

Steroid Olmayan Antiinflamatuvar İlaçların Dermatolojik Yan Etkileri

Dermatological Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

Şule Şahin Onat

Ağrı Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ağrı, Türkiye

ÖZET

Gelişmiş ülkelerde romatizmal hastalıkların giderek artan yaygınlığı ve artan yaşam beklentisi steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların reçetelenmesinde ciddi bir artışa yol açmıştır. SOAİ ilaçların gastrointestinal toksisitesi, böbrek kan akımının reversibl olarak bozulması, reversibl hepatosellüler toksisite, baş ağrısı, konfüzyon, aseptik menenjit, agranulositoz ve aplastik anemi gibi yan etkileri mevcuttur. Dermatolojik yan etkiler ise sıkça görülen, SOAİ grubunu seçerken gözardı ettiğimiz reaksiyonlar olarak yer almaktadır. İlaç erüpsiyonları basit reaksiyonlar olmayıp ilaç metabolizması, kimyasal yapı (allerjenisite), ilaç dozu farklılıkları, immun sistemin durumu, eklenmiş bir viral enfeksiyona bağlı olarak gelişir. Basit cilt döküntülerinden organ tutulumlarının da olduğu ciddi sistemik kliniklere kadar uzanabilen geniş bir yelpazede incelenen tablolardır. Bu yazıda SOAİ ilaçların yaptığı makülopapüler egzantem, ürtiker/anjioödem, fotosensitivite, fiks ilaç reaksiyonu, likenoid reaksiyonlar, büllöz ilaç reaksiyonları başlığı altında toplanan eritema multiforme, Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis tablolarının klinikleri tanımlayarak buna yol açan SOAİ ilaçlar anlatılmaktadır. Bu derlemenin amacı SOAİ ilaç kullanan hastada karşılaşılan cilt döküntülerinde hastanın ilacını kesip dermatoloji polikliniğine yönlendirmeden önce hastayı ayrıntılı değerlendirmek, hangi SOAİ ilacın hangi lezyonları yaptığı konusunu literatürler taramasıyla gözden geçirip hastalarımızda SOAİ ilaç seçiminde cilt yan etkilerinin de önemli olduğunu vurgulamaktır. (*J PMR Sci 2011;14: 105-13*)

Anahtar kelimeler: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, cilt, yan etki

ABSTRACT

In developed countries increasing prevalence of rheumatic diseases and increasing life expectancy have led to a significant rise in non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions. The adverse effects of NSAID include gastrointestinal toxicity, reversible deterioration of renal blood flow, reversible hepatocellular toxicity, headache, confusion, aseptic meningitis, agranulocytosis and aplastic anemia. Dermatologic adverse effects are commonly seen, but these adverse reactions are usually ignored when choosing NSAID group. Drug eruptions are not simple reactions, they depend on the metabolism of the drug, chemical structure (allergenic potential), dosage, the state of the immune system and concomitant viral infections. The clinical manifestations vary from simple skin rashes to systemic reactions involving multiple organs. In this article maculopapular exanthema, urticaria / angioedema, photosensitivity, fixed drug reaction, lichenoid reactions, bullous drug reactions grouped as erythema multiforme, Steven-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis caused by NSAIDs are reviewed and NSAIDs associated with these clinical states are defined. The purposes of this review are to evaluate the patient thoroughly before sending the patient to dermatology clinic when skin reactions occur, to evaluate specific skin lesions caused by different NSAIDs by reviewing the literature and to emphasize that adverse skin effects are significant when choosing the NSAID. (*FTR Bil Der 2011;14: 105-13*)

Keywords: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, skin, adverse effects

Yazışma Adresi Corresponding Author

Şule Şahin Onat
Ağrı Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Kliniği, Ağrı, Türkiye

GSM: +90 505 313 68 48

E-posta: sahinshulester@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 06.08.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 19.11.2011

Giriş

Gün geçtikçe sayıları artan, sınıfları genişleyen ilaçların tıbbi tedavideki önemleri tartışılmazdır. Aynı oranda tartışılmaz olan diğer bir nokta ise en ideal ilacın henüz üretilmemiş olup muhtemelen de üretilmeyeceğidir. Bundan dolayı esas olarak beklenen etki için kullanılan ilaçların istenmeyen, beklenmeyen, ters veya yan etkileri olmaya devam edecektir. Gelişmiş ülkelerde romatizmal hastalıkların giderek artan yaygınlığı ve artan yaşam beklentisi steroid olmayan antiinflamatuvar (SOAİ) ilaçların reçetelenmesinde ciddi bir artışa yol açmıştır. SOAİ ilaçların gastrointestinal toksisitesi, böbrek kan akımının reversibl olarak bozulması, reversibl hepatosellüler toksisite, baş ağrısı, konfüzyon, aseptik menenjit, agranulositoz ve aplastik anemi gibi yan etkileri mevcuttur. Dermatolojik yan etkiler ise sıkça görülen, SOAİ ilaç grubunu seçerken gözardı ettiğimiz reaksiyonlar olarak yer almaktadır. Oysa SOAİ ilaçların yol açtığı cilt reaksiyonları bu ilaçların kullanımını sınırlamalıdır.

Tüm ilaçların erüpsiyon geliştirme sıklığı %2.2, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların ise % 0.5 dir (1,2). İlaçlar immunolojik ve nonimmunolojik olarak iki mekanizma ile ciltteki yan etkilerini yapmaktadırlar. SOAİ ilaçlar siklooksijenaz inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini inhibe ederek mast hücrelerin stabilizasyonunun bozulması ve histamin gibi vazoaaktif aminlerin salınımına neden olarak nonimmunolojik mekanizmayla bu reaksiyonlara neden olmaktadır (3). İlaç erüpsiyonları basit bir ilaç allerjisi olmayıp ilaç metabolizması, immun sistemin durumu, eklenmiş bir viral enfeksiyon ve kimyasal yapı (allerjenisite) ile ilaç dozu faktörlerinin sonucu gelişen basit cilt döküntülerinden organ tutulumlarının da olduğu ciddi sistemik kliniklere kadar uzanabilen geniş bir yelpazede incelenen tablolardır (4, 5). SOAİ ilaçların toksitesinde de ilacın farmakolojisi, etki mekanizması, kimyasal yapısı çok önemli olmaktadır.

SOAİ ilaçların da içinde bulunduğu ilaç reaksiyonlarını klinik değerlendirmede şöyle bir algoritim önerilmektedir (2).

1-İlaçla İlgili Önceki Genel Deneyimler: Şüphelenilen ilacın daha öncesinde hastada reaksiyon yapıp yapımadığı, eğer böyle bir reaksiyona neden olduysa hangi sıklıkta yapmış olduğu sorulmalıdır. Başka bir ilaçla daha önce bir reaksiyon gelişip gelişmediği, en son olan erüpsiyonun önceki uygulanan ilaç ile çapraz reaksiyon verip vermediğinin tespiti açısından sorulmalıdır.

2-Alternatif Etiyolojik Belirteçler: Hastadaki erüpsiyona neden olabilecek diğer olası nedenler gözden geçirilmelidir. Örneğin ekzantem ilaç reaksiyonuna bağlı olmayıp ilişkili olan bir viral hastalıktan dolayı olabileceği gibi.

3-Olayların Zamanlaması: Şüpheli olan ilaç kullanımı sonrasında ilişkili olan erüpsiyonun ne zaman meydana geldiği sorulmalı, dikkatli bir öykü ile ilaç kullanımlarının kronolojik sırası belirlenmelidir.

4-İlaç Düzeyleri ve Aşırı Doz Belirtileri: İlacın uygulama oranları ve toplam dozu bilinmelidir.

5-Kesilmeye Yanıt: Şüpheli olan ilaç kesildiğinde erüpsiyon gerileyip gerilemediği değerlendirilmelidir.

6-Yeniden Karşılaştırma: Eğer kullanılan ilaç tekrar uygulandığında reaksiyona neden oluyorsa bu ilacın reaksiyona neden olduğunun güçlü bir kanıtı olmaktadır.

Litertürde SOAİ ilaçların deride yaptıkları reaksiyonları anlatan derlemelerde ilaçlar kimyasal yapılarına göre sınıflandırıp reaksiyonlar anlatılırken biz bu derlemede farklı olarak reaksiyonları morfolojik tipleri ile tartışacağız. Çünkü potansiyel ilaç reaksiyonu açısından hastanın değerlendirilmesinde ilk adım erüpsiyonun klinik örneklerinden yola çıkarak tanı konmasıdır (1, 2). Yukardaki algoritimden de anlaşıldığı üzere önce lezyon tanımlanıp, hastanın kullandığı SOAİ ilacın buna neden olup olmadığı karşılaştırılmalıdır. Ya da hangi erüpsiyonu hangi SOAİ ilacın yaptığı bilirse hastanın durumuna göre farklı bir SOAİ ilaç tercihi yapılabilir. Örneğin güneşe maruziyeti olanlarda piroksikam ve derivelerini tercih etmemek gibi, sistemik lupus hastalarında ibuprofen kullanmamak gibi, daha önce SOAİ ilaç allerjisi olduğunu ifade eden hastaya selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerini tercih etmek gibi, juvenil artrit kliniklerinde çok yaygın kullanılan naproksen kullanımı sırasında çocukta oluşan fotosensitif her reaksiyonda mutlaka psödoporfiryanın düşünülmesi gibi.

Bu yazıda SOAİ ilaçların yaptığı makülopapüler egzantem, ürtiker/anjioödem, fotosensitivite, fiks ilaç reaksiyonu, likenoid reaksiyonlar, büllöz ilaç reaksiyonları başlığı altında toplanan eritema multiforme, Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis tablolarının klinikleri tanımlanarak literatür taramalarıyla buna yol açan SOAİ ilaçlar anlatılıp Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. SOAİ ilaçların yaptığı deri lezyonlarının gruplandırılması ve sorumlu ilaçlar

Makülopapüler Egzantem	İndometazin, Tolmetin, İbuprofen, Naproksen, Piroksikam
Ürtiker/Anjioödem	Aspirin, Diflunisal, Tolmetin, İbuprofen, Fenoprofen, Mefenamik asit, Flufenamik asit, Nimesulid, Ketoprofen
Fotosensitivite	Piroksikam, İndometazin, Ketoprofen, Tiaprofenik asit, Suprofen, Deksketoprofen
Psödoporfirya	Naproksen, Nabumeton, Ketoprofen, Diflunisal, Ketoprofen, Mefenamik asit
Fiks ilaç reaksiyonu	Parasetamol, Naproksen, Oksikam, Mefenamik asit, Aspirin, İbuprofen, Piroksikam, Diklofenak, Nimesulid
Likenoid reaksiyonlar	Aspirin, Naproksen
Büllöz ilaç reaksiyonları (Eritema multiforme, Steven-Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz)	Aspirin, Diflunisal, İndometazin, Tolmetin, İbuprofen, Naproksen, Piroksikam, Etodolak

Ekzantem (Morbiliform veya Kızılımsı Reksiyonlar)

Lezyonlar aksilla, inguinal bölge gibi proksimal bölgelerde görülme eğiliminde olup 1-2 gün içinde yayılan eritem ve sıklıkla boylu boyunca gelişen küçük papüllerden oluşmaktadır. Lezyondaki kaşıntı viral nedenlerden ayrılmasına yardımcı olmaktadır. Tedavinin ortalama ikinci haftasından itibaren görülmesine rağmen daha sonraki zamanda da gelişebilir. Basit ekzantemlerde tedavide topikal steroidler ve antihistaminikler yararlı olabilir. İlaç kullanımının kesilmesinden 2 hafta sonra erüpsiyon gerilemektedir (2, 4).

İndometazin özellikle yaşlılarda morbiliform döküntü yaptığı gösterilmiş olup pediatrik grupta tercih ettiğimiz tolmetinin de maküler hipersensitif erüpsiyon yaptığı rapor edilmiştir (6). Sulindak alan %3-9 hastada rash görülürken, morbiliform döküntü ise sulindak alımına eşlik eden toksik hepatit varlığında görülmektedir (6,7,8,9). Naproksen kullanan hastaların %5'de, piroksikam kullanan hastaların %2,4'de rash görülmektedir (6,10).

İbuprofen kullanımında cilt reaksiyonları ile sık karşılaşılmasına rağmen makülopapüler ilaç erüpsiyonu gözlenebilmektedir (11). Bar-sela S ve ark. (12)'ları ibuprofen kullanımından sonra olan pozitif antinükleer antikor ve morbiliform döküntüyle seyreden lupus-like sendromu tanımlamışlardır. Mou SS ve ark. (13)'ları daha önceden sistemik lupus eritematöz (SLE) tanısı olmayan 11 yaşındaki bir çocukta ibuprofen kullanımıyla ateş, rash, mental durum değişikliği, hipotansiyon gözlemişler, ilacın kesilmesinden



Şekil 1. Morbiliform döküntü

sonra ve tedaviyle tablo düzeldikten sonra ibuprofenin tekrar kullanımıyla bu ciddi sistemik hipersensitif reaksiyon yeniden gözlenmiştir. Bundan dolayı kollagen vasküler hastalıklı çocukların ibuprofen kullanımında ciddi hipersensitif reaksiyon çok nadir bir sonuç fakat bunun yanında sağlıklı çocuklarda ibuprofen kullanımıyla bu tablonun geliştiği durumunda yüksek ihtimalle SLE'den şüphelenilmesi gerektiği vurgulanmıştır (13). Bundan dolayı lupus hastalarında ibuprofen kullanımı önerilmemektedir (14,15).

Yine günümüzde kullanımda olmayan fenilbütazon alan hastalarda da morbiliform hipersensitivitik rash tablosu bildirilmiştir (16).

Ürtiker/Anjioödem

Aspirin ve SOAİ ilaçlar klinik lezyonları kaşıntılı ürtiker plakları ve anjioödem olan nonimmunoolojik ürtiker reaksiyonlarının en sık nedenidirler (4). Buna prostoglandin metabolizmasını uyarıp mast hücre degranülasyonunu arttırarak neden olmaktadırlar. Ürtiker eritemli deriden kabarık genelde kaşıntılı, dermisin yüzeyel tabakasını tutan,



Şekil 2. İlaça bağlı lupus tablosu



Şekil 3. Ürtiker

değişik büyüklüklerde ödemli papül ve plaklarla karakterize kütanovasküler bir reaksiyondur (4). Ödem derin dermisi, subkutan dokuları veya mukozaları tuttuğunda anjioödem adını almaktadır. SOAİ ilaçlara bağlı ürtiker, anjioödem gibi hipersensitif reaksiyonların prevalansı %0,1-0,3 arasında değişmektedir. Bu hipersensitif reaksiyonlar için predispoze faktörler olan atopik diyatez, kadın olmak, genç olmak, kronik ürtiker hikayesi olması, daha önceden aspirin veya SOAİ ilaç kullanımıyla reaksiyon olması hikayesi dikkatli incelenmeli ilaç başlanmadan tekrar düşünülmalıdır (17).

Aspirinin %5-10 oranında akut ürtiker ve kronik ürtiker aktivasyonu yaptığı tespit edilmiş, anjioödem ve anafloktoid purpurada rapor edilmiştir (6). Yine salisilat yapısında olan diflunisal kullanımında ürtiker ve ekzantem sık görülen reaksiyonların arasındadır ve diflunisal alan hastaların %3-5'de rash ve kaşıntı birlikteliği bildirilmiştir (6). Asetil içermeyen salisilatlar ürtiker, anjioödem öyküsü olan hastalarda aspirin ile çapraz reaksiyona girmezler ve güvenilir bir alternatif oluşturmaktadırlar. Asetik asit türevi indometazinin de özellikle aspirin hassasiyeti olan kişilerde ürtiker, daha az sıklıkla da anjioödem yaptığı bilinmektedir (11). Yine asetik asit türevi tolmetinin kaşıntı ve ürtiker yaptığı rapor edilmiştir (11).

İbuprofenin ürtiker, anjioödem ve psöriasiform palmar dermatit yaptığı bildirilmiştir (11). Allerjik rinitli, tekrarlayan idiopatik ürtikeri olan bir çocukta ibuprofenin antipiretik dozuyla, daha önce yine astaminofen ve ibuprofenle ama sadece cildi içeren hipersensitif reaksiyon olmuşken bu kullanımdan sonra daha ciddi klinikle seyreden akut anafloktik reaksiyon tanımlanmıştır. Özellikle atopik bünyesi olan çocuklarda ibuprofen kullanımından önce risk/yarar analizi yapmak gerektiği vurgulanmıştır (18). İbuprofen gibi propiyonik asit yapısında olan fenoprofenin ve benoksaprofenin kaşıntı, ürtiker yaptığı nadiren de olsa bildirilmiştir (6).

Fenamik asit türevi olan mefenamik asit, flufenamik asitle de kaşıntı, ürtiker yaygın olmasa da görülebilir (11). Günümüzde kullanımda olmayan meklofenamat sodyuma bağlı cilt reaksiyonlarının 2/3'den fazlası ekzantem ve kaşıntı vakaları olmuştur.

Fenilbütazonla da kaşıntı ve ürtiker görülmüştür (16). Zomepirak sodyumla ilgili cilt lezyonları çoğunlukla anafloktoid tipte anjioödem ve ürtiker vakaları olmuştur, TEN de bildirilmiştir ve 1983 de piyasadan geri çekilmiştir (11).

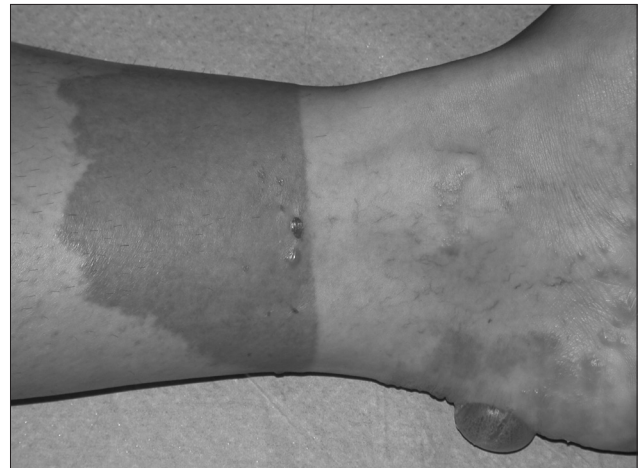
Nimesulide bağlı ürtiker vakaları da bildirilmiştir. Asero R ve ark.(19)'ları aspirin veya diğer SOAİ ilaçların indüklediği anafloksi, anjioödem, ürtiker hikayesi olan hastaların kronik ürtikeri olmasa bile en az %20'sinde diğer SOAİ ilaçlarla çapraz reaksiyon verebileceğini ifade etmektedirler. Yapılmış daha önceki çalışmalarda da aspirin veya diğer SOAİ ilaçların indüklediği ürtiker hikayesi olan hastaların %10'da asetaminofen ve/veya nimesulid kullanımıyla deri reaksiyonları gözlemlendiği belirtilmiştir. Kronik ürtikeri olan hastalarda da farklı SOAİ ilaçlarla çapraz reaksiyon olması sürpriz değildir. Asero R ve ark. (20)'larının yaptığı başka bir çalışmada aspirin ve diğer SOAİ ilacın indüklediği ürtiker hikayesi olan hastalarda ketoprofen gibi özellikle COX-1 enzim inhibisyonu yapan SOAİ ilaçlardan kaçınılması gerektiği vurgulanmıştır.

Sánchez-Borges M ve ark.(21)'lerinin yaptığı çalışmada da SOAİ ilaç hassasiyeti olan kişilerin çoğunda kalsik SOAİ ilaçlarla kütanöz reaksiyon olurken spesifik COX-2 inhibitörlerinin (etorikoksib and selekoksib) daha iyi tolere edildiği böyle hastalarda dikkatli oral provakasyondan sonra bu ilaçların önerilebileceği belirtilmiştir. Muratore L ve ark.(22)'ları da tek kör, plasebo kontrollü çalışmalarında 37 SOAİ ilaç allerjisi olan hastaya etorikoksib vermiş ve sadece üçünde (%8) ürtikeryal tablo gözlemişler ve allerjisi olan hastalarda spesifik COX-2 inhibitörlerinin daha güvenli olduğu için öncelikle tercih edilmesini önermişlerdir fakat kardiyak yan etkilerinden dolayı günümüzde bu ilaçlar kullanılmamaktadır.

Fotosensitivite Reaksiyonları (Fotosensitif İlaç Reaksiyonları)

Fotosensitivitenin en sık nedeni olan SOAİ ilaçların karakteristik fotosensitivite lezyonları el sırtlarında veziküler erüpsiyon gelişimi, bazen ellerin ve parmakların laterallerinde oluşan dizhidroziform yapı, ciddi vakalarda da avuç içlerini de tutacak şekilde olabilen tablolardır (4). Histolojik olarak bu reaksiyon tipi fotoallerji için tipik bir görüntü sergilemektedir. Fotosensitivite etken ilaçla ilk karşılaşmadan sonra görülebilmekte birlikte insan ve hayvanlardaki fototestler negatif olabilmektedir (4).

SOAİ ilaçlardan özellikle piroksikamın oluşturduğu fotosensitivite reaksiyonu sıklıkla vezikülobülöz nadiren makülopapüler, likenoid bazen de sadece kaşıntıyla ortaya çıkan lezyonlar olmaktadır (2). Hastaların yarısında erüpsiyon güneşe maruz kalan yerlerde piroksikam alımından sonra 3 gün içerisinde ortaya çıkmaktadır (23). Piroksikama karşı fotoduyarlılığı olan hastalar tiyomersolün içinde sık bulunan duyarılaştırıcı olan tiyosalisilik asitle reaksiyon vermektedirler. Bunun için önceden piroksikam almayan ve tiyomersolle pozitif yama testi sonuçları olan hastaların yarısında piroksikam kullanılarak yapılan yama testi pozitif sonuç vermektedir. Bu da başlangıç dozunda görülen piroksikam reaksiyonunun daha önceki tiyomersol tatbikinde oluşmuş duyarlılıkla ilişkili



Şekil 4. Fotosensitif lezyon

olabileceğini düşündürmektedir (23). Trujillo MJ ve ark.(24)'larının sundukları vakada ise piroksikamın tiyomersolle olan bilindik bu çapraz reaksiyonun dışında farklı oksikamlarla da çapraz reaksiyon verebileceği bunun için piroksikama bağlı dermatit ve fotodermatitli hastalarda tüm oksikam gruplarından kaçınmak gerektiği vurgulanmaktadır.

İndometazin ve benoksapofen ile kullanımda olmayan sulindak, meklofenamat ve fenilbütazonun fotosensitivite yaptığı tanımlanmıştır (6).

Sugiura M ve ark. (25)'ları propiyonik asit derivesi ketoprofen, tiaprofenik asit ve suprafenin yol açtığı fotokontakt dermatit tanımlamışlardır. Hem yama hem de fotoyama testi bu üç molekülle çapraz reaksiyon vermekte ve bu üç ilacın kimyasal yapısındaki benzoil radikal fotodermatitten sorumlu tutulmuştur. Yine Sugiyama M ve ark.(26)'ları ketoprofen alımından sonra 3 gündür olan kaşıntıyı takiben önkoldaki koyu kırmızı lezyon ve sonrasında ödematöz eritem ve papüllere dönüşüp ön kolun tüm ekstansör yüzüne yayılan hastada fotoyama testin pozitif olmasıyla tanıyı doğruladıkları vakalarını sunmuşlardır. Literatürde deksketoprofen kullanımına bağlı fotokontakt dermatit vakaları da birçok kez yer almıştır (27,28,29,30). Yazıcı AC ve ark.(31)'ları da selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksible ilk fotoallerjik dermatit tablosunu tanımlamışlardır.

Işığa uygun dağılımlı likenoid reaksiyonlar da en sık olarak SOAİ ilaçlar kullanımıyla görülmekte ve klinik olarak eritematöz yama ve plaklar şeklinde oluşurken bu hiperpigmentasyon aylar boyunca devam edebilmektedir. Klinik olarak erüpsiyonun likenoid karakteri çok belirgin değildir ve tanının histolojik olarak doğrulanması gerekmektedir. 1980-84 arası Amerika'da ilaç yan etki bildirim sistemine (Adverse Drug Reaction Reporting System (ADRRSS)) 135 vaka bildirilmiştir. Bunlardan en sık cilt reaksiyonu gösteren SOAİ ilaç olarak piroksikam gösterilmiştir ve reaksiyonların çoğu güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkan vezikülobüllöz lezyonlar olduğu belirtilmiştir (11).

Psödoporfiriya ışığa maruziyet ile tetiklenen büllöz deri reaksiyonudur (2). Hastalarda yüz ve eller gibi güneş gören bölgelerinde büller gelişir, deri fragilitesi artmıştır ve %70 kadar hastada çiçek hastalığı benzeri skatris oluşumu gelişmektedir. Çok nadir olarak hipertrikoz gelişebilmektedir fakat dispigmentasyon ve sklerodermoid bulgular bildirilmemiştir (4). Serum ve idrardaki porfirin testleri normal olmaktadır. İlaç kullanımı bırakıldığında bül oluşumu da zamanla gerilemektedir ama deri fragilitesi yıllar boyunca devam edebilmektedir (4). En sık psödoporfiriya nedeni ilacın indüklediğidir ve naproksen dozdan bağımsız olarak bu reaksiyona en sık sebep olan ilaçtır (32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 25). SOAİ ilaç ile tedavi edilen juvenil idiyopatik artritli çocukların %12 sinden fazlasında psödoporfiriya gelişebilmektedir (40, 41). Edinburg Pediatrik Romatoloji kliniğinde yapılan 1 yıllık prospektif bir çalışmada SOAİ ilaç alan juvenil idiyopatik artritli çocuklardaki psödoporfiriya prevalansı %10,9 olarak belirlenmiştir (42). Juvenil artrit kliniklerinde çok yaygın kullanılan naproksen kullanımı sırasında

çocukta oluşan fotosensitif her reaksiyonda mutlaka psödoporfiriya akılda tutulmalıdır (43). Mavi, gri göz rengi psödoporfiriya gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür ve bundan dolayı özellikle bu fenotipik özelliklere sahip çocuklarda naproksen kullanımından kaçınılması önerilmektedir (42). Al-Khenaizan S ve ark. (44)'ları naproksen ve okzapozin kullanan iki erişkin hastada psödoporfiriya gelişimini sunmuşlar ve sadece naproksende değil tüm propiyonik asit grubundaki NSAİİ'lerin kullanımında bu riskin fazla olduğuna dikkat çekmişlerdir. LaDuca JR ve ark.(45)'ları da naproksen, okzapozin, nabumeton kullanan altı hastada psödoporfiriya tablosu tanımlamışlardır. Okzapozin günümüzde kullanımda olmayan bir ilaçtır. Checketts SR ve ark.(46)'ları da nabumetonla psödoporfiriya olan iki vakayı Taylor BJ ve ark.(47)'ları da yine propiyonik asit türevi ketoprofen ve asetik asit türevi diflunisal kullanımıyla olan psödoporfiriya vakalarını sunmuşlardır.

Fiks İlaç Erüpsiyonu

İlaç her alındığında reaksiyon aynı vücut bölgesinde meydana geldiği için fiks ilaç reaksiyonları bu adı almıştır (2). Çoğu hastada sadece bir lezyon görülüp genelde altıdan daha azdır ve çok sayıda olduğu multifokal lezyonlar şeklinde olması çok nadir görülmektedir. Bu lezyonlar vücudun her yerinde oluşabilmesine rağmen yaklaşık yarısı oral ve genital mukozada oluşmaktadır. Klinik olarak çapı bir veya birkaç santimetre olan kırmızı yama şeklinde başlayıp, daha sonra iris veya eritema multiforme için tipik olan hedef lezyonlara dönüşür ve sonrasında bül veya erozyona dönebilmektedir. Uzun süreli veya kalıcı



Şekil 5. İbuprofen kullanımına bağlı fiks ilaç erüpsiyonu



Şekil 6. Naproksen kullanımına bağlı fiks ilaç erüpsiyonu

postenflamatuvar hiperpigmentasyonla sonuçlanırken nonpigmente tipi de tanımlanmıştır (4). İlaç aldıktan ortalama 2 gün sonra semptomlar başladığı gözlenmektedir.

Üç yıllık 17 klinik merkezli retrospektif yapılan bir çalışmada fiks ilaç erüpsiyonuna neden olan en sık ilacı parasetamol sonra da SOAİ ilaç olduğu belirtilmiştir. Lezyonların kadınlarda ellerde ve ayaklarda, erkeklerde genital bölgede sık olduğu belirlenip bu erüpsiyonların dağılımının farklı olmasından dolayı patofizyolojisinin cinsiyetle ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiştir (48).

SOAİ ilaçlardan da özellikle fenilbütazon, parasetamol, naproksen, oksikam, mefenamik asit çoğunlukla dudakları tutma eğiliminde olan fiks ilaç erüpsiyonuna neden olmaktadır. Yine literatürde aspirin, sulindak, ibuprofenin de fiks ilaç erüpsiyonu yaptığı rapor edilmiştir.

Literatürde piroksikamın neden olduğu birçok fiks ilaç erüpsiyonu vakası mevcuttur (49,50,51). Montoro J ve ark.(52)'ları da piroksikam sonrası gelişen deri ve mukozayı içeren ilk nonpigmente fiks ilaç reaksiyonunu bir vakada bildirmişler ve oksikamlarla çapraz reaksiyon verebileceğini vurgulamışlardır.



Şekil 7. Likenoid reaksiyon



Şekil 8. Eritema multiforme



Şekil 9. Steven-Johnson sendromu



Şekil 10. Toksik Epidermal Nekrolizis



Şekil 10. Toksik Epidermal Nekrolizis

Bilgili S ve ark. (53)'ları da diklofenak ve naproksene bağlı her defasında aynı vücut bölgelerinde oluşan yuvarlak, oval, keskin sınırlı eritematöz ve ödematöz plaklarını göstermişlerdir. Gendernalik SB ve ark. (54)'ları naproksen sodyuma bağlı klasik fiks ilaç erüpsiyonunu gösterirken Bandino JP ve ark. (55)'ları ise çok nadir olan naproksene bağlı generalize büllöz lezyonlarla seyreden Stevens-Johnson Sendromu kliniğine sahip bir vakayı rapor etmişlerdir.

Nimesulide bağlı çok multifokal ürtikeryal ve psöriasiform fiks ilaç erüpsiyonu yaptığı da rapor edilmiştir (56, 58).

Günümüzde kullanımda olmayan spesifik COX-2 inhibitörlerle de tanımlanmış fiks ilaç erüpsiyonları bulunmaktadır (58, 59).

Likenoid Reaksiyonlar

Işığa duyarlı bölgelerde veya generalize şekilde plak (sıklıkla wickham çizgileri ile), ekfoliyatif eritemden, erozyondan oluşmaktadır (2). Fotolikenoid reaksiyonlar ise ellerin dorsal yüzü gibi ekstremitelerin ekstansör yüzünde, alt dudak, tırnaklarda görülmektedir (2).

Tablo 2 SOAİ ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaları

Salisilik asitler	Asetil salisilik asit (Aspirin) Diflunisal (Dolphin, Dolobid) Metil salisilat (Bengay) Sodyum salisilat (Enter-sal)
Propiyonik Asit türevleri	Flurbiprofen (Majezik, Maxaljin) İbuprofen (Brufen, Advil, Rufen) Ketoprofen (Profenid, Bi-profenid) Deksketoprofen (Arveles) Naproksen (Apranax) Pranofen (Oftalar) Tiaprofenik asit (Surgam) Karprofen
Asetik asit türevleri	İndometazin (Endol, İndocin) Tolmetin (Tolectin) Asetmetazin (Rantudil) Diklofenak (Voltaren) Ketorolak (Acular) Nabumeton (Reliflex)
Fenamik asit türevi (Antralik asit)	Etofenamat (Rheumon, Flexo, Doline) Mefenamik asit (Rolan, Coslan)
Oksikamlar	Lornoksikam (Xefo) Piroksikam (Felden) Tenoksikam (Tilcotil)
Pirazolonlar	Metamizol (Novalgin) Azapropazon (Prodisan) Oksifenbütazon (Seskazon) Propifenazon (Optalidon)
Selektif COX-2 inhibitörleri	Etodolak (Etol, Tadolak) Meloksikam (Melox, Mobic) Nimesulid (Nimelid)

Aspirin ve fenilbütazonla likenoid lezyonlar tanımlanmıştır. Heyman ve ark. (60)'ları tarafından naproksen kullanımından 10 gün sonra liken planus benzeri erüpsiyon tablosu histopatolojik olarak gösterilmiştir

Büllöz ilaç reaksiyonları (Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz)

Büllöz ilaç erüpsiyonu terimi en sık olarak eritema multiforme (EM) grubundaki ilaç reaksiyonları için kullanılmaktadır. Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) kesin tanıları bazı vakalarda üst üste binen kliniklerinden dolayı göreceli olduğu için vakaları sınıflayabilmek için vücut yüzey alanının %10'undan azı tutulduğunda SJS, %10 ila 30'nun tutulduğu vakalar SJS-TEN overlap sendromu, %30'dan daha fazla tutulduğunda ise TEN olarak tanımlanmaktadır (61). SJS, SJS-TEN overlap sendromu ve TEN'in prevalansı her yıl bir milyon insanda 1.89 oranında bildirilmiştir. Bu kadar nadir olmasına rağmen %40'dan fazla mortaldır (62). Ateş ve grip benzeri semptomlardan sonra birkaç gün içinde yüzde, gövdede oluşan deri lezyonları hızlıca birkaç gün içinde geniş alanlara yayılmaktadır. Başlangıç lezyonlar maküledir fakat kalıcı olurlarsa desquamasyon oluşup purpurik merkezi olan atipik hedef lezyonlara dönüşür ve bunları bül oluşumu izlemekte ve sonrasında ise deri soyulmaktadır (5).

Bu hastaların tedavisi geniş yanığı olan hastaya yaklaşımla aynı olmaktadır (61). Vücut tutulum oranı ne kadar yüksekse o kadar mortaldır. Tedavide sıvı kaybı ve elektrolit dengesizliğini gidermek, deri bariyeri bozulduğu için bakteriyemi ile mücadele etmek, besin desteğiyle hiperkatabolizmayı azaltmak öncelikle yapılmalıdır. İntravenöz immunglobulin ve immunsupresif tedavi ise tartışmalıdır.

Kullanımda olmayan sulindakin EM, SJS, TEN, anaflaksi ve serum hastalığı yaptığı bilinmektedir (62,63,64). Tolmetinin indüklediği anaflaktoid reaksiyon, TEN bildirilmiştir. Yapısı tolmetine benzeyen zomepirak sodyum neden olduğu fatal anaflaktoid reaksiyonlardan dolayı 1983 yılında piyasadan çekilmiştir.

Bigby ve ark. (4)'larının raporlarına göre aspirinle rapor edilen eritema multiforme vakası diflunisalle ilgili en az 7 vaka (65, 66), indometazinle oluşan TEN, ibuprofenle oluşan SJS bildirilmiştir. İbuprofen, fenoprofen, naproksen, meklofenamat sodyumun vezikülobüllöz erüpsiyon yaptığı gösterilmiştir. Benoksaprofenin lökopeni ve trombositopenik purpura ile olan SJS ve TEN tablosuna yol açtığı gösterilmiş ve 1982 yılında bu yan etkisinden dolayı piyasadan geri çekilmiştir. Fenilbütazonun 150 hastada EM-TEN yaptığı özellikle ellerde hemorajik büllöz erüpsiyona neden olduğu ifade edilmiştir (6).

Piroksikam kullanımıyla EM olduğu ADRSS'de bildirilmiştir. Mockenhaupt M ve ark. (67)'ları en çok piroksikamda olmak üzere diflunisal, sulindak, oksaprozin, and etodolakda da gittikçe artan oranlarda SJS ve TEN olduğunu yayınlamışlardır. Ward KE ve ark.(68)'ları ciddi cilt reaksiyonlarının insidansını oksikam derivelileriyle her bir milyon kullanıcıda ikiden az, diğer SOAİ ilaçlarla her bir milyon kullanıcıda birden az olarak belirlemekte ve en çok oksikamlarda diğer SOAİ ilaçlarda ise daha az oranda görülmesine dikkat çekmektedirler.

Layton D ve ark. (69)'larının yaptığı retrospektif çalışmada selektif COX-2 inhibitörlerinden rofekoksib, selekoksib, etorikoksib ve valdekoksib kullanımıyla EM büllöz erüpsiyon çok nadir, SJS insidansı %0,008 olarak rapor edilmiştir. Bu ilaçlar 2004-2005 yıllarında tromboz oluşumu, kalp krizi riskinde artış, kolorektal kanser gibi şüphelerle üretici firma tarafından kullanımdan çekilmiştir.

Diğer Daha Az Görülen Reaksiyonlar

Aspirin kullanımıyla aftöz stomatit ve eritema nodozum, aspirinin indüklediği püstüler psöriazis, skarlatiniform eritema rapor edilmiştir (6).

Sulindak kullanımıyla stomatit, yüzde veya ağızda eritem, pernio-like reaksiyon, peteşiler görüldüğü belirtilmiştir.

Ibuprofen kullanımıyla lökositoklastik vaskülit rapor edilmiştir. Benoksaprofen kullanımıyla %5,3 hastada kist ve milia, %1 hastada hipertirikoz, %8-13 hastada onikoliz görüldüğü ifade edilmiştir.

Grennan ve ark.(6)'ları da naproksene bağlı kütanöz vaskülit vakasını sunmuşlardır. Meklofenamat kullanımına bağlı fototoksite çok gözlenmezken vaskülit, pupurik veya peteşial erüpsiyon, ekfoliatif eritoderma, vaskülit tabloları rapor edilmektedir.

Piroksikam kullanımına bağlı alopesi, egzamatöz dermatit, vaskülit vakaları bildirilmiştir (6, 11). Bunlardan birkaçı ciddi Henoch-Schönlein purpurasıdır (70). Martin ve ark.(71)'ları da 73 yaşındaki hastada piroksikam alımından üç gün sonra gelişen fatal pemfigus vulgaris tablosunu göstermişlerdir.

Fenilbütazonun da eritema nodozum, akne nörotika, vaskülit yaptığı literatürde yer almaktadır (16).

SOAİ ilaçların farklı kimyasal grupları arasında belirgin etkinlik farklılığı olmadığı saptanmıştır. Kimyasal yapıları benzer ilaç gruplarında bile farklı SOAİ ilaçların farklı etkinlikleri olduğu bilinmektedir (72). Fakat SOAİ ilaçların hem oral hem de topikal kullanımlarında ortaya çıkan cilt yan etkilerinde ilaçların moleküler yapısı önemlidir. Kimyasal yapısı benzeyen ajanlar hem yama testi hem de fotoyama testlerde çapraz reaksiyon vermektedir (73, 74).Yukarıda anlatılan çalışmalarda da ilaçla oluşan reaksiyondan sonra o kimyasal gruptaki diğer ilaçları kullanmamak gerektiği defalarca vurgulanmıştır. Bundan dolayı SOAİ ilaçları kimyasal yapılarına göre sınıflandırarak Tablo 2 de özetledik.

Özetle bu derlemenin amacı SOAİ ilaç kullanan hastada karşılaşılan cilt döküntülerinde hastanın ilacını kesip dermatoloji polikliniğine yönlendirmeden önce hastayı ayrıntılı değerlendirmek, hangi SOAİ ilacın hangi lezyonları yaptığı konusunu literatürler taraması ile gözden geçirip hastalarımızda SOAİ ilaç seçiminde cilt yan etkilerinde önemli olduğunu kavrayabilmektir.

Kaynaklar

1. Raksha MP, Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74:80.
2. James WD, Berger TG, Elston DM. Aydınır EH, çeviri editörü. Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008.

3. Bork K. Side Effects of Medications Introduction. In: Burgdorf WHC, Plewing G ,Wolff HH, Landthaler M, editors. Braun-Falco's Dermatology.Italy: Springer Company, 2009: 451-455.
4. Bork K. Cutaneous Adverse Drug Reactions . In: Burgdorf WHC, Plewing G ,Wolff HH, Landthaler M, editors. Braun-Falco's Dermatology.Italy: Springer Company, 2009: 456-472.
5. Mockenhaupt M. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions . In: Burgdorf WHC, ,Plewing G ,Wolff HH, Landthaler M, editors. Braun-Falco's Dermatology. Italy: Springer Company, 2009: 473-484.
6. Bigby M, Stern R. Cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A review. J Am Acad Dermatol 1985;12:866-76.
7. Pitts N. Efficacy and safety of piroxicam. Am J Med 1982;72:9-17.
8. Stern RS, Bigby M. An expanded profile of cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Reports to a specialty-based system for spontaneous reporting of adverse reactions to drugs. JAMA 1984;252:1433-7.
9. Bar-Sela S, Levo Y, Zeevi D, Slavin S, Eliakim M. A lupus-like syndrome due to ibuprofen hypersensitivity. J Rheumatol 1980;7:379-80.
10. Mou SS, Punaro L, Antón J, Luckett PM. Severe systemic hypersensitivity reaction to ibuprofen: a presentation of systemic lupus erythematosus. Rheumatol 2006;33:171-2.
11. Shoenfeld Y, Livni E, Shaklai M, Pinkhas J. Sensitization to ibuprofen in systemic lupus erythematosus. JAMA 1980;244:547-8.
12. Finch WR, Strotzman MP. Acute adverse reactions to ibuprofen in systemic lupus erythematosus. JAMA 1979;241:2616-8.
13. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. Am J Clin Dermatol 2002;3:599-607.
14. Kang LW, Kidon MI, Chin CW, Hoon LS, Hwee CY, Chong NK. Severe anaphylactic reaction to ibuprofen in a child with recurrent urticaria. Pediatrics 2007;120:742-4.
15. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:554-8.
16. Asero R. Use of ketoprofen oral challenges to detect cross-reactors among patients with a history of aspirin-induced urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:187-9.
17. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:154-8.
18. Varela P, Amorim I, Sanches M, Massa A, Santos E. Photosensitivity induced by piroxicam. Acta Med Port 1998;11:997-1001.
19. Trujillo MJ, de Barrio M, Rodríguez A, et al. Piroxicam-induced photodermatitis. Cross-reactivity among oxycams. A case report. Allergol Immunopathol 2001;29:133-6.
20. Sugiura M, Hayakawa R, Kato Y, Sugiura K, Ueda H. 4 cases of photocontact dermatitis due to ketoprofen. Contact Dermatitis 2000;43:16-9.
21. Sugiyama M, Nakada T, Hosaka H, Sueki H, Iijima M. Photocontact dermatitis to ketoprofen. Am J Contact Dermat 2001;12:180-1.
22. Cuerda Galindo E, Goday Buján JJ, del Pozo Losada J, et al. Photocontact dermatitis due to dexketoprofen. Contact Dermatitis 2003;48:283-4.
23. Goday-Bujan JJ, Rodríguez-Lozano J, Martínez-González MC, Fonseca E. Photoallergic contact dermatitis from dexketoprofen: study of 6 cases. Contact Dermatitis 2006;55:59-61.
24. Asensio T, Sanchís ME, Sánchez P, Vega JM, García JC. Photocontact dermatitis because of oral dexketoprofen. Contact Dermatitis 2008;58:59-60.
25. Izu K, Hino R, Isoda H, Nakashima D, Kabashima K, Tokura Y. Photocontact dermatitis to ketoprofen presenting with erythema multiforme. Eur J Dermatol 2008;18:710-3.
26. De Silva B, Banney L, Uttley W, Luqmani R, Schofield O. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Dermatol 2000;17:480-3.

27. Girschick HJ, Hamm H, Ganser G, Huppertz HI. Naproxen-induced pseudoporphyria: appearance of new skin lesions after discontinuation of treatment. *Scand J Rheumatol* 1995;24:108-11.
28. Suarez SM, Cohen PR, DeLeo VA. Bullous photosensitivity to naproxen: "pseudoporphyria". *Arthritis Rheum* 1990;33:903-8.
29. Rivers JK, Barnetson RS. Naproxen-induced bullous photodermatitis. *Med J Aust* 1989;151:167-8.
30. Judd LE, Henderson DW, Hill DC. Naproxen-induced pseudoporphyria. A clinical and ultrastructural study. *Arch Dermatol* 1986;122:451-4.
31. Lützwow-Holm C. Naproxen-induced bullous photodermatitis (pseudoporphyria). *Tidsskr Nor Laegeforen* 1991;111:2739-40.
32. Suarez SM, Cohen PR, DeLeo VA. Bullous photosensitivity to naproxen: "pseudoporphyria". *Arthritis Rheum* 1990;36:903-8.
33. Creemers MC, Chang A, Franssen MJ, Fiselier TJ, van Riel PL. Pseudoporphyria due to naproxen. A cluster of 3 cases. *Scand J Rheumatol* 1995;24:185-7.
34. Bryant P, Lachman P. Pseudoporphyria secondary to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dis Child* 2003;88:961.
35. Cummins R, Wagner-Weiner L, Paller A. Pseudoporphyria induced by celecoxib in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2938-40.
36. De Silva B, Banney L, Uttley W, Luqmani R, Schofield O. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Dermatol* 2000;17:480-3.
37. Girschick HJ, Hamm H, Ganser G, Huppertz HI. Naproxen-induced pseudoporphyria: appearance of new skin lesions after discontinuation of treatment. *Scand J Rheumatol* 1995;24:108-11.
38. Creemers MC, Chang A, Franssen MJ, Fiselier TJ, van Riel PL. Pseudoporphyria due to naproxen. A cluster of 3 cases. *Scand J Rheumatol* 1995;24:185-7.
39. LaDuca JR, Bouman PH, Gaspari AA. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced pseudoporphyria: a case series. *J Cutan Med Surg* 2002;6:320-6.
40. Checketts SR, Morgan GJ Jr. Two cases of nabumetone induced pseudoporphyria. *J Rheumatol* 1999;26:2703-5.
41. Taylor BJ, Duffill MB. Pseudoporphyria from nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Z Med J* 1987;100:322-3.
42. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol* 2010;20:461-4.
43. Santos VM, Santos SC, Almeida AC, Sugai TA. Photoclinic. Fixed drug eruption. *Arch Iran Med* 2011;14:71-2.
44. Fernández-Jorge B, Goday JJ, Almagro M, Fonseca E. Fixed drug eruption due to piroxicam. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:239-40.
45. Tanaka S. Fixed drug eruption from piroxicam with positive lesional patch test. *Contact Dermatitis* 2002;46:174.
46. Montoro J, Díaz M, Genis C, Lozano A, Bertomeu F. Non-pigmenting cutaneous-mucosal fixed drug eruption due to piroxicam. *Allergol Immunopathol* 2003;31:53-5.
47. Bilgili S, Calka O, Karadag A, Akdeniz N, Kosem M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced generalized fixed drug eruption: two cases. *Hum Exp Toxicol* 2011;15. [Epub ahead of print]
48. Gendernalik SB, Galeckas KJ. Fixed drug eruptions: a case report and review of the literature. *Cutis* 2009;84:215-9.
49. Bandino JP, Wohltmann WE, Bray DW, Hoover AZ. Naproxen-induced generalized bullous fixed drug eruption. *Dermatol Online J* 2009;15:4.
50. Katoulis AC, Bozi E, Kanelleas A, et al. Psoriasiform fixed drug eruption caused by nimesulide. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:360-1.
51. Rallis E, Stavropoulou E, Paraskevopoulos I. Nimesulide-induced, multifocal, urticarial fixed drug eruption confirmed by oral provocation test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:403-4.
52. Heymann WR, Lerman JS, Luftschein S. Naproxen-induced lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:299-301.
53. Mockenhaupt M, Schöpf E. Epidemiology of drug-induced severe skin reactions. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:236-43.
54. Chan LK, Winearls CG, Oliver DO, Dunnill MS. Acute interstitial nephritis and erythroderma associated with diflunisal. *Br Med J* 1980;280:84-5.
55. Hunter JA, Dorward AJ, Knill-Jones R, Gunn RT, Mackie R. Diflunisal and Stevens-Johnson syndrome. *Br Med J* 1978;2:1088.
56. Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2010 1;67:206-13.
57. Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS; SCAR Study Group. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a multinational perspective. *J Rheumatol* 2003;30:2234-40.
58. Goebel KM, Mueller-Brodmann W. Reversible overt nephropathy with Henoch-Schönlein purpura due to piroxicam. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:311-2.
59. Martin RL, McSweeney GW, Schneider J. (letter to editor) Fatal pemphigus vulgaris in a patient taking piroxicam. *N Engl J Med* 1983;309:795-6.
60. Ketenci A. Ağrı Kontrolünde Konservatif Tedavi Yöntemleri. *ANKEM Derg* 2002;16:189-2.
61. Goday Buján JJ, Pérez Varela L, Piñeyro Molina F, Díaz Román T, Fonseca E. Allergic and photoallergic contact dermatitis from etofenamate: study of 14 cases. *Contact Dermatitis* 2009;61:118-20.
62. Chu CY, Chen YL, Lin LJ, Sun CC. Allergic contact dermatitis from etofenamate without cross-sensitization to other anthranilic acid derivatives. *Dermatology* 2003;206:341-2.
63. Przybilla B, Rueff F. Contact Dermatitis. In: Burgdorf WHC, Plewing G, Wolff HH, Landthaler M, editors. *Braun-Falco's Dermatology*. Italy: Springer Company, 2009: 456-472.