

# Antimikrobiklerin Deriye İstenmeyen Etkileri

Güzin Özarmağan

İlaçların neden olduğu reaksiyonlarda en sık tutulan organ ve dokuların başında deri ve mukozalar gelir. Sıkça kullanılan 1000 civarındaki ilacın yaklaşık 500'ü deri döküntülerine neden olmaktadır. Süratle yeni terapötik ajanların geliştirilmesi ise ilaçlara bağlı dermatit nedenlerini artırmaktadır. Belirli bir ilaca bağlı reaksiyonun görülme sıklığının o ilacın kullanım sıklığı ile ilişkili olacağı açıktır. Antimikrobiyenler ve antipiretik analjezikler tartışmasız en çok kullanılan gruplardır. Finlandiya'da beş yıllık periyodlar halinde toplam 30 yılı kapsayan bir sürede kaydedilen ilaç erüpsiyonu vakalarında sorumlu ajanlar içinde ilk sıraları bu iki grubun aldığı belirlenmiştir.

Sık kullanılan ilaçların arasında reaksiyon oranı en yüksek olanlar amoksisilin, ampisilin ve trimetoprim/sülfametoksazoldür. Bu antibakteriyeller çoğunlukla ekzantematöz erüpsiyonlara neden olmaktadır. Ancak reaksiyon tipine dayanarak neden olan ilacı saptamak mümkün değildir. Çünkü tek bir ilaç, çok çeşitli klinik erüpsiyonlara yol açabileceği gibi; belli bir deri reaksiyonu şekli, değişik ilaçlar ve viral infeksiyonlar gibi ilaç dışı faktörlerle de ortaya çıkabilmektedir. En sık rastlanılan reaksiyon tipleri ekzantematöz, fiks ilaç erüpsiyonu ve ürtikerdir.

## Morbiliform (Ekzantematöz) Erüpsiyonlar

Genellikle küçük eritematöz makül veya papüller olarak başlayıp birleşerek kırmızı plaklar oluşturan lezyonlar simetrikdir. Gövdede veya basınç bölgelerinden başlar, sıklıkla kaşıntı vardır.

Seyrek de olsa neden olan ilacın kullanımı sürdürüldüğü halde erüpsiyon kaybolabilir. Ancak daha sık olarak, ilacın devamı halinde klinik tablo daha şiddetlenerek, ekfoliyatif dermatit tablosuna dönüşüm olabilir. Morbiliform erüpsiyonun en sık nedeni ampisilin, amoksisilin ve trimetoprimdir. Ampisilin alımların % 3-11'inde 7-12 gün içinde morbiliform döküntü gelişir. Allopurinol ile birlikte kullanıldığında döküntü oranı % 22'ye çıkar.

Bu tür reaksiyon, penisilin alımından 2 hafta veya daha sonra belirir. Morbiliform erüpsiyonlar ilacın kesilmesini izleyen iki hafta içinde kaybolurlar. Erüpsiyonun, viral mi yoksa ilaç kökenli mi olduğunu belirlemek çok zordur.

## Ürtikeryen Reaksiyonlar

Dermal vazodilatasyon ve ödemin neden olduğu kaşıntılı, simetrik, değişik büyüklüklerde kırmızı kabartılar şeklinde belirir. Dermal ve subkutan dokular solunumu bozacak kadar ödemli-şiş olabilir. IgE'ye bağlı hipersensitivite reaksiyonu olarak ürtiker, genellikle ilacın uygulanmasından sonraki 36 saat içinde görülür, fakat dakikalar içinde de gelişebilir. İmmün komplekslere bağlı (tip III) reaksiyon sonucu gelişen ürtiker ise 1-3 hafta gibi daha geç ortaya çıkar. Ateş, artralji

ve lenfadenopati diğer belirgin semptomlardır. İnisiyal ürtiker plağının aynı yerde 6 saatten fazla kalışı bu tür ürtikeri düşündürür.

Diğer taraftan ilaçlar nonimmünolojik mekanizmalarla, histamin liberatörü olarak davranıp ürtiker nedeni olabilirler.

## Erythema Multiforme

Deri ve mukozaların akut, inflamatuvar hastalığı olan erythema multiforme, erythema iris, herpes iris gibi değişik görünümlü lezyonlarla karakterizedir. Simetrik yerleşimli lezyonların jeneralize olması, ateş ve visceral tutulmanın eklenmesi ile Stevens-Johnson sendromu gelişebilir. Çocuklar ve genç erişkinlerde yaşamı tehdit eden ağır formlar daha sıktır.

Bu reaksiyonun mekanizması bilinmemekle beraber immünolojik olduğu varsayılır. Erythema multiforme'de en çok sorumlu tutulan ilaçlar penisilin ve sülfonamidlerdir. Bunları fenotiazinler, tiazidler ve fenitoin izler. Herpes simplex ve *Mycoplasma* infeksiyonları diğer nedenler arasında sayılır.

## Eritem Pigmente Fiks

Neden olan ilacın her alınışında aynı yerde yineleyen, yuvarlak veya oval, keskin sınırlı inflamatuvar deri lezyonlarıdır. Yüz ve genital bölge en çok tutulan bölgelerdir. Başlangıçtaki inflamatuvar eritemli görünüm, yerini uzun süre devam eden hiperpigmentasyona bırakır. Tekrarlamalar sırasında inisiyal lezyonun boyutlarında artış, yeni plakların eklenmesi ile de sayıca çoğalma olabilir. Şiddetli olduğunda veziküllü forma dönüşebilir. Dapsone, sülfonamidler ve tetrasiklin iyi bilinen nedenleridir.

## Erythema Nodosum

Bacaklarda kırmızı ağrılı subkutan nodüllerle seyredir. Sarkoidoz, tüberküloz ve fungal infeksiyonların yanı sıra ilaçlarla da tetiklenir.

## Toksik Epidermal Nekroliz

İlaçlara bağlı gelişen toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), ölümle sonlanabilen ciddi bir klinik tablodur. Başlangıçta tüm deri ağrılı ve diffüz olarak kırmızıdır. Hafif bir basınçla epidermis, dermis üzerinde kayar, erozyonlar ortaya çıkar (Nikolski belirtisi) Nonsteroid antiinflamatuvarlar, fenitoin, barbitüratlar, sülfonamidler, penisilinler ve etambutol gibi antibiyotikler bu reaksiyonun önemli nedenleridir. Geniş erozyonlar sıvı ve elektrolit dengesinin bozulmasına neden olur; sepsis riskini artırır. Yanık tedavisi gibi yoğun bakım gerekir.

## Likenoid Erüpsiyonlar

Lichen planus'a benzeyen bu ilaç reaksiyonu, kaşıntılı, poligonal, menekşe renkli parlak papüllerle karakterizedir. En sık kolların iç yüzleri, daha sonra bacakların alt kısımları ve genital bölgede yerleşir. Ağız mukozasında olduğu zaman,

İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul.  
S. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları  
Kongresi'nde (30 Ekim-1 Kasım 1991, Adana) bildirilmiştir.

erozif lezyonlar görülebilir. Altın, antimalaryenler, tiazidler ve tetrasiklinler sorumlu ilaçlardır.

### Pigmanter Değişiklikler

İnflamatuvar dermatozlar genellikle ani başlar; ilaca bağlı pigmanter değişiklikler sinsi başlar ve yavaş bir şekilde progresyon gösterir ve dozla ilişkili olabilir. İlaçlar değişik mekanizmalarla derinin renginde değişikliğe yol açarlar. Tetrasiklin ve minosiklin, ilacın veya metabolitlerinin deride direkt birikimi ile; gümüş, melanosit stimülasyonu ile derinin renginde değişikliğe yol açar. Güneş pigmanter değişiklikleri artırabilir.

### Fotosensitivite Reaksiyonları

Ultraviyole ve bazen görünür ışın, ilaçlarla etkileşime girerek çeşitli deri erüpsiyonlarını tetikler.

Bu reaksiyonların çoğu fototoksik reaksiyon olup, güneş yanığı veya soler ürtikere benzerler; başlangıçta batma ve yanma tarzında yakınmalara sebep olurlar. Olay güneşe açık olan kısımlardadır, klinik tablonun şiddeti ilacın dozu, ışığa maruz kalma süresine göre değişir.

Fotoallerjik erüpsiyonlarda ultraviyole ışının etkisi ile ilacın antijen olarak davranışı olaydan sorumludur. Fototoksik reaksiyonlardan çok daha az görülmeyle beraber, sorumlu ilaç kesilse bile, hasta uzun süre güneşe karşı duyarlı kalır.

Nalidiksik asid, özellikle kotrimoksazol olmak üzere sülfonamidler ve tetrasiklinler, fotosensitivite olaylarının önemli nedenleri arasındadırlar. Ampisilin seyrek olmakla beraber, fotosensitivite reaksiyonu yapan diğer bir antibiyotiktir.

### Purpurik Erüpsiyonlar ve Vaskülit

Basmakla solmayan, deriden hafif kabarıklık menekşe renkli papül ve plaklar deri vaskülitinin belirtileridir. İlaçlar kutanöz vaskülitin pek çok nedenlerinden biri olup tiazidler, sülfonamidler, hidantoinler ve nonsteroid antiinflamatuvarlar sorumlu tutulanlardır. İlaçlara bağlı vaskülit deri dışında eklemeleri, böbrekleri, santral sinir sistemini ve diğer organları da etkileyebilir. İlaçlara bağlı trombositopenik ve koagülasyon defektine bağlı purpurik erüpsiyon vaskülitik değildir, inflamatuvar belirti yoktur.

### Eksfoliyatif Eritrodermi

Ateş ve halsizlikle beraber seyreden jeneralize eritematöz

ve skuamli erüpsiyondur. Sefoksitin, INH, sülfonamidler ve streptomisin ilaçlara bağlı eksfoliyatif eritrodermiden sorumlu antibiyotiklerdir. Bu tablo ilaçların neden olduğu en tehlikeli reaksiyonlardan biridir. Ekzantematöz erüpsiyonu takiben veya fleksuralardan başlayan eritem ve eksüstasyonun jeneralize olması ile gelişebilir.

### Akneiform Erüpsiyonlar

Acne vulgaris'e benzer erüpsiyonlar için bu terim kullanılır. Acne vulgaris'ten farklı olarak, genellikle komedon değil, papülopüstüller elemanlar hakimdir. ACTH, kortikosteroidler, oral kontraseptifler gibi hormonların yanısıra özellikle yavaş inaktivatör olanlarda INH bu tür döküntü nedenidir.

### Ekzematöz Erüpsiyonlar

Haricen uygulanan bir ilaca duyarlanmış kişide aynı veya benzer maddenin daha sonra sistemik uygulanması ile ekzematöz erüpsiyon gelişebilir. Simetrik olmakla beraber primer dermatit yerinde ilk olarak belirir ve bu alanda daha şiddetlidir. Gecikmiş tip aşırı duyarlılığa dayanan bu reaksiyonda şüphelenilen ilaçlarla yapılan yama testi duyarlanmanın olup olmadığını gösterir. Bazan indometasin, metildopa yanısıra sülfonamidlerin de oral kullanımı ile primer sensitizasyon olabilir. Topik uygulanan neomisin sülfat oldukça güçlü duyarlandırıcı olup, streptomisin, kanamisin ve gentamisin immunokimyasal benzerlik sonucu, sistemik kullanımla reaksiyon doğuran antibiyotiklerdir.

İlaçlar, yukarıda belirtilen sıkça görülen deri erüpsiyonları dışında akiz epidermolysis bullosa (sülfonamid, penisilin), lupus erythematodes (griseofulvin, INH, penisilin, streptomisin, sülfonamid, tetrasiklin) ve pemphigus vulgaris (rifampisin, penisilin, ampisilin) nedeni de olabilir.

### Kaynaklar

1. Alarko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: Clinical types and causative agents. *Acta Dermatovenereol* 1989; 69: 223-6.
2. Baker H. Drug reactions. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. *Textbook of Dermatology*. Fourth ed. Oxford: Blackwell, 1986: 1239.
3. Stern RS. Drug reactions. In: Orkin M, Maibach HI, Dahl MV, eds. *Dermatology*. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1991: 437.