

Çeviren:

Özge Öztürk Aktas

Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology (TNSACI)

Dizgi:

Chiara Tontini

Italian Association of Territorial and Hospital Allergists and Immunologists (AAIITO)



İlaç aşırı duyarlılığına bağlı kutanöz bulguların sınıflandırılması konusunda EAACI görüş bildirisi

Knut Brockow¹ | Michael R. Ardern-Jones^{2,3} | Maja Mockenhaupt⁴ |**Werner Aberer⁵ | Annick Barbaud⁶ | Jean-Christoph Caubet⁷ | Radoslaw Spiewak⁸ |****Mana Jose Torres⁹ | Charlotte G. Mortz¹⁰**

¹Department of Dermatology und Allergology Biederstein, Division Environmental Dermatology and Allergology Helmholtz Zentrum München/TUM, Technical University Munich, Munich, Germany

²Department of Dermatology, Southampton General Hospital, University Hospitals Southampton NHS Foundation Trust Southampton United Kingdom and Dermatoimmunology, Sir Henry Wellcome Laboratories, Clinical, Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, United Kingdom

³Dept. of Dermatology, Medical Center and Medical Faculty, University of Freiburg, Freiburg, Germany

⁴Department of Dermatology, Medical University of Graz, Austria

⁵Department of Dermatology and Allergology, Sorbonne Universities, Pierre et Marie Curie University, Paris 6, Tenon Hospital (AP-HP), Paris, France

⁶Geneva University Hospitals, Pediatric Allergology Unit, 6 Rue Willy Donzé, 1205 Geneva, Switzerland

⁷Department of Experimental Dermatology and Cosmetology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

⁸Allergy Unit, IBIMA- Regional University Hospital of Malaga-UMA, Aradyal, Malaga, Spain

⁹Department of Dermatology and Allergy Center, Odense Research Center for Anaphylaxis (ORCA), Odense University Hospital, Odense, Denmark

¹⁰Department of Dermatology and Allergy Center, Odense Research Center for Anaphylaxis (ORCA), Odense University Hospital, Odense, Denmark

Yazışma: Knut Brockow,
Münih Teknik Üniversitesi,
Dermatoloji ve Alergoji Anabilim
Dalı Biederstein, Biedersteiner Str.
29, 80802 Münih, Almanya
(knut.brockow@tum.de).

Özet

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR'ler) yaygındır ve cilt, geniş bir yelpaze halinde görülen reaksiyon tipleriyle en sık tutulan organdır. Kutanoz İADR'lerin (KİADR) tanısı, ayırıcı tanıya giren birçok durum nedeniyle zor olabilir. Doğru tanı ve tedavi için doğru sınıflandırma önemlidir. Bu kılavuzlarla, kesin tanımları vermeyi ve hekimlerin KİADR'yi doğru sınıflandırması için ihtiyaç duyacağı genel bilgileri sağlamayı amaçlıyoruz.

1 | Giriş

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları (İADR'ler) popülasyonun %7'sinden fazlasını etkilemektedir, doktorlar ve hastalar için endişe kaynağıdır.^{1,2} Cilt, farklı morfoloji, kronoloji ve mekanizmalara sahip, geniş bir yelpazede görülen reaksiyon tipleriyle en sık tutulan organdır.^{1,3,4} Farklı antiteler sadece özel klinik özelliklere sahip değildir, aynı zamanda reaksiyondan sorumlu ilaçlar, tanı yöntemleri ve tedavi açısından farklılıklar içermektedir. Bu yazıda örneğin FİE (fiks ilaç erüpsiyonu), DRESS (eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu), SJS/TEN (Stevens-Johnson

sendromu/toksik epidermal nekroliz) ve anafilaksi gibi klinik prezentasyon ve prognoz açısından farklılıkları belirgin olan klinik antiteleri tanımladık. Benign ekzantemler için, bir alt sınıflandırma (örn., morbilliform, likenoid veya makülopapüler) öne sürülmüştür ancak bu terimler, benign fenotipleri ayırt etmek için patolojik veya prognostik sonuçlara ait kanıtlara dayanmadığından sadece tanımlayıcı niteliktedir. Bu nedenle, tüm benign ekzantemleri topluca makülopapüler ekzantemler (MPE'ler) olarak nitelendirdik.

Kısaltmalar: AGEP, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz; KİADR, kutanoz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu; İADR, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu; DRESS, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu; EBV, Epstein-Barr virüsü; FDE, fiks ilaç erüpsiyonu; GBFİE, jeneralize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu; MPE, makülopapüler ekzantem; NSAİİ'ler, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu; SCAR, şiddetli kutanoz advers reaksiyonlar; SDRIFE, simetrik ilaçla ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem; SJS, Stevens-Johnson sendromu; TEN, toksik epidermal nekroliz; TNF, tümör nekroz faktörü.

Yanlış sınıflandırma, kolaylıkla teşhis ve tedaviyle ilgili yanlış sonuçlara yol açabilir. Doğru tanısal sınıflandırmayı kolaylaştıran bu kılavuz, İADR'nin klinik bulgularına odaklanmaktadır. Uluslararası ilaç alerjisi uzlaşısında önerildiği üzere belirli bir ilacın normal bir kişi tarafından tolere edilen dozuna maruziyetle başlayan, klinik olarak alerjiye benzeyen, objektif olarak tekrarlanabilen semptom veya belirtiler için İADR terimini kullanıyoruz ve kutanöz İADR'ye (KİADR) odaklanıyoruz.¹ KİADR terminolojisi için kullanılan diğer terimler Tablo S1'de açıklanmaktadır.

Kılavuz, hekimlerin İADR'yi doğru bir şekilde sınıflandırması için gereken yaklaşımı sağlayarak KİADR'yi yöneten tüm klinisyenlere yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Önemli olarak, KİADR'nin kesin tanımlamalarını referans edilirken standart bir araç olarak kullanılması umuduyla bu kılavuza dahil ettik. Bu kılavuzda, İADR'nin ne zaman düşünüleceğine ilişkin kriterler, KİADR'ye genel bir bakış ve sınıflandırma, ciltteki morfolojik özelliklerin ayrıntılı klinik tanımlaması, ürtiker ve ekzantemler arasındaki farklar, ayırıcı tanımlar, farklı KİADR biçimlerinin nasıl ayırt edileceği, tehlike işaretleri ve teşhis ve tedavi için önemli hususlar yer almaktadır.

Kılavuzun diğer bölümü, hastaların cilt bulgularının standartlaştırılmış, daha iyi bir tanımını ayrıca hastaya hekim tarafından aktarılacak önemli bilgileri vermeyi amaçlamaktadır. Son olarak, denetim noktalarına dair öneriler de kılavuza dahil edilmiştir.

2 | GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kılavuz, Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) tarafından onaylanmış ve Kutanoz İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarının Sınıflandırılması Çalışma Grubu tarafından üstlenilmiştir. Kanıtların yanı sıra uzman görüşüne de dayanmaktadır. Hazırlık aşamasında, MEDLINE'da, Tablo S1'de listelenen arama kelimelerine odaklanılarak bir literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Bu makalenin içeriğini, sistemik maruziyet sonrası gelişen KİADR ile sınırlandırdık. Bu kılavuzların geliştirilmesi esnasında, istişare süreci Kasım 2016'da Münih'te, Nisan 2017'de Zürih'te ve Haziran 2017'de Helsinki'de yapılan toplantıları içermektedir. Yorumlar ve öneriler tüm grup tarafından dikkatlice değerlendirilmiş ve onaylanmıştır.

3 | KUTANÖZ İADR'lerin TANIMI

3.1 | Kutanoz İADR'lerin sınıflandırılması

KİADR'nin iyi tanımlanmış antiteler halinde doğru sınıflandırılması, kapsamlı bir klinik muayeneye ve cildin morfolojik özelliklerinin doğru tanımlanmasına bağlıdır. Deri lezyonları sonraki tanı için gerekli temel oluşturduğu için bunlar Şekil S1 ve Tablo S2'de açıklanmış ve özetlenmiştir. Ayrıca, morfolojik tanım için kullanılan dermatolojik terimler Tablo S3'te verilmiştir.

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ayrıca kronolojiye göre de sınıflandırılmıştır. Erken (akut) İADR'ler hemen hemen her zaman ilk bir saat içinde ortaya çıkan ürtiker, anjiyoödem ve/veya anafilaksiye karşılık gelir, erken olmayan (geç) ekzantemler ilaç alımından 6 saat, çoğunlukla 24 saat sonra oluşur. Birincil lezyonların ve klinik özelliklerin nitelendirilmesine dayanan morfolojik sınıflandırma çok önemli olmakla birlikte, bazen kronoloji, tanı hakkında daha fazla ipucu verir veya

KİADR'nin dışlanması veya KİADR'leri birbirinden ayırmaya yardımcı olur. Örneğin, kronoloji ürtiker ile erken MPE'leri birbirinden ayırmada çok yararlıdır (Tablo 1). Sonradan bildirilen kronoloji geçmişinin potansiyel olarak güvenilir olmadığını kabul etmek önemlidir çünkü hasta tarafından alınan bilgilere bağlıdır. Morfoloji, akut fazda deneyimli hekimler tarafından değerlendirildiğinde daha güvenilirdir ancak doğru şekilde tanımlanması ve sınıflandırılması gerekir. Hastalığın boyutu jeneralize (yaygın; cildin majör bölgeleri muaf değildir), dissemine (çeşitli cilt bölgeleri tutulur) veya lokalize (vücudun belirli bir bölgesiyle sınırlı) olarak tanımlanabilir.

3.2 | Jeneralize veya dissemine İADR'nin klinik fenotipleri

3.2.1 | Ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi

Ürtiker, anjiyoödemle eşlik ettiği veya etmediği, değişken sayı ve büyüklükte kabarıklıkların (süperfiyal dermin sınırları belirgin, kabarık eritem ve ödem) ani görünümüyle karakterizedir (Şekil 1 ve 2).⁵ Kabarıklıklar vücudun herhangi bir yerinde lokalize olabilir. Ürtiker, genellikle 24 saat içinde⁵ cildin normal görünümüne döndüğü, kısa süreli bir tabiata sahiptir ancak yeni lezyonların sürekli görünmesi ve kaybolması karakteristiktir.⁶

Cilt ödemi daha da genişlediğinde ve daha derin cilt ± cilt altı tabakayı tuttuğunda, durum anjiyoödem olarak adlandırılır. Anjiyoödem genellikle yüzyü (yanaklar, göz kapakları, dudaklar veya kulaklar) ve genital bölgeyi, aynı zamanda bukkal mukoza, dil, larenks ve farensi etkiler. Kaşıntıdan ziyade, genellikle ağrı ve sıcaklık eşlik eder. İyileşmesi kabarıklıklardan daha yavaştır ve birkaç gün sürebilir.⁷ Ürtiker ve anjiyoödem vakaların yaklaşık yarısında birlikte görülür.

Ürtiker ve anjiyoödem, anafilaksi⁸ olarak tanımlanan ve respiratuar kollapsa, şoka ve ölüme neden olabilen sistemik tutulum (normalde kardiyovasküler veya solunum sistemi tutulumu) eşlik edebilir.⁹ Anafilaksi çoğunlukla ürtiker veya jeneralize kızarıklık gibi cilt lezyonları ile birlikte ortaya çıkar ancak nadiren her ikisi de olmadan gelişebilir. İlaça bağlı ürtiker, anjiyoödem veya anafilaksi genellikle ilacın uygulanmasından sonra 1 saat içinde başlar. Bununla birlikte, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin bir yan etkisi olarak (ürtiker olmadan) tek başına ortaya çıkan anjiyoödem, tedaviden aylar veya yıllar sonra başlayabilir, fakat bu gerçek bir "aşırı duyarlılık" reaksiyonu değildir.

3.2.2 | Dissemine ve jeneralize ekzantemler

Ekzantem bir hastalık değil klinik bir tablonun tanımlamasıdır. Ekzantemin fikir birliği sağlanmış tanımı yoktur. Tıbbi sözlükler ekzantemi herhangi bir döküntü, yaygın bir döküntü ya da bulaşıcı bir hastalığın tanısal özelliklerini taşıyan, hızlı bir şekilde ortaya çıkan döküntü olarak tanımlamaktadır. Yunanca'da ekzantem (έξάνθημα exánthēma), ani görünüm ve renk değişikliğini vurgulayan "çiçeklenme" veya "patlak verme" anlamına gelir. Biz ekzantemi, akut olarak çıkan, farklı derecelerde birleşim özelliğine sahip çok sayıda küçük, yuvarlak veya oval eritematöz maküller ve/veya papüllerin yaygın bir şekilde dağılımı olarak tanımlamaktayız.

TABLO 1 İlk ilaç kullanımı ile semptomların başlangıcı arasındaki tipik zaman aralıkları

Aşırı duyarlılık reaksiyonu	İlaç alımından reaksiyona kadarki zaman aralığı	En yaygın tetikleyiciler	İlacın neden olduğu vakaların oranı
Ürtiker/anjiyoödem ^a , anafilaksi	Tipik olarak 1 saat içinde ^a	Penisilin Sefalosporin NSAİİ	Genellikle spontan veya ilaç kaynaklı değil
SJS/TEN	Kullanmaya başladıktan 4-28 gün sonra ^b	Allopurinol, Bazı antiepileptikler Antibakteriyel sülfonamidler Nevirapin Oksikam-NSAİİ	Çoğunlukla ilaç kaynaklı
AGEP	Kullanmaya başladıktan 1-12 gün sonra ^c	Beta-laktam antibiyotikler Makrolidler Diltiazem Terbinafin (Hidroksi-) Klorokin	Büyük çoğunluğu ilaç kaynaklı
Vaskülit	Kullanmaya başladıktan 7-21 gün sonra	Beta-laktam antibiyotikler NSAİİ Antibakteriyel sülfonamidler	Nadiren ilaca kaynaklı
DRESS	Kullanmaya başladıktan 2-8 hafta sonra	Bazı antiepileptikler Allopurinol Dapson Antibakteriyel sülfonamidler	Büyük çoğunluğu ilaç kaynaklı
SDRIFE ^d	7 güne kadar	Beta-lactam antibiotics	Büyük çoğunluğu ilaç kaynaklı
MPE	Kullanmaya başladıktan 4-14 gün sonra ^e	Antibiyotikler Antiepileptikler Allopurinol NSAİİ	Sıklıkla bulaşıcı ekzantemler, ekzantemik hastalıklar
FDE	Tekrar uygulanmasından 30 dakika-8 saat sonra	Antibakteriyel sülfonamidler NSAİİ Barbitüratlar Tetrasiklinler Karbamazepin Metamizol	Büyük çoğunluğu ilaç kaynaklı
Sistemik fotoalerjik reaksiyonlar	Günler-yıllar	NSAİİ Prometazine Klorpromazin	Çoğunlukla ilaç kaynaklı

AGEP, akut generalize ekzantematöz püstülozis; DRESS, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu; FDE, fiks ilaç erüpsiyonu; MPE, makülopapüler ekzantem; NSAİİ, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar; SDRIFE, simetrik ilaçla ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem; SJS, Stevens-Johnson sendromu; TEN, toksik epidermal nekrolizis.

^a ACE (anjyotensin-dönüştürücü enzim) inhibitörleri, ürtiker ile ilişkili olmayan anjiyoödem, tedavinin başlamasından aylar veya yıllar sonra bile başlayabilecek şekilde özel olarak indükler.

^b Bazen allopurinol ile daha uzun.

^c Çoğunlukla antibiyotiklerle 1-2 gün, diğer ilaçlarla birlikte genellikle 7-12 gün.

^d ACD'nin sistemik reaktivasyonu.

^e Tekrarlanan reaksiyonlarda zaman aralığı tipik olarak ilk reaksiyona kıyasla daha kısadır. Makülopapüler ilaç erüpsiyonlarında, tipik olarak 1-4 gün sonra görülen reaksiyon, tekrarlanan reaksiyonlar için tipik zaman aralığı AGEP, SJS, TEN ve DRESS'te araştırılmamıştır.

Kaynak: Brockow ve ark'dan uyarlanmıştır.⁴⁸

Lezyonlar (daha çabuk düzelen ürtiker kabarıklıklarının aksine) birkaç gün devam eder. MPE teşhisi konmadan önce, ekzantemlerin büller, püstüller veya özel dağılımla ilişkilendirildiği diğer antiteler dışlanmak zorundadır (Tablo 2, Şekil 1 ve 2)

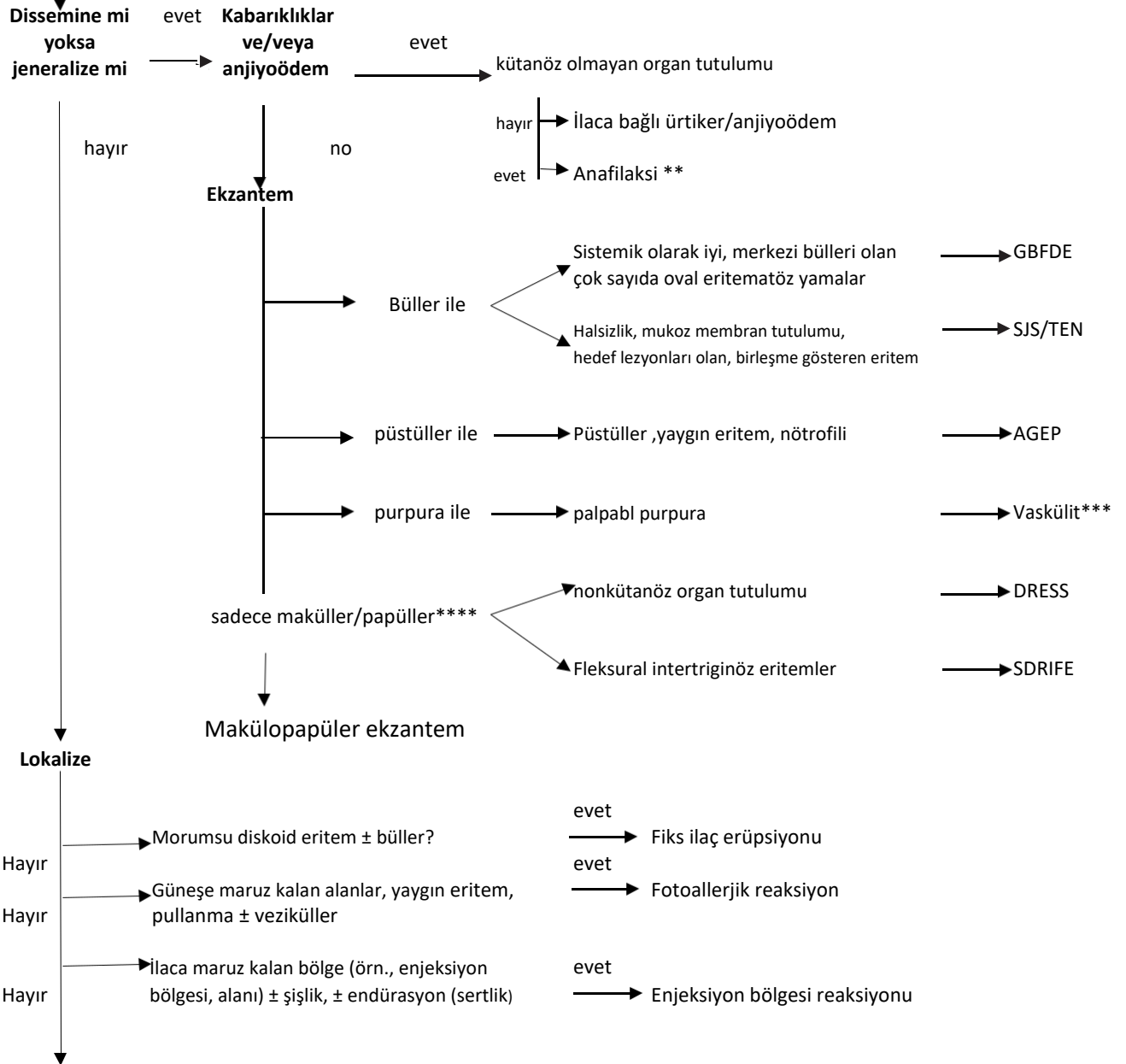
Büllöz ekzantemler

MPE'de küçük izole veziküller ve püstüller gelişebilir. Daha şiddetli büllöz oluşumlara SJS ve TEN denir. SJS ve TEN, yakın zamanda epidermal veya epitelyal nekroliz (EN) olarak adlandırılan,¹⁰ aynı hastalığın varyantları olarak kabul edilir ve eritema multiforme majusdan (mukozal tutulumlu EM; EMM) ayırt edilmelidir. EMM, kabarık atipik hedef lezyonların eşlik ettiği ya da etmediği, tipik hedef lezyonlarla ortaya çıkar, her minimal epidermal ayrışma, hedef lezyonların küçük lokal merkezleriyle sınırlıdır ve lezyonlar birleşme göstermez.

EMM genellikle ekstremitelerle sınırlıdır ancak bazen yayılabilir. Buna karşılık, SJS/TEN'deki lezyonlar, birleşme gösteren ve üzerlerinde çeşitli oranda cilt ayrışmasına yol açan büllerin meydana geldiği maküller ve yassı atipik hedeflerdir. Her iki durumda da mukoz membranlarda hemorajik erozyonlar ve ateş mevcuttur ve bu nedenle ayırım için bir kriter değildir.¹¹ EMM, genel olarak enfeksiyonlardan (özellikle solunum yolu viral veya mikoplazma pnömonisi enfeksiyonları) kaynaklanır ve sıklıkla grip benzeri bir hastalıkla ilişkilendirilir. SJS/TEN vakaları çoğu durumda, ilaçlardan kaynaklanır. SJS/TEN tipik olarak, yaygın ve genellikle gövdede baskın olan mor maküller üzerinde oluşan küçük büller ve atipik yassı hedef lezyonlar ile başlar. Cilt başlangıçta ağrılı olabilir. Büllöz lezyonlar, genellikle 12 saat içinde, hem ciltte hem de mukoz membranlarda (oral, nazal, konjonktival, genital, anal) hızla gelişir.

Kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu şüphesi
Ayrıcı tanıları düşünülmesi (bkz. Ayrıcı tanı bölümü, Tablo S5)

İlaç maruziyeti zamanlaması ile uyumlu (Tablo 1)
Klinik tablo ile uyumlu (Tablo 2)



Alerjik kontakt dermatit, kontakt ürtiker gibi diğer tanıları göz önünde bulundurun (bkz. ayrıcı tanıları ile ilgili bölüm)

ŞEKİL 1 Kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu algoritması. *Önerilen bu algoritma, ilaçların en önemli sistemik etkilerine odaklanmakta ve ayrıntılı tanısal prosedürleri içermemektedir. ** Anafilaksi kriterleri için bkz. Muraro A, ve ark. Allergy 2014; 69: 1026-1045. *** Tek başına ilaca bağlı vaskülit nadirdir ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonlarına eşlik edebilir. **** Bazı makülopapüler ekzantemli veya eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) olan vakalarda, tekli/minimal veziküller, püstüller, purpura ortaya çıkabilir ve yukarıdaki antitelerin sınıflandırılmasını desteklemeyebilir.



ŞEKİL 2 Kutanöz ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının klinik tabloları. A: Aynı noktada sadece <24 saat süren kabarıklıklar ile ürtiker, B: Mukozal erozyonlar ve kabuklanmanın yanı sıra atipik hedef lezyonlar ve birleşen büllerin ve erozyonların eşlik ettiği maküller ile Stevens-Johnson sendromu, C: Keskin sınırlı morumsu eritem üzerinde merkezi büller ile jeneralize bullöz fiks ilaç erupsiyonu, D: Eritem üzerinde yüzeysel püstüller ile akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, E: Palpabl purpura ile vaskülit, F: Yaygın eritematoz infiltrate lezyonlarla birlikte eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu, G: Intertriginöz dağılım gösteren simetrik ilaçla ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem, H: Yaygın erüpte maküller ve papüller ile makülopapüler ekzantem ve I: Bir ilacın subkütan enjeksiyonundan sonra sertleşmiş morumsu plak ile enjeksiyon bölgesi reaksiyonu

TABLO 2 Kutanöz ilaç aşırısı duyarlılık reaksiyonlarının tipik klinik bulguları

	Primer lezyon ve klinik özellikleri	Dağılım	Diğer önemli semptomlar / bulgular / komplikasyonlar	Tanısal testler
Ürtiker	Kabarıklıklar (kurdeşen)	Tek veya yaygın kabarıklıklar	Sonunda eşlik eden anjiyoödem, anafilaksiye dikkat	Klinik, kabarmanın süresi
Anjiyoödem	Derin dokudaki şişlik	Genellikle yüz (göz kapakları, dudaklar), daha az sıklıkla ekstremiteler ve genital bölge	Sonunda eşlik eden ürtiker, anafilaksiye dikkat, Larinks, epiglotis tutulumu, -> üst solunum yolu tıkanıklığı (stridor)	Klinik
SJS/TEN ^a	Koyu renkli kırmızı maküller ve üstte bülleleri olan yassı atipik hedef lezyonlar	İzole lezyonlar/lezyonların birleşmesi	Prodromal ateş, üst solunum yolu semptomları Mukozal tutulum Genellikle sistemik semptomlar	Klinik, Histoloji (subepidermal bülle, tam kat nekrozu, immunofloresan negatif)
GBFİE	Eritematöz iyi sınırlı yamalar/plaklarla birlikte bülleler	Tutulmamış geniş cilt alanları ile yaygın lezyonlar	Mukoz membranlar tutulabilir Sistemik semptom yok	Klinik (sıklıkla mukozal tutulum yoktur, hastalar iyi durumdadır)
AGEP	Ödematöz eritem üzerinde püstüller	Tipik olarak yüz veya intertriginöz alanda başlar, saatler içinde yayılır	Ateş Lökositoz, nötrofil, geçici böbrek yetmezliği olabilir	Klinik, bakteriyel sürüntü (steril püstüller)
Vaskülit	Purpurik papüller	Öncelikle alt ekstremiteler	Sistemik organ tutulumu olabilir, hemorajik ve/veya nekrotik lezyonlar	Klinik (purpura), Histoloji (lökositoklazi)
DRESS	Değişken: maküller, papüller, küçük yüzeysel püstüller veya veziküller, egzama benzeri, hedef benzeri lezyonlar, purpura	Yüz, üst gövde, ekstremiteler, yaygın	Ateş Eozinofili Lenfadenopati Hepatit, miyokardit, interstisyel pnömoni ve nefrit, tiroidit, artrit	Klinik, ayırıcı kan sayımı ve organ fonksiyon bozuklukları, lenfadenit
SDRİFE	Keskin sınırlı eritem	Fleksural ve intertriginöz alanlar	Genellikle sistemik tutulum yok	Klinik (vücut kıvrımlarının tutulumu)
MPE	Maküller, papüller	Gövde > ekstremiteler	Düşük dereceli ateş, prurit ve eozinofili eşlik edebilir	Klinik, kan testleri (sistemik tutulum olmaması)
FDE	Eritematöz makül(ler), plak(lar)	Soliter lezyon(lar)	Tekrar uygulamayla aynı bölgelerde nüks	Klinik (tipik tetikleyici)
Sistemik fotoalerjik reaksiyonlar	Dermatit	Güneşe maruz kalan alanlar, yayılabilir	Güneşe maruz kalır kalmaz hemen oluşmaz (gecikme)	Klinik (güneşe maruz kalan yerler), Foto yama testi
Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	Eritematöz plak	İlaç enjeksiyon bölgesi	Sistemik semptom yok İleri vakalarda MPE'ye yayılabilir	Klinik (enjeksiyon hikayesi)

AGEP, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz; DRESS, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu; FDE, fiks ilaç erüpsiyonu; GBFİE, Jeneralize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu; MPE, makülopapüler ekzantem; SDRİFE, simetrik ilaca bağlı intertriginöz ve fleksural ekzantem; SJS, Stevens-Johnson sendromu; TEN, toksik epidermal nekroliz.

Tanısal detaylar için metne bakınız.

^a Ayrışma SJS <%10, SJS/TEN örtüşmesi %10-%30, TEN>%30.

Hastalar ağır hastadır ve sıklıkla ateş gelişir. Cilt ayrışmasına yol açan birleşen büllelerin alanı, SJS'de toplam vücut yüzeyinin <%10'u (yanıklarda hesaplandığı gibi), SJS/TEN birlikteliğinde %10-%30'u, ve TEN'de >%30'udur. Nikolsky belirtisi pozitifdir (bir parmağın hafif baskısıyla bir bülün lateral genişlemesi). Mortalite oranı yüksektir (SJS'de %9, SJS/TEN birlikteliğinde %29, TEN'de %48) ve temel olarak hastanın yaşına ve cilt ayrışmasının derecesine bağlıdır.¹² Ayrıca, sorumlu ilacın kesilmesine kadar geçen süre prognostik açıdan önemlidir.¹³ İlk ilaç dozu ile SJS/TEN'in başlangıcı arasındaki tipik süresi 4 gün ile 4 hafta arasındadır, ancak uzun yarılanma ömrüne sahip ilaçlar için 8 haftaya kadar uzayabilir. SJS/TEN'e en çok neden olan ilaçlar arasında allopurinol, sulfasalazin de dahil olmak üzere antibakteriyel sülfonamidler, bazı anti epileptikler (karbamazepin,

lamotrijin, fenobarbital, fenitoin), nevirapin ve oksikam-nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) bulunur.¹⁴

Bazen multiloküler FDE'ler ortaya çıkar. Eğer büllöz ve vücutta yaygınlarsa, jeneralize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu (GBFİE) olarak adlandırılırlar. SJS/TEN'li hastaların aksine, GBFİE'li hastaların sistemik semptomları yoktur, lezyonlar iyi sınırlıdır ve mukoz membranlar nadiren veya sadece minimal olarak tutulur. SJS/TEN'in aksine, sorumlu ilaç genellikle daha önce alınmış ve tolere edilmiştir (duyarlılık dönemi) ve daha hafif eski ataklar sıklıkla rapor edilmektedir. Bununla birlikte tekrarlayan olaylar, yaşlı hastalarda önemli bir ölüm oranına (%22'ye varan) yol açacak kadar şiddetini arttırabilir.¹⁵

Akut generalize ekzantematöz püstüloz

Yaygın birleşme gösteren ekzantem zemininde dissemine foliküler olmayan, küçük steril püstüllerin ani başlangıcı, akut jeneralize ekzantematöz püstülozun (AGEP) ayırıcı özelliğidir. İntertriginöz alanlar ve gövde sıklıkla tutulur. Püstüller bitişik olabilir ve bazen SJS/TEN'e ilerleme olarak yanlış teşhis edilen geniş, çok yüzeysel ayrışmalara neden olabilir. Hastalarda ateş ve periferik kanda nötrofil ile beraber lökositoz ve bazen de hafif eozinofili vardır. İç organ tutulumu genellikle yoktur ancak yaşlı hastalarda gözlenmiştir. Erüpsiyonun rezolüsyonu, tipik postpüstüler deskuamasyon ve bazen de geniş çaplı pullanma ile ilişkilidir. Mortalite oranı %4 olarak hesaplanmıştır ve çoğunlukla yaşlı hastaları etkilemektedir. AGEP açısından yüksek riskli ilaçlar arasında aminopenisilinler, sefalosporinler, makrolidler ve diğer antibiyotikler ve ayrıca terbinafin, (hidroksil-) klorokin ve diltiazem bulunur. Reaksiyon, antibiyotikler için genellikle 1-2 günlük sistemik alımdan sonra gelişir, ancak diğer ilaçlar için, örneğin diltiazem, daha uzun bir süre gerekir (11 güne kadar).¹⁶

Vaskülit

Vaskülitten sık şüphelenilir ve nadiren ilaç alımından kaynaklandığı doğrulanır.^{17,18} En yaygın tipi olan ilaca bağlı lökositoklastik vaskülit, nekroza yol açabilen palpabl purpura, peteşiler ve büller ile ortaya çıkar ve diğer nedenlere bağlı vaskülitten ayırt edilemez. Ateş, artralji, hematüri veya proteinürinin yanı sıra lenfadenopati de eşlik ettiğinde, serum hastalığı reaksiyonundan şüphelenilebilir. Serum hastalığı benzeri reaksiyonlar, özellikle sefaklor alımından sonra çocuklarda bildirilmiştir.¹⁹

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu, sıklıkla iç organları da tutan MPE ile başlayan ciddi bir durumdur. Eritematöz santral yüz şişmesi tipiktir. Ateş, halsizlik ve lenfadenopati çoğunlukla mevcuttur. Periferik kanda sıklıkla eozinofili, lökositoz ve atipik lenfositler bulunur. Agranülositoz ve anemi oluşabilir. İç organların ileri tutulumuna ilişkin, en yaygın olarak karaciğer enzimlerinin yükseldiği hepatit (en az iki farklı günde normal değer iki katı) görülür. Nefrit, pnömoni, kolit ve pankreatit veya artrit gibi diğer viseral organ tutulumları daha az görülür. Ekzantem genellikle ilk ilaç dozundan sonra nispeten geç başlar (2-12 hafta). SJS/TEN ve çoğu AGEP de olduğu gibi DRESS genellikle sorumlu ilacın ilk sürekli kullanımı sırasında ortaya çıkar. Mortalite, değişken oranlarda bildirilmiştir, genellikle karaciğer yetmezliği ile ilişkilidir ancak tanıları kesin olarak doğrulanmış geniş bir DRESS vakası serisinde, %2 olarak bulunmuştur.²⁰ Ancak sorumlu ilacın kesilmesinden sonra bile, uzun süreli seyir ve alevlenmeler yaygın olarak görülür. Bu, DRESS'te sıklıkla saptanan herpes virüslerinin (insan herpes virüsü 6/7, Epstein-Barr virüsü [EBV], sitomegalovirüs) reaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. DRESS açısından yüksek riskli ilaçlar arasında antiepileptik ilaçlar (örn., karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital ve fenitoin), minosiklin, allopurinol ve dapson bulunur. Yakın zamanlı bir çalışmada allopurinol ve karbamazepin, DRESS vakalarının %38'ini oluşturmuştur.²⁰

Simetrik ilaç-ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem

İntertriginöz ve fleksural alanları tutan karakteristik bir dağılım yapısına sahip MPE'nin özel bir paterni simetrik ilaç-ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem (SDRIFE) olarak adlandırılır. Tipik olarak, perigenital ve perianal alanın yanı sıra, aksilla ve diğer intertriginöz kıvrımların keskin sınırlı eritemi de görülür. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Birkaç püstül gözlenebilir ve AGEP ile overlap olabilir. Hastalar genellikle sistemik semptom ve belirtiler olmaksızın iyidir. Postekzantematöz deskuamasyon sıklıkla görülür. SDRIFE'nin başlıca tetikleyicileri aminopenisilinlerdir.⁶

Makülopapüler ekzantem

En yaygın İADR'ler MPE'dir.^{21,22} MPE'ler genellikle yeni bir ilacın başlanmasından dört ila 14 gün sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte, duyarlanmış bir bireyde, ilk semptomlar birkaç saat içinde ortaya çıkabilir ve 1 veya 2 gün sonra da tipik bir ekzanteme dönüşebilir. MPE ayrıca, ilaç alımı kesildikten birkaç gün sonra da ortaya çıkabilir. Eritematöz maküller ve infiltrate papüller primer lezyonlardır. Simetrik bir dağılım ile en sık gövde ve proksimal ekstremiteler tutulur. Bununla birlikte, yaygın ekzantemler jeneralize olabilir, birleşebilir ve eritrodermiye dönüşebilir. Erken evrelerde ise tipik olarak herhangi bir pullanma meydana gelmemekle birlikte, sonraki iyileşme evresinde deskuamasyon yaygındır. Normalde mukoz membranlar tutulmaz. Pruritus tipiktir. Ateş ve sistemik tutulum bazen ortaya çıkabilir ancak çok hafiftir. Maküller ve papüllerle görülen ekzantemlerin, genellikle 48 saat içinde belirgin hale gelen şiddetli KİADR'nin (örn., DRESS, SJS/TEN) erken ortaya çıkan bulguları olabileceğini anlamak önemlidir (bkz. tehlike işaretleri).

MPE'nin diğer dissemine ve generalize ekzantemlerden ayırımı

MPE'nin esas olarak dışlama tanısı olduğuna dikkat etmek önemlidir. MPE'li hastada ateş, hafif sistemik semptomlar veya nadiren minimal veziküller veya püstüller gelişebilse de, bunlar spesifik şiddetli oluşumlardan birinin tipik özelliklerini göstermemektedir (yukarıda açıklandığı gibi). Bu nedenle, DRESS, SJS/TEN veya AGEP'in erken belirtilerini dışlamak için ilk evrede MPE'nin seyri düzenli bir şekilde izlenmelidir. MPE tanısı benign seyri ve klinik tablosu ile konur.

Tarif edilen iki farklı durumun özelliğini, örneğin DRESS ve SJS/TEN, AGEP ve SJS/TEN veya AGEP ve SDRIFE, veya bunlardan herhangi birinin ve MPE'nin karakteristik özelliklerini gösteren vakalar söz konusu olur. "Overlap" teriminin rutin kullanımını desteklemiyoruz ve bazı hastalarda bu zor olsa da, en önemli klinik özelliklere dayanarak tek bir tanının kullanılması önerilmektedir.

3.3 | Lokalize reaksiyonlar

3.3.1 | Fiks ilaç erüpsiyonu

Fiks ilaç erüpsiyonu, merkezi olarak büllöz hale gelebilen, karakteristik eritematöz ve morumsu, bazen de ödemli bir plak olarak kendini gösterir. Bu lezyon her zaman aynı bölgede, sorumlu ilaca tekrar maruziyetten <2 gün sonra ortaya çıkar. Lezyon karakteristik olarak rezidüel hiperpigmentasyonla düzelir. Çok bölgesel büllöz FİE oluşabilir (yukarıdaki GBFİE'ye bakınız).

3.3.2 | Sistemik fotoalerjik reaksiyonlar

Sistemik olarak uygulanan ilaçlarla gelişen fotoalerjik ve fototoksik reaksiyonlar, duyarlılaştırıcı ilacın alımından sonra ışığın bir immün veya fototoksik yanıtı başlatmasıyla gelişir. Fotoalerjik reaksiyonlar, bağışıklık sistemi ve bir fotohapten arasındaki etkileşimle kendini gösterir. Fototoksik reaksiyonlara, ilaca bağlı epidermal foto-oksidatif stres aracılık eder, klasik aşırı duyarlılık değildir. Sistemik fotoalerji, çoğunlukla güneş ışığına maruz kalan bölgeleri etkileyen (ayrıca kapalı vücut bölgelerine de yayılabilen) dermatite (egzama) neden olur, fototoksik reaksiyonlar ise güneş yanığı benzeri değişikliklere neden olur (veziküller ve büller ile birlikte veya olmaksızın keskin sınırlı eritem ve takiben hiperpigmentasyon). İlaç maruziyetinden sonra fotoalerjinin başlangıcı, günlük ilaç alımından sonraki birkaç gün ile 3 yıl arasında değişiklik gösterir.²³⁻²⁶ Bu değişkenlik, fotoalerji gelişiminin bireylerin provoke eden ışığa maruziyetinin öngörülemez olmasına bağlı olabilir. Fotoalerjik ve fototoksik reaksiyonları birbirinden ayırt etmek zor olabilir ve çoğu zaman uzman değerlendirmesi gerektirir. Fotoalerjik reaksiyon durumunda, tutulan alanların sınırları tipik olarak daha az belirgindir ve eritem, ödem ve papüller kapalı cilt bölgelerine yayılır. Erüpsiyon sıklıkla, maruziyetlerin kesilmesinden sonra birkaç gün süren kötüleşen bir "kreşendo" paterni gösterirken, fototoksik reaksiyonlar genellikle her iki provoke edici faktörden (ilaç, ışık) birinin uzaklaştırılmasından hemen sonra geriler.²⁴ Şüpheli ilaçla yapılan foto yama testi için esastır.²⁷

3.3.3 | Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Enjeksiyon bölgesi KIADR'leri tipik olarak ilaçların intramüsküler veya subkütan enjeksiyonundan birkaç saat ile günler sonra gelişen, geç ortaya çıkan sertleşmiş, pruritik, eritematöz yamalar veya plaklar, bazen de edematöz şişliklerdir.²⁸ Uç vakalarda ilacın uygulanmasına devam edilirse MPE gelişebilir. Daha ciddi reaksiyonlarda, veziküller veya büller, nekroz veya ülser ortaya çıkabilir.

3.4 | Kemoterapötik ve biyofarmasötiklerle görülen spesifik klinik reaksiyon paternleri

Kemoterapi ve biyofarmasötikler ürtiker ve anafilaksi ile ilişkilendirilir (genellikle platin tuzları,²⁹ taksanlar³⁰ ve setuksimab, infliksimab veya rituksimab gibi biyolojik ilaçlarla ortaya çıkar). Ayrıca, kemoterapötik ve biyofarmasötikler, farklı kronoloji ve ilaca özgü spesifik klinik özelliklerle çok çeşitli KIADR'lere yol açabilir. Diğer taraftan, SJS/TEN veya DRESS gibi şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar nadir olmakla birlikte, alopesi (saç dökülmesi) ve stomatit gibi kutanöz toksisiteler birçok kemoterapötikle sıkça görülür. Ek olarak, immünolojik olan ancak alerjik olmayan kutanöz ilaç reaksiyonlarının birçok modern kemoterapi

tedavisiyle ilişkili olduğunu bilmek önemlidir. Bu reaksiyonların tam bir incelemesi bu yazının kapsamı dışında olsa da, bazı önemli konular tartışılmıştır: (a) Sorafenib gibi antianjiyogenik ajanlar el-ayak sendromu, egzama benzeri lezyonlar ve palmoplantar eritrodisesteziye neden olabilir.³¹ (b) El-ayak sendromu, bir kemoterapi sürecinden 2 gün ile 3 hafta sonra avuç içi ve ayak tabanlarında kızarıklık ve karıncalanma ya da yanma hissiyle başlayan, avuç içi ve ayak tabanlarının simetrik, keskin sınırlı eritemine dönüşen ve de ağrılı büller, fissürler ve ödem içerebilen spesifik bir KIADR'dir. Lezyonlar, başta intertriginöz bölgeler (örneğin, aksilla, kasık) olmak üzere vücudun geri kalanına yayılabilir. (c) Flagella dermatozlar, gövdede veya ekstremitelerde hiperpigmentasyon ile iyileşen³² ve kemoterapi başlangıcından 12 saat ile 6 ay sonra ortaya çıkabilen (örneğin, bleomisin) kaşımayla indüklenen veya indüklemeyen pruritik eritematöz doğrusal çizgilenmelerdir. (d) Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarına genellikle enjekte edilebilir biyofarmasötikler neden olurken, ekzantemler daha az yaygındır.

(e) Kontrol noktası inhibitörleri tipik olarak pruritus ve vitiligoya neden olur. Bununla birlikte, hafiften (MPE) şiddetliye (örn., büllöz ilaç erüpsiyonları) kadar değişen özgün KIADR'ler de sıklıkta görülür. (f) Fototoksiste de yaygın görülen bir problemdir (özellikle de erlotinib ve vemurafenib). Sonuncusu ayrıca sıklıkla folikülit, kistler, pruritus ve ekzantemlere neden olur.^{33,34} 7) Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörleri (setuksimab, panitumumab, gefitinib, erlotinib), 1-2 hafta veya daha sonra gelişen papülopüstüller erüpsiyona (akneiform döküntü) neden olabilir. Papül ve pustüller kaşıntılı veya ağrılı olabilir.³⁵ EGFR reaksiyonları karakteristik olarak yüz merkezi, üst göğüs ve sırt bölgelerini³⁶ içerir ve şiddeti, hastalığın tedaviye yanıtıyla ilişkilidir. Çoğunlukla yüz ve uzuvlarda yerleşim gösteren ve bazen de ışığa maruz kalan bölgelerde baskın olan kronik egzama benzeri dermatozlar da gelişebilir. Kseroz, izole görülebilir veya eritem ve pruritus ile ilişkili olabilir.³⁵ Kutanoz ekler, tırnak veya saç anomalileri ve ağrılı paronşi ile etkilenebilir.

4 | TANISAL SORUNLAR, GİZLİ TEHLİKELER VE İPUÇLARI

4.1 | Klinik tablonun tanımlanması

Önemli ve bazen çok zor bir ayırım, ürtiker ve ekzantem arasında yaşanır. Her iki klinik tablo, kendi farklı primer cilt lezyonlarıyla ayırt edilebilir (Tablo S2). Ürtikerdeki kabarmalar her zaman geçicidir ve 24 (-36) saat içinde kaybolur ancak ekzantemdeki her bir lezyon birkaç gün boyunca devam eder, çünkü ciltte görülen hücresel infiltrattan oluşur. Kortikosteroidler veya antihistaminikler ile yapılan ilk tedavi, ürtikerin sadece maküler yönünü geride bırakarak ödemli bileşenini azaltabilir. Bir hastanın bir veya birkaç lezyonunun etrafının kalemle daire içine alınması ve 1 ile 2 gün sonra bu lezyonların kalıcılığının ayırım açısından kontrolü önerilir. Ayırımın yapılması için kronolojik bilgi, hastalığın seyrinin ve kabarıklık süresinin izlenmesi (± nadiren histoloji) gerekebilir. Ekzantemler baskın primer cilt lezyonlarına, şekillerine ve diğer hastalıklara benzerliklerine göre morfolojik olarak makülopapüler, likenoid (liken planusa benzeyen), ürtikeriyal (ürtikere benzeyen, ancak daha uzun süreli lezyonlar), morbilliform (kızamık benzeri), veziküler (veziküllü), pustüler (püstüllü), akneiform (akne vulgarise benzeyen) ekzantem alt gruplarına ayrılabilirler (Tablo S4). Terminolojide karışıklıktan kaçınmak için ve baskın olan tablo zamanla değişebileceğinden ve tüm cilt alanlarında tutarlı olmayabileceğinden tüm bu biçimleri MPE tanısı altında özetliyoruz.

4.2 | Tehlike işaretleri

Önemli olarak, MPE ve SJS/TEN veya DRESS farklı oluşumlardır ve şiddetli bir KIADR'nin persistan MPE'den gelişemeyeceğine inanılmaktadır. Bununla birlikte, erken evrelerde (ilk 2 gün içinde) KIADR, MPE'ye benzeyebilir ve şiddetli KIADR'nin özelliklerinin tanımlanması için (tehlike işaretleri) tekrar tekrar incelenmesi gerekebilir. SJS/TEN'e işaret eden spesifik erken tehlike işaretleri, küçük veziküller veya kabuklanmalar, lezyonların gri-morumsu veya koyu renkte olması, ateş ve halsizliğe ek olarak ağrılı veya yanmanın eşlik ettiği cilt ve/veya mukozanın varlığıdır. Mukoza membranlarının hemorajik erozyonları ve cilt ayrışması mevcut olduğunda, reaksiyon açıkça daha şiddetlidir ve SJS/TEN ve diğer büllöz durumların ayırıcı tanısı göz önünde bulundurulmalıdır. DRESS durumunda, kutanöz lezyonlar birkaç gün boyunca MPE gibi görünebilir, ancak lezyonların vücut yüzey alanının %50'sinden fazlasına ilerlemesi, laboratuvar değerlerinin tekrar kontrolü (kan sayımı, karaciğer ve böbrek parametreleri, vb.) gibi ileri tanınal testlerinin kullanımını teşvik etmelidir. Ayrıca, yüz ödemi, ödematöz ve infiltrat cilt inflamasyonu daha şiddetli bir reaksiyona işaret edebilir. Yüz ödemi, DRESS'in yanı sıra AGEP'te de ortaya çıkabilir ve kan sayımındaki eozinofili veya nötrofili sırasıyla bu hastalıkların tanınmasını sağlayabilir. Şiddetli KIADR'lerden AGEP'in, erken evrelerde MPE olarak yanlış tanımlanma olasılığı daha düşüktür, çünkü tipik olarak, ağırlıklı bir biçimde vücut kıvrımlarında ve ekstremitelerin fleksuralarında daha büyük eritem alanlarıyla ortaya çıkar. Düzinelerce foliküler olmayan püstüller, genellikle eritem oluşumundan 1-2 gün sonra ortaya çıkar. 38.5 °C ve daha yüksek akut ateş tipik olarak AGEP, DRESS ve SJS/TEN'de görülür, ancak nadiren MPE'ye de eşlik edebilir.

AGEP ve SJS/TEN'de, karaciğer enzimleri ve böbrek parametrelerinde geçici yükselme görülebilir ancak ikisi de tanınal değildir. Bununla birlikte, biyokimyasal anormallikler, seyirin oldukça değişken olduğu DRESS'in ayırt edici özellikleridir. Reaksiyonların çoğu cilt erüpsiyonuyla başlar, bunu takiben birkaç gün sonra eozinofili (bazen 1 haftadan sonra) ve bundan bir hafta sonra da karaciğer tutulumu görülür. Bu nedenle, özellikle konstitüsyonel semptomlarla birlikte geniş bir cilt erüpsiyonu varlığında, DRESS'i doğrulamak veya dışlamak için laboratuvar testlerinin tekrarlanması gerekir.^{37,38}

4.3 | Ayırıcı tanı

KIADR'nin bir çok ayırıcı tanısı vardır. İlacın neden olduğu ekzantemin en önemli ayırıcı tanısı, enfeksiyon kaynaklı ekzantemdir.^{39,40}

Toplumda bir ekzantemin en yaygın nedeni, özellikle de çocuklarda, viral enfeksiyondur.⁴¹ Geleneksel olarak, kızamık (kızamık virüsü enfeksiyonu), kızıl hastalığı (grup A streptokok enfeksiyonu), kızamıkçık (kızamıkçık (rubella) virüsü enfeksiyonu), eritema enfeksiyozum (eş anlamlısı: tokatlanmış yanak/beşinci hastalık; parvovirüs B19 enfeksiyonu) ve ekzantem subitum (eş anlamlısı: Roseola infantum; HHV-6 enfeksiyonu) olarak altı klasik enfeksiyöz ekzantem tanımlanmıştır. Eş anlamlısı dördüncü hastalık olan Duke hastalığı, artık spesifik bir oluşum olarak kabul edilmemektedir. Bu ekzantemler patognomonik özelliklerle karakterizedir (Tablo S5).

Streptokok gibi çeşitli bakteri veya virüslerin neden olduğu "atipik" ekzantemler⁴² daha yaygındır ve özellikle ilaçlar genelde viral ve/veya bakteriyel bir enfeksiyon sırasında reçete edildiğinden, bunların ilaç ekzantemlerinden ayırt edilmesi zordur.

Antibiyotik tedavisi sırasında ortaya çıkan ekzantemlerin büyük çoğunluğunun bir viral enfeksiyondan kaynaklandığı gösterilmiştir.^{39,40} Akut evrede bunlar ve ilaca bağlı ekzantemler arasında ayırım yapmak zordur. Ekzantem gelişiminin kronolojisi, ilaç maruziyetini gösteren zaman çizelgesine kıyasla daha önemli ipuçları verebilir (Tablo 1). Bazen histoloji faydalıdır ancak nadiren tek başına tanısaldır. Eşlik eden akut bir enfeksiyon ilaç aşırı duyarlılığını tamamen dışlamasına rağmen (örn., EBV ve amoksisilin aşırı duyarlılığı), seroloji veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tanı sürecinde faydalı olabilir.^{39,43} Klinik bilgilere göre KIADR'nin dışlanmadığı durumlarda, hastalığın düzelmesinden sonra, eğer endike ise planlanan ilaç alerjisi testine kadar ilaçtan kaçınılması zorunludur.¹

Ayrıca diğer dermatolojik hastalıklar KIADR'yi taklit edebilir ve ayırt edilmeleri gerekir. İlaça bağlı ürtiker için en önemli ayırıcı tanı spontan akut ürtikedir. Ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi sıklıkla ilaçlar dışında tetiklenir ve kendiliğinden oluşabilir (idiyopatik). Kronoloji, ilaçlardan tetikleyici olarak şüphelenmek için önemlidir (Tablo 1). Akut ürtiker, gelişen anafilaksinin ilk belirtisi olabilir. Bununla birlikte, ilk birkaç saatte başka organ tutulumu olmadan ürtiker bir süre devam ediyorsa, anafilaksi gelişimi olasılığı oldukça düşüktür.

Ekzantemlerin ayırıcı tanıları arasında psöriyazis (sedef hastalığı), liken planus, egzama ve pitriyazis rozea bulunur. Karakteristik psöriyazis lezyonları tipik olarak kafa derisi, dirsek ve dizlerin ekstansör yüzeylerini tutan, keskin sınırlı eritematöz plaklar üzerinde gümüşü, beyaz pullarla, madeni para büyüklüğünde veya guttat lezyonlarla ortaya çıkar. Psöriyazisin püstüler varyantının AGEP'ten ayırt edilmesi gerekir. Bazı ilaçlar (beta-bloker ve hatta tümör nekroz faktörü [TNF] alfa blokerleri gibi), immünojenik olmayan psöriyazisi ortaya çıkarabilir veya şiddetlendirebilir.⁴⁴⁻⁴⁶ Psöriyazise genetik yatkınlık olan bir kişide, ilaca bağlı bir ekzantem psöriyazisi indükleyebilir. Liken planus farklı klinik şekillerle el bileği, el sırtları ve sıklıkla da bukkal mukozayı tercih eden, düz yüzeyli morumsu papüller ile karakterizedir. İlaça bağlı likenoid görünümülü MPE ve liken planus arasında ayırım yapmak güç olabilir. Egzemada, lezyonların klinik prezentasyonu daha diffüz ve (MPE'nin ilk günlerinde skuam olmaksızın yayılan daha küçük lezyonlara kıyasla) epidermal inflamasyonu yansıtan primer skuamlaşma gösterir. Eritroderma (Tablo S3) da ilaçlar tarafından indüklenebilir, fakat eritroderma daha yaygın olarak atopik dermatit, psoriyazis, pitriyazis rubra pilaris ve kutanöz lenfoma ile indüklenir. Pitriyazis rozea, özellikle ergenlerde ve genç erişkinlerde görülen, bazen kaşıntılı, kendini sınırlayan bir erüpsiyondur. Bu hastalıkta, gövde üzerinde iyi sınırlı primer bir plağın ardından sıklıkla "Noel ağacı" paterninde merkezi ince skuamaları olan çok sayıda küçük plak erüpsiyonu izlenir. İlaç ekzantemlerini taklit edebilen diğer dermatolojik hastalıklar arasında sistemik lupus eritematozus ve dermatomyozit ve büllerin olduğu durumlarda büllöz pemfigoid veya IgA-lineer dermatozu gibi otoimmün büllöz deri hastalıkları bulunur. Kawasaki hastalığı, unilateral laterotorasik ekzantem ve Henoch-Shöenlein purpurası çocuklardaki öncelikli KIADR ayırıcı tanılarıdır.

TABLO 3 İlaç aşırı duyarlılık anketi (47 'den kısaltılmıştır)**İLAC ASIRI DUYARLILIĞI****ARAŞTIRMACI:**

İsim:..... Merkez:

Adres: Tel/Faks/E-posta:

Protokol No:

Protokol tarihi:

HASTA:

İsim:..... Doğum tarihi: Yaş: yıl Vücut ağırlığı:

.....kg Boy: cm

Meslek: Köken: Cinsiyet: E KRisk grupları: Tıbbi personel İlaç Endüstrileri Çiftçiler Diğer/belirtiniz**MEVCUT ŞİKAYETLER:****İLAC REAKSİYONU:**

(Birden fazla kutu işaretlenebilir; gerekirse seçimin altını çiziniz; reaksiyonlar görülme sırasına göre numaralandırılabilir)

■ KUTANÖZ SEMPTOMLAR:

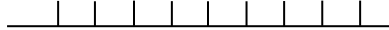
- Makülopapüler döküntü
- Maküler döküntü
- Ürtikeryal döküntü
- AGEP (Akut generalize ekzantematöz püstüloz)
- Egzematoid ekzantem
- Eritema eksudativum multiforme
- Büllöz ekzantem
- Stevens Johnson Sendromu / TEN
- Fiks ilaç ekzantemi
- Purpura Trombosit sayısı:.....
- Palpabl Hemorajik-nekrotizan
- Viserel organ tutulumu:
- Kontakt dermatit
- Topikal neden Hematojen/nekrotizan
- Ürtikeryal vaskülit
- YALNIZ** kaşıntı
- Ürtiker
- Anjiyoödem/Lokalizasyon:
- Konjunktivit
- Diğer/Özellikler:.....
- ...
- Morfoloji ve lokalizasyonlar

REAKSİYON TARİHİ:

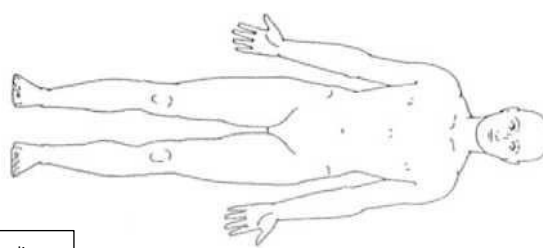
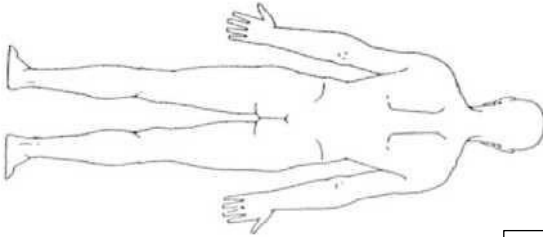
(Birden fazla kutu işaretlenebilir; gerekirse seçimin altını çiziniz; reaksiyonlar görülme sırasına göre numaralandırılabilir)

■ AYIRICI TANI:**■ KATKIDA BULUNAN FAKTÖRLER:**

- Viral enfeksiyonlar: Grip benzeri sendrom Diğer:.....
- Ateş
- Fotosensitivite ? Hayır Evet Bilinmiyor
- Stres
- Egzersiz
- Diğer/Özellikler:

■ GELİŞİM:**Yoğunluk****■ LEZYONLARIN DAĞILIM YERİ**

saat/gün

 jeneralize**■ GASTROİNTESTİNAL AND SOLUNUM SEMPTOMLARI:**

- Bulantı/Kusma
- Diare
- Gastrointestinal kramp/karın ağrısı
- Öksürük
- Ses kısıklığı
- Dispne(PEFR veya FEV1:

 Wheezing/Bronkospazm

- Rinit
- Rinore
- Hapşırma
- Nazal obstrüksiyon
- Diğer/Özellikler:.....

■ PSİŞİK SEMPTOMLAR:

- Korku/Panik reaksiyonlar Vertigo
- Bayılma
- Parestezi/Hiperventilasyon

■ EŞLİK EDEN SEMPTOMLAR:

- Organ tutulumları Karaciğer Böbrek Tutulumu Diğer:.....
- Ateş °C
- Ağrı/Yanma hissi Lokalizasyon:.....
- Ödem Lokalizasyon:...

 Artralji/Miyalji Lokalizasyon..... Lenfadenopati Diğer:.....**■ KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLAR:**

- Taşikardi Kalp atım hızı:/dk
- Hipotansiyon Kan basıncı:.....mmHg
- Kollaps
- Aritmi
- Diğer Bulgular:

■ DİĞER ORGANLARIN TUTULUMU :

(örn., periferik nöropati, akciğer tutulumu, sitopeni, vb.)

TABLO 3 Devamı

- Terleme
 Diğer/Özellikler:

■ KLİNİK SONUÇLAR:

.....

- Reaksiyon gözlemlendiği sırada kullanılan tüm ilaçlar (katkı maddesi içeren ilaçlar dahil):

.....

■ ŞÜPHELİ İLAÇLAR:

İlacın jenerik adı ± katkı maddeleri / Endikasyon:	Günlük doz / Verilme yolu / Tedavi süresi:	Doz ve reaksiyon arasındaki süre	Aynı ilaç daha önce Kullanılmış mı ?
1.mg/gün;.....;gün		<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Evet -> Semptomlar:.....
2. mg/gün;.....;gün		<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Evet -> Semptomlar :.....
3. mg/gün;.....;gün		<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Evet -> Semptomlar :.....
4. mg/gün;.....;gün		<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Evet -> Semptomlar :.....
5. mg/gün;.....;gün		<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Evet -> Semptomlar :.....
6. mg/gün;.....;gün		<input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Evet -> Semptomlar :.....

- KULLANILMAKTA OLAN DİĞER İLAÇLAR:

- Antihistaminler....
 Beta blokerler....

■ AKUT İLAÇ REAKSİYONUNDA UYGULANILAN TEDAVİ:

- Tedavi uygulanmadı

- Şüpheli ilaç kesildi (no:/isim)
 Antihistaminikler lokal sistemik
 Kortikosteroidler lokal sistemik
 Bronkodilatörler lokal sistemik

- Şok tedavisi Epinefrin Plazma genişleticiler Diğer:

- İlaç değişikliği:

İsim:.....

Tolerans:.....

Diğer/Özellikler;

- Doz azaltma (ilaç).....

- Diğer/belirtiniz

ÖZGEÇMİŞ:

- 1) DAHA ÖNCE ŞÜPHELİ İLAÇ KULLANILMADAN DA BENZER SEMPTOMLARLA KARŞILAŞILDI MI

- Hayır Bilinmiyor Evet (açıklayın.....)

- 2) MEDİKAL HİKAYE

- Astım Otoimmün (Sjögren, Lupus, vb.) Ürtikerya pigmentosa / sistemik mastositoz
 Nazal polipozis Lenfoproliferatif (ALL, KLL, Hodgkin, vb.) Kronik ürtiker
 Kistik fibrozis İntervertebral disk cerrahisi HIV pozitifliği
 Diyabet Böbrek:

Diğer/Özellikler: Karaciğer:.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

3) ALERJİK HASTALIKLAR:

(ör. pollinozis, atopik dermatit, besin alerjisi, hymenoptera venom alerjisi, lateks alerjisi, vb.)

- 4) ÖNCEKİ CERRAHİ SIRASINDA İLAÇ REAKSİYONLARI: Dişçi Lokal anestezi Genel anestezi (No:)

- 5) ÖNCEKİ AŞI REAKSİYONLARI: Polio Tetanoz Kızamıkçık Kızamık Hepatit B Difteri Diğer: Bilinmiyor

SOYGEÇMİŞ: Alerjiler / İlaç alerjileri:

NOTLAR:.....

5 | SONUÇLAR VE GELECEKTEKİ İHTİYAÇLAR

KİADR'nin tanısı, çok sayıda ayırıcı tanı, özellikle de akut spontan ürtiker ve bulaşıcı ekzantemler, aynı zamanda da diğer dermatolojik hastalıklar nedeniyle zor olabilir. Bir KİADR'den şüphelenmek için:

1. Hastaya yeni bir ilaç (veya bir ilacın tekrarlanan alımı) verildiğinde, ilaç alımı ve ilk semptomların gelişimi arasında spesifik bir zaman aralığı olmalı (Tablo 1) ve
2. Tipik klinik bulgular mevcut olmalıdır (Tablo 2). Bu özellikler, çeşitli klinik durumlar arasında büyük ölçüde farklılık gösterir. Morfolojiye dayalı olarak doğru tanı koymak için primer ve sekonder lezyonların (Tablo S2) tanımlanması ve alerjik (Tablo S1) ve dermatolojik terimlerin uygun şekilde kullanılması (Tablo S3) çok önemlidir.

Vakaların çoğu klasik sorumlu ilaçlarla ortaya çıkar (Tablo 1). Bununla birlikte, 1. ve 2. maddelerin karşılanması durumunda bu KİADR'nin klasik olmayan ilaçlara bağlı olduğu düşünülmelidir. Hikaye ve klinik tablonun, hastalığın akut aşamada tedavisi ve daha sonra yapılacak tanısız testlerinin planlanması açısından önemli etkileri vardır. Eğer mümkünse, hastalar reaksiyonun akut fazı sırasında uzmanlar tarafından değerlendirilerek, hem klinik tablo hem de histopatolojiyle birçok ayırıcı tanının dışlanmasına, klinik belirtilerin sınıflandırılmasına, kullanılan ilaçların kaydedilmesine ve reaksiyonun seyrinin takibine olanak sağlanmalıdır. İlgili bilgileri toplamak için standart bir anket mevcuttur⁴⁷ (Tablo 3) ve hastanın tedavisinin planlaması amacıyla ilgili bilgilerin kaydedilmesi için kullanılması önerilir. Bu anketin farklı dillerde çevirilerine (<http://www.eaaci.org/organisation/eaaci-interest-groups/ig-on-drug-allergy/resources.html>) adresinden ulaşılabilir. Genellikle, klinik reaksiyona ilişkin bilgiler yalnızca hasta veya bakıcıdan, bazı durumlarda da tıbbi kayıtlardan alınabilir (örneğin epikriz, tıbbi çizelge, anestezi protokolleri). Bu gibi durumlarda, lezyon paternini ve vücut dağılımını tanımlamak için hasta tarafından klinik reaksiyonun fotoğraflanması (genellikle akıllı telefonlarla) çok faydalıdır ve istenmelidir. Ek S1, hastanın reaksiyonla ilgili temel bilgileri belirlemesi için bir anket tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, hasta tarafından verilen bilgilerin tıbbi eğitim eksikliğinden dolayı önemli kısıtlamalarla birlikte hataya açık olduğunu anlamak önemlidir. Bu tavsiyelerin standartlarını takip etmek için denetim noktaları verilmiştir (Tablo S6)

ÇIKAR ÇATIŞMASI

İlgili yazar ve koordinatör herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder. Ortak yazarların hiçbirisiyle herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Adı verilen tüm yazarlar, konsensüs grup toplantılarında, farklı ülkelerdeki ilaç alerjisi dokümantasyon bilgilerinin alınmasında ve yazının son halinin tartışılması ve onaylanmasında yer almıştır.

ORCID

Knut Brockow  <http://orcid.org/0000-0002-2775-3681>
 Mana Jose Torres  <http://orcid.org/0000-0001-5228-471X>
 Charlotte G. Mortz  <http://orcid.org/0000-0001-8710-0829>

REFERANSLAR

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Green-berger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420-437.
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309-316.
3. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001;137:765-770.
4. Brockow K. *Drug Allergy: Definitions and Phenotypes*. St. Louis, MO: Elsevier; 2018.
5. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64: 1417-1426.
6. Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:672-683.
7. Greaves M, Lawlor F. Angioedema: manifestations and management. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(1 Pt 2):155-161; discussion 161-155.
8. Simons FE. 9. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;2(Suppl): S402-S407.
9. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005;209:123-129.
10. Roujeau JC, Mockenhaupt M, Guillaume JC, Revuz J. New evidence supporting cyclosporine efficacy in epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137:2047-2049.
11. Paulmann M, Mockenhaupt M. Fever in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in pediatric cases: laboratory work-up and antibiotic therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:513-515.
12. 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.
13. 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;136:323-327.
14. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, 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.
15. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, Liss Y, Sassolas B, Dunant A, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2013;168:726-732.
16. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, 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.
17. Merkel PA. Drugs associated with vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1998;10:45-50.
18. Antiga E, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, Quintarelli L, Volpi W, et al. Drug-induced cutaneous vasculitides. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150:203-210.
19. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016;71:149-161.

20. 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.
21. 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.
22. Bircher AJ. Uncomplicated drug-induced disseminated exanthemas. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:79-97.
23. Horio T. Photosensitivity reaction to dibucaine. Case report and experimental induction. *Arch Dermatol.* 1979;115:986-987.
24. Spiewak R. Systemic photoallergy to terbinafine. *Allergy.* 2010;65: 1071-1072.
25. Foti C, Cassano N, Vena GA, Angelini G. Photodermatitis caused by oral ketoprofen: two case reports. *Contact Dermatitis.* 2011;64:181- 183.
26. Sanchez-Borges M, Gonzalez-Aveledo LA. Photoallergic reactions to angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Vener-eol.* 2011;25:621-622.
27. Bruynzeel DP, Ferguson J, Andersen K, Goncalo M, English J, Goossens A, et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:679-682.
28. Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol.* 2001;137:893-899.
29. Leguy-Seguin V, Jolimoy G, Coudert B, Pernot C, Dalac S, Vabres P, et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:726-730.
30. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol.* 2005;96:824-829.
31. Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology.* 2009;77:257-271.
32. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:203.e201- 203.e212.
33. Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. *Br J Dermatol.* 2012;167:987-994.
34. Luu M, Lai SE, Patel J, Guitart J, Lacouture ME. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:42-45.
35. Reguiat Z, Bachet JB, Bachmeyer C, Peuvrel L, Beylot-Barry M, Bezier M, et al. Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor): a French interdisciplinary therapeutic algorithm. *Support Care Cancer.* 2012;20:1395- 1404.
36. Braden RL, Anadkat MJ. EGFR inhibitor-induced skin reactions: differentiating acneiform rash from superimposed bacterial infections. *Support Care Cancer.* 2016;24:3943-3950.
37. Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:625-645.
38. Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug hypersensitivity reactions: clinical pattern, diagnosis, etiology and therapeutic options. *Curr Pharm Des.* 2016;22:6852-6861.
39. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:218-222.
40. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic Velickovic T, Tmusic V, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children – our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:533- 538.
41. Goodyear HM, Laidler PW, Price EH, Kenny PA, Harper JL. Acute infectious erythemas in children: a clinico-microbiological study. *Br J Dermatol.* 1991;124:433-438.
42. Folster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 2: other viral exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:414-419.
43. Onodi-Nagy K, Kinyo A, Meszes A, Garaczi E, Kemeny L, Bata-Csorgo Z. Amoxicillin rash in patients with infectious mononucleosis: evidence of true drug sensitization. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11:1.
44. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:59-61.
45. Park JJ, Choi YD, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH, et al. Psoriasisiform drug eruption induced by anti-tuberculosis medication: potential role of plasma-cytoid dendritic cells. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:305-306.
46. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasisiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9: 1-14.
47. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy.* 1999;54:999-1003.
48. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int.* 2015;24:94-105.

DESTEK BİLGİSİ

Ek destekleyici bilgiler, makalenin sonundaki Destekleyici Bilgiler bölümünde bulunabilir.

Orijinal makaleye atf vermek için:

Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019;74:14–27. <https://doi.org/10.1111/all.13562>



Tercüme edilen bu belge, aşağıdaki EAACI Ulusal Alerji Dernekleri Gençlik Komitesi üyeleri tarafından hazırlanmıştır. (NAS-JM):

Dr. **Özge Öztürk Aktas**¹

E-mail: doctorozge@hotmail.com

Dr. **Chiara Tontini**²

E-mail: c.tontini@live.com

Senior reviewer

Prof. **Aslı Gelincik**³

E-mail: gelincik@istanbul.edu.tr

1. Allergy and Immunology Department, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey.
2. Allergy Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona, Italy
3. Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Division of Allergy, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey.