Cinsiyet

- Kadınlarda erişkin dönemde İADR sıklığı daha fazladır. SJS ve TEN kadınlarda yaklaşık 2 kat daha sık görülmektedir (10,11).
- Bazı ilaçlar için kadınlarda DILI riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (1).
- Çocuklarda tip IV reaksiyonlar için cinsiyet bir risk faktörü olarak saptanmamıştır (1).

## 3. Ailede İlaç Alerjisi Öyküsü

- Genel olarak ailede öykünün riski artırdığı gösterilmemiş olmakla beraber, genetik yatkınlığa bağlı olarak aile öyküsü saptanabilir.

#### 4. Genetik Yatkınlık

##### HLA A ve B allel tipi:

- Antijen- MHC bağlanması ve sunumu, ilaçlarla istenmeyen reaksiyonların ortaya çıkmasında önemli rol oynadığından, insan lökosit antijeni (Human Leucocyte Antigen, HLA) genotipi, ilaç reaksiyonlarında önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle belli toplumlarda belli ilaçlar için Tip IV reaksiyonlarla ilişki bildirilmiştir.
- Belli toplumlarda, bazı ilaçlarla görülen reaksiyonlar için genetik yapının risk oluşturabileceği saptanmıştır. Bu topluluklarda riskli ilaç kullanılmadan önce genotip belirlenmesi, SCAR ortaya çıkmasını engellemede maliyet etkin bulunmuştur. Bununla beraber genetik yatkınlığı olan her birey maruziyet sırasında reaksiyon göstermeyebilir.
- **HLA-B\*57:01** genotipiyle antiviral abakavir arasında ilişki gösterilmiştir (12).
- Asya halklarında, Çin, Tayland, Malezya ve Hindistan'da **HLA-B\*15:02** genotipi ile karbamazepin ilişkili SJS-TEN arasında bildirilmiştir (12-15).
- Avrupa-Kafkas kökenli halklarda, **HLA-A\*31:01** genotipiyle karbamazepine bağlı DRESS arasında ilişki gösterilmiştir. Bu kişilerin SJS/TEN, AGEP ve MPE için de risk grubu olduğu düşünülmektedir. Bu gen için benzer ilişki Japonlar ve Çinliler için de gösterilmiştir. Ancak toplumlarda **HLA-B 31:01** fenotipi sık görülmektedir ve bu nedenle tarama yapmanın prediktif değerleri düşük bulunmuştur (15-18).
- **HLA-B\*58:01** genotipi ile allopurinol ilişkili DRESS ve SJS/TEN ilişkisi, Han Çinlilerinde saptanmıştır. Güney doğu Asya'da bu allele sık rastlanmaktadır. Bununla beraber, allelin daha az görüldüğü toplumlarda da, ilişkinin şiddeti değişse de, risk faktörü olduğu gösterilmiştir. **HLA-B\*58:01** alleleline sahip olmanın allopurinol aşırı duyarlılık için sensitivitesi, güneydoğu Asya'da %80-100 arasındayken, Avrupa halkları ve Japonlar'da %50-60 arasındadır (19).
- Thai'li çocuklarda, fenitoin ilişkili DRESS ile HLA-B\*51:01 ve HLA-C\*14:02 arasında, fenitoin ilişkili SJS/TEN ile HLA-B\*38:02 arasında ilişki gösterilmiştir (20). Çocuklarda bu konuda öneri vermek için yeterli çalışma bulunmamaktadır.

##### İlaç metabolizması enzimlerinde genetik polimorfizm:

- İdiyosenkratik reaksiyonlar için risk oluşturabilir. İlaç metabolizmasını etkileyen başka alanlarda, örneğin, P450 genleri, glutamatesistein ve miyeloperoksidaz ile ilişkili genlerle ilişkili varyantların da, dolaşan ilaç ve metabolit konsantrasyonunu artırarak SCAR gelişiminde rol oynaması beklenebilir. Sitokrom p450 geni missens mutasyonu varlığında, fenitoinle SCAR riskinin arttığı bildirilmiştir (21).
- İlaç ve topluma özel genetik yatkınlığın ötesinde, yakın zamanda yapılan bir genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (genome wide association, GWAS), Fas ligand sinyal yolağını ilgilendiren genetik değişikliklerin, birçok ilaç için genel bir risk oluşturabileceği bildirilmiştir (22).

#### 5. Eşlik Eden Hastalıklar

- **Enfeksiyonlar:** Kronik enfeksiyonlar, tip IV ağır ilaçlarının görülme riskini artırmaktadır. Özellikle HIV enfeksiyonlarının tip IV ağır ilaç reaksiyon riskini 1000 kata kadar artırdığı bilinmektedir (23). DRESS sendromu en sık HHV-6 ile olmakla birlikte, human herpes virüs (HHV) re-enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmalarda %30-36 arasında virüs re-aktivasyonu bildirilmiştir (24). Bu durumun neden sonuç ilişkisi içerip içermediği ve mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır.
- **Kronik hastalıklar:** Altta yatan kronik hastalık varlığı, özellikle malignite varlığı tüm tip IV ağır ilaç reaksiyonları için risk oluşturmaktadır. Otoimmün hastalıklar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıklarının varlığı prognozu da olumsuz etkilemektedir (1).

## İlaçla İlgili Risk Faktörleri

### 1. İlacın Tipi

- İlacın tipi, farklı mekanizmalarla etkili olabilir. Genel olarak her ilacın Tip IV aşırı duyarlılık ortaya çıkarma potansiyeli olmakla beraber, bazı ilaçların daha yüksek risk taşıdığı bilinmektedir.
- Günümüzde hâlen tip IV ağır ilaç reaksiyonlarını bir ilaçla nedensel olarak ilişkilendirmemize yardımcı olacak testler kısıtlıdır. Genel olarak ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında altın standart kabul edilen ilaç provokasyon testleri, ortaya çıkabilecek ağır tablo nedeniyle uygulanamamaktadır. Deri testleri bazı durumlarda güvenilir kabul edilse de, duyarlılıkları düşüktür. İn vitro testler henüz günlük kullanıma girmemiştir ve geliştirilen testlerin de hassasiyetleri yüksek değildir. Bu nedenle, reaksiyonla ilaç arasındaki bağlantı, kişinin öyküsüne, almakta olduğu ilaçların sıralaması, kullanım süresi ve belli reaksiyonlara belli ilaçların neden olma sıklığı konusundaki mevcut bilgilerimize göre kurulmaya çalışılmaktadır.
- SJS, TEN ve DRESS için en sık şüphelenilen ilaçlar antibiyotikler, antiepileptikler (özellikle karbamazepin ve aromatik tip), NSAİİ'ler (özellikle oksikam tipi), abakavir ve allopürinoldür (1). Avrupa ülkelerinde 1997-2001 yılları arasında yapılan, 379 vaka ve 1505 kontrolü inceleyen EUROSCAR çalışmasında, sülfonamidler, allopurinol, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve oksikam NSAİİ'ler için yüksek risk olduğu doğrulanmış, yeni kullanıma giren ilaçlardan nevirapin ve lamotrijinle güçlü, sertralin, pantoprozol ve tramadol ile zayıf ilişki gösterilmiştir (25). AGEP için en sık şüphelenilen ilaçlar, antibiyotikler (aminopenisilinler, makrolidler, kinolonlar, sülfonamidler, pristamisin), antikonvülzanlar, terbinafin, antimalaryal ilaçlar (özellikle hidroksiklorokin) ve diltiazemdir (26).
- Nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla ilgili Kore'den 23 üniversite hastanesinden bildirilen bir çalışmada, NSAİİ ile SCAR geliştiren 170 hasta değerlendirilmiş, SJS/TEN için propiyonik asit grubunun, DRESS için asetik asitler ve koksiblerin daha riskli olduğu bildirilmiştir. Propiyonik asitlerle ortaya çıkan SCAR'da yoğun bakım yatışının daha sık olduğu saptanmıştır (27).
- Parasetamol özellikle sık kullanımı nedeniyle önem taşımaktadır. Özellikle çocuklarda parasetamol kullanımına bağlı reaksiyon şüphesi tereddüt yaratmaktadır. Yapılan bir metaanalizde, çocuklarda erişkinlere göre parasetamole bağlı aşırı duyarlılık reaksiyon sıklığı farklı bulunmamıştır (28). Parasetamolün kullanımının ağır ilaç reaksiyonları riskini artırabileceği yönünde veriler olmakla birlikte konu tartışmalıdır. Fransa'da yapılan bir çalışmada, 112 hastada 574 şüpheli ilaç değerlendirilmiş, 80 hastada parasetamol şüpheli gruba girmiş, ancak son değerlendirmede parasetamol kullanımıyla SCAR gelişimi arasında bir risk ilişkisi gösterilmediği belirtilmiştir (29). Risk açısından değerlendiren EUROSCAR çalışmasında, SJS/TEN için parasetamol kullanımında zayıf risk görülmüşse de, bu ilacın tip IV reaksiyonun erken belirtileri için kullanılmış olabileceği gözönüne alınarak, reaksiyondan en az 4 gün önceki kullanımlar analize alındığında riskin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Parasetamol ağır Tip IV ilaç reaksiyonları için yüksek riskli bir ilaç olarak saptanmamıştır (25). Son çalışmaların ışığında, parasetamol kullanımıyla ilgili saptanan bağlantıların ilacın sık kullanımı ve ağır ilaç reaksiyonlarına neden olabilen durumlar ve bizzat reaksiyonun kendisi için de kullanılabilmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüş, SCAR açısından yüksek riskli bir ilaç olarak değerlendirilmemiştir. Parasetamol kullanımı varlığında, öncelikle birlikte kullanılan diğer ilaçların değerlendirilmesi önerilir. Bununla beraber parasetamolün de etken olabileceği akılda tutulmalıdır.
- Son zamanlarda kanser ilaçları ve biyolojik ajanların kullanımının artması, bu ilaçlara bağlı tip IV ilaç reaksiyonlarının bildirimini de artırmıştır. Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörleri (EGFR) SJS ve TEN ile en sık ilişkilendirilen gruptur. İmatinib de AGEP ve DRESS vakalarıyla ilişkilendirilmektedir. Bu grup hastalarda mortalite oranı %51.7'ye kadar çıkabilmektedir. Ancak bu hastaların, mortalite açısından zaten yüksek riskli grupta oldukları unutulmamalıdır (30-32).

- Çocuklarda en sık etken antibiyotikler olarak görülmektedir. Risk analizi için 80 SCAR hastasını 216 kontrolle karşılaştıran bir çalışmada, sülfonamid, fenobarbital, karbamazepin ve lamotrijinin riski artırdığı gösterilmiştir. NSAİİ'lerin valproik asitle bir grup olarak etkili olduğu bildirilmiştir (33). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 58 çocuk hasta (35 SJS/TEN, 16 DRESS, 7 AGEP) geriye dönük değerlendirilmiştir. Neden olan ilaçlar birinci sıklıkta (%51.7) antibiyotikler, ikinci sıklıkta antiepileptikler (%31) olarak bildirilmiştir (34). Kore'den bildirilen çok merkezli çalışmada da, benzer şekilde 47 çocuk SCAR hastasında en sık etkenlerin antibiyotikler ve antiepileptikler olduğu saptanmıştır (35).
- Sıklıkla neden olduğu bildirilen ilaçları akılda tutmak önemli olmakla beraber, her ilacın ilaç reaksiyonlarına neden olabileceği de unutulmamalı, hastanın kullanmakta olduğu ve kullandığı bütün ilaçlar, öykü sırasında ayrıntılı olarak kaydedilmelidir.

## 2. Tedavi Süresi

- Tip IV ağır ilaç reaksiyonları, doğaları gereği genellikle uzayan tedaviler sırasında veya sonrasında ortaya çıkarlar ancak antibiyotiklerle daha kısa sürede de reaksiyon gelişebileceği bilinmektedir (36).
- Farklı ilaçlarla farklı durumlar yaşanabilse de, tedavinin başlangıcıyla belirti çıkması arasındaki süre, DRESS için 2-8 hafta, SJS/TEN için 4-28 gün olarak bilinmektedir. AGEP için aminopenisilinlerde saatler ile 2 gün, diğer ilaçlarla 2 haftaya kadar belirti gelişebileceği bildirilmiştir (37)
- İlaçların SJS/TEN ile ilişkilendirildiği EUROSCAR çalışmasında, yakın zamanda başlanan ilacın etken olma ihtimalinin daha yüksek olduğu, en çok 4 günden uzun ama 28 günden kısa kullanımlarda vaka görüldüğü bildirilmiştir (25).
- DRESS için ilaç başlangıcı ile reaksiyon ortaya çıkması arasındaki sürenin, hem çocuklarda hem de erişkinlerde, SJS/TEN'e göre daha uzun olduğu bildirilmektedir. Bu farkın DRESS için erken belirtilerin farkedilememesi veya yanlış tanımlarla, mesela mevcut enfeksiyonla eşleştirilebilmesinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (38).

## 3. İlacın Dozu

- T hücre aracılı reaksiyonlarda doza bağımlılık gözlenebilmektedir. Bu durum, yüksek dozlara maruz kalınması hâlinde reaksiyonun ortaya çıkmasına neden olabilir. Örneğin böbrek yetmezliği olan kişilerde allopurinol ile SCAR görülme riski, aktif metabolitlerin atılmamasına bağlı olarak artmaktadır (37).
- Antiepileptik ilaçlarda yüksek dozlarla tedaviye başlanmasının ve hızlı doz artımının SCAR riskini artırabileceği belirtilmiştir (39).
- Araıklı veya tekrarlayan dozlarla ilaç kullanımının, kesintisiz düzenli tedaviye göre daha yüksek risk taşıdığı kabul edilmekle beraber bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır (36) .

## 4. İntravenöz veya Topikal Uygulama

- Genel olarak, ilaç reaksiyonları intravenöz ve topikal uygulamada daha sık görülürler (36).

## 5. Çoklu İlaç Maruziyeti

- Çoklu ilaç maruziyeti genel olarak ilaçlarla istenmeyen reaksiyonları artıran bir durumdur. Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları için özellikle bir risk faktörü olduğu belirlenmiş olmasa da, hastaların birçoğunda çoklu ilaç kullanımı olduğu gözlenmektedir.
- Valproik asit ve lamotrijin birlikte kullanıldığında, tek başlarına kullanımına göre döküntü sıklığının arttığı gösterilmiştir. Metabolik enzimler için yarışma bu durumu açıklayan bir mekanizma olabilir (24).



- Bu durum, etkili ilaç-reaksiyon eşleştirme tetkiklerinin kullanım imkânlarının yetersiz olduğu Tip IV reaksiyonlarda, sorumlu ilacın saptanmasını zorlaştırmaktadır. Her durumda, hastaların mümkün olan en az ilaçla tedavi edilmesi, gereksiz ilaç kullanımından kaçınılması, hem Tip IV reaksiyonlar dahil ilaca bağlı istenmeyen etkileri azaltacak, hem de bir reaksiyon geliştiğinde sorumlu etkenin bulunmasını kolaylaştıracaktır.

## 6. Reaksiyon Gelişmeden Önce Sistemik Steroid Kullanımı

- SCAR öncesinde sistemik steroid kullanımının etkisini değerlendiren bir çalışmada, bu durumun SCAR şiddetini ve mortalitesini etkilemediği, ancak hastalık süresini 2.2 gün kadar uzattığı, riskli ilaç kullanımıyla reaksiyon ortaya çıkışı arasındaki süreyi de 7.1 gün kadar uzatabildiği bildirilmiştir (40).

### MORTALİTE, MORBİDİTE SIKLIĞI ve RİSK FAKTÖRLERİ

- Ağır kutanöz ilaç reaksiyonlarında mortalite hızı SJS için %10'a, TEN için %30'a, DRESS için %10'a varan sıklıklar mevcutken AGEP için %5'in altında olarak bildirilmiştir (41,42) .
- Bununla beraber, çalışmalarda mortalite sıklığı geniş değişkenlik göstermektedir. Yakın zamanda yapılan yayınlarda mortalite hızlarının daha düşük olduğu görülmektedir.
- Çalışmanın yapıldığı merkezin özelliği gibi faktörler de verilen sıklığı etkileyebilmektedir. Yanık ünitesine erken yatışın mortalite ve morbidite üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir (46). İleri yaş, eşlik eden hastalıklar bütün SCAR'lar için mortalite ve morbiditeyi artıran risk faktörleridir. Bir SJS/TEN atağı sonrası 1 yıllık mortalitede eşlik eden karaciğer, böbrek hastalığı veya malignite varlığı önemli risk oluşturmaktadır (1) .

### SJS/TEN İçin Mortalite-Morbidite Risk Faktörleri

- İspanya'da 1468 hasta ve ABD'de 3000 hasta için verilen mortalite oranları, SJS %4.8-5.6, TEN %16.7-14.8 şeklindedir (43,44). Ancak daha küçük serilerde verilen daha yüksek oranlar da bulunmaktadır. Japonya'dan bildirilen bir çalışmada, 2000-2006 arasına göre, 2007-2013 yılları arasında mortalite hızının belirgin düşüş kaydettiği bildirilmiştir (SJS %4.5 dan %0'a, TEN %22.2'den %5.3'e) (45).
- SJS/TEN için hastanın prognozunu belirlemeye yardımcı olacak bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (Score of Toxic Epidermal Necrolysis **SCORTEN**). Yaş, katılan vücut alanı, kalp hızı, malignite varlığı gibi klinik verilerin yanında serum üre, glukoz ve bikarbonat düzeyleri gibi laboratuvar verilerini de içermektedir (47). İlk başvuruda SCORTEN puanı 2 veya üzerinde olan hastalar mutlaka yoğun bakım ünitelerinde izlenmelidir.
- Ancak yakın zamanda yayınlanan vaka serilerinde, SCORTEN'in mortalite açısından belirleyiciliğinin kısıtlı olduğu saptanmıştır (48,49) .
- **ABCD-10** isimli bir başka skorlama sistemi de hastanede yatan SJS/TEN hastaları için önerilmiştir. Bu sistem, SCORTEN ile ortak olan yaş, etkilenen vücut alanı, serum bikarbonat düzeyine ek olarak mekanik ventilasyon ve hemodiyaliz ihtiyacı gösterme durumunu da içermektedir. 50 yaş ve üzeri olmak, vücut yüzey alanında %10'dan fazla epidermal ayrışma olması, serum bikarbonat düzeyinin 20 mmol/L üzerinde olmasından 1'er puan, herhangi bir kanser hastalığı varlığından 3 puan ve başvurudan önce diyaliz ihtiyacı olmasından 3 puan alınmaktadır (50). SCORTEN'de toplam maksimum puan 7 iken ABCD-10'da bu değer 8'dir. Yapılan bir çalışmada SCORTEN ve ABCD-10 puanlamalarının ilk başvuruda ve yatışın 2. günde birbiriyle korele olduğu belirlenmiştir. SCORTEN puanlaması ile ilgili ayrıntıları "Stevens-Johnson Sendromu/Toksik Epidermal Nekrolizis" kısmında bulabilirsiniz.

### DRESS İçin Mortalite-Morbidite Risk Faktörleri

- DRESS için yüksek serum eozinofili düzeyi, altta yatan çoklu hastalık varlığı ve pansitopeni prognozu kötüleştiren göstergeler olarak sayılmaktadır (51).

- Bunun dışında taşikardi, takipne, gastorintestinal kanama varlığı, lökositoz, koagülopati, sistemik inflamasyonun da hastane yatışını uzatan faktörler olduğu bildirilmiştir (52).
- Çeşitli ülkelerden yapılan çalışmalarda, %2.1'den %11.1'e kadar değişen oranlarda mortalite sıklıkları bildirilmiştir (1).
- İngiltere'den bildirilen bir seride, hastaların döküntülerine göre, morbiliform eritem, ekfoliyatif dermatit ve eritema multiforme benzeri reaksiyon şeklinde 3 grup tanımlanmış, son grupta ağır karaciğer tutulumu ve olumsuz prognozun daha sık olduğu bildirilmiştir (53).
- Mortalite genellikle organ yetmezliği ve enfeksiyon ilişkilidir. İleri yaş son organ yetmezliği riskini artırmaktadır (24).

#### **AGEP İçin Mortalite-Morbidite Risk Faktörleri**

- AGEP'te sistemik tutulum ve dolayısıyla mortalite ve morbidite nadirdir.
- Karaciğer, böbrek, kemik iliği, akciğer gibi sistemik tutulumun %17 civarında olduğu bildirilmiştir.
- Mortalite %5 altında görülmektedir (1).

#### **Çocuklarda SCAR Sıklığı, Mortalite, Morbidite ve Risk Faktörleri**

- Çocuklarda SCAR sıklığı, mortalite, morbidite ve risk faktörleri ile ilgili veriler azdır.
- Yakın zamanda İtalya'da 9 yıllık veriyi toplayan bir çalışmada, yatan çocuk hastalarda SCAR insidansı %0.32 olarak bildirilmiştir (30 SJS, 3 TEN, 17 DRESS, 2 AGEP). Hastalarda mortalite gözlenmemiştir (54).
- Çocuklarda mortalite oranları daha düşük olarak bildirilmektedir (SJS %0, SJS/TEN %4, TEN %10, <%5 AGEP) (1).
- Çocukluk döneminde renal yetmezlik, malignite, septisemi, bakteriyel enfeksiyonlar ve epilepsi varlığının mortalite riskini arttırdığı saptanmıştır (7). En yüksek mortalite 0-5 yaş arasında görülmektedir (8). Ülkemizde yapılan 58 hastanın değerlendirildiği çok merkezli çalışmada 1 TEN hastası kaybedilmiş, 1 TEN hastasında lagofthalmus ve 1 DRESS hastasında diabetes mellitus geliştiği rapor edilmiştir (34). Çocuklarda DRESS nedenli mortalite sıklığı da düşüktür.
- DRESS'te uzun dönemde morbidite olarak, böbrek yetmezliği, kronik anemi, otoimmün hastalıklar (otoimmün tiroidit, Tip I diabet, sistemik lupus, sistemik sklerozis, adrenal yetmezlik, otoimmün hemolitik anemi) bildirilmiştir (41).
- Yakın zamanda 82 makalede toplanmış 148 çocuk DRESS hastasının verilerini derleyen bir çalışmada, mortalite %3 olarak verilmiş, komplikasyonlar çoklu organ yetmezliği ve akut solunum yetmezliği olarak bildirilmiştir (56).
- Singapur'dan bildirilen bir çalışmada, 10 yılda 14 çocuk DRESS vakası saptanmış, hiçbirinde mortalite bildirilmemiştir. Bir hastada otoimmün tiroidit ve bir hastada kronik ürtiker geliştiği saptanmıştır (57).
- Kore'de 47 çocuk SCAR hastası (36 SJS, 7 DRESS, 4 TEN) değerlendirilmiş, yalnız 1 TEN hastasında mortalite bildirilmiştir (38).
- Çocuklarda en sık ilişkilendirilen ilaçlar antibiyotikler ve antiepileptikler, özellikle aromatik antiepileptik ilaçlardır (34,35,38).

#### **Organa Özgü İlişkili Reaksiyonlar İçin Morbidite, Mortalite Risk Faktörleri**

- SCAR'da organ tutulumları sık görülebilmektedir. En sık tutulan organ karaciğerdir (DRESS'de %48, SJS/TEN'de %18) (1).
- Ayrıca organa spesifik immün aracılı ilaç reaksiyonları da görülebilmektedir.

### İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı (DILI)

- Nadir görülmekle birlikte hastalığın insidans ve prevalansı ile ilgili fazla veri bulunmamaktadır.
- Bazı faktörlerin kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Önceden karaciğer hastalığı olanlarda, serum kreatinin düzeyi yüksek olanlarda ve antiepileptiklerle akut karaciğer yetmezliği gelişen çocuklarda hastalık daha ağır seyretmektedir (58).
- Sarılık gelişmesi veya serum bilirübin seviyesinin üst sınırın 2 katından yüksek olması, alaninaminotransferaz (ALT) düzeyinin normalin üst sınırından 3 kat daha fazla olması durumu birlikte olduklarında mortaliteyi %14'e kadar artırabilmektedirler (59).
- Genetik yatkınlıkla ilgili çalışmalar mevcuttur. Amoksisilin klavulanata bağlı görülen DILI ile HLA B1\*1501-DRB5\*0101-DQB1\*0602 arasında ilişki bildirilmiştir. HLA-B\*57:01 ile flukloksasilin ve abakavir ilişkili karaciğer yetmezliğinin ilişkili olabileceği gösterilmiştir.
- İleri yaşlarda DILI riski eritromisin, halotan, izoniazid, nitrofurantoin gibi bazı ilaçlarda artmış görünmekle beraber, bu etkinin daha çok altta yatan hastalıklar ve çoklu ilaç alımıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (60).
- Erken çalışmalarda kadınlarda daha sık gözlemlendiği saptanmış olsa da, sonraki çalışmalar kadın cinsiyetin DILI için risk faktörü olduğunu doğrulamamıştır. Kadınlarda halotan, izoniyazid, flukloksasilin, nitrofurantoin, klorpromazin ve eritromisinle, erkeklerde azatiopirinle tetiklenen DILI'nın daha sık olduğu bildirilmiştir. Otoimmün tip DILI kadınlarda daha sık görülmektedir (61).

### İlaç İlişkili Akut İnterstisyel Nefrit

- İnsidansla ilgili veri bulunmamaktadır. Biyopsi tanımlı akut interstisyel nefrit (AIN)'in renal biyopsilerin %0.5-2.6 arasında değiştiği ve AIN vakalarının, özellikle gelişmiş ülkelerde %70-75'inin ilaç ilişkili olduğu bildirilmiştir (1).
- Prognoz özellikle erken tanı alan vakalarda iyidir, böbrek işlevleri geri dönme eğilimindedir (1).
- Her ilacın bu hastalığa neden olabilme potansiyeli bulursa da, antibiyotikler (BL, rifampisin, sülfonamid, siprofloksazin), COX-2 inhibitörleri dahil NSAİİ'ler en sık ilişkilendirilen ilaçlardır. Son yıllarda proton pompa inhibitörleri ve 5-aminosalisilatlarla da vakalar bildirilmektedir (1).
- Genetik yatkınlık olduğu düşünülmekle birlikte bugüne kadar belli bir genotip saptanamamıştır. İleri yaşta olanların daha hassas olduğu söylenebilir. HIV enfeksiyonu, malignite gibi eşlik eden hastalıklar DAIN için risk oluşturabilir (1).

### İlaç İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

- Doza bağlı toksisite veya immün aracılı olarak ortaya çıkabilir.
- Farklı ilaçlar için çok farklı insidans verileri mevcuttur (<%1-%60) (1). Fransa'da bir çalışmada yılda milyon kişide 12.4 vaka şeklinde bir insidans verilmiştir (58). İlaç ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (İAH) prevalansı 52.6-%5 arasında bildirilmiştir (62).
- Mortalite genellikle solunum yetmezliğine bağlıdır ve sıklık için %0-41 arasında değişken veriler mevcuttur. Altta yatan malignite varlığında sıklık %14-51.3'e kadar çıkmaktadır (1).
- En sık ilişkilendirilen ilaçlar, kanser ilaçları (bleomisin, gemsitabin), romatolojik hastalıklarda kullanılan ilaçlar, antibiyotikler, NSAİİ'ler, psikiyatri ilaçları, antiaritmik ilaçlar ve amiodarondur (1).
- CYP enzim polimorfizmi bulunması, bu enzimle metabolize edilen ilaçlar için ilaç ilişkili İAH riskini artırmaktadır. Bazı HLA tipleri erlotinib-gemcitabin tedavisi alanlarda ilaç ilişkili İAH ile ilişkilendirilmiştir (63). Japonya'da ilaç ilişkili İAH'nin daha sık görüldüğü bildirilmiş olup genetik yatkınlığa bağlı olabileceği düşünülmektedir (64).

- İleri yaş, bleomisin, gemitabisin, EGFR-hedefli ilaçlar, leflunomid, metotraksat, amiodaron ve nitrofurantoin kullanımı risk faktörüdür. Erkek cinsiyet EGFR inhibitörlerinde, pemetrexet, metotraksat ve amiodaron gibi ilaçlarla risk artırmaktadır. Altta yatan kronik akciğer hastalıklarının varlığı da ilaç ilişkili İAH için riski artırmaktadır. Bleomisin, amiodaron ve nitrofurantoin için doz bağımlı etki gösterilmiştir (1).

### Sonuç Olarak;

- SCAR az görülen ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında olmakla beraber, mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması nedeniyle, iyi tanınması, erken tanı alması, sorumlu ilacın hemen kesilmesi ve erken tedavi başlanması önemli olan bir durumdur.
- Risk faktörlerinin bilinmesi, hem tabloya neden olan ilaçların saptanmasının kolaylaştırılması hem de risk gruplarında ilaç seçimine dikkat edilerek olası reaksiyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Gomes ESR, Marques ML, Regateiro FS. Epidemiology and Risk Factors for Severe Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr Pharm Des.* 2019;25:3799-3812.
2. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* 2003;149:1018-1022.
3. Hernandez-Salazar A, de Leon-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. *Arch Med Res.* 2006;37:899-902.
4. Danza Á, López M, Vola M, Álvarez-Rocha A. Reacciones adversas cutáneas a medicamentos: Vigilancia durante un año en un Hospital Universitario. Uruguay 2008-2009. *Rev Médica Chile.* 2010;138:1403-1409.
5. Kim HS, Tang MM. Cutaneous adverse drug reactions: A four-year audit from a district hospital in Johor, Malaysia. *Med J Malaysia.* 2018;73:397-399.
6. Frey N, Jossi J, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR, et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol.* 2017;137:1240-1247.
7. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JL. Pediatric Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:811-817.e4.
8. Antoon JW, Goldman JL, Lee B, Schwartz A. Incidence, outcomes, and resource use in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatr Dermatol.* 2018;35:182-187.
9. Chan H-L. The Incidence of Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis: A Population-Based Study With Particular Reference to Reactions Caused by Drugs Among Outpatients. *Arch Dermatol.* 1990;126:43.
10. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:49-54.
11. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics.* 2009;123:297-304.
12. White KD, Chung W-H, Hung S-I, Mallal S, Phillips EJ. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:219-234.
13. Chung W-H, Hung S-I, Hong H-S, Hsieh M-S, Yang L-C, Ho H-C, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 2004;428(6982):486-486.
14. Man CBL, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng ASH, et al. Association between HLA-B\*1502 Allele and Antiepileptic Drug-Induced Cutaneous Reactions in Han Chinese. *Epilepsia.* 2007;48:1015-1018.
15. Amstutz U, Shear NH, Rieder MJ, Hwang S, Fung V, Nakamura H, et al. Recommendations for HLA-B\*15:02 and HLA-A\*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia.* 2014;55:496-506.
16. Genin E, Chen D-P, Hung S-I, Sekula P, Schumacher M, Chang P-Y, et al. HLA-A\*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2014;14:281-288.
17. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2011;20:1034-1041.

18. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A\*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364:1134–1143.
19. Yu K-H, Yu C-Y, Fang Y-F. Diagnostic utility of HLA-B\*5801 screening in severe allopurinol hypersensitivity syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:1057–1071.
20. Manuyakorn W, Likkasittipan P, Wattanapokayakit S, Suvichapanich S, Inunchot W, Wichukchinda N, et al. Association of HLA genotypes with phenytoin induced severe cutaneous adverse drug reactions in Thai children. *Epilepsy Res*. 2020 May;162:106321.
21. Chung WH, Chang WC, Lee YS et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014;312:525–534.
22. Park H-W, Kim S-H, Chang Y-S, Kim S-H, Jee Y-K, Lee A-Y, et al. The Fas Signaling Pathway Is a Common Genetic Risk Factor for Severe Cutaneous Drug Adverse Reactions Across Diverse Drugs. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(5):555.
23. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous Disease and Drug Reactions in HIV Infection. *N Engl J Med*. 1993;328:1670–1674.
24. Roni P Dodiuk-Gad, Philip M Laws, Neil H Shear. Epidemiology of severe drug hypersensitivity *Semin Cutan Med Surg* 2014;33(1):2-9.
25. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, et al. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:35–44.
26. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JNB, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case–control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007;157:989–996.
27. Suh-Young Lee, Young Hee Nam, Young-Il Koh, Sae Hoon Kim, Sujeong Kim, Hye-Ryun Kang, et al. Phenotypes of Severe Cutaneous Adverse Reactions Caused by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11:212–221.
28. Gabrielli S, Langlois A, Ben-Shoshan M. Prevalence of Hypersensitivity Reactions in Children Associated with Acetaminophen: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;176:106–114
29. Lebrun-Vignes B, Guy C, Jean-Pastor M-J, Gras-Champel V, Zenut M, The French Network of Regional Centres of Pharmacovigilance and the French Investigators for Adverse Skin Reactions to Drugs. Is acetaminophen associated with a risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis? Analysis of the French Pharmacovigilance Database: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with acetaminophen. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:331–338.
30. Saissi EH, Beau-Salinas F, Jonville-Bera AP et al. Drugs associated with acute generalized exanthematous pustulosis. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:612–618.
31. Rosen AC, Balagula Y, Raisch DW, Garg V, Nardone B, Larsen N, et al. Life-threatening dermatologic adverse events in oncology. *Anticancer Drugs*. 2014;25:225–234.
32. Chen C-B, Wu M-Y, Ng CY, Lu C-W, Wu J, Kao P-H, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1259–1273.
33. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as Risk Factors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children: A Pooled Analysis. *Pediatrics* 2009;123:e297–304.
34. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:757–763.
35. Han XD, Koh M J-A, Wong SMY. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms in a Cohort of Asian Children. *Pediatr Dermatol* 2019 May;36(3):324-329.
36. Gomes ER, Kuyucu S. Epidemiology and risk factors in drug hypersensitivity reactions. *Curr Treat Options Allergy* 2017;4:239-257.
37. Solensky R, Philips EJ. Drug Allergy, In: Burks AW, Holgate ST, O’Hehir RE, Brodide DH, Bacharier LB, Hershey GKK, Peebles RS. *Middleton’s Allergy, Principles and Practice*. 9Th edition, Elsevier, 2020, pp1261-1282.
38. Oh HL, Kang DY, Kang HR, Kim S, Koh Y, Kim SH et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions in Korean Pediatric Patients: A Study From the Korea SCAR Registry *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Mar;11(2):241-253.
39. Kuyucu S, Caubet J. Hypersensitivity Reactions to Antiepileptic Drugs in Children: Epidemiologic, Pathogenetic, Clinical, and Diagnostic Aspects. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1879-1891.
40. H Y Lee<sup>1</sup>, A Dunant, P Sekula, M Mockenhaupt, P Wolkenstein, L Valeyrie-Allanore, L Naldi, S Halevy, J C Roujeau. The Role of Prior Corticosteroid Use on the Clinical Course of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Case-Control Analysis of Patients Selected From the Multinational EuroSCAR and RegiSCAR Studies. *Br J Dermatol* 2012;167:555-562.
41. Roujeau J-C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005;209:123–9.
42. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169:1071–1080.

43. Hsu DY, Brieve J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *J Invest Dermatol.* 2016;136:1387–1397.
44. Velasco-Tirado V, Alonso-Sardón M, Cosano-Quero A, Romero-Alegria Á, Sánchez-Los Arcos L, López-Bernus A, et al. Life-threatening dermatoses: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Impact on the Spanish public health system (2010-2015). *PLoS One.* 2018;13(6):e0198582.
45. Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int.* 2007;56:419–425.
46. Tran AK, Sidhu S. Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis – an Australian analysis of treatment outcomes and mortality. *J Dermatol Treat.* 2019 Jan 11;1–6.
47. Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau J-C, Revuz J, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S. SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115:149–153.
48. Oen IMM, van der Vlies CH, Roeleveld YWF, Dokter J, Hop MJ, van Baar ME. Epidemiology and costs of patients with toxic epidermal necrolysis: a 27-year retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2444–2450.
49. Nizamoglu M, Ward JA, Frew Q, Gerrish H, Martin N, Shaw A, et al. Improving mortality outcomes of Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A regional burns centre experience. *Burns.* 2018;44:603–611.
50. Noe MH, Rosenbach M, Hubbard RA, Mostaghimi A, Cardones AR, Chen JK, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality Among Patients With Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis—ABCD-10. *JAMA Dermatol.* 2019 Apr 1;155(4):448.
51. Chen Y-C, Chiu H-C, Chu C-Y. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Retrospective Study of 60 Cases. *Arch Dermatol.* 2010;146:1373.
52. Wei C-H, Chung-Yee Hui R, Chang C-J, Ho H-C, Yang C-H, Lin Y-J, et al. Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol.* 2011;21:930–937.
53. Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, Morris-Jones R, Bashir S, Bernal W, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases: DRESS: review of clinicopathological features. *Br J Dermatol.* 2013;168:391–401.
54. Liccioli G, Mori F, Parronchi P, Capone M, Fili I, Barni S, Sarti L, Giovannini M, Resti M, Novembre EM. Aetiopathogenesis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in children: A 9-year experience in a tertiary care paediatric hospital setting. *Clin Exp Allergy* 2020;50:61-73.
55. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-1080.
56. Kim GY, Anderson KR, Davis DMR, Hand JL, Tollefson MM. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in the pediatric population: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 2;S0190-9622(20)30504-1.
57. Xiuhui D Han, Mark J-A Koh, Sharon M Y Wong. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in a cohort of Asian children. *Pediatr Dermatol* 2019;36:324-329.
58. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135:1924–1934.e4.
59. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2010;138:2246–2259.
60. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009;49:2001–2009.
61. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J.* 2017;50:1602419
62. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:967–972.
63. Nishimura M, Toyoda M, Takenaka K, Imamura Y, Chayahara N, Kiyota N, et al. The combination of HLA-B\*15:01 and DRB1\*15:01 is associated with gemcitabine plus erlotinib-induced interstitial lung disease in patients with advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77:1165–1170.
64. Koo LC, Clark JA, Quesenberry CP, Higenbottam T, Nyberg F, Wolf MK, et al. National differences in reporting “pneumonia” and “pneumonia interstitial”: an analysis of the WHO International Drug Monitoring Database on 15 drugs in nine countries for seven pulmonary conditions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:775–787.

## Tip IV Reaksiyonlar ve Genetik

- Ağır kutanöz ilaç reaksiyonları (SCAR) sık görülmemekle birlikte mortalite ve morbiditelerinin yüksek olması nedeniyle büyük önem taşırlar. Bu nedenle, SCAR patogenezi inceleyen ve risk faktörlerini araştıran gittikçe artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır.
- Bu çerçevede, reaksiyonlara yatkınlık yaratan genetik faktörlerin belirlenmesinin reaksiyonları öngörmeye yardımcı olabileceği ve böylece ilaçla ilişkili ciddi hastalık yükünün azaltılabileceği görüşüyle son yıllarda farmakogenetik çalışmalar da hız kazanmıştır.

### HLA İlişkili Reaksiyonlar ve İlaçlar

- Gecikmiş tipte, yani T hücre aracılı reaksiyonlarda T hücrelerini uygunsuz şekilde tetikleyen ana proteinlerin başlıca 6. kromozomdaki majör doku uyumu kompleksi ya da majör histokompatibilite kompleksi (MHC) içinde kodlanan HLA molekülleri olduğu kabul edilmektedir.
- T hücreleri yüzeyindeki T hücre reseptörü aracılığıyla immün sistemin farklı hücreleri üzerinde eksprese edilen HLA molekülleri tarafından sunulan peptidleri tanır.
- **Sınıf I MHC molekülleri (HLA-A, -B ve -C)** tüm çekirdekli hücreler üzerinde eksprese olur ve CD8+ sitotoksik T lenfositlerini uyarır.
- **Sınıf II MHC molekülleri (HLA-DP, HLA-DQ and HLA-DR)** sadece profesyonel antijen sunan hücreler (B lenfositleri, makrofajlar ve dendritik hücreler) üzerinde eksprese olurlar ve CD4+ T lenfositleri uyarırlar.
- Son on yılda bazı HLA allelleri ile DRESS ve SJS/TEN arasında kuvvetli ilişkiler bildirilmiştir (1). Bu ilişkilerin gösterilmesi bazı iyi tanımlanmış ilaç reaksiyonlarında tedavi öncesi tarama programlarını uygulamaya sokmuştur.
- Şimdiye kadar 20'nin üzerinde ilaçla HLA alleli-doku hasarı ilişkisi bildirilmiş olmasına rağmen bu beraberlikler değişkenlik göstermektedir. Hangi HLA allelinin hangi organ sistemini ya da dokuyu etkileyeceği kesin değildir ve organ-homing reseptör ekspresyonu, T hücre klon tipleri ve diğer genetik varyasyonlar gibi başka faktörlerin de bu reaksiyonlarda etkili olabileceği düşünülmektedir (2).
- Bazı etnik kökenlerde çeşitli HLA allelleri ile ilaç reaksiyonları arasında güçlü ilişkiler saptanmıştır. Örneğin Çinliler'de, Tayland ve Malezyalılar'da karbamazepine bağlı SJS ve TEN ile HLA-B\*15:02 arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur. Bu ilişki Japonlar ve Koreliler'de zayıf olarak belirlenmiş, Avrupalılar'da ise böyle bir birliktelik bulunamamıştır (3,4).
- Ayrıca aynı HLA alleli yapısal ve terapötik olarak farklı ilaçlar ile farklı organ ya da doku hasarlarına neden olabileceği gibi aynı HLA allelleri bazı organ ya da dokularda yüksek oranda eksprese olduğu için farklı ilaçlar aynı organ ya da dokuda hasara neden olabilmektedir (2). Örneğin HLA-B57:01 hem abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile hem de flukloksasiline bağlı hepatotoksisiteyle ilişkili bulunmuştur (5-6). HLA-DRB1\*15:01 varlığının da lumirakoksib, komoksilav ve alkol ilişkili karaciğer hasarı için risk oluşturduğu gösterilmiştir (7-9).
- Şimdiye kadar birçok HLA-ilâç-reaksiyon ilişkisi tanımlanmış olmasına rağmen klinik pratikte hepsi tedavi öncesi risk saptanmasında kullanılmamaktadır. Şöyle ki bazı ilişkiler göz önüne alındığında bir vakada ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonunun (İADR) önlenmesi için oldukça fazla sayıda hastanın riskli HLA açısından test edilmesi gerekmektedir (10). Örneğin, flukloksasiline bağlı HLA-B\*57:01 ilişkili hepatit gelişimini 1 vakada önleyebilmek için yaklaşık 14000 test yapılması gerekmektedir. Bu oran daha güçlü ilişkilerin saptandığı reaksiyonlarda daha düşüktür; örneğin abakavir-HLA-B\*57:01 ilişkisi için bu sayı 13'e kadar düşmektedir.

- Şimdiye kadar tanımlanmış HLA-ilaç reaksiyonu ilişkileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1: HLA allelik varyasyonları ile ilaç, reaksiyon türü ve çalışılan etnik gruplar arasındaki ilişkiler**

HLA alleli	İlişkili ilaç/ilaçlar	Reaksiyon türü/türleri	Çalışılan/Etnik grup
HLA-B*57:01	Abakavir	DRESS	Avrupalılar, Afrikalılar
HLA-B*57:01	Flukloksasilin	DILI	Avrupalılar
HLA-B*15:02	Karbamazepin	SJS/TEN	Han Çinlileri, Taylandlılar, Malezyalılar, Hindistanlılar
HLA-A*31:01	Karbamazepin	DRESS SJS/TEN MPE	Avrupalılar, Çinliler, Japonlar ve Koreliler Japonlar, Koreliler, Kuzey Avrupalılar
HLA-8.1 AH (HLA-A*01:01, Cw*07:01, B*08:01, DRB103:01, DQA1*05:01, DQB1*02:01 )	Karbamazepin	DRESS	Kafkasyalılar
HLA-B*15:02	Okskarbazepin	SJS/TEN	Han Çinlileri, Taylandlılar
HLA-B*15:02	Fenitoin	SJS/TEN	Han Çinlileri
HLA-B*56:02	Fenitoin	DRESS	Avustralya yerlileri
HLA-B*15:02	Fenitoin	SJS/TEN	Han Çinlileri
HLA-B*13:01	Fenitoin	DRESS, MPE	Han Çinlileri
HLA-B*51:01	Fenitoin	DRESS, MPE	Han Çinlileri
HLA-A*24:02	Lamotrijin	SJS/TEN, MPE	Koreliler
HLA-B*15:02	Lamotrijin	SJS/TEN	Han Çinlileri
HLA-DQB1*05:02	Klozapin	Nötropeni	
HLA-C*05:01	Klozapin	Agranülositoz Miyokardit	
HLA-A*33:03	Tiklopidin	DILI	Japonlar
HLA-A*02:06	Soğuk algınlığı ilaçları	SJS/TEN	Japonlar, Koreliler
HLA-B*44:03	Soğuk algınlığı ilaçları	SJS/TEN	Hintliler, Brezilyalılar
HLA-B*13:01	Dapson	Dapson aşırı duyarlılık sendromu	Çinliler
HLA-C*04:01	Nevirapin	SJS/TEN	Malezyalılar
HLA-DRB1*01:01	Nevirapin	DRESS, SJS/TEN, MPE	Avustralyalılar, Avrupalılar, Güney Afrikalılar
HLA-DRB1*01:02	Nevirapin	DRESS, SJS/TEN, MPE	Avustralyalılar, Avrupalılar, Güney Afrikalılar
HLA-B*58:01	Allopurinol	SJS/TEN, DRESS	Han Çinlileri, Taylandlılar, Avrupalılar, Koreliler
HLA-DRB1*07:01	Lapatinib	DILI	Avrupalılar
HLA-DQA1:02:01	Lapatinib	DILI	İngiltere
HLA-DRB1*15:01 HLA-DQB1:06:02 HLA-DRB5*01:01	Lumirakoksib	DILI	Amerikalılar
HLA-DRB1*07:01	Ximelagatran	DILI	
HLA-DRB1*11:01	Statinler	Miyopati	Beyazlar ve Siyahiler
HLA-DRB1*13:02	Aspirin	Aspirin aşırı duyarlılığı	Koreliler
HLA-DQB1*06:09	Aspirin	Aspirin aşırı duyarlılığı	Avrupalılar
HLA-A2	Oksikam	SJS/TEN	Avrupalılar
HLA-DRB1*15:01 HLA-DQB1*06:02 HLA-A*02:01	Ko-amoksilav	DILI	İspanyollar

**DILI:** İmmün aracılı ilaç ilişkili karaciğer hasarı, **SJS:** Stevens-Johnson sendromu, **TEN:** Toksik epidermal nekroliz, **DRESS:** Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu, **MPE:** Makülopapüler erüpsiyon



## Güçlü HLA-ilaç-reaksiyon ilişkileri

### HLA-B\*57:01- Abakavir

- HIV tedavisinde kullanılan abakavir bazı hastalarda (%4-8) İADR'na sebep olabilmektedir. Bu reaksiyon döküntü, ateş, solunumsal, gastrointestinal ya da konstitüsyonel yakınmalar gibi birçok semptomla ortaya çıkan sistemik bir sendromdur. Nadiren hayatı tehdit edebilecek kadar ağır da seyredebilir (11-13).
- HLA sınıf I allellerinden HLA-B\*57:01 ile abakavir İADR ilişkisi ilk olarak Avusturya ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda saptanmıştır (14-15). Bu bulgu, bir ilaç reaksiyonunu Sınıf I-koşullu T-hücre aracılı mekanizmalarla ilişkilendirmek bakımından bir dönüm noktasıdır. Bundan sonra HLA-B\*57:01'in test edilmesinin faydaları ve güvenilirliği ile ilgili çok sayıda çalışmalar başlatılmıştır (1).
- İngiltere'de yapılan bir çalışma ile abakavir reçete etmeden yapılacak genetik analizin abakavir İADR'unu engellemede maliyet-etkin olduğu sonucuna varılmıştır (16). Daha sonra bu sonuç başka yazarlar tarafından da teyit edilmiştir (17-19). Ayrıca, Avustralya, İngiltere ve Fransa'da yapılan prospektif çalışmalarda HLA-B\*57:01'in tedaviye başlamadan önce test edilmesi ile abakavir İADR sıklığının azaldığı gösterilmiştir (20-22).
- Tüm bu verilerin ışığında FDA, etnik köken ayırımı yapılmaksızın abakavir tedavisi başlamadan önce tüm hastalarda HLA-B\*57:01 taraması yapılmasını önermektedir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Testin negatif öngörü değeri %100, pozitif öngörü değeri ise %55'tir. Testi pozitif olan olguların %45'inde neden reaksiyon gelişmediğinin açıklaması net değildir; bunun MHC dışında başka genetik faktörlerle veya genetik dışı bazı sebeplerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (1).

### HLA-B\*15:02- Karbamazepin

- Epilepsi, trigeminal nevralsi ve bipolar bozuklukların tedavisinde sık kullanılan ve bir aromatik amin olan karbamazepin makülopapüler erüpsiyondan SJS/TEN'e kadar gecikmiş tipte farklı ilaç yan etki reaksiyonlarına neden olabilmektedir (2).
- İlk olarak 2004'te Han Çinlilerinde HLA-B\*15:02 ile karbamazepine bağlı SJS/TEN gelişimi arasında çok güçlü bir ilişki gösterilmiştir (odds oranı >1000) (23-25). Bu ilişki diğer bazı güneydoğu Asya'lı toplumlarda, Tayland, Malezya ve beyaz olmayan Hintliler'de de bulunmuş, daha zayıf bir ilişki de Japonlar'da gösterilmiştir (2,3,26-29). Ancak bu toplumlardaki HLA-B\*15:02 ilişkisi spesifik bir fenotipik reaksiyon ile, yani sadece SJS/TEN için gösterilmiştir. Yani DRESS gibi diğer kütanöz reaksiyonlarla bir ilişki bulunamamıştır. Tayvan'da yapılan prospektif bir çalışmada tedaviye başlamadan önce HLA-B\*15:02 taranması ile karbamazepin ilişkili SJS/TEN görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir (30).
- Bu bilgiler ışığında European Medicines Agency (EMA) ve Food and Drug Administration (FDA) de dahil olmak üzere birçok ilaç düzenleme kurumu karbamazepin ilaç etiketini değiştirip tedavi başlamadan önce Asya kökenlilerde HLA-B\*15:02'nin araştırılmasını önermiştir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hong Kong'da uygulanan bu aktif farmakogenetik tarama stratejisinin sonuçları değerlendirildiğinde karbamazepin ilişkili SJS/TEN'in anlamlı oranda azaldığı ancak alternatif olarak seçilen fenitoin ve lamotrijin ilişkili SJS/TEN sıklığının arttığı ve genelde antiepileptik ilişkili SJS/TEN reaksiyon sıklığının değişmediği görülmüştür (31). Aslında bu sonuçlar genetik test sonuçlarının klinik pratiğe uygulanmasının zorluğunu da göstermektedir.

### HLA-A\*31:01-Karbamazepin

- Karbamazepin ilişkili ADR'larına yatkınlık oluşturan diğer bir allelik varyant ise HLA-A\*31:01'dir.
- Bu allel Çinliler'de makülopapüler erüpsiyon ve DRESS, beyazlarda ve Japonlar'da ise SJS/TEN reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (32-34). Başka bir çalışma da tedavi öncesinde HLA-A\*31:01'in araştırılmasının maliyet-etkin olduğunu göstermiştir (35).

- Birçok ülkede HLA-A\*31:01 ilişkisi ilaç etiketinde belirtilmektedir; ancak tedavi öncesi genetik tarama zorunlu kılınmamıştır (2).

#### HLA-B\*58:01-Allopürinol

- Allopürinol hiperürisemi ve gut tedavisinde kullanılan, ancak tip IV İADR'na sebep olan diğer bir önemli ajandır.
- Çinliler'de ve beyazlarda allopürinole bağlı SJS/TEN ya da DRESS gelişiminin HLA-B\*58:01 ile ilişkili olduğu bulunmuştur (36-37).
- Yirmibir farmakogenetik çalışmayı değerlendiren bir meta-analize göre HLA-B\*58:01 özellikle Asyalılarda allopürinol ilişkili ciddi reaksiyonların öngörülmesinde oldukça spesifik ve etkili bir genetik belirteçtir (**yüksek kanıt**) (38).

#### HLA-DRB\*01:01- Nevirapin, HLA-C\*04:01- Nevirapin

- Antiretroviral ajanlardan olan nevirapin sistemik semptomların eşlik etmediği ekzantemden hepatotoksisite gibi tek organ tutulumlarına ve ölümcül olabilecek SJS/TEN'e kadar farklı türlerde tip IV İADR'na neden olabilmektedir (39).
- İlk olarak HLA-DRB\*01:01 ile nevirapine bağlı hepatotoksisite ilişkisi bildirilmiştir (40). Daha sonra nevirapine bağlı ADR'larının gelişimi için risk faktörü olabilecek farklı allelik varyantlar da saptanmıştır (41).
- Onüç çalışmanın sonuçlarının değerlendirildiği bir meta-analize göre HLA-C\*04:01 varlığının etnik farklılık gözetmeksizin nevirapin ilişkili İADR'ları için risk faktörü olduğu, buna karşılık HLA-B\*35 ve HLA-DRB1\*01 varlığının ise Taylandlılar'da ve beyazlarda bu ilaç için risk oluşturduğu sonucuna varılmıştır (41).

#### HLA-B\*31:01-Dapson

- Başka bir güçlü ilişki de Çinliler'de, lepra tedavisinde kullanılan dapsonun sebep olduğu dapson aşırı duyarlılık sendromu ile HLA-B\*31:01 arasında bulunmuştur (42).
- Dapson aşırı duyarlılık sendromu ateş, hepatit, jeneralize ekfoliyatif dermatit ve lenfadenopatiler ile karakterize nadir görülen ancak ölümcül bir tablodur ve dapson tedavisi başlanmadan önce HLA-B\*31:01'in taranmasının bu sendromun gelişimini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (42).

#### Türkiye'de HLA-ilaç-reaksiyon ilişkileri çalışmaları

- Türkiye'den bu konuda bildirilen iki çalışma bulunmaktadır.
- Özkaya ve ark.'ları Trimetoprim-sulfametoksazole bağlı fiks ilaç erüpsiyonu ile HLA-A30, -B13, -Cw6 allelik varyasyonlarını arasında zayıf bir ilişki saptamışlardır (43) (**düşük kanıt**).
- Büyüköztürk ve ark.'ları Türk toplumunda antiepileptik ilaçlara karşı gelişen kutanöz reaksiyonlar ile HLA allelleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve HLA-B\*35:02 ile makülopapüler döküntü/DRESS/DIHSS arasında ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır (**düşük kanıt**) (44).

#### HLA Dışı Alleller ile İlişkili Reaksiyonlar ve İlaçlar

- İlaçların metabolik yolağındaki bazı gen polimorfizmlerinin ilaca bağlı ciddi reaksiyonların gelişme riskini artırdığı yönünde kanıtlar vardır. Ancak genom çalışmalarında bir istisna dışında yeterince kanıt elde edilememiştir.
- Japonlar, Taylandlılar ve Malezyalılar'da fenitoine bağlı ciddi ilaç reaksiyonu ile ilacın metabolizmasında rol alan CYP2C9'un aktivitesinde azalmaya neden olan CYP2C9\*3 allelik varyasyon arasında güçlü ilişki olduğu saptanmıştır.

CYP2C9 aktivitesindeki azalma fenitoinin metabolik temizlenmesini azaltmaya ve plazma konsantrasyonunu artırmaya neden olmaktadır. Bu da doz bağımlı kutanöz erüpsiyonların gelişimini açıklamaktadır (**düşük kanıt**) (45).

#### Sonuç olarak;

- Şimdilik eldeki kanıtlar ışığında sadece iki ilaç için tedavi öncesi genetik tarama önerilmektedir: (**kuvvetli pozitif öneri**)
  1. Abakavir tedavisi başlamadan önce tüm toplumlarda HLA-B\*57:01 taranması
  2. Han Çinlileri başta olmak üzere bazı güneydoğu Asyalı toplumlarda karbamazepin tedavisi öncesi HLA-A\*31:01 ve HLA-B\*15:02 varlığının araştırılması.
- Diğer ilaç reaksiyonlarının genetik temelini ve non-genetik diğer kolaylaştırıcı faktörlerin neler olduğunu aydınlatılabilmek için geniş katılımlı daha çok çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (**kuvvetli pozitif öneri**).

#### KAYNAKLAR

1. Garon SL, Pavlos RK, White KD, Brown NJ, Stone CA Jr, Phillips EJ. Pharmacogenomics of off-target adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:1896-1911
2. Pirmohamed M, Ostrov DA, Park BK. New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:236-244.
3. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:757-765.
4. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, ve ark. A marker for Stevens-Johnson syndrome.: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006;6:265-268.
5. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, ve ark. HLA-B\* 5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-579.
6. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, ve ark. HLAB\* 5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816-819.
7. Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, Yang F, Zhao X, Klickstein L, ve ark. A genomewide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet* 2010;42:711-714.
8. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, Urban TJ, Aithal GP, Andrade RJ, ve ark. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011;141:338-347.
9. Hebring SJ, Schrodi SJ, Ye Z, Zhou Z, Page D, Brilliant MH. A PheWAS approach in studying HLA-DRB1\*1501. *Genes Immun* 2013;14:187-191.
10. Peter JG, Lehloenya R, Diamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, ve ark. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: a global perspective on the science and art of current practice. *JACI: In Practice*, 2017;5:547-563.
11. Hetherington S, McQuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, ve ark. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001;23:1603-1614.
12. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002;34:1137-1142.
13. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, Steel H, Spreen B, Powell G, ve ark. Risk factor analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther* 2002;24:565-573.
14. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7 and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727-732.
15. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, ve ark. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359:1121-1122.
16. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M. Cost-effectiveness analysis of HLA-B\*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2004;14:335-342.
17. Kauf TL, Farkouh RA, Earnshaw SR, Watson ME, Maroudas P, Chambers MG. Economic efficiency of genetic screening to inform the use of abacavir sulfate in the treatment of HIV. *Pharmacoeconomics* 2010;28:1025-1039.

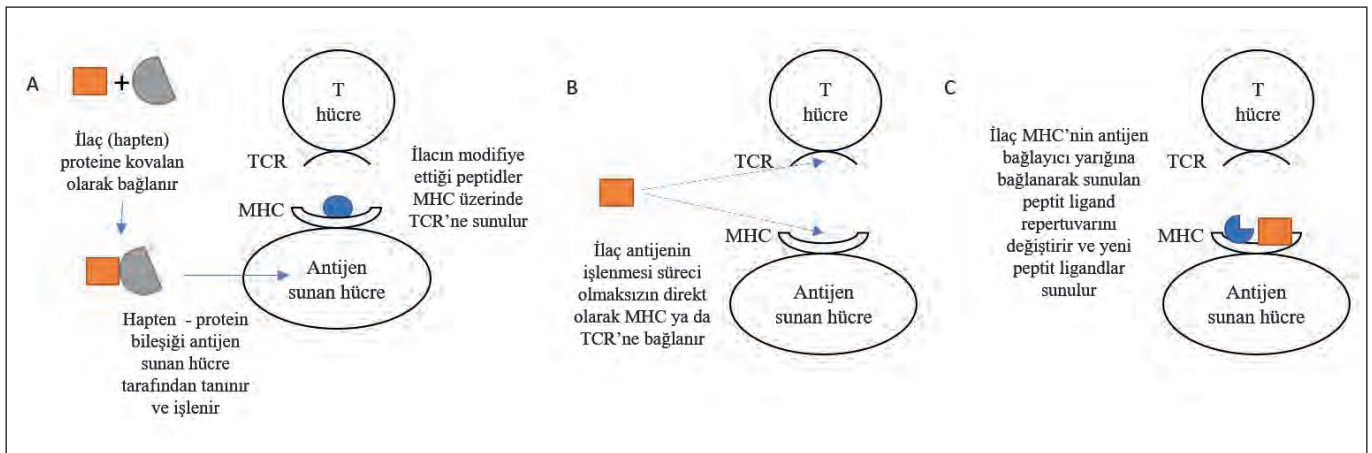
18. Nieves Calatrava D, Calle-Martin Ode L, Iribarren-Loyarte JA, Rivero-Roman A, Garcia-Bujalance L, Perez-Escolano I, ve ark. Cost-effectiveness analysis of HLA-B\*5701 typing in prevention of hypersensitivity to abacavir in HIV+patients in Spain. *Enferm Infee Microbiol Clin* 2010;28:590-595.
19. Schackman BR, Scott CA, Walensky RP, Losina E, Freedberg KA, Sax PE. The cost-effectiveness of HLA-B\*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS* 2008;22:2025-2033.
20. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006;43:99-102.
21. Waters LJ, Mandalia S, Gazzard B, Nelson M. Prospective HLA-B\*5701 screening and abacavir hypersensitivity: a single center experience. *AIDS* 2007;21:2533-2534.
22. Zucman D, Truchis P, Majerholm C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B\*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:1-3.
23. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, ve ark. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
24. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, ve ark. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297-306.
25. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, ve ark. Association between HLA-B\*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007;48:1015-1018.
26. Tassmeeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH, ve ark. Association between HLA-B1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010;51:926-930.
27. Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2010;49:834-841.
28. Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, Joshi CG, Sheth JJ, Patel DB, ve ark. Association of HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2009;75:579-582.
29. Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E, Fujiwara T, Kaniwa N, Saito Y, ve ark. HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 2010;51:297-300.
30. Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, ve ark. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-1133.
31. Chen Z, Liew D, Kwan P. Effects of a HLA-B\*1502 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions. *Neurology* 2014;83:2077-2084.
32. Genin E, Chen DP, Hung SI, Sekula P, Schumacher M, Chang PY, et al. HLA-A\*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2014;14:281-288.
33. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134-1143.
34. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirikata Y, ve ark. Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20:1034-1041.
35. Plumpton CO, Yip VLM, Alfirevic A, Marson AG, Pirmohamed M, Hughes DA. Cost-effectiveness of screening for HLA-A\*31:01 prior to initiation of carbamazepine in epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:556-563.
36. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, ve ark. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:297-306.
37. Saito Y, Stamp LK, Caudle KE, Hershfield MS, McDonagh EM, Callaghan JT, ve ark. Clinical pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:36-37.
38. Wu R, Cheng YJ, Zhu LL, Yu L, Zhao XK, Jia M, ve ark. Impact of HLA-B\*58:01 allele and allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: evidence from 21 pharmacogenetic studies. *Oncotarget*. 2016;7:81870-81879.
39. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, Richter C, van der Ende ME, Brinkman K, ve ark. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naive patients: the ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis* 2008;46:933-940.
40. Martin AM, Nolan D, James I, Cameron P, Keller J, Moore C, ve ark. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1\*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS* 2005;19:97-99.

41. Cornejo Castro EM, Carr DF, Jorgensen AL, Alfirevic A, Pirmohamed M. HLA-alleleotype associations with nevirapine-induced hypersensitivity reactions and hepatotoxicity: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25:186-98.
42. Liu H, Wang Z, Bao F, Wang C, Sun L, Zhang H, ve ark. Evaluation of Prospective HLA-B\*13:01 Screening to Prevent Dapsone Hypersensitivity Syndrome in Patients With Leprosy. *JAMA Dermatol* 2019;155:666-672.
43. Ozkaya-Bayazit E, Akar U. Fixed drug eruption induced by trimethoprim- sulfamethoxazole: evidence for a link to HLA- A30 B13 Cw6 haplotype. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:712-717.
44. Büyüköztürk S, Kekik Ç, Gökyiğit AZ, Tezer-Filik Eİ, Karakaya G, Saygı S, ve ark. Cutaneous drug reactions to antiepileptic drugs and relation with HLA alleles in the Turkish population. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50:36-41.
45. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, ve ark. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014;312:525-534.

## Patogenez (İmmünolojik ve Metabolik Mekanizmalar)

- İlaça karşı reaktif T lenfositler aracılığı ile gelişen geç-tip aşırı duyarlılık reaksiyonları Gell ve Coombs sınıflamasına göre Tip IV reaksiyonlar olarak sınıflanır. Aslında Gell ve Coombs sınıflamasındaki tüm reaksiyonlar T hücreler tarafından düzenlenmektedir. Ancak etkiler (efektör fonksiyon), Tip I-III reaksiyonlarda temelde antikör aracılı iken Tip IV reaksiyonlarda T hücre / sitokinlere bağımlıdır (Tip IVa-IVd) (1).
- Geç tip, immün sistem aracılı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının çoğu T hücre aracılı reaksiyonlardır ve sonuçta oluşan klinik tablo T hücreleri tarafından oluşturulan sitokinler ve devreye giren diğer hücre tipleri tarafından belirlenir.
- Spesifik bir immün yanıt oluşturabilmek için antijenlerin, antijen sunan hücreler tarafından uygun majör doku uygunluk kompleksleri majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ile T hücrelerine sunulması ve T hücreler tarafından tanınması gereklidir (2).
- İlaçların çoğu basit kimyasal yapıları olan düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir, immün sistem hücreleri tarafından kolayca tanınmazlar. İmmün reseptörler ile T ve B hücrelerini aktive etmek ve yeterli etkileşime girmek için çok küçüktürler. Bu nedenle, çoğu ilaç doğal hallerinde immünojenik değildir. Günümüzde, düşük molekül ağırlıklı ilaçların, T hücre yanıtı başlatmak üzere immün reseptörler ile etkileşimlerini açıklamak için üç model önerilmektedir (Şekil 1):

**1. Hapten / Prohapten modeli;** T hücreleri 'immünolojik' olarak uyarılır, ilaç ya da ilacın reaktif metabolitleri hapten / prohaptent - taşıyıcı bileşikler oluşturarak (örn. albumin gibi çözünür proteinler veya integrinler/selektinler gibi membrana bağlı proteinler ile birleşerek) immünojenik özellik kazanır ve klasik immün yanıtlardan birini başlatır.



**Şekil 1:** İlaçların T hücre aktivasyonunu tetikleme mekanizmaları konusunda önerilen hipotezler. (A) Hapten hipotezi, (B) Farmakolojik etkileşim (P-I) hipotezi, (C) Değişmiş peptit repertuarı modeli (TCR: T hücre reseptörü; MHC: Majör histokompatibilite kompleksi).

2. **Farmakolojik etkileşim (p-i) modeli;** T hücreleri ‘farmakolojik’ olarak uyarılır, ilaç immün reseptörler ile direkt olarak etkileşir ve belirli koşullar altında spesifik immün hücrelerin aktivasyonuna yol açar (2,3). P-i modeli, ilacın bağlandığı immün reseptöre göre p-i TCR ve p-i HLA olarak iki alt gruba ayrılır.

3. **Değişmiş peptit repertuarı modeli;** sorumlu ilaç sınıf I HLA antijen-bağlayıcı yarığın kimyasal özelliğini ve HLA peptit sunumunun özgüllüğünü değiştirir. Yeni peptidin sunulması immün reaksiyonu başlatır.

#### Hapten / Prohapten modeli

- Hapten / prohapten mekanizmasına göre ilaçlar ya da ilaç metabolitleri sadece endojen proteinlere kovalan olarak bağlanırlarsa yeni bir antijen (hapten - protein bileşiği) oluşabilir (4-7).
- Hapten – benzeri ilaçların önemli bir özelliği, bu mekanizma ile, spesifik immün yanıtların herhangi bir tipinin (Gell ve Coombs sınıflamasındaki tüm reaksiyonlar) oluşabilmesidir (4).
- Hapten / prohapten modelinde sorumlu ilaç ya da sorumlu ilacın reaktif metaboliti kovalan olarak endojen bir proteine bağlanır, oluşan hapten / prohapten – protein bileşiği dendritik hücreler tarafından yeni bir antijen olarak alınır, lokal lenfoid dokuya götürülür ve burada T hücre reseptörlerine MHC ilişkili olarak sunulur. Spesifik naif T hücreleri tarafından tanınmaları durumunda duyarlanma gerçekleşir ve yeniden maruziyet durumunda klinik tablo gelişir. Diğer protein – spesifik reaksiyonlarda olduğu gibi immün aktivasyonun başlaması için doğal bağışıklık sisteminde de bir aktivasyon gereklidir (8). Hapten özelliği gösteren ilaçlar doğal immüniteye ait hücreleri (örn. dendritik hücreler) uyurabilmekte ve dolayısıyla T-hücre aracılı immünitenin başlaması için gerekli ikinci sinyali sağlamaktadır (4).
- Hapten / prohapten modelinde oluşan kovalan bağ (kovalan olmayan bağlantılardan farklı olarak) hücre içi işlenmeye rağmen kalıcıdır ve farklı HLA moleküllerine bağlanan bir grup farklı hapten-peptit bileşiğinin sunulmasına olanak sağlar. Bunun sonucunda, farklı HLA molekülleri tarafından sunulan çeşitli hapten-peptidlere karşı poliklonal bir immün yanıt oluşabilir. Bu durum, hapten reaksiyonlarının tek bir HLA molekülü ile sınırlı olmamasını (bazı farmakolojik etkileşim (p-i) reaksiyonlarından farklı olarak) açıklamaktadır (4).
- Çoğu ilaç direkt olarak protein reaktif değildir (doğal halleri ile konak proteinleri ile bağlanmaz) (2). Bu ilaçlardan bazıları vücuttaki ilaç metabolizması sırasında reaktif metabolitlere dönüşebilir. Direkt olarak hapten şeklinde davranamayan ancak metabolitleri hapten gibi davranan ilaçlar prohaptenler olarak adlandırılır. Reaktif ilaç metabolitleri, taşıyıcı proteinlere bağlanarak immün yanıtı uyarmanın yanı sıra hücrelere karşı direkt toksik etki de gösterebilir.
- Çoğu ilaç kimyasal olarak inert ya da inaktif hâlde olduğundan bu ilaçların bir immün yanıt başlatabilmesi için kimyasal olarak reaktif formlara dönüşmek üzere metabolize olması ya da biyoaktivasyona uğraması gerektiği düşünülmektedir. İlaçların metabolizma reaksiyonları ilaçta oluşan kimyasal değişimlere göre iki büyük gruba ayrılır. Birinci grup oksidatif, redüktif ve hidrolitik reaksiyonları içeren faz 1 reaksiyonları, ikinci grup ise enzimatik sentezle ilaçlara genellikle polar yapıların bağlandığı faz 2 (konjugasyon) reaksiyonlarıdır (9). Faz I reaksiyonları ile moleküle -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -SH gibi fonksiyonel gruplar eklenirken, Faz II reaksiyonlarıyla (glükuronidasyon, sülfatasyon, amino asit konjugasyonu, asetilasyon gibi) ilaç molekülleri inaktif hâle gelir ve idrar veya safra ile atılabilen, suda çözünür metabolitler hâline dönüştürülürler (9).
- Biyoaktivasyonda rol alan en önemli enzimler sitokrom p450 enzim sistemi enzimleridir. Aynı zamanda, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olan enzimler gibi diğer enzimler de immünolojik reaksiyonlar açısından oldukça önemlidir. Organizmanın korunması için biyoaktivasyon ya da faz 1 reaksiyonlarını, hemen sonrasında faz 2 detoksifikasyon işlemleri takip eder. Ancak, biyoaktivasyon süreci biyoaktivasyonu aşarsa, reaktif metabolitler direkt hücresel nekroz ya da immünojenik ilaç - protein bileşiklerinin oluşumu ile aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir (10).
- Yaş, cinsiyet, genetik özellikler, beslenme gibi çeşitli fizyolojik faktörler ve karaciğer, böbrek, kalp hastalıkları gibi patolojik durumlar metabolizma hızında artma ya da azalmaya neden olabilmektedir (9). Kişinin ilacı metabolize etme

ve reaktif metabolit oluşturma ve reaktif metabolitleri detoksifiye etme kapasitesi aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişiminde konak ile ilişkili önemli faktörlerdendir (10).

- Sülfonamid grubu antibiyotikler reaktif metabolitler oluşturan ilaçların bir örneğidir. Trimetoprim-sülfametoksazolün sülfametoksazol parçası kısmen asetillenir ve kısmen de sülfametoksazol-hidroksilamine metabolize olur. Sülfametoksazol-hidroksilamin idrara geçebilir, ancak aynı zamanda proteinler ile yüksek derecede reaktif olan sülfametoksazol-nitrozo formuna oksitlenebilir ve bu reaktif metabolitler prohaptan olarak rol alabilir (11-13).
- Sülfonamidler, prokainamid ve aromatik antikonvülzanlar gibi aromatik aminler içeren ilaçların oksidatif metabolizmaya uğraması stabil olmayan, toksik ve taşıyıcı proteinlere bağlanma yolu ile potansiyel olarak immünojenik olabilen hidroksilaminler ve nitrözaminlerin oluşmasına neden olur (10).

### Farmakolojik etkileşim (p-i) modeli

- T hücre klonlarının ilaç ile uyarılma yanıtlarının analizine dayanarak geliştirilen p-i hipotezine göre, ilaç immünojenik reseptörler ile direkt olarak, geri dönüşümlü ve kovalan olmayan bağlar ile etkileşebilmektedir (14).
- Farmakolojik etkileşim aracılı reaksiyonlarda, immün sistemin uyarılması, ilacın yeni bir antijen olarak davranması yoluyla değil, ilacın direkt olarak immünojenik reseptörlere [(antijen sunan hücrelerde HLA ya da T hücreler üzerindeki T hücre reseptörü (TCR)] kovalan olmayan bağlarla bağlanması yoluyla olmaktadır.
- Bu modelde, haptenlerden farklı olarak reseptör proteinlerine HLA molekülleri tarafından sunulan immünojenik hapten - peptid bileşiği değil ilacın kendisi direkt bağlanmaktadır. İlaç direkt T hücre reseptörüne bağlanırsa T hücreleri direkt uyarılmaktadır. İlaç HLA-proteinine bağlanırsa ilaç-tarafından değiştirilen HLA-protein-peptid bileşiğine karşı gelişen bir T hücre reaksiyonu başlamakta ve T hücreleri indirekt olarak uyarılmaktadır.
- Bu modelde etkileşim ilacın hedef terapötik reseptöre bağlanmasına benzediği için 'ilaçların immün reseptörlerle farmakolojik etkileşimi' şeklinde adlandırılmıştır. Farmakolojik etkileşim hipotezine göre doğal immün sistem aktivasyonu, ilaç metabolizması ve antijenin işlenmesi süreci olmaksızın ilaç; T hücre reseptörü ya da HLA molekülüne yüksek affinite ile bağlanmaktadır (15,16).
- Ana ilacın, düşük ilaç metabolize edici enzim düzeyleri gösteren insan immün hücre kültürü sistemlerine eklenmesinin proliferasyon ve sitokin ve sitolitik molekül salınımı ile karakterize T hücre yanıtına yol açması (17-19); antijen sunan hücrelerde proteinlerin işlenmesinin inhibisyonunun, protein antijenlere karşı gelişen T hücre yanıtlarını inhibe ederken, ilaçlara bağlı T hücre aktivasyonunu etkilememesi (20, 21) p-i hipotezini destekleyen deneysel verilerdir (22). Sülfametoksazol, karbamazepin ve allopurinol gibi çeşitli ilaçların bu ilaçlara aşırı duyarlılığı bulunan hastaların T hücrelerini bu yolla aktive edebildiği gösterilmiştir (22).
- İlaç ile immün reseptörün bu şekilde direkt etkileşimi bazı durumlarda fonksiyonel sonuçlara neden olurken bazı durumlarda olmayabilir. Bu etkileşimin fonksiyonel sonucu; ilacın bağlandığı bölgenin immün reseptör proteini üzerindeki yeri, ilacın bağlanma affinitesi, yönü ve T hücrenin aktivasyon durumuna bağlıdır (4). Farmakolojik etkileşim modelinde immünojenik sonuç geleneksel olmayan bir T hücre uyarımıdır. Uyarılan hücreler CD4+ ve/veya CD8+ ve CD4+/CD8+ T hücreleri olabilir (4).
- Haptan / prohaptan modelinden farklı olarak, farmakolojik etkileşim modelinde oluşan reaksiyonlar daima T hücre aracılıdır. Farmakolojik - etkileşim modeli ile T hücrelerinin uyarılması bağışıklık sisteminin klasik kontrol mekanizmalarını atlatılmakta ve ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilmektedir (23). Ağır kutanöz ilaç reaksiyonlarının daha çok p-i modeli ile geliştiği düşünülmektedir.
- **Farmakolojik etkileşim- TCR modelinde;** ilaç belirli bir T hücre reseptörü ile etkileşir. İlaç ile uyarılan T hücrelerinin tam aktivasyonu için T hücre reseptörü ile antijen sunan hücreler üzerindeki HLA molekülü arasında ikinci bir etkileşimin



olması gereklidir (20,24). Örneğin sülfamethoksazol TCR-Valfa'nın CDR3 bölgesine ya da TCR-Vbeta20'nin CDR2 bölgesine bağlanabilir (25,26). Bu etkileşim TCR konformasyonunu değiştirir ve allosterik etki ile T hücresi aktive olur. Ancak bu bağlanmanın sadece T hücresinin başka bir faktör nedeni ile (örn. yaygın bir viral enfeksiyon) aktive hâlde olması durumunda gerekli uyarıyı oluşturduğu düşünülmektedir (4).

- **Farmakolojik etkileşim- HLA modelinde;** ilaç belirli bir HLA molekülüne bağlanır. Bu durum bazı HLA allelleri ile belirli bazı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları arasındaki güçlü ilişkiyi açıklamaktadır (27-31). İlacın bağlanması HLA molekülünün konformasyonunu değiştirebilir ve bu durumda T hücreleri HLA - ilaç bileşikleri tarafından uyarılabilir.

### Değişmiş peptit repertuarı modeli

- Sorumlu ilaç, HLA antijen-bağlayıcı yarığa bağlanarak, sınıf I HLA antijen-bağlayıcı yarığın kimyasal özelliğini ve HLA peptit sunumunun özgüllüğünü değiştirebilir. Bu değişiklik sunulan peptit ligandların repertuarını değiştirebilir, yeni peptit ligandların sunulmasına ve yabancı olarak algılanmasına neden olarak oto-reaktiviteye neden olabilir.
- Değişmiş peptit repertuarı modeli, farmakolojik etkileşim - HLA modeli ile benzer bazı özellikler göstermektedir. İki model arasındaki temel fark; P-i konseptinde ilaç-HLA kompleksi tek başına T hücre yanıtını uyarırken, değişmiş peptit repertuarı modelinde ilaç-HLA kompleksine yeni bir self peptit bağlanması gerekli olmasıdır. Değişmiş peptit repertuarı modelini destekleyen veriler abacavir isimli ilaca bağlı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının incelenmesi ile elde edilmiştir. Bugüne kadar değişmiş peptit repertuarı modelinin abacavir dışındaki diğer ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında geçerli olduğuna dair yeterli veri saptanmamıştır (32). Abacavir isimli ilacın HLAB\*57:01'in F-cebine bağlanması, HLAB\*57:01'in yapısının değişmesine neden olabilir (33).
- Abacavir aşırı duyarlılığı ile ilişkili olan HLA-B\*57:01'in pozitif prediktif değeri %55, negatif prediktif değeri ise %100 bulunmuştur (29). Diğer bir deyişle, abacavir maruziyeti sonrası aşırı duyarlılık gelişimi için riskli bireyler sadece bu alleli taşıyan bireylerdir ve bu alleli taşıyan her iki kişiden birinde aşırı duyarlılık gelişmektedir (22).
- Allopurinol (HLA-B\*58:01) ve karbamazepin (HLA-B\*15:02) aşırı duyarlılığı gibi diğer HLA Sınıf-1 ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da benzer negatif prediktif değerler (%99-100) saptanmış, ancak pozitif prediktif değerler daha düşük bulunmuştur (22,27,28).
- Bu veriler, bu reaksiyonlarda HLA allelinin gerekli olduğunu, ancak, ilaç maruziyeti sonrası aşırı duyarlılık gelişimini etkileyen başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir (22). HLA - sınıf 1 ilişkili reaksiyonların bazılarında ise (örn. karbamazepin (HLA-A\*31:01) aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda allel taşıyıcı sıklığı %50'nin altındadır. Dolayısıyla, bazı reaksiyonlarda T hücreleri, farklı HLA proteinleri ile de aktive olabilmektedir (22,34).
- İlaçların T hücre yanıtı başlatmak üzere immün proteinler ile etkileşimlerini tariflemek için önerilen modeller her zaman tek başına bulunmayabilir. Bazı ilaçların aynı anda birden fazla mekanizma ile immün reaksiyonları uyarması mümkündür. Betalaktam antibiyotikler ve sülfonamidler için hapten/prohaptent modeli ve farmakolojik etkileşim modelinin birlikte olabildiği gösterilmiştir (35,36).

### Tehlike hipotezi

- Tehlike hipotezine göre bir antijene karşı immün yanıtı uyaran hücre hasarı ya da enfeksiyon gibi "tehlike sinyalleri"dir (37).
- Edinsel bağışıklık sisteminin aktive olması için 2 sinyal gereklidir: birinci sinyal antijenin T hücre reseptörleri tarafından MHC ilişkili olarak tanınması iken; ikinci sinyal antijen sunan hücre ve T hücreler arasında kostimulatör ligandlar ve reseptörlerin etkileşimi ile oluşur. İkinci sinyal yokluğunda tek başına sinyal 1 varlığı toleransa neden olur (37). Buna göre sinyal 1 varlığında, reaktif bir ilaç metabolitinin hücre hasarına neden olması ya da hücre hasarına neden olan eşlik eden başka bir durum, hastalık ya da viral enfeksiyon tehlike sinyali (sinyal 2) oluşturup immün yanıtı başlatabilir.

- Tehlike hipotezi ve yukarıda tartışılan T hücre yanıtının başlaması için öne sürülen modeller birbirini dışlayan hipotezler değildir.

### Heterolog immünite modeli

- Heterolog immünite modeline göre, bir ilaca karşı T hücre yanıtının oluşması için riskli HLA allelinin varlığı ve herpes virüs gibi kronik, yaygın bir patojene karşı aynı HLA alleli ile ilişkili çapraz-reaktif hafıza T hücre yanıtının varlığının gerektiği düşünülmektedir (38).
- Kişi sorumlu ilaca maruz kaldığında endojen peptit, HLA epitoplari oluşabilir. Eğer daha önceden mevcut virüs-spesifik hafıza T hücreleri ilaç endojen peptit-HLA epitoplari ile çapraz-reaktif ise ve ilacın modifiye ettiği yeni epitopun bulunduğu hücrelere karşı sitotoksik etki ortaya çıkarsa ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişir (32).

### GECİKMİŞ TİP AŞIRI DUYARLILIKTA METABOLİK YOLAKLAR

- İlaçları metabolize eden enzimlerde çeşitli genetik polimorfizmler bulunur ve bunların bazıları idiyosenkratik ilaç reaksiyonlarının gelişimi ile ilişkili olabilir (39).
- Bazı bireylerde metabolik olarak aktif metabolit oluşumu artmış bulunurken (artmış faz 1 metabolizma), bazı bireylerde ise oluşan reaktif ürünleri detoksifiye etme kapasitesi düşük olabilmektedir (azalmış faz 2 metabolizma) (10,40,41).
- İlaç metabolizmasında rol alan enzimlerdeki varyasyonların, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, sülfamethoksazol ve nevirapine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarına hassasiyet ile ilişkili olduğu saptanmıştır (42-52).
- Örneğin, fenitoin CYP2C9 ile metabolize olmaktadır ve azalmış aktivite varyantları (CYP2C9\*2 veya CYP2C9\*3) olan bireylerde daha düşük idame dozların gerekli olduğu bildirilmiştir (42,55-57). Fenitoinin azalmış metabolizması fenitoin düzeylerinde artışa ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına artmış bir hassasiyete neden olabilir (42). Bir meta-analizde fenitoina bağlı SJS/TEN'in, fenitoin toleran kontrollere göre CYP2C9\*3 alleli ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (58).

### TİP IV REAKSİYONLARIN ALT-GRUPLARI

- İlaça duyarlı T hücrelerin en sık etkilediği hedef organ cilttir, ancak herhangi bir organ da etkilenebilir (14).
- İlaçlara bağlı gelişen T hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında cilt tutulumu tipik morbiliform ya da makülopapüler döküntüler gibi hafif klinik seyirli formlardan SJS/TEN ve DRESS gibi daha komplike, hayatı tehdit edici reaksiyonlara kadar değişebilir.
- Yukarıda tariflenen mekanizmalar ile başlayan T hücre yanıtı sonucunda gelişen T hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonları farklı sitokinlerin salınmasına yol açabilir ve aşağıda özetlenen alt-gruplara ayrılabilir (59) (Tablo 1).

**Tablo 1. Tip IV reaksiyonların alt-grupları.**

Reaksiyon Tipi	İmmün Yanıt	Patofizyoloji	Klinik Özellikler
IVa	Th1 (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ )	Makrofaj aktivasyonu	Kontakt dermatit (TİP IVc ile birlikte)
IVb	Th2 (IL4 ve IL5)	Eozinofilik inflamasyon	MPE, DRESS
IVc	Sitotoksik T hücreleri (perforin, granzim B, FasL)	T hücreler aracılı sitotoksosite	MPE, SJS/TEN,
IVd	T hücreler (IL8, GM-CSF)	Nötrofilik inflamasyon	AGEP

**IFN $\gamma$ :** İnterferon gamma; **TNF $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör alfa; **Th1:** T helper tip I; **IL:** İnterlökin; **DRESS:** Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile birlikte görülen İlaç Reaksiyonu; **Th2:** T helper tip II; **GM-CSF:** Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör; **AGEP:** Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, **MPE:** Makülopapüler Erüpsiyon.

#### Tip IVa Reaksiyonlar

- Tip IV a reaksiyonlar T helper tip I (Th1) aracılı reaksiyonlardır.
- Th1 hücreler interferon -  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) salgılayarak makrofaj aktivasyonuna neden olur.
- Topikal antibiyotiklere bağlı olarak gelişen alerjik kontakt dermatit tip IVa reaksiyonlara örnektir (tip IVc reaksiyonlar ile birlikte).

#### Tip IVb Reaksiyonlar

- Tip IVb reaksiyonlar T helper tip II (Th2) aracılı reaksiyonlardır.
- Th2 hücreler interlökin-4, interlökin-5 ve interlökin-13 salgılayarak eozinofilik inflamasyona neden olur.
- DRESS tip IVb ilaç reaksiyonlarına örnektir. Eozinofilik inflamasyon gösteren morbiliform ya da makülopapüler döküntüler de muhtemelen tip IVb reaksiyonlardır.

#### Tip IVc Reaksiyonlar

- Tip IVc reaksiyonlar sitotoksik T hücrelerin baskın olduğu T hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.
- Bu hücreler keratinosit apoptozu ya da nekrozunu uyarır ve SJS/TEN gibi büllöz ilaç reaksiyonlarına neden olabilir. SJS/TEN patogenezi büyük oranda sitotoksik CD8+ T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler ile ilişkilidir. Bu süreçte, granülizin, perforin/granzim, Fas ligand gibi sitotoksik proteinler salınmaktadır (60).

#### Tip IVd Reaksiyonlar

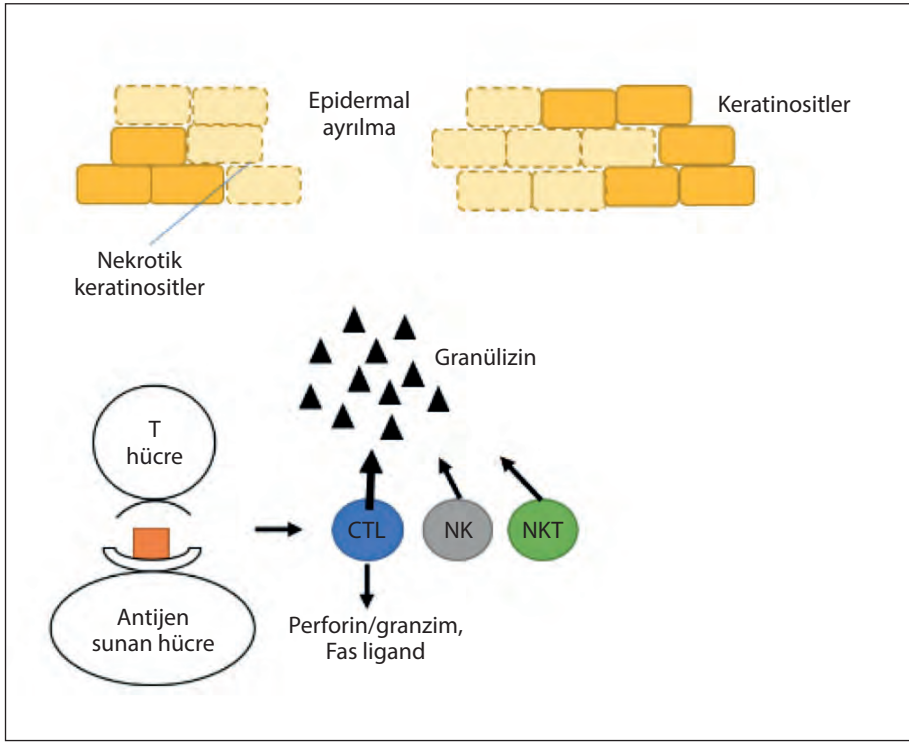
- Tip IVd reaksiyonlar nötrofillerin göçü ve aktivasyonuna neden olan sitokin ve kemokinlerin baskın olduğu T hücre aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır.
- AGEP bu grup reaksiyonlara örnektir. AGEP'de T hücreleri interlökin-8 salgılayarak nötrofil göçüne neden olmakta ve GM-CSF aracılığı ile nötrofil apoptozunu önlemektedir.

#### Stevens-Johnson Sendromu / Toksik Epidermal Nekroliz patogenezi

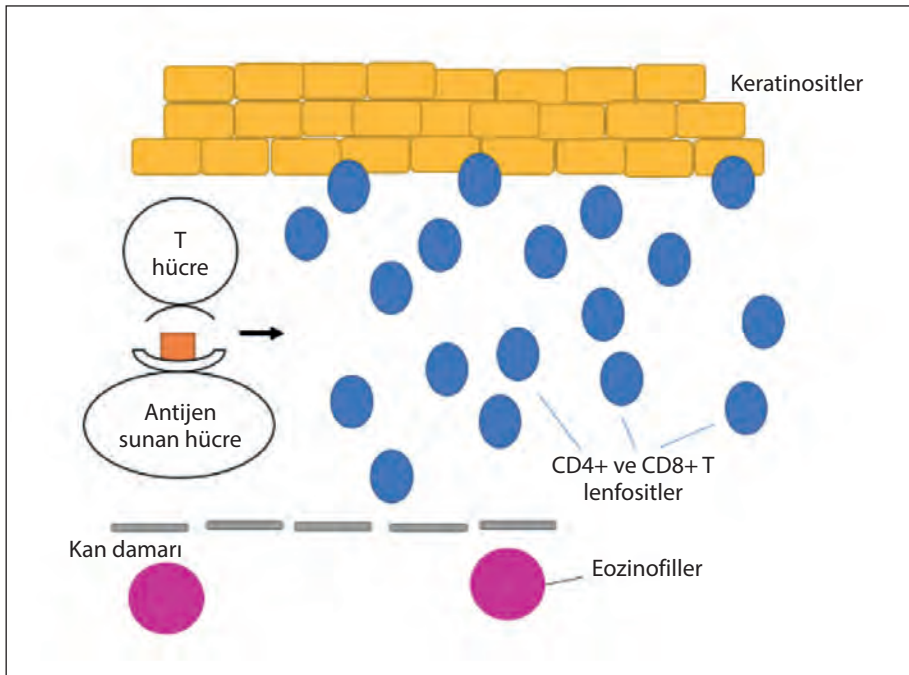
- İlaça bağlı gelişen SJS/TEN tablolarında saptanan güçlü HLA sınıf 1 ilişkileri (örn. karbamazepin ve HLA-B\*15:02; allopurinol ve HLA-B\*58:01) bu hastalıkların patogenezi konusunda önemli bilgiler sağlamıştır (32).
- SJS/TEN tablosunda sorumlu ilaç ya da ilaç metaboliti keratinositlerdeki HLA proteinleri ile etkileşir ve epidermisteki CD8+ T hücreleri aktive olur (Şekil 2). Aktive olan CD8+ T hücreleri keratinosit ölümüne neden olan granülizin gibi sitolitik peptitler üretir. Bu süreçte, perforin/granzim, Fas ligand gibi sitotoksik proteinler de salınmaktadır. Granülizin SJS/TEN tablosunda keratinosit ölümüne neden olan temel sitolitik peptittir ve CD8+ T hücreleri patogeneizde rol alan primer hücrelerdir (32). Granülizin, sitotoksik T lenfositler, NK hücreler ve NK/T hücreleri tarafından üretilmektedir. Ancak sitotoksik T lenfositler ve NK hücreleri granülizin üretmek üzere uyaran mekanizma net değildir.

#### Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile birlikte görülen İlaç Reaksiyonu patogenezi

- DRESS tip IVb ilaç reaksiyonlarına örnektir. Tip IVb reaksiyonlar Th2 aracılı reaksiyonlardır. Th2 hücreler interlökin-4, interlökin-5 ve interlökin-13 salgılayarak eozinofilik inflamasyona neden olur. DRESS tablosunda ilaç spesifik T hücrelerinde güçlü bir aktivasyon görülür (Şekil 3). Patolojik olarak dermiste hem CD4+ hem de CD8+ T hücreleri patogeneizde rol alır. Dermiste nonspesifik inflamatuvar infiltrat ve dermal damarlar çevresinde lenfosit infiltrasyonu görülür (32). DRESS seyri sırasında herpes grubundan çeşitli virüslerin reaktivasyonu (insan herpes virüsü (HHV)-6, HHV-7, Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs) sık görülmektedir (61,62).

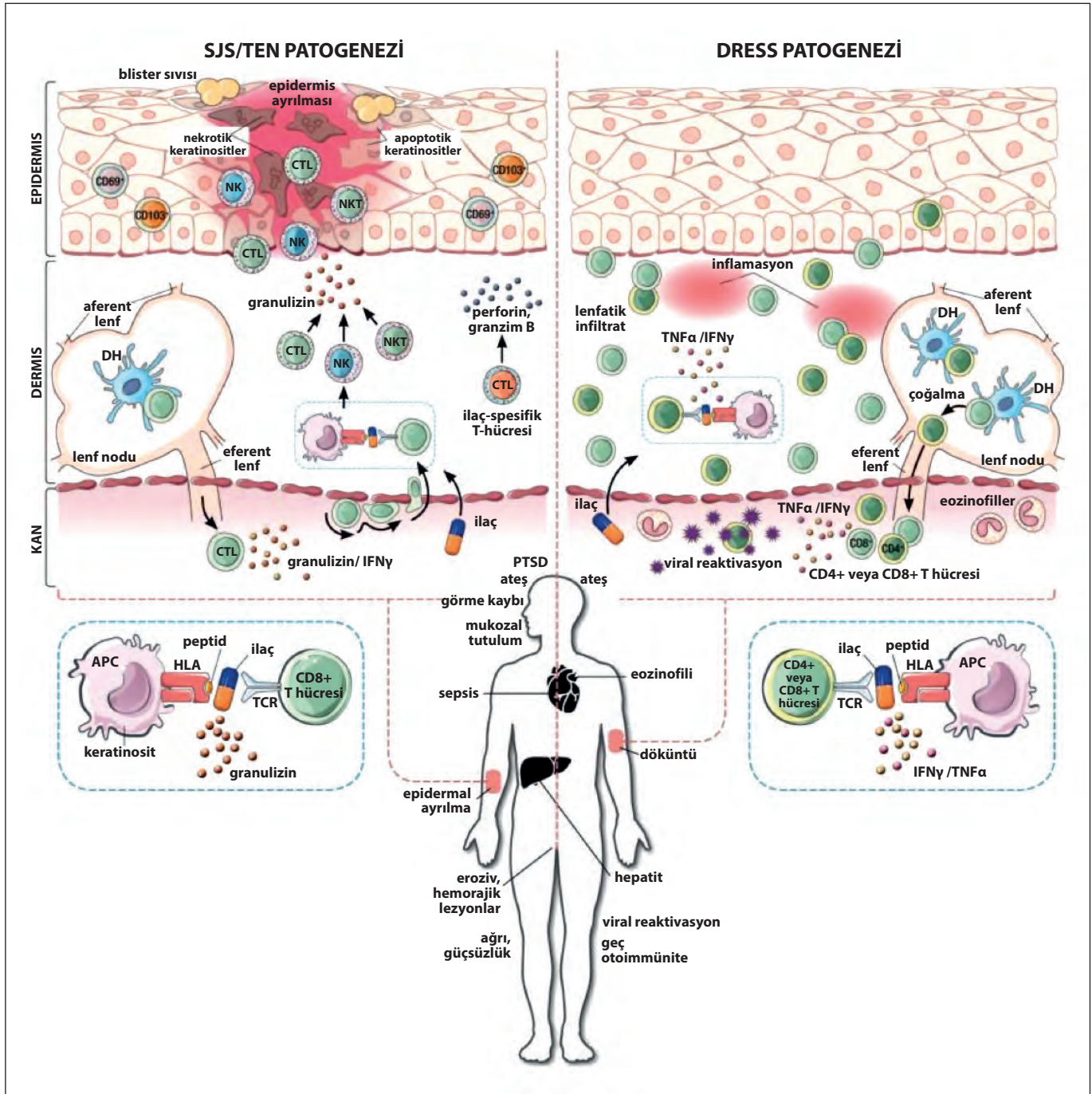


**Şekil 2:** Stevens-Johnson Sendromu / Toksik Epidermal Nekroliz patogenezi. Aktive olan ilaç spesifik CD8+ T hücreleri, NK hücreler ve NK/T hücreleri keratinosit ölümüne neden olan granülizin gibi sitolitik peptitler üretir (CTL: Sitotoksik T lenfositler; NK: Doğal öldürücü hücreler).



**Şekil 3:** Eozinofili ve Sistemik Semptomlar ile birlikte görülen İlaç Reaksiyonu (DRESS) patogenezi. İlaç spesifik T hücrelerinde güçlü bir aktivasyon görülür, hem CD4+ hem de CD8+ T hücreleri patogenezi de rol alır.

- DRESS ve SJS patogenezi Şekil 4 te özetlenmiştir (63).



Şekil 4: SJS/TEN ve DRESS patogenezi (63). APC: Antijen sunan hücre, CTL: Sitotoksik lenfosit, DC: Dendritik hücre, HLA: İnsan lökosit antijeni, NKT: Doğal öldürücü T hücre, PTSD: Travma sonrası stres bozukluğu TCR: T hücre reseptörü.

63 nolu kaynaktan sorumlu yazar ve yayınevinden izin alınmıştır.

Kaynak: Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the science and Art of Current Practice. 5, Peter JG, Lehlohenya R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, Phillips EJ. J Allergy Clin Immunol Practice. Copyright Elsevier (2017).

**KAYNAKLAR**

1. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms. *Med Clin North Am* 2010;94:645-664.
2. Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Etiology and Pathogenesis of Adverse Drug Reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:32-46.
3. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, Wuillemin N, Yun J, Yerly D. Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168:13-24.
4. Pichler WJ. Immune Pathomechanism and Classification of Drug Hypersensitivity. *Allergy* 2019;74:1457-1471.
5. Martin S, Weltzien HU. T cell recognition of haptens, a molecular view. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994;104:10-16.
6. Weltzien HU, Padovan E. Molecular features of penicillin allergy. *J Invest Dermatol* 1998;110:203-206.
7. Faulkner L, Meng X, Park BK, Naisbitt DJ. The importance of hapten-protein complex formation in the development of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:293-300.
8. Martin SF. Allergic contact dermatitis: xenoinflammation of the skin. *Curr Opin Immunol* 2012; 24:720-729.
9. Özdemir Z, Karakurt A. İlaç Metabolizması ve Farmasötik Kimyada Önemi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016; 5:35-46.
10. Gruchalla RS. Drug Metabolism, Danger Signals, and Drug-Induced Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:475-488.
11. Farrell J, Naisbitt DJ, Drummond NS, Depta JPH, Vilar FJ, Pirmohamed M, Park BK. Characterization of sulfamethoxazole and sulfamethoxazole metabolite-specific T-cell responses in animals and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:229-237.
12. Sanderson JP, Naisbitt DJ, Farrell J, Ashby CA, Tucker MJ, Rieder MJ, Pirmohamed M, Clarke SE, Park BK. Sulfamethoxazole and its metabolite nitroso sulfamethoxazole stimulate dendritic cell costimulatory signaling. *J Immunol* 2007;178:5533-5542.
13. Naisbitt DJ, Farrell J, Gordon SF, Maggs JL, Burkhart C, Pichler WJ, Pirmohamed M, Park BK. Covalent binding of the nitroso metabolite of sulfamethoxazole leads to toxicity and major histocompatibility complex-restricted antigen presentation. *Mol Pharmacol* 2002;62:628-637.
14. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BYH. International Consensus on Drug Allergy. *Allergy* 2014;69:420-437.
15. Pirmohamed M, Ostrov DA, Park BK. New Genetic Findings Lead the Way to a Better Understanding of Fundamental Mechanisms of Drug Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:236-244.
16. Yun J, Adam J, Yerly D, Pichler WJ. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA. *Allergy* 2012;67:1338-1346.
17. Beeler A, Zaccaria L, Kawabata T, Gerber BO, Pichler WJ. CD69 upregulation on T cells as an in vitro marker for delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy* 2008;63:181-188.
18. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809-820.
19. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:175-181.
20. Zanni MP, von Greyerz S, Schnyder B, Brander KA, Frutig K, Hari Y, Valitutti S, Pichler WJ. HLA-restricted, processing- and metabolism-independent pathway of drug recognition by human alpha beta T lymphocytes. *J Clin Invest* 1998;102:1591-1598.
21. Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alphabeta T cell clones. *J Clin Invest* 1997;100:136-141.
22. Naisbitt DJ, Olsson-Brown A, Gibson A, Meng X, Ogese MO, Taylor A, Thomson P. Immune Dysregulation Increases the Incidence of Delayed-Type Drug Hypersensitivity Reactions. *Allergy* 2020;75:781-797.
23. Hausmann O. Drug Allergy. In: O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A (eds). *Middleton's Allergy Essentials*. 1 st ed. China: Elsevier 2017:225-247.
24. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:301-305.
25. Watkins S, Picher WJ. Activating interactions of sulfanilamides with T cell receptors. *Open J Immunol* 2013; 3:139-157.
26. Watkins S, Pichler WJ. Sulfamethoxazole induces a switch mechanism in T cell receptors containing TCRV $\beta$ 20-1, altering pHLA recognition. *PLoS One* 2013; 8:e76211.

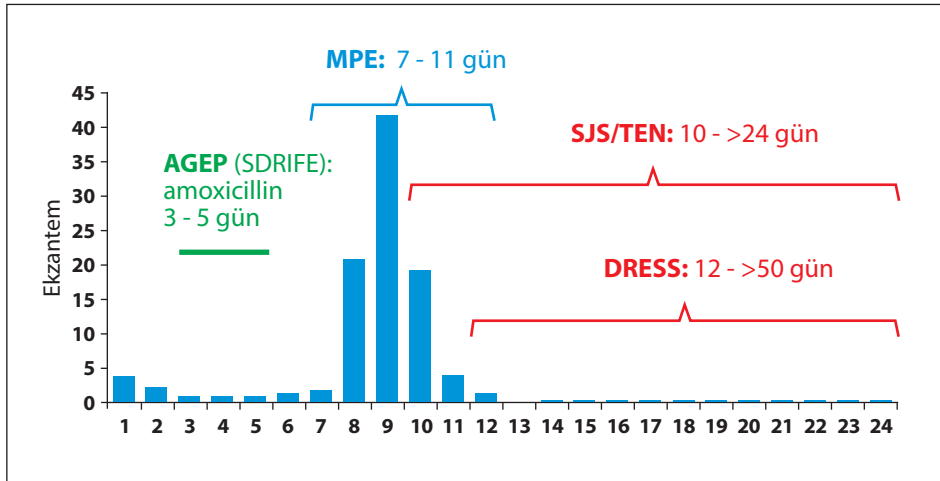
27. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428:486.
28. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CSJ, Wu JY, Chen YT. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4134-4139.
29. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A, PREDICT-1 Study Team. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-579.
30. Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics* 2012; 13:1285-1306.
31. Yun J, Adam J, Yerly D, Pichler WJ. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA. *Allergy* 2012;67:1338-1346.
32. Solensky R, Phillips EJ. Drug Allergy. In: . Burks WA, Holgate ST, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GKK, Peebles RS (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 9th ed. China: Elsevier 2020:1261-1282.e1.
33. Adam J, WUILLEMIN N, Watkins S, Jamin H, Eriksson KK, Villiger P, Fontana S, Pichler WJ, Yerly D. Abacavir induced T cell reactivity from drug naïve individuals shares features of allo-immune responses. *PLoS One* 2014;9:e95339.
34. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364:1134-1143.
35. WUILLEMIN N, Adam J, Fontana S, Krähenbühl S, Pichler WJ, Yerly D. HLA haplotype determines hapten or p-i T cell reactivity to flucloxacillin. *J Immunol*. 2013;190:4956-4964.
36. Zhao Q, Alhilali K, Alzahrani A, Almutairi M, Amjad J, Liu H, Sun Y, Sun L, Zhang H, Meng X, Gibson A, Ogese MO, Park BK, Liu J, Ostrov DA, Zhang F, Naisbitt DJ. Dapsone- and nitroso dapsone-specific activation of T-cells from hypersensitive patients expressing the risk allele HLA-B\*13:01. *Allergy* 2019;74:1533-1548.
37. Sanderson JP, Naisbitt DJ, Park BK. Role of bioactivation in drug-induced hypersensitivity reactions. *AAPS J* 2006;8:E55-E64.
38. Vocanson M, Naisbitt DJ, Nicolas JF. Current perspective of the etiopathogenesis of delayed-type, and T-cell-mediated drug-related skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1142-1144.
39. Park B, Pirmohamed M, Kitteringham N. Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:377-395.
40. Shear N, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82:1826-1832.
41. Rieder M, Uetrecht J, Shear N, Cannon M, Miller M, Spielberg S. Diagnosis of sulfonamide hypersensitivity reactions by in vitro rechallenge with hydroxylamine metabolites of sulfonamides. *Ann Intern Med* 1989;110:286-289.
42. Oussalah A, Yip V, Mayorga C, Blanca M, Barbaud A, Nakonechna A., et al., Task Force "Genetic predictors of drug hypersensitivity" of the European Network on Drug Allergy (ENDA), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). Genetic Variants Associated With T Cell-Mediated Cutaneous Adverse Drug Reactions: A PRISMA-compliant Systematic review-An EAACI Position Paper. *Allergy* 2020;75:1069-1098.
43. He XJ, Jian LY, He XL, Wu Y, Xu Y, Sun X, Miao L, Zhao L. Association between the HLA-B\*15:02 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Han individuals of northeastern China. *Pharmacol Rep* 2013;65:1256-1262.
44. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, et al, Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014;312:525-534.
45. Suvichapanich S, Jittikoon J, Kamchaisatian W, Visudtibhan A, Benjapopitak S, Nakornchai S, et al. Association analysis of CYP2C93 and phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in Thai epilepsy children. *J Hum Genet* 2015;60:413-417.
46. Tassaneeyakul W, Prabmeechai N, Sukasem C, Kongpan T, Konyoung P, Chumworathayi P, et al. Associations between HLA class I and cytochrome P450 2C9 genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2016;26:225-234.
47. Manuyakorn W, Siripool K, Kamchaisatian W, Pakakasama S, Visudtibhan A, Vilaiyuk S, et al. Phenobarbital induced severe cutaneous adverse drug reactions are associated with CYP2C19\*2 in Thai children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:299-303.
48. Wolkenstein P, Charue D, Revuz J, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau J, et al. A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics* 1995;5:255-258.
49. Deloménie C, Mathelier-Fusade P, Longuemaux S, Rozenbaum W, Leynadier F, Krishnamoorthy R, Dupret JM. Glutathione S-transferase (GSTM1) null genotype and sulphonamide intolerance in acquired immunodeficiency syndrome. *Pharmacogenetics* 1997;7:519-520.

50. Zielinska E, Niewiarowski W, Bodalski J, Rebowski G, Skretkiewicz J, Mianowska K, Sekulska M. Genotyping of the arylamine N-acetyltransferase polymorphism in the prediction of idiosyncratic reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in infants. *Pharm World Sci* 1998;20:123-130.
51. Pirmohamed M, Alfirevic A, Vilar J, Stalford A, Wilkins EG, Sim E, Park BK. Association analysis of drug metabolizing enzyme gene polymorphisms in HIV-positive patients with co-trimoxazole hypersensitivity. *Pharmacogenetics* 2000;10:705-713.
52. Yuan J, Guo S, Hall D, Cammett AM, Jayadev S, Distel M, et al, Nevirapine Toxicogenomics Study Team. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *AIDS* 2011;25:1271-1280.
53. Carr DF, Chaponda M, Castro CEM, Jorgensen AL, Khoo S, Van Oosterhout JJ, et al. CYP2B6 c.983T>C polymorphism is associated with nevirapine hypersensitivity in Malawian and Ugandan HIV populations. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3329-3334.
54. Ciccacci C, Latini A, Politi C, Mancinelli S, Marazzi MC, Novelli G, et al. Impact of glutathione transferases genes polymorphisms in nevirapine adverse reactions: a possible role for GSTM1 in SJS/TEN susceptibility. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1253-1259.
55. Hung CC, Lin CJ, Chen CC, Chang CJ, Liou HH. Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphisms. *Ther Drug Monit* 2004;26:534-540.
56. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics* 2001;11:287-291.
57. Hung CC, Huang HC, Gao YH, Chang WL, Ho JL, Chiou MH, et al. Effects of polymorphisms in six candidate genes on phenytoin maintenance therapy in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics* 2012;13:1339-1349.
58. Wu X, Liu W, Zhou W. Association of CYP2C9\*3 with phenytoin-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2018;43:408-413.
59. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-693.
60. Maker JH, Stroup CM, Huang V, James SF. Antibiotic Hypersensitivity Mechanisms. *Pharmacy (Basel)* 2019;7:122.
61. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301-304.
62. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpes viruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2006;155:301-306.
63. Peter JG, Lehlohenya R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the science and Art of Current Practice. *J Allergy Clin Immunol Practice* 2017;5:547-563.



## Klinik Özellikler

- Tip IV reaksiyonlar temelde T hücre aracılı olduğu için geç ortaya çıkan reaksiyonlardır, dolayısıyla gecikmiş tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR) olarak da adlandırılırlar. Reaksiyonların başlangıcı sorumlu ilaç alındıktan en az 48-72 saat sonra ve hatta bazen haftalar sonra olur (1).
- İlk kullanımda reaksiyona neden olmayan ilaç tekrar kullanılmaya başlandığında belirtiler 24 saat gibi çok daha kısa bir süre içinde ortaya çıkabilir (2). Semptom başlangıcına kadar geçen süre ilaçla aktive edilen T hücre sayısı ile ilişkilidir. Eğer ilaç çok sayıda farklı T hücre klonlarını uyarırsa semptomlar çok daha kısa sürede ortaya çıkar.
- T hücreleri içeren reaksiyonların genelde en belirgin özelliği deri tutulumudur, çünkü deri muazzam sayıda T hücre barındırır (3). Deri lezyonları genellikle ilacın kullanımından 1-3 hafta sonra gövdede eritematöz makülopapüler döküntü şeklinde başlar ve daha sonra ekstremitelere yayılır.
- Klinik tabloya göre deri bulgularının görülme zamanı Şekil 1’de verilmiştir (4).
- T hücre aracılı reaksiyonlar hafif ve ağır klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir (Tablo 1) (5).



**Şekil 1.** Gecikmiş ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ortaya çıkma zamanı (4). 4 no'lu kaynaktan sorumlu yazar ve yayınevinden izin alınmıştır.

Kaynak: Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. Pichler WJ. Allergy Copyright Wiley (2019).

SJS/TEN: Stevens-Johnson Sendromu/Toksik epidermal nekroliz, AGEP: Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, DRESS: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu, MPE: Makülopapüler erüpsiyon.

**Tablo 1. Hafif ve ağır kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (5)**

Klinik Fenotip	Şiddet
Stevens Johnson Sendromu (SJS)/Toksik epidermal nekrolizis (TEN)	Ağır
Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP)	Ağır
İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS)	Ağır
Fiks ilaç erüpsiyonu (FİE)	Hafif
Jeneralize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu (JBFİE)	Ağır
Makülopapüler erüpsiyon (MPE)	Hafif
Simetrik ilaç ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem (SDRIFE)	Hafif

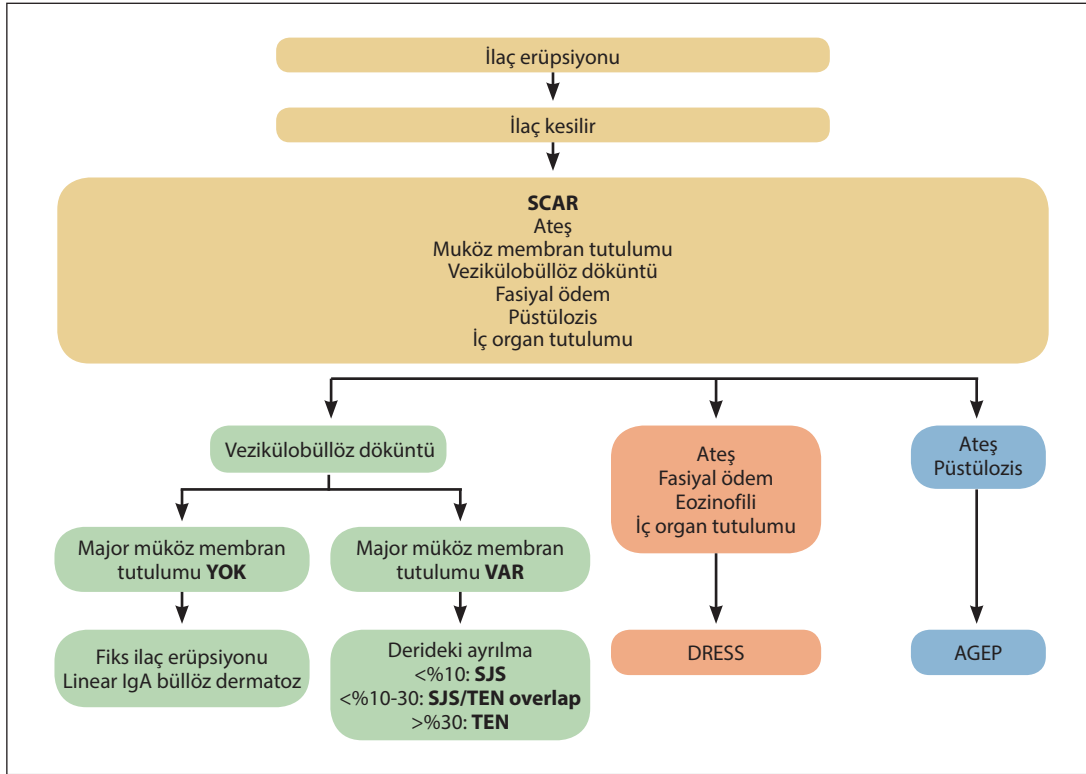
- Sistemik belirtiler hafiften ağıra kadar değişebilir ve karaciğer, böbrek, akciğerler, kemik iliği tutulabilir. Ateş, müköz membran lezyonları, lenfadenopati, eklemlerde hassasiyet ve şişme ve anormal solunum sistemi bulguları ağır sistemik reaksiyonun bulgularıdır (5).
- Geç tip İADR'larında dikkat edilmesi gereken tehlike sinyalleri Tablo 2'de verilmiştir (6).

**Tablo 2. Geç tip ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tehlike sinyalleri**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genel           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ateş &gt;38.5 C</li> <li>- Halsizlik</li> <li>- Lenfadenopati</li> </ul> </li> <li>• Organa özgü bulgular           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ağrılı deri</li> <li>- Bülloz lezyonlar, Nikolski belirtisi pozifliği</li> <li>- Epidermal ayrılmalar</li> <li>- Mukozal erozyon</li> <li>- Yüzde ödem</li> <li>- Purpurik infiltratif papül</li> </ul> </li> <li>• Tam kan sayımında değişiklik           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sitopeni</li> <li>- Eozinofili</li> </ul> </li> <li>• Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma</li> <li>• Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma</li> <li>• Sorumlu ilacın kesilmesinden sonra uzamış klinik semptomlar</li> </ul>
--

- Ağır kutanöz ilaç reaksiyonların (SCAR) morbidite ve mortalitesi yüksektir. SJS/TEN ve DRESS en tehlikeli ve ağır reaksiyonlardır. Bazen deri bulguları olmaksızın veya hafif deri bulguları ile birlikte hepatit, izole interstisyel nefrit ve izole pnömoni şeklinde tek organ tutulumu da olabilir.
- SJS ve TEN, epidermal nekrolizin iki ayrı tipidir. SJS'de <%10 deri ayrılması varken TEN'de bu oran >%30'dur (7). Başlangıçta 1-3 gün süren ateş, boğaz ağrısı ve gözlerde batma ile başlar, bunu konjonktiva, ağız, genital mukoza, trakea, bronşlar ve gastrointestinal mukozaların tutulumu izler. Kutanöz lezyonlar eritematöz maküller şeklinde başlar ve gevşek, kolayca yırtılan veziküllere dönüşür. İki zondan oluşan rengi ve hedef şeklindeki görüntüsü nedeniyle bunlar "hedef lezyonlar" olarak adlandırılır. Bu lezyonlar baş, ön ve arka gövde, üst ve alt ekstremiteleri içerecek şekilde hemen hemen tüm gövdeyi tutabilir ve hatta arka gövdenin alt kısmı ve kalçalara da yayılabilir (1). Ağır hemorajik mukozit de görülür ve tipik olarak dudaklar, ağız mukozası ve gözleri etkiler. Sonuçta epidermiste nekroz ve dökülmeye yol açtıkları için yaşamı tehdit edici olabilirler. Ağır deri lezyonlarının başlamakta olduğunu gösteren bulgular ise deride ağrı, epidermolizis, ve pozitif Nikolsky işaretidir (cildin hafif ovalanması ile epidermis ve dermisin ayrılması).
- DRESS; ateş, döküntüler ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize olup hayatı tehdit edici boyutlara ilerleyebilir. En sık karaciğer, böbrekler, kalp ve akciğerler tutulur. Ateş, lenfadenopati, influenza benzeri semptomlar, yanma tarzında ağrı veya kaşıntı ile karakterize olan prodromal evre deri lezyonlarından yaklaşık 2 hafta kadar önce başlar (8). Dermatolojik semptomlar yüz ödemi, eritrodermi, purpura, püstüller ve bazen fokal mukozal tutulum şeklindedir. Karaciğer tutulumu hastaların %80'inden fazlasında görülür. Böbrek tutulumu interstisyel nefrit şeklindedir (5). DRESS sendromu sürecinde en sık HHV6 olmak üzere, uzun süreli viral enfeksiyon relapsları olabilir ve bunlar esasen herpes virüs aktivasyonuna bağlanır. Bir kez veya birçok kez herpes virüs reaktivasyonu olabilir (9).

- AGEP; eritemli büyük ödem alanları üzerinde çok sayıda, pimer olarak nonfolliküler, steril, süperfisyal püstüllerle karakterizedir. Lezyonlar daha çok baş, boyun, üst gövde ve/veya vücut katlantılarında yerleşir. SJS'dan farklı olarak burada oral ve vajinal tutulum yoktur. AGEP'e ateş, nötrofili ve bazen yüz ödemi, hepatit ve eozinofili de eşlik eder (10).
- SCAR'da klinik özelliklere göre tanıya yaklaşım Şekil 2'de verilmiştir (1).



Şekil 2. SCAR'da klinik özelliklere göre tanıya yaklaşım (1).

- Ağır kutanöz ilaç reaksiyonlarının (SJS/TEN, DRESS, AGEP) klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 3 ve 4'te özetlenmiştir (1).

Tablo 3. Ağır kutanöz ilaç reaksiyonlarında klinik bulgular (1).

	İlaç-semptom interval	Genel semptomlar	Cilt bulguları	Organ tutulumu	Tanı skoru	Şiddet skoru
SJS/TEN	4-28 gün	Ateş $\geq 38$ influenza benzeri semptom	Hedef lezyonlar, bül epidermal ayrılma iki veya daha fazla muköz membran tutulumu	Kulak, burun, boğaz, akciğer, gastrointestinal, karaciğer, böbrek	Yok	SCORTEN
DRESS	2-6 hafta	Ateş $\geq 38$ influenza benzeri semptom	Makulopapüler döküntü, eritrodermi, ödem, purpura	Karaciğer, böbrek, akciğer, kalp, pankreas, lenf nodu	Var	Yok
AGEP	1-11 gün	Ateş $\geq 38$	İntertriginöz eritem, ödem, non foliküler steril püstül, post püstüler küçük desquamasyon	Nadir karaciğer, akciğer	Var	Yok

**Tablo 4. Ağır kutanöz ilaç reaksiyonlarında laboratuvar bulguları (1).**

	Histopatoloji	Laboratuvar	Önerilen tanı testi
<b>SJS/TEN</b>	Epidermal nekroz, nekrotik keratonosit, hafif mononükleer infiltrasyon. Direkt immünfloresan test negatif	Lenfopeni, nötropeni, hafif sitoliz, Böbrek yetmezliği	Cilt biyopsisi
<b>DRESS</b>	Çok sayıda histolojik patern. Mononükleer infiltrasyonu, hafif vaskülit, parakeratosis, apopitotik keratinosit	Eozinofili, atipik lenfosit, KCFT yüksekliği, renal yetmezlik, herpesvirüs ailesinin (HH6-7, EBV, CMV), Parvovirüs reaktivasyonu	Tam kan sayımı, KCFT, BFT, kan gazı, PA Akc grf, EKG, troponin I
<b>AGEP</b>	Subkomeal veya intraepidermal spongioform püstül, papiller ödem, hafif vaskülit	Lökositöz Nötrofil $\geq 7000/\mu\text{l}$ Hafif eozinofili Hipokalsemi	Cilt biyopsisi

**SJS/TEN:** Stevens-Johnson Sendromu/Toksik epidermal nekroliz, **DRESS:** Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu, **AGEP:** Akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis.

#### KAYNAKLAR

- Duong TA, Valeyrie - Allanoire L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse drug reactions to drugs. Lancet 2017;390:1996-2011.
- Arderm - Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. Br J Clin Pharmacol 2011;71:672-683.
- Clark RA, Chong B, Mirchandani N, Brinster NK, Yamanaka K, Dowgiert RK, Kupper TS. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. J Immunol 2006;176:4431-4439.
- Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. Allergy 2019;74:1457-1471.
- Arderm - Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2019;19:283-293.
- Chiriac AM, Demoly P. Drug allergy diagnosis. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:461-471.
- Auquier Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens' Johnson Syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. Arch Dermatol 2002;138:1019-1024.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie - Allanoire L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol 2013;138:1019-1024.
- Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T. The Dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. Allergy 2014;69:798-805.
- Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant I, Roujeau JC. Acute generalized exantematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. J Cutaneous Pathol 2001;28:113-119.

## Tanısal Testler ve Yaklaşım

- Geç tip ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına (İADR) yaklaşım ilkeleri ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına genel yaklaşım ilkelerinden farklı değildir (1-4).
- Geç tip ağır İADR'ü ile başvuran hastalarda öncelikle semptom ve bulgular doğrultusunda medikal tedavinin yapılması gereklidir. Geç tip reaksiyonlar arasında ağır tip reaksiyonların aktif süreçlerinin etkin tedavisi sürecin ciddiyeti nedeni ile önem taşır.
- Aktif dönem sona erdikten sonra, yaklaşım planı yapmak son derece önemlidir. Kısa-orta vadeli dönemde hastada tanısal yaklaşımın yapılması önemlidir. Orta-uzun vadeli yaklaşımda geç tip ağır İADR'ü olan olgularda hastanın kullanabileceği emniyetli bir alternatif ilaç bulmak genel yaklaşımdır (1-4).
- Desensitizasyon geç tip ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında önerilmez (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).

### Geç tip ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tanısal yaklaşım

- Genel olarak ilaç alerjisi tanısında öykü çok önemli bir yere sahiptir. İlâveten tanıda *in vivo* testler ve *in vitro* testler kullanılmaktadır (2-5).
- Klinik değerlendirme öykü ve fizik inceleme ile başlar. Öyküde; reaksiyonların tipi, ne zaman ve hangi ilaç alımı sonrası ortaya çıktığı, eşlik eden diğer belirtilerin olup olmadığı bilgileri önemlidir. Ağır geç tip İADR'larında fizik inceleme bulguları son derece değerlidir. Fizik inceleme bulguları klinik tanıda en önemli araçtır.
- Klinik değerlendirmenin ardından tanısal testlerin seçimi önemlidir. Kullanılacak testlere öyküye ve klinik değerlendirme sonucu ortaya çıkan ve/veya şüphelenilen klinik tabloya göre karar verilir. Geç tip ilaç reaksiyonlarının *in vivo* ve *in vitro* tanısı ile ilgili bilgiler ve kanıt düzeyleri genel olarak erken tip ve Tip I reaksiyonlar ile ortaya çıkan ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarından daha düşüktür.
- Geç tip ağır İADR'ları için tanısal yaklaşımda testlerin seçimi yönünden önemli bir farklılık söz konusudur. Tanısal yaklaşımda geç tip ağır reaksiyonlar için yapılacak *in vivo* testler kapsamında olağan kullanımda tanısal değeri çok yüksek olan ilaç provokasyon testlerinin yapılması kontrendikedir (2-5) (**kuvvetli negatif öneri**). Çünkü bu olgularda ilacın -küçük dozlarda bile olsa - tekrar verilmesi yaşamsal risk oluşturabilmektedir.
- Bu nedenle tanısal yaklaşımda deri testleri ile *in vitro* testler başlıca seçenek olarak belirmektedir (Tablo 1).
- Tanısal testlerin değerlendirilmesinde testlerin pozitif prediktif değerleri (PPD), negatif prediktif değerleri (NPD), duyarlılık ve özgüllüğü önemlidir. Pozitif prediktif ve negatif prediktif değeri yüksek testler tanısal yönden daha değerlidir. Testlerin pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değerleri ilaçlara göre farklılık oluşturur (5-7).

### DERİ TESTLERİ

- T hücre aracılığıyla geliştiği düşünülen ve ağır olmayan reaksiyonların tanısında İDT'lerin geç okuması ve yama testi kullanılır (Tablo 1) (1).
- T hücre aracılı ağır ilaç reaksiyonlarında öncelikle yama testlerinin yapılması önerilir (6-8) (**çok düşük-düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

Tablo 1. Geç tip ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonunun tipine göre tanısal testlerin karşılaştırmalı yeri

Ağır geç tip reaksiyon	Yama testi	ID testin geç okunması	İn vitro test	İlaç provokasyon testi
DRESS	Yararlı (İlaça bağlı olarak pozitiflik oranı %32-64 arası) Deri döküntüleri kaybolduktan 6 ay sonra yapılması önerilir.	24. saatte geç okunma yapılabilir, ancak güvenlik yönünden yeterli veri bulunmuyor.	LTT+ Sitokin ve sitotoksik marker bakılması (%80 civarı duyarlılık)	Kontrendike
AGEP	Yararlı (İlaça bağlı olarak pozitiflik oranı %58'e kadar çıkıyor)	Yarar sağlayabilir	LTT+ Sitokin ve sitotoksik marker bakılması (%80 civarı duyarlılık)	Kontrendike
SJS/TEN	Genelde %30'un altında pozitiflik oranı mevcut	Kontrendike	LTT+ Sitokin ve sitotoksik marker bakılması %71 civarı duyarlılık (tek başına LTT:%35 duyarlılık)	Kontrendike

- İDT'lerin yapılması ise klinik tabloya göre farklılık gösterir.
- SJS ve TEN'de İDT yapılması kesinlikle kontrendikedir (**çok düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).
- AGEP, EM majör, vaskülit ve DRESS gibi reaksiyonlarda ise İDT yapılması sistemik reaksiyonu tetikleyebileceği göz önüne alınarak yarar-zarar hesabı yapılarak planlanabilir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**). Yama testleri negatif ise, bu klinik tablolarda daha düşük konsantrasyonlardan başlanarak İDT ile devam edilebilir.

#### İlaç Yama Testlerin yapılışı ve okunması ilgili genel bilgiler

- Geç tip ağır reaksiyonlar için yama testlerinin yapılması ve okunması genel ilaç reaksiyonlarına yaklaşım ile benzerdir (1,9,10).
- Testler akut reaksiyon bulunduğu durumda yapılmaz. İlaça duyarlılık ve reaktivite azalması pek beklenmediğinden testler ilk birkaç yıl içinde yapılabilir.
- DRESS sendromunda testlerin klinik belirtiler düzeldikten en az 6 ay sonra yapılması önerilir (Tablo 1) (7) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Yama testlerine rutinde kullanılanlardan daha düşük konsantrasyonlarda başlanır ve negatifse artırılır. SJS/TEN'de %10 konsantrasyon aşılmaz. DRESS ve AGEP'te % 30 konsantrasyona kadar çıkılabileceği bildirilmiştir (7).
- Sonuçların değerlendirmesinde uluslararası ve Avrupa kontakt dermatit araştırma gruplarının (ICDRG ve EECDRG) standart skorlama sistemi kullanılır (1). Ağır kutanöz ilaç reaksiyonlarından AGEP'te test yerinde püstüler reaksiyon gelişmesi pozitiflik olarak kabul edilir.

#### Testlerin tanısal değeri

- Testlerde ilaç antijeninin iritatif olmayan konsantrasyonunda elde edilen pozitif sonuç alerji lehine kabul edilir (11).
- Gelişen reaksiyonun tipi, test öncesi tanı olasılığı, ilaç molekülü, reaksiyonla test arasındaki süre, kontrol grubu kullanılıp kullanılmaması ve yama testinde taşıyıcının niteliği gibi faktörler tanıda testlerin değerini etkileyen faktörlerdir.
- Geç tip ağır kutanöz ilaç reaksiyonlarında deri testlerinin tanısal değeri sınırlı sayıda araştırmada incelenmiştir. 134 hastada yapılan bir araştırmada yama testleri pozitifliği; DRESS için %64, AGEP için % 58 ve SJS/TEN için % 24%

oranında pozitif olup en sık beta-laktamlar, antiepileptikler, pristinamisin ve proton pompa inhibitörleri (PPI) ilaçlar ile pozitiflik saptanmıştır (7).

- Yirmi iki hasta gibi daha küçük bir grupta yapılan yama testlerinde ise SJS/TEN için duyarlılık %9 şeklinde daha düşük bulunmuştur (12). Ancak aynı hasta grubunda söz konusu ilaç karbamazepin ise %62.5 gibi bir yüksek oranda pozitiflik saptanmıştır (13).

#### IN VITRO TANI

- Alerjik hastalıkların tanısında kullanılan *in vitro* testler altta yatan immün mekanizma ile ilişkilidir. Bu kapsamda T hücre aracılı geç tip reaksiyonlar için lenfosit transformasyon testi, ELISpot, sitokin ve sitotoksik belirteçlerin değerlendirilmesi yapılabilir (14).
- *In vitro* testlerin ilaç alerjileri tanısında yeri sınırlı kabul edilir. Ancak geç tip ağır ilaç reaksiyonlarında aşağıda bahsedilecek olan bazı ilaçlar ile bazı testlerin yarar sağladığı durumlar olabilmektedir.

#### Lenfosit transformasyon testi (LTT)

- Etiyopatogenezinde T lenfositlerin rol aldığı ilaç alerjilerinin tanısında kullanılan bir testtir (1). LTT'nin rutinde ilaç alerjilerinin tanısında kullanımı kısıtlıdır, daha çok araştırma amacıyla kullanılmakla birlikte geç tip ağır reaksiyonların tanısında değerli bir yere sahiptir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- LTT duyarlılığı, reaksiyon tipine göre değişkenlik gösterir. Hafif-orta geç tip reaksiyonlarda %58-89 arasında duyarlılık söz konusu iken, ciddi büllöz reaksiyonlarda daha düşük oranda (%25-75) pozitiflik mevcuttur.
- Sorumlu ilaçlar da pozitifliği etkiler. DRESS'e neden olan bir antikonvülzanla pozitiflik, aynı ilacın SJS'ye yol açma durumundan daha fazladır (15, 16).
- Son yıllarda LTT testi ile birlikte eş zamanlı ELISpot, bead assay/flow sitometri, veya ELISA yöntemleri ile IL-4, IL-5, ve IFN- $\gamma$  veya sitotoksik belirteçler (granzim B ve granülizin) ölçülmesi pozitiflik oranını artmıştır (17,18).
- LTT, IFN- $\gamma$  üreten hücre sayısını ölçen ELISpot ile kombine değerlendirildiğinde DRESS'te fayda sağlamazken; SJS/TEN'de özgüllük değişmeden anlamlı bir tanısal katkı sağlamıştır (Tek başına LTT: %35 LTT+ ELISpot: %71).
- LTT'ine ELISpot ile IL-5, IL-13, and IFN- $\gamma$  ve sitotoksite (granzim B ve granülizin) eklenmesi ise makulopapüler erüpsiyon erüpsiyonlar, AGEP ve DRESS'te tanı değerini %80'lerin üstüne çıkarmıştır (17).
- Ancak yine de PPD ve NPD için daha geniş hasta serilerinde yapılan araştırmalara gereksinim vardır.

#### HLA belirteçleri

- Belirli ilaçların kullanımı ile ortaya çıkan geç tip ağır kutanöz reaksiyonlarda belirli HLA allellerinin bu klinik tablolar ile ilişkili olduğu saptanmıştır (19-21). Bu ilişkileri araştıran çalışmalar ilaç alerjilerinin öngörülmesinde çok önemli katkılar sağlamıştır.
- Bu kapsamda en iyi bilinen örnekler abakavir, karbamazepin, dapson ve allopürinoldür.
- Abakavir kullanımı sonrası ortaya çıkan geç tip ağır İADR'ları HLA-B\*57:01 ile ilişkili bulunmuştur (22,23). Testlerin pozitifliği %46-80% ve özgüllüğü %98-99% arasında saptanmıştır.
- HLA-B\*15:02 özellikle Asya popülasyonunda karbamazepin ile ortaya çıkan SJS/TEN ile ilişkili bulunmuştur (24,25).
- HLA-B\*1301, dapson kullanımı ile ortaya çıkan DRESS ile ilişkili bulunmuştur (26).

- HLA-B\*58:01, allopurinol ilişkili DRESS ve SJS/TEN ile ilişkili bulunmuştur (27).
- FDA ve EMA tarafından bu ilaçların kullanılacağı hastalarda ilişkili HLA'ların tedavi öncesi taranması önerilmektedir (28,29) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Bu uygulama yoluyla ilaçlar ile ortaya çıkan ağır reaksiyon olasılığı düşmüştür.

### Sonuç olarak;

- Geç tip ağır reaksiyonların tanısında öykü ve fizik inceleme önemli bir yer tutar.
- Reaksiyonların yaşamı tehdit edici boyutu nedeni ile ilaç provokasyon testi bu olgularda kontrendikedir, önerilmez.
- Geç tip ağır kutanöz reaksiyonlarda yama testi ilk tanısal yaklaşım olarak önerilir.
- Yama testlerinin negatif olduğu durumlarda SJS/TEN hariç diğer kutanöz ciddi reaksiyonlarda intradermal testlerin geç okunması yarar sağlayabilir. Ancak büllöz hastalıklarda (SJS/TEN) intradermal testler yapılmaz.
- İn vitro testlerden LTT, başta SJS/TEN olmak üzere geç tip ilaç alerjilerinde tanısal anlamda yarar sağlayabilir. Sitokin salınımı ile sitotoksik belirteçlerin ölçülmesi ile birlikte yapılan LTT özellikle SJS/TEN'de anlamlı katkı sağlar.
- Belirli ilaçlar ile tedavi öncesi ilişkili HLA incelemesinin yapılması birçok geç tip reaksiyondan koruyucudur.

### KAYNAKLAR

1. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım Ulusal rehber güncellemesi 2019; Editörler. Çelik G, Dursun AB, Buluş Tasarım, Ankara 2019.
2. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. 2017;390:1996-2011.
3. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg* 2014;33:10-16.
4. Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, Kimyai-Asadi A. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Med* 2008;40:129-138.
5. Bergmann MM, Caubet JC. Role of in vivo and in vitro Tests in the Diagnosis of Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR) to Drug. *Curr Pharm Des* 2019;25:3872-3880.
6. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:66-73.
7. Barbaud A, Collet E, Milpied B, 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. *Br J Dermatol* 2013;168:555-562.
8. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, et al. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:757-763.
9. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005;209:209-216.
10. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:291-296.
11. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008;14:2778-2791.
12. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234-236.
13. Lin YT, Chang YC, Hui RC, et al. A patch testing and cross-sensitivity study of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:356-364.
14. Brockow K, Romano A. Skin tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2008;14:2778-2791.
15. Porebski G, Pecaric-Petkovic T, Groux-Keller M, Bosak M, Kawabata TT, Pichler WJ. In vitro drug causality assessment in Stevens-Johnson syndrome - alternatives for lymphocyte transformation test. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1027-1037.
16. Karami Z, Mesdaghi M, Karimzadeh P, et al. Evaluation of Lymphocyte Transformation Test Results in Patients with Delayed Hypersensitivity Reactions following the Use of Anticonvulsant Drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;170:158-162.



17. Kato K, Kawase A, Azukizawa H, et al. Novel interferon- $\gamma$  enzyme-linked immunoSpot assay using activated cells for identifying hypersensitivity-inducing drug culprits. *J Dermatol Sci* 2017;86:222-229.
18. Kumkamthornkul P, Udnaen S, Tansit T, Tuchinda P, Srinoulprasert Y. Evaluation of a lymphocyte transformation test and cytokine detection assay to identify phenytoin and carbamazepine provoked DRESS or SJS/TEN in epilepsy patients. *Int Immunopharmacol* 2018;63:204-210.
19. Pirmohamed M. Genetics and the potential for predictive tests in adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:18-31.
20. Sousa-Pinto B, Correia C, Gomes L, et al. HLA and Delayed Drug-Induced Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;170:163-179.
21. Nguyen DV, Vidal C, Chu HC, van Nunen S. Human leukocyte antigen-associated severe cutaneous adverse drug reactions: from bedside to bench and beyond. *Asia Pac Allergy* 2019;9:e20.
22. Dean L. Abacavir Therapy and HLA-B\*57:01 Genotype. In: Pratt VM, McLeod HL, Rubinstein WS, et al., eds. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); September 1, 2015.
23. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Pompeu Y, Phillips E. Fever, rash, and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:21-33.
24. Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013;149:1025-1032.
25. Chang CC, Too CL, Murad S, Hussein SH. Association of HLA-B\*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *Int J Dermatol* 2011;50:221-224.
26. Liu H, Wang Z, Bao F, et al. Evaluation of Prospective HLA-B\*13:01 Screening to Prevent Dapsone Hypersensitivity Syndrome in Patients With Leprosy. *JAMA Dermatol* 2019;155:666-672.
27. Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B\*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 2011;12:118.
28. Goh KS, Kapoor R, Lee CC, Ng CY, Leong KP. HLA-B\*5701 Genotyping for Abacavir Prescription: Re-Examination of its Cost-Effectiveness in Singapore. *Ann Acad Med Singap* 2019;48:133-138.
29. Stainsby CM, Perger TM, Vannappagari V, et al. Abacavir Hypersensitivity Reaction Reporting Rates During a Decade of HLA-B\*5701 Screening as a Risk-Mitigation Measure. *Pharmacotherapy*. 2019;39:40-54.

## Tedavi ve Uzun Dönem Yaklaşım

- Ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yönetimi; reaksiyonlarının yönetimi; tanının hızlı bir şekilde konulmasına, şüpheli reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülen, kullanımı tıbbi bir zorunluluk taşımayan tüm ilaç/ilaçların kullanımının sonlandırılmasına ve en kısa zamanda klinik tablonun özelliklerine göre tedavinin başlanmasına dayanır (1-3) (**kuvvetli pozitif öneri**).
- Şüpheli ilacın kullanımının derhal sonlandırılması ile mortalitede yaklaşık olarak % 30 kadar azalma sağlanabilir (4) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Klinik tablonun ortaya çıkmasından önceki 8 haftaya kadar, süreçten en çok sorumlu tutulan ilaçların yanı sıra (allopurinol, aromatik antikonvulzanlar, antibiyotikler, sulfonamidler gibi) öncelikle yeni kullanılmaya başlanılan ilaçlara da odaklanılarak şüpheli ilaç sorgulanmalıdır (**kuvvetli pozitif öneri**).

### MAKÜLOPAPÜLER (EKZANTEMATÖZ) İLAÇ ERÜPSİYONU

- Makülopapüler erüpsiyon tedavisinde genellikle semptomatik yaklaşım yeterlidir (5) (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Öncelikli olarak döküntü ve kaşıntının semptomatik tedavisinde, oral antihistaminikler (hidroksizin, setirizin, difenhidramin gibi) ve yüksek potent topikal kortikosteroidler (bir hafta veya döküntüler kayboluncaya dek günde 1-3 kez) (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) kullanılabilir.
- Sistemik kortikosteroidlerin komplike olmayan durumların tedavisinde rutin kullanımı önerilmemektedir. Sistemik bulguların eşlik ettiği ya da ciddi deri bulgularının olduğu durumların varlığında ise kortikosteroidler (prednizon 1-2 mg/kg, 5-7 gün gibi) kullanılabilir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (6).

### Prognoz - Takip

- Akut dönemdeki tedavi planlaması sonrasında hasta ve hasta yakınları olası yeni ortaya çıkabilecek daha ciddi klinik durumlara dair belirtilerin varlığında (ateş yüksekliği, halsizlik, kas-eklem ağrıları gibi sistemik ve/veya ağrılı cilt, mukozal lezyonlar, vezikül-bül gelişimi gibi kutanöz lezyonlar) vakit geçirmeden tekrar başvurulması bakımından bilgilendirilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hasta gelecekte şüpheli ilacın kullanımından sakınılması ve çapraz reaksiyon gösteren ilaçlar hakkında bilgilendirilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Şüpheli ilacın tıbbi olarak kullanımının gerekli olduğu durumlar öncesinde steroid ve antihistaminik ile premedikasyon yapılması önerilmemektedir (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).
- Tip I aşırı duyarlılığın sorumlu olduğu ilaç reaksiyonlarında alerjiye neden olan ilacın uygulanması mutlak gerekli olan durumlarda yapılması gereken desensitizasyon işlemi, tip IV ilaç aşırı duyarlılık tablolarından görece klinik olarak daha hafif makülopapüler ekzantemi olan olgularda, literatürde sınırlı sayıda örnekte (kistik fibrosis ve HIV enfeksiyonlarında, TMP-SMX ile) bir seçenek olarak kullanılmıştır ve rutin uygulamayı önerecek düzeyde kanıt yoktur (7,8) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

### AKUT JENERALİZE EKZANTEMATÖZ PÜSTÜLOZİS

- İzlemede genellikle kendi kendini sınırlayan akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) olgularında sorumlu ilaç kullanımını sonlandırılmalı, mevcut klinik bulgulara yönelik (püstül, kaşıntı, diğer deri inflamasyon bulguları) semptomatik ve destek tedavileri verilmelidir. (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Bu şekilde semptom ve bulgularda günler içerisinde gerileme sağlanabilir (9).
- Genellikle sorumlu ilaç kesilmesinden sonra birkaç gün içerisinde ateş düşer, püstüller birleşir ve deskuamasyon oluşur. Ciltte kaşıntı ve inflamasyonun tedavisine yönelik topikal orta-yüksek potent steroidlerin bir hafta süresince, günde 2 kez kullanımı genellikle yeterli olmaktadır (**düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- Kliniğin deskuamasyon sürecinde deri bariyer fonksiyonlarını desteklemek için topikal nemlendirici kremler, kaşıntıyı engellemek için sistemik antihistaminik kullanılabilir (**düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- Semptomatik tedavilerin yetersiz kaldığı daha ciddi olgularda, özellikle yaşlı, eşlik eden kronik hastalıkları olan olgularda hastaneye yatış yapılmalı, sıvı-elektrolit desteği verilmeli ve beslenme sorunlarına yönelik tedaviler yapılmalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Sistemik steroidlerin tedavideki yeri tartışmalıdır (10,11).

### Prognoz - Takip

- Hastaların çoğunluğu sekelsiz bir şekilde iyileşme gösterirken, atipik vakalar nedeniyle mortalite oranının %2 olduğu bir farmakovijilans çalışmasında bildirilmiştir (12).
- Atipik seyirli hastalarda mukoza tutulumu meydana gelir, döküntüler sınırlanmaz ve yaygınlaşır. Stevens Johnson Sendromu, TEN veya DRESS kliniği ile komplike olan vakalar bildirilmiştir. Hastaların klinik durumuna göre rehberin ilgili kısımlarında belirtildiği gibi sistemik tedaviler verilmelidir.

### İLAÇ İLİŞKİLİ EOZİNOFİLİ ve SİSTEMİK SEMPTOMLAR (DRESS) SENDROMU

- Diğer ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında olduğu gibi sorumlu ilacın tanımı ve kullanımının sonlandırılması ilk yapılacak tedavi basamağıdır.
- Hafif düzeydeki olgularda (ciddi organ tutulumu olmayan), deride kaşıntı ve inflamasyona yönelik, günde 1-3 kez olacak şekilde, yaklaşık bir haftalık yüksek potent topikal kortikosteroid (betametazon dipropiyonat, klobetazol propiyonat gibi) kullanımı ile sistemik steroidlere ihtiyaç duyulmaksızın tedavi yeterli olabilir. Sistemik kortikosteroidlerin tek başına veya antihistaminik ile birlikte kaşıntı, döküntü gibi semptomları başarıyla tedavi ettiği ve bu hastaların akut faz sürecinden sekelsiz çıktığı da gösterilmiştir (13).
- Karaciğer, böbrek veya akciğer tutulumu olan hastalarda ise sistemik steroidlerin dozuna ve süresine dair randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte genel yaklaşım, klinik bulgular ve laboratuvar değerlerindeki bozukluklar düzelineye dek (yaklaşık 8-12 hafta) 0,5-2 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri şeklindedir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Sistemik steroid kullanımında dikkat edilmesi gereken durum, steroid dozundaki hızlı azaltmanın relaps riskini artırabileceğidir (14-17).
- Tedavi seçeneği olarak sistemik steroidlere alternatif bir seçenek olması veya steroid kullanım süresini kısaltması açısından oral siklosporin, antiviral ilaçlar ya da intravenöz immunoglobulin replasmanının başarısına dair sınırlı sayıda yayın vardır (18-21) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

- Hastalar, deri lezyonlarının seyri ve varsa organ hasarlanmasına dair klinik ve laboratuvar bulguları bakımından yakın izlemde tutulmalıdır. İzlem süresi ve sıklığına mevcut bulguların seyri ve şiddetine göre karar verilmelidir (**kuvvetli pozitif öneri**).

#### Prognoz-Takip

- Mortalite oranı % 5-10 olan DRESS sendromu olgularının çoğunda ilacın kullanımının sonlandırılması ile haftalar ya da birkaç ay ya da aylar içerisinde tamamen iyileşme gözlenir (14,15). Bununla birlikte, DRESS sendromu olgularının bazılarında düzelme belirtileri sonrasında rekürrens atakları gözlenmektedir. Bu nedenle takip ve gözlem süresi diğer ağır kutanöz ilaç reaksiyonları olgularından daha uzun tutulmalıdır (22) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Mortalite gelişimi bakımından da allopurinol gibi ilaçların neden olduğu durumlar daha riskli olarak bildirilmiştir (14). İyileşme sonrasında sekel sıklığına dair veriler sınırlıdır. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Dikkat edilmesi gereken bir durum da sorumlu ilacın sakınması gereken kişinin sadece hastanın kendisi olmadığı, genetik etkenlerin klinik durumdaki rolü nedeniyle, hastanın aile bireylerinin de bilgilendirilmesi gerekliliğidir.

#### STEVENS JOHNSON SENDROMU (SJS) / TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZ (TEN)

- Klinik-laboratuvar bulguları ışığında, tanının SJS veya TEN olduğundan şüphe edildiği her hasta, acilen hastaneye yatırılarak (gerekli ise yanık ünitesi, yoğun bakım servisine) destek tedavisine başlanmalı ve takip edilmedilir (23,24) (**kuvvetli pozitif öneri**).
- Hastayı değerlendirmek ve prognozu belirlemek için SCORTEN skorlama sistemi kullanılmalıdır (25) (**kuvvetli pozitif öneri**). Skorlama, hastanın yoğun bakım, yanık ünitesi gibi özelleşmiş alanlara sevk gerekliliğine (skorun 2'den fazla olduğu olgular) karar vermede de yardımcı olabilir.
- Neden olan ilacın erken kesilmesinin prognoza olumlu katkısı olmakla birlikte, yarılanma ömrü uzun olan ilaçların neden olduğu tablolarda bu olumlu durum sağlanamamaktadır (26).
- Destek tedavisi başlığı altında, yara bakımı, sıvı-elektrolit replasmanı, ağrı kontrolü, var olan enfeksiyonların tedavisi ve gelişebilecek enfeksiyonların önlenmesi, gerekli ise ateş düşürücü tedavilerin kullanımı, ağız içi, göz ve diğer mukozal bölgelerinin tutulumuna yönelik destek tedavileri, vulvovajinal alan gibi mukozal alanlarda sekel gelişiminin engellenmesi ve göz komplikasyonlarına yönelik tedavi yaklaşımları yer almaktadır.
- Yara bakımı yanık hastasına yaklaşıma benzerdir (27,28).
- Biyolojik-doğal bir bariyer oluşturması bakımından sağlam deri alanlarının korunması önemlidir. Büyük büllöz alanların aspire edilmesi gereklidir ve yüzeyi kaplayan deri alanı temizlenmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Konservatif yaklaşımların yetersiz kaldığı durumlar veya enfeksiyon gelişiminde cerrahi debridmana ihtiyaç duyulabilir.
- Topikal yumuşatıcı ürünler-kremler, soyulmuş alanlardan sıvı kaybını önleme ve derinin bariyer fonksiyonunu desteklemek için kullanılabilir (28,29) (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Sıvı-elektrolit desteği ihtiyacını belirleyen en önemli etkenlerin başında, ciddi oranda dermis kaybı gelmektedir. Hastaya özgü durumlar göz önüne alınmalı ve genel bir yaklaşım olarak benzer durumdaki yanık hastalarından 1/3 oranında daha az volüm replasmanı yapılması önerilmektedir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (30,31).
- Gerekli durumlarda beslenme desteği nazogastrik tüp ile yapılmalıdır (23) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

- Deri kaybı düzeyine ve mukozal erozyonların şiddetine bağlı olarak, özellikle yara bakımı işlemleri esnasında hastalarda ağrı yakınmaları olabilir. Görece daha hafif ağrı tarif eden hastalarda, parasetamol, ibuprofen gibi non-opioid analjezikler yeterli olabilirken daha şiddetli olgularda opioid analjezikler, gerekli durumlarda ise intravenöz hasta-doza ayarlı tedaviler ilgili klinikle koordine edilerek kullanılabilir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (32).
- Enfeksiyon gelişimi açısından risk altında olan SJS/TEN hastalarının en önemli ölüm sebeplerinden biri sepsis gelişimidir (33). Bununla birlikte tüm hastalara profilaktik antibiyoterapi yapılması genel kabul gören bir yaklaşım değildir (33) (**çok düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).
- Hastalar ile temasta el sterilizasyonu yapılmalı ve hijyen kurallarına mutlaka uyulmalıdır (**kuvvetli pozitif öneri**).
- Yara bakımı esnasında klorheksidin, gümüş nitrat veya oktenidin dihidroklorür içeren antiseptik solüsyonlar kullanılabilir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Deri kültürü örneklerinin yanı sıra kullanılan kateter, sonda gibi enstrümanlardan da 48 saat ara ile kültür örnekleri alınmalıdır (32,34). Sistemik enfeksiyon varlığına dair işaretlerin gözlemlendiği durumlarda (genel durumda ani bozulma, ateş yüksekliği gelişimi, kültür pozitifliği, nötrofili, C-reaktif protein yüksekliği ortaya çıkması gibi), sistemik antibiyoterapiye (mümkünse kültür sonuçlarına uygun şekilde) ivedilikle başlanmalıdır (23,35,36) (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Kadın hastalarda jinekolojik muayenede adezyon ve mukoza lezyonu saptanması durumunda intravajinal steroid ve antifungal ilaçlar tedaviye eklenmeli ve vajinal stenozu önlemeye yönelik dilatatör enstrümanlar kullanılmalıdır (37) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Dikkat edilmesi gereken diğer bir konu da göz muayenesinin ihmal edilmemesidir. Tüm hastalarda erken dönemde oftalmoloji konsültasyonu yapılması kalıcı sekellerin önlenmesi bakımından önemlidir. Hastaların %74 kadarında akut faz sürecinde ve kalan grupta da uzun dönemde oküler komplikasyonlar gelişmektedir (38). Topikal oftalmolojik tedavilere ek olarak sistemik steroidlerin ve İVİG tedavisinin oküler komplikasyonların tedavisine belirgin bir katkısı olduğu gösterilmemiştir.

#### Yardımcı Tedavi Seçenekleri

- İVİG replasmanı, sistemik kortikosteroid, plazmaferez, TNF-alfa inhibitörleri ve siklosporin tedavileri destek tedavilerine ek yardımcı olarak kullanılabilir (6,39,40) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

#### Sistemik Steroidler

- Sistemik steroidlerin destek tedavi seçeneklerine eklenmesi ile sağkalım oranlarının arttığına dair çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar vardır (6,41,42). Son zamanlarda yayınlanan pediatrik hasta grubuna dair verilerin incelendiği bir çalışmada, 30 SJS ve 3 TEN olgusunun 22'sinde tek başına ya da İVİG veya antihistaminle kombine şekilde kullanılan sistemik steroid tedavisine dair olumlu sonuçlar yer almaktadır (5).
- Sistemik steroid kullanımı yan etkilerinden enfeksiyon ve özellikle de sepsis gelişimi riskinin, bu hastalardaki mortaliteyi belirleyen en önemli etkenlerden biri olması da karar vermeyi güçleştirmektedir.
- Ayrıca kullanılacak steroid dozu, süresi, uygulama protokolü (intravenöz yüksek doz, oral yüksek doz) gibi alt başlıklarda da görüş birliği yoktur.

#### İntravenöz İmmün Globulin Replasmanı

- Kliniğin seyrinde önemli bir yeri olan FAS ligandı aracılı keratinosit apoptozunun antogonize edilmesine yönelik hipoteze dayanılarak kullanılmaya başlanan İVİG replasman tedavisinin etkinliğine dair karşıt görüşler vardır (43-49).

- Aynı şekilde İVİG dozu, tedavi süresi ve kullanım sıklığı ile ilgili olarak da standart bir yaklaşım olmadığı gibi (50-53), ölüm oranlarında azalma bakımından İVİG tedavisinin destek tedavisine ek bir katkı sağlamadığı da 1209 hastaya ait verilerin değerlendirildiği bir meta analizde rapor edilmiştir (**düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**) (41).
- İVİG tedavisi verilen olgularda nefropati, ciddi hemoliz gibi durumlar bildirilmiştir. Bu durum yaşlı, eşlik eden renal ve kardiyovasküler hastalığı bulunan kişilerde ve yüksek doz İVİG kullanılacak hastalarda olası renal, trombotik, hematolojik komplikasyonlar bakımından dikkatli olunmasını gerektirir (54).

### Siklosporin

- SJS/TEN patogenezinde ve hastalığın seyrinin belirlenmesinde temel rolü olan T hücre aracılı immüniteyi seçici olarak baskılaması nedeniyle siklosporin önemli bir ek tedavi seçeneğidir.
- 2018 yılında yayınlanmış olan 255 TEN hastasına dair verilerin yorumlandığı bir meta-analizde, siklosporinin ölüm oranında %70'lik azalma sağladığı görülmüştür (55).
- Benzer şekilde, 3-5 mg/kg/gün dozlarındaki siklosporin tedavisinin erişkin ve pediatrik yaş gruplarında herhangi bir toksik yan etkisi olmaksızın SJS/TEN seyrini hafiflettiğine dair vaka raporları vardır (41,55-58).
- Siklosporin tedavisinin diğer tedavi seçeneklerine göre ölüm oranlarında daha fazla azalma sağladığı da bildirilmiştir (59).
- Bu veriler ışığında 3-5 mg/kg/gün dozundaki siklosporin tedavisinin özellikle hastalığın başlangıç döneminde kullanılması fayda sağlayabilir (**düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

### TNF-alfa İnhibitörleri

- Sınırlı sayıdaki vaka bildirimlerinde, tek seferlik 5 mg/kg infliksimab uygulamasının hastalığın kliniğinde (cilt bütünlüğü bozulma seyrinin engellemesi ve re-epitelizasyonunun gelişmesi) olumlu etkileri gösterilmiştir (60-63) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- Benzer şekilde az sayıda hasta içeren bildirimlerde de subkutan 50 mg etanersept uygulamasının da olumlu etkileri bildirilmiştir (64, 65) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- Bununla birlikte üst GİS kanaması, solunum sıkıntısı ve hatta sepsis gibi yan etkileri bakımından dikkatli olunmalıdır.

### Plazmaferez

- Dolaşımdan ilaçlara ait metabolitler-toksinlerin ve diğer sitotoksik mediatörlerin temizlemesi nedeniyle az sayıda SJS/TEN hastası içeren seriler ve vaka bildirimlerinde plazmaferez tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir (66-69).
- Diğer taraftan yaklaşık dokuz yılda takip edilen sekiz hastada plazmaferez uygulaması sonuçlarının incelendiği bir vaka serisi sonucuna göre de plazmaferezin hastalığın seyrinde olumlu bir katkısının olmadığı görülmüştür (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**) (70).

### Prognoz-Takip

- Genel popülasyonda SJS için yaklaşık ölüm oranı %10 iken TEN'de bu oran %30'dur (42,71,72). Çocuk olgularda ölüm oranları da %0-9.5 olarak bildirilmiştir (73-75).
- Hastalığın ilk 90 gün boyunca olan şiddeti (yaygın kutanöz tutulum gibi) ölüm oranı riskini belirleyen en önemli etken olmakla birlikte 90 gün sonrası süreçte ileri yaş (>70) ve karaciğer sirozu, kanser (metastatik) gibi komorbid hastalığa sahip olmak da ölüm oranı riskini artıran etkenlerdir (42,76).

- Hastalar hastane takip-tedavi sürecinde sıklıkla sepsis, ARDS, çoklu organ yetmezliği gibi nedenlerle kaybedilmektedir.
- Diğer taraftan 460 SJS/TEN olgusunun yer aldığı Avrupa kaynaklı RegiSCAR çalışmasında taburculuk sonrası altı hafta ve bir yıl sonraki ölüm oranlarının, sırasıyla %23 ve %34 olması, hastalar için taburculuk kararını verirken ve sonraki dönemde takip sıklığını belirlerken dikkatli olunmasını işaret etmektedir (42).
- Kliniği ortaya çıkaran ilacın tekrar alınması ile kliniğin tekrarlaması söz konusudur, bu yüzden bu ilacın kesinlikle tekrar alınmaması gerekmektedir. Söz konusu rekürrens atakları, yapısal olarak farklı ilaçlar ve eşlik eden çeşitli enfeksiyöz ajanların (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, tip II parainfluenza virüs, rinovirüs, enterovirus gibi) varlığında da gelişebilmektedir (77, 78).
- Uzun dönemde çeşitli sekeller ortaya çıkabilir. Deride en yaygın olarak iyileşme alanlarında gözlenen hipo/hiperpigmentasyon, kronik kaşıntı ve tırnak distrofisi gibi durumlardır. Bunun yanında cerrahi müdahalelere ve/veya lezyon alanındaki süperenfeksiyonlara bağlı skar gelişimi de görülebilir (79,80).
- Hastaların yaklaşık %50-90 kadarında tekrarlayan inflamasyon ve skar gelişimine bağlı göz kuruluğu, fotofobi, kuru göz, korneal neovaskülozasyon, keratit ve korneada görmeyi bozabilecek nitelikte skar gelişimi ve hatta total görme kaybı gibi farklı sekeller ortaya çıkar (38, 79, 80-83). Elli dört SJS/TEN hastasının seyrinin izlendiği bir çalışmada; olguların yaklaşık %90 kadarında kliniğin başlangıcından sonraki 6 ay ve sonrası dönemde kronik oküler sekel geliştiği saptanmıştır (84).
- Solunum sisteminde uzun dönemde, obstruktif karakterde kronik bronşit/bronşiolit ve bronşektazi gibi parankimal sekel gelişimi olabilir (85,86). Solunum sistemine dair yakınması olmayan hastalarda dahi solunum fonksiyon testlerinde saptanabilen anormalliklerin olması bakımından dikkatli olunmalıdır (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (87).
- Ağız ve dişlerde hiç de azımsanamayacak düzeyde sekel gelişimi söz konusudur. Kserostomi, gingival inflamasyon ve yapışıklıklar, dişlerde çürüme, periodontal bozukluklar gibi durumlar bunların arasında yer almaktadır (88). Bu tür sorunlar bakımından özellikle küçük yaşta çocuk hastalar dikkatli izlenmelidir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Bunların yanısıra kadın hastalarda genitoüriner çeşitli durumların gelişimi ve yaşam kalitesinde bozulma, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik komplikasyonların gelişebileceği dikkate alınıp takip edilmelidir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (89-91).
- Diğer tüm ilaca aşırı duyarlılık reaksiyonlarında olduğu gibi şüpheli ilaç ve moleküler benzerlik gösteren diğer ilaçlardan sakınılması gereklidir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Ayrıca, özellikle karbamezepin, allopurinol ve fenitoin ile geliştiği düşünülen durumlarda, HLA ilişkisi varlığı nedeniyle aile bireyleri de bu tip ilaçlardan sakınma açısından bilgilendirilmelidir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

## KAYNAKLAR

1. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guç BE, et al. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 May-Jun;5(3):757-63.
2. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. Plast Reconstr Surg. 1998; 102(4):1018-22.
3. Peter JG, Lehloenya R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 May-Jun;5(3):547-63.
4. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al.; RegiSCAR study group. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2013 May;133(5):1197-204.
5. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug hypersensitivity. Diagnosis, genetics and prevention. Dtsch Arztebl Int. 2018 Jul; 115(29-30): 501-12.

6. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):33-40.
7. Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011 Jul;10(4):282-5.
8. Lin D, Li WK, Rieder MJ. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007. Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole.
9. Sidoroff A. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Chemical Immunology and Allergy.* 2012;97:139-48.
10. Alniemi DT, Wetter DA, Bridges AG, El-Azhary RA, Davis MD, Camilleri MJ, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical characteristics, etiologic associations, treatments, and outcomes in a series of 28 patients at Mayo Clinic, 1996-2013. *Int J Dermatol.* 2017;56(4):405-14.
11. Choi MJ, Kim HS, Park HJ, Park CJ, Lee JD, Lee JY, et al. Clinicopathologic manifestations of 36 Korean patients with acute generalized exanthematous pustulosis: a case series and review of the literature. *Ann Dermatol.* 2010 May;22(2):163-9.
12. Saissi EH, Beau-Salinas F, Jonville-Béra AP, Lorette G, Autret-Leca E, Centres Régionaux de Pharmacovigilance. (Drugs associated with acute generalized exanthematous pustulosis). *Ann Dermatol Venereol.* 2003 Jun;130(6-7):612-18.
13. Liccioli G, Mori F, Parronchi P, Capone M, Fili L, Barni S, et al. Aetiopathogenesis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in children: A 9-year experience in a tertiary care paediatric hospital setting. *Clin Exp Allergy.* 2020 Jan;50(1):61-73.
14. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588-97.
15. Chen YC, Chiu HC, Chu. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010 Dec;146(12):1373-9.
16. Um SJ, Lee SK, Kim YH, Kim KH, Son CH, Roh MS, et al. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2010;20(7):556-62.
17. Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau JC, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):246-52.
18. Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine Treatment of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2016 Nov;152(11):1254-7.
19. Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume JC, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol.* 2009;145(1):67-72.
20. Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D'Incan M, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol.* 2012 Apr;148(4):543-4.
21. Singer EM, Wanat KA, Rosenbach MA. A case of recalcitrant DRESS syndrome with multiple autoimmune sequelae treated with intravenous immunoglobulins. *JAMA Dermatol.* 2013 Apr;149(4):494-5.
22. Pichler WJ, Srinoulprasert Y, Yun J, Hausmann O. Multiple drug hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(3):129-38.
23. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol.* 2016 Jun;174(6):1194-227.
24. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39.
25. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149-53.
26. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000;136(3):323-7.
27. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF, Wolf SE, Herndon DN. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2001;108(5):1162-8.
28. Dorafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, Aycock JK, O'Connor A, Tung A, et al. Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(1):154-60.
29. Abela C, Hartmann CE, De Leo A, deSica CA, Shah H, Jawad M, et al. Toxic epidermal necrolysis (TEN): the Chelsea and Westminster hospital wound management algorithm. *J Plas Reconstr Aestet Surg.* 2014;67(8):1026-32.
30. Pruitt BA Jr. Burn treatment for the unburned. *JAMA.* 1987;257(16):2207-8.
31. Mayes T, Gottschlich M, Khoury J, Warner P, Kagan R. Energy requirements of pediatric patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nutr Clin Pract.* 2008;23(5):547-50.



32. Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Colin A, Thuillot D, Sigal ML, Binhas M. Pain management in Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and other blistering diseases. *Ann Dermatol Venereol.* 2011 Oct;138(10):694-7.
33. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(4):419-36.
34. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil.* 2002;23(2):87-96.
35. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):187.e1
36. de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong Ta, Valeyrie-Allanore L, Legrand P, Wolkenstein P, Brochard L, Brun-Buisson C, Roujeau JC. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine (Baltimore).* 2010;Jan;89(1):28-36.
37. Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR. Prevention of vulvovaginal sequelae in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Rev Obstet Gynecol.* 2011;4(2):81-5.
38. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 2009 Feb;145(2):157-62.
39. Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Sep;97(3):272-80.
40. Hynes AY, Kafkala C, Daoud YJ, Foster CS. Controversy in the use of high-dose systemic steroids in the acute care of patients with Stevens-Johnson syndrome. *Int Ophthalmol Clin* 2005; 45:25-48.
41. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, et al. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; 153:514-22.
42. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1197-204.
43. Prins C, Vittorio C, Padilla RS, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. *Dermatology* 2003; 207:96-99.
44. Faye O, Roujeau JC. Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IV Ig): clinical experience to date. *Drugs* 2005; 65:2085-90.
45. Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics* 2003; 112:1430-36.
46. Morici MV, Galen WK, Shetty AK, Lebouef RP, Gouri TP, Cowan GS, Gedalia A. Intravenous immunoglobulin therapy for children with Stevens-Johnson syndrome. *J Rheumatol.* 2000 Oct;27(10):2494-7.
47. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139:33-6.
48. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil.* 2004 Jan-Feb;25(1):81-8.
49. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998 Oct 16;282(5388):490-3.
50. Campione E, Marulli GC, Carrozzo AM, Chimenti MS, Costanzo A, Bianchi L. High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(6):430-2.
51. Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, Pang SM. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol* 2013; 169:1304-9.
52. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2012; 167:424-32.
53. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *Int J Dermatol* 2015; 54:108-15.
54. Ririe MR, Blaylock RC, Morris SE, Jung JY. Intravenous immune globulin therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis complicated by hemolysis leading to pigment nephropathy and hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:221-25.
55. Ng QX, De Deyn MLZQ, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Yeo WS. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Inflamm Res* 2018; 11:135-45.
56. Kirchof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:941-7.

57. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000; 48:473-8.
58. St John J, Ratushny V, Liu KJ, Bach DQ, Badri O, Gracey LE, et al. Successful Use of Cyclosporin A for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Three Children. *Pediatr Dermatol* 2017; 34:540-6.
59. González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, et al. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J Invest Dermatol* 2017; 137:2092-2100.
60. Zárate-Correa LC, Carrillo-Gómez DC, Ramírez-Escobar AF, Serrano-Reyes C. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23:61-3.
61. Patmanidis K, Sidiras A, Dolianitis K, Simelidis D, Solomonidis C, Gaitanis G, et al. Combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin for toxic epidermal necrolysis: successful treatment of an elderly patient. *Case Rep Dermatol Med*. 2012;2012:915314.
62. Scott-Lang V, Tidman M, McKay D. Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with infliximab. *Pediatr Dermatol* 2014; 31:532-4.
63. Wojtkiewicz A, Wysocki M, Fortuna J, Chrupek M, Matczuk M, Koltan A. Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(4):420-1.
64. Gubinelli E, Canzona F, Tonanzi T, Raskovic D, Didona B. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J Dermatol*. 2009 Mar;36(3):150-3.
65. Famularo G, Di Dona B, Canzona F, Girardelli CR, Cruciani G. Etanercept for toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother*. 2007 Jun;41(6):1083-4.
66. Sakellariou G, Koukoudis P, Karpouzas J, Alexopoulos E, Papadopoulou D, Chrisomalis F, et al. Plasma exchange (PE) treatment in drug-induced toxic epidermal necrolysis (TEN). *Int J Artif Organs* 1991; 14:634-8.
67. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Mar;40(3):458-61.
68. Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetzki BM. Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985; 121:1548-9.
69. Bamichas G, Natse T, Christidou F, Stangou M, Karagianni A, Koukourikos S, et al. Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher* 2002; 6:225-8.
70. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjöberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med* 1999; 25:1307-10.
71. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7:803-13.
72. Mahar PD, Wasiak J, Hii B, Cleland H, Watters DA, Gin D, et al. A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal necrolysis treated in burns centres. *Burns*. 2014 Nov;40(7):1245-54.
73. Quirke KP, Beck A, Gamelli RL, Mosier MJ. A 15-year review of pediatric toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res* 2015; 36:130-6.
74. Rizzo JA, Johnson R, Cartie RJ. Pediatric Toxic Epidermal Necrolysis: Experience of a Tertiary Burn Center. *Pediatr Dermatol* 2015; 32:704-9.
75. Techasatian L, Panombualert S, Uppala R, Jetsrisuparb C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: 20 years study in a tertiary care hospital. *World J Pediatr* 2017; 13:255-60.
76. Ezaldein H, Totonchy M, Chow C, Samuel A, Ventura A. The effect of comorbidities on overall mortality in Stevens- Johnson Syndrome: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Dermatol Online J*. 2017 Apr 15;23(4):13030/qt9333c5dw.
77. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2011; 128:723-8.
78. Olson D, Abbott J, Lin C, Prok L, Dominguez SR. Characterization of Children With Recurrent Episodes of Stevens Johnson Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Sep 1;6(3):e140-e143.
79. Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, Schnitzer JJ, Lawlor D, Driscoll DN, et al. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2002 Jan;109(1):74-8.
80. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol* 2017; 177:924-35.
81. Power WJ, Ghoraishi M, Merayo-Llodes J, Neves RA, Foster CS. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology*. 1995 Nov;102(11):1669-76.

82. Yip LW, Thong BY, Lim J, Tan AW, Wong HB, Handa S, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy*. 2007 May;62(5):527-31.
83. De Rojas MV, Dart JK, Saw VP. The natural history of Stevens Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1048-53.
84. Van Zyl L, Carrara H, Lecuona K. Prevalence of chronic ocular complications in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2014; 21:332-5.
85. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T, Matsubara H, Kohno M, et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol*. 2006 Sep;33(9):616-22.
86. Park H, Ko YB, Kwon HS, Lim CM. Bronchiolitis obliterans associated with Stevens-Johnson syndrome: a case report. *Yonsei Med J* 2015; 56:578-81.
87. Duong TA, de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Carrié AS, Zerah F, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: follow-up of pulmonary function after remission. *Br J Dermatol* 2015; 172:400-5.
88. Gaultier F, Rochefort J, Landru MM, Allanore L, Naveau A, Roujeau JC, Gogly B. Severe and unrecognized dental abnormalities after drug-induced epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2009 Nov;145(11):1332-3.
89. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol*. 1998 Feb;91(2):283-7.
90. Niemeijer IC, van Praag MC, van Gemund N. Relevance and consequences of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in gynecology. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280:851-4.
91. Dodiuk-Gad RP, Olteanu C, Feinstein A, Hashimoto R, Alhusayen R, Whyte-Croasdaile S, et al. Major psychological complications and decreased health-related quality of life among survivors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2016 Aug;175(2):422-4.

# İlaç ilişkili Eozinofili ve Sistemik Semptomlar (DRESS) Sendromu

- İlaç ilişkili eozinofili ve sistemik semptomlar (DRESS) sendromu; ateş, deri döküntüleri, lenfadenopati ve organ tutulumları ile karakterize ağır ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

## SORUMLU İLAÇLAR

- DRESS sendromuna yol açan farklı gruptan birçok ilaç bildirilmiştir (Tablo 1).
- Hem çocuk hem erişkin popülasyonda en sık bildirilen ilaçlar arasında fenitoin, karbamazepin, dapson, sulfasalazine, allopurinol, vankomisin, sülfonamidler yer almaktadır (1).
- Ülkemizden çok merkezli bir araştırmada çocukluk çağı yaş grubunda 16 DRESS sendromlu olguda başlıca sorumlu ilaçlar amoksisilin-klavulanat ve karbamazepin olarak tespit edilmiştir (2).

**Tablo 1. DRESS sendromu gelişimi ile ilişkili ilaçlar (11)**

<b>Anti-enfektif ajanlar</b>	<i>Sulfonamidler</i> Dapson*, Sulfametaksazol/Trimetoprim* <i>Beta-laktamlar</i> Ampisilin/amoksisilin, Ampisilin-sulbaktam, Amoksisilin-klavulonik asit, Sefadroksil, Sefepim, Sefksim, Sefotaksim, Seftazidim, İmipenem, Meropenem, Piperasilin-tazobaktam* <i>Kinolonlar</i> Levofloksasin <i>Diğer</i> Abakavir*, Nevirapin*, Boseprevir, Telaprevir, Benznidazol*, Klindamisin, Difenilsulfon, Hidroksiklorokin, Linezolid, Metranidazol, Minosiklin*, Teikoplanin, Vankomisin*, Vorikanazol, Zalsitabin
<b>Antikonvülsan ajanlar</b>	Karbamazepin*, Lamotrijin*, Levetirasetam*, Okskarbazepin, Fenitoin*, Fenobarbital*, Valproat, Etosüksimid, Zonisamid
<b>Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar</b>	Azotioprin, Klorambusil, Efalizumab, İmatinib, Vemurafenib, Leflunomid, Lenalidomid
<b>Antidepresan ve antipsikotik ajanlar</b>	Amitriptilin, Bupropion, Klomipramin, Fluoksetin, Olanzapin
<b>Kardiyovasküler sistem tedavi ajanları</b>	Amlodipin, Kaptopril, Diltiazem, Meksiletin, Spironolakton, Tribenosid
<b>Kas-iskelet sistemi tedavi ajanları</b>	Allopurinol*, Aspirin, Selekoksib, Deksketoprofen, İbuprofen, Metamizol, Fenilbutazon
<b>Antitüberküloz ajanlar</b>	Etambutol, İzoniazid, Pirazinamid, Rifampisin*, Streptomisin
<b>Diğer</b>	Ranitidin, Esomeprazol, Radyokontrast Maddeler, Rivaroksaban, Atorvastatin, Kodein fosfat, Salazosulfapiridin*, Sulfosalazin*, Kinin, Epoetin alfa, Siyanamid, B12 vitamini, Sitagliptin, Strontium ranelat

\*Sıklıkla neden olan

- Erişkinlerle benzer şekilde çocukluk çağı DRESS sendromu tanılı 148 olguyu içeren 82 yayının derlemesinde olguların %52,6'sında antikonvülsanların (başta karbamazepin olmak üzere) sorumlu olduğu görülmüştür (3).
- Yakın bir zamanda yayımlanan 69 olguluk Kuzey Amerika kohortunda ise sorumlu ilaç olarak olguların %74'ünde antibiyotik (çoğunlukla vankomisin ve beta-laktam grubu antibiyotikler) ve %20'sinde antikonvülsanlar bulunmuştur (4).

## KLİNİK BULGULAR

- DRESS oldukça değişken, geniş yelpazede klinik prezentasyona sahip bir tablodur.
- Klinik belirtiler şüpheli ilaç alımının başlangıcından 2-8 hafta sonrasına kadar geniş bir zaman diliminde ortaya çıkabilir.
- Ancak sorumlu ilaç ile tekrarlayan maruziyette klinik tablo bir gün gibi çok daha kısa sürede ve daha şiddetli gelişebilir.
- Belirti ve bulgular olası sorumlu ilacın kesilmesine rağmen devam edebilir, hatta daha da şiddetlenebilir (paradoksal kötüleşme); bu durum yeni gelişen bir ciddi enfeksiyon lehine yorumlanmamalıdır. Asemptomatik erken dönemde laboratuvar değerlerinde değişiklikler gözlenebilir. Belirli ilaçlarla belirli organ tutulumları görülse de klinik tablo sorumlu ilaçtan ziyade konağın immün sistemi ile daha yakından ilişkilidir (5-8).
- Klinik tablo genellikle makülopapüler morbiliform döküntünün eşlik ettiği ani gelişen ateş (>38°C) ile başlar. Takip eden 1-2 gün içinde lenfadenopati ve farenjit eklenir, sonrasında çoklu organ tutulumları ortaya çıkar (5).
- Uzun ve değişken şiddetli klinik tablo herpes virüs ailesinden çeşitli virüslerin [Ebstein-Barr Virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), İnsan Herpes Virüsü-6 (HHV-6), HHV-7] reaktivasyonlarına da yol açar (9).

## Deri Tutulumu

- En sık ve yaygın bulgu olan deri lezyonları tipik olarak yüz, boyun, üst ekstremiteler ve gövdede simetrik dağılım gösteren hafif kaşıntılı morbiliform erüpsiyon olarak başlar ve birleşerek yaygın eriteme dönüşür (Resim 1).
- Döküntü ödematöz hâle geçebilir, bazen purpurik lezyonlar, püstüller ve hatta veziküller gelişebilir.
- Sorumlu ilaç kesilmez ise lezyonlar eritrodermi ve/veya ekzfoliyatif dermatite ilerler.
- Fasiyal ödem DRESS için çok karakteristik bir bulgudur (10) (Resim 2).
- Genellikle tüm vücut alanının yarısından fazlasını kaplayan deri lezyonları ürtikeryal papüler ekzantem, morbiliform eritem, ekzfoliyatif eritrodermi veya eritema multiforme (EM) benzeri olarak sınıflandırılabilir.
- EM benzeri lezyonların daha ciddi karaciğer tutulumunun prognostik faktörü olabileceği ileri sürülmektedir.
- Periorbital ve orta yüz bölgesinde simetrik olarak fasiyal ödem çoğu olguda görülür.
- Olguların yarısında, tek bölgede (çoğunlukla ağız veya farinksde) hafif mukozal tutulum da olabilir (11).



Resim 1. DRESS'te makülopapüler döküntüler.



Resim 2. DRESS'li olguda yüzde ödem.

**Sistemik Tutulum**

- Ateş (>38°C), olguların >%90'ından fazlasında ve genellikle deri bulgularından birkaç gün önce görülür; sorumlu ilaç kesilse bile beş haftaya kadar ateş yüksekliği devam edebilir.
- Klinik tablonun şiddetini belirlemede etkili olan organ tutulumları ile olguların %85-96'sında karşılaşılr.
- Sistem tutulumu olanların yarısından fazlasında 2 veya daha fazla sistem tutulumu olur.
- Herhangi bir sistem tutulabilir ancak sıklıkla lokalize veya jeneralize lenfatik (%75), hepatik (%75) ve hematolojik (%81,5) tutulum görülür; renal, pulmoner ve kardiyak tutulum da olasıdır.
- Nörolojik, gastrointestinal ve endokrin sistem tutulumları ise daha çok atipik ve ağır DRESS olgularında bildirilmiştir (5, 8).
- Herhangi bir ilaç herhangi bir organı etkileyebilse de, bazı ilaçların belirli organlar için tercihi vardır (Tablo 2) (12).

**Tablo 2. DRESS sendromunda sorumlu ilaçlara göre spesifik organ tutulumları (12)**

İlaç	Spesifik organ tutulumu
Ampisilin	Kardiyak
Dapson	Hepatik ve renal
Karbamazepin	Renal
Fenitoin	Hepatik
Allopurinol	Renal
Minosiklin	Hepatik, pulmoner ve kardiyak

**Karaciğer Tutulumu**

- DRESS'te karaciğer tutulumu sıktır.
- En yaygın tutulum şekli kolestatik tip olmakla birlikte, hepatosellüler veya mikst tipte de olabilir.
- Klinik tablo sadece geri dönüşümlü asemptomatik karaciğer fonksiyon testleri bozukluğundan ölümle sonuçlanabilen fulminan hepatik nekroza kadar uzanabilir.
- Minosiklin, fenitoin ve dapson karaciğer hasarına en sık yol açan ilaçlardır (7, 8, 11).

**Renal Tutulum**

- Renal tutulum %10-30 oranında gelişir.
- Sıklıkla allopurinol, karbamazepin ve dapsonla tetiklenen DRESS olgularında bildirilmiştir.
- İleri yaş ve öncesinde var olan renal fonksiyon bozukluğu predispozan faktör olarak tespit edilmiştir.
- Böbrek bulguları genellikle hafiftir ve ilgili ilaç kesildiğinde düzelir.
- Ciddi interstisyel nefrit, akut tübüler nekroz veya vaskülit nedeniyle böbrek yetmezliği gelişimi ve hatta ölüm bildirilmiştir (7, 13).

**Akciğer Tutulumu**

- Akciğer tutulumu görülme oranı %5-25'tir.
- En sık minosiklin ve ikinci sırada abakavir sorumlu ilaç olarak bildirilmiştir.
- En sık görülen bulgular solunum fonksiyon bozukluğu, interstisyel pnömoni, plevral efüzyon ve akut solunum sıkıntısı sendromudur (1, 14, 15).

### **Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

- En sık görülen gastrointestinal bulgu gastroenterittir.
- Mukozal erozyonlar gelişebilir ve akut kanamaya neden olabilir.
- Kolon tutulumu kendiliğinden düzelen hafif bir klinik tablo olabileceği gibi elektrolit bozukluklarına neden olacak kadar şiddetli de olabilir.
- Pankreatit ve kronik protein kaybettirici enteropati de az da olsa bildirilmiştir (14, 16).

### **Kardiyovasküler Sistem Tutulumu**

- Kardiyovasküler sistemde eozinofilik miyokardit veya perikardit gelişebilir.
- Sıklıkla minosiklin ve ampisilin sorumlu ilaç olarak bildirilmiştir.
- Göğüs ağrısı, taşikardi, nefes darlığı, spesifik olmayan elektrokardiyografi (EKG) değışiklikleri ile laboratuvar bulguları düzeldikten aylar sonra ortaya çıkabilen miyokardit yüksek mortalite ile ilişkilidir (5, 17).

### **Nörolojik Tutulum**

- Nörolojik tutulum nadir görülür.
- Human Herpes Virüs (HHV)-6 reaktivasyonu ile ensefalit, menenjit ve hatta serebral vaskülit benzeri lezyonlar gelişebilir (7, 11).

### **Endokrin Sistem Tutulumu**

- DRESS sendromunda akut fazda endokrin bozuklukları nadirdir.
- Uzun dönemde sekeller daha sık görülür.
- Akut dönemde tiroid fonksiyon bozuklukları görülebildiğinden monitörizasyonu önemlidir.
- Pankreatik tutulum ise DRESS'in başlamasından 3 hafta ila 10 ay sonra gelişebilen pankreatitten tip I diabetes mellitusa (DM) kadar geniş bir yelpazede olur (13, 14, 18).

### **LABORATUVAR BULGULARI**

- DRESS laboratuvar bulguları Tablo 3'te verilmiştir. DRESS'in erken döneminde atipik lenfositlerin ve eozinofilinin eşlik ettiği lökositoz tipiktir; ancak bazen lökositoz öncesinde lökopeni ile karşılaşılabılır.
- Eozinofilinin ortaya çıkması 1-2 haftaya kadar uzayabileceğinden gözden kaçırmamak için monitorize edilmesi önerilmektedir (8).
- Karaciğer enzimlerinde yükselme erken dönemde olguların yaklaşık %70'inde görülür. Sarılıkla birlikte şiddetli hepatit gelişimi mortalite ile yakından ilişkilidir.
- Çeşitli düzeylerde böbrek fonksiyon bozukluğu gözlenir ve böbrek fonksiyon bozukluğu mortalitede karaciğer fonksiyon bozukluğundan daha yüksek oranda risk faktörüdür (6, 17).
- İmmünglobulin düzeyleri özellikle klinik tablonun başlangıcından sonraki 1-2 hafta içinde en düşük düzeye iner ve klinik tablonun düzelmesi ile normal değerlerine yükselir. İmmünglobülin düzeyinin en düşük seviyeye ulaştıktan sonra yükselmeye başlamasıyla birlikte HHV-6 reaktivasyonu ortaya çıkar (19).
- EBV, HHV-7, CMV ve Varisella-Zoster virüsleri (VZV) de DRESS klinik seyrinde tekrar aktif olabilen diğer virüslerdir. Olguların >%70'nde HHV-6 reaktivasyonu olması nedeni ile Japonya'da tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (9).
- 3-10 gün süren akut fazda herpes virüs reaktivasyonu ile birlikte aktif hâle gelen regülatuar T hücreler subakut fazda (11-36 gün sürebilen) fonksiyonlarını kaybederek bazal seviyelerine inerler (6).
- DRESS'den şüphelenilen hastaya tanı, klinik tablonun şiddetinin değerlendirilmesi ve izlem amacı ile ilk aşamada mutlaka yapılması ve belli başlı durumlarda istenilmesi gerekli tetkikler Tablo 4'te özetlenmektedir (5).

**Tablo 3. DRESS sendromunda laboratuvar bulguları (11)**

Lökositoz <ul style="list-style-type: none"> <li>Eozinofili &gt;1500/mm<sup>3</sup></li> <li>Geçici eozinofili &gt;700/mm<sup>3</sup></li> <li>Atipik lenfosit varlığı</li> </ul>
Lökopeni ve/veya lenfopeni <ul style="list-style-type: none"> <li>Başlangıç döneminde</li> </ul>
Platelet ve/veya hemoglobin düşüklüğü
İmmünglobulin düzeylerinde düşüklük <ul style="list-style-type: none"> <li>IgG 300-600 mg/dl'ye kadar düşebilir</li> </ul>
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT &gt;100 U/L veya en az 2 gün üst üste normalin üst sınırının 2 katı</li> <li>AST en az 2 gün üst üste normalin üst sınırının 2 katı</li> <li>ALP normalin üst sınırının 2 katı</li> <li>Total bilirubin normalin üst sınırının 2 katı</li> <li>Protrombin değişiklikleri</li> <li>Yüksek bilirubin düzeyleri</li> </ul>
Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk <ul style="list-style-type: none"> <li>Kreatinin yüksekliği (hastanın bazal değerinin 1,5 katı)</li> <li>Proteinüri (1gr/gün)</li> <li>Hematüri</li> <li>Kreatinin klirensinde azalma</li> </ul>
Amilaz ve/veya lipaz yükseliği; normalin üst sınırının 2 katı
CPK yüksekliği >2 <ul style="list-style-type: none"> <li>CPK izoenzimlerinde yükseklik (CPK-MM, CPK-MB)</li> <li>Troponin yüksekliği (&gt;0.01 mg/L)</li> </ul>
Radyolojik olarak interstisyel akciğer tutulumu, BAL sıvısında anormal bulgular

ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat Aminotransferaz ALP: Alkalen fosfataz CPK: Kreatinin fosfokinaz IgG: İmmünglobulin G BAL: Bronkoalveoler lavaj

**Tablo 4. DRESS sendromunda tanı, ağırlık değerlendirme ve izlem için önerilen tetkikler (5)**

Mutlaka yapılması gerekli tetkikler	Endikasyona göre yapılabilecek tetkikler
Detaylı ilaç kullanım öyküsü	Deri biyopsisi
Detaylı deri muayenesi	Viral seroloji
Tam kan sayımı, periferik yayma	HIV serolojisi
Mutlak eozinofil sayısı	Beyin ve santral sinir sistemi görüntülemesi (BT) değerlendirilmesi
Karaciğer fonksiyon testleri	Sorumlu ilaç ile LTT ve deri yama testi
Böbrek fonksiyon testleri	Solunum fonksiyon testleri, Akciğer BT, Göğüs hastalıkları konsültasyonu
Elektrolit düzeyleri	Nefroloji konsültasyonu
Abdomen ultrasonografisi	Kardiyoloji konsültasyonu
Ön-arka akciğer grafisi	
EKG	

EKG: Elektrokardiyogram SSS: Santral Sinir Sistemi BT: Bilgisayarlı Tomografi HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü LTT: Lenfosit Transformasyon Testi



- Çoğu olguda sorumlu ilacın tespiti genellikle çoklu ilaç kullanımı öyküsü nedeniyle oldukça zordur.
- Sorumlu ilacı tespit etmeye yönelik deri yama testi ve lenfosit transformasyon testi (LTT) yapılabilsede, sıklıkla güvenilir değildir. Yine de bu testler, negatif bulduklarında şüphe ortadan kalkmamasına rağmen, pozitif bulduklarında klinisyenlere objektif bir sonuç sunar ve yeni bir atağın gelişimini önlemek için yararlı bilgiler sağlayabilir. Şüpheli sorumlu ilacın dilüe edilerek kullanıldığı deri yama testleri güvenli olmakla birlikte, optimal şartlarda uygulanırsa bile PPD birkaç ilaç için %80-90lara ulaşsa da çoğunlukla % 10-20 civarındadır. Lenfosit transformasyon testlerinin rutin olarak farklı merkezlerde yapılamaması ve sınırlı sensitivitesi negatif yönleridir (5, 20).

### TANI KRİTERLERİ

- DRESS tanısı için patognomonik bir bulgu ve/veya tanısal test ne yazık ki yoktur.
- Tanı ilaç alımıyla ilişkili olabilecek uyumlu klinik tablonun varlığında laboratuvar bulgularını da göz önüne alarak klinik olarak yapılmaktadır.
- Mortalite oranı %10'lara kadar ulaşan bir klinik tablo olduğu için şüpheli olgularda detaylı öykü, klinik gözlem ve laboratuvar incelemeleri bir plan dahilinde hızlıca yapılmalıdır (**kuvvetli pozitif öneri**).
- DRESS tanısının doğrulanması veya dışlanması için geliştirilmiş tanısal skorlama sistemleri mevcuttur.
  - En yaygın kullanılan tanısal skorlama sistemi RegiSCAR (The Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction)'dır. Total RegiSCAR puanına göre DRESS tanısı "dışlanır" ya da "olası", "muhtemel" veya "kesin" olarak doğrulanır. Skor değerlendirme; <2: dışlanır, 2-3: olası, 4-5: muhtemel, >5: kesin DRESS'tir (Tablo 5) (1, 10).
  - J-SCAR (Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions) grubu tarafından tanımlanmış olan diğer tanı kriterlerinin RegiSCAR ile karşılaştırılması Tablo 6'da özetlenmektedir (5).

### AYIRICI TANI

- DRESS ile ayırıcı tanıda öncelikle SJS/TEN; AGEP, eritrodermi gibi diğer ağır kutanöz ilaç reaksiyonları göz önüne alınmalıdır. Bu ayırıcıda kritik noktalar deri lezyonlarının özellikleri, ilaç alımı sonrası semptomların başlama zamanı ve visseral organ tutulumlarının varlığıdır (Tablo 7).
- EBV, hepatit virüsü, influenza virüsü, CMV ve İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) ilişkili viral döküntülerle karışabilir.
- Lenfoma, psödolenfoma, kollajen doku hastalığı, vasküler hastalıklar, serum hastalığı da ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Serum hastalığında visseral tutulum olmaması ve artraljinin eşlik etmesi uyarıcıdır.
- Ayırıcı tanıda daha nadir olmakla birlikte Kawasaki sendromu, Still hastalığı, sifiliz, porfiri ve hipereozinofilik sendrom da yer alır (5, 21,22).

Tablo 5. DRESS sendromu tanısı için RegiSCAR skorlama sistemi (10)

Skor	-1	0	1	2
Ateş >38°C	Yok/Bilinmiyor	Yok /Bilinmiyor		
Lenfadenopati		Yok /Bilinmiyor	+	
<b>Eozinofili</b>				
Eozinofil sayısı		Yok /Bilinmiyor	700-1500	≥1500/mm <sup>3</sup>
Eozinofili, (Lökosit < 4000)			%10-19,9	≥%20
Atipik lenfosit		Yok /Bilinmiyor	+	
<b>Cilt tutulumu</b>				
Cilt tutulum oranı (>%50 VYA)		Yok /Bilinmiyor	>%50	
DRESS ile uyumlu döküntü*	Yok	Bilinmiyor	+	
DRESS ile uyumlu biyopsi	Yok	Bilinmiyor	+	
<b>Organ tutulumu**</b>				
Karaciğer		Yok /Bilinmiyor	+	
Böbrek		Yok /Bilinmiyor	+	
Akciğer		Yok /Bilinmiyor	+	
Kalp		Yok /Bilinmiyor	+	
Pankreas		Yok /Bilinmiyor	+	
Diğer		Yok /Bilinmiyor	+	
Düzelme > 15 gün	Yok /Bilinmiyor	+		
<b>Diğer nedenlerin değerlendirilmesi</b>				
ANA				
Kan kültürü				
HAV/HBV/HCV serolojisi				
Klamidya/mikoplazma				
Diğer seroloji / PCR				
Hiçbiri pozitif değil ve üsttekilerin ≥3'ü negatif			+	
<b>Toplam Skor#</b>				

\*DRESS'i düşündürülen döküntü tipi: Pul pul olma/deskuamasyon, örn: eksfoliyatif dermatit. Özellikle yüzde ödem olur, alt ekstremitte ödemi olmaz.

\*\*Diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir.

VYA: Vücut Yüzey Alanı PCR: Polimeraz zincir Reaksiyonu ANA: Anti-nükleer Antikor HAV: Hepatit A Virüsü HBV: Hepatit B Virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

#Skor değerlendirme: <2: dışlanır; 2-3: olası; 4-5: muhtemel; >5: kesin DRESS

Tablo 6. RegiSCAR ve J-SCAR tanı kriterlerinin karşılaştırılması (5, 14)

	J-SCAR	RegiSCAR
Deri belirti ve bulguları	Sorumlu ilacın başlanmasından 3 hafta sonra gelişen makülopapüler döküntü	Akut döküntü
İlaç ilişkisi	Sorumlu ilacın kesilmesine rağmen sonra 2 haftaya dek uzayan semptomlar	Reaksiyonun ilaçla ilişkilendirilmesi^
Ateş	>38°C	>38°C
Hospitalizasyon	-	+
Sistemik tutulum	ALT>100U/L veya herhangi bir organ tutulumu	>1 organ tutulumu
Hematolojik bozukluklar	Lökosit bozuklukları ≥1 Eozinofil >1500/mm <sup>3</sup> Lökosit >11000/mm <sup>3</sup> Atipik lenfosit (>%5)	* Eozinofili Lenfositoz ve/veya lenfopeni Trombositopeni
Lenfatik tutulum	Lenfadenopati	≥2 lokalizasyonda lenfadenopati
Viral değerlendirme	HHV-6 reaktivasyonu	-

\* Bu 4 bozukluktan en az üçü gerekli, ^RegiSCAR tanısı kriteri şartı

Tablo 7. DRESS sendromu ile karışabilen klinik durumlar (5, 11, 23)

	DRESS	SJS/TEN	AGEP	ERİTRODERMİ
Erüpsiyon ortaya çıkış zamanı	2-6 hf	1-3 hf	Saatler-2 gün (antibiyotikler) 4-12 gün (diğer)	1-3 hf
Erüpsiyon süresi	Değişken	1-3 hf	<1 hf	Değişken
Ateş	+++	+++	+++	+++
Mukokutanöz özellikler	Fasiyal ödem Morbiliform/makülopapüler erüpsiyon pullanma ile birlikte Eritroderma/ eksfoliyatif dermatit Nadiren vezikül, pustul Seyrek mukozal lezyonlar Nikolski belirtisi (-)	Koyu kırmızı, birleşme eğiliminde maküler eritem Atipik hedef lezyon Büllöz lezyonlar Neredeyse tüm olgularda mukozal tutulum Nikolski belirtisi (+) Epidermal nekroz <%10: SJS %10-30: SJS/TEN >%30 TEN	Fasiyal ödem Eşlik eden yaygın ödematöz eritemle birlikte çok sayıda minik non-foliküler püstüller, kıvrımlarda baskın Mukozal tutulum nadir Vezikül yok Nikolski belirtisi (-)	Tüm vücut alanının >%90 etkileyen eritematöz plaklar ve ödem, eksfoliyasyon (+/-)
Deri biyopsisi	Perivasküler lenfositik infiltrasyon	Epidermal nekroz	Subkorneal püstül	Nonspesifik
Lenfatik tutulum	+++	-	+	+
Hepatik tutulum	+++	++	+	-
Diğer organ tutulumları	İnterstisiyel nefrit Pnömoni Miyokardit Pankreatit Tiroidit	Tubuler nefrit Trakeabronşiyal nekroz	Olası	Olası
Hematolojik bozukluklar			Nötrofil artışı ile lökositoz	
Eozinofili	+++	-	-	+
Atipik lenfosit	+	-	-	+
Mortalite	% 10 (erişkin) % 1 (çocuk)	% 5-35	% 5	% 5-15

### KOMPLİKASYONLAR

- DRESS sendromu, esas olarak hepatik nekroz nedeniyle erişkinlerde tahmini %10, çocuklarda ise %1'lik bir ölüm oranı ile potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonudur (3, 22).
- Yüksek mutlak eozinofil sayısı (6000/L), trombositopeni, pansitopeni, kronik böbrek yetmezliği öyküsü, çoklu organ tutulumu ve altta yatan çoklu hastalıklar yüksek mortalite ile ilişkili kötü prognostik göstergelerdir. Yine de DRESS sendromlu hastaların çoğunda, sorumlu ilacın kesilmesinden sonra tam iyileşme görülür.
- Klinik seyir değişkendir, bazı olgular uzun süreli sekel olmaksızın hızlı bir şekilde düzelirken, diğerlerinde organ yetmezliği veya tedavisi ile ilgili komplikasyonlar ömür boyu sürebilir (23).

- Kutanöz bulgular topikal steroid tedavisine genellikle iyi yanıt verir. DRESS'te görülen majör kutanöz sekel, kronik eksfoliyatif dermatittir, ancak pigmentasyon olabilir.
- Karaciğer transplantasyonu gerekecek şiddetli karaciğer yetmezliği gelişebilir.
- Özellikle altta yatan kronik böbrek hastalığı olanlarda kronik böbrek yetmezliği ve ömür boyu hemodiyaliz hastası olabilirler.
- Mekanizması tam bilinmemekle birlikte HHV-6 reaktivasyonu ile birlikte fulminan tip I DM gelişebilir.
- Başta Graves hastalığı, Haşimato tiroditi ve ağrısız tirodit olmak üzere olguların %4-8'inde tiroid hastalıkları ortaya çıkar. Birkaç ay ile birkaç yıl içerisinde SLE, otoimmün hemolitik anemi, reaktif artrit, alopesi areata ve vitiligo gibi diğer otoimmün hastalıklar da uzun dönem sekeller arasında bildirilmektedir. Kesin olmamakla birlikte regülatör T hücre disfonksiyonu sonucunda otoimmün hastalıkların ortaya çıktığı görüşü kabul görmektedir.
- Potansiyel uzun vadeli komplikasyonları ve prognozu araştıran kontrollü klinik çalışmalar ihtiyaç vardır (7).

#### TANISAL TESTLER

- DRESS'de sorumlu ilacın belirlenmesi, reaksiyon genellikle başka bir hastalık nedeniyle hastanede yatarken ve birden fazla ilaçla uygulanan tedaviler sırasında ortaya çıkması nedeniyle zor olabilmektedir. Doktorlar bu durumda sorumlu olabilecek en muhtemel ilacı belirlemek için klinik kararlara güvenir.
- DRESS'de sorumlu ilacın belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla bazı testler geliştirilmiştir, ancak kullanımları genellikle sınırlıdır ve güvenilirlikleri düşüktür. Buna rağmen, bu testlerden duyarlılıkla ilişkili elde edilecek bilgiler sorumlu ilaçlardan kaçınma ile sonraki DRESS ataklarını önlemede yararlı olabilir. Bu testler in vitro ve in vivo testlerdir (14,11).

#### A) İn Vitro Testler

##### Lenfosit Transformasyon Testi

- Antijene spesifik T hücrelerinin şüpheli ilaçla uyarılması sonrasındaki proliferasyonunun hücre içine alınan 3H-timidin ile değerlendirilmesidir. Sonuçlar stimülasyon indeksi SI olarak verilir. SI>2 ise test pozitif kabul edilir. Beta-laktam grubu ilaçlarda SI>3 olması pozitif yanıt kabul edilmektedir (11,24,25).
- LTT'nin en uygun olarak reaksiyonun iyileşme fazında, semptomların başlangıcından 2 ay sonra veya semptomların hafiflemesinden 1-2 ay sonra yapılması önerilmektedir (6,26). Sistemik steroid uygulanmış olan hastalarda ise steroid tedavisinin kesilmesinden en erken 4 hafta sonra yapılabilir (11).
- LTT'de pozitiflik büyük oranda test edilen ilaca göre değişmektedir ve daha yüksek pozitiflik antikonvülsan ilaçlara bağlı olarak gelişen DRESS sendromunda bildirilmektedir (27). Testin duyarlılığı genel olarak %60-73 arasındadır, bu nedenle negatif test tanıyı dışlamamaktadır. Özgüllüğü ise %85'in üzerindedir (14, 25, 26, 28).

##### ELISpot Testi (IFN-γ Enzyme-linked Immunospot Assay)

- Periferik kan mononükleer hücrelerinin şüpheli ilaçla inkübe edilmeleri, önceden duyarlanmış T hücrelerinin proliferasyonuna ve IFN-γ salgınlmasına neden olur. ELISpot testi ile IFN-γ salgılayan T hücreleri sayılarak değerlendirilmektedir. Bu metodun reaksiyonun akut döneminde sorumlu ilacın belirlenmesinin acil olduğu durumlarda yapılması önerilmektedir (26).

- Avrupa İlaç Alerjisi Ağı (ENDA) / Avrupa Alerji ve Klinik İmmünolojisi Akademisi (EAACI) T hücre aracılı olduğu düşünülen ilaç reaksiyonlarının in vitro tanısında en iyi belgelenmiş test olarak LTT'ni bildirilmektedir ve in vivo testlerden önce LTT önermektedir (27). İspanya rehberi ise DRESS'de sorumlu ilacın belirlenmesinde LTT ve ELISPOT testlerinin her ikisinin de deri testlerinden önce yapılmasını önermektedir (11).
- Ancak her iki yöntem de özel uzmanlık gerektirir, bu nedenle rutin tanının bir parçası değildir (26,27).

## B) İn Vivo Testler

### İlaç Yama Testi

- Etiyolojide sorumlu ilacın belirlenmesinde in vitro testler uygulanamıyor ise ilk olarak yama testi ile nedensellik araştırılmalıdır (27) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- DRESS'de yama testi tanısal değeri hâlen belirlenmiş değildir. Negatif prediktif değer (NPD) ve pozitif prediktif değerler (PPD) her bir ilaç için kesin bilinmemektedir. Duyarlılık ve özgüllüğünün doğru belirlenebilmesi karşılaştırılabileceği standart bir test olmaması nedeniyle güçtür. İlave olarak, yama testinin yorumlanmasının ilacın türü, konsantrasyonu ve kullanılan aracı madde, maruziyetten sonraki süre gibi çeşitli faktörleri etkilediği bilinmektedir (14, 30). Yama testinin pozitif olması inflamatuvar kutanöz hipersensitivitenin güvenilir bir göstergesi olarak kabul edildiği halde, negatif test aşırı duyarlılık reaksiyonunu dışlamamaktadır (14).
- Yama testi şüpheli ilacın belirli dilüsyonlarda cilde uygulanması ve o bölgenin belirli süre sonrasında lokal reaksiyonun ortaya çıkışı açısından değerlendirilmesini içerir. Az sayıda ilaç için standardize yama testi materyalleri vardır. Bu nedenle yama testleri çoğunlukla ilacın ticari şeklinin belirli dilüsyonları ile hazırlanır (29,30,31).
- Pozitif reaksiyon, sitotoksik efektör hücre olarak etki gösteren ilaca özgü T hücrelerinin aktivasyonu ve enflamatuvar hücrelerin toplanması ile gelişen lokal enflamatuvar yanıtı dayalıdır. Güvenli bir uygulama olup, ciddi bir reaksiyon gelişmesi ile ilişkilendirilmemiştir.
- Yama testinin ilaç reaksiyonunun iyileşmesinden 2-6 ay sonra yapılması önerilmektedir (30). Ancak, Barboud A (31), viral reaktivasyonun önlenmesi için yama testinin reaksiyonun iyileşmesinden 6 ay sonra yapılmasını önermektedir. Test bölgesine en az son 2 hafta içinde topikal steroid uygulanmamış olmalıdır (32).
- DRESS sendromlu hastalarda yama testinde pozitiflik oranı, farklı iki çalışmada sırasıyla %32.1 ve %64 olarak bildirilmiştir (33,34). Antiepileptikler (karbamazepin), antibiyotikler (betalaktam ilaçlar ve kinolonlar) ve proton pompa inhibitörleri için yama testleri tanıda yararlı bulunurken, sulfasalazin ve allopurinol ile hemen her zaman negatif yanıt alınmaktadır (33,34).
- Yama testleri sırtta etkilenmemiş cilde ve öncesinde alkolle temizleme yapılmadan uygulanmalıdır (32). Ancak, Martínez-Cabriales ve ark. tarafından yayımlanmış bir makalede daha fazla pozitiflik saptanması nedeniyle DRESS'de yama testlerinin önceden etkilenmiş cilde uygulanması gerektiği belirtilmektedir (26).
- Avrupa Kontakt Dermatit grubu (European Society of Contact Dermatitis, ESCD) (35) yama testi için ilacın ticari formunun (tablet, solüsyon, şurup veya toz) %30 oranında dilüe edilmesini, ENDA (12) ise %20 oranındaki dilüsyonları önermektedir. Aktif madde ile yapılacak yama testlerinde ise %10 oranındaki konsantrasyonlar önerilmektedir (11). Romano ve ark. (36) ve Blanca ve ark. (37) betalaktam ilaçlarla yama testi yapılırken vazelin içinde %5'lik konsantrasyonun irritan olmadığını ve uygun konsantrasyon olduğunu bildirmişlerdir (32). Karbamazepin veya psödoefedrin gibi yüksek reaktivite beklenen ilaçlarda ise %1 konsantrasyonla başlanması önerilmektedir. Yama testinde farklı gruptan ilaçlara da reaktivite gösterildiği bildirilmiştir (31). DRESS'de yama testinde kullanılmış olan tüm ilaçlar ve taşıyıcılar için farklı konsantrasyonlar kullanılmaktadır (11).

- DRESS’de yama testi uygulanırken ilacın farklı konsantrasyonlarının aynı anda test edilmemesine ve aynı ilacın farklı taşıyıcı içinde aynı anda uygulanmamasına dikkat edilmelidir (11).

### İntradermal Testler

- Yama testinin negatif saptanması durumunda, intradermal testlerin uygulanması konusunda güvenliği net olmadığı için kesin öneri yoktur. DRESS’de intradermal testlerle ilgili daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (34,38).
- DRESS’de İDT tanısal değeri bilinmemektedir. İndeks reaksiyonda birçok ilacın aynı anda kullanıldığı durumlarda kronolojik sıraya göre reaksiyondan sorumlu olma ihtimali en düşük olan ilaçla ve bu ilacın kullanılması mutlaka gerekli ise İDT uygulanabilir (31)(**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- Eğer mutlaka yapılması gerekiyorsa İDT öncesinde viral aktivasyonun olmadığı negatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile gösterilmelidir (31). İDT’ne yüksek dilüsyonda prik test için kullanılan ilaç konsantrasyonunun 1/100’ü ile başlanılmalı (32,36), test aralarındaki süre uzatılmalı (32) ve aynı günde farklı konsantrasyonların uygulanmamasına ayrıca dikkat edilmelidir (11).
- Deri prik testlerinin DRESS’de olduğu gibi geç reaksiyonlar için uygulanması durumunda değerlendirme 6-24 saat sonra yapılmalıdır (11). Ancak, DRESS’de prik testlerinde az sayıda olguda pozitiflik bildirilmiştir (34).

### İlaç Provokasyon Testi

- DRESS yaşamı tehdit eden ciddi bir ilaç reaksiyonudur. Bu nedenle şüpheli ilaç veya çapraz reaksiyon veren bir ilaçla tekrar karşılaştırma kontrendikedir (11,29). İlaç provokasyon testleri kontrendike olup yapılması önerilmemektedir. (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**)
- Literatürde betalaktam ilaçlar, amikasin ve anti-TB ilaçlarla özel durumlarda İPT ile ilgili az sayıda olgu sunumu bildirilmiştir (11).

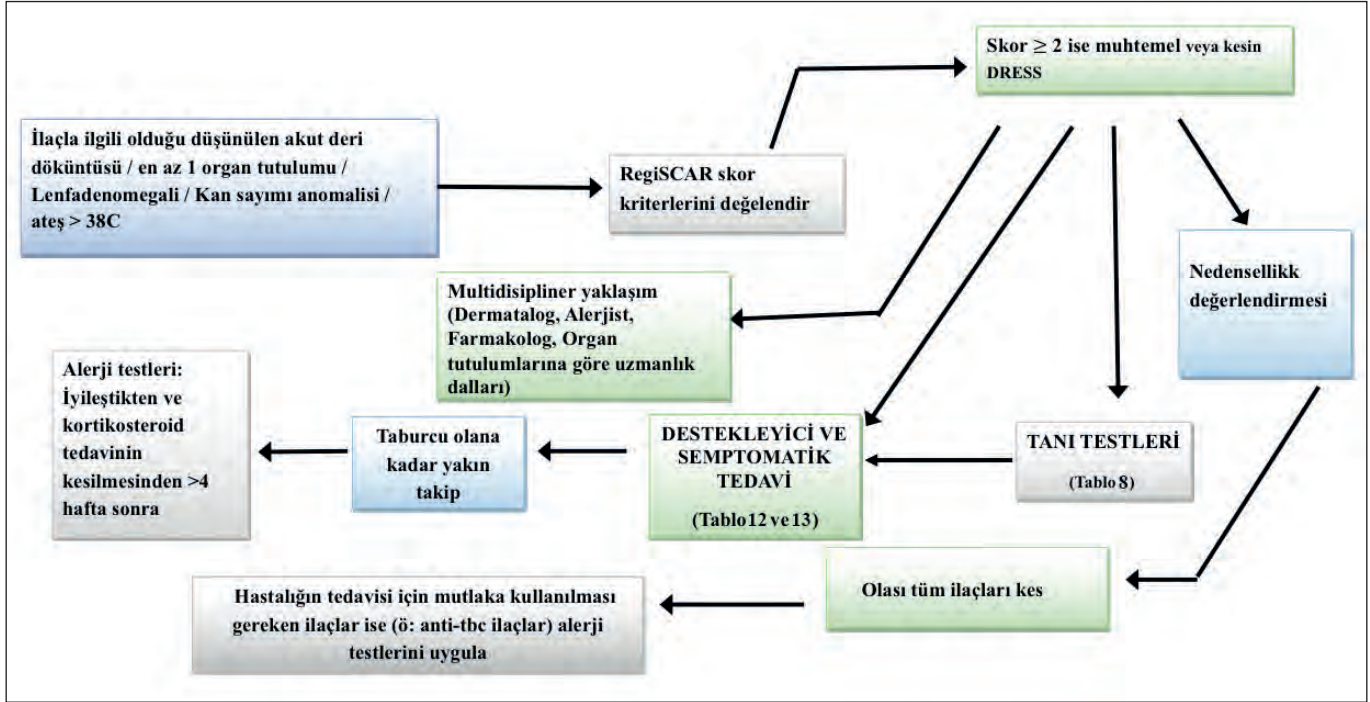
### TEDAVİ

- DRESS sendromunun yönetiminde aşağıdaki adımlar eşzamanlı olarak yapılmalıdır (39):

- Sorumlu ilacın erken kesilmesini sağlamak için nedensellik değerlendirmesi,
- Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi,
- Klinik bulguların ciddiyetine uygun tedavi yaklaşımı.

- **Sorumlu ilacın kesilmesi:** DRESS yönetiminde ilk yapılması gerektirir. Ancak, birden fazla ilacın haftalarca, aylarca uygulanmış olduğu durumlarda sorumlu ilacı belirleyebilmek zor olabilir (40). Bu durumda prodrom semptom/belirtilerin veya döküntünün ortaya çıkış zamanına göre nedensellik değerlendirmesi yapılarak sorumlu olması muhtemel tüm ilaçlar kesilmelidir. Zaman çizelgesi oluşturularak – DRESS ile ilişkili tüm belirtiler ve semptomlar (ateş, eozinofili, kutanöz semptomlar, transaminaz artışı) ve makul zaman aralığı içinde kullanılmış olan tüm ilaçlar ayrıntılı olarak (formül, doz, uygulanma yolu ve zamanı, tedavinin kesilmesinin etkileri) kaydedilmelidir (**kuvvetli pozitif öneri**). Bu değerlendirme bize hangi ilaç veya ilaçlarla daha ileri testlerin yapılması konusunda yol gösterici olacaktır (11).

- **DRESS şiddetinin belirlenmesi ve tedavi yaklaşımı:** Hastalığın daha sonraki yönetimi DRESS şiddetine göre belirlenir. Bu amaçla İspanya rehberinde önerilen akut dönem yönetim algoritması ve istenecek laboratuvar testleri Şekil 1 ve Tablo 8’de sunulmaktadır.



Şekil 1: DRESS akut dönem yönetim algoritması.

Tablo 8. DRESS akut dönemde ilk başvuru ve takipte yapılması önerilen laboratuvar incelemeleri

İLK BAŞVURUDA İSTENECEK	AKUT DÖNEMDEKİ TAKİPTE
	En az haftada 2 kez (klinik durum ve başlangıçta anormal kan parametrelerine göre)
Tam kan sayımı (atipik lenfositlerin değerlendirilmesi dahil)	-
İnflamasyon belirteçleri (CRP, LDH)	-
Karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, Alkalen fosfataz, Total bilirubin, Protrombin zamanı / INR)	Karaciğer tutulumu varsa tekrarla
Böbrek fonksiyon testleri (Üre, kreatinin, idrarda albumin/kreatinin oranı, idrar sedimenti: protein ve hücre)	Böbrek tutulumu varsa tekrarla
Diğer:	
Kan elektrolitleri (sodyum, potasyum)	
Lipaz, amilaz	
Kreatinin kinaz	
Troponin I	
İmmünglobulinler	
*Herpes virüs serolojisi ve HHV-6, HHV-7, CMV ve EBV için PCR	
Alternatif tanıları dışlamak için:	
Mikoplazma, Klamidya, Viral hepatit (Hepatit A, B, C), Parvovirüs B19 serolojileri	
B19 serolojileri	
Kan kültürü	
Antinükleer antikor (ANA)	

\*Herpes virüs enfeksiyon testi başlangıçta ve izlemde 2-3 hafta aralıklı bir veya daha fazla kez antikor titresinde olan değişimi saptamak için bakılmalıdır.

Hastalık şiddeti akut karaciğer veya böbrek hasarına göre evrelendirilmektedir (Tablo 9 ve 10) (11).

**Tablo 9. İlaç ilişkili karaciğer hasarı için biyokimyasal / klinik kriterler ve DILI için evreleme**

**DILI ağırlık derecesi (şiddeti):**

1. **Hafif:** DILI kriterlerini karşılayan yüksek alanin ALT/ALP konsantrasyonu,\* ancak bilirübin değeri normalin üst sınırının <2 kat altında
2. **Orta:** DILI kriterlerini karşılayan yüksek ALT/ALP konsantrasyonu\* ve bilirübin değeri normalin üst sınırının  $\geq 2$  kat üzerinde veya semptomatik hepatit
3. **Ağır:** DILI kriterlerini karşılayan yüksek ALT/ALP konsantrasyonu\* ve bilirübin değeri normalin üst sınırının  $\geq 2$  kat üzerinde ve aşağıdakilerden biri:

- Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR)  $\geq 1.5$
- Asit ve/veya ensefalopati, hastalık süresi <26 hafta ve altta yatan siroz olmaması
- DILI nedeniyle olduğu düşünülen diğer organ yetmezliği

4. **Ölümcül:** Transplantasyon ölümü veya DILI nedeniyle transplantasyon

**\*Aşağıdakilerden herhangi biri var ise DILI olarak kabul edilir:**

- ALT: normalin üst sınırına göre  $\geq 5$  kat artış
- ALP: normalin üst sınırına göre  $\geq 2$  kat artış (özellikle ALP seviyesinin yükselmesini sağlayan bilinen bir kemik patolojisinin yokluğunda, 5'nükleotidaz veya g-glutamil transpeptidaz konsantrasyonlarında yükselmelerin eşlik etmesiyle birlikte)

**DILI:** İlaç ilişkili karaciğer hasarı, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz

**Tablo 10. Akut böbrek hasarı için evreleme**

Evre	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Bazal değer 1.5-1.9 katı veya $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ( $\geq 26.5\text{ mmol/l}$ ) artış	6-12 saat için $<0.5\text{ ml/kg/saat}$
2	Bazal değer 2.0 -2.9 katı	$\geq 12$ saat için $<0.5\text{ ml/kg/saat}$
3	Bazal değer 3.0 katı veya Serum kreatininin $\geq 4.0\text{mg/dl}$ ( $\geq 353.6\text{ mmol/l}$ )'a yükselmesi veya Renal replasman tedavisinin başlanması veya <18 yaş hastalarda eGFR (hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı)'nın $<35\text{ml/dak/1.73m}^2$ olması	$\geq 24$ saat için $<0.3\text{ ml/kg/saat}$ veya Anüri $\geq 12$ saat

- DRESS şiddeti için Mizukawa ve ark. (41) tarafından demografik özellikler, medikal öykü ve klinik değişkenleri içeren ayrı bir skor geliştirilmiştir (Tablo 11). Skorun <1 olması hafif hastalığı, 1-3 arası olması orta şiddette hastalığı ve skorun  $\geq 4$  olması ağır şiddette DRESS'i ifade etmektedir. DRESS ağırlık derecesi skorlamasının erken evre [ilk prezentasyondan sonraki 0-3 gün arasında (erken skor)] ve geç evrede [ilk prezentasyondan 2-4 hafta sonra (geç skor)] olmak üzere en az 2 kez yapılmasını önermişlerdir. CMV reaktivasyonu ve komplikasyonlar sıklıkla ağır şiddetteki grupta gözlenmiştir (41). DRESS şiddetinin değerlendirilmesi için önerilen bu puanlama sistemi erken evrede optimal tedavinin belirlenmesinde, prognozun öngörülmesinde ve izlemde klinisyenlere ipucu sağlayabilir. Skorlamaya göre önerilen hastalığın yönetim algoritması Şekil 2' de sunulmuştur (41).

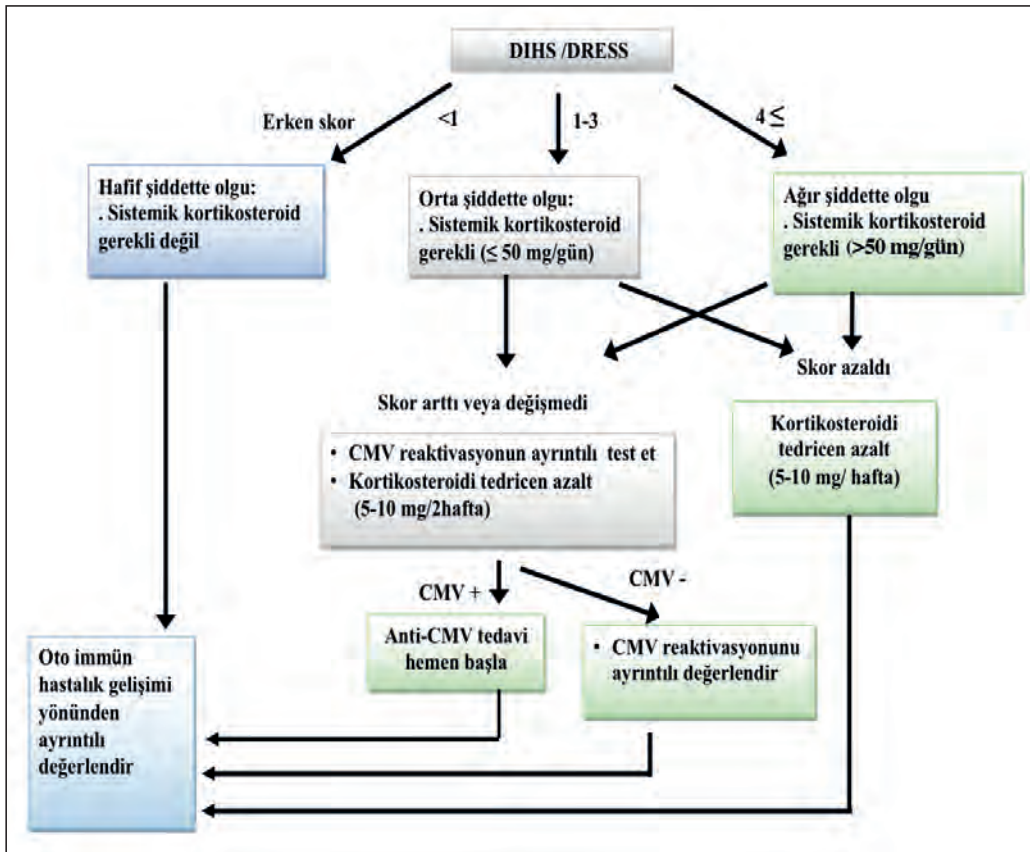


Tablo 11. DRESS şiddetini değerlendirmek için bileşik puanlar (41)

Parametreler		
Sabit		
Yaş	≤40 / 41-74 / ≥75	-1 / 0 / 2
DRESS başlangıcında sonra ilaca maruz kalma süresi, gün	0-6 / ≥7	0 / 1
Allopurinol kullanımı	Evet	1
Değişken		
Pulse prednizolon*	Evet	2
Cilt tutulumu		
Eritem, % VYA	<70 / ≥70 / eritrodermi	0 / 1 / 2
Erozyon, % VYA	<10 / 10-29 / ≥30	0 / 1 / 3
Ateş ≥38.5 8°, süre (gün)	0 veya 1 / 2-6 / ≥7	0 / 1 / 2
İştah kaybı (normal gıda alımının ≤% 70'i), gün	0-4 / ≥5	0 / 1
Böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin), mg/dL	<1 / 1-2./ ≥2.1 ya da HD	0 / 1 / 3
Karaciğer fonksiyon bozukluğu (ALT), IU L	<400 / 400-1000 / >1000	0 / 1 / 2
C-reaktif protein, mg/dL	≤2 / <2-<10 / ≥10-<15 / ≥15	-1 / 0 / 1/2

ALT: Alanin aminotransferaz, VYA: Vücut yüzey alanı, HD: Hemodiyaliz. \*İntravenöz metilprednizon 3 gün boyunca 500 mg/gün kullanır.

- Değişken parametreler erken (ilk başvurudan sonraki 0-3 gün arasında), geç (ilk başvurudan 2-4 hafta sonra) ve daha sonraki zamanlarda gerektiğinde değerlendirilir.



Şekil 2. DRESS şiddet skorlamasına göre önerilen takip ve tedavi algoritması (41).

- DRESS sendromundan şüphelenildiğinde veya kesin tanı konulduğunda, hastaların takibinin ve tedavilerinin yapılabileceği bir merkezde izlenmesi uygundur (40). Şok, sepsis veya diğer ciddi klinik durumlarda yoğun bakım ünitesinde izlem gerekebilir (40,42) (**kuvvetli pozitif öneri**).
- Destekleyici tedavi Tablo 12’de özetlenmiştir (11).

#### Tablo 12. DRESS tedavisinde destekleyici önlemler

- Hafif vakalarda hastaneye yatış veya 48 saatte bir yakından izlem, mümkün ise ayaktan takip (yoğun bakım ünitesine kabulü değerlendirin)
- Sıvı ve elektrolit replasmanı, besin takviyesi
- Hemodinamik denge
- Yaşam destek önlemleri
- Mide koruması
- Hastanede yatan yetişkin hastalarda venöz tromboemboliyi önlemek için gerekirse antikoagülasyon profilaksisi
- Ağrı kontrolü
- Ateş yönetimi
- Ampirik NSAİİ’den kaçınılmalı
- Ampirik antibiyotik tedavisinden kaçınılmalı
- Cilt bakımı ve topikal tedavi
- Organ tutulumunun klinik olarak ve laboratuvar testleriyle izlenmesi
- Organ yetmezliğini önlemek için zamanında destekleyici ve tıbbi önlemler sağlamak üzere organ uzmanı danışmanlığı

NSAİİ: Nonsteroidal anti-inflamatuvar.

- DRESS’in şiddetine göre akut dönemdeki yönetim ve tedavisi Tablo 13’de özetlenmiştir. DRESS’te uygulanacak semptomatik tedavi hafif derecedeki olgularda topikal kortikosteroidler, daha ağır şiddetteki olgularda sistemik kortikosteroidler ve intravenöz immunoglobulin (İVİG) gibi diğer ilaçları içermektedir.
- Kemik iliği yetersizliği ile birlikte olan hemofagositoz, ensefalit, şiddetli hepatit, böbrek yetmezliği ve solunum yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden işaretler gözlemlendiğinde steroid tedavisi - genellikle İVİG ile birlikte (2 g/kg, 5 gün) - uygulanmalıdır. İVİG tedavisinin steroid verilmeden uygulanmaması önerilmektedir.
- Ağır DRESS’de önemli viral reaktivasyonun doğrulanması durumunda, steroid ve antiviral tedavi (örn. gansiklovir) birlikte (İVİG ile veya İVİG olmadan) başlanmalıdır (42).
- DRESS’de steroid tedavisi başladığında, bu sendromun çeşitli semptomlarının nüksetmesini önlemek için ilaç dozu yavaş yavaş 6-8 hafta içinde azaltılmalı ve böylece 2-3 ay boyunca uygulanmış olmalıdır (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Bunun nedeni DRESS/DIHS’li hastaların CMV enfeksiyonundan otoimmün hastalıklara kadar geniş spektrumu olan [İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu- Bağışıklığın yeniden kazanılmasında yangı sendromunun (IRIS)] gelişmesi açısından büyük risk altında olmalarıdır (43). Pulse steroid tedavisinin ve plazmaferezin DRESS’de uygulanması sonrasında, immünsüpresif ilaçların hızla azaltılması veya kesilmesi ile ilişkili istenmeyen etkiler görülebilir (43).

**Tablo 13. DRESS yönetimi ve tedavisinde kademeli yaklaşım**

<p><b>ERKEN YÖNETİM ÖNLEMLERİ</b> (ayrıca bkz. Şekil 1):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Sorumlu ilaç ve çapraz reaksiyon veren ilaçlar derhal kesilmelidir.</li><li>Ampirik NSAİİ ve antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır (özellikle amoksisilin).</li><li>Multidisipliner bir uzman grubu ile birlikte değerlendirilmelidir.</li><li>Deri ve organ tutulumunun değerlendirilmeli, DRESS şiddeti belirlenmelidir.</li><li>48 saatte bir klinik ve laboratuvar izlemiyle yakın takip imkanı olan çok hafif DRESS olguları haricindeki tüm olgular hastaneye yatırılmalıdır (<b>çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri</b>).</li><li>Destekleyici tedavi olarak antipiretikler, H1-antihistaminikler, nmlendiriciler ve diğer tedaviler verilmelidir.</li></ul>
<p><b>A. CİDDİ OLMAYAN DRESS:</b> Organ tutulumu olmayan hastalar veya sadece evre 1 karaciğer tutulumu veya evre 1 akut böbrek hasarı (Tablo 9,10):</p> <p>Semptomatik tedavi</p> <ul style="list-style-type: none"><li><b>Topikal kortikosteroidler</b> (yüksek veya çok yüksek potensli) 1 hafta boyunca günde 2-3 kez (<b>düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri</b>)</li></ul> <p>Yüksek potensli topikal kortikosteroidler: %0.5 triamsinolon asetonid merhem, % 0.1 metilprednizolon aseponat krem, losyon ve %0.1 mometazon furoat merhem) Çok yüksek potensli topikal kortikosteroidler (%0.05 betametazon dipropiyonat krem veya merhem, %0.05 klobetazol veya % 0.05 halobetazol propiyonat krem veya merhem)</p> <ul style="list-style-type: none"><li><b>Şiddetin yeniden değerlendirilmesi için yakın izlem</b> (24 saatte bir klinik kontrol ve 48-72 saatte bir laboratuvar testleriyle kontrol)</li></ul>
<p><b>B. CİDDİ DRESS:</b> Orta / şiddetli organ tutulumu olan hastalar: <b>evre</b> ≥ 2 karaciğer hasarı (Tablo 9) veya <b>evre</b> ≥ 2 Akut Böbrek Hasarı (Tablo 10), hemofagositoz, akciğer kalp veya diğer iç organ tutulumu veya başlangıçta ciddi olmayan ancak prognozu iyi olmayan DRESS:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Organ uzmanı danışmanlığı mutlaka istenmelidir</li><li>Ağır vakalarda yoğun bakım servisine yatışı düşünülmelidir</li><li><b>SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ KUVVETLE ÖNERİLİR</b><ul style="list-style-type: none"><li>Böbrek hasarı evre ≥ 2: 2-3 hafta boyunca oral prednizon 0.8-1mg/kg/gün verilir; böbrek fonksiyonu düzelir düzelmez yavaş olarak azaltılır (toplam steroid tedavi süresi &lt;8 hafta) (<b>düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri</b>)</li><li>Karaciğer hasarı evre 1 veya 2 ise (Tablo 9) hepatolog tarafından yakın gözetim altında, sorumlu ilacın geri çekilmesinden sonra 1 hafta içinde düzelme olmaması veya kötüleşme olması durumunda ise 3-5 gün boyunca oral metil-prednizolon 60-120mg / gün veya prednizon 40-60 mg/gün ve sonra 20 mg/gün ve haftada 5-10mg kademeli azaltılır (<b>düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri</b>)</li><li>Akciğer veya diğer organ hasarı: Oral prednizon veya prednizon eşdeğeri 0,5-2 mg /kg/gün klinik iyileşme ve laboratuvar parametrelerinin normalleşmesi sağlanana kadar kullanılır ve daha sonraki 6-12 hafta boyunca 10 mg/hafta olmak üzere kademeli azaltılır (<b>çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri</b>).</li><li>Kortikosteroidleri azaltırken nüks durumunda: Son doza geri dönün ve daha yavaş azaltın; bu etkili değilse steroidden farklı ajanlar kullanın: siklosporin veya İVİG (<b>çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri</b>).</li></ul></li><li><b>KORTİKOSTEROİDLERLE KONTROL SAĞLANAMADIĞINDA VEYA KORTİKOSTEROİD KONTRENDİKE İSE:</b><ul style="list-style-type: none"><li>SİKLOSPORİN 5-7 gün boyunca 4-5mg / kg / gün (<b>çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri</b>)<ul style="list-style-type: none"><li>Klinik iyileşme olduğunda yaklaşık 6 hafta içinde haftada 50 mg azaltın.</li></ul></li><li>Daha düşük kanıtı olan DİĞER tedavi yöntemleri:<ul style="list-style-type: none"><li>İVİG 2 gr/kg 5 gün boyunca sistemik kortikosteroidlerle birlikte (<b>çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri</b>).</li><li>PLAZMAFEREZ (özellikle çoklu organ hasarı olan DRESS'de) (<b>çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri</b>).</li></ul></li></ul></li><li><b>ÖNCEKİ TEDAVİLERE CEVAPSIZ İSE:</b><ul style="list-style-type: none"><li>SİKLOFOSFAMİD (<b>çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri</b>).</li></ul></li><li><b>ÖNEMLİ VİRAL REAKTİVASYON VE YAŞAM TEHDİT EDEN BELİRTİLER VEYA CİDDİ KOMPLİKASYONLARA (ör: ensefalit, hemafagositoz veya ağır eroziv kolit) KATKIDA BULUNDUĞU DÜŞÜNÜLEN VİRAL REAKTİVASYON:</b><ul style="list-style-type: none"><li>Diğer tedavilere bir ANTİVİRAL ekleyin (<b>çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri</b>).</li></ul></li></ul> <p>En az 1 hafta tedavi verilmeli haftada bir viral yükü test edilmeli ve ardışık 2 kez negatif bulunduğu antiviral tedavi kesilmelidir.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Gansiklovir iv: 5 mg/kg</li><li>Valgansiklovir p.o.: 900 mg/12 saat</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li><b>BÖBREK NAKLİ VE KARACİĞER TRANSPLANTASYONU GEREKLİLİĞİNDE ORGANA ÖZGÜ UZMAN DANIŞMANLIĞI</b></li></ul>

**PROGNOZ VE UZUN DÖNEM YAKLAŞIM**

- DRESS’de bazen tedaviye başka ilaçların eklenmesi sonrasında, sorumlu ilaç kesildiği halde, haftalar veya aylarca devam eden relapslar gözlenebilir.
- DRESS’de gelişebilecek komplikasyonlar hastalığın progresyonu ve viral reaktivasyon dışında daha sonra gelişebilecek otoimmün hastalıklardır (40). Bu nedenle hastalar klinik ve laboratuvar parametreleri ile periyodik olarak izlenmelidir (deri bulguları ve/veya organ tutulumuna ait parametreler).
- Sorumlu ilacın kesilmesi ile çoğu hastada haftalar-aylar içinde tam iyileşme olmakla birlikte, hastalar kronik organ yetmezliğine ilerleyebilecek otoimmün hastalık bulguları açısından izlenmelidir (42, 44-46).
- Uzun süreli sekeller; böbrek yetersizliği, kronik anemi, otoimmün hastalıklara (otoimmün tiroid hastalığı ve otoimmün hemolitik anemi) yol açabilir. Klinik bulgulara göre otoantikolar ve tiroid stimulan hormonunu da içeren laboratuvar izlemi gereklidir (42).
- Shiora ve ark. (43) retrospektif çalışmalarında, akut dönemde (hastalık başlangıcından sonraki <6 ay) Herpes zoster ve CMV hastalığını steroid tedavisi uygulanmış olan hastalarda (steroid dozunun azaltılması sırasında) daha yüksek oranda bildirmişlerdir. Buna karşın geç evrede (>6 ay) ortaya çıkan Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün sekeller steroid tedavisi almamış olan hastalarda daha sık gözlenmiştir.
- DRESS’de özellikle akut dönemde ve ilk aylarda asıl reaksiyon ile ilgili olmayan ilaca karşı da reaksiyon gelişebilir.
- Sorumlu ilaç ve çapraz reaksiyon veren ilaçlardan kesin kaçınılması konusunda hasta ve ailenin bilgilendirilmesi önemlidir (11) (**kuvvetli pozitif öneri**).
- Tanının erken konulması ve tedaviye geç kalınmadan başlanması ile daha iyi prognoz sağlanabilmektedir, bu nedenle hekimlerin bu sendromun erken tanısı konusunda bilgi kazanmaları son derece önemlidir (42) (**kuvvetli pozitif öneri**).

**KAYNAKLAR**

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L et al. The DRESS syndrome: A literature review. Am J Med 2011;124:588-597.
2. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: A multicenter study. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:757-763.
3. Kim GY, Anderson KR, Davis DMR, Hand JL, Tollefson MM. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS) in pediatric population: A systemic review of the literature. J Am Acad Derm 2020; S0190-9622(20)30504-1.
4. Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome identified in the electronic health record allergy module. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:633-640.
5. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. Indian J Dermatol 2018;63:30-40.
6. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. Allergol Int 2019;68:301-308.
7. Bahçeci S, Can D. Dress Syndrome. Asthma Allergy Immunol 2020;18:1-9.
8. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol 2013;169:1071-1080.
9. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Br J Dermatol 2007;156:1083-1084.
10. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? Br J Dermatol 2007;156:609-611.

11. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment and prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30:229-253.
12. Peyrière H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac J-P, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006;155:422-428.
13. Ang CC, Wang YS, Yoossuff EI, Tay Yk. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: A study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:219-227.
14. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693.e1-693.e14.
15. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res* 2012;13:39.
16. Do-Pham G, Charachon A, Duong TA, Thille AW, Benhaiem N, Bagot M, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and severe involvement of digestive tract: Description of two cases. *Br J Dermatol* 2011;165:207-209.
17. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:481-501.
18. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvement and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am* 2010;94: 743-759.
19. Shiohara T, Takahashi R, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral infection. In: Pichler WJ, ed. *Drug Hypersensitivity*. Basel; Karger; 2007: 251-266.
20. İnvitro tanı yöntemleri. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım: Ulusal Rehber Güncellemesi. *Asthma Allergy Immunol* 2019;17(Suppl 1):50-57.
21. Mustafa SS, Ostrov D, Yerly D. Severe cutaneous adverse drug reactions: presentation, risk factors, and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:26.e1-9.
22. Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:283-293.
23. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:1-9.
24. Lochmatter P, Zawodniak A, Pichler WJ. In vitro tests in drug hypersensitivity diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:537-554.
25. Luque I, Leyva L, José Torres M, Rosal M, Mayorga C, Segura JM, ve ark. In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611-618.
26. Martínez-Cabrales SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): How Far Have We Come? *Am J Clin Dermatol* 2019;20:217-236.
27. Mayorga C, Ebo DG, Lang DM, Pichler WJ, Sabato V, Park MA, ve ark. Controversies in drug allergy: In vitro testing. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:56-65.
28. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809-820.
29. Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:517-535.
30. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32:391-408.
31. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:442.
32. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45-51.
33. Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010;62:47-53.
34. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, ve ark. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555-562.
35. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-328.
36. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, K Brockow K, Pichler W J, Demoly P, for ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153-1160.
37. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, ve ark. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-193.
38. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, ve ark. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.

39. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine* 2014;81:15-21.
40. Corneli HM. DRESS Syndrome: Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Pediatr Emerg Care* 2017;33:499-502.
41. Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:670-678.
42. Behera SK, Das S, Xavier AS, Selvarajan S. DRESS syndrome: a detailed insight. *Hosp Pract (1995)*. 2018;46:152-162.
43. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:139-147.
44. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:721-728.
45. Chen Y-C, Chang C-Y, Cho Y-T, Chiu HC, Chu CY. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:459-465.
46. Matta JMR, Flores SM, Cherit JD. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and its relation with autoimmunity in a reference center in Mexico. *An Bras Dermatol* 2017;92:30-33.

## Eritema Multiforme

- Eritema multiforme (EM), uçlarda daha belirgin olmak üzere hedef benzeri lezyonlarla karakterize, akut başlangıçlı, genellikle enfeksiyonlar (çoğunlukla Herpes simpleks virüsü (özellikle HSV-1), daha az oranda Mycoplasma pneumoniae) ile ilişkili ancak “geç ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu” olarak da karşımıza çıkabilen akut mukokütanöz bir reaksiyondur.
- Uzun yıllar önce tanımlanmasına rağmen sınıflandırılması ve patogenezi ile ilgili hâlen tam bir fikir birliği oluşmamıştır.
- 1980’den önce EM’nin, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi ağır kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ile birlikte aynı hastalığın farklı tipleri olduğu düşünülmüş olsa da günümüzde EM’nin morfoloji, dağılım ve etiyojisi açısından SJS ve TEN’den farklı bir klinik tablo olarak kabul edilmektedir (1,2).
- Her yaşta görülebilir, genç yetişkinlerde (20-30 yaş) daha fazla görülür. Hastaların %20’si çocuk yaş grubundadır.

### SINIFLAMA

- Günümüzde hâlen EM majör ve EM minör kavramları kullanılsa da izole kütanöz (EM minör) ve kombine mukokütanöz (EM majör) tanımları benimsenmiştir (3).
- Diğer sistemik ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ayırmak için çok sık kullanılan sınıflandırmaya göre; epidermal ayrışma olmaksızın tipik hedef ya da iris benzeri lezyonlar ya da kabarık atipik hedef lezyonlar var ise EM; yaygın maküller ya da düz atipik hedef lezyonlara epidermal ayrışma eşlik ediyor ancak vücut yüzey alanının %10’undan az tutulum varsa SJS; epidermal ayrışma vücut yüzey alanının %10-30’u arasında ise SJS/TEN çakışma sendromu; %30’unun üzerinde ise TEN olarak tanımlanmaktadır (4,5).

### SORUMLU İLAÇLAR

- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu ya da ilaçla ilişkili EM (Drug Induced Erythma Multiforme-DIEM) ile ilgili literatür incelendiğinde önceleri sadece sulfonamidlere bağlı DIEM tanımlandığı ve geniş büller, ateş, yaygın mukozal tutulum ile EM majörden çok SJS ye benzeyen tablolar tarif edildiği görülmektedir.
- Sulfonamidlerin yanısıra allopürinol, oksikam, nevirapin, antikonvülsanlar (fenobarbital, fenitoin, valproik asit, karbamazepin), antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, kinolonlar, eritromisin, nitrofurantoin, tetrasiklinler), klormezanon, asetilsalisilik asit, metformin, statinler, TNF- $\alpha$  inhibitörleri (adalimumab, etanercept, infliximab) DIEM’e neden olabilir (2,3).
- İlaçların yanısıra spesifik alerjen immünoterapisi komplikasyonu olarak DIEM bildirilmiştir (6).
- Endojen ve eksojen cinsiyet hormonu kullanımı sonrası erkeklerde daha sık görülse de progesteron ve östrojen de sorumlu olabilmektedir.
- Son zamanlarda aşılama sonrası, melanom immünoterapisi sırasında hatta imikimod gibi topikal ilaçlar ile ilişkili DIEM vakaları da tanımlanmıştır (2,3).
- Her zaman tek ilaç sorumlu olmaz, birden fazla ilaç tarafından tetiklenen DIEM olguları bildirilmiştir (7).

- Çocuklarda kütanöz ilaç reaksiyonları arasında DIEM sıklığı %5,7 olarak saptanmıştır (8). Çocuklarda en sık bildirilen ilaçlar; antikonvülsanlar, sülfonamidler, penisilin parasetomoldür (9,10). Süt çocuklarında aşılarda tetikleyici olabilmektedir (11).

### PATOGENEZ

- İlaçla ilişkili EM'de aynı görünüm olsa da HSV ile ilişkili EM'den (Herpes Associated Erythema Multiforme-HAEM) farklı bir immünojenetik söz konusudur.
- Enfeksiyon ile ilişkili olsa da HAEM'in CD4 hücreler ile geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir. DIEM'in ise antijenden bağımsız, toksik hasarlanma sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir.
- Epidermal hasara perforin, TNF- $\alpha$  ve granzim B nin neden olduğu bilinmektedir. Enfeksiyonla ilişkili EM'de TNF- $\alpha$ ; Th1 hücreler tarafından üretilirken DIEM'de monosit ve makrofajlar tarafından salınmaktadır. Yine DIEM'de IFN- $\gamma$  rol oynamaz.
- Histolojik olarak DIEM, nispeten T hücrelerden yoksun, daha az inflamme ve artmış keratinosit nekrozu ile karakterizedir (3,12).

### KLİNİK BULGULAR

- Erken dönemde yuvarlak, eritematöz maküller hızla papüllere doğru değişim gösterir. Bu dönemde böcek ısırığı ya da ürtikerden farkı yoktur. Ancak daha sonra lezyonlar büyür ve 2 ila 20 mm boyutuna ulaşır. Lezyonun merkezi koyulaşır, daha açık renkte ödemli bir halka ile çevrilir. İşte bu sırada tipik hedef ya da iris benzeri lezyon (merkezi koyu, etrafında pembe ödem ve ödemin periferinde kırmızı halka) olarak tanımlanır (Resim 1,2).
- DIEM'de atipik hedef lezyonlar ön plandadır ve uçlarda değil gövdede dağılım belirgindir. Mukoza tutulumu daha sık görülür. Her ikisinde de geçici pigmentasyon olabilir ancak skar bırakmaz. Nikolsky negatiftir (13,14).
- Mukoza tutulumu; eritema multiforme majörde  $\geq 2$  mukozal tutulumu vardır. Sıklıkla ağız mukozasında tutulum olmakla birlikte genital ve göz mukozal tutulumu olabilmektedir. Lezyonlar başlangıçta büllöz olup daha sonra ağırlı erozyonlar görülür.
- Cilt lezyonları ağırlı değildir ancak mukozal lezyonları sıklıkla ağırlıdır.
- Cilt bulguları maruziyetten 48-72 saat sonra ortaya çıkar. İyileşme 7-21 gün içerisinde olur (2,11).



**Resim 1.** Annenin aldığı immünosupresif ilaçlara bağlı eritema multiforme gelişen bebekte tipik hedef lezyonlar.



**Resim 2.** Herpes ilişkili eritema multiformede hedef lezyonlar.



### LABORATUVAR BULGULARI

- Laboratuvar bulguları olarak inflamasyonu gösteren parametrelerde artış sayılabilir.
- Tanıda biyopsinin yeri; EM için spesifik olmasa da otoimmün büllöz hastalıklar gibi histolojik olarak farklı hastalıkları dışlamaya yardımcı olur (3,15).
- Benzer şekilde HAEM'i dışlamak için PCR ile intralezyonel HSV-DNA'yı saptamak önerilir (10).

### TANI KRİTERLERİ

- Klinik tanı esastır, öykü ve tipik deri lezyonlarının görülmesi genellikle tanı koydurucudur.

### AYIRICI TANI

- Diğer sistemik ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarından SJS ile başlangıçta karışabilir. DIEM'de tipik hedef lezyonlar görülme de epidermal ayrışma olmaması ile SJS'den ayırmak mümkündür.
- Yine HAEM ile ayırıcı tanısı güçlük arz eder. Tablo 1 de görüldüğü gibi DIEM'de HAEM'den farklı olarak atipik lezyonlar ve mukoza tutulumu daha siktir ve rekürrens beklenmez. HAEM ise herpes enfeksiyonları ile birlikte tekrarlama gösterir.
- Ayrıca akut ürtiker, Sweet's sendromu, fiks ilaç erupsiyonu, Rowell's sendromu, büllöz otoimmün hastalıklar (pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, paraneoplastik pemfigus), akut infantil hemorajik ödem, kütanöz vaskülitler ayırıcı tanıda yer alır.
- Ürtiklerden tipik santral zonun olması ve 24 saatten uzun sürmesi ile, fiks ilaç döküntüsünden lezyon sayısının fazla olması ve ağız mukozası tutulumunun eşlik etmesi ile ayrılır (3).

### TEDAVİ

- Sorumlu ilacı kesilmesi ile lezyonlar geriler.
- Mukoza lezyonları için semptomatik tedavi gerekebilir. Hafif oral tutulum için lidokain, difenhidramin ve magnezyum hidroksit preparatları kullanılabilir. Ağır tutulum varsa tartışmalı da olsa sistemik kortikosteroid tedavisi (prednizolon 40-60 mg, 2-4 hafta süre ile) düşünülmelidir (2,3) (**düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- HAEM'de antiviral tedavi uygulanır.

**Tablo 1. İlaça bağlı EM'i HSV ile ilişkili EM'den ayıran özellikler**

	HAEM	DIEM
Deri bulguları	Tipik prezantasyon yani hedef lezyonlar, Akral dağılım, simetrik tutulum	Atipik prezantasyon (makül ya da atipik hedef lezyonlar, Gövdede belirgin dağılım)
Prodrom dönemi	Yok ya da çok hafif	Sıklıkla ve belirgin
Hastalığın şiddeti	Sınırlı ve hafif	Hızla ağırlaşabilir
Mukoza tutulumu	Nadir, oral mukozada	Sık görülür ve yaygınlaşabilir
Patogenez	Geç tip aşırı duyarlılık, IFN- $\gamma$	Toksik hasarlanma, TNF- $\alpha$
Rekürrens	HSV reaktivasyonu ile tekrarlar	Nadir

## KOMPLİKASYONLAR

- Geniş cilt lezyonları durumunda dehidratasyon
- Oral mukoza tutulumunun yol açtığı beslenme problemleri nedeniyle kilo kaybı, sıvı elektrolit anormalliği
- Nadir olmakla birlikte göz tutulumu durumunda keratit, konjunktival hasar, görme problemleri
- Komplikasyonlar akut dönemde görülür, uzun dönemde komplikasyon gelişimi beklenmez.

## PROGNOZ

- Erişkinlerde prognoz; genellikle iyi olup hayatı tehdit eden tablolar nadirdir.
- Çocuklarda erişkinlere göre hem daha az görülür hem de prognoz daha iyidir.

## TANISAL TESTLER

- Kuşkulu ilacın saptanabilmesi için yama testi ve intradermal testlerin geç okuması yapılabilir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- Alternatif ilaç yokluğunda tanıyı kesinleştirmek amacı ile lenfosit transformasyon testi gibi invitro testler kullanılabilir.
- Literatürde DIEM'de invivo ve invitro tanı testlerine ait yeterli bilgi olmamasına rağmen ilaç provokasyon testleri zorunlu olmadıkça yapılmamalıdır (2,16,17) (**çok düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).

## UZUN DÖNEM İZLEM

- İlaç ilişkili EM'de nadiren tekrarlama olabilmektedir.
- Sorumlu ilaç yeniden kullanılmamalıdır.
- HAEM'de herpes enfeksiyonu ile tekrarlama olabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. Int J Dermatol. 2012;51(8): 889-902.
2. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 54(1):177-184.
3. Merrill ED, Stanford CW. Erythema multiforme and Drug reactions. In: Hall JC, Hall BJ. Cutaneous Drug Eruptions : Diagnosis, Histopathology and Therapy. London : Springer 2015 p65-76
4. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010;5:39.
5. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol. 1993;129(1): 92-6.
6. Karakaya G, Sahin S, Fuat Kalyoncu A. Erythema multiforme: As a complication of allergen-specific immunotherapy. Allergol Immunopathol (Madr) 2001; 29(6): 276-8.
7. Isik SR, Karakaya G, Erkin G, Kalyoncu AF. Multidrug induced erythema multiforme. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007; 17(3): 196-8.
8. Dilek N, Özkol HU, Akbaş A, Kılınç F, Dilek AR, Saral Y, Metin A, Çalka Ö. Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. Postepy Dermatol Alergol. 2014; 31(6): 368-71.
9. Koh MJ, Tay YK. An update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. Current Opinion in Pediatrics 2009; 21: 505-10.

10. Shah SN, Chauhan GR, Manjunatha BS, Dagrus K. Drug induced erythema multiforme: two case series with review of literature. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: ZH01-4.
11. Zoghaib S, Kechichian E, Souaid K, Soutou B, Helou J, Tomb R. Triggers, clinical manifestations, and management of pediatric erythema multiforme: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* .2019 Sep;81(3):813-822.
12. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8(6): 763-75.
13. Hughey LC. Approach to the hospitalized patient with targetoid lesions. *Dermatol Ther* 2011; 24(2): 96-206.
14. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *International Journal of Dermatology* 2012; 51, 889-902.
15. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin N Am* 2013; 57(4):583-96.
16. Bergmann MM, Caubet JC. Role of in vivo and in vitro Tests in the Diagnosis of Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR) to Drug. *Curr Pharm Des* 2019;5(36):872-3880.
17. Roujeau JC. Re-evaluation of 'drug-induced' erythema multiforme in the medical literature. *Br J Dermatol*. 2016; 175(3): 650-1.

# Stevens Johnson Sendromu - Toksik Epidermal Nekrolizis

- Stevens Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) en sık ilaçların tetiklediği, yoğun nekroz ve blister oluşumu sonucunda epidermin ayrılması/soyulması ortaya çıkan ağır, yaşamı tehdit edebilen mukokutanöz reaksiyonlardır.
- SJS ve TEN ayırımı, epidermal ayrılmanın vücut yüzey alanındaki yüzdesine göre yapılır. Vücut yüzey alanı tutulumu %10 ve altında ise SJS, %30 ve üzerinde ise TEN, %10-30 arasında ise “SJS-TEN overlap sendromu” olarak tanımlanır.

## SORUMLU İLAÇLAR

- Çocuklar ve erişkinlerde SJS ve TEN’in en sık nedeni ilaçlardır. Çok fazla sayıda ilaç SJS/TEN etiolojisinde bildirilmiştir ve kullanıma yeni giren ilaçlarla bu liste uzamaktadır.
- Güçlü bir şekilde SJS/TEN’e neden olan ilaçlar en fazla allopurinol olmak üzere, lamotrijin, sulfametaksazol, karbamazepin, fenitoin, nevirapin, sulfasalazin ile diğer antibakteriyel sülfonamidler, oksikam grubu NSAİİ’ler, fenobarbital ve etorikoksib’tir (1).
- Çocuklarda SJS/TEN nedeni %60-90’ında ilaçlardır; antikonvülzanlar, sulfonamidler ve NSAİİ’ler en sık tetikleyicilerdir (2, 3). Şimdiye kadar yayınlanmış en büyük iki çok merkezli uluslararası çocuk olgu-kontrol çalışmasında (SCAR-“Severe Cutaneous Adverse Reactions” ve EuroSCAR), antibakteriyel sülfonamidler ve antikonvülzanlar (fenobarbital, lamotrijin ve karbamazepin) en sık sorumlu ilaçlar olarak bildirilmiştir (4). Son yıllarda yayımlanmış 20 yıllık bir pediatri serisinde SJS/TEN etiolojisinde %60 oranında antiepileptikler (en fazla karbamazepin ve takiben fenitoin, fenobarbital ve levetirasetam) ve %26.6 ile antibiyotikler (eritromisin, sefotaksim, trimetoprim-sulfametaksazol, kloksasilin ve amoksisilin) olduğu saptanmıştır (5).
- SJS/TEN ile ilişkili olduğu bildirilen diğer ilaçlar diklofenak, doksisisiklin, amoksisilin/ampisilin, sefalosporinler, makrolidler, levofloksazin, amifostin, okskarbazepin ve rifampisindir. Pantoprazol, glukokortikoidler, omeprazol, tetrazepam, metamizol, terbinafin ve levitirasetam ile şüpheli birliktelik bildirilmiştir (1).
- SJS/TEN’de nedensel ilaçların tanımlanması için risk oluşturan ilaçlar Tablo 1’de verilmiştir.
- Topikal mupirosin, glokom ilaçları ve reçetesiz satılan göz damlalarıyla bile TEN bildirilmiştir (6-8).
- Soğuk algınlığı ilaçları kullanımı sonrasında da SJS/TEN olguları görülmüştür (9).
- Genellikle yeni bir ilaç kullanılmaya başlandıktan sonra ilk 8 hafta içerisinde SJS/TEN gelişir (10). Daha uzun süredir kullanılan ilaçların SJS/TEN’e neden olması olası değildir. Klinik ortaya çıkmasına kadar geçen süre tipik olarak ilaç ilk kullanılmaya başlandıktan sonra dört haftadan kısa sürelidir (4-28 gün). En büyük çocuk serisinde ilaca başlandıktan sonra semptomların ortaya çıkmasına kadar geçen süre yedi gün olarak bildirilmiştir. Ancak yarı ömrü uzun bir ilaç olan fenobarbital için 3 haftaya kadar uzayabildiği gösterilmiştir (4).
- İlacın daha yüksek olan dozlarında daha fazla risk vardır (11,12).

**Tablo 1. Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolize neden olan ilaçlar (1)**

<b>Yüksek riskli ilaçlar</b> Allopürinol Karbamazepin Ko-trimaksazol ve diğer anti-enfektif sülfonamidler ve sulfasalazin Lamotrijin Nevirapine NSAİİ (oksikam grubu) Fenobarbital Fenitoin
<b>Orta riskli ilaçlar</b> Sefalosporinler Makrolidler Kinolonlar NSAİİ (asetik asit grubu; diklofenak gibi)
<b>Yüksek riski olmayan ilaçlar</b> Beta-blokörler ACE - inhibitörleri Kalsiyum kanal blokörleri Tiyazid diüretikleri (sülfonamid yapısında olan) Sülfonilüre anti-diyabetikler İnsülin NSAİİ (Propiyonik asit grubu; ibuprofen gibi)

SJS: Stevens Johnson sendromu, TEN: Toksik epidermal nekroliz, NSAİİ: Non-steroidal antiinflatuvar ilaç, ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim.

- Önceden lamotrijin kullanan çocuk olgularda valproik asitin eklenmesiyle, valproik asitin lamotrijinin hepatik glukorinidasyonunda azalmaya neden olup lamotrijinin plazma düzeylerini yükselttiği ve SJS/TEN riskini artırdığı gösterilmiştir (13).
- Çocuklarda SJS etiolojisinde %5 ile %31 oranında ilaçlar dışında *Mycoplasma pneumonia* ve *Herpes simplex* virus etken olarak saptanmıştır (14). Ek olarak çocuklarda SJS/TEN ile diğer viral enfeksiyonlar (influenza, Epstein-Barr, cytomegalovirus, coxsackie, *Human herpes virus 6/7*, parvovirus), A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokok, mikobakterium ve riketsiya enfeksiyonları bildirilmiştir (15). Ayrıca SJS/TEN'de enfeksiyonlar potansiyel ko-faktörler olarak da rol oynayabilirler.
- Aşılama, endüstriyel kimyasallar veya dumana maruziyet, doğal ilaçlar ve geleneksel Çin herbal ilaçları ile de SJS/TEN birlikteliği yayınlanmıştır (16).
- Ultraviyole (UV) ışığına maruz kalan veya radyoterapi uygulanan bölgelerde, sistemik lupus eritematozisi olanlarda SJS raporlanmıştır.
- HIV enfeksiyonunda SJS/TEN 100 kat daha yüksek riskli olarak bildirilmiştir (17).
- SJS/TEN çocuklarda %18'e kadar, erişkinlerde ise %25-50 oranında idiyopatik olabilir (18).

#### **İlaçlar Arası Çapraz Reaktivite**

- İlaçlar arasında çapraz reaktivite potansiyeli, tekrarlayan SJS/TEN'e neden olabileceğinden hekimler ve hastalar/ebeveynleri için sıklıkla endişe kaynağıdır.
- Bir ilaç sınıfı ile SJS/TEN görüldüğünde, biyokimyasal olarak farklı bir ilaç sınıfıyla SJS/TEN riskini artırdığına dair bir kanıt yoktur (16).

- Bununla birlikte, beta-laktam antibiyotikler arasında çapraz reaktivite vardır, bu nedenle dikkatli olunması önerilir. Bir beta-laktam ile SJS/TEN öyküsü olan hastada diğer beta-laktam kullanımından kaçınılmalıdır (19, 20).
- Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi aromatik antikonvülzanlar çapraz reaktivite gösterdiği için herhangi biri ile SJS/TEN gelişen bir hastada diğer bütün aromatik antikonvülzanların kullanımı kontrendikedir. Ayrıca, daha önce farklı bir antiepileptik ile tedavi edilmiş hastada antiepileptik ile ilişkili SJS/TEN on kat daha olasıdır (21).
- Buna karşılık, bir sülfonamid antibiyotik ile reaksiyon, sülfonamid grubu antibiyotik olmayan ilaçlara (tiyazid diüretikleri veya COX-2 inhibitörleri gibi) duyarlılık olması anlamına gelmez (22).

### RİSK FAKTÖRLERİ

- SJS/TEN’de ilaç-spesifik olabilen etnik köken ilişkili genetik risk faktörleri belirli HLA alelleri ile bildirilmiştir (23). Tablo 2’de bazı ilaçlarla görülen SJS/TEN ile HLA alelleri arasındaki ilişki verilmiştir (24).

**Tablo 2. Bazı ilaçlarla görülen SJS/TEN ile HLA alelleri arasındaki ilişki (24)**

İlaçlar	HLA Alleli	Etnik grup	Öneri
Allopurinol SJS/TEN	B*58:01	Asya kökenli, Avrupalı (beyaz) hastalar	Kılavuzlar, özellikle yüksek riskli popülasyonlarda allopurinol başlanmadan önce HLA- B*58:01 taramasını önermektedir.
Karbamazepin SJS/TEN	B*15:02	Güney Asya kökenli (Ör: Tayland, Kore, Hint, Çin Han ancak Japon değil)	FDA, karbamazepin başlanmadan önce Asya kökenli hastalarda HLA- B*15:02 için tarama yapılmasını önerir.
Fenitoin-SJS/ TEN	B*15:02	Asya kökenli	FDA, HLAB* 15:02 pozitif hastalarda karbamazepine alternatif olarak fenitoinde kaçınılmasını önerir
Karbamazepin SJS/TEN	A*31:01	Avrupa, Japon ve Kore	HLA-A*31:01 ve karbamazepin- SJS/ TEN arasında DRESS’e göre daha zayıf birliktelik mevcut

FDA; Food and Drug Administration, DRESS; Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

- HLA alellere ek olarak ilaç detoksifiye edici enzimlerde, özellikle CYP450 ailesinde, ilaç kinetiği ve toksisitesinde önemli rol oynayan birçok genetik polimorfizm saptanmıştır (25, 26).
- Ayrıca, SJS/TEN’li bazı hastalarda düşük bir N-asetilme kapasitesi tanımlanmıştır ve bu durum onları ağır kutanöz istenmeyen reaksiyon riskine maruz bırakmaktadır (27).

### KLİNİK BULGULAR

- Ateş > 38°C, mukozit, cilt hassasiyeti ve blisterler klinisyeni SJS/TEN olasılığına karşı uyaran belirti ve semptomlardır (28) (Resim 1).

### Prodromal Dönem

- SJS ve TEN başlangıcında genelde ateş ve influenza-benzeri semptomlar (halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük, burun akıntısı, miyalji, artralji ve iştahsızlık) ile karakterize 1-3 gün süren, bazen bir haftaya kadar devam edebilen prodromal bir dönem vardır (28).

### Mukoza Bulguları

- Prodrom dönemini hastaların %90'ında görülen iki veya daha fazla farklı mukozal bölgenin (oküler, oral, genital, boğaz ve üst solunum yolları) tutulup inflamasyon ve ülserasyonların görüldüğü ağrılı mukozit evresi izler. Bazen mukozit cilt lezyonları sonrasında da oluşabilir (28-33).
- Gözde yanma/kaşıntı, fotofobi veya yutma güçlüğü mukozal tutulumun ilk belirtileri olabilir.
- Oral mukoza ve dudakta vermilion sınırları her zaman tutulur. Grimsi-beyaz membranla kaplı ağrılı hemorajik erozyonlar görülür (Resim 2). Ağrılı stomatit oral alımın bozulması, dehidratasyon ve malnütrisyonu açar. Ayrıca oral mukoza tutulumu larinkse kadar ilerleyip oluşan ödem, hipersekresyon ve inflamasyon entübasyon gerektirebilir (34).
- Akut oküler tutulum SJS/TEN hastalarının yaklaşık %50-88'inde bildirilir. Gözlerde erken tutulum oldukça değişkendir. En yaygın değişiklik, pürülan akıntının olduğu ciddi bir konjunktivit, ancak büller de gelişebilir (Resim 3). Ağrı ve fotofobi eşlik eden semptomlardır. İnflamasyon şiddetli olduğunda membran oluşumu, erken symblepharon oluşumu, fornix foreshortening, korneal ülserasyon ve perforasyon gelişebilir (35). Akut oküler tutulumun şiddetini değerlendirmek ve tedaviyi yönlendirmek için konjunktivit, korneal veya konjunktival epitelyal defekt ve psödomembran oluşumuna dayalı bir derecelendirme sistemi önerilmiştir (36).
- SJS/TEN'de ürogenital sistem tutulumu, uretrit ve vulvovajinit şeklinde görülür. Hastaların %75 kadarında akut erozyon ve ülser şeklinde vulvo-vajinal tutulum olur (37).
- Faringeal mukoza tutulumu hastaların neredeyse tamamında görülürken, trakeal, bronşial mukoza tutulumu nadirdir (38, 39). Pulmoner tutulum, nazofaringeal tutulumun şiddetiyle bağlantılıdır.
- SJS/TEN'de mukozal tutulumlar için oftalmolog, KBB ve jinekoloji uzman muayeneleri gerekir (**yüksek kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

### Cilt Bulguları

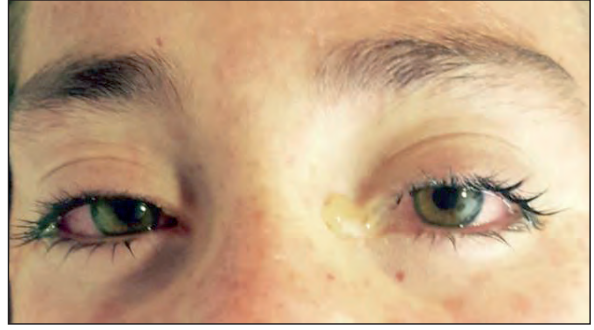
- Prodromal dönemden sonra makulopapüler erüpsiyon (MPE) görülebilir ve bu SJS/TEN'in habercisi olabilir.
- Mukozit başlangıcından kısa bir süre (genellikle 1 gün) sonra yaygın, ağrılı eritematöz, ortası morumsu renkte purpurik döküntü ve takiben epidermal ayrılma ile vezikülobülöz döküntü gelişir (29) (Resim 4).
- Döküntü genellikle yüz ve gövdeden başlar ve simetrik olarak yayılır. Palmo-plantar alanlarda nadiren lezyonlar görülür (30, 31). Ancak tipik olarak saçlı deri korunur (16) (Resim 5).
- Atipik hedef lezyonlar (ortası koyu renkli olup eritema multiformede olan tipik 3 halka yerine 2 halkadan oluşan) ellerin sırtında, ayak tabanı ve avuç içlerinde ekstremitelerin ekstensör yüzeylerinde, yüz, boyun, kulaklar ve perineumda görülebilir (31) (Resim 6).
- SJS/TEN, yaygın eritem şeklinde de ortaya çıkabilir, bu durumda Nikolsky bulgusu tanıya yardımcı olur. Nikolsky bulgusu (perilezyonel veya normal cilt üzerine nazikçe dokunulduğunda veya bası uygulandığında epidermal ayrılma ve soyulma) patognomonik olmasa da karakteristik bir bulgudur (32).
- Ayrıca Asboe-Hansen bulgusu olarak isimlendirilen uygulanan basınçla bülün laterale doğru genişlemesi de görülebilir. Blişterlerin patlamasıyla/açılmasıyla nekrotik cilt soyulmuş olur. Cildin nihai görünümü yanığa benzer (Resim 7).
- SJS/TEN'in akut fazında persistan ateş ve kademeli bir başlangıçla cilt yüzeyini tutan yaygın nekroliz 2-15 günlük bir süre boyunca çoğu hastada görülür (16). Re-epitelizasyon birkaç gün sonra başlayabilse de 2-4 haftaya kadar uzayabilir, çocuklarda daha hızlıdır (33). Re-epitelize alanlarda tekrarlanan soyulmalar meydana gelebilir. Tırnak yatağı tutulumu tırnak kaybı ve deformasyona yol açar (31).



**Resim 1.** Dudak mukozasında hemorajik kurutlar, alın ve sol göz kapağında hemorajik erozyon ve yüzde büller.



**Resim 2.** Sarı- beyaz renkli membranla kaplı dudak mukozası ve yüzde çok sayıda veziküller.



**Resim 3.** SJS'de konjuntival hiperemi ve eksüdasyon.



**Resim 4.** Gövdede yaygın, birbiriyle birleşme gösteren hemorajik görünümde vezikülo-bülloz lezyonlar.



**Resim 5.** Yüzde, gövde üst bölümde belirgin döküntüler ve mukoza tutulumu.



**Resim 6.** SJS'de bacakta ortası purpurik olan düz atipik lezyonlar ve kahverengi-kırmızı makuller.



**Resim 7.** TEN'li olguda geniş alanda epidermal ayrılma.



### Organ Tutulumu

- Akciğer tutulumu olmak üzere hepatit, böbrek fonksiyon bozukluğu, hematüri, miyokardit gibi kardiyovasküler tutulum ve ensefalopati bildirilmiştir (39, 40, 37).

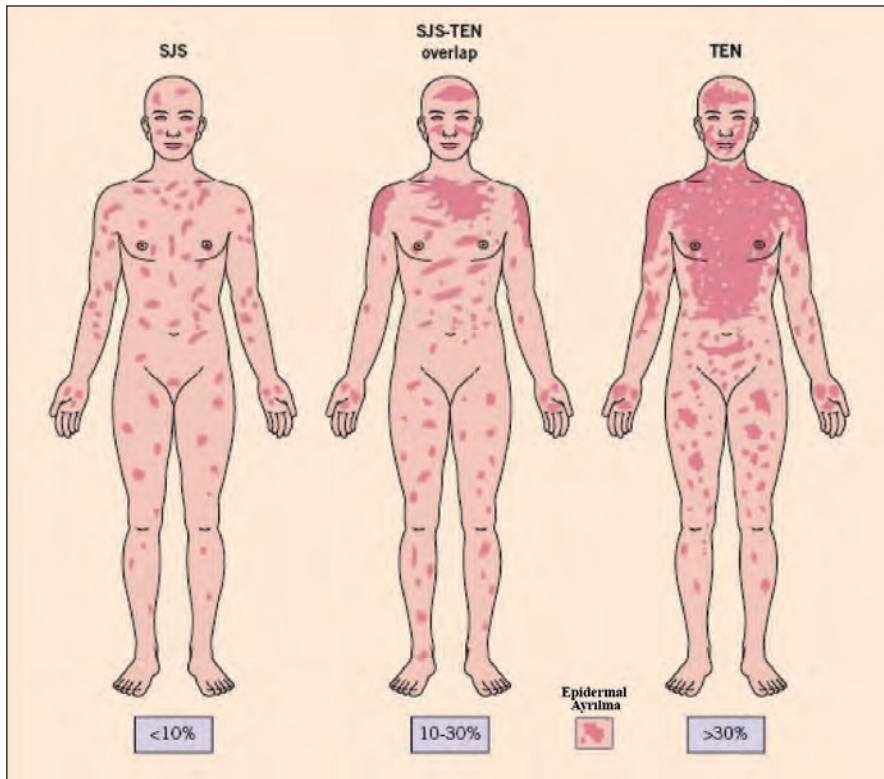
### LABORATUVAR BULGULARI

- SJS/TEN tanısı ayrıntılı ilaç, enfeksiyon öyküsü ve fizik muayene ile klinik olarak konulur (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Şüpheli ilacı gösteren herhangi bir laboratuvar testi yoktur.
- SJS/TEN tanısı ile değerlendirilen bir hastada tam kan sayımı, periferik kan yayması, kan glukozu, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, magnezyum, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, albumin, total protein, bikarbonat düzeyi, koagülasyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein istenmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- SJS/TEN’de anemi ve lenfopeni sık görülür, nötropeni hastaların üçte birinde görülür ve kötü prognozu gösterir (30, 41). Hastaya verilen kortikosteroid ile nötrofillerin kan dolaşımına geçişi nedeniyle nötropeni maskelenebilir. Hipereozinofili nadirdir.
- Transdermal sıvı kaybı ve hiperkatabolik durum nedeniyle hipoalbuminemi, elektrolit imbalansı, kan glukozu ve üre düzeylerinde yükselme görülebilir. Serum aminotransferaz düzeylerinde 2-3 katına kadar artış olabilir, buna karşılık hepatit TEN’de olguların %10’unda görülür (29).
- SJS/TEN hastalarında bakteriyel süperenfeksiyon riski yüksek olduğu için kan, idrar, deri ve mukozadan yara kültürleri alınmalı ve hastalığın akut fazı boyunca tekrarlanmalıdır. Çocuklarda *Mycoplasma pneumonia* ve *Herpes simplex 1* ve *2* virus, Epstein-Barr virus, sitomegalovirus, *Human herpes virus 6* ve *7*, parvovirus için PCR ve/veya serolojik testler istenmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (18).
- Akciğer grafisi yüksek pnömoni riski nedeniyle bütün hastalardan istenmelidir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Serum TNF- $\alpha$  ve soluble IL-2, IL-6 ve C-reaktif protein reseptörleri SJS’li hastalarda tipik olarak yükselir, ancak tanı için rutin olarak kullanılmaz.
- SJS/TEN tanısında soluble Fas ligand (FasL), soluble CD40 ligand, granülizin, interlökin (IL)-15 ve serum microRNA-124 gibi bazı serum belirteçleri az sayıda çalışmada kullanılmıştır.
- Keratinosit apoptozisini gösteren granulyisin, SJS/TEN için öngörücü ve tanısal bir belirteç olabilir. Granulyisin SJS/TEN’in erken evresinde yüksek bulunur. Ciltte yaygın soyulma olmadan ve oral tutulumdan 2-4 gün önce en yüksek konsantrasyona ulaşır ve ilk cilt soyulması veya oral tutulumdan iki gün sonra kadar yüksek kalarak hızla düşer (37).
- Serum FasL da granulyisine benzer seyir izler, ancak daha düşük konsantrasyondadır. Serum FasL ise viral döküntülerle ayırıcı tanıda faydalı olabilir. Serum IL-15 ve granulyisin düzeyleri ise SJS/TEN hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (37).

### TANI KRİTERLERİ

- SJS/TEN tanısı klinik (mukokutanöz tutulum ve sistemik belirtiler) ve histopatolojik bulgulara dayanır.
- Lezyonların fotoğrafı çekilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- **Bir ile dört hafta (ortalama iki hafta) ilaç kullanımı öyküsü, ani başlayan ateşli hastalık ve halsizlik, özellikle ağrılı olan döküntülerin hızla veziküller ve büllere ilerlemesi, Nikolsky bulgusunun pozitifliği, deri lezyonlarından hemen önce veya eş zamanlı başlayan ağrılı mukozal lezyonların olması (oral, oküler, genital gibi) ve farklı derecelerde epidermisde soyulma olması SJS/TEN tanısını akla getirmelidir.**

- SJS/TEN için Bastuji-Garin ve ark.nın (42) mukozal tutulum ve etkilenen vücut yüzey alanı yüzdesine göre sınıflaması esasen kullanılır. SJS/TEN sınıflaması 3 gruba ayrılır (Resim 8):
  1. **SJS**; epidermal soyulma vücut yüzey alanının  $<10\%$  ve yaygın eritematöz veya purpurik maküller veya düz atipik hedef lezyonlar
  2. **TEN**; vücut yüzey alanının  $>30\%$  soyulma ve yaygın purpurik maküller veya düz atipik hedef lezyonlar
  3. **SJS-TEN çakışma**; vücut yüzey alanının  $10-30$  arası epidermal soyulma ve yaygın purpurik maküller veya düz atipik hedef lezyonlar vardır (Tablo 3).
- Ayrıca Bastuji-Garin ve ark. (42) TEN'i maküllerin olup olmasına göre ikiye ayırmışlardır:
  1. **Makul ile birlikte TEN**: Cilt/Epidermal ayrılma/soyulması  $30\%$ 'un üzerindedir, tipik hedef lezyonlar yoktur. Düz atipik hedef lezyonları ve/veya maküller vardır.
  2. **Yaygın eritem ile birlikte TEN**: Epidermal ayrılma  $10\%$ 'un üzerindedir. Maküller ve purpurik lezyonlar olmaksızın yaygın eritemli bölgede epidermis geniş tabakalar halinde soyulur (42).



**Resim 8.** Vücut yüzey alanında epidermal ayrılmanın oranına göre;  $10\%$  ve altında ise SJS,  $30\%$  ve üzerinde ise TEN,  $10-30$  arasında ise “SJS-TEN overlap sendromu” (42).

Tablo 3. Stevens Johnson sendromu ve Toksik epidermal nekroliz sınıflaması<sup>42</sup>

Klinik	SJS	SJS- TEN overlap	TEN
Primer lezyonlar	Dusky (koyu) kırmızı lezyonlar Düz atipik hedef lezyonlar	Dusky kırmızı lezyonlar Düz atipik hedef lezyonlar	İyi tanımlanmayan eritematöz plaklar Epidermal ayrılma Dusky kırmızı lezyonlar Düz atipik hedef lezyonlar
Yayılımı	İzole lezyonlar Yüz ve gövdede yoğunluk	İzole lezyonlar Yüz ve gövdede yoğunluk	İzole lezyonlar nadir Yüz, gövde ve diğer bölgelerde yoğunluk
Mukozal tutulum	Evet	Evet	Evet
Sistemik semptomlar	Genellikle	Her zaman	Her zaman
Soyulma (Vücut yüzeyi %'si)	< 10	10-30	>30

SJS; Stevens Johnson sendromu, TEN; Toksik epidermal nekroliz.

### SJS/TEN- İlaç Nedensellik Değerlendirmesi

- SJS/TEN'den şüphelenilen tüm hastalarda şüpheli/suçlu ilacın saptanıp acilen kesilmesi prognozu düzeltebileceği için hayati önem taşır (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hastanın kullandığı tüm ilaçlar özellikle de hastalık başlangıcından önce 8 hafta içinde başlanan yeni ilaçlar özellikle araştırılmalı, hastanın tüm tıbbi kayıtları gözden geçirilmelidir.
- Hasta klinik yararı önemli olan çok sayıda ilaca maruz kaldığında, hangi ilacın kesilip hangisine devam edilmesi konusunda, ilaçların verilme zamanı önemlidir.
- SJS/TEN'e neden olan ilacın saptanması daha sonra bu ilaca tekrar maruz kalmayı önlemek açısından da büyük önem taşır.
- SJS/TEN etiolojinde yer alan ilaçların kayıt listesi (EuroSCAR, RegiSCAR gibi) ve tıbbi literatürün taranması önemlidir (1). SJS/TEN'e en çok neden olduğu bilinen ilaçlar (nevirapin, lamotrijin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, antibakteriyel sulfonamidler, sulfasalazin, allopurinol ve oksikam grubu NSAİİ'ler gibi) reçete edilirken beklenen fayda ve zarar olasılığı kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Çeşitli antibiyotikler SJS/TEN'e neden olabilir ve riskleri birbirine benzerdir, ancak bu risk sulfonamidler ile daha fazladır.
- Valproik asit, pediatrik popülasyonda SCAR ve EUROSCAR çalışmalarında SJS/TEN ile ilişkili ilaçlardan biri olmasına karşın, tüm olgularda SJS/TEN ile ilişkili diğer ilaçların birlikte kullanıldığı görülmüştür (4). Bu da valproik asiti nedensel ilaç olarak tanımlanmasını zorlaştırmıştır. Aromatik antikonvülzan ilaçlarla çapraz reaktivite konusunda çok az kanıt vardır ve genellikle tolere edilir. Valproik asit kullanımında SJS riski düşüktür. Bununla birlikte, valproik asit kullanılırken lamotrijin eklenmesi SJS/TEN için bir risk faktörüdür (43).
- Beta-blokörler, ACE-inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, sulfonamid yapılı diüretikler ve sulfonilüre anti-diyabetikler, insülin ve ibuprofen gibi propiyonik asit grubundaki NSAİİ'lerin SJS/TEN'e neden olma riskinde artış bulunmamıştır (37).
- SJS ve TEN tanısında, ilaç maruziyeti için zamanlama, nedensellik için olasılıkları belirlemek, ayırıcı tanı ve hastalık şiddetini belirlemek için protokol geliştirilmiştir (44).
- SJS/TEN'de nedensel ilacı hızla saptamaya yönelik özellikle de hasta çoklu ilaç alıyor olduğunda kullanılacak bir araç (*Algorithm of Drug causality for Epidermal Necrolysis*) (ALDEN) dir (45). Her bir nedensel ilaç için olasılık 6 parametre esas alınarak -11 ile 10 arasında skorlanır. Skorlar  $\geq 6$  çok olası, 4-5 olası, 2-3 muhtemel/belki, 0-1 olası değil ve  $\leq 0$  hiç olası değil olarak sınıflandırılır (Tablo 4).

**Tablo 4. Epidermal nekroliz için ilaç nedensellik algoritması “Algorithm of Drug causality for Epidermal Necrolysis” (ALDEN) (45)**

Kriter	Değer	Uygulanacak kurallar	
İlk ilaç bileşeni alımından reaksiyonun başlangıcına kadar olan gecikme (indeks günü)	Telkin edici +3	5 ile 28 gün arası	-3 ile 3
	Uyumlu +2 Olası +1	29 ile 56 gün arası 1 ile 4 gün arası	
	Olası değil -1 Dışlanan -3	> 56 gün İlaç indeks günü veya sonrasında başladı Aynı ilaca daha önce reaksiyon durumunda, sadece aşağıdakiler için değişir: Telkin edici: +3: 1 ile 4 gün Olası: +1: 5 ile 56 gün	
İndeks gününde vücutta ilaç olması	Kesin 0	İlaç indeks gününe kadar devam etti veya indeks gününden önce eliminasyon yarılanma ömrünün* beş katından daha az bir zaman noktasında durduruldu	-3 ile 0
	Şüpheli -1	İlaç, indeks gününden önce, eliminasyon yarılanma ömrünün * beş katından fazla bir zamanda durdu, ancak karaciğer veya böbrek fonksiyon değişiklikleri veya şüpheli ilaç etkileşimleri <sup>¶</sup> var	
	Dışlandı -3	İlaç, karaciğer veya böbrek fonksiyon değişiklikleri veya şüpheli ilaç etkileşimleri <sup>¶</sup> olmadan, indeks gününden önce eliminasyon yarılanma ömrünün beş katından fazla bir zaman noktasında durduruldu	
Provokasyon öncesi/ yeniden provokasyon	Hastalık ve ilaç için pozitif spesifik: 4	Aynı ilacın kullanımından sonra SJS/TEN	-2 ile 4
	Hastalık veya ilaç için pozitif spesifik: 2	Benzer ilaç <sup>Δ</sup> kullanımı sonrası SJS/TEN veya aynı ilaçla diğer reaksiyon	
	Spesifik olmayan pozitif: 1	Benzer ilacın <sup>Δ</sup> kullanımı sonrası diğer reaksiyon	
	Yapılmamış/bilinmiyor: 0 Negatif: -2	Bu ilaca önceden maruziyet bilinmiyor Bu ilaca herhangi bir reaksiyon olmaksızın maruziyet (reaksiyondan önce veya sonra)	
İlacın kesilmesi “Dechallenge”	Nötral 0	İlaç durduruldu (veya bilinmiyor)	-2 veya 0
	Negatif -2	İlaç sorun olmaksızın devam etti	
İlacın türü (yüksek risk)	Güçlü bir şekilde birlikte 3	Önceki olgu kontrol çalışmalarına göre “yüksek riskli” olarak listelenen ilaçlar	-1 ile 3
	Birlikte 2	Önceki olgu-kontrol çalışmalarına göre kesin, fakat düşük riskli ilaç	
	Şüpheli 1	Önceki birkaç rapor, belirsiz epidemiyoloji sonuçları (ilaç “gözetim altında”)	
	Bilinmeyen 0 Şüpheli değil -1	Yeni çıkan ilaçlar da dahil olmak üzere diğer tüm ilaçlar Önceki epidemiyoloji çalışmasından yeterli sayıda maruz kalmış kontrol <sup>Δ</sup> ile bir ilişki kanıtı yok Orta seviye puan = önceki tüm kriterlerin toplamı	
Diğer sebep	Olabilir -1	En yüksek ile en düşük ara puan arasındaki tüm ilaçları sırala En az birinin ara puanı > 3 ise, hasta tarafından alınan diğer ilaçların her birinin puanından 1 puan çıkarın (başka bir neden daha olasıdır)	-1

Final skor: -12 ile 10

&lt;0: çok olası değil; 0 ila 1: olası değil; 2 ila 3: olası/mümkün; 4 ila 5: muhtemel; ≥6: çok muhtemel.

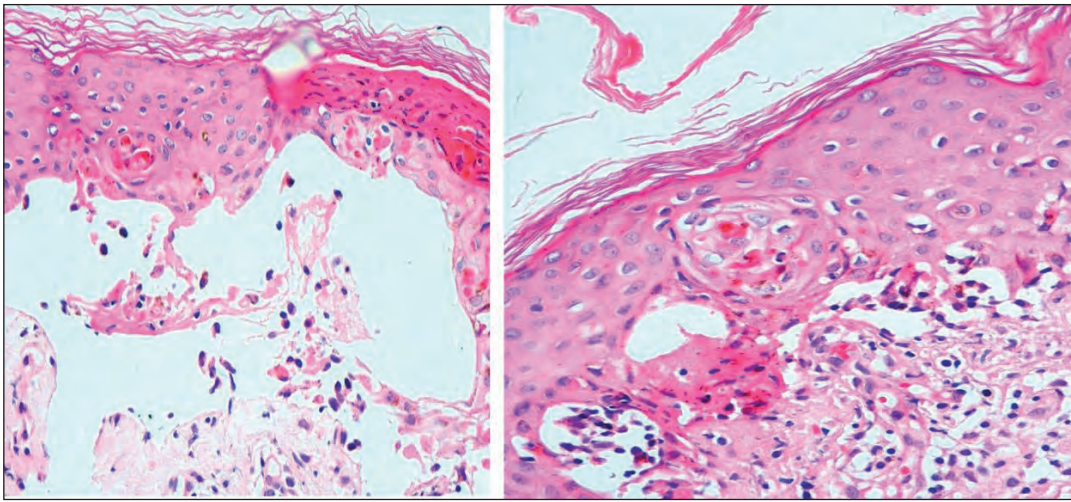
\* Serum ve/veya dokulardan ilaç (veya aktif metabolit) yarılanma ömrü, böbrek ve karaciğer tarafından ağırlıklı olarak temizlenen ilaçlar için böbrek veya karaciğer fonksiyonu dikkate alınır.

¶ Bir hastanın vücudunda aynı anda beşten fazla ilaç bulunduğu şüpheli etkileşim göz önünde bulundurulmuştur.

Δ Benzer ilaç = dördüncü seviyeye kadar aynı ATC kodu (kimyasal alt gruplar)

### Histopatolojik Değerlendirme

- Cilt biyopsisi tanıyı doğrulamak veya SJS/TEN'i taklit edebilen diğer hastalıkları dışlamak için gerekebilir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Lezyondan iki biyopsi alınması önerilmektedir. Bir biyopsi vezikülün hemen yanından alınarak rutin histopatolojiye; diğer biyopsi peri-veziküler lezyonlu alandan alınarak fikse edilmeden direkt immüno Floresan inceleme için gönderilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hastalığın erken fazında epiderminin bazal tabakasında dağılmış apoptotik keratonistler görülür. SJS/TEN için tanısal olmayan esasen T lenfositlerden oluşan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu papiller dermiste seyrek olarak saptanır. Hastalık ilerledikçe subepidermal bül gelişir ve belirleyici bir bulgu olan tüm tabakayı tutan epidermal nekroz, dermal-epidermal ayrılma saptanır (46) (Resim 9).



**Resim 9.** SJS/TEN Histopatolojisi. Epiderminin tüm katlarında nekroz, apoptoz, fokal nekroz, keratositlerde vakuolizasyon, dermal/epidermal ayrılma, perivasküler alanda lenfositik infiltrasyon. Negatif immüno Floresan test.

- Otoimmün büllöz hastalıkların ayırıcı tanısı için direkt immüno Floresan inceleme yapılmalıdır. SJS/TEN’de epidermis ya da epidermoal-dermal zonda immünglobulin veya kompleman depolanması görülmez (47).

### AYIRICI TANI

- **Eritema multiforme (EM)**, nisbeten sık görülen tekrarlayabilen akut bir hastalıktır. EM’nin hastalık süresi daha kısadır, her yaşta görülebilmesine rağmen daha çok 20-40 yaş grubunda görülür ve sıklıkla tekrarlar. Ateş olabilir ancak şart değildir. Dudak ve ağız mukozasında minimal lezyonlar olabilir. Ciltte simetrik dağılım gösteren tipik hedef lezyonlar veya ciltten kabarık atipik hedef benzeri lezyonlar vardır. Lezyonlar el sırtı, avuç içi ve ayak tabanlarında, ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde görülür, bazen jeneralize olabilir. Bül ve epidermal ayrılma vücut yüzey alanının %10’undan azında görülür. Lezyonlar iyileşirken deskuamasyon görülmez. *Herpes simplex*, *Mikoplasma pneumonia*, viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, ilaçlar ve aşılama olguların %90’ında etkindir, nadiren ilaçlarla ortaya çıkar (48, 49).
- **Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu “Staphylococcal scalded skin syndrome” (SSSS)**, ayırıcı tanıda akla gelmelidir. SSSS, stafilokokun eksfoliyatif exotoksinleriyle oluşur. SJS/TEN her yaşta görülebilirken SSSS daha çok küçük çocuklarda görülür. SSSS akut başlangıçlıdır. Boğaz ağrısı, pürülan konjunktivitinin olduğu prodrom döneminden sonra ateş, halsizlik ve ciltte hassasiyet ile birlikte görülen gevşek blisterler rüptüre olur, fissür ve kurutlanma görülür. SSSS’de de TEN gibi Nikolsky bulgusu pozitifdir. Blisterler sıklıkla fleksural alanları etkiler. Yüksek ateş, eritrodermi, periorbital

ve perioral radial fissürler saptanır. Mukoza tutulumu yoktur. SSSS'de purpuik görünüm yoktur. İki – beş günde tüm vücutta beyaz deskuamasyon gelişir. Cilt biyopsisinde SSSS'deki ayrılma, stratum corneum'un hemen altındaki epidermiste fazladır ve enfeksiyon tehlikesi olmadan epidermisin hızlı iyileşmesine izin verir. TEN veya SSSS tanısı, deri biyopsisinin dondurulmuş kesit tekniği ile incelenmesi ile hızlı bir şekilde konulabilir (50).

- **Kızıl**, okul öncesi yaş grubunda daha çok görülür. Ateş ve boğaz ağrısı vardır. Gözler normaldir. Çilek dili görünümü ağız çevresinde solukluk ve scarlatiniform döküntü görülür. Nikolsky bulgusu negatiftir. Enfeksiyonun 2.-3. haftasında tüm vücutta beyaz deskuamasyon gelişir (51).
- **Kawasaki hastalığı (KH)**, ilk beş yaşta SJS/TEN ayırıcı tanısında önemlidir. Kawasaki hastalığı da SJS/TEN gibi ateş ile başlar, ateş en az 5 gün devam eder. Büllöz lezyon dışında polimorfik döküntü gelişir, perianal ve periungual deskuamasyon KH için karakteristiktir. KH'da SJS/TEN'in aksine eksüdatif olmayan bilateral konjunktivit görülür. Çilek dili görünümü, dudaklar ve orofarinkste eritem ile kuru ve çatlak dudaklar görünür. Tek taraflı servikal lenfadenopati olur. Ayrıca koroner arter tutulumu ile sekel gelişebilir (52).
- **İlaç reaksiyonlarından makulopapüler ekzantem**, SJS/TEN'in erken dönemi ile karışabilir. Ancak döküntüler SJS/TEN'e göre kaşıntılıdır ve ilaç başlangıcından sonra 5-14 günde başlar. SJS/TEN'nin tersine mukoza tutulumu ve ağırlı cilt görülmez (53).
- **Ağır kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları**; DRESS, AGEP ve jeneralize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu ile ayırıcı tanı Tablo 5'de verilmiştir (54).
- **Paraneoplastik pemphigus**; malignitenin ilk belirtisi olarak veya yetişkinlerde non-Hodgkin lenfoma ve çocuklarda Castleman hastalığı (anjyofoliküler lenf nod hiperplazisi) gibi bilinen malignitesi olan hastalarda meydana gelir. Hastalarda oküler ve oral lezyonlar ve cilt lezyonları ile şiddetli mukokutanöz hastalık gelişebilir. Lezyonlar momomorfik olan TEN'in tersine likenoid lezyonların olduğu polimorfik olabilir (55).
- **Lineer IgA Büllöz Dermatozu**; TEN'i taklit edebilen nadir bir otoimmün blister (bül) hastalığıdır. Histopatolojik olarak, dermoepidermal ara yüzde lineer IgA birikintileri, yoğun nötrofil infiltratlar ve subepidermal büller ile karakterizedir ve klinik olarak yaygın büller ve eroziv kutanöz ve mukozal lezyonlar ile ortaya çıkmaktadır (55, 56).
- **Akut graft-versus-host hastalığı**; klinik ve histolojik olarak TEN'e benzeyebilir (56).
- **Büllöz sistemik lupus eritematozus**: Ayırıcı tanı için klinik öykü, histopatolojik analiz, direkt ve dolaylı immüno Floresan ve serolojik testler gereklidir.
- **Chikungunya ateşi**: Atipik, SJS/TEN benzeri bir form olan Chikungunya ateşi, bebeklerde ve küçük çocuklarda rapor edilen, ateş ve jeneralize vezikobüllöz erüpsiyonlar ve yüzeysel erozyonlar ile esasen poliartralji/artrirle karakterizedir. SJS/TEN'in aksine, mukozal tutulum genellikle yoktur ve cilt belirtilerinin iyileşmesi çoğunlukla 4-10 gün içinde olur (57).

## KOMPLİKASYONLAR

### A) ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

- Ağır/ciddi SJS/TEN olgularında akut dönemde yoğun cilt soyulmasına bağlı olarak masif sıvı ve protein kaybı, elektrolit imbalansı, evaporatif ısı kaybıyla hipotermi, hipovolemik şok ve böbrek yetmezliği gelişebilir. Ek olarak bakteriyemi, insülin rezistansı, hiper katabolik durum ve çoklu organ yetmezliği görülebilir (56). Birkaç olguda aşırı sıvı kaybına bağlı abdominal kompartman sendromu bildirilmiştir (58).
- “European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions” (RegiSCAR) verilerine göre bir yılda SJS mortalitesi %24 ve TEN mortalitesi %49'dur (59).

Tablo 5. SJS/TEN ile diğer ağır kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ayırıcı tanısı

	SJS/TEN	DRESS	JBFİE	AGEP
<b>İlaç zamanlaması</b>	4 – 21 gün	>14 gün	Önceden FİE öyküsü olabilir	<3 gün
<b>Sistemik semptomlar</b>	Ateş İnfluenza-benzeri semptomlar	Ateş	Ateş Halsizlik Artralji Şiddeti az	Yüksek ateş
<b>Döküntü özelliği</b>	Dusky, kırmızı makuler egzantem Atipik hedef lezyonları Bülloz lezyonlar Epidermal ayrılma: vücut yüzey alanının <%10 – SJS >%10-30 SJS/TEN >%30 TEN Nikolsky pozitif Cilt ağırlı	Makulopapüler egzantem Eritrodermi Fasiyal ödem	İyi sınırlı yuvarlak veya oval dusky ve morumsu veya kahverengimsi plaklar Kırmızı plaklar üzerinde büyük gevşek büller Büller genellikle vücut yüzey alanının <%10 ancak fazla olabilir Ciltte ağrı yok	Eritemli ödematöz cilt üzerinde non-foliküler püstüller; yaygın ancak fleksural bölgelerde yoğunlaşan çok sayıda ve topluigne başı büyüklüğünde
<b>Deskuamasyon</b>	Koyu renkli 1. Hafta sonunda	Spesifik değil Beyaz pullanma şeklinde	1- 2 haftada düzelme	1-2 haftada kenarlardan deskuamasyon ( <i>collarettes of scale</i> )
<b>Mukoza tutulumu</b>	Konjunktivit-fotofobi Dudakta hemorajik kurutlar Disfaji Diğer mukozalar başta ürogenital	Yok veya çok nadir (konjunktiva)	Mukozal tutulum biraz daha az sıklıkta ve şiddeti SJS/TEN'den az	Yok veya nadir ve hafif şiddette Nadir
<b>Diğer organ tutulumları</b>	Pulmoner özellikle pnömoni Gastrointestinal Renal	Lenfadenopati >2 cm, simetrik sık Hepatit Nefrit Pnömoni	Prognozu SJS/TEN'e göre daha iyi ancak mortalite SJS/TEN'e yakın olabilir	Çok nadir
<b>Laboratuvar</b>	Lenfopeni Cilt biopsisi: Epidermal nekroz: Tüm katları tutan epidermis kaybı	Eozinofili Atipik lenfositler Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde anormallik	Cilt biopsisi: epidermiste dağınık apoptotik keratinositler, belirgin dermal eozinofilik ve lenfositik infiltrasyon ve dermal melanofajlar İmmünohistokimyasal inceleme: Granulyisin çok azdır Serum granulyisin düzeyi: SJS/TEN aksine belirgin düşük, ayırıcı tanıda faydalı	Nötrofil (>7000/microL) ile birlikte lökositoz Püstül yayma ve kültürü bakteriyel negatif Cilt biopsisi: Intra veya subcorneal spongiform püstüller Dermiste eozinofiller Nekrotik keratinositler Superfisyal, interstisyel ve mid-dermal nötrofil infiltrasyonu

DRESS; Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, JBFİE; Jeneralize bülloz fiks ilaç erüpsiyonu, AGEP; Akut jeneralize egzantematöz püstülozis

### Enfeksiyonlar

- SJS/TEN hastaları bakteriyel enfeksiyon için yüksek risktedirler. En yaygın olarak epidermal soyulmaya bağlı olarak ciltte bakteriyel superenfeksiyonu gelişir. Bakteriyemi en sık *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* grubuyla görülür (60). Bakteriyemi riski yaşı 40 yaş üzerinde olanlar, vücut yüzey alanını > %30 soyulması olanlar ve beyaz küre sayısı 10.000 üzerinde olanlarda daha yüksektir. *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı fatal olabilen sepsis, septik şok gelişebilir. Sepsis SJS/TEN olgularında en sık ölüm nedenidir.

### Pulmoner Komplikasyonlar

- Pnömoni ve interstisiyel pnömoni gibi pulmoner komplikasyonlar sık olarak görülür. İlk semptomlar öksürük ve solunum hızında artma olabilir. Hastaların yakından dikkatle izlemi çok önemlidir çünkü akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) ilerleyebilir. SJS/TEN olgularının %25'inde mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği gelişebilir ve mortalitesi yüksektir. Bazı hastalarda radyolojik anormallikler olmaksızın solunum sistemi bulgularına yol açan ciddi pulmoner tutulum olabilir (61).

### Gastrointestinal Komplikasyonlar

- SJS/TEN'li olguların %10'unda görülen gastrointestinal belirtiler epitel nekrozundan kaynaklanır. En sık görülen diyare, gastrointestinal hemoraji ve ciddi iştahsızlıktır. Oral ve anal mukoza ile karaciğer tutulumu sıktır. Özofageal tutulum olarak ülser ve sonradan kronik özofageal striktür tanımlanmıştır. İzole ince bağırsak ve kolon tutulumu nadirdir (40).

### Ürogenital Komplikasyonlar

- SJS/TEN olgularının yaklaşık üçte ikisi kadarında gelişen uretrit, idrar retansiyonuna yol açabilir. SJS/TEN olgularının %70'inde vulvovajinal tutulum erken dönemde vardır (62).

## B) GEÇ DÖNEM KOMPLİKASYONLAR

- SJS/TEN'de sağ kalım arttıkça artan bir şekilde mukozal, kutanöz, oküler ve pulmoner komplikasyonlar görülmektedir (Tablo 6) (2, 63, 64).

### Kutanöz Sekeller

- Kutanöz sekeller yaygındır. Hipo veya hiperpigmentasyon veya her ikisi bir arada olabilen dispigmentasyon pediyatrik yaş grubunda daha fazla olmak üzere yüksek bir insidanda (%14-100) görülür. Pigmentasyon değişiklikleri zamanla düzelmesine rağmen, bazı hastalarda kalıcı olabilir.
- Skarlar uzamış immobilizasyon, cildin bası altında kalması, yeniden epitelizasyonu zorlaştıran enfeksiyonlar, debrütmanlar veya graft uygulamalarıyla oluşabilir.
- Ayrıca eruptif melanositik benler, tırnakların anormal bir şekilde yeniden büyümesi, telogen effluvium, kronik kaşıntı ve hiperhidrozis görülebilir (64). Reversible saç kaybı olabilir. Tırnak yatağının tutulumu onikolizis ile tırnak kaybına veya onikodistrofiye neden olabilir (31).

### Oftalmolojik Sekeller

- SJS ve TEN'in her ikisi de körlük yapan hastalıklardır. Diffüz kutanöz ve oral mukoza hasarı, göz hasarı için daha yüksek risk taşır (35). Akut göz tutulumu olan hastaların yaklaşık %50-90'ında sekeller gelişir. Akut oküler tutulumun şiddeti, kronik sekellerin en güçlü öngörücüsüdür. Orta-ağır akut oküler tutulumu olan tüm hastalarda geç oküler komplikasyon geliştiğini bildirilmiştir (65). Bazı hastalarda, SJS/TEN'den yıllar sonra yeni oküler belirti ve semptomlar ortaya çıkabilir (66).



- Göz kapaklarında; ectropion, entropion, batık kirpikler (trichiasis), distichiasis, lagophthalmos, konjunktivada; persistan hiperemi, symblepharon, ankyloblepharon, forniceal shortening, korneada; superfisiyal punktat keratopati, *palisades of Vogt* kaybı, epiteliyal defektler, korneal skarlaşma, neovaskülarizasyon, keratinizasyon, infeksiyöz keratit, korneal incelme ve diğerleri olarak ise; kronik fotosensitivite, görme keskinliğinde azalma, lakrimal kanal obstrüksiyonu, kuru göz ve nadiren körlük SJS/TEN'de kronik oküler komplikasyonlardır (67, 68). Konjunktival epitelyumun fonksiyonel değişimi ve lakrimal filmin azalması sonucunda tekrarlayan epizodik iltihaplanma ve skarlaşma ile sekeller oluşur.

#### Oral ve Dental Sekeller

- SJS/TEN'de sık görülen oral mukoza tutulumunun çoğunun bir yılda düzeldiği bildirilse de önceki yayınlarda hastaların %10 ile 20'sinde kronik değişiklikler bildirilmiştir. Akut oral mukoza tutulumunun derecesi, kronik lezyonların gelişimi için risk faktörüdür.
- Dudak köşeleri, dil ile ağız tabanı arasında ve gingival yüzeyler arasında sineşi, kronik veya tekrarlayan ağız ülserleri, dil papillalarının kaybı, Sjögren benzeri sicca sendromu, tükürükte azalma ve yapısında bazı değişiklikler ile periodontitis görülebilir (69).
- SJS/TEN'li çocuklarda dental agenezi, kök dismorfisi ve mikrodonti gibi ciddi diş büyüme anormallikleri ortaya çıkabilir. Kök gelişi ile ilgili bozukluklar diş çürüklerine neden olabilir (70).

#### Ürogenital Sekeller

- Vulvovajinal erozyonlar hastaların %28'inde ortalama 8 ay sonra uzun süreli anatomik sekellere neden olabilir (62). Kronik ürogenital sekeller diğer mukozal bölgelerdeki sekellere göre daha az görülür (71).
- Vajinal adezyonlar, vulva veya vajinada metaplastik servikal veya endometriyal glanduler epitelyum oluşumu gelişebilir (72).

#### Pulmoner Sekeller

- Uzun süreli pulmoner komplikasyonlar obstrüktif değişiklikleri olan kronik bronşit/bronşiolit, bronşektazi ve obstrüktif bozukluklardır (73, 74). Asemptomatik hastalarda da pulmoner sekeller görülebilir (75).-

#### Gastrointestinal ve Hepatik Sekel

- En sık görülen kronik gastrointestinal komplikasyon özofageal striktürlerdir. Akut hastalık döneminden 2 ay – 2 yıl sonra ortaya çıkar. Disfaji ve aspirasyona yol açan hipofaringeal stenoz gelişebilir (76, 77).
- İleal ülserler sonucunda ishal ve malabsorbsiyon aylarca sürebilir. İnflamatuvar kolon tutumu da bildirilmiştir (78, 79).
- Çok nadir olarak kronik kolestatik komplikasyon görülebilir, ağır olgularda karaciğer transplantasyonu gerekebilir (80).

#### Renal Sekel

- Akut böbrek hasarı gelişen hastaların %5'inde uzun süreli diyaliz ihtiyacı olabilir (81). Membranöz ve membranoproliferatif glomerülit bildirilmiştir (82).

#### Psikolojik Komplikasyonlar

- Uzun süreli anksiyete, depresyon gibi psikolojik bozukluklar ve yaşam kalitesinde bozulma bildirilmiştir (83).

Tablo 6. SJS/TEN geç dönem sekeller

<b>Dermatolojik sekeller</b> Hiperpigmentasyon Hipopigmentasyon Anormal skar oluşumu Erüptif melanositik nevus sendromu Tırnakların distrofisi, onikoliz Kronik pruritus Hiperhidroz Kserozis	<b>Oküler sekeller</b> Ektropion Entropiyon Distichiasis Trichiasis Korneal ülserasyon Semblepharon Lagofthalmos Katarakt Görme kaybı	<b>Oral ve dental sekeller</b> Sineşi oluşumu Kronik oral ülserler Dilde papilla kaybı Tükürük hacminde azalma Diş çürükleri Dişeti iltihabı Sjögren benzeri sicca sendromu Diş agenezisi, kök dismorfisi, kısa kök, mikrodonti ve kök apeksinin inkomplet kapanması (çocuklarda)
<b>Pulmoner sekeller</b> İnterstiyel akciğer hastalığı Bronşektazi Bronşiolitis obliterans Restriktif değişiklikler Alveoler difüzyonda bozulma Kronik obliteratif bronşiolit	<b>Gastrointestinal sekeller</b> Özefagus darlığı Hipofarengeal darlık Disfaji Kronik özefajit Kronik hepatit Kronik diyare Malabsorpsiyon Enflamatuvar pankolit Kolestaz Kaybolan safra kanalı sendromu	<b>Ürogenital sekeller</b> Adezyon Vajinal stenoz Disparoni Menstrüel düzensizlikler Hematokolpos Vulvovajinal endometriozis Kronik balanit, Fimozis Persistan genital ülserasyonlar
<b>Renal sekeller</b> Kronik böbrek yetmezliği Kronik nefrit Membranöz glomerülo nefrit Membranoproliferatif glomerülo nefrit		<b>Psikiyatrik sekeller</b> Posttravmatik stres bozukluğu Depresyon, kaygı bozukluğu

## TANISAL TESTLER

SJS/TEN tanısı için aşağıdaki tanısal testler uygulanmalıdır (84):

- Lezyondan iki biyopsi alınmalı: Biri vezikülün hemen yanından alınarak rutin histopatolojiye gönderilmeli; diğeri perivaziküler lezyonlu alandan alınmalı, fikse edilmeden direkt immüno Floresan inceleme için gönderilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)
- Lezyondan alınan sürüntü örneği bakteriyolojik tetkikler için gönderilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)
- Lezyonların fotoğrafı çekilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)
- SJS/TEN'i takiben rutin olarak sorumlu ilacı belirlemeye yönelik tanısal testlerin yapılması sadece aşağıdaki koşullar varlığında önerilmektedir: (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)
  - Sorumlu ilaç bilinmiyor veya
  - İlacın kesilmesi hasta için zararlı ise veya
  - Kazara maruziyet söz konusu ise
- In vivo tanı testi olarak yama testi; in vitro test olarak lenfosit proliferasyonu esasına dayanan lenfosit transformasyon testi (LTT), lenfosit fonksiyonu esasına dayanan IFN- $\gamma$  ELISpot, ve granülizin testi uygulanabilir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)

## İn-vitro Testler

- LTT pozitif bulunma ihtimali sorumlu ilaca bağlı olarak değişmekle birlikte %56'nın altında bildirilmektedir (85,86).

- ELISA ile lenfositlerden oluşan IFN- $\gamma$ 'yi ölçme esasına dayanan IFN- $\gamma$  ELISpot, olaydan yaklaşık 20 gün sonra vakaların %78'inde (86), bir yıl sonra ise %100'ünde (87) pozitif bulunmuştur.
- Hızlı granülizin testi, immünokromatografik yöntem ile 15 dakika içinde serumdaki granülizin miktarını ölçer. SJS/TEN'de duyarlılığı %80, özgüllüğü %96 saptanmıştır (88,89).

### İn Vivo Testler

- **İlaç yama testleri:** Yama testlerinin duyarlılık oranı ilaca bağlı olarak değişmektedir (90-92). Pozitif yama testleri beta-laktam antibiyotikler, karbamazepin, kotrimoksazol ve psödoefedrin ile bildirilmektedir (92). Bir çalışmada karbamazepin için yama testi duyarlılığı %62.5 olarak bildirilse de (91), bu oran diğer ilaçlar için %9-23.5 arasındadır (90,92) (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- **İlaç provokasyon testi:** Ağır ilaç aşırı duyarlılık hastalarında genel olarak şüpheli ilaçla provokasyon testi kontrendikedir (**çok düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**). Dolayısıyla diğer tanı testlerinin gerçek duyarlılığı ve özgüllüğü bilinmemektedir (93,94). Bu yöntem sadece alternatif ilacın bulunmadığı, söz konusu ilacın kullanılmama durumu mevcut hastalığı kötüleştirecekse ve mortaliteye neden olarsa düşünülebilir (95) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**). Ayrıca işlemin uygulanma şekli ve zamanı konusunda henüz bilgi yetersizdir (96).

### PROGNOZ

- SJS için mortalite %10'un altındayken TEN'de %30'a kadar yükselmektedir. SJS/TEN'de toplam mortalite ise %22 civarında bildirilmektedir (84).
- Altta yatan malignite veya kök hücre transplantasyonu olanlarda hastalığın prognozu kötüdür.
- SCORTEN "SCORE of TEN", 'severity of illness score for toxic epidermal necrolysis', klinik bulgular ve laboratuvar testlere göre hesaplanan, hastalığın prognozunu belirlemek için kullanılan, geçerliliği kanıtlanmış bir skorlamadır (97). Toplam 7 klinik ve laboratuvar parametreden oluşur (Tablo 7). Buna göre her bir parametreden bir puan alınır ve toplam skor, o hastanın tahmini mortalitesini gösterir. 0-1 puan arasında mortalite olasılığı %3, 2 puan %12, 3 puan %35, 4 puan %58 ve 5-7 puan %90 olarak tahmin edilir.
- SCORTEN, başvurunun ilk 24 saatinde hesaplanmalıdır (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (84). Fakat yatışın 3. gününde de değerlendirildiği çalışmalar vardır.

Tablo 7. SJS/TEN'li erişkin hastada prognoz belirlenmesinde kullanılan SCORTEN skorlaması

Bağımsız prognoz faktörleri	Anlamlılık	Skor	
Yaş	≥40 yaş	1	
Malignite	Evet	1	
Ayrıışan vücut yüzey alanı	≥ %10	1	
Taşikardi	≥ 120/dak	≥%20 normal nabız sayısı	1
Serum üre düzeyi	>10 mmol/L ya da >28 mg/dL	≥%40 normal üst düzey	1
Serum glukoz	>14 mmol/L ya da >250 mg/dL	≥%210 normal üst düzey	1
Serum bikarbonat	<20 mmol/L	≤%10 normal alt düzey	1
SCORTEN		7	

- Çocuklarda aynı skorun kullanımının değerlendirilmesi ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Kırk bir 18 yaş altı pediatrik hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada SCORTEN skorlamasında mortalite ihtimali ilk başvuruda ortanca %3.2 ve %12.1 olarak hesaplanmış fakat izlemde hiç ölüm olmadığı belirlenmiştir. SCORTEN'in morbidite ile

ilişkisi incelendiğinde ilk başvuruda ölçülen skorun enfeksiyöz komplikasyon sayısı, mekanik ventilasyon süresi, yara kapanma süresi, hastanede kalma süresi, deri debridmanı allogreftleme, otogreftleme ya da trakeostomi açılması gibi operasyonel işlem yapılması ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (98) (**düşük kanıt**).

- Sorrell ve ark. tarafından erişkin SCORTEN'e benzeyen taşikardi için gerekli nabız sayısı, serum üre nitrojen, bikarbonat ve glukoz değerlerinin çocukluk yaş gruplarına göre değerlendirildiği Pediatrik SCORTEN geliştirilmiş, pediatrik SCORTEN'in erişkininki ile karşılaştırıldığında mortaliteyi öngörmede benzer güçte olduğu belirlenmiştir (**düşük kanıt**). Pediatrik hastalar için yaş parametresi değerlendirme dışı bırakılmış SCORTEN A'da toplam skor 6 puan SCORTEN B'de ise kök hücre transplantasyonu parametresi de eklenmiş olduğu için toplam skor yedi puan üzerinden hesaplanmıştır (Tablo 8) (99).
- SCORTEN A ve B'nin pediatrik hastalarda kullanımı ile ilgili daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Tablo 8. Pediatrik SCORTEN skorlaması (99)**

Bağımsız prognoz faktörleri	Anlamlılık	Skor	
Malignite	Evet	1	
Ayrışan vücut yüzey alanı	≥ %10	1	
Taşikardi	<6 ay > 162/dk 6-12 ay > 144/dk 1-6 yaş > 132/dk ≥ 6 yaş > 120/dk	≥%20 normal nabız sayısı (yaşa göre)	1
Serum üre düzeyi	> 25 mg/dL	≥%40 normal pediatrik üst düzey	1
Serum glukoz	> 210 mg/dL	≥%210 normal üst düzey	1
Serum bikarbonat	< 21.6 mEq/L	≤ %10 normal alt düzey	1
Kök hücre transplantasyonu'	Evet		1
Pediatrik SCORTEN A			6
Pediatrik SCORTEN B			7

- SJS/TEN'li hastalarda perforin, granzim B ve granulozin kan düzeyleri reaksiyon şiddeti ile doğru orantılıdır. Tipik mukoza ve deri döküntülerinin çıkmasından 2-3 gün önce hızlı kromatografik test ile erken serum granulizin ölçümünün SJS/TEN erken tanısında yol gösterici olabileceği düşünülmektedir (100, 101) (**düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- T lenfosit ve NK lenfositlerin aktivasyon ve proliferasyonundan sorumlu olan IL-15'in SJS/TEN'de büllöz hücrelerdeki NK hücre sitotoksitesini artırdığı, ve düzeyinin SJS ve TEN şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (102).

## TEDAVİ

### Genel Prensipler

- **Sorumlu ilacın bulunup kesilmesi ve destekleyici tedavi, tedavinin ana prensipleridir.**
- Sorumlu ilacın bulunup derhal kesilmesi gereklidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- İlk tedavi yaklaşımı şunları içermelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
  1. Periferik damar yolu açılmalı, klinik olarak gerekliyse intravenöz sıvı tedavisi başlanmalıdır.
  2. Hastanın oral yolla alımı yoksa nazogastrik sonda ile beslenme sağlanmalıdır.
  3. Ürogenital tutulum dizüriye ya da idrar retansiyonuna neden oluyorsa idrar sondası takılmalıdır.

- Tedavi ekibi, dermatolog, plastik cerrah, yoğun bakım uzmanı, göz doktoru, ürolog, kadın doğum uzmanı gibi farklı disiplinlerden uzmanları içermelidir (**kuvvetli pozitif öneri**).
- Vücut yüzey alanının %10'undan fazlasında epidermal kayıp söz konusu ise hasta bir yanık merkezine ya da bu konuda yetkin bir yoğun bakım ünitesine yollanmalıdır (**kuvvetli pozitif öneri**).
- Oda sıcaklığı 25-28 °C civarında tutulmalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Günlük sıvı dengesi santral venöz kateter ve idrar sondası ile takip edilmeli, idrar çıkışı ve diğer sıvı kayıpları da hesaplanmalıdır. Oral sıvı alımı, hasta tolere ettikçe teşvik edilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Erişkin hastalarda yapılan bir retrospektif çalışmanın sonuçlarına göre TEN'li hastalarda ilk üç gün boyunca günlük gereken sıvı miktarının 2 ml/kg/ vücut yüzey alanının % kaçında epidermal ayrışma olduğu esasına dayanan formülle hesaplanması önerilmektedir. Bu şekilde hastaların 1 ml/kg/saat'ten fazla idrar çıkarımı sağlanmış olur (103) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- Akut dönemde sürekli **enteral beslenme** sağlanmalıdır. Erken katabolik dönemde kalori miktarı 20-25 kcal/kg/gün; anabolik dönemde ise 25-30 kcal/kg/gün olarak ayarlanmalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Beslenme mukozit nedeniyle oral yolla sağlanmaz ise nazogastrik sonda ile yapılmalıdır. Enteral beslenme sağlanmayan hastalara stres ile ilişkili gastrointestinal ülser riskini azaltmak için **proton pompa inhibitörü** verilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hastaların özellikle epidermal ayrışma olan deri bölgelerinde ağrı şikâyeti olur. Bilinci açık hastalarda istirahatle konfor sağlamak için en az günde bir kez uygun analjezik ilaç öncelikle **parasetamol** grubu uygulanmalı; solunum hızı, bilinç düzeyi ve oksijen saturasyonu kontrolü sağlanarak gerekli hastalara ilave **opiatlar** uygulanmalı ve ağrının artacağı işlemler sırasında da ek analjezikler kullanılmalıdır. Böbrek ve mide üzerine olumsuz etkileri nedeniyle diğer NSAİİ'dan kaçınılmalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- İmmobil hastalara venöz tromboemboli riskini azaltmak için profilaktik olarak **düşük molekül ağırlıklı heparin** verilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Nötropenik hastalara hayati tehlike taşıyan sepsis gelişme riskini azaltmak için ve immünomodülatör ve re-epitelizasyon etkilerinden faydalanmak için **rekombinant insan granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF)** uygulanabilir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Ayrıca G-CSF'nin biyorejeneratif ve immünomodülatör etkilerle re-epitelizasyonu stimüle ettiği bildirilmektedir (104).
- **Plazmaferezin** iki çalışmada tedaviye dirençli hastalarda fayda sağladığı bildirilmiştir (105,106) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- **Sorumlu ilaçla desensitizasyon SJS/TEN'de kontrendikedir (kuvvetli negatif öneri)**. Sadece altta yatan hastalık başka ilaçlarla tedavi edilemediği takdirde hayati risk taşıyorsa ve alternatif ilaç söz konusu değil ise seçilmiş hastalarda bildirilmiştir. Anti-tüberküloz tedavi ile SJS/TEN geçirmiş olan hastalara başarıyla yavaş desensitizasyon uygulanmıştır (107,108). **Literatürde yeterli veri bulunmadığından desensitizasyon kararı, her hasta için reaksiyonun ve altta yatan hastalığın ciddiyeti, ilacın kullanım gerekliliği göz önünde bulundurularak verilmelidir.**

#### Sorumlu İlacın Bulunması

- Tek bir ilaç kullanımı söz konusu ise ilacın belirlenmesi iyi bir anamnez ile kolaylıkla sağlanabilir. Birden çok ilaç kullanıldığında çalışmalardan elde edilen verilere göre en riskli ilaçlar şu şekilde sayılmaktadır: Allopurinol, karbamazepin, lamotrijin, nevparin, oksikam grubu NSAİİ'lar, fenobarbital, fenitoin, sulfometoksazol ve diğer sülfür grubu antibiyotikler, sülfosalazin (1,109).

- Riskli sayılan bu ilaç gruplarının dışında hastanın semptomlarının başladığı günden önceki 8 hafta boyunca kullanılan tüm ilaçlar reaksiyondan sorumlu olabilir ve detaylı bir anamnez ile araştırılmalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- İlaçların belirlenmesinde bir zaman çizelgesi hazırlanarak tüm ilaçların başlangıç ve bitiş tarihleri belirlenmelidir. İndeks gün, ilk semptomun başladığı gündür. Latent periyot, yani ilacın ilk kullanımından sonra semptomların başlamasına kadar (indeks güne kadar) geçen süre genellikle 5-28 gündür. Bu süre aynı ilaçla daha önce reaksiyon öyküsü söz konusu ise daha kısa olabilir. İlaçların farmakokinetik özellikleri, hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonları, ilaç etkileşimleri, ilacın semptomların başladığı sırada vücutta bulunduğunu tahmin edebilmek için önemlidir. Bu nedenle bu bilgiler detaylı olarak öğrenilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- **ALDEN**, ‘Algorithm of drug causality in epidermal necrolysis’, SJS/TEN’de sorumlu ilacın geriye dönük olarak belirlenmesinde kullanımı geçerliliği kanıtlanmış bir algoritmadır (110) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

### Cilt Bakımı ve Tedavisi

- Nazokomiyal enfeksiyonların önlenmesi için cilt bakımı ve cildin bariyer görevinin sağlanması çok önemlidir. Epidermal travma cilde uygulanacak müdahalelerin azaltılmasıyla önlenmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (84).
- Sistemik antibiyotikler, enfeksiyon bulguları varsa önerilmektedir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)(84).
- Tüm epidermise nemlendirici, ölü dokulara ise topikal antimikrobiyal ilaç uygulanmalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)(84).
- Ayrılmış epidermis biyolojik bir koruyucu tabaka oluşturması nedeniyle yerinde bırakılabilir. Ayrıca yapışkan özelliği olmayan koruyucu tabakalar (ıslak gazlı bezle pansuman gibi) da uygulanabilir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (84).
- Genel anestezi altında konservatif tedaviye cevap vermeyen nekrotik ya da enfekte epidermis, cerrahi debridman yöntemi ile alınmalı, topikal antimikrobiyal ajanla doku temizlenmeli ve ksenograf ya da allograf özellikteki tabakalarla kapatılmalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (84).

### Göz Bulgularının Tedavisi

- Akut dönemde günlük oftalmolojik yaklaşım, ani körlük, korneal komplikasyonlar ve kronik göz hastalığı riskini azalttığı için her hastada gereklidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)(84).
- Her hastaya **topikal nemlendirici**, konjunktival inflamasyonu azaltmak için **topikal kortikosteroid** damla ve korneal hasar durumunda ve enfeksiyon riski söz konusu olduğunda **topikal geniş spektrumlu profilaktik antibiyotik** uygulanır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (84).
- Tablo 9’te verilen sınıflama akut dönemde göz tutulumunu belirlemek ve ciddi göz komplikasyonları ve uzun dönem sonuçları öngörebilmek için kullanılabilir (36) (**düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

**Tablo 9. SJS/TEN’li hastalarda akut dönemde göz tutulumunun derecelendirilmesi**

Derece	Akut göz bulguları
0 (yok)	Göz tutulumu yok
1 (hafif)	Konjunktival hiperemi
2 (ciddi)	Oküler yüzey epitel defekti ya da psödomembran oluşumu
3 (çok ciddi)	Oküler yüzey epitel defekti ve psödomembran oluşumu

- Biri vaka serisi olan iki retrospektif çalışma, sistemik kortikosteroid ya da intravenöz immunoglobulin (İVİG) tedavisinin tek başına uygulanan destek tedavisine göre göz bulguları üzerine ilave olumlu etkisinin olmadığı yönünde sonuç vermiştir (**düşük-çok düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**) (36,111,112).
- **Amniyotik membran transplantasyonu**, göz hijyenini sağlamak genel anestezi uygulanmadan mümkün değilse, konservatif tedaviye cevapsız yaygın bir epitel kaybı söz konusuysa düşünülmelidir. Ciddi ülser oluşumu olan vakalarda erken dönemde uygulanması daha iyi sonuçlara neden olabilir. Simblefaron halkasıyla dikişsiz yapılan teknik, daha yeni, umut vaat eden, yatak başında uygulanabilen bir metottur. (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)(84).

### Oral ve Ürogenital Bulguların Tedavisi

- Akut dönemde günlük olarak oral ve ürogenital bölgelerin takibi önemlidir. (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (84).
- Günlük nemlendirme, **topikal kortikosteroid** uygulaması, enfeksiyonlu bölgelerin temizliği, **topikal anti-mikrobiyal tedavi**, ağrı için **topikal anestetik** uygulanmalıdır Oral, oküler, nazal, genital ve anal mukozada akut fazda yapışmayı engellemek amacıyla nemlendiriciler kanama meydana gelirse lokal adrenalin uygulanır. Oküler mukozada inflamatuvar debriyi uzaklaştırmak ve topikal anesteziyi sağlamak için salin solüsyonu ile yıkama uygulanır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Ürogenital mukozada erozyonlu bölgelere silikon tabaka kaplanması, sineşiler için lokal dilatatörlerin, kateterlerin tatbiki önerilmektedir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (84).

### Hedefe Yönelik Tedaviler

- Hedefe yönelik tedaviler, hastalığın hayati risk taşıma potansiyeli nedeniyle çalışma bazında çok çeşitlilik göstermekte, veriler daha çok retrospektif az sayıdaki vakadan oluşan serilere ve uzman görüşüne dayanmaktadır. Bu nedenle meta-analizlere giren çalışmaların kalitesi düşük ve bazı ilaçlar için uzmanlar arasında görüş birliği sınırlı olduğundan kanıt düzeyleri düşüktür.

### Glukokortikoidler

- Yaklaşık 3250 hastayı içeren 96 vaka serisinin meta-analizinde glukokortikoidlerin tek başına destekleyici tedaviye kıyasla yararlı etkileri olsa da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Odds Oranı (OR), 0.54; %95 Güven Aralığı (GA), 0.29-1.01) (113).
- SJS/TEN tanılı 914 çocuk hastanın izlendiği bir çalışmada ilk başvuruda ilk iki gün içerisinde tek başına sistemik glukokortikoid, tek başına İVİG ya da hem İVİG hem de sistemik glukokortikoid başlanan hastalarda hastanede kalım süresi ya da mekanik ventilatör desteği alımı açısından bir farklılık görülmemiştir (114). Bunun yanısıra hastalarda tek başına destekleyici tedavi ve yara bakım tedavisinin İVİG ve/veya glukokortikoid tedavisine kıyasla daha uzun sürede remisyona girme, daha uzun süre hastanede kalım ve daha fazla komplikasyon ve ölümle ilişkilidir (115).
- Türkiye'den yapılan çok merkezli bir çalışmada 35 SJS/TEN tanılı çocuk hasta değerlendirilmiş, hastaların 1/3'üne sistemik glukokortikoid, 1/3'üne İVİG, 1/3'üne de sistemik glukokortikoid ve İVİG birlikte verilmiş, sonuç olarak hastalardan biri kaybedilmiş ve bir diğerinde geç komplikasyon olarak lagoftalmus görülmüştür (116).
- SJS/TEN tedavisinde kullanılan ve yarar sağlayan sistemik glukokortikoid dozu ile ilgili olarak randomize kontrollü çalışmalara dayanan objektif bir veri yoktur. Fakat hastalığın başlangıcında ilk 24-48 saat içinde 1-2 mg/kg'dan 7-10 gün boyunca verilen oral glukokortikoid yarar sağlamaktadır (117) (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Pulse kortikosteroid tedavi etkileri iki önemli çalışmada incelenmiştir. İlkinde 12 hasta 100 mg/gün ya da 1.5 mg/kg iv deksametazon 3 gün boyunca kullanmış ve SCORTEN skorlarına göre mortalite oranları düşük bulunmuştur

(118). İkinci çalışmada ise 8 hastaya 3 gün boyunca 1000 mg metilprednizolon iv yolla uygulanmış, takiben ya giderek azalan dozda oral prednizolon ya da 2 gün daha 500 mg iv metilprednizolon verilmiştir. Hastaların SCORTEN skoru ile tahmini mortalite 1.6 saptanmasına rağmen hiçbir hasta kaybedilmemiştir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**) (119).

- Kortikosteroid tedavisinin destekleyici tedaviye göre daha faydalı ya da zararlı olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bundan sonraki uygulamalar, uzman kişilerin önderliğinde hastaları klinik çalışmalara ya da ortak vaka kayıtlarına dahil ederek yapılmalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (84).

### İntravenöz İmmüoglobulin (İVİG)

- İVİG, FasL/Fas etkileşimini bloke ederek keratinosit hasarını azaltabilir. Ancak içeriğinde değişken düzeyde anti-Fas antikorunun bulunmasının etkinliğini olumsuz etkilediği düşünülmektedir (120).
- 2012 ve 2017 yıllarında yapılan iki meta-analizde mevcut kontrolsüz çalışmaların, vaka serilerinin sonuçları ve İVİG'in kortikosteroid ile birlikte kullanıldığı çalışmalar incelenmiştir (113, 121).
- İlk meta-analizde en az 8 hasta içeren tüm çalışmalar ele alınmış, erişkin ve pediatrik popülasyon sonuçları, erişkin hastalarda yüksek ( $\geq 2\text{g/kg}$ ) ve düşük İVİG doz sonuçları, tek başına destek tedaviyle karşılaştırılmış, 221 TEN ve SJS/TEN overlap hastasının toplam mortalite oranı %19.9 olarak saptanmıştır. İVİG ve destekleyici tedaviyi karşılaştıran 6 kontrollü gözlemsel çalışmanın mortalite için olasılık oranı 1 (%95 güven aralığı 0.58-1.75,  $p=0.99$ ) bulunmuştur. Çocuk hastalarda mortalite (%0), erişkin (%21.6) hastalardan anlamlı olarak ( $p=0.001$ ) düşük gösterilmiştir. Erişkin hastalarda yüksek doz ile düşük doz İVİG karşılaştırıldığında yüksek dozda mortalite (%18.9) düşük dozdan (%50) anlamlı olarak ( $p=0.022$ ) düşük saptanmış ancak multivariat lojistik regresyon model analizinde anlamlılık gösterilmemiştir (OR: 0.494; %95 GA: 0.106-2.300;  $p=0.369$ ) (121).
- İkinci meta-analizde de 9 çalışmanın (OR: 0.99, %95 GA: 0.64-1.54) ve 215 bireysel hastanın (OR: 0.65, %95 GA: 0.42-1.00) incelenmesi benzer şekilde İVİG'in destekleyici tedaviden üstün olmadığını göstermiştir (113).
- Çocuklarda yapılan bir sistematik derlemede 0.25-1.5 gr/kg/günden 1-5 gün boyunca verilen İVİG tedavisi alan 33 hastada hiç mortalite olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca başka retrospektif çalışmalarda da çocuklarda İVİG kullanımı daha kısa süre hastanede kalma, daha hızlı yara iyileşmesi ile ilişkili bulunmuştur (122, 123), (**düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- İVİG tedavisinin destekleyici tedaviye göre daha faydalı ya da zararlı olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**). Daha kesin sonuçlara ulaşabilmek için bundan sonraki uygulamalar, uzman kişilerin önderliğinde hastaları klinik çalışmalara ya da ortak vaka kayıtlarına dahil ederek yapılmalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

### Siklosporin

- Siklosporin, CD4<sup>+</sup> T hücreler ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerin aktif olmasını erken safhalarda inhibe ederek, granülozin, granzim B ve perforin salınımını inhibe eder (84).
- 2017 yılında yapılan meta-analizde siklosporin alan 40 hastanın hiçbirinde ölüm gelişmemiştir. Destekleyici tedaviye göre mortalitede anlamlı azalma görülmüştür (OR 0.1; %95 GA, 0.0-0.4) (113).
- Madrid'te SJS/TEN'li hastalara siklosporin uygulanan ve uygulanmayan iki ayrı merkezde yürütülen randomize vaka kontrol çalışmasında siklosporin alan grupta mortalite riski %90 azalmış olarak bulunmuştur (124).
- Beş vaka serisini inceleyen meta-analizde de siklosporin ile %60 oranında mortalite riski azalmıştır (Mortalite risk azalması 0.41, %95 GA: 0.21-0.80) (124).



- 2010 ile 2017 yılları arasında yayınlanan 8 retrospektif vaka serisi ve bir açık faz II çalışmayı inceleyen meta-analizde çoğunluğu 7-20 gün boyunca 3-5 mg/kg/doz siklosporin verilen toplam 225 hasta verisi ele alınmış, mortalite riskinde belirgin düşüş olduğu belirlenmiştir (OR: 0.320; %95 GA: 0.119–0.522; P: 0.002) (125).
- Mevcut meta-analizleri de derleyen bir makalede siklosporinin 3 mg/kg/gün dozunda başlanması, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına göre doz ayarlaması önerilmektedir (126). Uzman görüşüne göre 3 mg/kg/gün dozunun 7- 10 gün boyunca azaltılmadan verilmesi önerilmektedir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**)(124).
- Uzman görüşü olarak erken dönemde ilerleyen epidermal nekroliz durumunda 3-6 mg/kg/gün siklosporin günde iki doz hâlinde verilmeli, sabahki doz öncesinde bakılan plazma siklosporin seviyesi 150-200 ng/ml olarak tutulmalı ve orta-yüksek doz intravenöz kortikosteroid 50-250 mg/gün birkaç gün kadar verilmelidir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**)(127).

### Anti-TNF Etkili İlaçlar (Talidomid, Etanercept, İnfliksimab)

- Bu ilaçlar, iNOS/NO/FasL yolağını inhibe ederek granülozin oluşumunu azaltır.

### Talidomid

- Talidomid ile yapılan plasebo kontrollü randomize tek çalışma, aktif ilaç grubunda artan ölüm vakalarının bulunması nedeniyle erken sonlandırılmıştır (128). Bu nedenle ilacın kullanılması önerilmemektedir (**orta kanıt/ kuvvetli negatif öneri**).

### Etanercept ve İnfliksimab

- 2002 yılından beri vaka bildirileri ile infliksimabın faydalı etkileri bildirilmiştir (129-131).
- 2014 yılında ise tahmini mortalite oranı %50 olan 10 SJS/TEN hastasından oluşan vaka serisine erken dönemde uygulanan 50 mg tek doz etanercept ile dramatik cevap alınmış, hiçbir vaka kaybedilmemiştir (132).
- Etanercept (25-50 mg/ haftada 2 gün) ile kortikosteroidi (prednizolon 1-2.5 mg/kg/gün) karşılaştıran randomize çalışmada etanercept alan orta-ağır SCAR grubunda derideki iyileşme daha kısa sürede gelişmiş, kortikosteroidlere göre gastrointestinal kanama gibi yan etkiler daha az gelişmiş ve mortalite oranlarında benzer düşüş saptanmıştır. Ayrıca hastaların plazma ve lezyon sıvılarında granülizin ve TNF-alfa seviyeleri daha az, iyileşme safhasında plazmada Treg popülasyonu daha yüksek bulunmuştur (133).
- Etanercept kullanımının kortikosteroid kullanımına göre daha faydalı olduğunu gösteren bir randomize çalışma bulunmaktadır (**orta kanıt/zayıf pozitif öneri**). Bundan sonraki uygulamalar, uzman kişilerin önderliğinde hastaları klinik çalışmalara ya da ortak vaka kayıtlarına dâhil ederek yapılmalıdır (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

### UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- Hasta taburcu edilirken sorumlu ilaç ve onunla ilişkili diğer ilaçlar konusunda bilgilendirilmeli, bunu belirten bir künye taşıması tavsiye edilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (84).
- Hasta ilaç alerjisi konusunda deneyimli bir alerji merkezine yönlendirilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)(84).
- Rutin dermatoloji ve akut dönemde göz tutulumu olan hastalar göz hastalıkları uzmanı kontrolüne yönlendirilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)(84).
- Özellikle depresyon başta olmak üzere psikolojik problemler uzun dönemde sık olarak ortaya çıkar. Hasta psikiyatrist kontrolüne ve ayrıca tutulan vücut sistemi ile ilişkili olarak ilgili uzmanlık alanının kontrolüne gitmek üzere

yönlendirilmelidir. Hasta deri, ağız bölgesi, göz, ürogenital, solunum ve gastrointestinal sistem komplikasyonları açısından değerlendirilmelidir (**çok düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**)(84).

## KAYNAKLAR

1. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, ve ark. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128:35-44.
2. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, ve ark. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2011;128:723-728.
3. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child* 2013;98: 998-1003.
4. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Antoine J-C, Flahault, Kelly JP, Martin E, ve ark. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009;123:297-304.
5. Techasatian L, Panombualert S, Uppala R, Jetsrisuparb C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: 20 years study in a tertiary care hospital. *World J Pediatr* 2017;13: 255-260.
6. Florez A, Roson E, Conde A, Alberto Conde, González B, García-Doval I, de la Torre C, Cruces M, ve ark. Toxic epidermal necrolysis secondary to timolol, dorzolamide, and latanoprost eyedrops. *J Am Acad Dermatol* 2005;53: 909-911.
7. Fine HF, Kim E, Eichenbaum KD, Antoniadis K, Williams CA. Toxic epidermal necrolysis induced by sulfonamide eyedrops. *Cornea* 2008; 27:1068-1069.
8. Byrom L, Zappala T, Muir J. Toxic epidermal necrolysis caused by over the counter eyedrops. *Australas J Dermatol* 2013;54: 144-146.
9. Ueta M, Kannabiran C, Wakamatsu TH, Kim MK, Yoon KC, Seo KY, ve ark. Trans-ethnic study confirmed independent associations of HLA-A\*02:06 and HLAB\*44:03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *Sci Rep* 2014;4: 5981
10. Wolkenstein PE, Roujeau JC, Revuz J. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol* 1998;16: 399-408.
11. Famularo G, De Simone C, Minisola G. Stevens-Johnson syndrome associated with single high dose of lamotrigine in a patient taking valproate. *Dermatol Online J.* 2005;11: 25-32.
12. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bavinck JNB, Sidoroff A, ve ark. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008;58: 25-32.
13. Egunsola O, Star K, Juhlin K, Kardaun SH, Choonara I, Sammons HM. Retrospective review of paediatric case reports of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with lamotrigine from an international pharmacovigilance database. *BMJ Paediatrics Open* 2017 Aug 4;1(1):e000039.
14. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, J Maleville J, Taïeb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child.* 2000;83:347-352.
15. Maverakis E, Wang EA, Shinkai K, Mahasirimongkol S, Margolis DJ, Avigan M, ve ark. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis standard reporting and evaluation guidelines: results of a National Institutes of Health Working Group. *JAMA Dermatol.* 2017;153:587-592.
16. Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, Akpek EK, Amescua G, Basu S, ve ark.. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. A Comprehensive Review and Guide to Therapy. I. Systemic Disease. *Ocul Surf.* 2016;14: 2-19.
17. Alerhand S, Cassella C, Koyfman A. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the Pediatric Population. A Review. *Pediatr Emerg Care* 2016;32: 472-476.
18. Liotti L, Caimm S, Bottau P, Bernardini R, Cardinale F, Saretta F, ve ark. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Biomed.* 2019;90:Supplement 3: 52-60.
19. Paquet P, Jacob E, Damas P, Pierard GE. Recurrent fatal drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) after putative betalactam cross-reactivity: Case report and scrutiny of antibiotic imputability. *Crit Care Med.* 2002;30: 2580-2583.
20. Sameed M, Nwaiser C, Bhandari P, Schmalzle SA. Meropenem-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a patient with known type IV penicillin hypersensitivity. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8):e230144.
21. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999;353:2190-2194.

22. Slatore CG, Tilles SA. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:477-490.
23. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, ve ark.. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428(6982):486.
24. Gerogianni K, Tsezou A, Dimas K. Drug-induced skin adverse reactions: the role of pharmacogenomics in their prevention. *Mol Diagn Ther*. 2018;22(3):297-314.
25. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, ve ark.. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014;312:525-534.
26. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MT, ve ark. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96:542-8.
27. Dietrich A, Kawakubo Y, Rzany B, Mockenhaupt M, Simon JC, Schopf E. Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol* 1995;4: 313-316.
28. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-1285.
29. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, Touraine R. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-1165.
30. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;23: 1039-1058.
31. Wong A, Malvestiti AA, SilvaHafner MF. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Assoc Med Bras* 2016;62: 468-473.
32. Goodman H. Nikolsky sign; page from notable contributors to the knowledge of dermatology. *AMA Arch Derm Syphilol* 1953;68:334-335.
33. Jordan MH, Lewis MS, Jeng JG, Rees JM. Treatment of toxic epidermal necrolysis by burn units: another market or another threat? *J Burn Care Rehabil* 1991;12:579-581.
34. de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, Van Nhieu J.T, Duong T, Chosidow O, ve ark.. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2014;42: 118-128.
35. Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, Akpek EK, Amescua G, Basu S, ve ark. Acute and Chronic Ophthalmic Involvement in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis – A Comprehensive Review and Guide to Therapy. II. *Ophthalmic Disease. Ocul Surf*. 2016;14: 168-188.
36. Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H ve ark.. Predictive Factors Associated With Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2015;160:228-237.e2.
37. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clinic Rev Allerg Immunol. Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54: 147-176.
38. Lebarry F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, ve ark.. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23: 1237-1244.
39. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2013;69:173.e1-13.
40. Jha AK, Suchismita A, Jha RK, Raj VK. Spectrum of gastrointestinal involvement in Stevens-Johnson syndrome. *World J Gastrointest Endosc*. 2019;11(2):115-123.
41. Westly ED, Wechsler HL. Toxic epidermal necrolysis. Granulocytic leukopenia as a prognostic indicator. *Arch Dermatol* 1984;120:721-726.
42. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, J C Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129: 92-96.
43. Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem*. 2013; 46(15): 1323-38.
44. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16: 475-493.
45. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, ve ark.. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; 88:60-68.
46. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int*. 2006;55: 9-16.
47. Harr T and French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010;5:39:1-11.
48. Tomasini C, Derlino F, Quaglino P, Caproni M, Borroni G. From erythema multiforme to toxic epidermal necrolysis. Same spectrum or different diseases? *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149:243-261.
49. Dinulos James GH. Hypersensitivity Syndromes and Vasculitis. In Dinulos James GH. Ed. *Habif's Clinical Dermatology*, 7. baskı, Elsevier Inc; 2021, 713-747.e2.

50. Patel GK, Finlay AY. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4: 165–175.
51. Basetti S, Hodgson J, Rawson TM, Majeed A. Scarlet fever: a guide for general practitioners. *London J Prim Care (Abingdon).* 2017;9: 77-79
52. Son MB, Newburger JW. Kawasaki disease. *Pediatr Rev.* 2013;34: 151–162.
53. Song JE, Sidbury R. An update on pediatric cutaneous drug eruptions. *Clin Dermatol.* 2014; 32: 516–523.
54. Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am.* 2010;94: 711-725.
55. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56: 181-200.
56. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013;69: 187.e1–16.
57. Vu DM, Jungkind D, LaBeaud AD. Chikungunya Virus. *Clin Lab Med.* 2017;37(2): 371-382.
58. Struck MF, Illert T, Schmidt T, Reichelt B, Steen M. Secondary abdominal compartment syndrome in patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns* 2012;38: 562-567.
59. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bavinck JNB, Halevy S, ve ark. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J. Investig. Dermatol.* 2013;133:1197–1204.
60. de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong Ta, et al. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 28-36.
61. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, ve ark. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23: 1237-1244.
62. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol.* 1998;91: 283-287.
63. Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, Schnitzer JJ, Lawlor D, Driscoll DN, ve ark. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2002;109: 74-78.
64. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol* 2017; 177:924-935.
65. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145:157–162.
66. Van Zyl L, Carrara H, Lecuona K. Prevalence of chronic ocular complications in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2014;21: 332-335.
67. Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, ve ark. New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens–Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2007;114:1294–1302.
68. Fu Y, Gregory DC, Sippel KC, Bouchard CS, Tseng SCG. The ophthalmologist’s role in the management of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ocul Surf.* 2010;8: 193–203.
69. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Mastin C, Boros AL. Toxic epidermal necrolysis with a rare long-term oral complication requiring surgical intervention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:e29–33.
70. Gaultier F, Rochefort J, Landru MM, Allanore L, Naveau A, Roujeau JC, ve ark. Severe and unrecognized dental abnormalities after drug-induced epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145:1332-1333.
71. Madhuri TK, Kremer C. Early gynaecological assessment following Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30: 871–872.
72. Noël JC, Buxant F, Fayt I, Bebuschere G, Parent D. Vulval adenosis associated with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2005;153:457-458.
73. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T, Kohno MM, Igari H, et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol* 2006;33: 616-622.
74. Seccombe EL, Ardern-Jones M, Walker W, Austin S, Taibjee S, Williams S, ve ark. Bronchiolitis obliterans as a long-term sequela of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44: 897-902.
75. Duong TA, de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Carrié A-S, Zerah F, L Valeyrie-Allanore L, ve ark. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: follow-up of pulmonary function after remission. *Br J Dermatol* 2015;172:400-405.
76. Tan YM, Goh KL. Esophageal stricture as a late complication of Stevens-Johnson syndrome. *Gastrointest Endosc* 1999;50: 566–568.
77. Barrera JE, Meyers AD, Hartford EC. Hypopharyngeal stenosis and dysphagia complicating toxic epidermal necrolysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:1375–1376.

78. Michel P, Joly P, Ducrotte P, Hemet J, Leblanc I, P Lauret P, et al. Ileal involvement in toxic epidermal necrolysis. *Dig Dis Sci* 1993;38: 1938–1941.
79. Powell N, Munro JM, Rowbotham D. Colonic involvement in Stevens- Johnson syndrome. *Postgrad Med J* 2006;82(968): e10.
80. Garcia M, Mhanna MJ, Chung-Park MJ, Davis PH, Srivastaval MD. Efficacy of early immunosuppressive therapy in a child with carbamazepine-associated vanishing bile duct and Stevens-Johnson syndromes. *Dig Dis Sci* 2002;47: 177–182.
81. Hung CC, Liu WC, Kuo MC, Lee C-H, Hwang S-J, Chen H-C. Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Nephrol* 2009;29: 633–638.
82. Oplatek A, Brown K, Sen S, Halerz M, Supple K, Gamelli RL. Long term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res* 2006;27: 26–33.
83. Dodiuk-Gad RP, Olteanu C, Feinstein A, Hashimoto R, Alhusayan R, Whyte-Croasdaile S, ve ark. Major psychological complications and decreased health-related quality of life among survivors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2016;175:422-424.
84. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, et al. UK guidelines for the management of Stevens- Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69:e119-e153.
85. Roujeau JC, Albengres E, Moritz S, et al. Lymphocyte transformation test in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;78:22e4.
86. Polak ME, Belgi G, McGuire C, et al. In vitro diagnostic assays are effective during the acute phase of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:539-549.
87. Fu M, Gao Y, Pan Y, et al. Recovered patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis maintain long-lived IFN-gamma and sFasL memory response. *PLoS One* 2012;7:e45516.
88. Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, et al. Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:65–68.
89. Cho Y-T, Lin J-W, Chen Y-C, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:539–548.
90. Wolkenstein P, Chosidow O, Fle´chet ML, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermat* 1996;35:234-236.
91. Lin YT, Chang YC, Hui RC, et al. A patch testing and cross-sensitivity study of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:356-364.
92. Barbaud A, Collet E, Milpied B, 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. *Br J Dermatol* 2013;168:555-562.
93. Lehloenya RJ, Todd G, Wallace J, Ngwanya MR, Muloiwa R, Dheda K. Diagnostic patch testing following tuberculosis-associated cutaneous adverse drug reactions induces systemic reactions in HIV-infected persons. *Br J Dermatol* 2016;175:150-156.
94. Lehloenya RJ, Todd G, Badri M, Dheda K. Outcomes of reintroducing anti-tuberculosis drugs following cutaneous adverse drug reactions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1649-1657.
95. Peter JG, Lehloenya R, Dlamini S, et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:547-563.
96. Lehloenya RJ, Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:475-486.
97. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN During the First Five Days of Hospitalization to Predict the Prognosis of Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272–276.
98. Beck A, Quirke KP, Gamelli RL, Mosier MJ. Pediatric toxic epidermal necrolysis: using SCORTEN and predictive models to predict morbidity when a focus on mortality is not enough. *J Burn Care Res* 2015;36:167-177.
99. Sorrell J, Anthony L, Rademaker A, Belknap SM, Callahan S, West DP, Paller AS. Score of Toxic Epidermal Necrosis Predicts the Outcomes of Pediatric Epidermal Necrolysis. *Pediatr Dermatol* 2017;34:433-437.
100. Posadas SJ, Padiá A, Torres MJ et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002;109:155-161.
101. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a Marker for Early Diagnosis of the Stevens–Johnson Syndrome. *Annals of Internal Medicine* 2009;151: 514-515.
102. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen CB, ve ark. Interleukin-15 is associated with severity and mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol* 2017;137:1065-1073.
103. Shiga S, Cartotto R. What are the fluid requirements in toxic epidermal necrolysis? *J Burn Care Res* 2010;31:100-104.

104. de Sica-Chapman A, Williams G, Soni N, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in toxic epidermal necrolysis (TEN) and Chelsea & Westminster TEN protocol. *Br J Dermatol* 2010; 162:860-865.
105. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, et al. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol* 2011;38:236-245.
106. Ko-sta' l M, Bla' ha M, La' nska' M, et al. Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases. *J Clin Apher* 2012;27:215-220.
107. Collado-Chagoya R, Hernandez-Romero J, Eliosa-Alvarado GA, et al. Tolerance Induction to Antituberculosis Drugs in a Patient With Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Overlap. *Allergy Rhinol (Providence)* 2018;9:2152656718783618.
108. Siripassorn K, Ruxrungtham K, Manosuthi W. Successful drug desensitization in patients with delayed-type allergic reactions to anti-tuberculosis drugs. *Int J Infect Dis* 2018;68:61-68.
109. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-1607.
110. Roujeau JC. Clinical aspects of skin reactions to NSAIDs. *Scand J Rheumatol Suppl* 1987;65:131-134.
111. Kim DH, Yoon KC, Seo KY, et al. The role of systemic immunomodulatory treatment and prognostic factors on chronic ocular complications in Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2015;122:254-264.
112. Yip LW, Thong BY, Tan AW, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits. *Eye* 2005;19:846-853.
113. Zimmermann S, Sekul P, Venhoff M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153:514-522.
114. Antoon JW, Goldman JL, Shah SS, Lee B. A Retrospective Cohort Study of the Management and Outcomes of Children Hospitalized with Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:244-250.e1.
115. Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011;18:e121-133.
116. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, Erkocoglu M, Toyran M, Nacaroglu HT, Civelek E, Buyuktiryaki B, Ginis T, Orhan F, Kocabas CN. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: A multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:757-763.
117. Kumar R, Das A, Das S. Management of Stevens- Johnson Syndrome- Toxic Epidermal Necrolysis: Looking Beyond The Guidelines. *Indian J Dermatol* 2018;63:117-124.
118. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-148.
119. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:496-498.
120. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-493.
121. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2012;167:424-432
122. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L, Tabor KL, Wali GN, Walker G, Walker R, Walker S, Young AE, Mohd Mustapa MF, Murphy R. British Association of Dermatologists' guidelines for management of Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol* 2019;181:37-54.
123. Morici MV, Galen WK, Shetty AK, Lebouef RP, Gouri TP, Cowan GS, Gedalia A. Intravenous immunoglobulin therapy for children with Setevens-Johnson Syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:2494-2497.
124. Gonzalez-Herrada C, Rodriguez-Martin S, Cachafeiro L, et al. Cyclosporine use in epidermal necrolysis is associated with an important mortality reduction: evidence from three different approaches. *J Invest Dermatol* 2017;137:2092-2100
125. Ng QX, Deyn MLZQD, Venkatanarayanan N, Ho CYXH, Yeo WS. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens\_Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Inflamm Res* 2018;11:135-142.
126. Gilbert M, Scherrer LA. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Dermatol Ther.* 2019; 32:e12758.
127. Roujeau JC, Mockenhaupt M, Guillaume JC, Revuz J. New evidence supporting cyclosporine efficacy in epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2017;137:2047-2049.
128. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352:1586-1589.

129. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J. Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2002;146:707-709.
130. Wojtkiewicz A, Wysocki M, Fortuna J, Chrupek M, Matczuk M, Koltan A. Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2008;88:420-421.
131. Meiss F, Helmbold P, Meykadeh N, Gaber G, Marsch WC, Fischer M. Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis: response to antitumour necrosis factor-alpha antibody infliximab: report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:717-719.
132. Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Derm* 2014;71:278-283.
133. Wang CW, Yang LY, Chen CB, et al. Randomized, controlled trial of TNF- $\alpha$  antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest* 2018 128:985-996.

# Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstülozis

- Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), genellikle ilaç kullanımı ile ilişkili, ciltte eritemli, ödemli zeminde akut steril püstül oluşumu, ateş ve nötrofili ile seyreden bir tablodur.

## EPİDEMİYOLOJİ ve ETİYOLOJİ

- Görülme sıklığı yılda 1-5:1.000.000 olarak bildirilmiştir. Ancak bazı olguların tanı alamıyor veya rapor edilmiyor olma ihtimali vardır (1).
- Birçok nedene bağlı olabilmekle birlikte vakaların %90'ı ilaç kullanımı ile ilişkilidir.
- Bu güne kadar bildirilmiş en geniş EuroSCAR serisinde (EuroSCAR; ağır kutanöz ilaç reaksiyonlarını değerlendirmeye yönelik farmako-epidemiolojik vaka-kontrol çalışma grubudur) aminopenisilinler, pristinamisin, sulfonamidler, kinolonlar, hidrosiklorokin, terbinafin ve diltizem AGEP'e en sık neden olan ilaçlar olarak belirlenmiştir (3).
- AGEP'e neden olan diğer ilaçlar arasında metronidazol, nistatin, izoniazid, furosemid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kodein, deksametazon, karbamazepin ve fenitoin gibi antikonvülzan ilaçlar sayılabilir (4).
- İlaçların dışında bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyonların (Parvovirüs B19, Coxsackie virüs B4, Epstein Barr virüs, Sitomegalovirüs, Hepatit B virüsü, Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumonia, Escherichia coli, echinococcus enfeksiyonları), bitkisel tedavilerin, civa maruziyetinin ve PUVA tedavisinin de AGEP etiolojisinde yer alabileceği akılda tutulmalıdır (2, 4-9).

## RİSK FAKTÖRLERİ

- Her yaşta görülebilir, kadınlarda sıklığı biraz daha fazladır (1,2).
- AGEP için genetik bir yatkınlık olup olmadığı net değildir. Interlökin 36 reseptör antagonistini (IL-36Ra) kodlayan IL-36RN genindeki mutasyon ve ilaç alımı sonrasında gelişen AGEP arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür. IL-36RN geninin jeneralize püstüler psöriazis (GPP) ile ilişkisi bilinmektedir (10). AGEP ve GPP arasındaki klinik ve immünolojik benzerlikler nedeni ile IL-36RN gen mutasyonları AGEP'te de araştırılmış ve bir çalışmada AGEP olan olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir (%1.6 vs %0.4) (11). Ancak bu konu henüz araştırılmaya açıktır.
- AGEP gelişiminin HLA B51, DR11 ve DQ3 ile ilişkisi olabileceğini belirten yayınlar da mevcuttur (12).

## KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULAR

- Karakteristik olarak AGEP akut başlangıçlı, ödemli ve eritemli zeminde gelişen, yer yer birleşmeler gösteren, folliküler olmayan, 5 mm'den küçük çok sayıda steril püstüler lezyon ile karakterizedir (Resim 1).
- Lezyonlar tipik olarak kaşıntılıdır, bazen yanma hissi olabilir.
- Genellikle vücutta katlantı alanlarından (koltuk altı, inguinal bölge, meme altı gibi alanlardan) başlar ve hızla (bir iki saat içinde) gövde ve ekstremitelere yayılır (2).
- İlaç alımı ile lezyon gelişmesi arasındaki süre sıklıkla 48 saattir, antibiyotikler için median süre 24 saat olarak bildirilmiştir (3). Ancak özellikle antibiyotik dışı ilaçlar ile (hidrosiklorokin gibi) gelişen AGEP olgularında bulguların ortaya çıkması 3 haftaya kadar uzayabilir (4,13).





**Resim 1.** Eritemli, ödemli zeminde 5 mm'den küçük çok sayıda püstüller.

- Olguların %25'inde muköz membran tutulumu görülebilir. Tutulum sıklıkla tek bir alana lokalizedir ve en sık, dudak ve bukkal mukoza tutulumu görülür. IL36RN gen mutasyonu olanlarda mukoza tutulumu gen mutasyonu olmayanlara göre daha sıktır (13).
- Hastalarda akut dönemde genellikle 38°C ve üzerinde ateş görülür ve vakaların %80'inde 7000/mm<sup>3</sup> üzerinde olan nötrofili (beyaz küre >10000/mm<sup>3</sup>) bulunur. CRP yüksek olma eğilimindedir. Bu bulgular sistemik inflamasyon varlığına işaret eder. Vakaların 1/3'ünde hafif eozinofili, 2/3'ü kadarında hipokalemi (muhtemelen hipoalbuminemiye bağlı) görülebilir (2,4,14).
- Çoklu organ tutulumu %17 oranında bildirilmiştir. Daha çok hepatik, renal ve pulmoner disfonksiyon görülür. Hepatik tutulum, AST, ALT yüksekliği ile seyreden hepatoselüler tutulum şeklinde veya ALP ve GGT yüksekliği ile giden kolestatik paternde olabilir. Akciğer tutulumu plevral effüzyon ile seyredebilir ve hipoksemi gelişebilir. Yukarıda belirtildiği üzere artmış nötrofil ve CRP yüksekliği sistemik tutulumun işaretçisidir (14).
- Reaksiyondan sorumlu ilacın kesilmesi hastalığın kısa sürede (1-2 gün içinde) sınırlanmasına neden olur. Püstüler lezyonlar on beş gün içerisinde deskuamasyon ile düzelir.
- Mortalite %5'in altındadır ve genellikle çoklu organ disfonksiyonu ve dissemine intravasküler kuagülasyon ile ilişkilidir. Komorbiditesi olan ve mukozal tutulum görülen olgular mortalite için risk altındadır (2,13).
- AGEP, atipik varyantlar veya 'overlap (birliktelik)' sendromu şeklinde de görülebilir. Örneğin, ilaç ilişkili eozinofili ve sistemik sendrom (DRESS) ile (15,16) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) ile (16,17) birliktelikler bildirilmiştir. Bazı olgularda lezyonlar lokalize kalabilir ve ALEP (akut lokalize egzamatöz püstüloz) olarak adlandırılır (18,19).

**TANI**

- AGEP tanısı klinik ve histolojik kriterler doğrultusunda konulur.
- EuroSCAR grubu tarafından 2001 yılında ‘AGEP Tanı Doğrulama Skorlaması’ geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi, AGEP düşünülen olguları, morfolojik, klinik ve histolojik özelliklere dayalı olarak kesin, muhtemel, olası ve değil olarak gruplara ayırmayı sağlar (Tablo 1) (20).

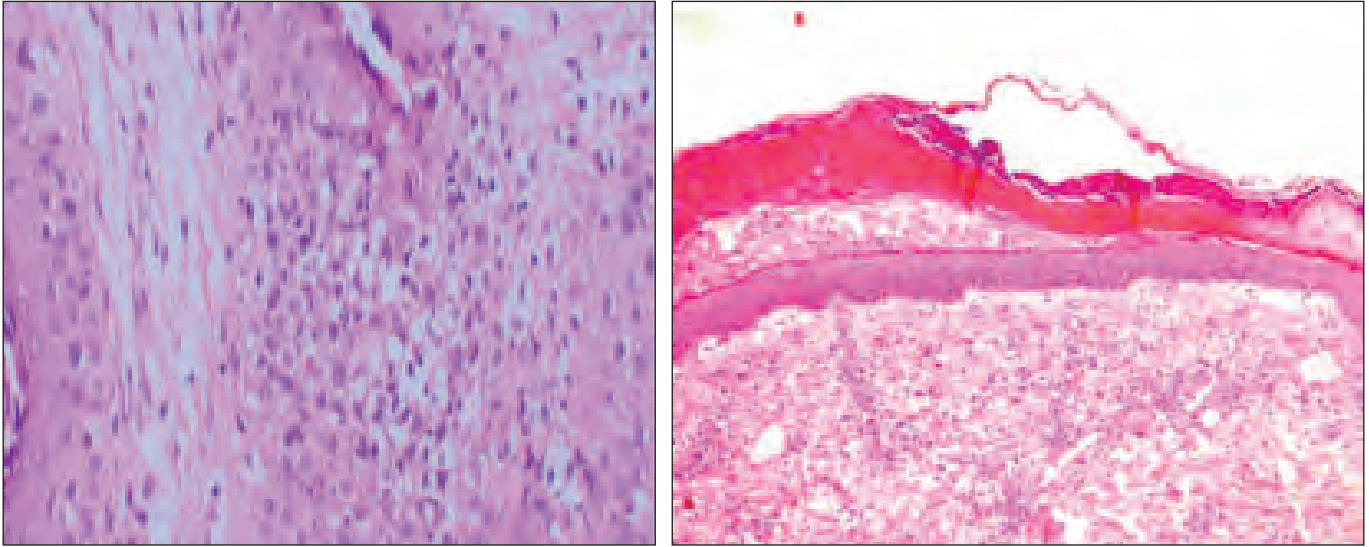
**Tablo 1. EuroSCAR AGEP Tanı Doğrulama Skorlaması (20)**

<b>MORFOLOJİ</b>	
<b>Püstül</b>	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
<b>Eritem</b>	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
<b>Dağılım paterni</b>	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
<b>Püstüler deskuamasyon</b>	
Evet	+1
Hayır/Yetersiz	0
<b>SEYİR</b>	
<b>Mukozal tutulum</b>	
Evet	-2
Hayır	0
<b>Akut başlangıç</b>	
Evet	0
Hayır	-4
<b>İyileşme ≤15 gün</b>	
Evet	0
Hayır	-4
<b>Ateş ≥38°C</b>	
Evet	+1
Hayır	0
<b>Polimorfonükleer lökosit ≥7000/mm<sup>3</sup></b>	
Evet	+1
Hayır	0
<b>HİSTOLOJİ</b>	
Diğer hastalıklar	-10
Tanımlayıcı değil/histolojik inceleme yok	0
Polimorfonükleer lökosit ekzositozu	+1
Papiller ödemle birlikte subkorneal ve/veya intraepidermal non-spongiform yada başka şekilde tanımlanmış püstüllerin veya papiller ödem olmaksızın subkorneal ve/veya intraepidermal non-spongiform yada başka şekilde tanımlanmış püstüllerin varlığı	+2
Papiller ödemle birlikte subkorneal ve/veya intraepidermal püstüller	+3

**Skorun değerlendirilmesi;** ≤ 0: AGEP değil, 1-4: Olası AGEP, 5-7: Muhtemel AGEP, 8-12: Kesinlikle AGEP

### Histopatoloji

- AGEP'te histopatolojik bulgu, intrakorneal, subkorneal ve/veya intraepidermal spongiyiform püstüller şeklindedir. Papiller dermiste ödem, vaskülit, perivasküler eozinofil infiltrasyonu ve fokal keratinosit nekrozu gözlenen diğer bulgulardır (4,13). (Resim 2)
- AGEP'i histopatolojik olarak GPP'den ayırmak kolay değildir. Eozinofil, nekrotik keratinosit, miks interstisyel ve mid-dermal perivasküler infiltrat varlığı AGEP lehine yorumlanır, psöriiform akantozis ise GPP'nin özelliğidir (2).
- İmmünofloresan çalışmalar genellikle nonspesifiktir (4).



**Resim 2.** AGEP histopatoloji bulguları.

İnteraepidermal ve/veya subkorneal spongiyiform püstüller. Papiller dermiste ödem, perivasküler eozinofil infiltrasyonu ve fokal keratinosit nekrozu.

### TANISAL TESTLER

- AGEP düşünülen olgularda, reaksiyon çoklu ilaç kullanımı esnasında gelişmiş ise, ilaç yama testi ve intradermal testlerin geç okuması, sorumlu ilacı ortaya koymakta yararlı olabilir.
- AGEP'te yama testi duyarlılığı diğer geç tip ilaç reaksiyonlarına göre (SJS/TEN gibi) daha yüksektir (%58 vs %24) (13). Pozitif reaksiyon, histolojik olarak benzer püstüler lezyonlar şeklinde görülür. Lezyonların nadiren test alanı dışında diğer alanlarda da oluşabileceği bilinmelidir (21).
- Ülkemizden Özmen ve ark. tarafından (22) çocuk olgularda; sulbaktam-ampisilin, klindamisin, amikasin ve sefiksime kullanımı sonrası gelişen AGEP olguları bildirilmiş olup, bir olguda ampisilin ile yama testi pozitifliği gösterilmiştir.
- AGEP gelişmiş olgularda şüpheli ilacı tespit etmeye yönelik olarak yama testlerinin yapılması düşünülebilir (**düşük kanıt/ zayıf pozitif öneri**).
- Eğer yama testi negatifse, yüksek sulandırımında intradermal test ile devam edilebilir (**çok düşük kanıt/ zayıf pozitif öneri**).

- AGEP'te şüpheli ilaç/ilaçlarla provokasyon testi kontrendikedir, yapılmamalıdır (23) (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).

#### AYIRICI TANI

- AGEP'i diğer püstüleri erüpsiyonlardan (örneğin; bakteriyel veya fungal enfeksiyon, nötrofilik dermatozlar gibi) klinik tablo, öykü ve histopatolojik bulgular ile ayırt etmek mümkündür.
- Ancak oldukça benzer bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir ve bazı durumlarda histopatolojik bulgular da iki hastalığı kolaylıkla ayıramayabilir. GPP daha yavaş gelişme eğilimindedir, püstüleri birleşerek büyük pürülan yapılar hâlini alabilir. En önemli ayırıcı noktalardan biri de AGEP'te görülen hızlı düzelme periodudur (2,13).
- DRESS genellikle yüzden başlayan ve vücuda yayılan morbiliform döküntü ile ortaya çıkar ancak az da olsa püstül görülebilir. DRESS gelişimi için gerekli zamanın 2-6 hafta arasında olduğu, daha sık muköz membran ve sistemik tutulum ile seyrettiği unutulmamalıdır (2,13).
- Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar Sneddon-Wilkinson hastalığı (subkorneal püstülozis) ve subkorneal IgA dermatozudur. Bu hastalıklar subakut gelişen büyük püstüleri olması ile AGEP'ten ayrılırlar (4).

#### TEDAVİ

- Tedavide esas nokta, etkenin ortadan kaldırılmasıdır.
- Hastalık genellikle benign ve kendi kendini sınırlayan özelliktedir, bu nedenle destek tedavisi yeterlidir.
- Püstüleri fazda topikal steroidler ve dezenfektan solüsyonlar kullanılabilir. Topikal steroidler hastane yatış süresinde kısılmaya yol açabilir (24). Deskuamasyon fazında uygun nemlendiriciler önerilmelidir (**düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- Döküntünün çok yaygın olduğu durumlarda kısa süreli sistemik steroid düşünülebilir ancak bu konuda net bir uzlaşma olmadığı bilinmelidir (20,25-27) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- Bazı olgularda, özellikle yarı ömrü uzun ilaçların (hidrosiklorokin gibi) kullanımına bağlı AGEP gelişen olgularda, lezyonlar steroidlere dirençli olabilir. Bu olgularda siklosporin kullanımının yararlı olabileceğine dair olgu sunumları mevcuttur (28, 29) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

#### UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- Hastaların reaksiyona neden olan ilaç ve olası çapraz reaktivite nedeniyle sorumlu ilaca yapısal olarak benzeyen ilaçları kullanmaması gereklidir. Hastanın kullanmaması gereken ve kullanabileceği alternatif ilaçların belirtildiği ilaç alerjisi kimlik kartı oluşturularak hastaya verilmelidir (**kuvvetli pozitif öneri**).

#### KAYNAKLAR

1. Sidoroff A. Acute generalized exanthematous pustulosis. Chem Immunol Allergy. 2012; 97: 139–148.
2. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute generalized exanthematous pustulosis: Pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. Int J Mol Sci 2016; 17: 1214.
3. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavincck JNB, Naldi L, Mockenhaupt M, Fagot JP, Roujeau JC. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). Br J Dermatol 2007; 157: 989–996.
4. Nacaroglu HT, Can D. Akut generalize ekzantematöz püstülozis. J Curr Pediatrics 2013; 11: 77-80.
5. Ofuji S, Yamamoto O. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with a human parvovirus B19 infection. J Dermatol 2007; 34: 121–123.

6. Lim CSH, Lim SL. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with asymptomatic *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch. Dermatol.* 2009; 145: 848–849.
7. Haro-Gabaldon V, Sanchez-Sanchez-Vizcaino J, Ruiz-Avila P, Gutierrez-Fernandez J, Linares J, Naranjo-Sintes R. Acute generalized exanthematous pustulosis with cytomegalovirus infection. *Int J Dermatol.* 1996; 35: 735–737.
8. Manzano S, Guggisberg D, Hammann C, Laubscher B. Acute generalized exanthematous pustulosis: First case associated with a *Chlamydia pneumoniae* infection. *Arch Pediatre Organe Off Soc Fr Pediatre.* 2006; 13: 1230–1232.
9. Belhadjali H, Mandhouj S, Moussa A, Njim L, Amri M, Zakhama A, Zili J. Mercury-induced acute generalized exanthematous pustulosis misdiagnosed as a drug-related case. *Contact Dermat* 2008; 59: 52–54.
10. Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci* 2014; 74: 187–192.
11. Navarini AA, Simpson MA, Borradori L, Yawalkar N, Schlapbach C. Homozygous missense mutation in *il36rn* in generalized pustular dermatosis with intraoral involvement compatible with both AGEP and generalized pustular psoriasis. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 452–453.
12. Hoetzenecker W, Nageli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, Cozzio A, French LE. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding *Semin Immunopathol* 2016; 38: 75–86.
13. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 843–8.
14. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA, Ingen-Housz-Oro S, Roujeau JC, Wolkenstein P, Chosidow O. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: A retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1223–1232.
15. Gey A, Milpied B, Dutriaux C, Mateus C, Robert C, Perro G, Taieb A, Ezzedine K, Jouary T. Severe cutaneous adverse reaction associated with vemurafenib: DRESS, AGEP or overlap reaction? *J Eur Acad Dermatol. Venereol* 2016; 30: 178–179.
16. Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Konstantinou MP, Kardaun SH, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau J.C. Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: Do overlap cases exist? *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:72.
17. Moling O, Perino F, Piccin A. Acute generalized exanthematous pustulosis with overlap features of toxic epidermal necrolysis/Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol* 2014; 53: 27–28.
18. Corral de la Calle M, Martin Diaz MA, Flores CR, Vidaurrazaga C. Acute localized exanthematous pustulosis secondary to levofloxacin. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1076–1077.
19. Liang CP, Yang CS, Shen JL, Chen YJ. Sorafenib-induced acute localized exanthematous pustulosis in a patient with hepatocellular carcinoma. *Br J Dermatol* 2011; 165: 443–445
20. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 113–119.
21. Vicente-Calleja JM, Aguirre A, Landa N, Crespo V, Gonzalez- Perez R, Diaz-Perez JL. Acute generalized exanthematous pustulosis due to diltiazem: confirmation by patch testing. *Br J Dermatol* 1997; 137: 837–9.
22. Ozmen S, Misirlioglu ED, Gurkan A, Arda N, Bostanci I. Is acute generalized exanthematous pustulosis an uncommon condition in childhood? *Allergy* 2010; 65: 1490–2.
23. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Ulusal Rehber Güncellemesi ed: Çelik G, Dursun B. 2019. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri
24. Ingen-Housz-Oro S, Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Hemery F, Chosidow O, Wolkenstein P. Acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective audit of practice between 1994 and 2011 in a single center. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1455–1457.
25. Lee HY, Chou D, Pang SM, Thirumoorthy T. Acute generalized exanthematous pustulosis: analysis of cases managed in a tertiary hospital in Singapore. *Int J Dermatol* 2010; 49: 507–512.
26. Choi MJ, Kim HS, Park HJ, Park CJ, Lee JD, Lee JY, Kim HO, Park YM. Clinicopathologic manifestations of 36 Korean patients with acute generalized exanthematous pustulosis: a case series and review of the literature. *Ann Dermatol* 2010; 22: 163–169.
27. Chang SL, Huang YH, Yang CH, Hu S, Hong HS. Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 363–365.
28. Castner NB, Harris JC, Motaparthy K. Cyclosporine for corticosteroid-refractory acute generalized exanthematous pustulosis due to hydroxychloroquine. *Dermatol Ther.* 2018; 31: 2660.
29. Yalcın B, Cakmak S, Yıldırım B. Successful treatment of hydroxychloroquine-induced recalcitrant acute generalized exanthematous pustulosis with cyclosporine: Case report and literature review. *Ann Dermatol.* 2015; 27: 431–4

## Jeneralize Büllöz Fiks İlaç Erüpsiyonu

- Jeneralize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu, fiks ilaç erüpsiyonunun (FİE) nadir görülen bir şeklidir.
- Vücutta lezyonlar birden fazla bölgede, vezikül ve büller şeklinde görülür.
- Tekrarlayan FİE atakları jeneralize büllöz fiks ilaç reaksiyonu (JBFİE) gelişmesi için risk faktörüdür. Sorumlu ilaç alındığında daha önce tutulmuş olan bölgelerde lezyonlar tekrarlar; her reaktivasyonda inflamasyonun ve hiperpigmentasyonun ciddiyeti artar ve vücutta ek olarak yeni bölgelerde tutulma olur.
- Lezyonlar vücutta yaygın olarak, üzerinde bül veya daha az sıklıkla erozyonlar olan, keskin sınırlı, koyu kırmızı veya koyu pigmente oval plaklar şeklinde görülür.
- Klinik tabloyu Stevens Johnson Sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN) den ayırt etmek pek kolay değildir, bezen hastalar tekrarlayan SJS/TEN şeklinde yanlış tanı alabilirler.
- JBFİE genellikle 60 yaş üstünde görülse de 20-30'lu yaşlarda olan olgu bildirimleri vardır (1-5).

### PATOGENEZ

- FİE, bir tip IV reaksiyon olup ana aktör CD+8 sitotoksik T hücreleridir.
- İlk reaksiyon sırasında bazal keratinositler tarafından salınan IL-15 rezidüel epidermal bellek CD+8 T hücrelerinin oluşmasına neden olur. Duyarlı kişi sorumlu ilaçla tekrar karşılaştığında epidermal rezidüel CD+8 T hücreleri aktive olarak inflamasyonu başlatır.
- CD+8 sitotoksik T hücrelerinden erken dönemde interferon-gamma gibi sitokinler salınarak inflamasyonu başlatır, CD+4 T hücreleri ve nötrofiller de inflamasyona katılır, keratinosit ve melanositlerde hasar gelişir.
- Sorumlu ilaç kesildiğinde 24 saat içinde Fox P3+ regülatuar hücreler artarak inflamasyonu kontrol altına alır ve inflamatuvar hücreler apoptozise uğrar.
- Bu arada inflamasyon nedeniyle hasara uğrayan melanositlerden dermise sızan melaninin dermal makrofajlar tarafından fagosite edilmesi lezyon bölgesinde hiperpigmentasyona neden olur. Lezyon iyileştikten sonra hiperpigmentasyon haftalarca, aylarca kalabilir (1-4).

### SORUMLU İLAÇLAR

- FİE'nuna 100'den fazla ilaç neden olabilmektedir.
- En sık oral alınan antibiyotikler ve NSAİİ'lar sorumlu bulunmuştur. Metranidazol, trimetoprim-sulfametoksazol, sefuroksim, sefadroksil, amoksisilin, doksisiklin, tetrasiklin, rifampisin, ibuprofen, diklofenak ve ketoprofen bildirilmiştir (1-6).

## KLİNİK BULGULAR

- Tipik lezyonlar yaygın olarak diffüz hiperpigmentasyon zemininde gelişmiş, üzerinde büller olan, sınırları belirgin kırmızı-kahve plaklar şeklindedir.
- Sistemik semptomlar, mukoza tutulumu veya organ tutulumu çoğunlukla yoktur.
- Hastaların genel durumu iyidir.
- Subfebril ateş olabilir.
- Mukoza tutulumu varsa genellikle dudanın dış kısmı, anogenital bölge, glans penis, scrotal bölge ve labiumların dışı bakan kısımlarda olur.
- Lezyonlar genellikle yanık, ısırık veya dudakta geçirilmiş Herpes simpleks nedeniyle daha önceden hasarlanmış deri bölgelerde çıkma eğilimindedir.
- Baş, boyun, gövde, üst ekstremiteler, alt ekstremiteler, genital bölge olmak üzere 6 ayrı vücut bölgesinden en az 3'ünde tutulum olması beklenir.
- Öyküde öncesinde benzer atak olması tanıda önemli ipuçlarından biridir.
- Ağır vakalar fatal seyredebilir (1-5).

## TANI

- Klinik bulgular ve öncesinde benzer atak öyküsünün olması tanıyı destekler.
- Arada kalınan vakalarda cilt biyopsisi gerekebilir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

## TANISAL TESTLER

- Fiks ilaç erüpsiyonu tanısında sorumlu ilaç ile yama testi ve provokasyon testi önerilir. Ancak jeneralize fiks ilaç erüpsiyonunda in vivo testler hastada reaktivasyona neden olabileceğinden önerilmez (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).
- In vitro uygulanan lenfosit transformasyon testi bugün için standardize edilmemiştir ve uygulamaya henüz girmemiştir (1,2).

## AYIRICI TANI

- SJS/TEN, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, psödoporfiri ve lineer immünglobulin (Ig) A büllöz dermatozu ile ayırıcı tanıya girer (1,4,6,7).

## JBFİE ile SJS/TEN ayırıcı tanısı:

- JBFİE ile SJS/TEN'a ait klinik, laboratuvar ve histolojik özellikler Tablo 1'de verilmiştir (1-4, 6,8,9)
- JBFİE'nunda genellikle vücudun %10'undan daha az tutulum olduğundan çoğunlukla SJS ile karışır.
- JBFİE'de daha öncesinde geçirilmiş benzer ataklar söz konusudur, lezyonlar şüphe edilen ilaç alındıktan sonraki 30 dak-24 saat içinde ortaya çıkar, SJS/TEN'de ise lezyonlar genellikle ilaç alımından sonraki 1-4 hafta içinde ortaya çıkar.
- Klinik tabloya yardımcı olacak ipuçları şöyledir:
  1. JBFİE'nunda hem tutulan vücut bölgesi SJS/TEN'e göre daha azdır, hem de büyük büllerin arasındaki deride tutulum olmaz, normaldir.

2. JBFİE'de eroziv mukozal tutulum çok nadirdir, varsa da hafif seyirlidir, oysa SJS/TEN'de ciddi seyirli mukoza tutulumu vardır.
  3. SJS/TEN'in aksine hastaların genel durumları çoğunlukla iyidir, yüksek ateş, titreme, toksik görünüm gibi ciddi sistemik bulgular yoktur.
- JBFİE ile SJS/TEN'de deri biyopsi bulguları şu şekildedir: JBFİE'nunda eozinofilik inflamasyon hâkimdir, az sayıda nekrotik keratinosit bulunur, SJS/TEN'e göre daha çok sayıda melanin pigmenti içeren dermal makrofajlar vardır. Ancak bazen JBFİE'de de tüm katları içeren epidermal doku nekrozu görüldüğünde histolojik olarak SJS/TEN'den ayırım zordur, bu durumda lipid-bağlayan bir protein olan ve apoptozisi indükleyen serum granulisin (*granulysin*) düzeyine ve granulisin eksprese eden intraepidermal hücrelerin sayısına bakmak yararlı olabilir. SJS/TEN'de serum granulisin düzeyi artabilir. JBFİE'de SJS/TEN'e göre serum granulisin düzeyi düşük ve granulisin eksprese eden intraepidermal hücreler ve sayıca daha azdır. Serum granulisin düzeyine bakmak SJS/TEN'i öngörmek açısından yararlı olabilir. Bunun yanı sıra JBFİE'de FOX P3+ regulatuar T hücreleri de içerecek şekilde dermal CD4-pozitif T hücreleri daha fazla, intradermal CD56 pozitif T hücreleri daha az bulunur.

**Tablo 1. Jeneralize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu ile Stevens-Johnson Sendromu/toksik epidermal nekrolizin klinik, laboratuvar ve histolojik özelliklerinin karşılaştırılması (1,2 no.lu kaynaklardan uyarlanmıştır)**

Özellikler	JBFİE	SJS/TEN
<b>Başlangıç</b>	1-24 saat	1-4 hafta
<b>Benzer reaksiyon öyküsü (şüphelenilen ilaç ile)</b>	Var	Yok
<b>Mukoza tutulumu</b>	Sınırlı, hafif erozyon, genellikle $\leq 1$ mukozal tutulum	Mukoza tutulumu $\geq 2$ bölge
<b>Büllöz lezyonlar</b>	Hiperpigmentasyon zemininde, keskin sınırlı, Palmo-plantar yerleşimli	Atipik hedef tahtası şeklinde Birleşme eğiliminde Simetrik
<b>Normal deri</b>	Lezyonlara komşu deride ve lezyonlar arasındaki deride tutulum yok	Lezyonların sınırları belirgin değil, derinin büyük kısmı etkilenmiş
<b>Re-epitelizasyon ve skar</b>	Hızlı (<10 gün) Lezyon yerinde hiperpigmentasyon var, skar yok	Yavaş (>15 gün) Kütanöz ve mukozal dokuda skarlı iyileşme
<b>Hiperpigmentasyon</b>	Lezyon bölgesinde sınırları belirgin/ diffüz hiperpigmentasyon	Yok veya çok az
<b>Sistemik tutulum</b>	Genel durum iyi, subfebril ateş (<38.5°C)	Toksik görünüm, yüksek ateş
<b>Mortalite</b>	Daha düşük	Daha yüksek
<b>Serum granulisin düzeyi</b>	Düşük	Yüksek
<b>Histoloji</b>	Belirgin eozinofilik inflamasyon, yoğun dermal melanofaj Az sayıda inta-epidermal CD 56 hücreleri ve granulisin + hücreler	Yoğun epidermal nekroliz Çok sayıda inta-epidermal CD 56 hücreleri ve granulisin + hücreler

JBFİE; Jeneralize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu, SJS/TEN; Stevens-Johnson Sendromu/toksik epidermal nekroliz

## TEDAVİ

- Sorumlu ilaç hemen kesilir.
- SJS/TEN ile aynı tedavi prensipleri ile destek tedavisi uygulanır (**kuvvetli pozitif öneri**).
- Oral kortikosteroidler çoğunlukla kullanılır, ancak pek etkili bulunmamışlardır. Bazı hastalar siklosporinden yarar görmüştür (1,10).



## PROGNOZ

- SJS/TEN'e göre daha iyidir, hafif vakalar ayaktan tedavi edilebilir.
- Prognoz SJS/TEN'e göre daha iyi olsa da 60 yaş üzerinde fatal seyredebilmektedir (1,2,10).

## UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- Hastalar sorumlu ilaç ve yapısal olarak benzer ilaçları kullanmamalıdır. Hastanın kullanmaması gereken ve kullanabileceği alternatif ilaçların belirtildiği ilaç alerjisi kimlik kartı oluşturularak hastaya verilmelidir (**kuvvetli pozitif öneri**).

## KAYNAKLAR

1. Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz R. Fixed drug eruptions: An update, emphasizing the potentially lethal generalized bullous fixed drug eruption. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21:393-399.
2. Bataille M, Vonarx M, Vermersch-Langlin A. Illustration of diagnostic and prognostic difficulties during the early stages of generalized bullous fixed drug eruptions. *Eur J Dermatol* 2017;27:86-88.
3. Yung-Tsu C, Jhenf-Wei L, Yi-Chun C, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:539-48.
4. Dharamsi FM, Michener MD, Dharamsi JW. Bullous fixed drug eruption masquerading as recurrent Stevens Johnson Syndrome. *J Emerg Med* 2015;48:551-4.
5. Podder I, Chandra S, Das A, Gharami RC. Doxycycline induced generalized bullous fixed drug eruption. *Indian J Dermatol* 2016;61:128.
6. Cho YT, Lin JW, Chen YC, Chang CY, Hsiao CH, Chung WH, Chu CY. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:539-48.
7. Hughes AP, Callen JP. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis mimicking toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2001;202:138-9.
8. Mitre V, Applebaum DS, Alabhrani Y, Hsu S. Generalized bullous fixed drug eruption imitating toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review. *Dermatol Online J* 2017;23:13030.
9. Zaouak A, Ben Salem F, Ben Jannet S, Hammami H, Fenniche S. Bullous fixed drug eruption: A potential diagnostic pitfall: a study of 18 cases. *Therapie*. 2019;74:527-530.
10. Beniwal R, Gupta LK, Khare AK, Mittal A, Mehta S, Balai M. Cyclosporine in generalized bullous-fixed drug eruption. *Indian J Dermatol*. 2018;63:432-433.

## Bölüm 5

# Organa Özgü İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı
- İlaç İlişkili Akut İnterstisyel Nefrit
- İlaç İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı



## İlaç İlişkili Karaciğer Hasarı

- İlaç ilişkili karaciğer hasarı (Drug Induced Liver Injury-DILI) nadir olmasına karşın önemli bir morbidite ve mortalite nedeni ve ilaçların piyasadan kaldırılmasının önde gelen nedenlerinden biridir (1,2).
- DILI, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde karaciğer yetmezliğinin önde gelen nedenidir (2,3).
- DILI tanısı doğrulanan on yetişkin hastanın birine transplantasyon gerekirken, altı hastanın birinde 6 aydan uzun süren karaciğer hasarı bulguları izlenmektedir (4).
- Birçok reçeteli veya reçetesiz satılan ilaç, biyolojik ajanlar, doğal ilaçlar, şifalı bitkiler, diyet takviyeleri ve sağlık bakım ürünleri DILI nedeni olabilmektedir (1,5,6).
- Patogeneze göre intrinsik ve idiyosenkratik, seyrine göre akut ve kronik DILI olarak sınıflandırılabilir (1).
- DILI tanısı temel olarak bir dışlama tanısıdır. Viral, immünolojik, serolojik testler ve görüntüleme tetkikleri ile karaciğer hastalıklarının diğer nedenleri ekarte edilmelidir (1,2).
- Latent periyodun değişken (günler-aylar) olması, karaciğer hasarının ilaç ile tetiklenmediğine dair yanlış bir kanıya ve bu durum tanıda gecikmelere neden olabilmektedir (3,7).

### TANIM

- Karaciğer hasarı, klinik semptom olsun olmasın anormal karaciğer biyokimyasal testleri olarak tanımlanır.
- Güncellenmiş RUCAM ölçeği (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)'ne göre alanin aminotransferaz (ALT) >5 kat normal üst sınırının (NÜS) ve/veya alkalen fosfataz (ALP) >2 kat NÜS karaciğer hasarını tanımlamak için kullanılmaktadır (2,8).
- Bu düzeyin altındaki karaciğer biyokimyasal test yükselmeleri, hızlı artan testler veya karaciğer disfonksiyonu semptomları ile birlikte olan herhangi bir artış klinik olarak anlamlıdır ve araştırma gerektirir (2,8).

### EPİDEMİYOLOJİ

- Tanı ve kayıtlardaki zorluklar göz önüne alındığında gerçek insidansını tespit edebilmek zordur.
- Yıllık insidans Avrupa'da 2,3-13,9/100000, ABD de 3/100000, Çin'de 23,8/100000 olarak bildirilmektedir (2,9,10).

### RİSK FAKTÖRLERİ

#### A) HASTA İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

##### Yaş

- Yaşın DILI için bir risk faktörü olduğu konusunda farklı veriler bulunmaktadır. ABD ve İspanyol kayıtları yaşı tüm DILI olguları için bir risk faktörü olarak tanımlamamıştır (11,12). Popülasyon temelli bir İzlanda çalışmasında yaşla insidansın arttığı, 70 yaş üstü hastalarda 15-29 yaş arasına göre 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 70 yaş üstü grupta daha yüksek ilaç reçete oranının DILI için potansiyel bir neden olabileceği de kaydedilmiştir (13).

- İleri yaş izoniazid, amoksisilin/klavulanat ve nitrofurantoin gibi ilaçlara bağlı gelişen karaciğer hasarı için risk teşkil etmektedir (2).
- Kolestatik DILI yaşlılarda daha yaygındır (11).
- Yaş; çok sayıda ilaç kullanımı, farmakokinetik ve enzim aktivitesindeki değişikliklere paralel olarak DILI için duyarlılığa neden olabilir ve DILI gelişmesine katkıda bulunan bir faktör olarak kabul edilebilir (12).

### Cinsiyet

- İspanya epidemiyolojik verileri kadınlarda riskin arttığını düşündürse de, ABD ve İzlanda verileri kadınlarda DILI riskinin farklı olmadığını ileri sürmektedir (11,12,13). Ancak kadınlarda minosiklin ve nitrofurantoin gibi ilaçlarla ilişkili DILI daha fazla görülmüştür (12).
- Kadın cinsiyet spesifik ilaçlarla ilgili DILI için bir risk faktörü olarak düşünülebilir (12). Kadın cinsiyet ilaca bağlı karaciğer yetmezliği için daha yüksek bir riskle ilişkili olabilir (2,12,14).

### İrk

- İrk ve etnik köken, DILI sıklığı, karaciğer hasar paternleri ve seyrini etkileyen potansiyel bir faktördür (2,12).
- ABD kohortunda, DILI Afrikalı-Amerikalılar'da daha yüksek oranda kronik olma eğilimindedir. Afrikalı-Amerikalılar'da, sağlık hizmetlerine eşit erişime rağmen karaciğer nakli gerektiren ciddi karaciğer hasarı gelişme veya ölüm olasılığı 2 kat fazla saptanmıştır (15). Afrikalı-Amerikalılarda DILI'nin kötü gidişinin ve kronik seyrinin nedeni bilinmemektedir.
- Beyaz ırkta amoksisilin/klavulanat ile ilişkili DILI daha sık iken, Afrikalı-Amerikalılar'da en sık neden olan ilaçlar trimetoprim/sülfametoksazol, metildopa ve fenitoidir.
- Genetik faktörlerin bir sonucu olabilen aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili ajanlar Afrikalı-Amerikalılar'daki DILI'nin yaygın nedenleri olarak bilinmektedir. Afrikalı-Amerikalılar'ın, yüksek HLA-B\*5801 sıklığı nedeniyle allopurinole karşı şiddetli kutanöz reaksiyon riski daha yüksek bildirilmiştir (16).
- Etnik köken, DILI için bir risk faktörü olarak düşünülmelidir (12).

### Gebelik

- Gebelik sırasında gelişen DILI verileri gestasyonel hipertansiyon ve hipertiroidizm tedavisinde kullanılan terapötik ajanlarla sınırlıdır. En sık neden metildopa, hidralazin, propiltiyourasil ve tetrasiklin olarak raporlanmıştır (2,12).
- Gebelik sırasında gelişen DILI'yi diğer yaygın etiyolojilerden (viral hepatit, safra taşı hastalığı veya gebelik ile ilişkili intrahepatik kolestaz gibi komplikasyonlar) ayırt etmek önemlidir.

### Alkol

- Alkol kullanımında asetaminofen (parasetamol) ile ilişkili karaciğer hasarı patofizyolojisi karmaşıktır ve alkolün tüketilme şekli ile ilişkilidir.
- Kronik alkol kullanımı olmayan bireylerin asetaminofeni alkolle birlikte alması koruyucu olabilir (Sitokrom-P450-2E1 substratının kullanımı için birbirleriyle rekabet ettikleri için). Tersine kronik alkol kullanımı Sitokrom-P450-2E1(CYP2E1) indükleyicisi olarak davranarak asetaminofen hepatotoksitesini artırır.
- Ayrıca alkolizm hastalarında kronik malnutrisyon varlığında glutatyonun azalması ya da tükenmesi söz konusu olabilmektedir. Bu durum da alkolizm hastalarında DILI riskini artıran bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (2,12,17).

- Kronik alkol kullanımı, izoniazid, metotreksat ve halotan gibi spesifik ilaçlarla ilişkili DILI için riski artıran bir faktör olabilir (12).

### Kronik Karaciğer Hastalığı ve Komorbid Durumlar

- ABD 2015 yılı DILI ağı çalışmasında, ağır DILI olguları incelendiğinde, önceden karaciğer hastalığı olan hastaların yüksek oranda olduğu ve bu hastalarda daha önce karaciğer hastalığı olmayanlara göre mortalitenin 3 kat arttığı görülmüştür (11).
- Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının da DILI riskini artırma potansiyeli vardır (2).
- HIV tedavisini içeren klinik çalışmalar %2-18 arasında değişen hepatik istenmeyen reaksiyon rapor etmektedir (12). HIV tedavisi alan bireylerde hepatit B ve C enfeksiyonu olması DILI riskini artıran bir faktör olarak bildirilmektedir.
- Bir retrospektif çalışmada antitüberküloz (anti-TBC) tedavi alan 379 (128'i kronik viral hepatitli) hasta incelendiğinde HCV ve/veya HBV enfeksiyonu ile birlikte olan olgularda DILI insidansında artış olduğu saptanmıştır. Kronik hepatit B ve C enfeksiyonu, anti-HIV ve anti-TBC tedavisine bağlı DILI için risk faktörleri olarak kabul edilebilir (12).

### Genetik

- Genetik faktörler ilacın aktivasyonunda, antioksidasyonunda, hepatositlerden safraya atılmasında ve immün yanıtın oluşturulmasında önemlidir. Çok sayıdaki gen ve HLA bölgelerinde tek nükleotid polimorfizmlerinin DILI riskini artırdığı gösterilmiştir. HLA ve DILI arasındaki korelasyon, adaptif immün sistemin hastalığın etiyolojisinde anahtar rol oynadığını göstermektedir.
- İdiyosenkratik DILI (IDILI) sebebi olan bazı ilaçlar ve HLA arasındaki ilişki nedeniyle genetik testler önem taşır (5). İngiltere'de GWAS flukloksasilin ilişkili DILI'de HLA-B\*5701 genotipi tanımlanmıştır. Bu korelasyon daha sonra da gösterilmiştir (18,19). Avrupa ve ABD GWAS'da, amoksisilin-klavulanat ilişkili DILI yatkınlığında önemli rol oynayan HLA DRB1\*1501 ve DQB1\*0602 HLA genotipleri gösterilmiştir (2). HLA-B\*3502 minosiklin ilişkili DILI için risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (GWAS çalışmasında DILI olgularında %16, kontrol grubunda %0,6) (20). Abakavir, HLA-B\*5701 aleli ile ilişkilendirilmiştir (5). Son zamanlarda, GWAS'nda HLA-A\*3301 alelinin kolestatik ve mikts DILI için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (5).
- Bu HLA alellerinin %95'in üzerinde NPD bulunmaktadır (2,12). Bu nedenle genotipleme, bazı ilaçlara bağlı hepatotoksitenin ekarte edilmesinde veya hasta birden fazla hepatotoksik ajan aldığı anda sorumlu ilacın belirlenmesinde faydalı olabilir (5). Ancak, genetik testlerin yüksek maliyetli oluşu kullanımını sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte, genetik testler spesifik ilaç ilişkili DILI'yi dışlamak için kullanılabilir. Bu nedenle tanıda rutin muayene yöntemlerine yardımcı olabilir (5).
- DILI ve ilaçlar tarafından tetiklenen otoimmün hepatit (autoimmün hepatitis AIH)'i ayırt etmek zordur. Her iki hastalığın ciddi akut veya kronik sonuçları ortaya çıkabilmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi her iki hastalıkta da kritiktir (21). Her ne kadar karaciğer biyopsisi bu koşullarda ayırıcı tanı yapmanın en etkili yolu olsa da, invaziv bir prosedür olması ve riskleri nedeniyle genetik testler daha iyi bir seçim olabilir. Bunlara ek olarak, HLA-DRB1\*0301 ve HLA-DRB1\*0401 AIH tip I için risk faktörüdür. DILI ve AIH ayırıcı tanısı için referans olabilir (5).

## B) İLAÇ İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

### Doz

- Çok sayıda DILI kaydı ve toplum temelli çalışmada oral günlük  $\geq 50$  mg dozlar DILI vakalarının %70-80'ini oluşturur (2,13).

- İlaç ne olursa olsun günlük 100 mg'dan fazla dozlarda, baskın olarak karaciğerden metabolize olan ilaçlar DILI için risk oluşturabilir (12).

### İlaç Metabolizması

- %50'den fazlası karaciğerde metabolize edilen ve dozu günde 50 mg'dan fazla olan ilaçlar daha yüksek hepatotoksisite riskine sahiptir (22).

### Lipofilite

- Lipofilitesi yüksek olan ilaçların artan dağılım hacmi, hedef dışı dokulara bağlanması, daha sonra artan reaktif metabolit üretimiyle toksisite riski artmaktadır (12).
- Lipofilik LogP ile gösterilmektedir. Bir ilacın hepatotoksisite potansiyeli, yüksek lipofilite (LogP>3) ve günlük doz (>100mg) ile ilişkilidir. Bu parametreler DILI riskini artıran parametrelerdir (23).

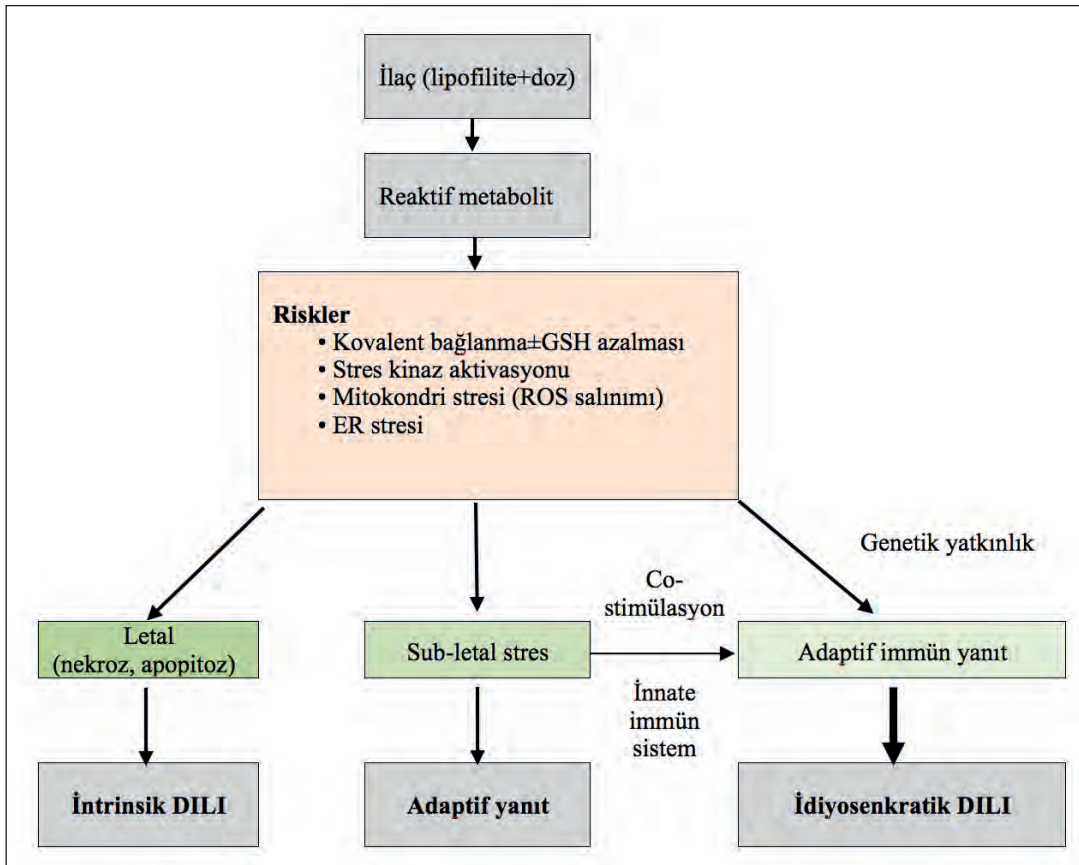
### Eşzamanlı İlaç Kullanımı, Potansiyel Etkileşimler

- Eşzamanlı kullanılan ilaçlar, diğer ilaçların metabolizmasını indüksiyon, inhibisyon veya substrat kompetisyon yoluyla (özellikle CYP reaksiyonlarında) değiştirebilir. Bu durum metabolize olan ilaç oranını değiştirebilir ve /veya hücrel stres artışına neden olabilir. Sonuç olarak ilacın hepatotoksik potansiyeli artabilir.
- Rifampisin güçlü bir CYP indükleyicisidir ve izoniazid ile birlikte verildiğinde hepatotoksisite insidansını artırdığı gösterilmiştir.
- CYP 450 enzimini indükleyen antikonvülsan ilaçların birlikte kullanımının da valproik asitin hepatotoksisite riskini artırdığı bildirilmektedir (Karbamazepin veya fenitoin ile birlikte kullanımı gibi) (12).

### PATOGENEZ

- DILI patogeneze göre intrinsik ve idiyosenkratik olarak 2 tiptir (1,12).
- DILI ile ilişkilendirilen ilaçların çoğu lipofiliktir. İdrar ya da safra ile atılabilir hâle gelmeleri için hidrofilik hâle olmaları gerekmektedir. Bu da karaciğerde biyotransformasyon ile gerçekleşir.
- Bir ilacın karaciğerde biyotransformasyonu ve atılımı için faz 1 (oksidasyon, redüksiyon) ve faz 2 (konjugasyon) reaksiyonların gerçekleşmesi gerekmektedir.
- Faz 1 reaksiyonlar ile, lipofilik bileşiklere suda çözünürlüğü artırmak için oksidasyon, redüksiyon veya hidroliz ile polar gruplar ilave edilir. Bu grup reaksiyonlar büyük ölçüde hepatik sitokrom p450 sistemi (CYP) aracılığıyla gerçekleşir. İlaç metabolizmasından sorumlu p450'ler CYP1, CYP2 ve CYP3 olmak üzere 3 gen ailesi kaynaklıdır. CYP aracılı biyotransformasyon sonucu açığa çıkan metabolit aktif, inaktif veya toksik olabilir. Bu metabolitlerin oluşumu hem idiyosenkratik hem de intrinsik DILI'ye neden olan önemli bir adımdır (2,12).
- Faz 2 reaksiyonları detoksifikasyon reaksiyonları olarak bilinirler. İlaç ya da ara metabolitleri glutatyon ile konjuge edilerek zararsız hâle getirilirler. Bu basamakta genellikle miktarı yeterli olan pek çok kofaktör rol alır. Konjugasyon yolları artmış toksik reaktif metabolitlerin üretimiyle baskı altında kalırsa veya konjugasyon faktörleri azalırsa reaktif metabolitler mitokondrial proteinlere bağlanabilir veya mitokondri DNA'sında hasara neden olur. ATP tükenir, hücre organel disfonksiyonu, membran permeabilite bozuklukları ortaya çıkar. Sonuç olarak hepatosit disfonksiyonu, nekroz ve/veya hücre ölümü gerçekleşir (2,12).

- İmmün aracılı hasar IDILI için önemli bir mekanizmadır. Geç başlayan karaciğer hasarı, ilaca tekrar maruziyet ile hızlı başlangıç, HLA ilişkisi, pozitif lenfosit transformasyon testi (LTT), proinflamatuvar hücre ve sitokinlerin artışı gibi birçok kanıt immün aracılı mekanizmalara işaret etmektedir (24,25). Burada hem doğal hem de adaptif immün sistem önemli rol oynar. İmmün mekanizmalar için bazı hipotezler ileri sürülmüştür.
  - o **Hapten hipotezi**; reaktif metabolitler geri dönüşümsüz olarak hücrelere bağlanır, oluşan neoantijenler (haptenler), daha sonra MHC molekülleri olan antijen sunan hücrelerde işleme uğrayarak sitotoksik T hücre, doğal öldürücü hücre ve B hücre aktivasyonu ile hepatosite karşı immün yanıtı tetikler. Bazı durumlarda, haptenler sitokrom p450 enzimlerine karşı otoantikörlerin gelişimini tetikleyebilir. Bu yolla hücre hasarı ve ölümüne yol açabilir (halotan ilişkili karaciğer hasarı gibi) (2).
  - o **Farmakolojik etkileşim kavramı (p-i kavramı)**; ilaç veya metabolitinin, genetik olarak yatkın bireylerde hücre aracılı hasarı tetiklemek için, HLA molekülüne direkt bağlanabildiğini ileri sürmektedir (2).
- Karaciğerin olağanüstü bir immün tolerans kapasitesi vardır. Bu, immün tolerans alınan antijenlere yanıt olarak ortaya çıkan enflamatuvar durumlar nedeniyle oluşabilecek hepatosit disfonksiyonu ve hasarına karşı bir bariyer olarak hizmet eden, gerekli bir adaptasyondur. Adaptasyon, periferik immün toleransın uyarılması ile yönetilir (2).
- IDILI patogenezi net bilinmemektedir; ilaç metabolizma yolağı ve/veya immün sistem aktivasyonu ile ilişkili olabilir (metabolik veya immünoalerjik) (2,26). IDILI’de karaciğer hasarı genetik olarak duyarlı bireylerdeki “defektif adaptasyon”un sonucu olarak ortaya çıkabilir (24). Muhtemelen IDILI’nin öngörülememesinin nedeni bu immün ve nonimmün yollar arasındaki karmaşık etkileşimdir.
- Şekil 1’de DILI’nin direkt ve immün aracılı yollarının mekanizması detaylandırılmıştır (12).



Şekil 1. DILI’nın direkt ve immün aracılı mekanizması (18).

ROS: Reaktif oksijen türleri, ER: Endoplazmik retikulum, GSH: Glutasyon, DILI: İlaç ilişkili karaciğer hasarı



## SINIFLAMA

- DILI intrinsik ve idiyosenkratik olarak 2 tiptir (1,12). Şekil 2’de idiyosenkratik ve intrinsik DILI’nin özellikleri özetlenmiştir (7).

### İntrinsik DILI

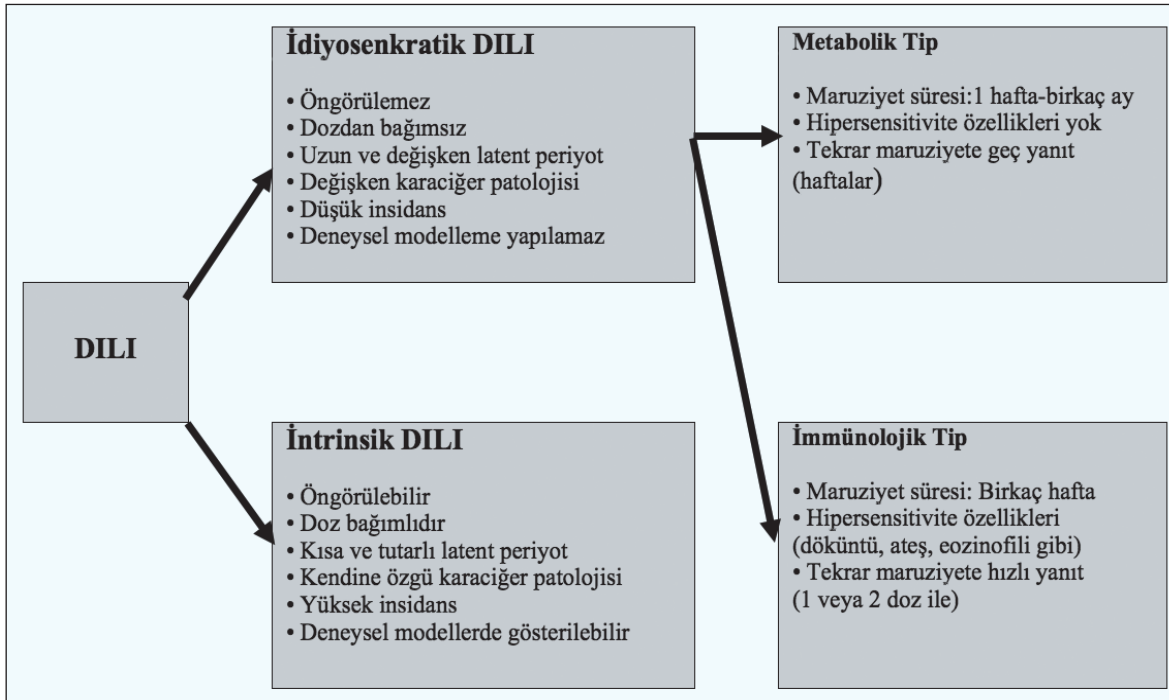
- Öngörülebilir, doza bağımlı olarak gerçekleşir.
- İlaça maruz kalan bireylerin çoğunda kısa bir zaman periyodu içinde (genellikle 1-5 gün içinde) başlar (1,2,12).
- İntrinsik DILI’nin prototipi asetaminofen ile ilişkili karaciğer hasarıdır. ABD’de akut karaciğer yetmezliği vakalarının %46’sından tek başına asetaminofen sorumludur. Avrupa ülkelerinde de akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedeni olarak bildirilmektedir (2,5).

### İdiyosenkratik DILI (IDILI)

- Öngörülemez, deneysel modelleme yapmak zordur. IDILI’nin dozdan bağımsız olduğu düşünülmektedir. Son on yılda, günlük dozu 50 mg’dan fazla reçete edilen ilaçlarda IDILI ilişkisini gösteren çalışmalar olsa da doz ile IDILI arasında gerçek bir ilişki olup olmadığı hâlen tam olarak netlik kazanmamıştır (2).
- Latent periyodu değişkendir. Birçok ilaçta ortalama 1-2 ay iken, reaksiyon görülen ilaca tekrar maruziyet ile kısa sürede gelişebilir (25).
- ABD’de akut karaciğer yetmezliğinin %10’unun nedeni olduğu bildirilmektedir (26).

### DILI seyrine göre sınıflama

- DILI seyrine göre akut ve kronik DILI olarak sınıflandırılabilir (1,12). Olguların çoğu akut formdadır, %5-20’si kronik DILI şeklinde seyrederek (1,12,13,27). Kolestatik karaciğer hasarı olan olgular daha çok kronik seyirli olma eğilimindedir



**Şekil 2.** İdiyosenkratik ve intrinsik DILI’nin özellikleri (7).

DILI: ilaç ilişkili karaciğer hasarı

(1,11). Kronik DILI; serum ALT, aspartat aminotransferaz (AST), ALP veya total bilirubin (TBil) düzeylerinin 6 aydan uzun bir süre anormal seyretmesi, ya da portal hipertansiyon veya kronik karaciğer hasarı için radyografik ve histolojik kanıt olması olarak tanımlanır (1).

### DILI'de Karaciğer hasarına göre sınıflama

- Karaciğer hasarı, *hepatosellüler*, *kolestatik* veya *miks* tipte olabilir (1,10,11,12).
- Progresyon olmadan persiste eden, ilaca bağlı geçici ve ılımlı karaciğer test yükselmesi veya sebep olan ilaç devam edilmesine rağmen karaciğer testlerinin normale gerilemesi **adaptasyon** olarak tanımlanır (2,7). Karaciğer adaptasyonunun en yaygın örneği statinler ve izoniazid'dir.
- Tablo 1'de karaciğer adaptasyonu kriterleri ve karaciğer hasarı tipleri gösterilmiştir (7).

**Tablo 1. Karaciğer adaptasyonu kriterleri ve karaciğer hasarı tipleri (7).**

Mekanizma	Karaciğer testleri eşik değerleri	Kriter ve karakteristik özellikleri	Önerilen tanımlama
<b>Adaptif</b>	ALT < 5 × NÜS ALP < 2 × NÜS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Önerilen günlük dozda gelişir</li> <li>• Muhtemelen ilaçların çoğunun sebep olma potansiyeli var fakat karaciğer adaptasyonu klinik olarak belli değil</li> <li>• İlaç kesilse de, kesilmese de karaciğer testlerinin normalleşmesi veya stabilizasyonu sık olarak gözlenir</li> <li>• İlaç kullanımının devamı ile idiyosenkratik DILI'ye dönüşme riski nadir</li> </ul>	<b>Karaciğer adaptasyonu</b>
<b>İdiyosenkratik</b>	ALT ≥ 5 × NÜS ALP ≥ 2 × NÜS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Önerilen günlük dozlarda ortaya çıkar</li> <li>• İlacın kesilmesi zorunludur</li> <li>• İlaç devam edilirse tablo kötüleşir</li> <li>• Çoğu ilaç, nadiren idiyosenkratik DILI'ya neden olur</li> <li>• Akut karaciğer yetmezliği riski vardır</li> </ul>	<b>İdiyosenkratik DILI</b>
<b>İntrinsik</b>	ALT ≥ 5 × NÜS ALP ≥ 2 × NÜS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İlaç doz aşımından hemen sonra ortaya çıkar</li> <li>• İntrinsik DILI'ye neden olduğu bilinen sadece birkaç ilaç bilinmektedir; antidotu kullanılabilir</li> <li>• Akut karaciğer yetmezliği riski vardır</li> </ul>	<b>İntrinsik DILI</b>

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, DILI: İlaç ilişkili karaciğer hasarı, NÜS: Normalin üst sınırı.

### SORUMLU İLAÇLAR

- Piyasadaki pek çok ajanın hepatotoksite potansiyeli mevcuttur. Birçok reçeteli veya reçetesiz satılan ilaç, biyolojik ajanlar, doğal ilaçlar, şifalı bitkiler, diyet takviyeleri ve sağlık bakım ürünleri DILI nedeni olabilmektedir (1,5,6).
- En sık DILI nedeni ilaçlar; nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID), antienfektif ilaçlar (anti-TBC ilaçlar gibi), kemoterapi ilaçları, kardiyovasküler sistem ilaçları, metabolik bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçlar, hormon ilaçları ve bazı biyolojik ajanlardır. Bu ilaçların listesine HepaTox ve LiverTox web sitelerinden ulaşabilmek mümkündür (1). LiverTox şu anda 1.124 farklı bileşik hakkında veri içermektedir (1,12).
- Avrupa ve Kuzey Amerika gibi gelişmiş ülkelerde NSAID, antienfektif ilaçlar, bitkisel ürünler ve diyet takviyeleri en sık DILI nedenidir. Akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedeni ise asetaminofen'dir (1).
- DILI, batı ülkelerinde daha çok reçete edilen ilaçlara sekonder gelişirken, Asya'da daha çok geleneksel/tamamlayıcı tıp ürünleri ve diyet takviyelerine bağlı olarak geliştiği bildirilmektedir (2,5,9).

- Tablo 2’de intrinsik ve idiyosenkratik DILI’ye neden olan ilaçlar verilmiştir (12).
- Tablo 3’de DILI nedeni olan ilaçların ilişkili oldukları karaciğer hasarı şekli gösterilmiştir (2).

**Tablo 2. İntrinsik veya idiyosenkratik DILI ile ilişkili ilaçlar (12).**

İntrinsik	İdiyosenkratik	
Asetaminofen	Allopurinol	Lapatinib
Amiadaron	Amiadaron	Metildopa
Anabolik steroidler	Amoksisilin-klavulanat	Minosiklin
Antimatabolitler	Bosentan	Nitrofurantoin
Kolestramin	Dantrolen	Pazopanib
Siklosporin	Diklofenak	Fenitoin
Valproik asit	Disulfiram	Pirazinamid
HAART ilaçlar	Felbamat	Propiltiourasil
Heparinler	Fenofibrat	Statinler
Nikotiniik asit	Flukloksasilin	Sulfonamidler
Statinler	Flutamid	Terbinafin
Takrin	Halotan	Tiklopidin
	İzoniazid	Tolvaptan
	Ketokonazol	Tolkapon
	Leflunomid	Trovafloksasin
	Lizinopril	

HAART: Highly active antiretroviral terapi (çok etkin antiretroviral tedavi)

**Tablo 3. DILI nedeni olabilen ilaçların ilişkili olduğu karaciğer hasarı şekli (2).**

İlaç	Karaciğer Hasarının Şekli		
	Hepatosellüler	Kolestatik	Miks
<p>yüksek risk</p> <p>↓</p> <p>düşük risk</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asetaminofen</li> <li>• İsoniazid</li> <li>• Makrolidler</li> <li>• Minosiklin</li> <li>• Nitrofurantoin</li> <li>• İnhal anestezikler</li> <li>• Fenitoin</li> <li>• Karbamazepin</li> <li>• Valproat</li> <li>• Sülfonamidler</li> <li>• Amiodaron</li> <li>• Allopurinol</li> <li>• NSAİİ’ler</li> <li>• Florokinolonlar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoksisilin / klavulanat</li> <li>• Trimetoprim / sülfametoksazol</li> <li>• Anabolik / androjen içeren steroidler</li> <li>• Klorpromazin</li> <li>• Azatiyoprin</li> <li>• Fenitoin</li> <li>• Florokinolonlar</li> <li>• Karbamazepin</li> <li>• Amiodaron</li> <li>• Sülfasalazin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azatiyoprin</li> <li>• Flavacoxib</li> <li>• Sülfasalazin</li> <li>• Fenitoin</li> <li>• Karbamazepin</li> <li>• Allopurinol</li> <li>• Amiodaron</li> <li>• Florokinolonlar</li> </ul>

NSAİİ: Non Steroid Antiinflatuar İlaç

## KLİNİK BULGULAR

- DILI’nin klinik spektrumu geniştir; asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden halsizlik, yorgunluk, iştah azalması, yağlı yiyeceklerden kaçınma, karın ağrısı, açık renkli dışkı, bulantı, sarılık, idrar renginde koyulaşma, kaşıntı, koagülopati ve ensefalopati ile karakterize ağır karaciğer yetmezliğine kadar değişen klinik tablolar görülebilir (1,3,12).
- Ateş, döküntü, eozinofili, eklemlerde ağrı, mononükleoz benzeri semptomlar gibi ekstrahepatik bulgular eşlik edebilir (1,3,12). Bu bulgular genellikle IDILI olgularında görülmektedir. İlacın alınımından 1-6 hafta içinde ateş, döküntü, eozinofili görülebilirken, ilaç tekrar alınırca hızlı gelişen karaciğer hasarına yol açabilir. Olguların bazıları yavaş seyirlidir; bu olgularda ateş, döküntü, eozinofili olmadan karaciğer hasarı gelişmektedir (1).

- Klinik açıdan bakıldığında, düşük düzey karaciğer enzim yükselmesi (ALT <3 kat, direkt bilirubin <2 kat) olan asemptomatik hastalarda karar önemlidir. Bu durumda klinisyen hasta için ilacın risk ve yararlarını değerlendirmelidir. Eğer düşük enzim seviyeleri saptandıysa, hastada karaciğer ilişkili semptom yoksa, ilacın hastaya kanıta dayalı klinik değeri varsa enzimler 3 ay süre ile aylık izlenmeli, progresyon olmadığından emin olunmalıdır. Bu olgularda direkt bilirubin artışı veya yeni steatoz saptanması durumunda alternatif ajan aranmalıdır. Eğer daha iyi bir alternatif ilaç yok ise (bazı kemoterapi ilaçları gibi), doz azaltma veya yakın enzim ve görüntüleme takibi ile ilaca devam edilmesi önerilebilir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

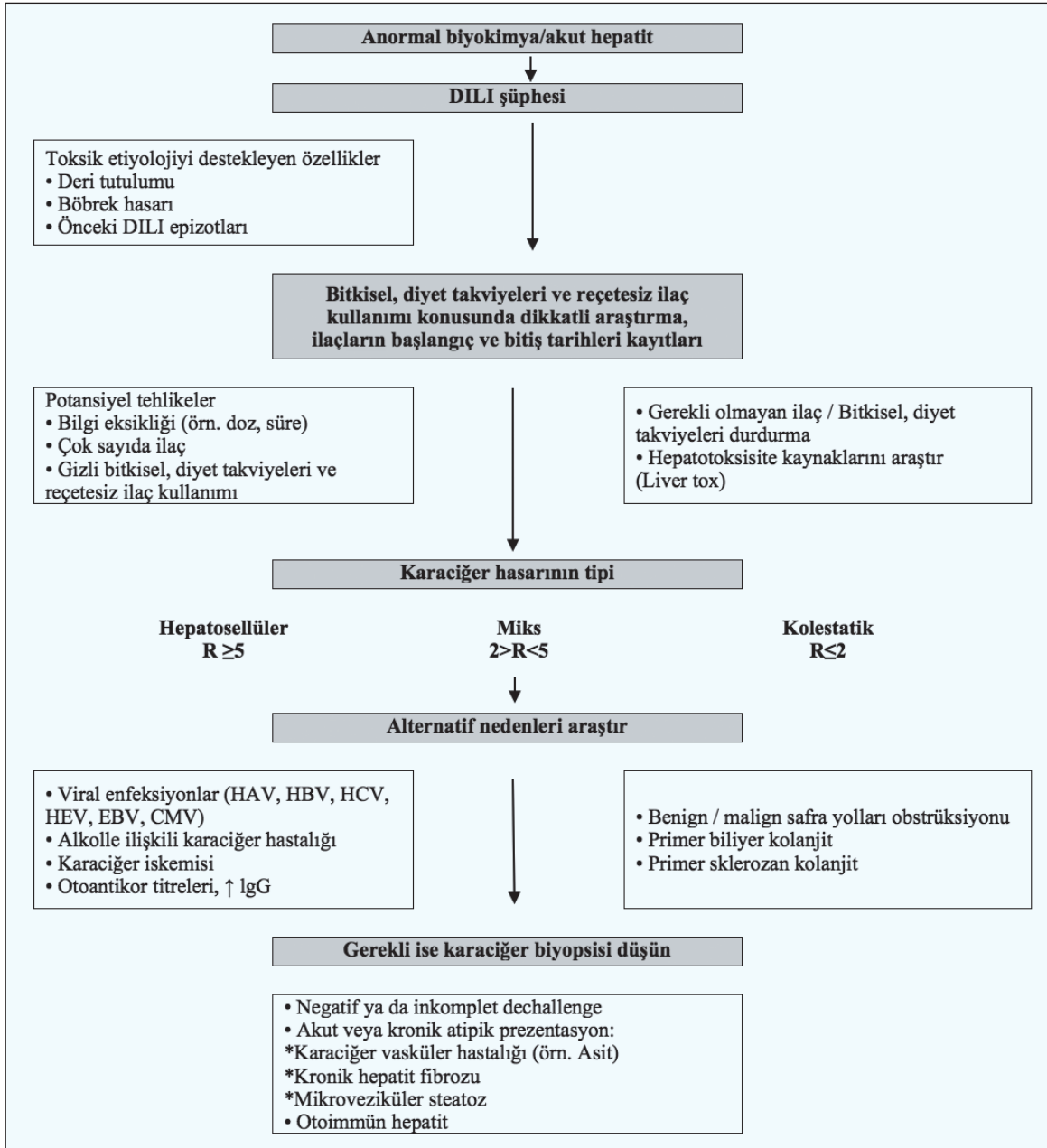
### LABORATUVAR BULGULARI

- Serum ALT, ALP, gama glutamil transferaz (GGT) ve total bilirubin düzeylerinde değişiklikler temel laboratuvar bulgularıdır. Karaciğer hasarını göstermede ALT'nin sensitivite ve spesifitesi AST'den daha yüksektir (1).
- Serum ALP değerini yükselten, karaciğer dışı nedenler ekarte edilmelidir (çocuklarda büyüme-gelişme dönemi ve kemik hastalığı olan hastalar gibi). Serum GGT nispeten karaciğere özgüdür; bu durumda ALP'nin karaciğer orijini olup olmadığının ayırımında kullanılabilir (1).
- Artmış serum total bilirubin, azalmış albumin ve kan koagülasyon bozuklukları ağır karaciğer hasarını düşündürür (1,12).
- ALT ve/veya AST, ALP'den daha baskın ise **hepatosellüler karaciğer hasarı**, tersine ALP artışı baskın ise **kolestatik karaciğer hasarı** düşünülmelidir (1,10,11,12,28,29). Hepatosellüler hasar DILI' nin %52-75 sıklıkla en yaygın tipidir (2,11,28,29).
- Hasarın ayırımını yapmada "R değeri" kullanılmaktadır. R değeri hastanın ALT ve ALP değerlerinin her birinin kendi normal üst sınırının (NÜS) değerine oranlarının, oranlanması ile saptanan değerdir. R değeri  $\geq 5$  ise hepatosellüler hasar, R değeri  $\leq 2$  ise kolestatik hasar, R değeri 2-5 ise miks tip hasarı gösterir (1,10,11, 28,29).
- İdiyosenkratik reaksiyonları olan hastalarda eozinofil (>%5) artmış olabilir. Altta yatan kronik hastalığa bağlı değişiklikler olabilir (1).
- Akut DILI hastalarında, karaciğer görüntülemesinde genellikle önemli bir değişiklik görülmez (1). Alternatif tanıları dışlamak için diğer rutin laboratuvar ve görüntüleme testlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir (12).
- Tanı için glutamat dehidrogenaz, keratin 18, sorbitol dehidrogenaz, glutatyon s-transferaz (GST), safra asitleri, CYP450, osteopontin gibi serum biyobelirteçleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Histolojik biyobelirteçler, MicroRNA'lar (miRNA'lar), omiks teknolojileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (5).

### TANI-AYIRICI TANI

- DILI; tanısı zor, kompleks bir hastalıktır. Temel olarak dışlama tanısıdır.
- Tanı için ayrıntılı öykü almak ve karaciğer hasarı paternini tanımak önemlidir.
- Latent dönem bir ya da birkaç gün kadar kısa olabileceği gibi, birkaç ay kadar uzun da olabilir (1). Uzun latent dönem ihtimali göz önüne alındığında, hastanın eczanelerden aldığı ilaçların listesine ulaşmak, reçetesiz satılan ilaçlar/bitkisel diyet takviyeleri kullanımını doğrulamak son derece önemlidir (2).
- Serum ALT, ALP, GGT ve total bilirubin düzeylerindeki değişiklikler temel laboratuvar bulgularıdır.
- Viral etkenleri ekarte etmek için serolojik testler yapılmalıdır. HCV-RNA ve anti-HEV IgM (veya HEV-RNA) testleri DILI olduğundan şüphelenilen hastalarda akut hepatit C ve/veya E'nin dışlanmasında önerilir (12) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- DILI'den şüphelenilen tüm hastalara abdomen ultrasonografisi yapılmalıdır (12) (**orta kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Karaciğerdeki fokal değişiklikleri ve biliyer obstrüksiyonu ekarte etmede yardımcıdır. Karaciğer görüntülemesi DILI'de tipik olarak normaldir (12).

- DILI tanısı için karaciğer biyopsisi gerekli değildir. Ancak, inflamasyon ve nekrozun derecesini değerlendirmek ve karaciğer hasarının diğer nedenlerini dışlamak için seçilmiş hastalarda karaciğer biyopsisi düşünülebilir (2,5,12) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**). Ayırıcı tanıda AIH tanısı düşünülüyor ve immünsupresif tedavi verilmesi planlanıyorsa karaciğer biyopsisi yapılabilir (2,5,12) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Sorumlu ajanın kesilmesine rağmen progresyon gösteren veya düzelme gözlenmeyen hastalarda karaciğer histolojisi klinik tedaviye yardımcı olan prognostik bilgi sağlayabileceği için karaciğer biyopsisi düşünülebilir (5,12) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- DILI tanısı için kademeli yaklaşım Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. DILI tanısına kademeli yaklaşım (12).

ALP: Alkalin fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr virüsü, HAV: Hepatit A virüsü, HBV: Hepatit B virüs, HCV: Hepatit C virüsü, HEV: Hepatit E virüsü, IgG: İmmünglobulin G, DILI: İlaç ilişkili karaciğer hasarı, R: R değeri ALT ve ALP değerlerinin kendi normal üst sınırının değerine oranlarının, oranlanması ile saptanan değerlerdir.

- R değerini kullanmak, hepatik veya sistemik diğer hastalıkları değerlendirmek için tanısal testlerin seçiminde yardımcı olur.
- Viral, immünolojik, serolojik ve görüntüleme tetkikleri ile karaciğer hastalığının diğer nedenleri ekarte edilmelidir. Tablo 4’te ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar özetlenmiştir (1,7,12).
- Tablo 5’te DILI tanısı için kullanılan testlerin özeti ve AIH’den ayrımı ve varyant alel prevalansı gösterilmiştir (12).

**Tablo 4. DILI ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer nedenler (1,7,12).**

• Hepatit A, B, C, E	• Hemokromatozis
• EBV, CMV, HIV, HSV, VZV enfeksiyonu	• Wilson hastalığı
• Diğer virüs enfeksiyonları: Adenovirüs, Coxsackie-B virüsü, Echovirus, Kızamık, Rubella gibi	• Lenfoma
• İskemik/hipoksik hepatit	• Tümör
• Sepsis ve septik şok	• Alfa-1 antitripsin eksikliği
• Geçmişte karaciğer nakli	• Romatolojik hastalıklar
• Önceden var olan karaciğer sirozu	• Otoimmün hepatit
• Alkolik karaciğer hastalığı	• Otoimmün kolanjit
• Non-alkolik steatohepatit	• Biliyer hastalıklar: Biliyer obstrüksiyon gibi
• Kardiyak hepatopati	• Primer sklerozan kolanjit
• Pulmoner hastalık	• Primer biliyer kolanjit
• Tiroid hepatopatisi	• Gilbert Sendromu

CMV: Sitomegalovirüs, EBV: Epstein-Barr virüsü, HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü), VZV: Varicella zoster virüs, HSV: Herpes simplex virüs, DILI: İlaç ilişkili karaciğer hasarı

**Tablo 5. DILI tanısı için kullanılan testlerin özeti ve AIH’den ayrımı ve varyant alel prevalansı (12).**

Test: Antikorlar	AIH hastalarında pozitiflik (%)	Normal popülasyonda pozitiflik (%)
ANA:1/60	%68-75	%15-24
ASMA	%52-59	≤%43
IgG>1600 mg/dl	%86	%5
Anti LKM	%4-20	%1
Test: HLA	DILI hastalarında pozitiflik (%)	Normal popülasyonda pozitiflik (%)
DRB1*15:01	%57-67 (Amoksisilin-klavunat)	%15-20
B*57:01	%84-87 (Flucloxacillin)	%6
A*31:01	%17 (Karbamazepin)	%2
DRB1*16:01-DQB1*05:02	%25 (Flupirtin)	%1
B*35:02	%16 (Minosiklin)	%0,6
A*33:01	%80 ((Ticlopidin),%50 (Metildopa) % 50 (Enalapril),% 43 (Fenofibrat), % 43 (Terbinafin),% 40 (Sertralin), % 20 (Eritromisin)	%1

AIH: Otoimmün hepatit, ANA: Anti-nükleer antikor, Anti-LKM: Anti-karaciğer-böbrek-mikrozomal antikor, ASMA: Anti-düz kas antikor, DILI: İlaç ilişkili karaciğer hasarı, HLA: İnsan lökosit antijeni, IgG: İmmünglobulin G.

## TANI KRİTERLERİ

- ALT >5 kat NÜS ve/veya ALP >2 kat NÜS karaciğer hasarı tanısını tanımlamak için kullanılmaktadır (2,8). Bu tanıma uyan olgularda DILI ekarte edilmelidir.
- DILI için “gold standard” tanı testi olmadığından günümüzde tanı için uygulanan bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunların en popülerleri RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), CDS (Clinical Diagnostic Scale) ve DDW-J (the Digestive Disease Week Japan 2004) ölçekleridir. Bu ölçeklerin detayları Tablo 6’da verilmiştir (5).

**Tablo 6. DILI tanısında kullanılan skorlama ölçekleri (5).**

Skorlama ölçeği	Skor	Majör belirteçler	Yorum
RUCAM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yüksek olasılık (&gt;8)</li> <li>• Olası (6-8)</li> <li>• Mümkün (3-5)</li> <li>• Olası Değil (1-2)</li> <li>• Ekarte Edildi (<math>\leq 0</math>)</li> </ul>	ALT, ALP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektif, standart ve karaciğer hasarına özgü yaklaşım.</li> <li>• Güvenilirliği zayıf ve isteğe bağlı puanlama: alkol kullanımını gibi</li> </ul>
CDS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kesin (&gt;17)</li> <li>• Olası (14-17)</li> <li>• Mümkün (10-13)</li> <li>• Olasılıkla (6-9)</li> <li>• Ekarte Edildi (&lt;6)</li> </ul>	ALT, ALP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karaciğer hasarı paternini dikkate almaz.</li> <li>Bu nedenle yanlış tanı riski olabilir</li> </ul>
DDW-J	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kesin (<math>\geq 5</math>)</li> <li>• Olası (3-4)</li> <li>• Olası Değil (<math>\leq 2</math>)</li> </ul>	ALT, ALP, Eozinofil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Japon hastalarda sensitivitesi yüksek; diğer popülasyonlarda değerlendirilmemiştir.</li> </ul>

RUCAM: Roussel Uclaf Causality Assessment Method, CDS: Clinical Diagnostic Scale, DDW-J: the Digestive Disease Week Japan 2004.

- RUCAM ölçeği 1993 de geliştirilmiştir ve 7 kriterden oluşmaktadır. Hesaplanan puan ne kadar yüksek olursa, DILI tanısı olasılığı da o kadar yüksek olur. RUCAM skorlamasına göre  $\leq 0$ : ilacın neden olmadığını (ekarte edildiğini); 1-2: “olası olmadığı”; 3-5: “mümkün”; 6-8: “olası”;  $\geq 8$ : “büyük olasılıkla” anlamına gelmektedir (30).

#### RUCAM ölçeği kriterleri:

- 1) Reaksiyonun başlama zamanı
  - 2) Reaksiyonun seyri
  - 3) İlaç reaksiyonu için risk faktörleri
  - 4) Eşzamanlı kullanılan ilaçlar
  - 5) İlaçla ilgili olmayan nedenler
  - 6) İlaç hakkında önceki bilgiler
  - 7) İlacın yeniden uygulanmasına verilen yanıt.
- CDS ölçeği 1997 yılında geliştirilmiştir (31). Bu ölçekte karaciğer hasarı paterni göz önünde bulundurulmamıştır. Bu nedenle bazı durumların (kolestatik DILI gibi) yanlış tanı ile sonuçlanabileceği bildirilmektedir (5).
  - DDW-J ölçeği: CIOMS (The Council for International Organizations of Medical Sciences) /RUCAM ölçekleri modifiye edilerek geliştirilmiştir (32). Japon hastalarda sensitivitesinin yüksek olduğu bildirilmektedir ancak diğer popülasyonlarda değerlendirilmemiştir (5).
  - CDS ölçeği ve DDW-J ölçeği RUCAM’dan daha iyi sensitivite veya spesifite göstermez (RUCAM için sensitivite %86, spesifite %89). Bu nedenle, RUCAM DILI tanısında kullanılan en yaygın ölçek olmaya devam etmektedir. Ancak RUCAM’ın da bazı sınırlılıkları vardır (yaş faktörü ve alkol kullanımını değerlendirmemesi gibi) (5,12).
  - Sonuç olarak; RUCAM ölçeği, DILI olduğundan şüphelenilen hastaların sistematik ve objektif değerlendirilmesinde, nedenselliği değerlendirmek için kullanılabilir (**orta kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

**TANISAL TESTLER**

- Klinik pratikte rechallenge ilk DILI epizodundan daha yüksek mortalite/karaciğer transplantasyon riski taşımaktadır. Daha şiddetli hepatotoksositeye neden olabileceğinden, klinik pratikte sorumlu ilaç ile planlanmış rechallenge önerilmemektedir (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).
- Karaciğer hasarı epizodundan sonra kontrollü rechallenge ancak onkoloji ve anti-TBC tedavisi konusunda (hepatotoksosite genellikle ciddi sonuçlanmadığı için) ilacın mutlaka kullanılması gerekiyorsa göz önünde bulundurulmalıdır (12) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- Lenfosit transformasyon testi, IDILI olgularında pozitif olabilir (%10-50). İmmün hepatitin ayırımında faydalı olabilir, ancak çok sınırlı sayıda merkezde yapılabilmektedir (25,33) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).
- HLA genotiplemesi; hastaların tanı ve yönetimine yardım eden genetik testler, seçilmiş hastalarda kullanılabilir. HLA genotiplemesi, AIH ile DILI'yi ayırmada, tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Rutin uygulamadan önce genetik testlerin valide edilmesi önerilmektedir (12) (**düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

**KOMPLİKASYONLAR**

- DILI akut karaciğer yetmezliği ve ölüm nedeni olabilir (1,12).
- Olguların %10'unda karaciğer yetmezliği gelişir, karaciğer nakli gerekir (4).
- Kronik DILI kronik hepatit, karaciğer fibrozisi, kompanse ve dekompanse siroz, AIH benzeri DILI, kronik intrahepatik kolestaz, sinuzoidal obstrüksiyon sendromu, veno-okluziv hastalık şeklinde prezente olabilir (1).
- Bazı ilaçlarla ilişkili DILI olgularında fokal nodüler hiperplazi, hepatoselüler adenom, hepatoselüler karsinom, kolanjiokarsinom ve anjiosarkom gibi benign ve malign karaciğer tümörleri olabileceği bildirilmektedir. Bu ilişki epidemiyolojik verilere dayanmaktadır (1).

**TEDAVİ**

- DILI'den şüphelenilen hastaların yönetiminde en önemli adım şüphelenilen ilacın kesilmesi ve tekrar maruziyetten kaçınılmasıdır (**kuvvetli pozitif öneri**) (1,12).
- Çoğu vaka ( $\geq$  %90), başka tedavi önlemlerine gerek kalmadan kendiliğinden iyileşir. Şüpheli ajanın kesilmesi ile iyileşme "dechallenge" olarak adlandırılır. Dechallenge hasar yapan ilaç ile nedensel bir ilişki olduğuna dair önemli kanıtlar sağlar (1,2,12).
- DILI formları için özel hedeflenmiş tedavi örnekleri de bulunmaktadır. Safra asidi reçinesinin kısa süreli uygulanması, leflunomid ve terbinafin gibi ilaçların enterohepatik sirkülasyonunu kesintiye uğratarak, ilaç klirensini artırarak DILI'de etkili olabilir. Karnitin, valproat hepatotoksitesisi için bir antidottur. Mitokondride beta oksidasyonu ve yağ asidi alımını artırarak mitokondriyal asetil-CoA seviyelerini düzenler (12,34). Asetaminofen ilişkili karaciğer hasarında N-asetilsistein (NAC)'in doku oksijenizasyonunu artırdığı, serbest oksijen radikallerini ortamdan uzaklaştırdığı ve sonuçta karaciğer mikrosirkülasyonu kan akımını artırdığı gösterilmiştir (2). IDILI nedeni ile akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda da NAC tedavisi düşünülmelidir.
- DILI'de kortikosteroidlerin kullanımı sınırlıdır. İlaça bağlı AIH, kanser immünoterapisine bağlı ağır hepatit veya öncesinde hipersensitivite varlığında kullanılabilir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**). Bir retrospektif analizde ağır karaciğer hasarı olan hastalarda kortikosteroid tedavisi düşük sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (35). Kortikosteroidler kullanıldığında hastanın yakın izlemi hayattır. Karaciğer hasarının iyileşmesi ile kortikosteroidler kademeli olarak azaltılmalıdır. Hastalar karaciğer hasarının rekürrensi açısından yakın takip edilmelidir. Kortikosteroidlerle tedavi



edilen ilaç ilişkili AIH hastaları yakın izlenmeli, karaciğer hasarı düzeldikten sonra tedavi kesilmelidir (12). IDILI'de rutin kortikosteroid kullanımının doğruluğu ispat edilememiştir. Daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle IDILI olgularında kortikosteroidler rutin olarak kullanılmamalıdır (12).

- Ursodiol iyi tolere edilebilir, miyeloablatif hematopoetik kök hücre nakli geçiren hastalarda tedavi öncesi profilaksi olarak kullanılabilir. Defibrotid, ağır sinüzoidal obstrüksiyon sendromu gelişme riski yüksek hastada tedavi öncesi profilakside kullanılır (36).
- Karaciğer nakli DILI'ye bağlı akut karaciğer yetmezliği için birincil tedavidir. Bu hastaların zamanında tanınarak, bir karaciğer nakil merkezine sevk edilmesi gerekmektedir. Karaciğer nakli, hepatik ensefalopati, ağır pıhtılaşma bozuklukları ve dekompanse sirozu olan akut ya da subakut karaciğer yetmezliği olgularında düşünülmelidir (**yüksek kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (1).
- Tablo 7'de DILI'ye neden olan spesifik ilaca yönelik tedavi ajanları gösterilmiştir (2).

**Tablo 7. DILI'ye neden olan spesifik ilaca yönelik tedavi ajanları (2)**

Ajan	Tedavi
Asetaminofen	N-Asetil Sistein
Valproik asit	Karnitin
Leflunomid	Safra tuzu reçinesi
Amanita (mantar)	Silymarin
İmmün kontrol noktası inhibitörleri	Steroidler
Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu	Ursodiol, defibrotid

## PROGNOZ

- Olguların büyük kısmı hem klinik hem de laboratuvar olarak düzelmektedir.
- IDILI olgularının ABD ve İsveç verilerine göre %13-15'inde karaciğer yetmezliği gelişmektedir. Bazı olgularda kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozu gelişebilmektedir (12).
- İlaç ilişkili akut karaciğer yetmezliği yüksek mortaliteye sahiptir. Hepatosellüler DILI ve sarılığı olan olguların %10'unda neden olan ilaca bakılmaksızın akut karaciğer yetmezliği geliştiği bildirilmektedir (1).
- Olguların %5-20'si kronik DILI'dir (1,12,13,27). Kolestatik karaciğer hasarı olan olgular daha çok kronik seyirli olma eğilimindedir (1,11). IDILI olgularının küçük bir kısmında da kronik DILI gelişebileceği akılda tutulmalıdır (12).
- Kolestatik DILI genellikle hepatotoksik ilaç kesildikten sonra 3-12 ay içinde düzelir. Ancak olguların az bir kısmı kötü seyredir; ağır Kaybolan Safra Kanalı Sendromu (VBDS) ve kolestatik siroz gelişir. Bir retrospektif DILI çalışmasında kötü prognoz %13,1 olarak bildirilmiştir (1).

## UZUN DÖNEM YAKLAŞIM, ALTERNATİF İLAÇ SEÇİMİ

- DILI tanısı alan olgular akut ve kronik komplikasyonlar açısından multidisipliner yaklaşım gerektirir. Komplikasyonların zamanında tanınması ve tedavisi hayatidir (**kuvvetli pozitif öneri**).
- DILI tanısı alan bir olguda sınıf veya aile etkisi olup olmamasına bakılmaksızın alternatif ilaç aranmalıdır (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Bu durumda hepatotoksisite riski en az olan ilacı seçmek bazı olgularda hayat kurtarıcı bir karar olabilir.

- ABD Ulusal Sağlık ve Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü aracılığıyla geliştirilen kapsamlı veritabanı (LiverTox <http://livertox.nlm.nih.gov>) kolayca erişilebilen güncel bilgiler sağlamaktadır. LiverTox şu anda 1.124 farklı bileşik hakkında veri içermektedir. LiverTox, bir hastada DILI'ye neden olduğundan şüphelenilen bir bileşiğin yerine geçebilecek alternatif tedavilerin seçimi için de son derece yararlı bir rehberdir (1,12).

## KAYNAKLAR

1. Yu YC, Mao YM, Chen CW, Chen JJ, Chen J, Cong WM, et al. CSH Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Drug-Induced Liver Injury. *Hepato Int* 2017;11:221-241.
2. Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. *Hepato Commun* 2020;13:631-645.
3. Sandritter TL, Goldman JL, Habiger CJ, Daniel JF, Lowry J, Fischer RT. An electronic medical records-based approach to identify idiosyncratic drug-induced liver injury in children. *Sci Rep* 2019;9:18090.
4. Fontana, R. J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology*. 2014;146:914-928.
5. Fu S, Wu D, Jiang W, Li J, Long J, Jia C, et al. Molecular Biomarkers in Drug-Induced Liver Injury: Challenges and Future Perspectives. *Front Pharmacol* 2020;10:1667.
6. Zheng E, Sandhu N, Navarro V. Drug-induced Liver Injury Secondary to Herbal and Dietary Supplements. *Clin Liver Dis* 2020;24:141-155.
7. Teschke R. Idiosyncratic DILI: Analysis of 46,266 Cases Assessed for Causality by RUCAM and Published From 2014 to Early 2019. *Front Pharmacol* 2019;10:730.
8. Danan G, Teschke R. Roussel Uclaf Causality Assessment Method for Drug-Induced Liver Injury: Present and Future. *Front Pharmacol*. 2019;10:853.
9. Shen, T., Liu, Y., Shang, J., Xie, Q., Li, J., Yan, M., et al. Incidence and Etiology of drug-induced liver injury in Mainland China. *Gastroenterology*. 2019;156:2230–2241.
10. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:95-106.
11. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015;147:1340-1352.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepato* 2019;70:1222-1261.
13. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013;144:1419-1425.
14. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52:2065-2076.
15. Chalasani N, Reddy RKK, Fontana RJ, Barnhart H, Gu J, Hayashi PH, et al. Idiosyncratic drug induced liver injury in African-Americans is associated with greater morbidity and mortality compared to Caucasians. *Am J gastroenterol* 2017;112:1382-1388.
16. Lu NA, Rai SK, Terkeltaub R, Kim SC, Menendez ME, Choi HK. Racial disparities in the risk of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis as urate-lowering drug adverse events in the United States. *Semin Arthritis Rheu* 2016;46:253-258.
17. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10:3-15.
18. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, Shen Y, Pe'er I, Floratos A, et al. HLA-B 5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816-819.
19. Monshi, M. M., Faulkner, L., Gibson, A., Jenkins, R. E., Farrell, J., Earnshaw, C. J., et al. Human leukocyte antigen (HLA)-B\*57:01-restricted activation of drug-specific T cells provides the immunological basis for flucloxacillin-induced liver injury. *Hepatology*. 2013;57:727–739.
20. Urban TJ, Nicoletti P, Chalasani N, Serrano J, Stolz A, Daly AK, et al. Minocycline hepatotoxicity: clinical characterization and identification of HLA-B\*35:02 as a risk factor. *J Hepato* 2017;67:137-144 .
21. Suzuki, A., Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Miquel, R., Smyrk, T. C., Andrade, R. J., et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2011;54:931–939.
22. Ghabril M, Chalasani N, Bjornsson E. Drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:222-226.
23. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high Daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology* 2013;58:388-396.
24. Dara L, Liu Z-X, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int* 2016;36:158-165.

25. Mak A, Uetrecht J. Immune mechanisms of idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Clin Transl Res.* 2017;3(S1):145-156.
26. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:95-106.
27. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, Reddy KR, Barnhart H, Watkins PB, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology* 2014;147:96-110.
28. Saithanyamurthi H, Faust AJ. Drug-induced liver disease: clinical course. *Clin Liver Dis* 2017;21:21-34.
29. Bessone F, Hernandez N, Lucena M, Andrade R. The Latin American DILI registry experience: a successful ongoing collaborative strategic initiative. *Int J Mol Sci* 2016;17:313.
30. Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) in Drug Induced Liver Injury Updated: 2019. RUCAM Worksheet (PDF – 135 KB) (Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>)
31. Maria, V. A., and Victorino, R. M.. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26:664–669.
32. Hanatani, T., Sai, K., Tohkin, M., Segawa, K., Kimura, M., Hori, K., et al. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 2014;23:984–988.
33. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2004;59:809-820.
34. Lheureux PER, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol* 2009;47:101-111.
35. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, Stravitz RT, Schilsky M, Lee WM, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014;59:612-621.
36. Mohty M, Malard F, Abecasis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. *Bone Marrow Transplant* 2020;55:485-495.

## İlaç İlişkili Akut İnterstisyel Nefrit

- Böbrekler iki temel nedenden dolayı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında hedef organlardır: İlk neden potansiyel antijenlerin filtrelendiği, işlendiği, salgılandığı ve konsantre edildiği böbreklere yüksek bir kan akışı vardır. İkincisi ise böbrek birçok ilacın ve metabolitlerinin önemli bir atılım yoludur (1).
- Akut interstisyel nefrit, tipik olarak böbrek fonksiyonunda azalmaya neden olan ve böbrek interstiyumunda inflamatuvar infiltrasyon ile karakterize durumdur (2).
- Akut interstisyel nefritin en sık nedeni ilaçlardır (3).
- İlaç ilişkili akut interstisyel nefrit (Drug-induced acute interstitial nephritis, AİN) gelişimi doza bağımlı değildir ve aynı veya benzer bir ilaca tekrarlayan maruz kalma durumunda nüks veya alevlenme meydana gelebilir (4).

### EPİDEMİYOLOJİ

- AİN, tüm böbrek biyopsilerinin %1-3'ünde, akut böbrek hasarı nedeniyle yapılan böbrek biyopsilerinin ise %13-27'sinde görülmektedir (5,6).
- İlaç ilişkili AİN tanısı biyopsi ile kesin olarak doğrulanabilir. Ancak biyopsi sorumlu ilacın kesilmesi ötesinde tedavi planını değiştirmeyeceği için genellikle ertelenmekte veya yapılmamaktadır (3,7). Bunun yanısıra bazı hastalar (özellikle yaşlı ve immünsüpresif hastalar) biyopsi için uygun değildir (7).
- Her zaman böbrek biyopsisi ile tanı doğrulanamadığından ilaç ilişkili AİN'in gerçek insidansı bilinmemektedir (8).

### RİSK FAKTÖRLERİ

- Çoklu ilaç kullanımı, ileri yaş (>65 yaş), altta yatan hastalık varlığı (böbrek hastalığı, konjestif kalp yetmezliği) ve HIV enfeksiyonu ilaç ilişkili AİN gelişimi için risk faktörüdür (9).

### PATOGENEZ

- İlaç ilişkili AİN gelişiminin ilaç dozuna bağlı olmaması, sıklıkla böbrek dışı belirtilerle birlikte olması, aynı veya benzer bir ilaca maruz kaldıktan sonra tekrar etmesi, altta yatan mekanizmanın aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğunu düşündürmektedir (15).
- Th2 aracılı Tip IVb aşırı duyarlılık reaksiyonu ilaç ilişkili AİN'de klasik olarak tanımlanmıştır. Ancak nadiren diğer aşırı duyarlılık reaksiyonu tipleriyle de ilaç ilişkili AİN gelişebilmektedir (10).
- İlaç ilişkili AİN'de gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtını tetikleyen dört potansiyel immünolojik mekanizma bulunmaktadır (10,11):
  1. Bir ilaç bileşeni (hapten), tübüler bazal membrana (TBM) bağlanır ve immün yanıtı başlatır.
  2. Dolaşımda ilaçtan türetilmiş (genellikle ilacın konjugasyon ürünü veya bir konakçı proteine bağlı metaboliti) ve yapısal olarak TBM bileşenlerine benzeyen bir antijen, TBM'ı hedefleyen immün yanıtı tetikler.
  3. İnterstisyel boşlukta sıkışan bir ilaç türevi antijen, T hücre aracılı veya antikor aracılı immün yanıtı tetikler.

4. İlaçtan üretilmiş dolaşımdaki antijen ve antikordan oluşan immün kompleks, interstisyumda inflamatuvar yanıt ortaya çıkarır.

## HİSTOPATOLOJİ

- İlaç ilişkili AİN'de üç histopatolojik özellik karakteristiktir (11):
  1. İnterstiyel inflamasyon: Baskın olarak lenfositler (öncelikle CD4 + T lenfositleri), monositler ve makrofajlardan oluşur. Eozinofiller, plazma hücreleri ve nötrofiller de bulunabilir. Özellikle belirgin eozinofilik infiltrasyon varlığı, ilaç ilişkili AİN'i düşündürür.
  2. İnterstiyel ödem
  3. Tübülitis: Tübüler bazal membranın inflamatuvar infiltrasyonudur.
- İlaç ilişkili AİN vakalarında nadiren reaktif epitelioid histiyositler ve çok çekirdekli dev hücrelerden oluşan hipersensitivite granülomları görülebilir. İnterstiyel fibrozis ve tübüler atrofi varlığı ise kötü prognoza işaret eder (10-12).
- İlaç ilişkili AİN'de tipik olarak glomerül ve kan damarları korunur. İmmün kompleks birikimi nadirdir. Ancak metisilin gibi bazı ilaçlarla TBM üzerinde IgG ve C3 içeren, lineer veya granüler boyanma paterni gösteren anti-TBM antikorları gelişebilir (10).

## SORUMLU İLAÇLAR

- İlaç ilişkili AİN, ilk olarak beta-laktam antibiyotiklere, özellikle metisiline maruziyet ile ilişkilendirilmiştir. Metisilin ile 10 günden fazla tedavi gören hastaların %17'sinde AİN geliştiği bildirilmiştir (1).
- Biyopsi ile kanıtlanmış AİN vakalarından oluşan büyük bir seride, vakaların %49'u antibiyotik, %11'i NSAİİ ve %14'ü proton pompa inhibitörleri ile ilişkili bulunmuştur (3).
- Birçok farklı ilaçla AİN gelişebileceği gösterilmiştir (Tablo 1) (1,3,13-15).
- Daha önce bildirilmemiş bir ilacın ilaç ilişkili AİN nedeni olabilmesi için, AİN biyopsi ile kanıtlanmış olmalı ve hasta AİN'e neden olabilecek başka ilaç almıyor olmalıdır (1). Ayrıca ilacın başlanması sonrası böbrek fonksiyon bozukluğunun başlaması veya ilacın kesilmesiyle böbrek fonksiyon bozukluğunun düzelmesi ilaç nedenselliğinin başka bir kanıtıdır (11).

## KLİNİK BULGULAR

- Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, akut böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı nonspesifik semptomlar (bulantı, kusma, halsizlik gibi) ile de başvurabilirler.
- İlaç ilişkili AİN'li hastalarda klasik semptom triadı döküntü (%15-22), ateş (%27-36) ve eozinofilidir (%23-35) (2,15,16). Ancak triad hastaların sadece %10'unda görülmektedir. Klasik alerjik semptomlar en çok antibiyotikle ilişkili vakalarda görülür (16).
- Hastaların yaklaşık yarısında oligüri ve artralji, yaklaşık üçte birinde yan ağrısı (böbrek kapsülünün distansiyonuna bağlı) görülebilmektedir (2, 15).
- Sorumlu ilaca maruz kalma ile semptomların ortaya çıkması arasındaki süre birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişmektedir. Ancak NSAİİ ve proton pompa inhibitörü ilişkili AİN'de, tedavinin başlamasından aylar sonra semptomların gelişebileceği ve sorumlu ilaca tekrarlayan maruziyet durumunda sürenin kısalabileceği gösterilmiştir (15,17,18).

**Tablo 1: Akut intertisyel nefrite neden olan ilaçlar**

İlaç grubu	İlaçlar
Antibiyotikler	Beta-laktamlar*: Ampisilin, metisilin, benzilpenisilin Kinolonlar* Rifampin* Sülfonamid içerikli antibiyotikler* Makrolidler Diğer: Vankomisin, Minosiklin, Etambutol, Kloramfenikol
Antiviraller	Asiklovir, Abakavir , İndinavir, Atazanavir, Foskarnet, İnterferon-alfa
Antiasitler	Proton pompa inhibitörleri*: Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol H2 reseptör blokörleri: Simetidin, Famotidin, Ranitidin
Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar*	5-Aminosalisilatlar: Balsalazid, Mesalazin, Olsalazin, Sulfasalazin Selektif cox2 inhibitörleri: Selekoksisib, Rofekoksib Diğer: Diklofenak, Etodolak, Flurbiprofen, İbuprofen, İndometazin, Ketoprofen, Meloksikam, Naproksen, Nimesulid, Oxapropzin, Fenilbutazon, Prioksikam, Sulindak, Tolmetin
Antikonvülzanlar	Fenitoin,* Fenobarbital, Karbamazepin, Valproik asit, Lamotrijin, Levetirasetam
Antihipertansifler	ACE inhibitörleri: Kaptopril, Lisinopril Anjiyotensin reseptör blokerleri: Kandesartan, Losartan Kalsiyum kanal blokerleri: Amlodipin, Nifedipin
Diüretikler	Hidroklorotiyazid, Klortalidon, Bumetanid, Furosemid, Amilorid, Triamteren
Kemoterapötikler	Kontrol noktası inhibitörleri: Atezolizumab, İpilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab Tirozin kinaz inhibitörleri: Sediranib, Sorafenib, Sunitinib Diğer: Adriamisin, Alendronat, Azatiyoprin, BCG, Bevacizumab, Karboplatin, Gemsitabin, İnterlökin-2, İfosfamid, Lenalidomid, Metotreksat, Siklospiroin
Diğer	Allopürinol*, Atorvastatin, Karbimazol, Klorporpamid, Deferasiroks, Flekainid, Fluindon, Gemfibrozil, Leflunomid, Propiltiourasil, Risedronat, Sildenafil, Çin tıbbi ilaçları

\*En sık görülenler

**LABORATUVAR BULGULARI****Tam Kan Sayımı**

- Eozinofili ( $\geq 500/\mu\text{L}$ ) AİN vakalarının %25-35'inde bulunur. Akut böbrek hasarı olan ve başka bir neden saptanamayan hastalarda eozinofili bulunması, ilaç ilişkili AİN düşündürür (2, 15, 16).

**Biyokimya**

- Hastaların hemen tamamında akut böbrek hasarının şiddetine göre değişen düzeylerde plazma kreatinin ve kan üre azotu değerlerinde artış görülür (15,19,20).

**İdrar Tetkiki**

- Eozinofilüri:** Eozinofilüri (idrar lökositlerinin  $>1$  eozinofillerin oluşturması) ilaç ilişkili AİN ile ilişkilendirilmiştir. Ancak eozinofilüri AİN'i akut böbrek hasarı yapan diğer nedenlerden ayırt etmede yararlı değildir ve eozinofilüri olmaması AİN olasılığını dışlamaz (15,21,22). NSAİİ ilişkili AİN'de eozinofili ve eozinofilüri görülmesi diğer ilaçlara kıyasla daha nadirdir (20).

- **Hematüri:** Mikroskopik (%67) veya makroskopik hematüri (%5) görülebilir (15,17,23).
- **Lökositüri ve lökosit silendirleri** (%82) görülebilir (15,17,23).
- **Proteinüri:** Proteinüri hiç/minimal ile >1 g/gün arasında değişebilir. Hastaların önemli bir kısmında (%93) hafif proteinüri vardır. Yaşlı hastalarda yüksek proteinüri olasılığı daha yüksektir. Nefrotik düzeyde proteinüri ilaç ilişkili AİN'li hastalarda nadiren (<%1) görülmektedir. Özellikle NSAİİ, ampisilin, rifampisin, interferon veya ranitidin gibi ilaçlarla ilişkili AİN'li hastalarda nefrotik proteinüri görülebileceği bildirilmiştir (15,19,20,23).
- **Yüksek fraksiyonel sodyum atılımı (FeNa):** Sodyumun fraksiyonel atılımı olabilir ki bu kısmen tübüler hasarı gösterir. Bununla birlikte, özellikle oligürik olmayan ve daha az ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda FeNa <%1 olabilir (9,15).

### Radyografik Bulgular

- İlaç ilişkili AİN için tanı koyduran radyografik bulgu yoktur (9).

### TANI KRİTERLERİ

- Böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanan tüm hastalarda ayırıcı tanıda AİN düşünülmeli ve hastaların kullandığı reçetesiz satın alınanlar dahil olmak üzere tüm ilaçlar detaylı sorgulanmalıdır.
- Hastanın böbrek fonksiyonlarında bozulmanın yeni bir ilacın kullanılması sonrası başlaması ve bu ilacın daha önce AİN'e neden olduğu bildirilen ilaçlardan biri olması durumunda ilaç ilişkili AİN olma olasılığı yüksektir (1,2,13-15).
- İlaç ilişkili AİN'i güvenilir şekilde teşhis eden noninvaziv bir test yoktur. Öykü, semptomlar ve laboratuvar bulguları AİN için yönlendirici olmakla birlikte kesin tanı koymak için böbrek biyopsisi yapılmalıdır (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (13,17,24).
- Böbrek biyopsisi önerilen durumlar şunlardır (13, 17, 24):
  1. AİN için karakteristik idrar bulguları olan ancak AİN'e neden olduğu bilinen bir ilaç kullanmayan hastalar
  2. AİN'e neden olduğu bilinen bir ilaç kullanan ancak karakteristik idrar bulguları olmayan hastalar
  3. Kortikosteroid tedavisi verilmesi düşünülen hastalar
  4. Kortikosteroid tedavisinden fayda görmeyen hastalarda diğer tanıları veya ciddi interstisyel fibrozis varlığını dışlamak için
  5. Başlangıçta kortikosteroid tedavisi verilmeyen ve sorumlu ilacın kesilmesinden sonra iyileşmeyen hastalar
  6. İleri derecede böbrek yetmezliği ile başvuran hastalar

### TANISAL TESTLER

- Sadece bir ilaç kullanan hastalarda AİN meydana geldiğinde, nedensel ilacın tanımlanması nispeten kolaydır. Ancak birden fazla ilaç kullanılması durumunda sorumlu ilacı bulmak zorlaşmaktadır.
- Şüpheli ilacın tekrar kullanılmasıyla AİN nüksü gelişmesi ilaç nedenselliğini netleştirecektir. Ancak ilaç provokasyon testi yapılması önerilmemektedir (9,12,15) (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**).
- Sorumlu ilacı tanımlamak için invitro test kullanılabilir ancak tanısallık değerleri sınırlıdır:
  1. **Lenfosit stimülasyon testi:** İlaç spesifik T hücrelerinin varlığını göstermek için yapılır. Ancak ilaç ilişkili AİN'li hastalarda testin özgüllüğü düşük olduğundan rutin kullanılması konusunda öneri yoktur (9, 12, 15)

- 2. Dolaşan anti-ilaç antikorlarının tespiti:** Dolaşımdaki anti-ilaç antikorları, çoğunlukla rifampin ilişkili AİN düşünülen hastalar için kullanılmıştır. Rifampin ilişkili AİN'li hastaların çoğunda anti-rifampin antikorları bulunur. Ancak rifampin kullanan ve AİN gelişmeyen hastalarda da tespit edilebildiği için tanısal değeri sınırlıdır (9,12,15) (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

## KOMPLİKASYONLAR

- İlaç ilişkili AİN'in erken dönem komplikasyonu akut hemodiyaliz ihtiyacıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine göre değişmekle birlikte hastaların yaklaşık üçte birinde akut hemodiyaliz ihtiyacı bulunmaktadır (25).
- Geç dönem komplikasyonu olarak geri dönüşümsüz böbrek hasarı ve devamlı hemodiyaliz ihtiyacı ise hastaların yaklaşık %5-10'unda gelişebilmektedir (25).
- Proton pompası inhibitörlerine bağlı AİN'in daha az ciddi akut böbrek hasarına neden olduğu, ancak 6 ay içinde iyileşme olasılığının daha az olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeninin ilaca daha uzun süre maruziyetle ilişkili olduğu düşünülmektedir (26, 27).

## TEDAVİ

- İlaç ilişkili AİN tedavisini özetleyen algoritma Şekil 1'de görülmektedir:

### Neden Olan İlacın Kesilmesi

- Tedavinin en önemli basamağıdır. Hasta birden fazla ilaç kullanıyorsa ve akut böbrek hasarı hafifse ilaçlar sırayla kesilebilir. Ancak böbrek hasarı şiddetli ise ilaçları aynı anda kesmek uygun olacaktır (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Diğer yandan hastanın sorumlu ilacı kullanmasını gerektiren ciddi bir hastalığı varsa, ilacın alternatifi yoksa ve tanı net değilse bu durumda şüpheli ilaç kesilmeyebilir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**) (1,9-12, 17, 24).

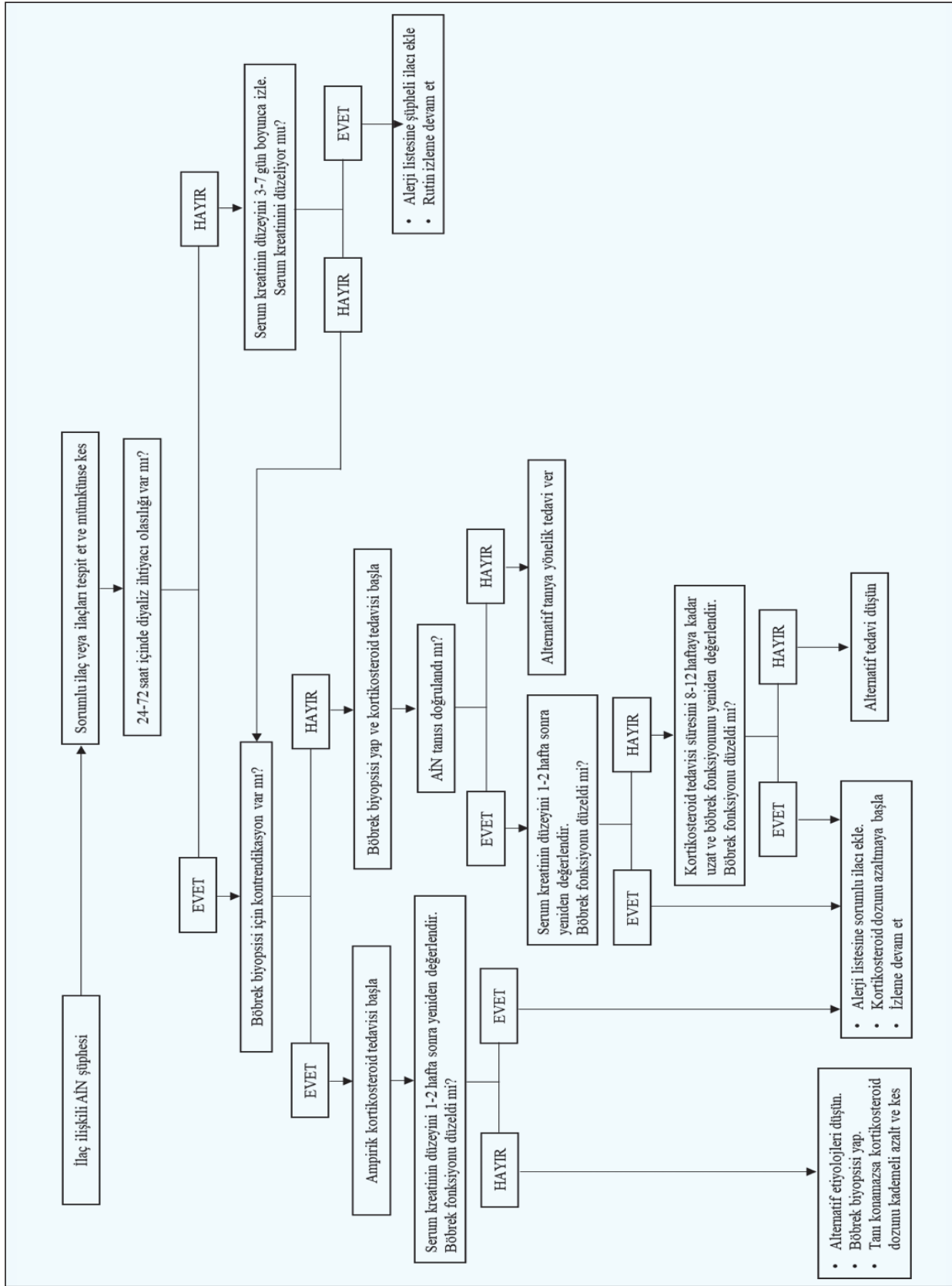
### Sıvı Elektrolit Desteğinin Sağlanması

- Hastanın böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesine göre uygun sıvı-elektrolit desteği sağlanmalı ve gerekirse hemodiyaliz uygulanmalıdır (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (1,9-12, 17, 24).

### Kortikosteroid Tedavisi

- Randomize, prospektif çalışmaların eksikliği ve retrospektif çalışmaların çelişkili verileri göz önüne alındığında, ilaç ilişkili AİN tedavisinde kortikosteroidlerin yararı net değildir (1,9,15).
- Böbrek biyopsisinde intertisyel fibrozis ve tübüler atrofi olan hastaların tedaviden fayda görme olasılıkları düşüktür (30).
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla ilişkili AİN'li hastalarda da kortikosteroid tedavisinin genellikle etkin olmadığı gösterilmiştir.
- Diğer yandan kortikosteroid tedavisinin potansiyel faydası, yan etki ve zararından daha yüksek olmalıdır (9, 10, 24, 25).
- Bunun yanı sıra sorumlu ilacın kesilmesinden sonraki 7 gün içinde kortikosteroid tedavisi başlanan hastalarda böbrek fonksiyonlarında iyileşme, kronik böbrek hastalığı ve kronik diyaliz ihtiyacında azalma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15,18-20,30,32). Bu nedenle ilaç ilişkili AİN'li hastalarda kortikosteroid tedavisi önerilebilir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Kortikosteroid tedavi dozu: İlk 3 gün 500-1000 mg intravenöz metil-prednizolon olarak başlanıp, ardından 1 mg/kg/g oral prednizon ile devam edilebileceği gibi intravenöz tedavi olmaksızın direkt 1 mg/kg/g oral prednizon başlanabilir (10,15,24) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**). Her iki tedavinin de eşit etkinlikte olduğu gösterilmiştir (31).





Şekil 1: İlaç ilişkili akut interstisyel nefrit tedavi algoritması (13,17,18,24)

- Kortikosteroid tedavi süresi: 3-4 hafta içinde böbrek fonksiyonunda anlamlı bir iyileşme görülmezse kortikosteroid tedavisi kesilmelidir. Ancak böbrek fonksiyonlarında düzelme varsa 4-6 hafta devam edildikten sonra 4 hafta boyunca doz azaltılarak kesilmelidir (9,10,24,32) (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Sorumlu ilaç kesilmesine ve kortikosteroid tedavisine rağmen 3-4 hafta içinde böbrek fonksiyonlarında düzelme görülmeyen hastalarda, AİN tanısını doğrulamak için eğer yapılmadıysa böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Eğer AİN biyopsi ile doğrulanmışsa, tedavi yanıtı sızlığı ciddi kronik böbrek hasarını gösterebilir. Tedaviye yanıt sız hastalarda ayrıca alternatif tanılar ve alternatif tedavi seçenekleri de gözden geçirilmelidir (1,9,10,15,24).

### Alternatif Tedaviler

- İlaç ilişkili akut intertisyel nefritte immünsüpresif ajanların kullanımı da düşünülebilir. Kortikosteroid tedavisine cevap vermeyen veya kortikosteroid bağımlı/dirençli hastalarda mikofenolat mofetil, siklofosamid ve siklosporin gibi immünsüpresif ilaçlar alternatif tedavi olarak denenmiştir (17,18).
- Özellikle mikofenolat mofetilin (1-2 g/gün, oral), kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen veya tedavinin 6. ayında kortikosteroid kesilmesini tolere edemeyen hastalarda faydalı olabileceği gösterilmiştir (33). Ancak bu konudaki veriler çok sınırlı olup, sadece vaka sunumları şeklindedir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

### PROGNOZ

- İlaç ilişkili AİN'in erken tanı ve sorumlu ilacın kesilmesi ile prognozunun iyi olduğu düşünülmektedir.
- Ancak son çalışmalar AİN seyrinin her zaman iyi seyirli olmadığını ve serum kreatinin değerlerinin hastaların yaklaşık %40-50'sinde normale dönmediğini göstermiştir (3,15,20).
- Üç haftadan uzun süren böbrek yetmezliği, NSAİİ ilişkili AİN olması ve böbrek biyopsisinde intertisyel granülomlar, intertisyel fibrozis (>%50 olması) ve tübüler atrofi bulunması durumunda iyileşme olasılığının düşük olduğu kabul edilmektedir (1, 9, 11, 32).

### UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- Hem şüpheli ilaç grubu hem de benzer gruptan ilaçlardan kaçınmak gereklidir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).

### KAYNAKLAR

1. Nast CC. Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24:72-79.
2. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. Kidney Int 2010;77:956-961.
3. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. Am J Kidney Dis 2014;64:558-566.
4. Schubert C, Bates WD, Moosa MR. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy. Clin Nephrol 2010;73:413-419.
5. Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM, Spanish Registry of Glomerulonephritis. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 2013;28:112-115.
6. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. Am J Kidney Dis 2000;35:433-447.
7. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Eet M al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. Kidney Int 2015;87:458-464.
8. Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant 2015;30:1472-1479.

9. Luciano RL. Interstitial Nephritis. In: Ferri FF (Ed). *Ferri's Clinical Advisor*. 21th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019:796-798.
10. Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced Acute Interstitial Nephritis: Pathology, Pathogenesis, and Treatment. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9:3-13.
11. Eddy AA. Drug-induced Tubulointerstitial Nephritis: Hypersensitivity and Necroinflammatory Pathways. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:547-554.
12. Raghavan R, Shawar S. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:64-71.
13. Perazella MA. Diagnosing Drug-Induced AIN in the Hospitalized Patient: A Challenge for the Clinician. *Clin Nephrol* 2014;81:381-388.
14. Herzog AL, Kai Lopau K. Interstitial Nephritis. *Internist (Berl)*. 2019;60: 821-839.
15. Rossert JA, Fischer EA. Acute interstitial nephritis. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ, (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2019:729-737.
16. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:8-11
17. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:461-470.
18. Perazella MA. Clinical approach to diagnosing acute and chronic tubulointerstitial disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:57-63.
19. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-2783.
20. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73:940-946.
21. Muriithi AK, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1857-1862.
22. Lusica M, Rondon-Berrios H, Feldman L. Urine eosinophils for acute interstitial nephritis. *J Hosp Med* 2017;12:343-345.
23. Fogazzi GB, Ferrari B, Garigali G, Simonini P, Consonni D. Urinary sediment findings in acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2012;60:330-332.
24. Moledina DG, Perazella MA. Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2046-2049.
25. Raghavan R, Eknayan G. Acute Interstitial Nephritis - A Reappraisal and Update. *Clin Nephrol* 2014;82:149-162.
26. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic Review: Proton Pump Inhibitor-Associated Acute Interstitial Nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:545-553.
27. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int* 2017;91:1482-1494.
28. Schurder J, Buob D, Perrin P, Thervet E, Karras A, Hertig A. Acute Interstitial Nephritis: Aetiology and Management. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 1-4.
29. Quinto LR, Sukkar L, Gallagher M. Effectiveness of Corticosteroid Compared with Non-Corticosteroid Therapy for the Treatment of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis: A Systematic Review. *Intern Med J* 2019;49:562-569.
30. Surendra M, Raju S, Chandragiri S, Uppin MS, Raju N. Steroid Therapy in Drug Induced Acute Interstitial Nephritis- Retrospective Analysis of 83 Cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2019;30:157-165.
31. Chowdry AM, Azad H, Mir I, Najjar MS, Ashraf BM, Muzafar WM, et al. Drug-induced Acute Interstitial Nephritis: Prospective Randomized Trial Comparing Oral Steroids and High-Dose Intravenous Pulse Steroid Therapy in Guiding the Treatment of This Condition. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29:598-607.
32. Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E, et al. Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1851-1858.
33. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:718-722.

# İlaç İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

- İlaç ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (Drug Induced Interstitial lung disease-İAH) çok farklı grupta ilaçlar, mekanizmalar ve histopatolojik bulgularla ortaya çıkmaktadır.
- Hâlen tanı ve tedavisinde kabul görmüş genel rehberler bulunmamakta, tanı daha çok diğer olası sebeplerin dışlanması ile mümkün olmaktadır.
- Klinik, radyolojik ve patolojik bulgular çoğu zaman sorumlu ilaca özgün değildir.
- Son yıllarda malign ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç çeşitliliğinin artmasına paralel olarak yeni ilaç ilişkili interstisyel hastalık olguları da hızla artmaktadır.

## EPİDEMİYOLOJİ

- Tam sayı bilinmemekle beraber bugüne kadar 450'den fazla ilaçla, ilaç ilişkili İAH olgusu tanımlanmıştır (1).
- Tüm İAH'nın %3-5'ini ilaç ilişkili İAH'nın oluşturduğu ve yıllık insidansının 4.1-12.4/milyon kişi arasında değiştiği düşünülmektedir (2,3).
- Yapılan bir sistematik derlemede ilaç ilişkili İAH'na grup olarak en sık kanser ilaçlarının (%23-51), hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (%6-72), antibiyotiklerin (%6-26), NSAİİ'lerin (%0-23), psikiyatrik ilaçlar (%0-9) ve antiaritmik ilaçların (%0-9) yol açtığı tespit edilmiştir (4).
- Bir başka çalışmada ise amiodaron ve nitrofurantoin ilaç bazında en sık görülen etken olarak bulunmuştur (5).

## RİSK FAKTÖRLERİ

- İlaç ilişkili İAH için risk faktörleri tedavide kullanılan ilaç, tedavi edilen popülasyon ve hastalığın çeşidine göre değişebilir.

## Yaş

- Bleomisin, gemsitabine, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) hedefli ilaçlar, leflunamide, metotreksat, amidarone, nitrofurantoin toksisitesi yaşla artar. 60 yaş üzeri hastalarda bleomisin için doz azaltılması, tedavi sırasında ve sonrasında daha yakın takip önerilmektedir (6-12).

## Eşlik Eden Akciğer Hastalığı

- Tanı konulmuş İAH veya idiopatik pulmoner fibrozis varlığı birçok ilaç için bağımsız risk faktörüdür (11,13-15).
- Ayrıca KOAH, bronşektazi ve asbestoz varlığında da artmış risk söz konusudur (16).

## Sigara

- Gemsitabin, EGFR hedefli ilaçlar ve metotreksata bağlı interstisyel tutulum sigara içenlerde daha fazla görülmektedir (7,15-17).

### İlaç Dozu

- Bleomisin, amiadoron ve nitrofurantoine bağlı İAH doza bağlı olarak artmaktadır (4,6,7).

### Altta Yatan Hastalığın Karakteri

- Onkolojik hastalarda düşük performans durumu, ilerlemiş veya metastatik hastalık interstisyel tutulum için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (6,18).
- Romatoid artritte inflamasyon belirteçlerinin yüksekliği, düşük albümin seviyesi ve eklem dışı tutulum metotreksat ilişkili İAH ile ilişkilidir (14).

### Cinsiyet

- Bazı çalışmalarda, erkek cinsiyet EGFR inhibitörleri, pemetrekset, metotreksat ve amiadorona bağlı akciğer tutulumu için risk faktörü olarak bulunmuştur (7,10,11).

### Diğer Tedaviler

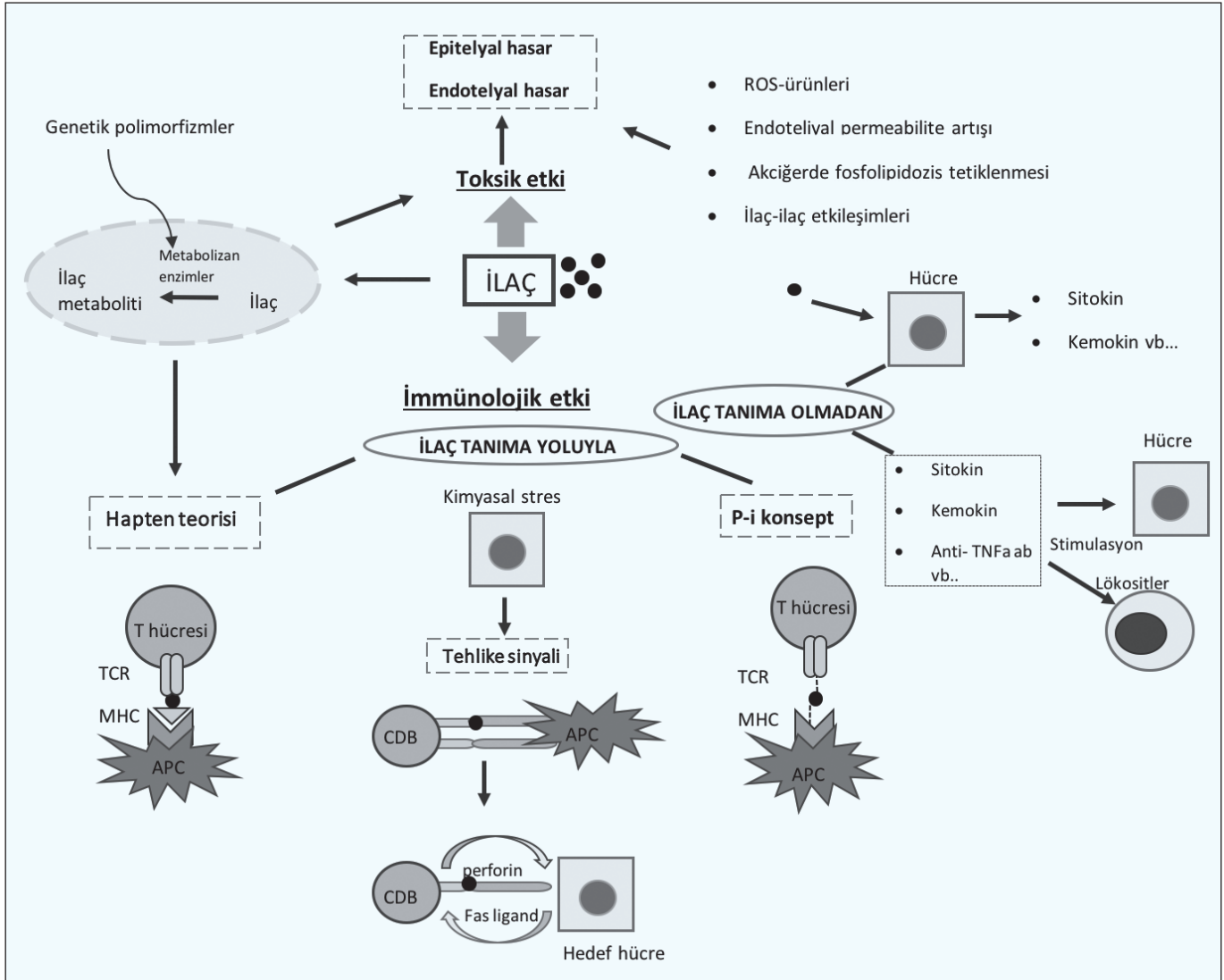
- Daha önce alınan kemoterapinin farklı ilaca (Gemsitabin) bağlı akciğer tutulumunu artırabileğini gösteren çalışmalar olduğu gibi tersine daha önceki kullanılan ilaçla veya aynı gruptan farklı ilaçla tekrar edilen tedavinin (Erlotinib ve immün kontrol noktası inhibitörleri) ilaç ilişkili interstisyel hastalık riskini azaltabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (6,19,20).
- Akciğer kanserine yönelik radyoterapi ilaç ilişkili İAH riskini artırmaktadır.
- Romatoid artrit hastalarında önceki metotreksat tedavisi leflunomid ilişkili İAH riskini, önceki DMARD tedavisi ise metotreksat ilişkili İAH riskini artırmaktadır (7,21).
- Ancak bu çalışmalardaki hasta gruplarının daha ağır ve ilerlemiş hastalardan oluşmasının çalışma sonuçlarında önyargı oluşturabileceğini düşündürmektedir.

### Diğer Risk Faktörleri

- Genetik yatkınlık, aşırı alkol tüketimi, böbrek yetmezliği ve diyabet olası risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (7,19).

### PATOGENEZ

- İlaç ilişkili İAH'nda sitotoksik ve immünolojik olmak üzere temelde iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Makrofajlarda veya tip II alveolar hücrelerde fosfolipid birikmesi de ek bir mekanizma olarak tanımlanmaktadır (1,22-25).
- İlaçlara bağlı sitotoksik akciğer hasarı, kullanılan ilaçların alveolar tip I hücreler (pnömositler), hava yolu epitel ve kapiller endotel hücrelerinde oluşturduğu hasar sonucu ortamda çoğalan inflamatuvar hücrelere ve salınan sitokinlere bağlı gelişir.
- Oksidan/antioksidan dengesizliğine bağlı reaktif oksijen ürünlerinin artışı, ilaç metabolitlerinin deaktivasyonun azalması ve alveolar tamir mekanizmalarındaki aksaklıklar hasarın ortaya çıkışına katkıda bulunur. Kapiler geçirgenliğin artışına bağlı alveolar ödem ve hücresel tamir mekanizmalarındaki bozukluklar zamanla akciğerde parankimal, interstisyel ve hava yolu patolojilerine neden olur.
- İmmünolojik mekanizmada ise ilaçlar ve metabolitleri potansiyel antijen veya hapten gibi davranarak immün yolları uyarırlar ve akciğer hasarına yol açarlar (Şekil 1).



Şekil 1: İlaç ilişkili İAH'nda hipotetik patogenetik mekanizmalar (25). ROS: Serbest oksijen radikalleri, APC: Antijen sunan hücre, TCR: T hücre reseptörü, P-İ: Farmakolojik bağlantı.

- Bazı ilaçlar tip II alveolar hücreler ve makrofajlarda fosfolipidozise neden olarak interstisyel pnömoniye yol açarlar (ör:Amiodaron).
- Tüm bu mekanizmalar sonucu akciğerde difüz alveolar hasar, interstisyel pnömoni, kriptojenik organize pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, eozinofilik pnömoni, granülatöz pnömonitis, pulmoner ödem ve ARDS gibi İAH'nın hemen tüm histopatolojik alt grupları görülebilir (1,22-25).

## KLİNİK BULGULAR

- İlaç ilişkili İAH'na özgün semptom tanımlanmamıştır.
- İlaça maruziyet ile semptomların ortaya çıkışı arasındaki latent süre genellikle birkaç hafta veya aydır ancak hidroklorotiazidle dakikalar içerisinde gelişen pulmoner ödem ve amiodaron ile yıllar içerisinde gelişen interstisyel pnömoni gibi uç örnekler görülebilir.

- Hastalar öksürük, ateş, nefes darlığı, hemoptizi, ciltte döküntü ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla başvurabilir. Pulmoner hemoraji varlığında hemoptizi, nefes darlığı, hipoksemi ve akut anemi gibi daha yol gösterici bulgular olabilir (24,25).
- Fizik muayene bulguları da semptomlar gibi özgün değildir. Oskültasyonda en sık diğer interstisyel hastalıklara benzer şekilde ince raller, inspeksiyonda parmaklarda çomaklaşma saptanabilir. İleri dönemde pulmoner hipertansiyon geliştiğinde alt ekstremitelerde ödem, boyunda venöz dolgunluk gibi sağ kalp yüklenme bulguları görülebilir.
- Semptomlar ve bulgular değerlendirilirken akciğer enfeksiyonları ve akciğer ödemi ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (24,25).

## RADYOLOJİ

### Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT)

- Tanıda hâlen en iyi yöntem YÇBT'dir.
- Radyolojik anormalliği saptamak açısından klasik akciğer grafisinden daha duyarlıdır.
- Bir çalışmada YÇBT bulgusu olan hastaların %26'sında akciğer grafisinde bulgu saptanmamıştır.
- Ancak ilaç ilişkili İAH'da görülen YÇBT bulguları diğer interstisyel akciğer hastalıklarında görülen radyolojik bulgulardan ayırıcı olmadığı gibi, altta yatan histopatolojik paternle de vakaların ancak %45'inde uyumlu bulunmuştur.
- Radyolojik olarak en sık bilateral, alt lob periferinde, bazen konsolidasyonun da eşlik ettiği buzlu cam dansitesi görülmektedir. Daha az sıklıkla bazı hastalarda lenfadenopati ve plevral efüzyon görülür ve genellikle bu grup hastaya eozinofili eşlik eder (1,24-26).

### Fluoro-2-deoksi-glikoz-PET (FDG-PET)

- Asemptomatik ve henüz belirgin radyolojik bulgusu olmayan bazı hastalarda ilaç ilişkili İAH tanısı konulmuştur ancak ilaç ilişkili İAH'na spesifik PET bulgusu tanımlanmamıştır (27).

## LABORATUVAR BULGULARI

- Kan testlerinin tanıya katkısı sınırlıdır. Hemogram, sedimentasyon, CRP ve LDH gibi belirteçlerle non-spesifik inflamasyon ve doku hasarı hakkında fikir sahibi olunabilir. İlaç ilişkili pulmoner eozinofilide periferik eozinofili görülebilir ancak yokluğu pulmoner eozinofiliyi dışlamaz.
- Otoimmün ve non-otoimmün pulmoner hemorajinin ayırıcı tanısında anti-nötrofil sitoplasmik antikorlar (ANCA profili) ve anti-glomerüler bazal membran antikorlarının (anti-GBM antikor) faydası olabilir (28).
- Krebs von der Lungen (KL-6), pulmoner surfaktan protein-A (SP-A), pulmoner surfaktan protein-D (SP-D) interstisyel pnömonilerde kullanılan ve alveolar tip II hücrelerde üretilen biyo-belirteçlerdir. Bir çalışmada serum KL-6 seviyeleri difüz alveolar hasar (DAH), kronik interstisyel pnömonilerde (KİP) artarken, organize pnömoni (OP), eozinofilik pnömoni (EP) ve hipersensitivite pnömonilerinde (HP) değişmediği görülmüştür (29,30).
- Bronkoalveolar lavaj (BAL) bulguları ilaç ilişkili interstisyel tutulum için spesifik değildir. BAL ile enfeksiyöz ve malign etioloji dışlanabilir, ayrıca akciğer tutulumu klinik ve patolojik olarak HP, EP, OP, DAH, sitotoksik reaksiyonlar gibi alt gruplara sınıflanabilir (31). CD4/CD8 lenfosit oranının düşük bulunması özgül olmamakla birlikte ilaçlara bağlı akciğer hastalıklarını düşündürülebilir. BAL örneklerinin kanlı olması alveolar hemoraji açısından tanıya yardımcıdır (32).

- Solunum fonksiyon testlerinde, oluşan patolojinin çeşidine ve hastalığın süresine göre obstrüktif veya restriktif patern görülebilir. İnterstisyel tutulumla bağlı gaz değişimindeki kısıtlanmaya bağlı karbon monoksit difüzyon testinde düşme görülebilir.

### SORUMLU İLAÇLAR

- Çok farklı ilaç grubu pulmoner toksisiteye yol açabilir.
- Kemoterapötikler, antibiyotikler, antienflamatuvarlar, biyolojik ajanlar ve kardiyovasküler sistem ilaçları ana gruplardır (Tablo 1).

**Tablo 1: İnterstisyel akciğer hastalığına neden olan ilaçlar**

<b>Antimikrobiyal ajanlar</b>	Nitrofurantain, Amfoterisin B, İzoniazid, Sulfasalazin, Sulfanamidler, Penisilinler, Sefalosporinler
<b>Antienflamatuvar ajanlar</b>	Metotreksat, NSAİİ, Aspirin, Altın, Penisilamin, Leflunomid
<b>Biyolojik ajanlar</b>	Adalimumab, Etanersept, İnfliksımab Rituksımab, Setuksımab, Bevasizumab, Granülosit Koloni Stimulan Faktör, İnterferon
<b>Kardiyovasküler ajanlar</b>	Amiodaron, ACE inhibitörleri, Antikaogulanlar, Statinler, Beta-blokerler, Kinidin, Prokainamid, Flekainid, Tokainid, Hidroklorotiyazid, Karvediol, Dipiridamol, Diltiazem, Protamin
<b>Kemoterapötik ve sitotoksik ajanlar</b>	Bleomisin, Gemsitabin, Sisplatin, Karboplatin, Pemetrekset, Siklofosfomid, Vinblastin, Aktinomisin D, Doksorubisin, İrinotekan, Mitomisin, Etoposid, Hidroksiüre, Nitrozüreler, Paksitaksel, Doksitaksel, Vinkristin, Talidomid
<b>Epidermal büyüme faktörü reseptörü hedefli ajanlar</b>	Gefitinip, Erlotinip
<b>mTOR inhibitörleri</b>	Sirolimus, Temoirolimus, Everolimus
<b>İmmün kontrol noktası inhibitörleri</b>	Nivolumab, Pembrolizumab
<b>Antiepileptikler</b>	Karbamazepin, Fenitoin
<b>Antidepresanlar</b>	Bupropiyon, Sitalopram, Dulaksetin, Trisiklikler, Venlafaksin
<b>Selektif östrojen reseptör modülatörleri</b>	Tamoksifen, Raloksifen
<b>İskelet kas gevşeticileri</b>	Dantrolen, Tizanidin
<b>Hormonlar</b>	Oral kontraseptifler, Progesteron
<b>Çeşitli</b>	Talk, Kokain, Eroin, Metiserjid, Epoprostenol

### Sık Görülen Sorumlu İlaçlar

#### Amiodaron

- Akciğer toksisitesine en sık neden olan ve en iyi bilinen etkindir.
- Yarılanma ömrü uzun ve akciğer dokusundaki konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle ilaç kesildikten sonra bile akciğer dokusunda bir yıla kadar kalabilir. Günlük ve kümülatif dozu arttıkça toksisite riski artar.
- Erkek cinsiyet, yaş, ek akciğer hastalığı olması, iyotlu kontrast madde ve yüksek fraksiyonla oksijen kullanımı diğer risk faktörleridir.
- Genellikle iki aydan sonra subakut tutulum görülmekle birlikte nadiren daha mortal olan akut formuyla da ortaya çıkabilir. Kronik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, ARDS veya soliter nodül şeklinde presente olabilir.



- Klinik olarak non-produktif öksürük ve dispne olguların %50-75'inde görülür. Plöretik ağrı, kilo kaybı, ateş, halsizlik görülen diğer semptomlardır. ARDS seyrek görülür fakat daha fatal seyreder.
- Farklı çalışmalarda tutulum insidansı %1.2-8.8, mortalite %9-50 arasında bulunmuştur (4, 24,33-36).
- Tanıda özgül bir laboratuvar ve BAL bulgusu olmamakla beraber serum KL-6 düzeyinde artış olması, öykü düşündürüyorsa amiodaron toksisitesinin önemli bir göstergesidir. Semptomatik iyileşme 36 ay kadar uzun sürebilir ancak hastaların 2/3'ünde fibrozis kalır (4,24).

### Metotreksat

- Antienflamatuvar ve kemoterapötik olarak kullanılmaktadır.
- Metotreksata bağlı pnömonitis genellikle ilk 6 ayda ortaya çıkar ancak bazen yıllar sonra hatta tedavi kesildikten sonra bile görülebilir. Dozla ilişkili değildir.
- Erkek cinsiyeti, sigara öyküsü ve önceden interstisyel hastalık varlığı toksisite açısından risk faktörleridir.
- Düşük doz metotreksat alan romatoid artrit hastalarında insidans % 0.3-2.1 olarak bulunmuştur.
- Metotreksat immün yanıtı bozarak fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir.
- Metotreksat pnömonitisi patolojik olarak hipersensitivite pnömonisine benzetilmektedir. Bu nedenle bulgular akut, subakut, kronik olabilir. Ateş, döküntü, yorgunluk, öksürük, dispne, göğüs ağrısı gibi akut hipersensitivite pnömonisi veya haftalar içinde gelişen dispne, non-produktif öksürük, ateş, ral ve siyanoz ile subakut hipersensitivite şeklindedir. Olguların %10'unda pulmoner fibrozis gelişebilir (7,37,38).

### Leflunamid

- Kullanan hastaların %1.2'sinde akciğer tutulumu görülür, daha önce interstisyel hastalığı olanların %5.7'inde ise hastalık progrese olur.
- Akciğer tutulumu çoğunlukla ilk 5 ayda görülür.
- Mortalite iki farklı çalışmada %19 ve %41 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur.
- Düşük vücut ağırlığı ve yükleme dozunun yapılması leflunamid toksisitesi ile ilişkili bulunmuştur.
- Tedavi öncesi metotreksat ve sigara kullanım öyküsü, interstisyel hastalık varlığı akciğer tutulumu için diğer risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (39,40).

### Biyolojik Ajanlar

- Biyolojik ajanların son yıllarda romatizmal ve diğer inflamatuvar hastalıklarda kullanımı artmıştır.
- Bu tür ajanlarla (adalimumab, etanersept, infliksimab, tosilizumab ve benzerleri) tedavi edilen hastalarda yapılan kısıtlı sayıda çalışmada ilaca bağlı İAH insidansı ve/veya var olan İAH'ın alevlenme oranı %0.1-1 arasında bulunmuştur. Ancak bu ajanlarla yapılan vaka bildirimlerinin önemli bir kısmının sonradan Pneumocystis Jiroveci pnömonisi, primer hastalığın akciğer tutulumu veya metotreksat gibi eş zamanlı kullanılan başka ajanlara bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.
- Bu nedenle biyolojik ilaçların ne oranda akciğerde patoloji oluşturduğu veya oluşturup oluşturmadığı tartışmalıdır. Bu ajanlara bağlı İAH şüphesi olduğunda ayırıcı tanı dikkatli yapılmalıdır (24,41).

### Nitrofurantoin

- Akut, subakut ve kronik reaksiyona neden olabilir.
- Akut akciğer patolojileri ve kronik interstisyel pnömoni tablosuyla yatırılan hastalarda mortalite sırasıyla %0.5 ve %8 bulunmuştur. Akut hipersensitivite reaksiyonları saatler içinde bile görülebilir. Kronik interstisyel patern daha çok nitrofurantoinin profilaktik amacıyla uzun süre kullanımında ortaya çıkar.
- İleri yaş ve uzun süreli nitrofurantoin kullanımı akciğer tutulumu açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır (4,42,43).

### Bleomisin

- Direkt toksik veya immün mekanizmalarla akciğer hasarı yaptığı düşünülmektedir.
- Yapılan meta-analizde bleomisin kullananlarda %6.8-%21 oranında akciğer tutulumu ve tutulumu olanlarda ise %48'e kadar mortalite oranları bildirilmiştir.
- Pulmoner fibrozis, hipersensitivite pnömonisi, organize pnömoni ve hızlı infüzyona bağlı akut göğüs ağrısı gibi geniş spektrumda pulmoner patoloji ortaya çıkar (44).
- Klinik bulgular genellikle subakut olarak, tedaviden 1-6 ay sonra başlar. Nonproduktif öksürük, dispne, plöretik ağrı, ateş, taşipne, oskültasyonda ral duyulması, akciğerde restriksiyon ve hipoksi bulguları vardır. Olguların %20-40'da semptom görülmeyebilir.
- Tutulum kümülatif dozla ve ileri yaşla artar ancak idiosenkratik reaksiyonlar düşük dozda ve erken dönemde de ortaya çıkabilir (1,44,45).

### Gemsitabin

- Gemsitabin kanser tedavisinde kullanılan bleomisin, taksanlar ve erlotinip gibi ilaçlarla birlikte kullanıldığında İAH yapma potansiyeli artar.
- Değişik çalışmalarda gemsitabin ilişkili İAH insidansı %1-20 arasında bulunmuştur.
- Mortalite genellikle düşüktür ancak hastaneye yatış gerektiren durumlarda %20'ye kadar çıkabilir.
- Bleomisinden farklı olarak akciğer tutulumunun kullanılan dozla ilişkisi belirgin değildir.
- Semptomlar ortalama iki ayda ortaya çıkar (4,46-48).

### EGFR Hedefli Ajanlar

- EGFR hedefli ajanlar tirozin kinaz inhibitörleri (gefitinib, erlotinib) ve monoklonal antikorlar (setuksimab, panitumumab) olmak üzere iki gruptan oluşurlar.
- Tirozin kinaz inhibitörü ilişkili İAH insidansı %1.6-5.8, mortalite %22.8 olarak bulunmuştur. Akciğer tutulumu erken dönemde, en sık ilk 4 haftada görülür.
- EGFR hedefli monoklonal antikorlar panitumumab ve setuksimab ile sırasıyla %1.3 ve %1.2 oranında akciğer tutulumu, %51.3 ve %41.6 oranında mortalite tespit edilmiştir. Tutulum süresi medyanı 113 gündür (1,4,24,48,49).

### MTOR (Mechanistic Target of Rapamycin Protein) İnhibitörleri

- Renal hücreli kanser, nöroendokrin tümörlerin tedavisinde ve organ transplantasyonunda rejeksiyonu engellemek için kullanılırlar.

- Sirolimus, temsirolimus ve everolimus ile ilişkili İAH vakaları tanımlanmıştır.
- Everolimus ile yapılan bir çalışmada pulmoner toksisite insidansı %10.4 bulunmuş ancak mortalite ile ilgili bilgi verilmemiştir.
- Temsirolimus ve everolimus alan hastalarla yapılan başka bir çalışmada radyolojik bulgusu olduğu halde asemptomatik olan olgular tespit edilmiştir (Everolimus ile radyolojik bulgu %53.9 vs. klinik bulgu %13.5; temsirolimus ile radyolojik bulgu %29 vs klinik bulgu %6). Bu nedenle bu grup ilaçları alan hastaların semptomu olmasa bile radyolojik takibi önemli olabilir (51-53).

### İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri

- Melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanserleri ve Hodgkin's lenfomada kullanım sıklıkları gittikçe artmaktadır.
- Bir meta analizde PD1 (programmed cell death 1) inhibitörleri (nivolumab, pembrolizumab) ile İAH insidansı %3.6, PD-L1 (PD1 ligand) inhibitörleriyle (avelumab, durvalumab) %1.1 olarak saptanmıştır.
- PD-1 inhibitörleriyle ilişkili İAH insidansı ve mortalite PD-L1 inhibitörü ilişkili İAH'na göre daha yüksek, hastalık şiddeti daha ağır bulunmuştur. Mortalite %8-9.4 arasındadır. Vakaların %42'sinde tutulum ilk 2 ay içerisinde görülmektedir (54-56).

### TANI

- Klinik, radyolojik ve patolojik bulgular çoğu zaman sorumlu ilaca özgün değildir, tanı daha çok diğer olası sebeplerin dışlanması ile mümkün olmaktadır.
- Herhangi bir tedavi sırasında veya sonrasında akciğer grafisinde yeni gelişen bir lezyon, ilaçla ilişkili İAH'nı akla getirmeli ve benzer görüntüyü yapabilecek patolojilerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır.
- Her ilaç teorik olarak akciğerde hasar yapabilir. Bu nedenle tanıda ilk adım şüphelenmektir.
- İlaç ilişkili akciğer hasarında ortaya çıkan klinik ve laboratuvar bulguları özgül olmadığından tanı daha çok diğer sebeplerin dışlanması ve şüpheli ilaçların kesilmesi ile klinik düzelenin gösterilmesiyle mümkündür (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Bunun yanısıra eşlik eden interstisyel hastalık, KOAH, bronşektazi ve asbestoz gibi kronik akciğer hastalıkları ilaç ilişkili İAH yapma olasılığını artırdığından, akciğer tutulumu açısından riskli ilaçlar başlanmadan önce hastalarda radyolojik değerlendirme yapılması ve asemptomatik hastaların erken yakalanması için daha yakın radyolojik takip önerilmektedir (24).
- Tablo 2'de tanı için klinik bir algoritma önerisi gösterilmektedir.

Tablo 2: İlaç ilişkili İAH'nda tanı algoritma önerisi (24)

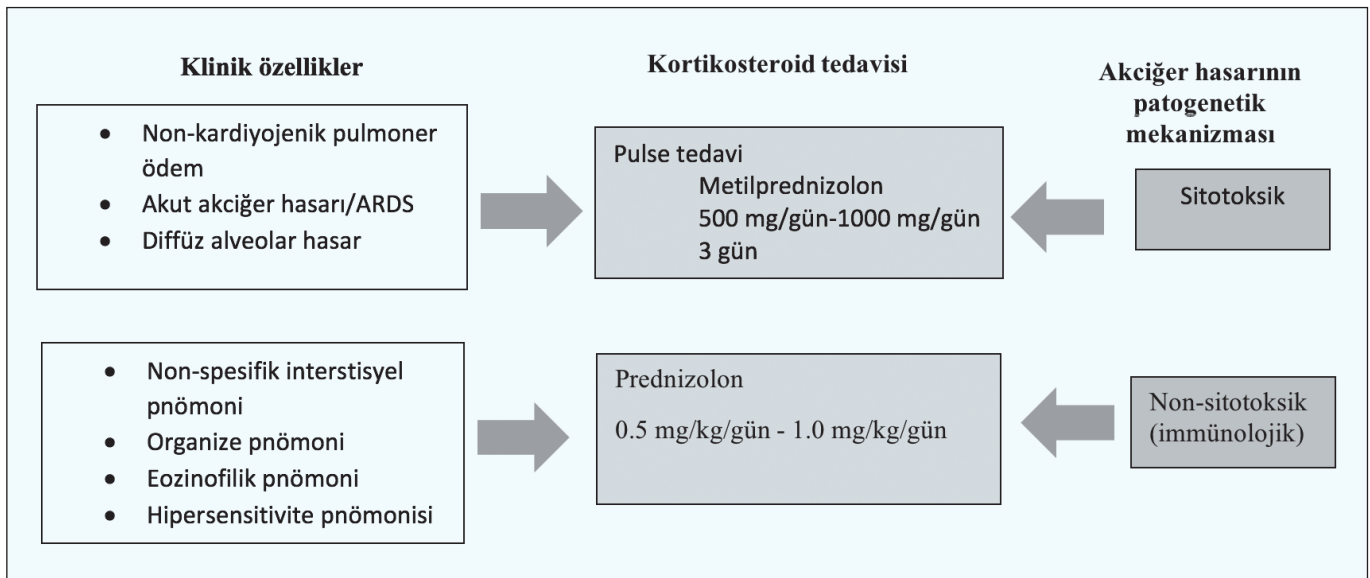
Akciğer hasarı yaptığı bilinen bir ilaca maruziyet öyküsü	Öyküde özellikle reçetesiz satılan ilaçlar, destekleyici ürünler, gıdalar, illegal ilaçlar ve uyuşturucu maddelere dikkat edilmeli
Bulgu ve semptomların bir ilaç tarafından tetiklendiği bilgisi veya şüphesi	Klinik, radyolojik ve patolojik bulgular birlikte değerlendirilmeli
Bulgu ve semptomların diğer olası sebeplerinin dışlanabilmesi	Enfeksiyon, kardiyojenik pulmoner ödem veya eşlik eden bir hastalığın alevlenmesi dikkate alınmalı
Şüpheli ilacın kesilmesi ile semptom ve bulguların gerilemesi veya düzelmesi	Kendiliğinden veya kortikosteroid tedavisi ile tablonun gerilediği görülmeli
Şüpheli ilacın tekrar verilmesi ile semptom ve bulguların tekrarlaması	Şüpheli ilacın tanı amaçlı tekrar verilmesi önerilmemekle beraber ilaç hayatiyse, gerekli önlemler eşliğinde düşünülebilir

**TANISAL TESTLER**

- Lenfosit transformasyon testleri (LTT) ilaç ilişkili İAH'da tanı amaçlı kullanılmış ve ortalama %67 pozitiflik bulunmuştur, ancak yanlış pozitiflik ve negatifliklerin sıklığı nedeniyle dikkatli olunması önerilmektedir (24).
- Şüpheli ilacın tanı amaçlı tekrar vermesi önerilmemektedir (**düşük kanıt/kuvvetli negatif öneri**). Ancak ilaç mutlaka kullanılması gereken hayati bir ilaç ise gerekli önlemler alınarak düşünülebilir (**çok düşük kanıt/zayıf pozitif öneri**).

**TEDAVİ**

- İlk yapılması gereken şüpheli ilacın kesilmesidir. Primer hastalığın tedavisinin devamı gerekiyorsa alternatif ilaç düşünülmelidir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Tedavide temel hedef inflamatuvar yanıtı baskılayarak fibrotik doku gelişimini engellemektir.
- Tedavi içeriğine ve süresine pulmoner tutulumun çeşidine ve şiddetine göre karar verilir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Hipoksemi İAH'nda sık görülebilen bir bulgu olduğundan destek amaçlı oksijen tedavisi gerekebilir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**).
- Çoğunlukla immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan hafif, orta klinik ağırlıkta ilaç ilişkili İAH'da 2-4 hafta 0.5-1 mg/kg/gün prednisolon eş değeri kortikosteroid tedavisi başlanması, klinik yanıtı göre azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Genellikle sitotoksik mekanizmalarla ortaya çıkan, daha ağır olan İAH'da ise 3 gün 500-1000 mg/gün pulse metilprednisolon tedavisi başlanarak 2-4 hafta 0.5-1 mg/kg/gün prednisolon eş değeri kortikosteroid tedavisiyle devam edilmesi ve klinik yanıtı göre azaltılarak kesilmesi tavsiye edilmektedir (**düşük kanıt/kuvvetli pozitif öneri**) (Tablo 3) (4,24).
- İmmünolojik mekanizmalarla ortaya çıkan eozinofilik pnömoni, organize pnömoni ve hipersensitivite pnömonisi gibi tabloların ve serum KL-6 seviyeleri normal olan hastaların kortikosteroid tedavisine yanıtları iyiye, diffüz alveolar hasar ve ARDS gibi daha çok sitotoksik mekanizmalarla ortaya çıkan tabloların tedaviye yanıtı iyi değildir (4,24).

**Tablo 3: İlaç ilişkili İAH'nda tedavi (24).**

## KOMPLİKASYONLAR - PROGNOZ

- Tanı erken konulduğunda, şüpheli ilacın kesilmesi veya dozunun düşülmesi ve/veya eş zamanlı kortikosteroid kullanılmasıyla tam iyileşme görülebilir.
- Ancak hastaların önemli bir kısmında iyileşme olmadığı gibi progresyon olabilir.
- İlaç ilişkili İAH'ında mortalite solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, primer hastalığın progresyonu veya kortikosteroid tedavisinin yan etkilerine bağlıdır.
- ARDS gibi tablolarda mortalite artar.
- Mortalite onkolojik hastalarda %14-51.3 arasındayken onkoloji dışı hastalarda %0-41 arasında değişmektedir (1,4).

## UZUN DÖNEM YAKLAŞIM

- Hastalar sorumlu ilaç ve yapısal olarak benzer ilaçları kullanmamalıdır. Hastalara kullanmaması gereken ve kullanılabileceği alternatif ilaçları içeren ilaç alerji kartları verilmelidir (**kuvvetli pozitif öneri**).

## KAYNAKLAR

1. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T. Drug-induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J* 2012;6:63-74.
2. Amar RK, Jick SS, Rosenberg D, Maher TM, Meier CR. Drug-/radiation-induced interstitial lung disease in the United Kingdom general population: Incidence, all-cause mortality and characteristics at diagnosis. *Respirology* 2012;17:861-868.
3. Duchemann B, Annesi-Maesano I, de Jacobe NC, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017;50:1602419.
4. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med* 2018;7:356-386.
5. Roelandt M, Demedts M, Callebaut W, Coolen D, Slabbynck H, Bockaert J, et al. Epidemiology of interstitial lung disease (ILD) in Flanders: Registration by pneumologists in 1992–1994. Working group on ILD, VRGT. *Acta Clin Belg* 1995; 50: 260-268.
6. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Matsui H, Fushimi K, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine: A Japanese retrospective cohort study. *Respirology* 2016;21:338-343.
7. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med* 1997;127:356-364.
8. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Otsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, et al. On Behalf of the Study Committee for Leflunomide-induced Lung Injury, Japan College of Rheumatology. Leflunomide-induced interstitial lung disease: Prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:1069-1072.
9. Santos JM, Batech M, Pelter MA, Deamer RL. Evaluation of the risk of nitrofurantoin lung injury and its efficacy in diminished kidney function in older adults in a large integrated healthcare system: A matched cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64: 798-805.
10. Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, Hagiwara N, Kasanuki H. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J* 2007; 71:1610-1616.
11. Tomii K, Kato T, Takahashi M, Noma S, Kobashi Y, Enatsu S, et al. Pemetrexed-related interstitial lung disease reported from post marketing surveillance (malignant pleural mesothelioma/non-small cell lung cancer). *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:350-356.
12. Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, Sumi M, Nokihara H, Horinouchi H, et al. Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7: 77-182.
13. Tamura M, Saraya T, Fujiwara M, Hiraoka S, Yokoyama T, Yano K, et al. High-resolution computed tomography findings for patients with drug-induced pulmonary toxicity, with special reference to hypersensitivity pneumonitis-like patterns in gemcitabine-induced cases. *Oncologist* 2013;18:454-459.
14. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:613-626.
15. Sakurada T, Kakiuchi S, Tajima S, Horinouchi Y, Okada N, Nishisako H, et al. Characteristics of and risk factors for interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer. *Ann Pharmacother* 2015;49:398-404.

16. Johkoh T, Sakai F, Kusumoto M, Arakawa H, Harada R, Ueda M, et al. Association between baseline pulmonary status and interstitial lung disease in patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib—A cohort study. *Clin Lung Cancer* 2014;15:448-454.
17. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2006;24:2549–2556.
18. Minami-Shimmyo Y, Ohe Y, Yamamoto S, Sumi M, Nokihara H, Horinouchi H, et al. Risk factors for treatment-related death associated with chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7:177-182.
19. Gemma A, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Johkoh T, et al. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLAR STAR surveillance study of 10,708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci* 2014;105:1584-1590.
20. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez AV, Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed Death 1 and programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of trials. *Chest* 2017;152:271-281.
21. Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1435-1439.
22. Ryrfeldt A. Drug-induced inflammatory responses to the lung. *Toxicol Lett* 2000;112-113:171-176.
23. Pietra GG. Pathologic mechanisms of drug-induced lung disorders. *J Thorac Imag* 1991;6:1-7.
24. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig* 2013;51(4):260-277.
25. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res* 2012;13(1):39.
26. Cleverley JR, Screaton NJ, Hiorns MP, Flint JD, Müller NL. Drug-induced lung disease: High-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 2002; 57:292–299.
27. Nieuwenhuizen L, Verzijlbergen FJ, Wiltink E, Grutters JC, Biesma DH: A possible role of 18 F-FDG positron-emission tomography scanning in the early detection of rituximab-induced pneumonitis in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2008;93:1267-1269.
28. Choi H, Merkel P, Walker A, Niles J. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43: 405-13.
29. Kobayashi J, Kitamura S: KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. *Chest* 1995; 108:311-315.
30. Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1109-1114.
31. Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25:25-35.
32. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? *Eur Respir J* 2011; 38:761-769.
33. Papiris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L, et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf* 2010;33:539-58.
34. Mankikian J, Favelle O, Guillon A, Guillemainault L, Cormier B, Jonville-Bera AP, et al. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Respir Med* 2014;108:638-646.
35. Bongard V, Marc D, Philippe V, Jean-Louis M, Maryse LM. Incidence rate of adverse drug reactions during long-term follow-up of patients newly treated with amiodarone. *Am J Ther* 2006;13:315-319.
36. Tisdale JE, Follin SL, Ordelova A, Webb CR. Risk factors for the development of specific noncardiovascular adverse effects associated with amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1995;35:351-356.
37. Ohosone Y, Okano Y, Kameda H, Hama N, Mimori T, Akizuki M, et al. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol* 1997;24:2299-303.
38. Conway R, Low C, Coughlan R.J, O'Donnell M.J, Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:803-812.
39. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology* 2009;48:1065-1068.
40. Sato T, Inokuma S, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Otsuka T, et al. On Behalf of the Study Committee for Leflunomide-induced Lung Injury, Japan College of Rheumatology. Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48:1265-1268.
41. Kameda H, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mori S, Yoshida Y, et al. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: importance of Pneumocystis pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med.* 2011;50:305-13.
42. Penn RG, Griffin JP. Adverse reactions to nitrofurantoin in the United Kingdom, Sweden, and Holland. *Br Med J.* 1982;284:1440-1442.

43. Santos JM, Batech M, Pelter MA, Deamer RL. Evaluation of the risk of nitrofurantoin lung injury and its efficacy in diminished kidney function in older adults in a large integrated healthcare system: A matched cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:798-805.
44. Delanoy N, Pecuchet N, Fabre E, Combe P, Juvin K, Pujade-Lauraine E, et al. Bleomycin-induced pneumonitis in the treatment of ovarian sex cord-stromal tumors: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 1593-1598.
45. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003;14:91-96.
46. Sahin IH, Geyer AI, Kelly DW, O'Reilly EM. Gemcitabine related pneumonitis in pancreas adenocarcinoma- An Infrequent Event: Elucidation of risk factors and management implications. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15:24-31.
47. Kouroussis C, Mavroudis D, Kakolyris S, Voloudaki A, Kalbakis K, Souglakos J, et al. High incidence of pulmonary toxicity of weekly docetaxel and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: Results of a dose-finding study. *Lung Cancer* 2004;44:363-368.
48. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, Isayama H, Matsui H, Fushimi K, et al. Interstitial lung disease associated with gemcitabine: A Japanese retrospective cohort study. *Respirology* 2016;21:338-343.
49. Shi, L, Tang J, Tong L, Liu Z. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014;83:231-239.
50. Osawa, M, Kudoh S, Sakai F, Endo M, Hamaguchi T, Ogino Y, et al. Clinical features and risk factors of panitumumab-induced interstitial lung disease: A postmarketing all-case surveillance study. *Int J Clin Oncol* 2015;20:1063-1071.
51. White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*.2010;182:396-403.
52. Iacovelli R, Palazzo A, Mezi S, Morano F, Naso G, Cortesi E. Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol*. 2012;51:873-879.
53. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, Logan TF, White CS, Krygowski M. Drug related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol* 2011;29:1750-1756.
54. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2:1607-1616.
55. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-1356.
56. Delaunay M, Cadranet J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J* 2017;50:1700050.



**Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği**

Mustafa Kemal Mahallesi, 2124 Sokak, Yaşam İş Merkezi No:16/3

Söğütözü, Çankaya, Ankara

Tel: (312) 219 66 31 Faks: (312) 219 66 57

E-posta: sekreter@aid.org.tr

www.aid.org.tr



ISBN: 978-605-74980-2-1