

# Psikotrop İlaçların Dermatolojik Yan Etkileri ve Tedavi Yaklaşımları

Aydın Yücel<sup>1</sup>, Gonca Karakuş<sup>2</sup>, Suhan Günaştı<sup>3</sup>

## ÖZET:

Psikotrop ilaçların dermatolojik yan etkileri ve tedavi yaklaşımları

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan psikotrop ilaçlara bağlı olarak çok farklı yan etkilerin yanı sıra dermatolojik yan etkiler de gözlenebilir. Bu yan etkiler sık görülmesine karşın, çoğu zaman kolay tedavi edilebilir özelliktedir. Bununla birlikte, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, anjiyoödem, eritrodermi, vaskülit ve ilaca bağlı döküntü-eozinofili ve sistemik bulgular gibi ölümlü sonuçlanabilecek ciddi yan etkiler de görülebilir. Psikotrop ilaçlarla ortaya çıkan başlıca dermatolojik yan etkiler ürtiker, ekzantematöz döküntü, pruritus, fotosensitivite, pigmenter değişiklikler, fiks ilaç erüpsiyonu, alopesi, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ilaca bağlı döküntü-eozinofili ve sistemik bulgular, vaskülit, eritrodermi, akneiform döküntü, psoriasiform döküntü, likenoid döküntü, lupus eritematosus, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis, psödolenfoma ve hiperhidrozisdir. Bu yan etkilerden bazılarında ateş, lenfadenopati, kan tablosunda değişiklikler gibi sistemik belirtiler de tabloya eklenebileceği unutulmamalıdır. Sistemik bulguları olan hastalar hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Çoklu ilaç kullanımlarında ve herhangi bir ilaca karşı allerji öyküsü veren hastalarda psikotrop ilaca bağlı dermatolojik yan etki riski daha fazla olabilmektedir. Böyle durumlarda karşılaşıldığında ilaca karşı gelişen dermatolojik yan etkilerin derlendiği kaynaklar taranarak hasta için en uygun olan ilaç seçilmeye çalışılmalıdır.

Antidepresan ilaçların dermatolojik yan etkileri kadınlarda erkekler göre daha fazla bildirilirken; lityum kullanan erkek hastalarda daha fazla yan etki ortaya çıkmaktadır. Steven-Johnson Sendromu lamotrijin kullanan çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır. Antidepresan ve antipsikotik ilaçların hemen hepsinde ürtiker, ekzantematöz döküntü, pruritus, fotosensitivite görülebilmektedir. Antidepresan ilaçlardan fluoksetin, sertralin, amitriptilin ve imipramin; antipsikotik ilaçlardan klorpromazin, klozapin ve risperidon ile ilgili bildirilen dermatolojik yan etki çeşitleri daha fazladır. Bu durum ilaçların kullanım sıklıkları ile ilişkili olabilir. Duygudurum düzenleyici ilaçların hemen hepsinde de ürtiker, ekzantematöz döküntü ve pruritus görülebilmektedir. Tüm psikotrop ilaçları değerlendirdiğimizde ise duygudurum düzenleyici ilaçlarla ciddi dermatolojik yan etkilerin daha sık olduğu gözlenmektedir.

Psikotrop ilaç tedavisine başlamadan önce hastanın geçmişte kullandığı ilaçlar ve bunlara ilişkin deri döküntüsü varlığı dikkatlice araştırılmalı; hasta gelişebilecek dermatolojik yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir. Tedavi başlatıldıktan sonra hasta olası dermatolojik reaksiyonlar açısından izlenmelidir. İlaça karşı reaksiyon gelişirse dermatologla işbirliği içinde durum değerlendirilmeli; gerekirse ilaç kesilerek farklı gruptan bir ilaca geçilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Psikotrop ilaçlar, dermatolojik, yan etki, tedavi

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:235-244**

## ABSTRACT:

Dermatological side effects of psychotropic drugs and treatment approaches

There are several different side effects of psychotropic drugs used in psychiatric disorders. One of these is dermatologic side effects. The majority of adverse cutaneous effects are benign and easily treated. However serious adverse effect can be seen such as Stevens Johnson Syndrome, toxic epidermal necrolysis, exfoliative dermatitis, vasculitis and drug hypersensitivity syndrome with eosinophilia. The most frequently reported cutaneous adverse effects of psychotropic medications include: urticaria, exanthematous reactions, pruritus, photosensitivity, pigmentation, fix drug eruptions, alopecia, erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug hypersensitivity syndrome with eosinophilia and systemic symptoms, exfoliative dermatitis, acneiform eruption, psoriasiform reactions, lichenoid eruption, lupus erythematosus, acute generalized exanthematous pustulosis, pseudolymphoma and hyperhidrosis. Some systemic symptoms such as fever, lymphadenopathy and abnormal hematological examination may contribute to these side effects. In this case, patient should be hospitalized and monitored carefully. Dermatological adverse effects of psychotropic medications might increase due to a history of former drug eruptions and multiple drug usage. In this case it is recommended to search dermatological sources which include compilation of dermatological side effects due to medication and to select the most appropriate drug for the patient. Dermatological side effects of antidepressants were reported more frequently in women than men whereas male patient treated with lithium had more side effects. Children treated with lamotrigine had Stevens Johnson syndrome more frequently than adults.

Almost all of the antidepressant and antipsychotic drugs cause urticaria, exanthematous reactions, pruritus and photosensitivity. In antidepressant group fluoxetine, sertraline, amitriptiline and imipramine; in antipsychotic group chlorpromazine, clozapine and risperidone seems to cause more adverse dermatological effects than others. This might be due to frequency of drug use. Almost all of the mood stabilizers cause urticaria, exanthematous reactions and pruritus. When we consider all the psychotropic drugs mood stabilizers seem to cause more serious side effects than others.

Former drug history and related cutaneous side effects should be carefully investigated before starting the psychotropic medication. Besides the patients should be informed about the possible dermatological side effects. Patients should be followed for possible dermatological reactions after starting the therapy. If a skin eruption occurs, it is generally advisable to refer the patient to a dermatologist and discontinue the drug and to consider switching to another class of agent. In this manuscript we reviewed the most frequently observed dermatological adverse effects due to commonly used psychotropic drugs.

**Key words:** Psychotrop drug, dermatologic, side effect, treatment

**Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2008;18:235-244**

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr., <sup>2</sup>Uz. Dr., Dermatoloji AD,  
<sup>3</sup>Uz. Dr., Psikiyatri AD, Çukurova Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Adana-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Dr. Aydın Yücel, Çukurova Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 01330  
Yüreğir, Adana-Türkiye

Telefon / Phone: +90-322-338-6426

Faks / Fax: +90-322-338-6656

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
aydinyuc@gmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
24 Haziran 2007 / June 24, 2007

## GİRİŞ

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan başlıca psikotrop ilaçlar antidepresanlar, antipsikotikler ve duygudurum düzenleyicilerdir. Bu ilaçların çeşitli organ sistemleri üzerine istenmeyen yan etkileri vardır (1). Bunlar arasında sık görülen fakat tedavisi nis-

peten kolay olan psikotrop ilaçlara bağlı ortaya çıkan dermatolojik yan etkilerdir. Çoğu zaman kolay tedavi edilebilir olmasına karşın, zaman zaman Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), anjiyoödem, eritrodermi, vaskülit ve ilaca bağlı döküntü-eozinofili ve sistemik bulgular (DRESS) gibi, ölümlü sonuçlanabilen cid-

di dermatolojik yan etkiler de görülebilir(1).

Bu yazıda öncelikli olarak psikiyatride sık kullanılan ilaçlara bağlı ortaya çıkabilen dermatolojik yan etkiler ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilecek, ve temel yaklaşımlar bağlamında her ilaç grubuna göre ortaya çıkabilecek yan etkiler üzerinde durulacaktır.

### **Psikotrop İlaçlarla Oluşan Başlıca Dermatolojik Yan Etkiler ve Tedavi Yaklaşımları**

Psikiyatrik hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri hastayı sadece rahatsız eden kaşıntı ve alopesiden; anjiyoödem, toksik epidermal nekroliz, eritrodermi, vaskülit gibi hayatı tehdit eden reaksiyonlara kadar geniş bir spektrum gösterir. Bu yan etkileri ve tedavi yaklaşımlarını şu şekilde özetleyebiliriz:

#### **Ürtiker**

Oldukça kaşıntılı, eritemli, ödemli papül ve plaklarla karakterizedir. Lezyonlar genellikle 24 saatten uzun sürmez ancak yeni lezyon çıkışı bir süre devam edebilir (2). Eğer mukozal anjiyoödem eşlik ederse yaşamsal tehlike oluşturabilir ve hastane tedavisi gerekebilir. Bundan dolayı ürtikeryal reaksiyonlarda ilacın hemen kesilmesi ve aynı kimyasal grupta olmayan başka bir ilaç ile değiştirilmesi gereklidir.

#### **Ekzantematöz (morbiliform veya makülopapüler) döküntü**

En sık gözlenen ilaç erüpsiyonudur. İlaça bağlı döküntünün yaklaşık %95'ini oluşturur. İlaç tedavisi başladıktan sonra 1 hafta içinde ortaya çıkar ve 7-14 günde geriler. Pruritus sıklıkla eşlik eder. Ekzantematöz döküntü gövdeden başlayıp simetrik olarak ekstremitelere yayılan makül ve papüller ile karakterizedir (2). Bu tür reaksiyon gelişen hastalarda sorumlu ilaç kullanılmaya devam edilirse SJS ve TEN gibi yaşamsal olarak tehlikeli reaksiyonlar gelişebilir. Bu durumda psikiyatristin hastayı yeniden değerlendirerek farklı gruptan alternatif bir ilaçla tedaviye devam etmesi gerekebilir.

#### **Pruritus**

Pruritus deri hastalıklarının önemli bir semptomu olup, kaşınma isteğine neden olan duyu olarak tanımlanabilir (3). Çoğu zaman ilacın kesilmesini gerektirmez ancak hastayı çok rahatsız ederse hasta yeniden değerlendirilmelidir.

#### **Fotosensitivite (Işığa duyarlılık)**

Fotosensitif reaksiyonlar ilaçla ultraviyolenin etkileşimi sonucu oluşur ve lezyonlar genellikle yüz, boyun, eller gibi güneş gören yerlerde sınırlıdır. Fotosensitif reaksiyonun fotoalerjik ve fototoksik olmak üzere 2 formu vardır. Fotoalerjik reaksiyonda immünolojik bir cevap söz konusudur ve ilaç alımını takiben 1-2 hafta içinde makül, papül ve vezikül şeklinde ortaya çıkar ve genelize olabilir. Fototoksik reaksiyon ise ilaç alımından sonra birkaç gün içinde eritem ve ödem şeklinde ortaya çıkar. Psikiyatrik ilaçların birçoğu fotosensitif olduğundan hastalara giysilerle ve güneşten koruyucularla güneşten korunmaları önerilmelidir (1,4,5).

#### **Pigmenter değişiklikler**

Güneş gören yerlerde gri, morumsu, kahverengi renk değişikliği ile karakterizedir. Pigmentasyonun tedavisinde ilacın kesilmesine ek olarak kozmetik renk açıcılar kullanılabilir (1).

#### **Sabit (Fiks) ilaç erüpsiyonu**

Genellikle soliter, eritemli maküler lezyonlar olup ödematöz plağa dönüşebilir. Büllöz lezyon gözlenebilir. Genellikle genital ve perianal bölgede rastlanmakla birlikte herhangi bir yerde de ortaya çıkabilir (2). İlacı bıraktıktan sonra birkaç haftada yerinde pigmentasyon bırakarak iyileşir ancak sorumlu ilaç tekrar alındığında aynı yerde lezyonun yeniden ortaya çıkması tipiktir. Pigmentasyon aylarca kalabilir. Tedavisinde aktif dönemde topikal steroidler yararlı olabilir.

#### **Alopesi**

Sıklıkla saçlı deri etkilenir. İlacın alımını takiben birkaç ayda ortaya çıkar ve genellikle telojen dökülme şeklindedir. İlacın kesilmesi gerekebilir. İlaç kesildikten 3-5 ay sonra saçlar normale döner (6).

#### **Eritema multiforme (EM), SJS ve TEN**

Eritema multiforme ile başlayan bir döküntü ilacın kullanımına devam edilirse mortalitesi yüksek olan TEN tablosuna kadar ilerleyebilir. Eritema multiforme periorifisiyel ve akral simetrik yerleşimli kırmızı makül, papül, vezikül ve tanisal lezyon olarak kabul edilen hedef lezyonlarla karakterizedir. SJS'da mukokutanöz ve sistemik tutulum gözlenirken TEN'de sistemik tutulum ek olarak vücudun yüzeyinin %30'dan fazlasının

tutulması söz konusudur. Tedavide sorumlu ajan derhal kesilmelidir ve hasta lezyonlarına ve genel durumuna göre hastanede yatırılarak tedavi edilmelidir (2,7,8).

### **İlaça bağlı döküntü-eozinofili ve sistemik bulgular (DRESS sendromu) [hipersensitivite sendrom reaksiyonu, ilaç hipersensitivite sendromu]**

Önceleri ilaç hipersensitivite sendromu olarak adlandırılan bu sendrom potansiyel öldürücü özelliğe sahiptir. Ekzantematöz döküntü, ateş, ve iç organ tutulumu (karaciğer, böbrek ve merkezi sinir sistemi gibi) ile karakterize bir tablodur. Sıklıkla ilaçla ilk karşılaşmada ortaya çıkar ve semptomlar 1-6 hafta sonra gözlenir. Ateş ve kızgınlık, lenfadenopati vardır. Atipik lenfositoz ve eozinofili gözlenir. Eğer sorumlu ilaç kesilmez ve tedavi edilmezse mortalite oranı yüksektir (2,9,10).

### **Vaskülit**

İlaça bağlı vaskülit, akut kutanöz vaskülitlerin yaklaşık %10'unu oluşturur. İlaç tedavisine başlanmasından sonra vaskülitin ortaya çıkış süresi 7-21 gündür. Lezyonlar kırmızı keskin sınırlı makül şeklinde başlayıp palpabl purpuraya dönüşür, bacak alt kısımlarına ve ayak bileklerine yerleşme eğilimindedir. Sorumlu ilacın hemen kesilmesi gerekir (2).

### **Eritrodermi**

Yaygın eritem, skuam, ateş ve lenfadenopati ile karakterizedir. İlaç alımını takiben birkaç hafta içinde gelişir. Sorumlu ilacın kesilmesiyle sonlanım iyidir. Ancak hastanın genelde hastanede bir süre takip edilmesi gereklidir (1).

### **Akneiform döküntü**

Yüz, gövde ve sırtta komedon olmaksızın eritemli papül ve püstüllerle karakterizedir. İlacın kesilmesi zorunlu değildir. Farklı gruptan bir ilaç önerilebilir. Mevcut lezyonların tedavisi için topikal antibiyotikler ve benzoil peroksit kullanılabilir (11).

### **Psoriasiform döküntü**

Keskin sınırlı eritemli, skuamli papül ve plaklarla karakterizedir. Döküntü bölgesel veya yaygın olabilir. İlacın kesilmesiyle lezyonlar geriler. Mevcut lezyonların

tedavisinde ise topikal steroidler ve nemlendiriciler önerilebilir (12).

### **Likenoid döküntü**

Genellikle gövdeyi tutan mor renkli papüllerle başlar; idiyopatik liken planusun aksine tırnak ve muköz membran tutulumu nadirdir. İlaç alımından sonra 2 ay ile 3 yıl arasında ortaya çıkabilir. Hasta daha önce ilaçla karşılaşmışsa bu süre kısalmır. İlacın kesilmesinden sonra ise düzelme aylarca sürebilir (2).

### **Lupus eritematozus**

İlaça bağlı lupuslu hastaların çoğu klasik lupus eritematozusun deri bulgularına sahip değildir. Deri lezyonları papülo-skuamöz ve annüler karakterde olup fotosensitiftirler. Anti nükleer antikör pozitifdir. İdiyopatik lupus eritematozusun farklı olarak çift sarmal DNA negatiftir. İlaç kesilmelidir (2).

### **Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP)**

Sıklıkla lökositozla seyreden akut febril bir durumdur. İlaç alımını takiben 1-3 haftada genellikle yüzde ve kıvrım yerlerinde ortaya çıkan eritemli zeminde püstüller ile karakterizedir (2). İlacın kesilmesi önerilir ve ilacın kesilmesinden sonra hızla düzelme olması tipiktir.

### **Psödolenfoma**

Lenfomayı taklit eden bir durum olup selim gidişlidir. Antikonvülsanlara bağlı psödolenfoma genellikle ilaç alımından sonra 1 hafta ile 2 yıl arasında ortaya çıkabilir. İlacın kesilmesinden 7-14 gün içinde lezyonlarda gerileme olur (2).

## **Antidepresanlara Bağlı Dermatolojik Yan Etkiler**

Antidepresan ilaçlar başta depresyon ve anksiyete bozuklukları olmak üzere çeşitli psikiyatrik hastalıklarda kullanılan ilaçlardır. Antidepresanlarla dermatolojik yan etkiler sıkça gelişmektedir. Dermatolojik yan etkiler kadınlarda erkeklere göre daha fazla bildirilmiştir (5). Bunun bir sebebi kozmetik nedenlerden dolayı kadınların dermatologlara daha fazla başvuruyor olması olabilir. Dermatolojik yan etkiler için diğer risk faktörleri ileri yaş, çoklu ilaç kullanımı ve ciddi sistemik has-

talık varlığıdır (1).

Pruritus, ekzantematöz erüpsiyonlar, ürtiker ve anjioödem, sabit ilaç erüpsiyonları, fotosensitivite, hiperpigmentasyon ve alopesi antidepresanlarla sık görülen dermatolojik yan etkilerdir. Eritema multiforme, SJS, TEN, hipersensitivite reaksiyonları, eritrodermi ve serum hastalığı gibi daha nadir ancak hayatı tehdit edici yan etkiler de görülebilir (Tablo 1).

Antidepresanlar içerisinde trisiklik antidepresanlar (TSA) en uzun süredir kullanılanlardır. Bu ilaçlara bağlı dermatolojik yan etkilerle ilgili yayınlar oldukça fazladır. TSA'ların hemen hepsinde görülebilecek dermatolojik yan etkiler pruritus, ekzantematöz ve ürtikeryal lezyonlar, fotosensitivite ve alopesidir. Bunun dışında amineptinin kronik alımı sonrası özellikle kadınlarda akneiform lezyonlar bildirilmiştir. Bu lezyonlar genellikle ilaç kesilmesi ile normale dönerler (13). Amoksapin kullanan hastalarda az da olsa EM, TEN, SJS ve AGEP gibi daha nadir yan etkiler bildirilmiştir (14). Amitriptilin, desipramin, klomipramin ve imipramin kullanan hastalarda hiperpigmentasyon gözlenmiş, bu yan etkinin daha çok kronik kullanım sonrası ve ilerleyici olduğu belirtilmiştir (1). TSA' lar ile ortaya çıkan alopesi birkaç hafta içinde ortaya çıkmakta ve geri dönüşümlü olduğu görülmektedir (15). TSA'lardan nortriptilin ve klo-

mipramin ile hiperhidrozis bildirilmiştir (1) (Tablo 1).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) TSA'lara göre kullanıma daha geç girmiş olmasına rağmen daha nadir görülen yan etkileri nedeni ile günümüzde en sık kullanılan antidepresanlardır. SSRI'lara bağlı olarak da birçok dermatolojik yan etki bildirilmiştir. SSRI'lar içerisinde fluoksetin ve paroksetin ile dermatolojik yan etkiler daha fazla gözlenmektedir. Fluoksetin kullanan hastalarda ürtiker, fotosensitivite, alopesi, SJS, TEN, vaskulit, serum hastalığı, eritema multiforme, akneiform lezyon, psoriasisiform lezyonlar ve hirsutizm görülebilir (1,16-20). Paroksetinle de benzer yan etkiler görülebilirken (1,16,21-25) ilginç bir gözlem paroksetin kesilmesine bağlı ortaya çıkan pruritustur (26). Akneiform lezyonlar ve alopesi tüm SSRI'ların kullanımı sırasında ortaya çıkabilir (1,15,17,21). Yalnızca sertralin ile AGEP olgusu; fluvoksamin ve sertralin ile büllöz pemfigoid olguları bildirilmiştir (27,28) (Tablo 1).

Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) antidepresanlardan olan venlafaksin kullanan hastalarda pruritus, ürtiker, fotosensitivite, alopesi, SJS, psoriasisiform lezyon, seboreik erüpsiyon ve hiperhidrozis bildirilmiştir (1,29-33) (Tablo 1).

Bupropion depresyon ve sigara bırakma dönemin-

**Tablo 1: Antidepresif ilaçlar ve deri reaksiyon tipleri örnekleri (79,92)**

İLAÇLAR	İLAÇ DÖKÜNTÜLERİ																	
	Ü	EK	P	F	PİG	FİE	AL	EM	SJS	TEN	DRESS	V	E	AD	PD	LD	LE	AGEP
Desipramin	+	+	+	+	+							+	+	+				
Protriptilin	+	+	+	+								+		+				
Nortriptilin	+	+	+	+								+		+				
Amiltriptilin	+	+	+	+	+	+						+	+	+		+	+	
Doksepin	+	+	+	+								+	+					
Trimipramin	+	+	+	+								+		+	+			
Klomipramin	+	+	+	+								+		+				
İmipramin	+	+	+	+	+	+						+		+		+	+	
Maprotilin	+	+	+	+				+	+			+		+				
Amoksapin	+	+	+	+				+		+		+		+				
Fluoksetin	+	+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	
Fluvoksamin	+	+	+	+	+		+		+	+			+	+				
Paroksetin	+	+	+	+	+		+	+		+		+		+	+			
Sertralin	+	+	+	+		+	+	+	+					+			+	+
Sitalopram	+	+	+	+	+		+					+			+			
Bupropion	+	+	+	+			+	+	+		+		+	+				
Trazodon	+	+	+	+			+	+				+	+		+			
Mirtazapin			+	+									+	+				
Venlafaksin	+	+	+	+			+						+	+	+	+		
Duloksetin			+	+			+							+				

Ürtiker: Ü, Ekzantematöz: EK, Pruritus: P, Fotosensitivite: F, Pigmenter değişiklikler: PİG, Fiks ilaç erüpsiyonu: FİE, alopesi:AL, Eritema multiforme: EM, Stevens Johnson sendromu: SJS, Toksik epidermal nekroz: TEN, ilaca bağlı döküntü, eozinofili ve sistemik bulgular: DRESS, Vaskülit, V, Eritrodermi:E, Akneiform döküntü: AD, Psoriasisiform döküntü: PD, Likenoid döküntü: LD, Lupus eritematozus LE, Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis: AGEP

de kullanılan bir antidepresandır. Bu ilaçla ciddi dermatolojik yan etkilerden eritema multiforme, SJS ve çok sayıda serum hastalığı bildirilmiştir (1,34,35). Bunun yanı sıra pruritus, ekzantematöz lezyonlar, ürtiker ve alopesi görülebilir (1,15,36).

İlaç reaksiyonlarından olan ve antidepresan kullanan hastalarda nadir görülen bir yan etki de eritema nodozumdur. Paroksetin ve venlafaksin kullanımı sonucu bildirilmiştir (1). Maprotilin kullanan hastalarda ekzantematöz ve ürtikeryal lezyonlar, vaskülit ve hiperhidrozis görülmüştür (1,5).

Diğer antidepresanlardan monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI), trazodon, mianserin, mirtazapin ve duloksetin ile ilgili bildirilen olgular daha azdır. Bir MAOI olan fenelzin ile hiperhidrosis ve fotosensitivite; trazodon ile ekzantematöz lezyonlar, fotosensitivite, alopesi ve psoriasiform lezyonlar; mianserin ile EM, TEN; mirtazapin ile alopesi, psoriasiform lezyonlar ve seboreik erüpsiyon görülebilir (1,5,37,38) (Tablo 1).

Tüm antidepresanlarla ilgili veriler daha çok olgu sunumlarına dayanır. Bu ilaçların dermatolojik yan etkilerinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

## Duygudurum Düzenleyicilere bağlı dermatolojik yan etkiler

Başlıca duygudurum düzenleyici (DDD) ilaçlar; lityum, lamotrijin, karbamazepin, gabapentin, okskarbazepin, topiramet ve valproik asittir. DDD ilaçlara bağlı deri döküntüleri sık gözlenen bir bulgudur. Bu döküntüler yaşamı tehdit edecek kadar ciddi olabilir. DDD ilaçları kullanılırken gelişen ekzantematöz döküntülerin, SJS veya TEN gibi reaksiyonların öncüsü olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. DDD ilaçların kombine kullanımları deri döküntülerinin ortaya çıkma olasılığını artırır (39).

Lityum bipolar bozukluklarda ve ciddi depresif hastalıklarda kullanılan bir ilaçtır (40,41). Deri, lityuma bağlı yan etkilerin sık ortaya çıktığı organdır (42). Lityum tedavisinin uyardığı deri reaksiyonları ve hastalıklar; akne ve akneiform döküntüler, alopesi, Darier hastalığı, dermatitis herpetiformis, ekzama, ekfoliyatif dermatit, follikülit, hidradenitis suppurativa, akne konglobata, iktiyozis, lineer Ig-A büllöz dermatiti, lupus eritematosus benzeri sendrom, pitiriasis versikolor, pruritus, psoriasis ve püstüler psoriasis, pruritik makülopapüler eri-

tematöz döküntüler, oral likenoid reaksiyon gelişimidir (39,40,43-46) (Tablo 2).

Lityum yeni psoriasis oluşumunu tetikleyebileceği gibi mevcut hastalığı da alevlendirebilir; tırnak değişikliklerine yol açabilir; eritrodermiye neden olabilir (42,45,47). Lityumu uzun süre kullanan hastaların %12-19'unda saç dökülmesi ortaya çıkmaktadır (15,41). Lityum kullanan erkek hastalar, kadın hastalardan daha fazla etkilenmektedir (43). Lityumun neden olduğu dermatolojik yan etkiler tedavi serum konsantrasyonlarında (0,5-1,5 mmol/L) gözlenmektedir (42). Lityum kullanan hastalarda sekonder deri reaksiyonları prevalansı %3,4-45 arasında değişmektedir (42). Bu hastalar deri döküntüleri açısından dikkatlice izlenmelidir (43).

Lamotrijin antikonvülzan bir ilaç olup bipolar bozukluk depresif atak önlenmesi ve tedavisinde de kullanılır (48). Deri döküntüsü lamotrijin monoterapi veya kombine tedavi uygulamalarında sıkça gözlenir ve bu tedavinin kesilmesine yol açan bir yan etkidir (49).

Huang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lamotrijine bağlı alerjik ve nonalerjik deri reaksiyonları insidansını sırasıyla %5.1 ve %1.9 olarak bildirmişler ve ilacın kesilmesini gerektiren reaksiyon oranını %3.9 olarak saptamışlardır (49). Lamotrijine bağlı döküntülerin çoğu ilacın başlanmasından 2-8 hafta sonra ortaya çıkmaktadır (50). SJS gelişimi pediatrik grupta erişkinlere göre daha sıktır (50). Monoterapi ile karşılaştırıldığında lamotrijin ve valproik asit kombinasyonu ile TEN gelişim riski daha fazladır (48,51-53). Lamotrijin DRESS sendromuna neden olabilir (9). Lamotrijin tedavisine başlamadan önce döküntüler ve diğer yapısal belirtiler açısından hasta bilgilendirilmelidir. Döküntünün benign veya ciddi olduğunu kestirmek olanaksız olduğundan bir hastada lamotrijine bağlı deri döküntüsü geliştiğinde tedavi derhal kesilmelidir. TEN'e ait ateş, kırıklık, faranjit, lenfadenopati gibi erken belirtilerin döküntü ortaya çıkmadan önce de gözlenebilmesi nedeni ile bilinmesi önemlidir. Başlangıç dozunun düşük tutulması ilaca bağlı deri reaksiyon riskini azaltmaktadır (54) (Tablo 2).

Karbamazepin epileptik nöbetlerde, ciddi nöropatik ağrılarda, diyabetik nöropati ve bipolar bozuklukların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Deri döküntüleri karbamazepin kullananların %3'ünde oluşur. Anjiödem karbamazepin kullanımına bağlı nadir gelişen bir yan etkidir (55). Karbamazepin gibi çeşitli aromatik antikonvülzan ilaçlar DRESS sendromu gelişimine neden

**Tablo 2: Duygudurum düzenleyici ilaçlar ve deri reaksiyon tipleri örnekleri (79,92)**

İLAÇLAR	İLAÇ DÖKÜNTÜLERİ																	
	Ü	EK	P	F	PIG	FİE	AL	EM	SJS	TEN	DRESS	V	E	AD	PD	LD	LE	AGEP
Lityum	+	+	+				+	+				+	+	+	+	+	+	
Lamotrijin	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+			+			+	+
Karbamazepin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+
Gabapentin	+	+	+				+		+			+		+				
Okskarbazepin		+		+			+	+	+	+				+				+
Topiramamat	+	+	+	+	+		+							+				
Valproik asit	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+		+	+			+

Ürtiker: Ü, Ekzantematöz: EK, Pruritus: P, Fotosensitivite: F, Pigmenter değişiklikler: PIG, Fiks ilaç erüpsiyonu: FİE, alopesi:AL, Eritema multiforme: EM, Stevens Johnson sendromu: SJS, Toksik epidermal nekroz: TEN, ilaca bağlı döküntü, eozinofil ve sistemik bulgular: DRESS, Vaskülit, V, Eritrodermi:E, Akneiform döküntü: AD, Psoriasiform döküntü: PD, Likenoid döküntü: LD, Lupus eritematosuz LE, Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis: AGEP

olabilir (56). So ve arkadaşları karbamazepin alan bir hastada ilaca bağlı hipersensivite sendromu bildirmişlerdir. İlacın kesilmesi ve topikal steroid uygulaması ile döküntülerde düzelme ve hepatik testler ve eozinofil düzeylerinde normale dönüş gözlemişlerdir (57). Atkin ve arkadaşları karbamazepine bağlı likenoid deri döküntüsü bildirmişlerdir (58). Karbamazepin kullanan hastaların %6'dan azında alopesi gözlenir. Duygudurum düzenleyici ilaçlara karşı gelişen alopesi ilaç kesilmeden tedavi edilebilir (15,59). Antikonvülsan ilaçlar nodal ve ekstranodal lenfoproliferatif hastalıklara yol açabilir. Bunlar dermatopatik lenfadenit, atipik lenfoid proliferasyon ve kutanöz psödolenfomadır (60,61). Bildirilen olguların çoğunda etken ilacın kesilmesi ile gerileme oluşur. Nadiren gerçek lenfoma gelişir (62). Gül ve arkadaşları karbamazepin kullanımına bağlı bir psödo mikozis fungoides olgusu bildirmişlerdir. İlacın kesilmesi ile klinik ve histopatolojik bulgular tam remisyona göstermiştir (63). Karbamazepine bağlı kutanöz lupus eritematosuz olguları rapor edilmiştir (64,65).

Karbamazepin kullanımına bağlı SJS; yine karbamazepine karşı daha önce SJS gelişen bir hastaya tekrar karbamazepin verilmesi sonucu TEN gelişimi ve doğrudan karbamazepin tedavisine bağlı TEN olguları bildirilmiştir (66-68) (Tablo 2).

Gabapentin, parsiyel nöbetler, postherpetik nevralji ve nöropatik ağrı için kullanılan bir ilaçtır (69). Gabapentinin oluşturduğu dermatolojik yan etkileri oldukça nadirdir. Gabapentine bağlı hipersensivite sendromu ve kutanöz küçük damar vaskülit bildirilmiştir (69,70). Şahin ve arkadaşları gabapentinin indüklediği lökositoklastik vaskülit bildirmişlerdir (53) (Tablo 2).

Topiramamat antiepileptik bir ilaçtır. Bu ilaç migren

baş ağrılarının önlenmesinde de kullanılır. Cerminara ve arkadaşları kompleks parsiyel nöbetleri olan bir çocuk hastada topiramamatın indüklediği hipohidroz olgusu bildirmişlerdir. İlaç kesilmesi ile terleme bozukluğunun düzeldiğini belirtmişlerdir (71) (Tablo 2).

Valproik asit epilepsi, bipolar bozukluğun manik fazının tedavisinde ve migren baş ağrısının önlenmesinde kullanılan bir ilaçtır. Bir olguda karbamazepin kullanılırken valproik asit tedavisine geçilmesi ile DRESS sendromu gelişimi bildirilmiş ve bu çapraz duyarlılık olarak yorumlanmıştır (72). Bir başka olguda ise valproik asit kullanımına bağlı hipersensivite sendromu, fulminan hepatit ve likenoid dermatit bildirmişlerdir (73). Ferzli ve arkadaşları valproik asit kullanımı sonrası lokalize morfea tanımlamışlar; ilacın kesilmesi ile lezyonların giderek düzeldiğini belirtmişlerdir (74). Cogrel ve arkadaşları sodyum valproatın indüklediği psödolenfoma olgusu bildirmişlerdir (61). Hubert ve arkadaşları annesi gebeliği sırasında valproik asit kullanan bir yenidoğanda izole aplazi kutis konjenita bildirmişlerdir (75). Brenner ve arkadaşları sodyum valproate ve karbamazepin kullanımına bağlı psoriasiform döküntü rapor etmişlerdir (76). Lewis-Jones ve arkadaşları sodyum valproate kullanımına bağlı çinko eksikliği deri bulguları bildirmişlerdir (77). Yan etki insidansını arttırdığı için tedavide çoklu ilaç kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (78) (Tablo 2).

## Antipsikotiklere Bağlı Dermatolojik Yan Etkiler

Antipsikotikler sıklıkla şizofreni, şizoaffektif bozukluk, sanrsal bozukluklar, genel tıbbi durumlara bağlı

**Tablo 3: Antipsikotik ilaçlar ve deri reaksiyon tipleri örnekleri (79,92)**

İLAÇLAR	İLAÇ DÖKÜNTÜLERİ																	
	Ü	EK	P	F	PIG	FİE	AL	EM	SJS	TEN	DRESS	V	E	AD	PD	LD	LE	AGEP
Klozapin	+	+	+	+				+	+			+					+	+
Loksapin	+	+	+	+	+		+											
Olanzapin	+	+	+	+	+		+											
Ketiypapin	+	+		+														
Risperidon	+		+	+	+		+							+	+	+		
Ziprasidon	+	+		+			+						+					
Aripiprazol	+	+	+				+						+	+	+			
Haloperidol	+	+	+	+	+		+						+	+				
Klorpromazin	+	+	+	+	+	+	+	+		+		+	+			+	+	
Pimozid	+	+	+	+	+													
Ferfenazin	+	+	+	+	+								+					+

Ürtiker: Ü, Ekzantematöz: EK, Pruritus: P, Fotosensitivite: F, Pigmenter değişiklikler: PIG, Fiks ilaç erüpsiyonu: FİE, alopesi:AL, Eritema multiforme: EM, Stevens Johnson sendromu: SJS, Toksik epidermal nekroz: TEN, ilaca bağlı döküntü, eozinofil ve sistemik bulgular: DRESS, Vaskülit, V, Eritrodermi:E, Akneiform döküntü: AD, Psoriasisiform döküntü: PD, Likenoid döküntü: LD, Lupus eritematozus LE, Akut jeneralize ekzantematöz püstülozis: AGEP

psikozlarda, psikotik özellikleri olan majör depresyon ve bipolar bozukluklarda kullanılmaktadır. Bu ilaçlar kusmanın engellenmesi, şiddetli hıçkırık ve operasyon öncesi sedasyonu sağlamak gibi psikiyatrik olmayan nedenlerle de kullanılabilir. Antipsikotik ilaçlar; tipik ve atipik olarak 2 gruba ayrılır. Tipik grupta haloperidol, klorpromazin, pimozid, perfenazin, flupentiksol ve ziklopentiksol yer alırken; atipik antipsikotik grubunda klozapin, loksapin, olanzapin, ketiypapin, risperidon, ziprasidon, sertindol ve aripiprazol yer alır.

Antipsikotiklere karşı gelişen dermatolojik yan etkilerin çoğu benignedir ve kolayca tedavi edilebilir. Antipsikotik ajanlarla en sık bildirilen dermatolojik yan etkiler ürtiker, ekzantematöz döküntü, pruritus, fotosensitivite, deri pigmentasyonu, sabit ilaç erüpsiyonu ve alopesidir (12).

### Tipik antipsikotiklere bağlı gelişen dermatolojik yan etkiler

Tipik antipsikotiklerin hemen hepsinde ürtiker, ekzantematöz döküntü, pruritus ve fotosensitivite görülebilmektedir (Tablo 3). Ancak görülme sıklıkları değişebilmektedir. Literatüre bakıldığında en çok klorpromazin ve haloperidol dermatolojik yan etkilerden sorumlu gibi görünmektedir (79). Fotosensitivite (%3) en sık klorpromazin kullanımında bildirilmiştir. İlginç olarak klorpromazinin fototoksitesine bağlı olarak bir olguda likenoid dermatit gelişimi gözlenmiştir (4,5,80,81). Klorpromazinin kolestaza bağlı kaşıntı yaptığına ilişkin bir olgu sunumu vardır (82). Klorpromazin ve haloperi-

dol kullanımına bağlı sabit ilaç erüpsiyonu ve alopesi bildirilen diğer yan etkilerdendir (79). Klorpromazin ve ferfenazin ile ilaca bağlı lupus eritematozus gelişimi gözlenmiştir (83) (Tablo 3). Klorpromazin kullanımına bağlı TEN bildirilmiştir (84).

Deride pigmentasyon değişikliği de tipik antipsikotiklere karşı gelişen sık görülen dermatolojik yan etkilerden olup özellikle haloperidol, klorpromazin, ferfenazin ve pimozid ile bildirilmiştir (79,85). Pigmentasyon değişikliği genelde hiperpigmentasyon şeklindedir ve uzun süreli (> 6 ay) kullanım sonucu gelişmektedir (12). Farklı bir antipsikotik ilaca geçilirse semptomlarda kısmi düzelme görülebilmektedir.

### Atipik antipsikotiklere bağlı gelişen dermatolojik yan etkiler

Atipik antipsikotiklerin çoğu tipik antipsikotiklere benzer şekilde ürtiker, ekzantematöz döküntü, pruritus ve fotosensitivite yapabilmektedir (Tablo 3). Bunların içinde fotosensitivite aripiprazol hariç hepsinde görülmektedir. Bu durum aripiprazolün kullanıma yeni girmiş atipik antipsikotik olmasıyla ilgili olabilir. Klozapin ile yukarıda sözünü ettiğimiz dermatolojik yan etkilere ek olarak, EM ve SJS görülebilmektedir.

Risperidon kullanan bir hastada tedaviye başladıktan sonra karaciğer enzimlerinde yükselme ve kolestatik bulgular; buna bağlı kaşıntı gelişmiş ve ilacın bırakılmasından 1 ay sonra da semptomlarda düzelme görülmüştür (5,86). Risperidon kullanmaya başladıktan 2 hafta sonra EM minör gelişimi gösteren bir olgu sunu-

mu vardır (87).

Olanzapin ve aripiprazol kullanımı sonrası foto-onikolizis gelişimi bildirilmiştir (88). Alopesi de atipik antipsikotiklerde sık görülen yan etkilerdendir. Loksapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon ve aripiprazol alopesiye yol açabilir (Tablo 3).

Pigmentasyon değişikliği tipik antipsikotiklerle daha sık görülen dermatolojik yan etkilerden olmasına rağmen atipik antipsikotiklerden klozapin, olanzapin, ketiyapin ve risperidon ile bildirilmiştir (79,12). Klozapin ve ziprasidon kullanımına bağlı nadir dermatolojik yan etkilerden lupus eritematozus gelişimi gözlenmiştir (89). Olanzapin ile diğer atipik antipsikotiklerde pek fazla rastlamadığımız vaskülit ve psoriasis gelişimi bildirilmiştir (90,91).

## Kaynaklar:

- Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 329-39.
- Shear NH, Knowles SR, Shapiro L. Cutaneous Reactions to Drugs. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller SA, Leffel DJ (editors). 7th edn., New York: McGraw-Hill Companies, 2008: 355-62.
- Yosipovitch G, Dawn AG, Greaves MW. Pathophysiology and Clinical Aspects of Pruritus. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller SA, Leffel DJ (editors). 7th edn. New York: McGraw-Hill Companies, 2008: 902-11.
- MacMorran WS, Krahn LE. Adverse cutaneous reactions to psychotropic drugs. *Psychosomatics* 1997; 38: 413-22.
- Warnock JK, Knesevich JW. Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 425-30.
- Blankenship ML. Drugs and alopecia. *Australas J Dermatol* 1983; 24: 100-4.
- Roujeau JC. Erythema Multiforme. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller SA, Leffel DJ (editors). 7th edn., New York: McGraw-Hill Companies, 2008: 343-9.
- Allanore LV, Roujeau JC. Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis). In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller SA, Leffel DJ (editors). 7th edn. New York: McGraw-Hill Companies, 2008: 349-55.
- Wolf R, Matz H, Marcos B et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol* 2005; 23: 311-4.
- Kim CW, Choi GS, Yun CH, Kim DI. Drug hypersensitivity to previously tolerated phenytoin by carbamazepin-induced DRESS syndrome. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 768-72..
- Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, Strauss JS. Acne Vulgaris and Acneiform Eruptions. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller SA, Leffel DJ (editors). 7th edn. New York: McGraw-Hill Companies, 2008: 690-703.
- Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antipsychotics. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 629-36.
- De Galvez Aranda MV, Sanchez PS, Alonso Corral MJ, Bosch Garcia RC, Gallardo MA, Herrera Ceballos E. Acneiform eruption caused by amineptine. A case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 337-9.
- Karamfilov T, Wollina U. Juvenile generalized pustular psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 220.
- Mercke Y, Sheng H, Khan T, Lippmann S. Hair loss in psychopharmacology. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12: 35-42.
- Krasowska D, Szymanek M, Schwartz RA, MyÉlifski W. Cutaneous effects of the most commonly used antidepressant medication, the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 848-53.
- Ogilvie AD. Hair loss during fluoxetine treatment. *Lancet* 1993; 342: 1423.
- Jan V, Toledano C, Machel L, Vaillant L, Lorette G. Stevens-Johnson syndrome after sertraline. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 401.
- Jonsson GW, Moosa MY, Jeenah FY. Toxic epidermal necrolysis and fluoxetine: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 93-5.
- Vincent A, Douville M, Baruch P. Serum sickness induced by fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1602-3.
- Hedenmalm K, Sundstrom A, Spigset O. Alopecia associated with treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 719-25.

## SONUÇ

Psikotrop ilaçların çoğu dermatolojik yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yan etkiler genelde kolayca ve ayaktan tedavi edilebilirken; bazıları hastaneye yatış gerektirecek kadar ciddi bazen de ölümcül olabilmektedir. Psikotrop ilaç tedavisine başlamadan önce hastanın geçmişte kullandığı ilaçlar ve bunlara ilişkin deri döküntüsü varlığı dikkatlice araştırılmalı; hasta gelişebilecek dermatolojik yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir. Tedaviye başladıktan sonra hasta olası dermatolojik reaksiyonlar açısından izlenmelidir. İlaça karşı reaksiyon gelişirse dermatologla işbirliği içerisinde durum değerlendirilmeli; gerekirse ilaç kesilerek farklı gruptan bir ilaca geçilmelidir.

22. Margolese HC, Chouinard G, Beauclair L, Rubino M. Cutaneous vasculitis induced by paroxetine. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 497.
23. Mera MT, Perez BV, Fernandez RO, Iglesias JF. Hypersensitivity to paroxetine. *Allergol Immunopathol* 2006; 34: 125-6.
24. Welsh JP, Cusack CA, Ko C. Urticarial vasculitis secondary to paroxetine. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 1012-4.
25. Mithani H, Hurwitz TA. Paroxetine-induced angioedema and tongue swelling. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 486.
26. Mazzatenta C, Peonia G, Martini P. Pruritus induced by interruption of paroxetine therapy. *Br J Dermatol* 2004; 150: 787.
27. Thedenat B, Loche F, Albes B, Marguery MC, Bazex J. Acute generalized exanthematous pustulosis with photodistribution pattern induced by sertraline. *Dermatology* 2001; 203: 87-8.
28. Kirkup ME, Sheffield EA, Sacks LJ, Sansom JE. Delayed onset of bullous reaction with severe deep skin necrosis in association with sertraline. *Br J Dermatol* 2004; 150: 164-6.
29. Vaccaro M, Borgia F, Barbuzza O, Guarberri B. Photodistributed eruptive telangiectasia: an uncommon adverse drug reaction to venlafaxine. *Br J Dermatol* 2007; 157: 822-4.
30. Schwartz TL. Diaphoresis and pruritus with extended-release venlafaxine. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1009.
31. Pitchot W, Anseau M. Venlafaxine-induced hair loss. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1159-60.
32. Dalle S, Becuwe C, Balme B, Thomas L. Venlafaxine-associated psoriasiform palmoplantar keratoderma and subungual hyperkeratosis. *Br J Dermatol* 2006; 154: 999-1000.
33. Weiss NT, Jones L, Chamberlain JC. A possible case of venlafaxine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1431-3.
34. Lineberry TW, Peters GE, Jr., Bostwick JM. Bupropion-induced erythema multiforme. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 664-6.
35. Carrillo-Jimenez R, Zogby M, Treadwell TL. Erythema multiforme associated with bupropion use. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1556.
36. Benson E. Bupropion-induced hypersensitivity reactions. *Med J Aust* 2001; 174: 650-1.
37. Kimyai-Asadi A, Harris JC, Nousari HC. Critical overview: adverse cutaneous reactions to psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 714-25; quiz 26.
38. Quraishy E. Erythema multiforme during treatment with mianserin- A case report. *Br J Dermatol* 1981; 104: 481.
39. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to mood stabilizers. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 21-30.
40. Aithal V, Appaih P. Lithium induced hidradenitis suppurativa and acne conglobata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 307-9.
41. Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Tezcan AE. Lityum Kullanımına Bağlı Yaygın Saç Dökülmesi: Bir Olgu Sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2000; 10: 43-6.
42. Dika E, Varotti C, Bardazzi F, Maibach HI. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol* 2006; 25: 1-11.
43. Chan HH, Wing Y, Su R, Van Krevell C, Lee S. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord* 2000; 57: 107-13.
44. Gupta AK, Knowles SR, Gupta MA, Jaunkalns R, Shear NH. Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa: case report and a review of the dermatologic side effects of lithium. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 382-6.
45. Ockenfels HM, Wagner SN, Keim-Maas C, Funk R, Nussbaum G, Goos M. Lithium and psoriasis: cytokine modulation of cultured lymphocytes and psoriatic keratinocytes by lithium. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 173-8.
46. Campisi G, Florena AM, Franco V, Coccia E, Lo Muzio L. Oral lichenoid drug reaction by lithium in a patient with bipolar disorder. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 124-6.
47. Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. Lityumla ortaya çıkan iki psöriyazis olgusu. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006; 7: 244-7.
48. Chang CC, Shiah IS, Chang HA, Huang SY. Toxic epidermal necrolysis with combination lamotrigine and valproate in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 147-50.
49. Huang CW, Tsai JJ, Lai ML. Lamotrigine-related skin rashes in adults. *Kaohsiung J Med Sci* 2002; 18: 566-72.
50. Antai-Otong D. Mitigating cutaneous side effects of lamotrigine. *Perspect Psychiatr Care* 2005; 41: 193-6.
51. Patrizi A, Savoia F, Negosanti F, Posar A, Santucci M, Neri I. Telogen effluvium caused by magnesium valproate and lamotrigine. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 77-8.
52. Hilaris O, Charneski L. Lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 273-5.
53. Sahin S, Comert A, Akin O, Ayalp S, Karsıdag S. Cutaneous drug eruptions by current antiepileptics: case reports and alternative treatment options. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 93-6.
54. Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1037-42.
55. Elias A, Madhusoodanan S, Pudukadan D, Antony JT. Angioedema and maculopapular eruptions associated with carbamazepine administration. *CNS Spectr* 2006; 11: 352-4.
56. Aouam K, Bel Hadj Ali H, Youssef M, Chaabane A, Amri M, Boughattas NA, Zili JE. Carbamazepine-induced DRESS and HHV6 primary infection: The importance of skin tests. *Epilepsia* 2008.
57. So JS, Edwards SL, Ibbotson SH. Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome occurring in a photodistributed pattern. *Dermatology* 2006; 213: 166-8.
58. Atkin SL, McKenzie TM, Stevenson CJ. Carbamazepine-induced lichenoid eruption. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 382-3.
59. McKinney PA, Finkenbine RD, DeVane CL. Alopecia and mood stabilizer therapy. *Ann Clin Psychiatry* 1996; 8: 183-5.

60. Nathan DL, Belsito DV. Carbamazepine-induced pseudolymphoma with CD-30 positive cells. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 806-9.
61. Cogrel O, Beylot-Barry M, Vergier B, Dubus P, Doutre MS, Merlio JP, Beylot C. Sodium valproate-induced cutaneous pseudolymphoma followed by recurrence with carbamazepine. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1235-8.
62. Lernia VD, Viglio A, Cattania M, Emilia R, Paulli M. Carbamazepine-induced, CD30+, primary, cutaneous, anaplastic large-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 675-6.
63. Gul U, Kilic A, Dursun A. Carbamazepine-induced pseudo mycosis fungoides. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1441-3.
64. Amerio P, Innocente C, Feliciani C, Angelucci D, Gambi D, Tulli A. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus after 5 years of treatment with carbamazepine. *Eur J Dermatol* 2006; 16: 281-3.
65. Capponi A, De Simone C, Guerriero C, Rotoli M, Bartoloni C. Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus induced by carbamazepine. *Arch Dermatol* 2005; 141: 103-4.
66. Czajkowski R, Weiss-Rostkowska V, Wankiewicz A, Drewa T, Placek W, Biedka M, Zegarska B. Stevens-Johnson syndrome induced by carbamazepine. *Acta Pol Pharm* 2007; 64: 89-92.
67. Huang LY, Liao WC, Chiou CC, Lou JP, Hu P, Ko FC. Fatal toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine treatment in a patient who previously had carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 1032-7.
68. Petkov T, Pehlivanov G, Grozdev I, Kavaklieva S, Tsankov N. Toxic epidermal necrolysis as a dermatological manifestation of drug hypersensitivity syndrome. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 422-7.
69. Wollina U, Koch A, Kronert C, Kostler E. Gabapentin-induced generalized cutaneous small-vessel leukocytoclastic vasculitis. *Int J Low Extrem Wounds* 2004; 3: 123-4.
70. Poon DY, Law NM. A case of cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with gabapentin. *Singapore Med J* 2003; 44: 42-4.
71. Cerminara C, Seri S, Bombardieri R, Pinci M, Curatolo P. Hypohidrosis during topiramate treatment: a rare and reversible side effect. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 392-4.
72. Yun SJ, Lee JB, Kim EJ, Won YH, Lee SC. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by valproate and carbamazepine: formation of circulating auto-antibody against 190-kDa antigen. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 241-4.
73. Huang YL, Hong HS, Wang ZW, Kuo TT. Fatal sodium valproate-induced hypersensitivity syndrome with lichenoid dermatitis and fulminant hepatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 316-9.
74. Ferzli GT, El-Tal Ael K, Kibbi AG, Mikati MA. Localized morphea: a rare adverse effect of valproic acid. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 253-5.
75. Hubert A, Bonneau D, Couet D, Berthier M, Oriot D, Larrègue M. Aplasia cutis congenita of the scalp in an infant exposed to valproic acid in utero. *Acta Paediatr* 1994; 83: 789-90.
76. Brenner S, Wolf R, Landau M, Politi Y. Psoriasiform eruption induced by anticonvulsants. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 283-6.
77. Lewis-Jones MS, Evans S, Culshaw MA. Cutaneous manifestations of zinc deficiency during treatment with anticonvulsants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 603-4.
78. Kocak S, Girisgin SA, Gul M, Cander B, Kaya H, Kaya E. Stevens-Johnson syndrome due to concomitant use of lamotrigine and valproic acid. *Am J Clin Dermatol*. 2007; 8(2): 107-11.
79. Litt JZ. Litt's drug eruption reference manual. In, 11th edn. London: Taylor&Francis, 2005: 555-607.
80. Arana GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 8): S5-11.
81. Matsuo I, Ozawa A, Niizuma K, Ohkido M. Lichenoid dermatitis due to chlorpromazine phototoxicity. *Dermatologica* 1979; 159: 46-9.
82. Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 287-304.
83. Pavlidakey GP, Hashimoto K, Heller GL, Daneshvar S. Chlorpromazine-induced lupuslike disease. Case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 109-15.
84. Purcell P, Valmana A. Toxic epidermal necrolysis following chlorpromazine ingestion complicated by SIADH. *Postgrad Med J* 1996; 72: 186.
85. Harth Y, Rapoport M. Photosensitivity associated with antipsychotics, antidepressants and anxiolytics. *Drug Saf* 1996; 14: 252-9.
86. Krebs S, Dormann H, Muth-Selbach U, Hahn EG, Brune K, Schneider HT. Risperidone-induced cholestatic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 67-9.
87. Desarkar P, Nizamie SH. Risperidone-induced erythema multiforme minor. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 504-5.
88. Gregoriou S, Karagiorga T, Stratigos A, Volonakis K, Kontochristopoulos G, Rigopoulos D. Photo-onycholysis caused by olanzapine and aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 219-20.
89. Swensen E, Ravasia S. Ziprasidone-induced lupus erythematosus. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 413-4.
90. Duggal MK, Singh A, Arunabh, Lolis JD, Guzik HJ. Olanzapine-induced vasculitis. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 21-4.
91. Latini A, Carducci M. Psoriasis during therapy with olanzapine. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 404-5.
92. Litt's Drug Eruption Global Database. In, Vol. 2008: ©Informa Healthcare <http://www.drugeruptiondata.com>.