



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI

**DİHİDROPİRİDİN TÜREVİ KALSİYUM
KANAL BLOKERİ KULLANANLARDA
MİNİMAL ERİTEM DOZUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERKAN DEMİRKAN

DANIŞMAN
PROF. DR. EKİN ŞAVK

AYDIN-2013

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI

**DİHİDROPİRİDİN TÜREVİ KALSİYUM
KANAL BLOKERİ KULLANANLARDA
MİNİMAL ERİTEM DOZUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERKAN DEMİRKAN

DANIŞMAN
PROF. DR. EKİN ŞAVK

AYDIN-2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım da değerli katkıları bulunan Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Ekin Şavk'a, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz ve değerli hocalarım Prof. Dr. Neslihan Şendur'a, Prof. Dr. F. Göksun Karaman'a, Prof. Dr. Kübra Eren Bozdağ'a, Doç. Dr. Meltem Uslu'ya , rotasyonlarım sırasında mesleki bilgi ve becerilerimin artmasına katkıda bulunan Enfeksiyon hastalıkları, İç Hastalıkları, Patoloji, Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma, tezimin istatistiksel çalışmalarında katkıda bulunan Prof. Dr. Mevlüt Türe ve Doç Dr. İmran Kurt Ömürlü'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürem içerisinde bana her türlü yardımı sunan, sıcak bir aile ortamı sağlayan çalışma arkadaşlarım sayın Dermatolog Dr. Murat Harputluoğlu'na, sayın Dermatolog Dr. Nilgün Küçükaydoğan'a, sayın Dermatolog Dr. Hasip Karakuş'a, teknikerimiz Selda Karabıyık'a teşekkür ederim.

Dr. Serkan Demirkan

Aydın 2013

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----------------------------------|
| TEŞEKKÜR | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| TABLO DİZİNİ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| RESİMLER DİZİNİ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| EKLER DİZİNİ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| I- GİRİŞ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| II-GENEL BİLGİLER | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| A- SOLAR RADYASYON VE TEMEL FOTOBİYOLOJİ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| B- SİSTEMİK İLAÇLARIN DERİYE OLAN ETKİLERİ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| C- İLACA BAĞLI IŞIĞA AŞIRI DUYARLILIK (FOTOSENSİTİVİTE) | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| D- DİHİDROPİRİDİN TÜREVİ KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| III-AMAÇ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| IV-GEREÇ VE YÖNTEM | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| V-BULGULAR | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| VI-TARTIŞMA | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| VI-SONUÇ VE ÖNERİLER | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| VIII-ÖZET | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| IX-İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| X-KAYNAKLAR | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| XI- EKLER | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |

TABLO DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo I: Işık dalga spektrumu..... | 5 |
| Tablo II: Fototestin değerlendirilmesi..... | 8 |
| Tablo III: Deri fototiplerine göre eritem ve brozlaşma yanıtları | 9 |
| Tablo IV: Çalışmada kullanılan ilaçlar, dozları ve etken maddeleri..... | 28 |
| Tablo V: Hastaların yaşları cinsiyetleri, kullandıkları ilaçların isimleri, kullandıkların ilaçların dozları, kullandıkları ilaçların etken maddeleri, DFT'leri, MED 1 ve MED 2 değerleri..... | 34 |
| Tablo VI: Işığa bağlı dermatozların sınıflandırması..... | 38 |

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

UV: Ultraviyole

IR: İyonize radyasyon

DNA: deoksiribo nükleik asit

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

UVC: Ultraviyole C

γ : Gama

J: Joule

W: Watt

Nm: Nanometre

MED: Minimal eritem dozu

UVR: Ultraviyole radyasyon

DFT: Deri foto tipi

NSAİİ: Non- steroidal anti inflamatuvar ilaç

CMV: Sitomegalovirüs

AIDS: Acquired Immuno Deficiency Syndrome

IgE: İmmün globulin E

LTC: Lökotrien

IL: İnterlökin

DRESS: Drug rash with Eosinophilia and Systemic symptoms

RAST: Radioallergosorbent test

ELISA: The enzyme-linked immunosorbent assay

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone

TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

MOP: Metoksipsoralen

PABA: Paraaminobenzoik asit

MPA: Multiprobe Adapter Systems

PI: Fotosensitivite indeksi

IV: İntravenöz

EGCG: Epigallocatechin gallate

MAO: Monoamino oksidaz

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

FDA: Food and Drug Administration

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1:** MED ölçümü için kabine girmek üzere hazırlanan hastanın önden görünümü.....30
- Resim 2:** MED ölçümü için kabine girmek üzere hazırlanan hastanın arkadan görünümü....30
- Resim 3 :** MED değeri için eritem düzeyinin MPA 5 cihazı ile ölçümü.....31
- Resim 4 :** UVA uygulandıktan 24 saat sonra MED değeri $1,2 \text{ j/cm}^2$ (sol üstten başlayarak $0,2 \text{ j/cm}^2$ artarak) olan bir hasta.....35
- Resim 5 :** UVA uygulandıktan 24 saat sonra MED değeri $1,0 \text{ j/cm}^2$ (sol üstten başlayarak $0,2 \text{ j/cm}^2$ artarak) olan bir hasta.....35
- Resim 6 :** UVA uygulandıktan 24 saat sonra MED değeri $1,0 \text{ j/cm}^2$ (sol üstten başlayarak $0,2 \text{ j/cm}^2$ artarak) olan bir hasta.....36.

EKLER DİZİNİ

Ek 1: Bigilendirilmiş Olur Formu

Ek 2: Olgu Rapor Formu

I- GİRİŞ

Güneş ışığı ve güneşten gelen ultraviyole (UV) ve iyonize radyasyon (IR) dünyada yaşamak için temel ihtiyaçtır. Bilinçli ya da bilinçsiz her zaman güneş ışığının etkilerine maruz kalınmaktadır. Işık, dalga boyuna ve karşılaştığı deri yüzeyinin yapısal özelliklerine göre deriden kısmen yansırken, derine de geçebilen ve dokuda dağılabilen bir fiziksel ajandır (1). Işığın deriyle temasının en önemli etkileri güneşin ultraviyole ışımaya bağlı olarak gerçekleşir. Ultraviyole ışınlarının insan sağlığı ve deri üzerinde çok önemli etkileri bulunmaktadır. Ultraviyole bronzlaşma olarak tanımlanan deri pigmentasyonu artışına yol açarken epidermis ve dermisteki hücrelerin DNA (deoksiribonükleik asit)'sına zarar vererek çeşitli deri kanserlerinin gelişiminde doğrudan rol oynayabilmektedir (1,2). Melanine bağlı pigmentasyon artışı fotokarsinogenezise karşı çok önemli bir koruyucu etki yaratırken UV ışımaya genetik sinyaller ve deri immünolojisi üzerindeki etkileriyle bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom riskini ortalama %50 oranında artırmakta ve malign melanom gelişiminde etkin bir uyarıcı olabilmektedir (3). Yerküreyi etkileyen iklimsel değişiklikler ve stratosferdeki ozon azalması günümüzde ultraviyolenin deri üzerindeki tüm etkileri arasında deri kanseri gelişimini en tepeye taşımaktadır. Ancak ışık-deri ilişkisi, fizyopatolojik anlamda çok daha kompleks ve geniş kapsamlı olup derinin yapısal özellikleri, genel immünoloji, deri immünolojisi, ışık fiziği, ışık biyolojisi ve karsinogenezis mekanizmalarının kesiştiği bir kavramdır. Deri hastalıkları ile uğraşan dermatologların ışığın derideki etkilerini sağlıklı değerlendirebilmeleri için temel ışık fiziği ve biyoloji bilgisine sahip olmaları gereklidir. Non iyonize radyasyonun mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar gibi yaşayan canlılar üzerine olan etkileriyle ilgilenen bilim olarak tanımlanan fotobiyoloji bilimi tanısal ve terapötik amaçlı kullanılan yöntemler ile fotodermatozlar konusunda dermatologlara yardımcı olur (1,2,4,6).

Güneş ışığının derideki terapötik etkinliği çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. Günümüzde tedavi aracı olarak kullanılan çeşitli yapay radyasyon kaynakları ile yoğunlukları ve etkileri bireysel olarak ayarlanabilen ışık tedavisi gerçekleştirilebilmektedir. Güneş ışığı tıp alanında kullanılan UV radyasyon kaynaklarının tamamını içerir. Yapay radyasyon kaynaklarının başlıca amacı yapay ışık niteliklerinin güneş ışığına benzerliğini sağlamaya çalışmaktır (1,5,6).

Işığın istenilmeyen etkileri arasında ise ışık duyarlılığı yer almaktadır. Işık duyarlılığı (fotosensitivite) terimi ışığa, genellikle de güneş ışığına karşı dakikalar, saatler ya da günler içinde ortaya çıkan ve haftalar, aylar hatta daha uzun süre devam eden anormal yanıtı ifade eder. Kutan ışık duyarlılığı reaksiyonları, foton enerjisinin uygun moleküller tarafından emilerek moleküler bozulma oluşmasını gerektirir. Enerji ya zararsız olarak dağılır ya da kimyasal reaksiyonlara neden olup moleküler, hücresel ya da doku düzeyinde hasar yaratır ve klinik hastalığa neden olur. Işığın emen moleküller (1) topikal ya da sistemik uygulanan eksojen ajanlar, (2) deride genellikle bulunan ya da anormal bir metabolizma ile ortaya çıkan endojen moleküller, (3) eksojen ve endojen moleküllerin antijenik özellik kazanmış, dolayısıyla fotoradyasyon kökenli immün yanıt ortaya çıkaran olayların kombinasyonunu oluşturabilir. Işık duyarlılığı hastalıklarının bulguları en belirgin olarak güneş gören vücut alanlarında yerleşir. Solar spektrum içinde yer alan ışık dalga boyları ve bu dalga boylarının farklı klinik tablolar oluşturması nedeniyle derideki ışığa bağlı değişiklikler ışık dalga boyu bantları (UVA, UVB, UVC gibi) ile açıklanmaya çalışılır (6-8).

İlaçların veya kimyasalların indüklediği fotosensitivite her geçen gün daha fazla sayıda ve çeşitte terapötik ajanın kullanılmasına bağlı olarak daha sık saptanır bir durum olmuştur (9,10). Yaşam ömrünün artması, ilaç sektöründeki gelişmeler ve ilaç kullanımının firmalarca teşvik edilmesi gibi faktörler ilaç kullanımının artışına neden olan faktörlerdir. Günümüzde antibiyotik ve soğuk algınlığı ilaçları gibi akut olarak kullanılan ilaçların yanısıra hipertansiyon için kullanılan ilaçların kullanımı da hipertansiyonun yaygın bir toplum sağlığı sorunu olması nedeniyle artmaya devam etmektedir. Beta blokörler, alfa agonistler, diüretikler gibi kalsiyum kanal blokerleri de hipertansiyon için sık kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Çalışmamızda fotoksik reaksiyona ve fotosensitiviteye yol açabileceği belirtilen kalsiyum kanal blokerlerinin bu konuda sorumlu olup olmadıklarının saptanması amaçlanmıştır.

II-GENEL BİLGİLER

1. SOLAR RADYASYON VE TEMEL FOTOBİYOLOJİ

Evrendeki milyonlarca yıldızdan bir tanesi olan Güneş elektromanyetik radyasyonun ana kaynağıdır. Nükleer füzyon sonucu oluşan bu radyasyon için milyonlarca yıl gerekirken ancak dünyaya ulaşması 9 dakikada gerçekleşmektedir. Yiyecek olarak kullandığımız bitkilerin büyümesi için ve dünyanın enerji gereksinimi için güneş ışığı esansiyeldir. Ekvator, orta Amerika ve kuzey Afrika gibi bölgelerde yaşayan insanlar güneş ışığına daha fazla adapte olmuşlar ve hayatlarını bu enerji kaynağına daha bağımlı olarak kurmaya ve yönetmeye alışmışlardır (1,2,6).

Güneş tarafından saçılan elektromanyetik radyasyon bir enerji biçimidir. Max Planck, 1901 yılında radyasyonun foton adı verilen enerji paketleri halinde salındığını ifade eden ve enerjinin frekansla doğru orantılı olduğuna vurgu yapan kuantum teorisini ortaya atmıştır. X ışınları kısa dalga boylu, yüksek enerjilidir. İnfrared radyasyon ise uzun dalga boylu ve düşük enerjilidir. UV ve görünür ışın X ışınları ve infraed ışınlar arasında yer alır. UV ışınlar 100-400 nanometre (nm) arasındaki dalga boylarını içerir. Tüm ışın dalga boylarına ait bilgiler tablo I'de gösterilmiştir (1,3,4).

Dünyaya gelen güneş enerjisinin yalnızca 2/3'ü atmosferden geçerek yeryüzüne ulaşabilir ve bunun da yalnızca %5'i UV enerjidir. Görünür ışığın tümü dünya yüzeyine ulaşır. Güneş ışığındaki UV düzeyleri ekvatora yakınlık, mevsim ve saate bağlıdır. Ozon tabakası 320 nm'den düşük dalga boyundaki ışığı; yani UVB'nin %70'ini emer. 1980'lerde özellikle Antartika'nın üzerinde dikkati çeken ozon deliği dünyada geniş önlemler alınmasına yol açmıştır (1-4).

Solar radyasyonla indüklenen deri patolojilerindeki temel etken UV'dir. UV ışınlarının dalga boyu üçe ayrılır. UVC 200-290 nm, UVB 290-320 nm, UVA 320-400 nm'yi kapsamaktadır. UVC ve UVB arasındaki sınır 290 nm'dir. Çünkü stratosferdeki ozon 290 nm'den daha kısa olan tüm dalgaboylarını emer. UVC nükleik asitler ve proteinler tarafından güçlü bir şekilde emilir ve yüksek derecede sitotoksik ve mutajeniktir. Bu özelliği nedeniyle 254 nm'lik dezenfeksiyon lambaları yıllarca UV'nin DNA ve mikroorganizmalar üzerindeki etkisini araştırmak amaçlı kullanılmıştır (6-8,13,14).

UVB spektrumuna "güneş yanığı spektrumu" da denir. 320 nm üzerindeki dalga boyları proteinler ve nükleik asitler tarafından güçlü bir şekilde emilmez. Bu yüzden UVA normal deride fotosensitizan ajanlar kullanılmadan eriteme yol açmaz. UVA radyasyonuna "siyah ışık" da denir. Her kromofor farklı dalga boylarında farklı emilim gösterdiği için UVA, UVB, UVC bantlarının içinde yer alan farklı dalga boylarının da farklı etkilere yol açabileceği unutulmamalıdır. Örneğin, UVB bandında yer alan 290 nm'deki ışımının eriteme oluşturma etkisi 320 nm'dekinden 100 kat daha azdır (1,3). UVA ayrıca UVA-1 (340-400nm) ve UVA-2 (320-340 nm) olarak ikiye ayrılır. Bu ayrım UVA-2'nin UVB benzeri etkilerinden dolayı yapılmıştır.

Buhar ve atmosfer gazları atmosfere ulaşan solar spektrum içindeki radyasyonun emilimini sağlar. 330 nm'nin altındaki dalga boyunun ozon tabakasında emilimi bu tabakanın kalınlığına bağlıdır. Bu bağlamda kısa dalga boyundaki UV radyasyon emiliminden dolayı ozon tabakasının kalınlığına bağlı olarak geçemezler veya kısmen geçerler. UV radyasyonun tüm bölümlerinin etkisi güçlü oranda güneşin yükselmesine bağlıdır. Güneşin yerküreye açısı ne kadar azalırsa UV etki o kadar azalır. UV radyasyon için doz ölçümü optik radyasyonun etkilerinin ortaya çıkarılması açısından önemlidir (1,4).

Tablo I: Işık dalga spektrumu

| Işın adı | Dalgaboyu (nm) |
|-----------------|-----------------------------------|
| Gamma ışını | 0.0001-014 |
| X ışını | 0.0005-20 |
| UVC | 40-290 |
| UVB | 290-320 |
| UVA2 | 320-340 |
| UVA1 | 340-400 |
| Görünür ışık | 400-800 |
| İnfrared ışık | 800-10 ⁵ |
| Radyo dalgası | 10 ⁵ -10 ¹⁵ |

Işık spektrumunun UV kısmında optik radyasyon radyometrik birimler kullanılarak ölçülür. Görünür ışık insan gözünün yanıtlarını da içeren fotometrik ölçüler ile tanımlanır. Enerji birimi joule'dür (j). Güç enerjinin verildiği hıza denir ve Watt(W) olarak ölçülür. Bu iki değer ilişkilidir. Enerji(J): Güç (W)x zaman(s) yani w:J/s'dir. Doz sıklıkla birim alan başına düşen enerji olarak ifade edilir (j/m², mJ/cm² gibi). İrradyasyon (ışımaya gücü) enerjinin birim alana verildiği hızdır. Beklenebileceği üzere doz (mj/cm²) = ışımaya gücü (mW/cm²) x zaman (s)dir. Spektral ışımaya gücü terimi birim dalga boyu başına olan yani UVA veya UVB gibi belirli bir dalga boy aralığındaki ışımayı ifade eder (mW/cm²/nm) (1,7,8).

1930'lu yıllardan beri yapay UV kaynaklarının gelişimi hız kazanmıştır. Günümüzde kullanılacak herhangi bir yapay UV kaynağının ışık spektrumu ve ışık gücünün sayısal olarak belirlenmiş olması, Avrupa ve ABD'de belli standardizasyon kuruluşlarının denetiminden geçmiş olması beklenir (1,11,12).

Fotobiyoloji non iyonize radyasyonun mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlar gibi yaşayan canlılar üzerine olan etkileriyle ilgilenen bilimdir. Tıptaki fotobiyoloji kullanımı ise primer olarak tanısal ve terapötik amaçlı non iyonize radyasyon kullanımıyla ilgilidir.

Aktivasyon spektrumu optik irradyasyon spektrum merkezi tarafından belirlenen duyarlılık ve etkinliğinin genel adıdır. Işık spektrumun etkinliği içinde kalan UV dalga boyu spektral aksiyon olarak belirlenir. Bu özellik ihtiyaç duyulan dalga boyunun canlı ve cansız varlıklar tarafından kullanılması, fiziksel, kimyasal fotobiyolojik olaylarda etkisinin olmasını açıklar. Ayrıca canlılar farklı özellikleri nedeniyle farklı yararlanma ve duyarlılık spektrumuna sahiptirler. Bu yüzden standartları belirlemek amacıyla spektrumlar basitçe sınıflandırılmış ve ortalama değerler saptanmaya çalışılmıştır. Optik radyasyon ve UV radyasyondan yararlanma ve hassasiyet durumları farklılık gösterebildiğinden standardize edilmiş kaynaklar farklı alanlarda yararlanmak amaçlı kullanılabilir. Fotobiyolojik aktiviteler sadece küçük bir dalga aralığında gerçekleşebilirler. Maddelere ulaşan UV radyasyonun ancak emilen kısmı bir reaksiyonu başlatabilir veya fotobiyolojik bir olayda yararlı olabilir. Bu Grothus Drogen yasası olarak bilinir. Emilmiş radyasyon quantumu ancak bir canlılığa katkı sağlayabilir (1).

Fotobiyolojik aktiviteler sadece UV ile değil görülebilir ışık ile de meydana gelebilir. Örneğin tüm aydınlatma sistemleri ve bitkiler için gerekli radyasyon ancak görülebilir ışıktır. Biyolojik ve yapay ışık kaynakları insan ve diğer canlılar üzerinde etkili olduğu müddetçe önem kazanır (2,4).

Ultraviyole ışığın çok geniş bir spektrumu vardır ve bu spektrumun büyük kısmı güneş ışığında mevcuttur. Yapay ışıklar elektrik akımıyla veya floresanla evde veya çalışma ortamlarındaki çevrede sağlanabilir.

Belli dalga boyuna özel radyasyon yayılmasına izin veren optik filtreler UVC, UVB ve UVA dalgaboylarını geçirecek şekilde dizayn edilmişlerdir. Bu dalgaboyları biyolojik etkilerini kesin gösterir belirteçler değildir; sadece numerik olarak ayırım için kullanılırlar (13,14).

UV ve görünür ışık kısa (X ışınları, Y ışınları) ve uzun (mikrodalgalar ve radyo dalgaları) dalga boylarını içeren elektromanyetik spektrumun ortasında yer alır. UV ve görünür ışık dalga boylarına göre ayrılmaktadır: UV 200-400 nm, görünür ışık da 40-760 nm dalga boyu aralıklarında yer alır. Bu ikisinin ayrımı olan 400 nm insan görme yeteneğinin alt sınırındadır. Bu aralıklar fotobiyolojide önemlidir. Fotonlar biyolojik kromoforlarda reaksiyonlara yol açacak derecede enerjiye sahiptirler. Daha kısa dalga boylarındaki radyasyon doku kromoforlarının iyonizasyonuna sebep olup radyoterapide kullanılabilir (6-8,13,14).

Güneş ışığına duyarlılık ile seyreden (fotodermatoz) hastalıklar ışığın dalga boyunun yanı sıra farklı çevresel faktörlerden de etkilenebilir. Etkili dalga boyunun kişiye ne miktarda ulaşacağını belirleyen bu faktörler mevsim, maruziyet süresi, günün hangi aralığında olduğu, kişinin yerden veya denize göre irtifası, bölgesel kirlilik ve kar gibi yansıtıcı faktörler olabilir (2,4,5).

MED (Minimal Eritem Dozu):

Güneş yanığını ölçme birimi minimal eritem dozu (MED), tek bir maruziyetten 24 saat sonra belirgin sınırları olan eriteme neden olan en düşük ultraviyole maruziyetidir. MED her birim alana dağılan enerji miktarı olarak ifade edilir: mj/cm^2 (UVB) ya da j/cm^2 (UVA). Beyaz ırkta UVB için MED 2-40 mj/cm^2 (deri fototipi 1 ya da 2, Haziran'da öğle zamanı, kuzey enlemlerde, yaklaşık 20 dk) ve UVA için 15-20 j/cm^2 'dir (Haziran'da öğle zamanı, kuzey enlemlerde yaklaşık 120 dk). UVB eritemi 6-24 saatte gelişir ve 72-120 saatte kaybolur. UVA eritemi 4-16 saatte oluşur ve 48-120 saatte kaybolur. Günlük hayatta bu ışık spektrumu bantlarının etki sürelerinin bilinmesi, güneş gibi doğal ya da fototerapi üniteleri gibi yapay ışık kaynaklarından gelen ışığa karşı kişilerin derisinin verdiği yanıtın değerlendirilmesi açısından önemlidir (6-8,13,14). MED, hem UVA hem de UVB için genellikle tedavi öncesi hastalar için yanmadan kullanılabilen en düşük ışık enerjisi miktarını belirlemek amaçlı belirlenir. Minimal eritem dozu (MED), testin uygulanmasından 24 saat sonra gelişen minimal fark edilebilir eritem reaksiyonunun gözlemlendiği en düşük doz olarak tanımlanır. Fototest öncesi güneş yanığı ya da solaryum öyküsü olmamalıdır. Hastaların genellikle güneş görmeyen alt sırt bölgeleri test için uygun alanlardır. Hastaların sırtlarına 1 cm çaplı alanlara UVA veya UVB artan dozlarda

uygulanır. Hastaların sırtlarına ışık (UVA veya UVB) uygulanan alanlarda keskin sınırlı ilk eritemin olduğu yere uygulanan ışık enerjisi miktarı mJ/cm^2 cinsinden hastanın minimal eritem dozu olarak belirlenir. MED'in saptandığı fototest değerlendirmesi Tablo II'de sunulmuştur. Bu reaksiyonların şiddetli olması durumunda tedavi güneş yanığında olduğu gibidir (4,9).Dermatoloji pratiğinde sık yapılan bu noninvaziv değerlendirme için bir UV kaynağı gereklidir ve bunun yanında doğru miktarda ışının verildiğinden emin olmak için “UV-metre” cihazı kullanılabilir. Hastaların ışık uygulanan alanlar dışında kalan vücut alanları tamamen korunur. Hastalar bu süre içinde hem UVA hem UVB korumalı güneş gözlüğü takarlar (7,8,11,13,14).

Tablo II : Fototestin değerlendirilmesi

| | |
|------|--|
| 0 | Eritem yok veya soluk, belirsiz sınırlı eritem |
| + | Keskin sınırlı minimal fark edilen eritem: MED |
| ++ | Ödem ve ağrının olmadığı belirgin eritem |
| +++ | Şiddetli eritem, hafif ödem ve ağrı |
| ++++ | Morumsu renkte eritem, belirgin ödem, şiddetli ağrı, bazı yerlerde büller |

Deri fototipleri

Melanine bağlı derinin doğal rengi olarak tanımlanan, güneşe maruziyetten bağımsız olan temel deri rengi irksal farklılıklar gösterir ve beyaz, kahverengi (buğday ten), siyah gibi sözcüklerle tariflenir. Deri fototipi ise bireyin güneş maruziyeti sonrasında derinin güneşe verdiği yanıtı göre belirlenir. Beyaz ırktaki tüm insanlar aynı bronzlaşma kapasitesine sahip değildir ve buna bağlı olarak beyaz kişiler 4 ayrı deri fototipinde (DFT) sınıflanmandırılırlar. DFT yapısal deri rengine ve kişinin kendi güneş yanığı ve bronzlaşma tahminine dayanır. Bir soru DFT nin tanımlanmasını sağlar: ‘kolay bronzlaşır mısınız’ DFT 1 ya da 2 olan kişiler ‘’hayır’’; 3 ve 4 olanlar ‘’evet’’ diyeceklerdir. DFT 1 ya da 2

olanlar bronzlaşma yeteneği olmayan ve DFT 3 ya da 4 olanlar bronzlaşmaya eğilimli olarak kabul edilebilir (1,5,11). Tablo III'te deri fototipleri ve özellikleri görülmektedir.

Tablo III: Deri fototiplerine göre eritem ve brozlaşma yanıtları

| Deri tipi | Eritem | Bronzlaşma |
|------------------|---------------|-------------------|
| 1 | Her zaman | Hiçbir zaman |
| 2 | Her zaman | Bazen |
| 3 | Bazen | Her zaman |
| 4 | Hiçbir zaman | Her zaman |
| 5 | Hiçbir zaman | |
| 6 | Hiçbir zaman | |

Çok fazla maruziyet deri tipi 4-6 olanlarda dahi güneş yanığına sebep olabilir (11).

Güneş yanığı, en sıklıkla beyaz tenli ve UVR maruziyeti sonrası indüklenebilen melanin pigmentasyonu (bronzlaşma) yeteneği sınırlı olan kişilerde görülür. DFT 1 olan kişiler genellikle çok açık beyaz deri rengine, sarı ya da kıvıll saçlara ve mavi gözlere sahiptir; fakat deri renkleri açık beyazken koyu kahverengi saç ve kahverengi gözlere sahip olabilirler. DFT 1 olan kişiler kısa maruziyetle kolaylıkla güneş yanığı yaşarlar ve brozlaşmazlar (5,11).

DFT 2 olan kişiler DFT 1'e benzer özelliklere sahiptirler ve kolay güneş yanığı yaşarken güçlükle brozlaşırlar. DFT 3 olanlar ise kısa süre maruziyetle güneş yanığı yaşayabilirler fakat belirgin bronzlaşırlar. ABD'de beyaz derili kişilerin yaklaşık %25'inin DFT 1 veya 2 olduğu düşünülmektedir. DFT 4 olan kişiler kolay bronzlaşırlar ve kısa maruziyetle güneş yanığı yaşamazlar. DFT 4 olan kişilerin sarı saçları ve mavi gözleri olabilir fakat daha sıklıkla kahverengi saçları kahverengi gözleri ve açık bej yapısal deri

renkleri vardır. Yapısal olarak kahverengi deri rengi olanlar DFT 5 ve siyah olanlar DFT 6'dır. Güneş yanığının emilen UVR enerjisi miktarına bağlı olduğu unutulmamalıdır. Böylece fazla güneş maruziyeti ile DFT 6 olan kişiler bile güneş yanığı olabilirler (1). Ülkemizde deri fototipleri 2 ile 4 arasında değişmektedir. Deri fototipleri kişilerin etnik kökenleri ve dolayısıyla yaşadıkları alanlara göre ülkemizde farklılık göstermektedir.

İlaça bağlı fotosensitiveden sorumlu ışık spektrumunu UVB ve görünür ışıkla ile de oluşabilmesine rağmen daha sıklıkla UVA'dır. Deri fototipi 1 olan kişiler asla bronzlaşmazlar ve hastalara farklı amaçlarla uygulanabilecek fototerapide yanmalarına sebep olmayan en yüksek UVA dozu 0.5 j/cm^2 iken, deri fototipi II olan kişilerde yaklaşık 1 j/cm^2 'dir. Deri fototipi 3 olan kişiler güneş ışığından dolayı bazen yanabilirler ve bu kişilerde eritem oluşturmayacak en yüksek UVA değeri yaklaşık 1.5 j/cm^2 'dir. Deri tipi 4 olan kişiler çok hızlı bronzlaşırlar ve asla güneş ışığı ile yanmazlar. Bu kişiler için eritem oluşturmayacak en yüksek UVA değeri yaklaşık 2 j/cm^2 'dir. Deri fototipi 5 ve 6 olan kişiler için bu değerler yaklaşık olarak sırasıyla 2.5 ve 3 j/cm^2 'dir.

İşığa verilen yanıt kişinin deri tipine olduğu gibi maruziyet süresine, sistemik ya da topikal olarak uygulanan maddelere (ilaç, gıda vb) ve idiyosinkrazik olaylara bağlıdır (1,4,10).

B. SİSTEMİK İLAÇLARIN DERİYE OLAN ETKİLERİ

Kutan ilaç reaksiyonları ilaçların sistemik veya topikal uygulamasından sonra gelişebilir. İlaçlara bağlı beklenmeyen reaksiyonlar insan sağlığı için önemli bir problem haline dönüşebilir. Bu risk doktorlar tarafından reaksiyonların ön görülmesi, tanımlanması ve tedavisiyle minimize edilebilir. İlaç reaksiyonları genellikle ilacın alındığı süre içerisinde gelişir ve saptanırlar. Ancak bazı yan etkiler ve renal-hepatik hastalık; genetik predispozisyon; çocuklar gibi hastalara bağlı bazı özel durumlarda ilaç uygulanmasından bir süre sonra ortaya çıkabilir veya normalde beklenenden farklı tablolar ortaya çıkabilir (2,9). Reaksiyonlar sorumlu ilacın dozunun azaltılmasını veya tamamen kesilmesini gerektirebilir, hastalığın tedavisini bloke edebilir veya ilacın gelecekte de kullanımını engelleyebilir (15-17).

Kutan ilaç reaksiyonu dermatologlar tarafından en sık tanı konan deri hastalıkları arasında yer almaktadır (17,18). Normal popülasyonda ilaç reaksiyonu insidansı %6 ile %30 arasında değişmektedir (18). Tüm ilaç reaksiyonlarının %30'unu kutanöz ilaç reaksiyonları oluşturmaktadır (22).

Kutan ilaç reaksiyonu hastanede yatmakta olan hastaların %1-3'ünü etkilemektedir. Bu oran sık kullanılan non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİİ), antibiyotik ve antiepileptik grubu ilaçlar için %5'e kadar yükselebilmektedir (17). Tüm kutanöz ilaç reaksiyonlarının yaklaşık %2'si şiddetli olarak sınıflanmaktadır (19). Kutanöz ilaç reaksiyonu riski kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (23-26). Yetişkinlerde kutanöz ilaç reaksiyonu riski daha yüksektir ve insidans yaşla artış göstermektedir. Bebek ve çocuklarda kutanöz ilaç reaksiyonu nadirdir. Kutanöz ilaç reaksiyonu açısından diğer risk faktörleri arasında siyah ırka sahip olmak, çok sayıda ilaç kullanımı, infeksiyöz mononükleozis, CMV ve AIDS gibi viral infeksiyonlar, başka bir sistemik hastalığın bulunması (karaciğer ve böbrek hastalıkları, otoimmün hastalıklar) sayılabilir (21,22,24).

Kutan ilaç reaksiyonunda en olası etkenler son 6 hafta içinde kullanılmaya başlanmış ve kullanımları süreklilik arzeden ilaçlardır. Ancak aralıklı kullanılan ve reçetesiz satılabilen ilaçlar ve bitkisel ajanlar da kutanöz ilaç reaksiyonuna neden olabilirler (27). İlaç yapısında sülfür zinciri bulunması kutanöz ilaç reaksiyonu oluşumuna katkıda bulunan potansiyel başka bir faktördür (28).

En fazla kutan ilaç reaksiyonuna yol açan ilaçlar arasında antibiyotikler, antiepileptikler ve NSAİİ'lar yer almaktadır. Son yıllarda reçete dışı veya raf üstü ilaç kullanımına bağlı kutanöz ilaç reaksiyonu prevalansı da artış göstermektedir.

Temel olarak kutan ilaç reaksiyonu mekanizmaları immünolojik ve non-immünolojik olarak iki kategoriye ayrılabilir (29). Genel olarak ilaç reaksiyonlarının çoğu non-immünolojik mekanizmalarla oluşurken, kutanöz ilaç reaksiyonlarının çoğunun immünolojik mekanizmalara dayandığı düşünülmektedir (30). Non-immünolojik mekanizmalar ile gelişen reaksiyonlar ilacın aşırı dozajına, kümülasyonuna ve toksik etkilerine, farmakolojik yan etkilerine, ilacın indirekt etkilerine, ilaç-ilaç interaksiyonlarına (farmakokinetik veya farmakodinamik), idiosinkraziye, mikrobiyolojik imbalansa, Jarisch-Herxheimer reaksiyonuna, herhangi bir hastalığın alevlenmesine, intoleransa

(enzim eksikliği/azlığı veya fonksiyon bozukluğu), ilacın güneş veya diğer UV kaynakları ile etkileşimine veya diğer bilinmeyen non-immünolojik mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kutanöz ilaç reaksiyonlarının çoğu için non-immünolojik mekanizmalar immünolojik mekanizmalardan daha az önem taşımaktadır (30). İmmünolojik mekanizmalar Gell ve Coombs'un (31,32) 4 klasik mekanizmasından herhangi birine uyabilir. Aynı ilaç birbirinden çok farklı immünolojik mekanizmalar yolu ile farklı klinik tablolara yol açabilmektedir (31,32).

Kutan ilaç reaksiyonlarında immünolojik mekanizmalar:

Tip 1 İmmün Reaksiyonlar (anaflaktik) : İlaça karşı erken, IgE ile ilişkili hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Tip 1 immün reaksiyonda ilaç (haptent-protein konjugatı) mast hücresi veya bazofil yüzeyindeki en az iki 'ilaça özgü IgE antikoru-yüksek afiniteli IgE reseptörü' kompleksine çapraz bağlanarak hücrede önceden var olan (histamin, heparin) veya de novo sentez edilen (LTC₄, D₄, E₄; PAF; prostaglandin D₂) inflamatuvar mediyatörlerin, sitokinlerin (IL-3, IL-4, IL-5, TNF-alfa), kemokinlerin ve enzimlerin (triptaz, kimaz, katepsin G, karboksipeptidaz) üretim ve salınımını uyarır (40). Bu mediyatörler düz kas kontraksiyonu, artmış vasküler permeabilite, mukus hipersekresyonu, hırlama, hapsirme, rinore ve konjunktivit, ürtiker gibi belirti ve bulgulara neden olurlar. En önemli mediyatör histamindir ve Lewis'in klasik üçlü reaksiyonundan sorumludur (22).

İlaç molekülleri genellikle ufak olduklarından inkomplet antijenlerdir. Bu nedenle haptent gibi davranarak endojen proteinlere bağlanır ve komplet antijen haline gelirler. Mast hücresi/bazofil yüzeyindeki IgE moleküllerine kros bağlanmada ve tip 1 immün reaksiyonun tetiklenmesinde bu ilaç(haptent) protein konjugatları önem taşımaktadır (22).

Kutanöz ilaç reaksiyonu spektrumu içerisinde tip 1 immün reaksiyonlara en iyi örnekler ürtiker, anjioödem ve anaflaksidir (33). Bu reaksiyonlar ilaca karşı daha önceden duyarlanmış (spesifik IgE antikoru oluşturmuş) hastalarda görülen ve ilaç alımından sonra 15 dakikada (erken faz) veya 6-24 saat içinde (geç faz) oluşan erken hipersensitivite reaksiyonlarıdır (33). İlaça karşı pimer duyarlanma ilacın daha önceki alınışında veya ilaca çevresel maruziyet ile kazanılmış olabilir. Bu nedenle tip 1 immün reaksiyonlar ilacın ilk verilmişinde de ortaya çıkabilirler. Tip 1 immün reaksiyonlara benzerlik gösteren, ancak ilaca özgü IgE antikorlarının bulunmadığı bazı psödoallerjik (anaflaktoid) reaksiyonlar,

ilaç tarafından doğrudan hücre degranülasyonu, araziidonik asit metabolizmasındaki değişiklikler veya kompleman aktivasyon yolu ile oluşmaktadır (28).

Tip II İmmün Reaksiyonlar (Antikor bağımlı hücresele sitotoksisite) : İlaç veya haptene endojen hücre yüzeyi proteinlerine bağlanarak antikorla sürdürölen immün cevaba yol açmaktadır. IgG veya IgM tipi antikorların hücre yüzeyine bağlanması ve kompleman kaskadının aktivasyonu ile hücrede sitolizis oluşmaktadır (28). Bu tip ilaç reaksiyonlarına en iyi örnekler ilaçla indüklenen hemolitik anemi, trombositopeni ve granülositopenidir. Kutanöz ilaç reaksiyonu spektrumu içinde ise tip II immün reaksiyonlar ilaçla ilişkili pemfigus, büllöz pemfigoid veya lineer IgA büllöz dermatozu patogeneğinde rol oynayabilir (33).

Tip III İmmün Reaksiyonlar (İmmün kompleks/Arthus) : İlaç ve ilaca özğü antikorlar ile oluşan immün kompleks reaksiyonlarıdır. Bu immün kompleksler damarlarda birikmekte ve kompleman aktivasyonu ile damar duvarında inflamasyona yol açmaktadır (28). Kutanöz ilaç reaksiyonu spektrumu içinde tip III immün reaksiyonlara en iyi örnekler serum hastalığı ve ilaç ile oluşan vaskülitir. Tip III immün reaksiyonlar ilaçla ilişkili Sweet sendromu veya eritema multiforme patogeneğinde de rol oynayabilir.

TipIV İmmün reaksiyonlar (Gecikmiş Hipersensitivite/Hücresele Sitotoksisite) : Tip IV reaksiyonlardan ilaca duyarlanmış ve klonal olarak proliferö olmuş T hücreleri (hücresele immün reaksiyon) sorumludur ve antikor üretimi söz konusu değildir (21,22,29,30). İlaça özğü T hücreleri ilaç moleküllerini TCR'leri sayesinde tanımakta veya antijenik çapraz reaksiyon yolu ile sitokin salınımı ile doku hasarına yol açmaktadır. Tip IV kutanöz ilaç reaksiyonlarında deride ve periferik kanda ilaca özğü T hücrelerinin klonal proliferasyonu gösterilebilmektedir. İlaçların tip IV immün reaksiyona yol açabilmeleri için öncelikle biyoaktif olarak haptene olarak davranan biyoaktif metabolitlere dönüştürölmeleri gerekmektedir. İlaç molekülleri ufak olduklarından T hücreleri tarafından tanınmaları yine haptene-protein konjugatları ile mümkün olmaktadır (21,22,29,30,33). İlacın biyoaktif metabolitlerinin yavaş veya anormal detoksifikasyonu Tip IV immün reaksiyonların oluşumunu kolaylaştırabilmektedir (22). Kutanöz ilaç reaksiyonu spektrumu içerisinde tip IV immün reaksiyonlara en iyi örnekler makülopapöler kutanöz ilaç reaksiyonu, eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal

nekrolizis, ekzentamatöz kutanöz ilaç reaksiyonu, likenoid ilaç reaksiyonu, akut generalize ekzantematöz püstülozis ve DRESS sendromudur. Bu reaksiyonlar ilaca karşı daha önceden duyarlanmış hastalarda görülür ve geç oluşurlar (22).

Kutan ilaç reaksiyonunda tanı:

Kutan ilaç reaksiyonu tanısı için öncelikle iyi bir hikaye alınmalı, ilaç alımı ile kutanöz erüpsiyon arasında periyodik ilişki gösterilmeli, ilaç kesilmesi ile kutanöz erüpsiyon gerilemeli, biyopsi, in vitro ve in vivo testler ile tanı doğrulanmalıdır. Rojeau ve Stern'e göre kutan ilaç reaksiyonu tanısı için aşağıdaki koşullar sağlanmalıdır.

- 1) Viral ekzantem gibi benzer döküntüye yol açan hastalıkların dışlanması,
- 2) İlaç alımı ve döküntü oluşumu arasında periyodik ilişkinin gösterilmesi,
- 3) İlaç kesilmesi ile döküntünün gerilemesi,
- 4) Oluşan kutan ilaç reaksiyonun şüphelenilen ilaç ile ilişkisinin daha önceden bildirilmiş olması (29).

İn vitro testler: İlaça özgü IgE tipi antikorların gösterilmesinde RAST veya ELİSA testleri kullanılabilir, ancak bu testler yalnızca penisilin, insülin ve ACTH gibi bazı ilaçlar için yapılabilmektedir. Histamin salınım, bazofil degranülasyon, makrofaj migrasyon inhibisyon, pasif hemaglutinasyon, lenfosit transformasyon ve flow sitometre testlerinin uygulanabildiği merkezler sınırlıdır ve duyarlılıkları düşüktür. Lökosit ve makrofaj migrasyon testleri ise yalnızca araştırmalar için kullanılabilen özel tekniklerdir (34).

İn vivo testler: Deri prick testi, intradermal test penisilin ve beta laktam antibiyotiklere, genel anesteziğe, diltiazeme, heparine, östradiole, kortikosteroidlere, tetanoz aşısına, streptokinaza, heterolog seruma veya insüline erken tipte duyarlılığı olan hastaları saptayabilmektedir. Ancak çoğu ilaç için anlamlı antijenik determinantlar bilinmemekte ve hem yalancı pozitif hem de yalancı negatif reaksiyonlar görülebilmektedir. Ayrıca intradermal testler her zaman güvenli değildir ki bu nedenle yalnızca özelleşmiş merkezlerde uygulanabilmektedir. Hayatı tehdit edebilecek kutanöz ilaç reaksiyonunda (eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal

nekrolizis, lökositoklastik vaskülit ve DRESS sendromu) intradermal testlerin kullanımı genellikle önerilmemektedir (8).

Şüphelenilen ilaçlar için oral provakasyon testleri de güvenli değildir ve tip I immün reaksiyonlarda provakasyondan kaçınılmalıdır. Fiks ilaç reaksiyonlarında sorumlu ilacın bulunmasında sistemik provakasyon testi halen en duyarlı altın standard tanı metodudur, ancak ilk etapta mümkünse daha güvenli olan yama testi denenmelidir. İlaç ile yapılan yama testi genellikle daha iyi tolere edilmektedir (29). Özellikle beta laktam antibiyotikler (amoksisilin), TMP-SMX (Trimetoprim-sulfametoksazol), kortikosteroidler, heparin türevleri, pristinamisin, karbamazepin, diltiazem, diazepam, hidroksizin, psödoefedrin ve tetrazepam gibi ilaçlara yönelik tip IV duyarlılığın gösterilmesinde faydalı olabilir. Ancak yalancı pozitif reaksiyonlar görülebilir. Kutanöz ilaç reaksiyonu spektrumu içinde yama testi özellikle fiks, makülopapüller, fotoallerjik, ekzematöz (Baboon sendromu), eritrodermik, likenoid kutanöz ilaç reaksiyonunda ve akut generalize ekzantematöz püstüloziste sorumlu ajanın bulunmasına yardımcı olabilir. Ancak yama testinin ürtikeryan, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, ve vaskülitik kutanöz ilaç reaksiyonunda tanısal değeri düşüktür.

Laboratuvar bulguları: Eozinofili kutanöz ilaç reaksiyonunun en tipik laboratuvar bulgusudur (24,31).

Kutan ilaç reaksiyonları tüm dermatolojik hastalıkları taklit edebilir ve tanısal sıkıntıya yol açabilir. Her geçen gün yeni kutanöz ilaç reaksiyonu antiteleri tanımlanmakta ve piyasaya sürülen her yeni ilaç hızla kendine ait bir ilaç erüpsiyonu spektrumu oluşturmaktadır. Kuşkusuz bu hızlı veri artışının güncel takibinin yakalaması zordur. Ancak dermatologların kutanöz ilaç reaksiyonu ve bunlara yol açabilecek ilaçlar hakkında mümkün olduğunca güncel bilgi sahibi olmaları gerekmektedir.

Kutanöz ilaç reaksiyonu klinik olarak geniş bir spektruma sahiptir. Bu spektrumda en sık görülen klinik antiteler makülopapüler ilaç reaksiyonları, fiks ilaç reaksiyonları ve ürtikeryan ilaç reaksiyonlarıdır (26).

Çoğu kutanöz ilaç reaksiyonu hafif seyrederken, bazıları hayatı tehdit edebilecek şiddete ulaşabilmekte ve nadir olgular ölümlü sonuçlanabilmektedir (19,22,28). Şiddetli

kutanöz ilaç reaksiyonu telkin eden klinik özellikler arasında yüksek ateş, lenfadenopati, konflüans gösteren eritem, yüz ödemi, bül oluşumu, solunum sıkıntısı, hipotansiyon ve mukozal tutulum sayılabilir (28).

C. İLACA BAĞLI IŞIĞA AŞIRI DUYARLILIK (FOTOSENSİTİVİTE)

Derinin eş zamanlı olarak bazı ilaçlar (oral yolla, enjeksiyonla ya da topikal uygulama ile) ve UVR ya da görünen ışığa maruziyet sonucu oluşan advers reaksiyonları ilaca bağlı ışığa aşırı duyarlılık olarak tanımlanır (19). Maruz kalınan maddeler kimyasal, terapötik, kozmetik, endüstriyel ya da tarımsal olabilir.

İlaca bağlı ışık reaksiyonları fototoksik ve fotoallerjik olmak üzere iki grupta sınıflanmaktadır. Birçok ilaç (örneğin florokinolonlar) hem fototoksik hem de fotoallerjik reaksiyonlara yol açabilmektedir (1,4,5,36). Sistemik olarak alınan ilaçlarla fotoallerji nadir olarak meydana gelir. Doğada araştırılmış ya da rapor edilmiş çok sayıda fototoksik madde olmasına rağmen NSAİİ ajanlar muhtemelen en önemli gruptur (39,40). NSAİİ ‘ın güncel kullanımı tüm Avrupa genelinde artmasına rağmen özellikle İspanya, Portekiz ve İtalya’da bu ilaçlara bağlı fototoksikite daha sık görülür (23). Tüm kutanöz ilaç reaksiyonlarının en fazla %8’i fotosensitivite reaksiyonlarıdır. Bazı ilaçlar UV ışınlarını emdiklerinde immünolojik olarak aktif hale gelirler. Bu emilme işlemi en fazla UVA spektrumu (320-400 nm) ile oluşur; ancak nadiren UVB (290-320nm) spektrumu veya görünür ışık ile de oluşabilir (35,41).

Fotoallerjik reaksiyonlar:

Fotoallerjik reaksiyonlar ilaç ve UV birleşimi ile ortaya çıkan gecikmiş tip IV hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Fotoallerjik reaksiyonlarda doku hasarı dolaylı olarak immün yanıt ile oluşur. Bu reaksiyonlar yalnızca daha önceden ilaca duyarlanmış hastalarda görülürler ve ilaç dozuna bağımlı değildir. UV radyasyonun ilacı immünolojik olarak aktif bir bileşiğe döndüğü ve bu bileşiğin Langerhans hücreleri tarafından lenfositlere sunulduğu düşünülmektedir (3). Fotoallerjik reaksiyonlardan alerjik kontakt dermatiti taklit eden reaksiyonlar 24 saat içinde ortaya çıkabilirler (3,4). Fototoksik reaksiyonun aksine güneşe maruz kalan alanların dışına da yayılım gösterebilir ve otosensitizasyon ile generalize olabilirler. İlacın ilk alımından sonra 1-2 haftada oluşurlar.

Klinik olarak papüler, veziküler, likenoid, büllöz veya ürtikeryal morfoloji gösterirler. Histopatolojik olarak spongiotik vezikülyasyon ve bazı hastalarda likeniod doku reaksiyonu görülebilir. Aynı ajan farklı klinik ve histolojik görünümlere neden olabilir (3,4) .

Işık ilaç etkileşimi suçlanan ancak oluşan reaksiyonun fototoksik mi fotoallerjik mi olduğu saptanamayan bazı özel durumlar mevcuttur. Tırnaklarda subungal kanama ve fotoonikolizis bazı ilaçlarla gelişebilir (psoralenler, dimetilklortetrasiklin, benoksaprofen). Bazı erüpsiyonların seyri sırasında belirgin kahverengi epidermal melanin pigmentasyonu oluşur. Bazı ilaçlarla (klorpromazin ve amiodaron) hafif bir gri dermal melanin pigmentasyonu gelişir. Klinik olarak porfiriya kutanea tardadan ayırt edilemeyen ve bu nedenle psödoporfiri olarak adlandırılan tabloda bazı ilaçların çok az eriteme; belirgin büll oluşumuna, deri frajilitesine ve erozyonlara neden olduğu görülür. Tekrarlayan maruziyetler sonrasında özellikle el dorsumları ve ön kollarda milia oluşumu ile iyileşme izlenir (3,4).

Bazı kişilerde görülen aşırı ışık duyarlılığının (persistan ışık reaktivitesi fenomeni) fotoduyarlandırıcı maddenin az miktarda dermiste uzun süre sebat ederek ışıkla birleşmesine (fototoksik reaksiyon) veya proteinlerinin fotohaptene dönüşümü ile otosensitizasyon oluşmasına (fotoallerjik reaksiyon) bağlı olduğu düşünülmektedir (3). Persistan ışık reaksiyonunda ışığa allerjik olunan durum bir ilaçla ya da kimyasalla ilişkilendirilmektedir. Nadir bir durumdur. Muhtemelen ilacın da uzun süreli alınmasına bağlı kronik dermatit oluşur (1,12).

Fototoksik reaksiyonlar:

İlaça bağlı fotosensitivite durumlarından bir diğeri olan fototoksik reaksiyonlar, fotoallerjik reaksiyonlardan daha sık görülmektedir. UV ışığını emen ilaç molekülü uyarılmakta, enerji salmakta ve doku hücrelerini oksijen radikalleri yoluyla hasara uğratmaktadır. Fototoksik reaksiyonlarda doğrudan doku hasarı olur. Bunlar allerjik olmayan reaksiyonlardır ve fotoduyarlandırıcı (ilaç) dozuna ve güneş ışığı şiddetine bağımlıdır. Yani yüksek dozda ilaç alan ve şiddetli güneş ışığına maruz kalan her hastada görülebilirler. Yine de daha çok deri fototipi 1 ve 2 olan hastalarda görülürler (3,36,37).

Işığa aşırı duyarlılık için şimdiye kadar tanımlanmış en yaygın mekanizma fototoksitedir (9). Farklı subzellüler kısımlarda fototoksik ilaç birikimi ile ilgili klinik durumlar birden fazladır. Bazı fototoksik ilaçlar hedef olarak nükleusu, bazıları mitokondri ve hücre membranlarını ve lizozomları etkiler. Geçmişte fototoksite fazlaca basitleştirilmiş olarak anlatılmış, UV radyasyon tarafından basitçe abartılmış güneş yanığı olarak tanımlanmıştır (3).

Klinik olarak fototoksik reaksiyonlar abartılmış güneş yanığı şeklinde görülür. İlaç alımından sonra saatler içinde oluşurlar. Deride eritem, ödem, deskuamasyon, hiperpigmentasyon, kaşıntı, yanma batma hissi oluşur. Mikroskopisinde apoptotik "güneş yanığı" hücrelerini içeren epidermal nekroz ve orta düzey dermal inflamasyon görülür.

Fotosensitivitenin klinik dağılımına uygun bir hastayı saptamak için hastanın kulak memesi, çene, yanak ve alınına yakından bakılarak yüzün bölgesel fotosensitivitesi incelenebilir. Aynı zamanda ellerde baş parmak tamamı, distal falanksların 2/3'lük kısmı da fototoksitenin araştırılacağı bölgelerdir (1,4,40,41).

İki tip fototoksik reaksiyon vardır: sistemik fototoksik dermatit, sistemik olarak fotoduyarlandırıcı bir ajana (ilaç) ve ardından UVR'a maruz kalınması ile oluşur; lokal fototoksik dermatit ise topikal olarak fotoduyarlandırıcı bir ajana (ilaç) ve ardından UVR'a maruz kalınması ile oluşur. İkisi de abartılı güneş yanığı yanıtlarıdır (eritem, vezikül ve büller). Sistemik fototoksik dermatit tüm UVR maruz kalan alanlarda görülür; lokal fototoksik dermatit yalnızca topikal uygulamanın bulunduğu alanlarda oluşur (35-38).

Sistemik fototoksik dermatit yeterli dozda foto duyarlandırıcı ilaç alıp ardından UVR maruz kalan herkeste görülen bir tablodur. Bu nedenle tüm yaşlarda, her iki cinsiyette, tüm ırklarda ve tüm deri tiplerinde izlenir. Fototoksik ilaç reaksiyonları fotoallerjik ilaç duyarlılığından daha sık görülür (1,3,9,12). Serbest radikaller veya reaktif oksijen türleri gibi toksik fotoürünlerin oluşumu söz konusudur. Temel hasar bölgesi çekirdekdeki DNA ya da hücre zarlarıdır (plazma, lizozomal, mitokondrial). Etki spektrumu UVA'dır (1,3). Fototoksik reaksiyona neden olan bazı ilaçlar fotoallerjik reaksiyona da neden olabilirler (36,37).

Sistemik fototoksik reaksiyon da bir kişi için normalde güneş yanığı yaratmayacak bir solar ya da UVR maruziyeti sonrasında abartılı bir güneş yanığı tablosu gelişmesi söz konusudur. Genellikle maruziyetten sonraki saatler içinde ortaya çıkar, psoralenler gibi bazı ajanlarla 24 saat sonra gelişir ve 48. saatte en yüksek seviyeye ulaşır. Deri semptomları yanma, karıncalanma ve pruritustur (4,35,36). Erken deri lezyonları şiddetli bir güneş yanığının gibidir. Eritem, ödem, vezikül ve büll oluşumu yalnızca ışığa maruz kalan alanlarla sınırlıdır. Fototoksik reaksiyonlarda ekzematöz reaksiyonlar izlenmez (1,12). Kronikleşen lezyonlarda subjektif yakınmaların eşlik edebildiği pigmentasyon tabloya hakimdir.

Patolojik incelemede inflamasyon, epidermiste ‘güneş yanığı hücreleri (apoptotik keratinositler)’, epidermal nekrobiyozis, intraepidermal ve subepidermal vezikül oluşumu görülür. Ekzematöz değişikliklerin olmaması önemli ayırt edici bir özelliktir (36-38).

İlaça bağlı fotoksik reaksiyon tanısız açıdan bazı zorluklara neden olur. İlaça maruziyet öyküsü, karakteristik fototoksik ilaç erüpsiyonu morfolojik değişiklikleri ile birlikte (diffüz eritem, ödem, veziküller ve büller) önemlidir (36,37). Ayırıcı tanıda sıradan güneş yanığı, fazla endojen porfirinler nedeniyle olan fototoksik reaksiyonlar ve diğer hastalıklar; örneğin SLE (sistemik lupus eritematozus) nedeniyle olan fotoduyarlılık yer alır.

Fototoksik ilaç duyarlılığı major bir problemdir. Çünkü anormal reaksiyonlar önemli ilaçların kullanımını sınırlar: diüretikler, antihipertansifler, psikiyatrik ilaçlar gibi. Kural olarak fototoksikite, fototoksik bir ilaç alan herhangi bir kişide görülebilir. Yalnızca duyarlı kişilerde görülen fotoallerjik reaksiyonun aksine yine de bazı kişiler fototoksik ilaca reaksiyon gösterirken bazıları göstermez; bunun sebebi bilinmemektedir. Fototoksik ilaç reaksiyonları ilaç kesildikten sonra kaybolur (36,37).

İlaça bağlı fotosensitivitenin saptanmasında ilacın kesilmesi sonrasında kutan deri değişikliklerinin gerilemesi beklenir. Maruz kalınan UV radyasyon miktarı ve süresi ile fotosensitivite oluşup oluşmaması ilaçtan ilaca değişir. İlaçların çoğu UVA’ya bağlı veya UVA’nın neden olduğu fototoksikiteye sahip olmasına rağmen bu spektrum UVB ve görünür ışık bölgesine de uzanır. İlacın kesilmesiyle normale dönen deri sonrasında fototest ile bu ilacın fototoksikitesinin ortaya çıkarılması idealdir (1,9).

Suçlanan ajanın doğrulanması için hasta ilacı alıyor iken şablon test bölgeleri artan dozlarda UVA'ya (fototoksik reaksiyonlar hemen her zaman UVA nedeniyledir) maruz bırakılır. UVA MED, aynı deri fototipindeki normal bir kişi için olandan çok daha düşük olacaktır. İlaç atıldıktan ve deriden de uzaklaştıktan sonra, tekrar UVA fototesti UVA MED'de artışı ortaya koyacaktır. Bu test eğer hasta çok sayıda potansiyel fototoksik ilaç alıyor ise önemli olabilir (1,9,12).

Sık karşılaşılan fototoksik ilaçlar ve maddeler

İlaç kullanım sıklığının artması ve her geçen gün yeni bir ilaç molekülünün ortaya çıkması nedeniyle ilaca bağlı fotosensitivite sıklığı da artmaktadır. Ayrıca antibiyotikler, NSAİİ, hipertansiyon ilaçları gibi toplum tarafından sık kullanılan ilaç grupları da fotosensitiviteye neden olan ilaçlar içerir.

Antibiyotikler ve antifungal grubundan doksisisiklin, minosiklin, limeksiklin, flumequin, pipemidik asit, pefloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, nofloksasin, griseofulvin, suflametizol fototoksik reaksiyona neden olduğu bildirilmiş ilaçlardır (15,19,42).

En yaygın suçlanan fototoksik gruplardan birisi olan NSAİİ idiyosenkrazik bir şekilde fotosensitivite reaksiyonlarını başlatabilir. Bilinen ajanlar naproksen, piroksikam, tiyaprofenik asit, diklofenak, ketoprofen, nabumeton, selekoksib ve ketoprofen'dir. Bazen bu ilaçların indüklediği gecikmiş eritem şeklinde ortaya çıkan psödoporfiri benzeri deride frajilite artışı ve endurasyon görülebilir (14,15,43).

Kanser ve hematoloji ilaçları içerisinde yer alan dakarbazin, fluorourasil, metotreksat, vinblastin fototoksik reaksiyona neden olabilirler. Nöroloji ve psikiyatri ilaçlarından imipramin, fluoksetin, klomipramin, klorpromazin, levomepromazin, karbamazepin sistemik fototoksik reaksiyona neden olabileceği belirtilen ilaçlardır. Antihistaminik ilaçlardan alimemazin ve prometazinin fototoksik reaksiyona neden olabileceği bildirilmiştir. Sulfonamid grubu ilaçlarda glibenklamid ve glimeprid fototoksik reaksiyona neden olabilen ilaçlardır (1,35-37).

Dermatolojik sistemik ve topikal olarak uygulanan retinoidler (oral izotretinoin) ve psoralenler (8-metoksipsoralen (8-MOP), 5-metoksipsoralen (5-MOP)) hem fototoksik

reaksiyona neden olabilirler hem de var olan dermatolojik hastalığı agra ve edebilirler. Hem isotretinoin hem de etretinatın birçok bireyde fototoksik cevapları başlattığı rapor edilmiştir. Bu bireylerdeki fotosensitivite geniş dalga boyu bağıllığı ile şiddetli olabilir. Fotoyanıtın normale dönüşü birkaç hafta içinde ortaya çıkar (1,3).

Polisiklik hidrokarbonlar; zift, katran, antrasin, akridin, florantren ve fabrikalarda kullanılan beyazlatıcılar, kinoksalin-N-diokside; ayrıca endojen olarak üretilen porfirinler de sistemik fototoksositeye neden olabilirler.

Topikal ajanlardan sulfonamidler (tolbutamid, klorpropamid), fenotiyazinler (prometazin, klorpromazin), furokumarinler (8-MOP, 5-MOP), kozmetikler (6-metilkumarin, misk amber, kişniş yağı), güneş koruyucular (benzofenon, dibenzoilmetanlar, sinamat, PABA esterleri), NSAİİ (piroksikam, ibuprofen, naproksen, ketoprofen), akne ilaçları (tretinoin, izotretinoin, benzoil peroksit), antihistaminikler (difenhidramin), boyalar ve antiseptikler (metilen mavisi, toludin mavisi, floresan, eozin, antrakinin, kloresidin), parfüm ve kozmetikler (misk amber, 6-metilkumarin, kişniş yağı), klortetrasiklin ve fluorourasil lokal fototoksik reaksiyona neden olabilirler (44).

Amiodaron: Kalpte antiaritmik olarak kullanılır. Akut fototoksik ilaç yanıtı atakları yüksek doz ilaç alımına bağılıdır. 24 saat içinde gerileyen ani yanma hissi ve eritem ortaya çıkar. Ana problem hastaların %40-60'ında yüksek doz amiodaron alımına bağılıdır. Bu durum UVA ve görünür ışık dalgasına bağılı kış aylarında da olabilen, gözlük camından geçebilen ve bulutlu havalarda da oluşabilen bir durumdur. Amiodaron çok uzun bir yarı ömre sahiptir. Bu nedenle reaksiyon aylarca devam edebilir. Olağan olmayan bir kronik deri görünümü daha vardır. Hastaların küçük bir kısmını etkiler. Sarı-kahverengi veya soluk gri renk değişikliği olur. İlacı bıraktıktan aylar hatta yıllar sonra pigmentasyon ve fotosensitivite hala devam ediyor olabilir. Hastaların durumlarından dolayı bu ilacı kesmek çoğu hastada mümkün değildir. Genellikle dozun azaltılmasına ve ışıktan korunmaya çalışılır.

Fenotiyazinler: Klorpromazin major bir trankilizan olarak kullanılan UVA tarafından doza bağımlı olarak ani şekilde deride oluşan ertiem ve büllerin oluştuğu fototoksik bir ajandır. Amiodoronda olduğu gibi altın rengi veya soluk gri deri pigmentasyonu oluşabilir. İlacın metabolitleri ilacın kendisinden daha fototoksik olabilir.

Tiazid diüretikler: Kimyasal olarak sulfonamid (aynı zamanda ışığa duyarlılığı kendisi de artırır) molekülünden türeyen diüretiklerdir. Bu ilaçlara bağlı fototoksisite her hastada ortaya çıkmayacak yani idiyosenkrazik tiptedir. Hastaların bazılarında zaman içinde deri yanığı reaksiyonları ortaya çıkacaktır. Maruziyet devam ederse kronik aktinik dermatite benzer tablo ortaya çıkabilir. Hastaların bazılarında nadiren lupus ve liken planusa benzer döküntüler ortaya çıkabilir. Şiddetli fototoksisitenin ortaya çıktığı durumlarda kimyasal olmayan, diüretik bumetanid gibi fotoaktif olmayan alternatifleri kullanmak en iyi yöntem olacaktır. Teşhis ilacı bırakmayıp takiben 6 aydan uzun sürede giderek normale dönen deri saptanarak ve fototest uygulanarak konulabilir.

Tetrasiklinler: Klasik dimetilklortetrasiklinin nadir kullanımı nedeniyle bu ilaca bağlı fototoksisiteyle seyrek olarak karşılaşılır. Minosiklin rölatif olarak nonfototoksik görünmektedir. Doksisisiklinin yıllar içerisinde kullanımının artışına bağlı olarak minosiklin kullanımını azalmıştır. Doksisisiklinin 200 mg/gün'ün üzerinde alınması fototoksik cevaba yol açabilir. Hastaların büyük bir kısmının 100 mg/gün aldığı düşünüldüğünde problemsiz bir kullanım görülmektedir (20,27,31,42).

Kinin: Bu ajan tipik olarak bacak krampları tedavisinde kullanılır. Şiddetli eritemi takiben idiyosenkrazik görünümde lökomelanoderma tablosuna yol açar. Bu durum hem UVA hem UVB dalga boyları tarafından oluşturulabilir. Lezyonların gerilemesi ilaç alımını bıraktıktan aylar sonra oluşur (1).

Florokinolon antibiyotikler: Bu geniş gruptaki ajanlar fototoksisite gösterirler. İlaç alımından 24 saat sonra başlayan, UVA ve bazen görünür ışık dalgalarına bağlı eritem ve büller oluşur. Bu geniş gurubun fototoksiste düzeyleri fototoksisite indeksi (PI) şeklinde belirlenir. $PI = \text{bazal ilaç öncesi MED dozu} / \text{ilaç alındığı sırada MED dozu}$. Klinafloksasin gibi aileye ait bazı üyelerin PI değeri 100 civarındadır. Bu grubun diğer ajanlarını kullanmak daha güvenilir gözükmektedir (45).

Fotofirin ve temoporfin gibi fotodinamik tedavi ajanları İV (intravenöz) uygulandıktan sonra optik fiberler aracılığıyla lazer irradyasyon uygulanarak tümör hücrelerini öldürmeyi amaçlayan antikanser ilaçlardır. Bu ilaçlar aylarca dolaşımda varılmaya devam eden ve farklı görünür ışıkta fototoksik deri reaksiyonuna yol açan ajanlardır.

Bazı ilaç, gıda ve ekzojen uygulanan maddelerin fototoksik ve fotosensitizan etkilerine karşın bazıları da MED değerini yükseltebilir ve fotosensitiviteye karşı koruyucu etki gösterebilir . Yeşil çayda bulunan epigallocatechin gallate (EGCG), epigallocatechin ve gallic acid esterleşmesiyle oluşur. Potent bir antioksidandır ve kanser tedavisinde kullanılır. St John's wort (hiperisin) kırmızı antrakinondan derivedir ve MAO-A ve MAO-B için zayıf bir inhibitördür. EGCG ve hiperisin MED değerini yükseltebilir ve fotosensitiviteye karşı koruyucu etki gösterebilir (46,47).

Fototoksik reaksiyon ve tüm ilaca bağlı fotosensitivite durumlarında tedavi mümkünse nonfotoaktif alternatifler ile değiştirilmeli, geniş spektrumlu güneş koruyucular kullanılmalı ve güneş ışığından kaçınılmalıdır. Birçok fotoaktif ajan fotosensitivitesi 1 yıla kadar devam edebilir. Klinisyen için ana problem idiyosenkrazik ilaç problemini ortaya çıkarmaktır. Bu amaçla şüphelenilen ilaç kullanılırken bakılan minimal eritem dozunun ilacın vücuttan tam olarak atıldığından emin olunduktan sonra (ilacın yarılanma ömrüne bağlıdır) bakılan minimal eritem dozundan daha düşük olması beklenir (10,36,37).

Kardiyovasküler ilaçlardan yukarıda da bahsedilen amiodaron başta olmak üzere; kinidin, diltiazem, nifedipin (dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri), amlodipin (dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri), kaptopril, hidroklorotiyazid, furosemid, fenofibrat, simvastatin, bezafibrat da fotoksik reaksiyonlara neden olabileceği belirtilen maddelerdir (1).

D. DİHİDROPİRİDİN TÜREVI KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Kardiyovasküler ilaçlar arasında önemli bir grubu oluşturan kalsiyum kanal blokörleri yapıcı 3 farklı gruba ayrılırlar; bunlar 1,4-dihidropiridin türevleri (ör. nifedipin), fenilalkilamin türevleri (ör.verapamil) ve benzotiyazepin türevleridir. (ör. diltiazem). 1,4-dihidropiridin türevleri vazoselektiftirler. Damarları gevşeten doz ve konsantrasyonda kalp kası ve diğer kalp hücrelerinde belirgin bir depresan etki yapmazlar. Fenilalkilamin türevleri ve benzotiyazepin türevleri ise damarları gevşeten doz düzeylerinde kalp kası ve diğer kalp hücrelerinde belirgin depresan etki yaparlar (48,49).

Kalsiyum kanal blokörleri tedavide ACE (anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ile birlikte kullanılabilirler. Dihidropiridin türevleri ve diltiazem beta

blokerlerle de birlikte kullanılabilirdiği halde verapamil belirgin kardiyak depresan etki gösterdiği için beta blokörlerle beraber kullanılmaz. Ayrıca kalsiyum kanal blokörleri diüretiklerle de kombine edilebilirler (48-52).

Nifedipin, 1,4-dihidropiridin türevlerinin bilinen ilk üyesi olup grubun prototipi olan bir ilaçtır. Oral alınımını takiben yaklaşık %90'ı bağırsaklardan absorbe olur. Işığa duyarlı olup, piridin analogu şekline dönüşmektedir. Ayrıca nitro grubu da nitroso türevi haline dönüşebilir (48-52).

Nitrendipin oral yoldan kullanılır. Hızla ve tamamen gastrointestinal kanaldan absorbe olur. 1.5-2 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Nifedipine göre daha uzun yarılanma ömrü vardır.

Felodipin uzun etki süreli oral olarak kullanılan kalsiyum kanal blokörü antihipertansif bir ilaçtır. FDA tarafından 1991 yılında, ülkemizde 2000 yılında onaylanmıştır.

Amlodipin besilat da nifedipin ve dihidropiridin grubu diğer kalsiyum kanal blokörleri gibi güçlü bir periferik vazodilatördür. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörü ilaçlar arasında kalsiyum kanallarına bağlanma ve ayrılmasının ve ayrıca metabolik inaktivasyonunun da yavaş olması nedeniyle yarı ömrü fazla olan bir ilaçtır. Bu nedenle günde tek dozluk kullanıma olanak sağlaması ile diğerlerinden farklılık gösterir. Diğer bazı türevleri gibi, asimetric karbon atomu taşıdığı için optik izomerleri vardır, (+) izomeri daha etkilidir (53,54).

Nimodipin oral ve parenteral yoldan kullanılabilen bir ilaçtır. Beyin damarlarını genişletici etkisi de vardır ve serebrosklerozda kullanılır.

Nilvadipin diğer 1,4-dihidropiridin türevleri gibi kalsiyum kanal blokörü güçlü periferik vazodilatör antihipertansif ilaçtır.

Lasidipin gruptaki diğer ilaçlar gibi tek ya da iki doz şeklinde kullanılır.

İsradipin 1,4-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörü, hipertansiyon tedavisinde kullanılan ve gravimetrik olarak bu grupta en güçlü olan ilaçtır. Nifedipine göre uzun, amlodipine göre ise kısa süreli etkilidir. Gruptaki diğer ilaçlardan farklı olarak, kronik isradipin tedavisi kalp hızında artışa neden olmaz. FDA tarafından 1990 aralıkta ülkemizde de 1997 yılında onaylanmıştır.

Lerkanidipin hidroklorür güçlü uzun etkili vazodilatör etkisi ile hipertansiyon tedavisinde tek doz olarak kullanılabilir.

Barnidipin hidroklorür hafif orta dereceli hipertansiyonun tedavisinde tek doz olarak kullanılabilir.

Benidipin hidroklorür 1,4-dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü antihipertansif bir ilaçtır. Japonya'da geliştirilip 1992 yılında pazara verilmiştir. Yan etkilerinin sınırlı olması güvenilirliğini kanıtlamış ve Türkiye'de de 2006 yılında hipertansiyon ve angino pektoriste kullanılmak üzere onaylanmıştır.

Bu gruptaki ilaçların çekirdek yapısı azot üzerinde süstitüent içermeyen 1,4-dihidropiridin yapısıdır. Halkanın oksidasyon ve redüksiyonu aktiviteyi düşürmektedir. 2,6-konumlarında küçük alkil grupları ile süstitüsyon tercih edilir. Buna karşın 2-konumunda büyük süstitüent içeren amlodipinde bu yapı belirgin bir şekilde etki süresinin uzamasına yol açar. 3- ve 5- konumlarında asimetrik esterlerin bulunması, daha güçlü vazodilatör etkili fakat kiral yapılı bileşikler oluşturur. Örneğin: Nitrendipin (-) izomeri (+) izomerinden belirgin bir şekilde fazla etki gösterir. Bazı bileşiklerin izomerlerinde etki farklılığı agonist ve antagonist olarak ortaya çıkabilir. 4-konumunda bulunan fenil halkası o- veya m-konumlarında süstitüsyonda etki optimumdur ve p- süstitüsyonda aktivite azalır; o-konumunda süstitüsyonda akti süstitüsyonda aktivite en fazladır. 4-konumunda bulunan fenil halkasının o-konumunda nitro, nitril, trifluorometil, sülfonil ve klor gibi elektron çeken süstitüentlerin elektron veren gruplara kıyasla aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir. 4-konumunda bulunan fenil halkasında NO₂ grubu ile alkil grubunun değişmesi Ca⁺⁺ kanal aktivatörü etkiyi yani damar daraltıcı etkiyi ortaya çıkartır. Ester fonksiyonun açıl, amid,

sülfonil, nitril gibi çeşitli karbonil fonksiyonlu gruplarla yer değiştirmesi Ca⁺⁺ modülasyonuna neden olan ilaçların ortaya çıkmasına neden olmuştur (53-55).

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörleri 4 farklı yolla metabolize edilirler: 1,4 dihidropiridin aromatzasyonu (dehidrojenasyon) ile, ilaç içerisindeki esterlerin hidrolizi ile, ilaç içerisindeki metil gruplarının primer alkole oksidasyonu ile suda çözünürlüğü iyi olan metabolitlere dönüşürler ve böbreklerden atılırlar. Ayrıca nitro grubu taşıyan dihidropiridin grubundan bileşikler ışığa duyarlı olup bu bileşiklerdeki nitro grubu nitrozo grubuna metabolize olur. 1,4-dihidropiridin türevleri hayvan deneylerinde teratogenik etki gösterdiklerinden hamilelik boyunca kullanılmazlar (48-52,55).

III-AMAÇ

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokerlerinin yüzdeki kızarma yan etkisinin vazodilatasyona bağlı olduğu düşünöldüğünde bu hastalarda UVA ve UVB ile MED'in aynı deri tipinde dihidropiridin türevi kullanmayanlara göre daha düşük olması beklenebilir. Antihipertansif ilaçların fotosensitivite etkilerini araştırmaya yönelik olarak bu çalışmada dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri kullananlarda MED'de değişiklik gösterip göstermediğinin saptanması amaçlanmıştır.

Farklı ilaçlarla yapılmış fotosensitivite testleri olmasına karşı vazodilatasyon etkili dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri ile ilgili ülke ve dünya literatüründe çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bu ilaçların bireysel MED değerlerindeki olası etkilerini araştıran çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmadan elde edeceğimiz verilerle bu ilaçları kullanan hastaların hem fotosensitivite yönünden uyarılmalarının gerekli olup olmadığı saptanacak; aynı zamanda dermatolojik tanı ve tedavi amacıyla MED saptaması yapılan dermatoloji hastalarının anamnezinde bu grup ilaçların sorgulanmasına gerek olup olmadığı ortaya çıkarılacaktır.

IV-GEREÇ VE YÖNTEM

Hipertansiyon nedeniyle kardiyoloji hekimi tarafından monoterapi olarak dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri (nifedipin, amlodipin) kullanmasına karar verilen hastalar çalışma grubunu oluşturmuştur. Hastalara hipertansiyon nedeniyle verilecek ilacı ve dozunu kardiyoloji veya nefroloji uzmanı belirlemiştir. Preparat olarak Adalat crono 30 mg tb, Monovas 5 mg tb ve Norvasc 5 mg tb ve Norvasc 10 mg tb kullanılmıştır. Tablo IV’te bu ilaçların jenerik isimleri, etken maddeleri ve dozları gösterilmiştir. Hastaların kullandığı ilaçların etken maddeleri ve dozları kaydedilmiş, kardiyoloji veya nefroloji uzmanının düzenlemiş olduğu tedavi şemasına müdahale edilmemiştir.

İstatistiksel analiz ile alfa:%5, %80 güç, etki büyüklüğü:0,5 (%50) olacak şekilde en az 35 hastanın böyle bir çalışmaya alınması gerektiği belirlenmiş ve 39 hasta çalışmaya uygun bulunarak dahil edilmiştir.

Tablo IV: Çalışmada kullanılan ilaçlar, dozları ve etken maddeleri

| İlaç adı ve dozu | Etken madde |
|---------------------------|--------------------|
| Norvasc 5 mg tablet | Amlodipin |
| Norvasc 10 mg tablet | Amlodipin |
| Monovas 5 mg tablet | Amlodipin |
| Adalat Crono 30 mg tablet | Nifedipin |

Hastalar ilaca başlamadan önce ve ilacı kullanmaya başladıktan en erken 1 hafta sonra MED belirlenmesi amacıyla değerlendirilmiş ve sonrasında takipleri diğer hipertansiyon hastaları gibi ilgili bölüm hekimi tarafından yapılmaya devam etmiştir. İlacın hipertansiyon üzerine olan etkinliği değerlendirilmemiştir. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri dışında ilaç kullanımı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Kardiyoloji ve Nefroloji poliklinik hekimleri tarafından hipertansiyon nedeniyle dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri kullanmasına karar verilen hastalar araştırma ekibine yönlendirilmiştir. Hastalar araştırmayla ilgili bilgilendirildikten sonra, onayları yazılı belgeyle alınmıştır. Hastalar kendi istekleri dahilinde çalışmayı kabul etmişler ve çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılabilmişlerdir. Hastaların ilaç kullanmaya başlamaları öncesinde ve en az 1 haftalık kullanımları sonrasında MED değerlerine bakılmıştır. Hastaların bu dönemde kullandığı dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri ilaçlar araştırmacı tarafından sağlanmıştır.

Çalışmaya diğer ilaçları alanlar dahil edilmemiştir; özellikle monoterapi olarak bu ilacı kullanan hastalar seçilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kullandığı preparat ismi, kullandığı preparatın dozu, deri fototipi kaydedilmiştir. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri ilaçların ortalama 12 saatte plazma seviyelerinin pik değere ulaşip plato yaptıkları; tekrarlanan dozlardan sonra rölatif olarak sabit plazma konsantrasyonları 24 saatten uzun sürdüğü bilindiğinden bu ilaçlar kullanılmaya başlandıktan kısa süre sonra da olsa MED bakılabilir idi. Ancak hastaların ilacı kullandıklarından emin olmak amacıyla ve bir sebeple kullanmalarına engel olabilecek süre göz önünde bulundurularak hastaların 2. MED değerleri en erken ilaç reçete edildikten 7 gün sonra değerlendirilmiştir.

Hastaların çalışma dışında bırakılma ve çalışmaya uygun olmama kriterleri olarak; klostrofobisinin olması, bilinen fotosensitivitesinin olması, ışıkla tetiklenen dermatozunun olması, kataraktının olması, deri malignitesi öyküsünün olması belirlenmiştir.

İlacı kullanmaya başlamadan önce ölçülen fototest ile kullanmaya başladıktan sonraki bakılan fototest dönemi arasında herhangi bir nedenle dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri kullanmamış veya herhangi bir nedenle başka bir sistemik tedavi almış hastalar çalışma dışında bırakılmışlardır.

39 hasta ilacı kullanmaya başlamadan önce ve kullanmaya başladıktan en az 1 hafta sonra hekim eşliğinde Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Fototerapi Ünitesine alınmışlardır. Çalışmada Deri ve Zührevi Hastalıkları Fototerapi ünitesinde bulunan UV 7002 isimli fototerapi kabini kullanılmıştır. Hastaların belden üst kısımları tamamen soyulmuş, hastalara UVA ve UVB korumalı güneş gözlüğü takılmıştır (Resim 1). Hastaların kafa, gövde ve üst ekstremiteleri sırtlarında 1 cm² lik 8 adet açık alan kalacak şekilde özel bir giysi ile kapatılmıştır (Resim 2). Fototerapi kabinine alınan hastaların sırtlarındaki ben veya doğum lekesi gibi lezyon olmayan açık 8 alana 0,2 j/cm² dozundan başlanarak 1,6 j/cm²'ye kadar artan 8 farklı dozda UVA uygulanmış; 24 saat sonra ilk hangi alanda sınırları belirgin eritem oluştuğuna bakılmıştır.

Resim 1 : MED ölçümü için kabine girmek üzere hazırlanan hastanın önden görünümü



Resim 2 : MED ölçümü için kabine girmek üzere hazırlanan hastanın arkadan



görünümü

Courage & Khazaka MPA (The Multiprobe Adapter Systems)-5 cihazı ile MED'nun olduğu düşünülen alanlardaki eritem ölçülmüştür (Resim 3). Toplamda 20 alan değerlendirilmiştir. Bu ölçümlerin birbirine yakın olup olmadığının belirlenmesi ile hekim gözü ile yapılan değerlendirmelerin güvenilirliğinin onaylanması amaçlanmıştır.

Resim 3 : MED değeri için eritem düzeyinin MPA 5 cihazı ile ölçümü.



Hastaların ilacı kullanmaya başladıktan sonra MED değerlerinde değişiklik olup olmadığı tıbbi istatistik uzmanı desteği ile yapılan istatistiksel çalışma ile saptanmıştır.

Hekim, hastanın ilacı kullanmaya başlamadan önceki MED sonucunu görmeden ilaç kullanımı sonrası MED'ini değerlendirmiştir. Bu sayede MED değişikliğine yol açması beklenen ilaç uygulanmadan önceki ve sonraki arasında, araştırıcı tarafından anlık karşılaştırma yapıp yönlendirme yapılmaması sağlanmıştır.

Sonuçlar tıbbi istatistik uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Yorum ve değerlendirmeler sonucunda tablolar ve grafiklerle istatistiki bilgiler kaydedilmiştir.

Hastalarda kullanmasına karar verilen ilaca ait advers olay gelişmesi durumunda hastalar bu ilacı veren hekime yönlendirilmiş ve advers olaya yaklaşımın bu hekim tarafından belirlenmesi sağlanmıştır. Bu durumda hastanın ilacı kullanmaya devam etmesiyle çalışma dahilinde tutulmuştur.

Hastalar ilacı kullanmaya başlamadan önce ve kullanmaya başladıktan sonra minimum 1 hafta süresince gözlemlenmiştir. Arta kalan zamanların ve bu ilaçla ilgili tüm durumların takibi hastanın ilacı kullanmasına karar veren hekim tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel analizde eşleştirilmiş t testi, Mc Nemar ve Wilcoxon Signed Ranks testi uygulanmıştır. 39 hastada 2 yönde hipotez kurulmuştur.

Çalışmaya başlamadan önce yerel ve sağlık bakanlığı etik kurullarına başvurularak etik kurul onayı alınmış, çalışma tamamlandıktan sonra ilgili kurumlara rapor verilmiştir. Çalışmamızın Faz IV alışması olması nedeniyle çalışma grubuna alınan hastalar sigortalanmamıştır.

V-BULGULAR

Bu bölümde önce hastaların demografik verileri sunulacak, ardından MED ölçümleri ve bunlarla ilgili yapılan istatistiksel analiz hakkında bilgi verilecektir.

Temel Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 39 hastadan 20'si kadın, 19'u erkek olduğu görülmüştür. Hastaların yaşları 49 ile 65 arasında değişmekte olup medyan değeri 57 olarak saptanmıştır. 39 hastadan 27'si deri tipi 3, 12'si deri tipi 2 olarak tespit edilmiştir. Hastaların 16'sı Norvasc 5 mg tb, 12'si Adalat Crono 30 mg tb, 6'sı Monovas 5 mg tb, 5'i Norvasc 10 mg tb kullanmakta olduğu görülmüştür.

Hastaların yaşları cinsiyetleri, kullandıkları ilaçların isimleri, dozları ve etken maddeleri ile, DFT'leri, MED 1 ve MED 2 değerleri Tablo V'te sunulmuştur.

MED Ölçümleri

İlaç kullanımı öncesi ölçülen MED (MED 1) 39 hastadan 19'unda MED 1.0; 8'inde 1.2; 6'sında 0.8; 3'ünde 1.4; 2'sinde 1.6; 1'inde 0.6 J/cm² olarak saptanmıştır. İlaç kullanımı sonrasındaki MED ölçümünde (MED 2) hastaların 16'sında MED 2 değeri 1.0; 9'unda 1.2; 8'inde 0.8, 2'sinde 0.6; 2'sinde 1.4; 2'sinde 1.6 J/cm² olarak bulunmuştur.

Tablo V Hastaların yaşları cinsiyetleri, kullandıkları ilaçların isimleri, kullandıkların ilaçların dozları, kullandıkları ilaçların etken maddeleri, DFT'leri, MED 1 ve MED 2 değerleri.

| Hasta | Yaş | Cinsiyet | İlaç adı | Deri fototipi | MED1 (j/cm ²) | MED2 (j/cm ²) |
|-------|-----|----------|---------------------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| 1 | 65 | E | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,6 | 1,6 |
| 2 | 61 | E | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,2 | 1,2 |
| 3 | 61 | K | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,2 | 1,2 |
| 4 | 63 | E | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 5 | 61 | K | Norvasc 5 mg(amlodipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 6 | 59 | E | Norvasc 5 mg(amlodipin) | 3 | 1,6 | 1,6 |
| 7 | 56 | E | Norvasc 5 mg(amlodipin) | 3 | 1,4 | 1,4 |
| 8 | 56 | K | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,2 | 1,2 |
| 9 | 54 | E | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 2 | 0,8 | 0,8 |
| 10 | 59 | E | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 2 | 0,8 | 0,8 |
| 11 | 57 | K | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,2 | 1,2 |
| 12 | 59 | E | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 13 | 54 | K | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 14 | 54 | E | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 2 | 0,6 | 0,6 |
| 15 | 49 | K | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 16 | 49 | E | Norvasc 10 mg (amlodipin) | 2 | 0,8 | 0,8 |
| 17 | 58 | E | Norvasc 10 mg (amlodipin) | 2 | 1,0 | 1,0 |
| 18 | 57 | E | Norvasc 10 mg (amlodipin) | 2 | 0,8 | 0,8 |
| 19 | 56 | K | Monovas 5 mg (amlodipin) | 2 | 1,0 | 1,0 |
| 20 | 59 | E | Monovas 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |

| | | | | | | |
|----|----|---|--------------------------------|---|-----|-----|
| 21 | 58 | K | Monovas 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 22 | 63 | K | Monovas 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 23 | 56 | E | Monovas 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 24 | 62 | K | Monovas 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 25 | 60 | K | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 26 | 53 | K | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 3 | 1,2 | 1,2 |
| 27 | 56 | K | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 2 | 1,2 | 1,2 |
| 28 | 56 | E | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 2 | 0,8 | 0,8 |
| 29 | 57 | K | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 30 | 59 | E | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 31 | 61 | K | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 2 | 1,2 | 1,2 |
| 32 | 62 | K | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 3 | 1,0 | 1,0 |
| 33 | 56 | E | Norvasc 5 mg (amlodipin) | 3 | 1,0 | 0,8 |
| 34 | 63 | K | Norvasc 10 mg (amlodipin) | 3 | 1,4 | 1,2 |
| 35 | 57 | K | Norvasc 10 mg (amlodipin) | 3 | 1,2 | 1,4 |
| 36 | 63 | K | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 3 | 1,4 | 0,8 |
| 37 | 57 | E | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 2 | 1,0 | 0,8 |
| 38 | 62 | E | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 2 | 0,8 | 0,6 |
| 39 | 57 | E | Adalat Crono 30 mg (nifedipin) | 3 | 1,0 | 1,2 |

E: Erkek, K: Kadın, MED 1: İlaç kullanımı öncesi ölçülen MED değeri, MED 2: İlaç kullanımı sırasında ölçülen MED değeri

Resim 4: UVA uygulandıktan 24 saat sonra MED değeri $1,2 \text{ j/cm}^2$ (sol üstten başlayarak $0,2 \text{ j/cm}^2$ artarak) olan bir hasta.



Resim 5 : UVA uygulandıktan 24 saat sonra MED değeri $1,0 \text{ j/cm}^2$ (sol üstten başlayarak $0,2 \text{ j/cm}^2$ artarak) olan bir hasta.



Resim 6 : UVA uygulandıktan 24 saat sonra MED değeri $1,0 \text{ j/cm}^2$ (sol üstten başlayarak $0,2 \text{ j/cm}^2$ artarak) olan bir hasta.



39 hastadan 7'sinde MED1-MED2 değerleri arasında farklılık saptanmıştır. 5 hastada MED (MED2) değerinde düşme saptanırken 2 hastada MED (MED2) değerinde yükselme saptanmıştır, 32 hastada ise MED 1-2 değerleri arasında farklılık saptanmamıştır. Wilcoxon Signed Ranks Test hesaplamasına göre MED 1-2 değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p:0,206$). MED 1 değerlerinin ortalaması $1,062$ iken, MED 2

değerlerinin ortalaması 1,036 olarak saptanmıştır. MED 1 değerleri ortalaması ile MED 2 değerlerinin ortalaması arasında da anlamlı farklılık bulunmamıştır (p: 0,206).

MED değişikliğinin ilişkili olabileceği parametreler incelendiğinde 20 kadından 3'ünde; 19 erkekte 4'ünde MED değişikliği olduğu görülmüştür. MED farkı olanlar ve MED farkı olmayanlarda cinsiyetin rolünün olmadığı görülmüştür (p:0.695). Yaşa göre değerlendirmede hasta sayısı az olduğu için Mann-Whitney Test'i uygulanmış ve yaşın MED1-2 değişikliği üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür (p:0,164). MED 1-2 arasında fark olanların yaşlarının median değerinin 57, MED 1-2 arasında fark olmayanların yaşlarının median değerinin 58 olduğu görülmüştür. Deri tipi 2 olan 27 hastadan 2'sinde MED 1-2 arasında fark varken deri tipi 3 olan 12 hastadan 5'inde MED 1-2 arasında farklılığın olduğu görülmüştür. Bu açıdan değerlendirildiğinde MED farkı olan ve MED farkı olmayan hastalar arasında deri tipi açısından farklılık olmadığı saptanmıştır. Yani MED'de değişiklik oluşmasında deri tipinin etkisinin olmadığı görülmüştür (p: 1.00).

Kullanılan 4 farklı preparat açısından MED 1-2 değişimi üzerinde bir etki olup olmadığı yönünde yapılan değerlendirmede ilaç çeşidi ile MED değişimi açısından farklılık saptanmamıştır (p:0,105). Etkin madde olarak aynı (amlodipin besilat) ancak etkin madde miktarı olarak farklı olan Norvasc 5 mg, Monovas 5 mg ve Norvasc 10 mg için MED1 ve MED2 değerleri karşılaştırıldığında da etkin madde miktarının MED 1-2 değişimi üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür (p:0,222).

Çalışmamızda MPA 5 cihazı (eritemetre) kullanılarak oluşan eritem değerleri kaydedilmiştir. Toplamda 20 MPA5 değerlendirmesi sonucunda değerlerin 305 ile 376 arasında dar bir aralıkta dağıldığı görülmüştür. MED 1 ve MED 2 de saptanan eritem alanlarında eritemin düzeyi açısından eşleştirilmiş t testi kullanılarak yapılan istatistiksel analizde fark saptanmamıştır (p:0,744). MPA5 cihazı ile saptanan MED ölçülen alanlardaki eritem değerlerinin dar bir aralıkta dağıldığının görülmesi, MED değerlerinin belli bir standardı sağladığını gösteren bir kanıt olmuştur.

VI-TARTIŞMA

Işık duyarlılığı kişinin DFT'ne, immünolojik durumuna, genetik predispozisyonuna, yaşadığı bölgedeki solar maruziyete, kullandığı topikal ya da sistemik ilaçlar veya besinlere bağlı olarak değişebilir.

Işığa bağlı dermatozlar etyolojiye göre 5 grupta sınıflanabilmektedirler. Bunlar Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI Işığa bağlı dermatozların sınıflandırması

| | |
|------------------------|---------------------------|
| İdiyopatik | Polimorf ışık erüpsiyon |
| | Aktinik prurigo |
| | Kronik aktinik dermatit |
| | Hydroa vaksiniforme |
| | Solar ürtiker |
| Ekzojen ajanlara bağlı | Fototoksik reaksiyonlar |
| | Fotoallerjik reaksiyonlar |
| Endojen ajanlara bağlı | Porfiriler |

| | |
|---------------------------------|-------------------------|
| | |
| Güneşle şiddetlenen dermatozlar | Otoimmün hastalıklar |
| | İnfeksiyöz durumlar |
| | Nutrisyonel eksiklikler |
| Genodermatozlar | |

Işığa karşı derinin gösterdiği yanıt akut ve kronik şekilde ortaya çıkabilir. Akut ışık duyarlılığı ortaya çıkan morfolojik görünüme göre 3 ana tipte tariflenir. Eritem, ödem ve büll gibi normal güneş yanığını taklit eden morfolojik deri değişiklikleri gelişebilir. Örneğin ilaçlara karşı gelişen fototoksik reaksiyonlar ya da fitofotodermatitler bu tabloya örnektir. Işık maruziyetine akut yanıt olarak gelişen diğer bir tablo çeşitli morfolojik görünümleri olan maküller, papüller ve plaklar ile seyredabilen ekzema benzeri tablodur. Bunlar genellikle fotoallerjik doğadadır ya da polimorf ışık erüpsiyonu gibi idiyopatik fotodermatozlar olarak adlandırılan grupta yer alırlar. Akut ışık duyarlılığı tablolarından bir diğeri de solar ürtiker ve eritropoietik porfiride görülebilen ürtikeryal plaklarla seyreden tablodur (1-5,11).

Kronik ışık duyarlılığı veya zaman içinde tekrarlayan kronik güneş ışığı maruziyetleri, dermatoheliyozis ya da fotoyaşlanma olarak adlandırılan polimorfik deri değişikliklerine neden olur. Bu değişiklikler histolojik olarak epidermiste atrofi, elastoz nedeniyle papiller dermiste hipertrofi, telenjiektazi, benekli depigmentasyon, benekli hiperpigmentasyon olarak karşımıza çıkar. Bu histolojik değişiklikler klinik olarak sigara kağıdı gibi kırışmış deri, deri frajilitesinde artış ve purpuralar, solar lentijinler, guttat hipomelanozis şeklinde gözlenirler. Ayrıca derinin güneşe bağlı yaşlanmasıyla ve hasarıyla aktinik keratozis, bazal hücreli kanser, skuamöz hücreli kanser gibi premalign ve malign lezyonlarla karşılaşılabilir (1-5, 11).

Işığa bağlı dermatoz gruplarından olan ilaç gibi ekzojen ajanlara bağlı ışığa duyarlılığın hafif vakalarının büyük bir kısmı ya anlaşılmadan geçer ya da hafif bir güneş yanığı vakası olarak kabul edilirler. Işığa duyarlılığa sebep olan yeni ilaçlar bazen ilaçların deneme aşamasında saptanmaktadır (2,11).

Klinik dermatolojide önleyici eylem uygulaması önemlidir. Bu yüzden fotoduyarlandırıcı ajanlar hakkında kullanım öncesi bilgi sahibi olmak önem kazanır. Ancak bazı kişiler kendilerine özgü mekanizmalarla ilaçları aldıktan sonra ışığa duyarlı maddeleri kendileri ortaya çıkarırlar bir başka deyişle bu ilacı alan hastaların büyük çoğunluğu etkilenmezler (2). Bu yüzden deneme aşamasında saptanamayan ilaca bağlı ışık duyarlılığı pazarlama sonrası izlemde ve vaka bildirimini şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Bir dizi ilaç grubu ve kişisel kullanım ürünleri yapay ışık kaynaklarına ve solar radyasyona karşı hasta duyarlılığını değiştirme yeteneğine sahiptirler (1,2,11).

İlaç gibi ekzojen ajanlara bağlı ışık duyarlılığı başlıca 2 şekilde kendini göstermektedir. Bunlardan en yaygın saptananı fototoksik dermatittir. İlaça bağlı ışık duyarlılığında daha az sıklıkla görülen tablolar fotoallerjik dermatit, eritema multiforme, izoniazide bağlı pellegra, liken planus ve lupus eritematosus gibi durumlardır (2, 11).

İlaç/kimyasal ile artan ışık duyarlılığı deri içinde UVR'nin bir kimyasal/ilaçla etkileşimini tarifler. Başlıca fototoksikite ve fotoalerji olmak üzere iki mekanizma bilinmektedir. Fototoksik reaksiyonlar, immün mekanizmalar devreye girmeksizin oluşan ve doza bağlı gelişen fotokimyasal reaksiyonlardır. Fotoallerjik reaksiyonlarda ise ışık yardımıyla bir fotoallerjenin oluşması bir immünolojik yanıt başlatması ve deride tip 4 immünolojik reaksiyon ile bulgu vermesi söz konusudur. Fototoksik ve fotoallerjik erüpsiyon arasındaki temel klinik farklılık ilkinin iritan (toksik) kontakt dermatit ya da güneş yanığı gibi ikincisinin ise alerjik kontakt dermatit gibi bulgu vermesidir (1,4,5,36). Fototoksikite uygun ışınlama ve ilacın yeterince maruz kalındığı durumda klasik olarak herkeste oluşur. Ancak bazen sebebi bilinmeyen bir şekilde herkeste aynı etkinin görülmediği ilaca bağlı fototoksik dermatit tablosu da oluşabilir (15,16,36,38).

İlaça bağlı fotosensitizasyon konusunda farklı kaynaklarda birçok farklı ajan suçlanmaktadır. Bu ilaçların bazıları klinik çok sayıda hasta veya sağlıklı gönüllü çalışması ile değerlendirilmiş ve fotosensitivite özellikleri kanıtlanmıştır. Bazı ilaçlar ise vakalar üzerinden suçlanmaktadır. İncelendiğinde yalnızca birkaç merkezin ilaca bağlı fotosensitivite konusunda ayrıntılı çalışma yaptığı görülmektedir. İlacın indüklediği fotosensitivite (drug induced photosensitivity) başlığıyla Pubmed kaynaklı literatür tarandığında 1959-2013 yılları arasında 2000'e yakın yayın saptanmaktadır. Bu yayınların

çok az bir kısmı ilaca bağlı fotosensitiviteyi ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalardır (60). Florokinolon grubu antibiyotikler, NSAİİ, hiperisin ve tenidap gibi ajanlar için fotosensitivite açısından az da olsa çalışma mevcuttur (14, 43, 45- 47).

Türkiye ilaç klavuzunda dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinden amlodipin besilat için döküntü ve deride renk değişikliği, isradipin için döküntü, benidipin için ışığa duyarlılık, diltiazem için ışığa duyarlılık, lasidipin için döküntü, nifedipin için döküntü, nikardipin hidroklorür için döküntü şeklinde deri yan etkileri prospektüslerde yer almaktadır (61, 62). Temel dermatoloji kaynaklarında da hipertansiyon için kullanılan ilaçlardan dihidropiridin türevi ve diğer grup kalsiyum kanal blokerlerinin fotosensitiviteye neden olabileceği savunulmaktadır. Ancak dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin fotosensitizasyon özelliği açısından araştırıldığı tarafımızca saptanabilmiş tek bir çalışma vardır. Ancak bu ilacı kullanan hastaların hepsinde mi fotosensitivite olduğu yoksa idiyosinkrazik bir şekilde nadiren mi bu durumun oluşacağı konusu henüz irdelenmemiştir (2,11,56,60).

İlaç ve ışık duyarlılığı üzerinde yayınlanmış çalışmaların pek çoğundaki adres İngiltere Dundee Üniversitesi Dermatoloji Departmanı Fotobiyoloji Ünitesi'dir. Konu ile ilgili ilk çalışmalardan biri ışın duyarlandırıcı özelliği olabileceği düşünülen ilaçların dar bant UVB MED üzerindeki olası etkilerinin araştırıldığı çalışmadır. Kullanılan ilaçlar içerisinde kalsiyum kanal blokerleri de mevcut olan çalışmada 401 kişi içerisinde tek bir ilacı veya çoklu ilaç kullanan kişilerin MED değerlerinin ortalamaları hiç ilaç kullanmayanların MED değerleri ortalamasıyla karşılaştırılmıştır. 401 katılımcıdan 95'inin (%24) potansiyel fotoaktif ilaç kullandığı, bunlardan 31'inin (%8) birden çok potansiyel fotoaktif ilaç kullandığı. 131'inin farklı potansiyel fotoaktif olmayan ilaçlar kullanmaktayken, 175'inin (%44) hiç ilaç kullanmadığı görülmüştür. Farklı ilaçları kullanan 10 gruptan gruplar arasında anlamlı düzeyde MED farklılığı mevcutsa hiç tedavi almayan grubun MED ortalaması ile karşılaştırılmıştır. Kalsiyum kanal blokeri, NSAİİ ve fenotiyazin kullanan kişilerde fotosensitizasyon saptanmıştır. Ancak hastaların kullandığı ilaç gruplarının etken maddeleri bu çalışmada belirtilmemiştir. DFT'lerinin istatistiksel olarak fotosensitizasyonda farklılık yaratmadığı görülmüştür (p:0,22). Hasta sayısının az olduğundan bahsedilmiş ancak bu çalışmayla kalsiyum kanal blokeri, NSAİİ ve fenotiyazinin UVB ye karşı fotosensitizasyon yaratabileceği belirtilmiştir. 19 hastanın kalsiyum kanal blokeri kullandığı bu çalışmada

kalsiyum kanal blokerlerinin dar bant UVB için MED değerlerinde kullanmayanlara göre düşüklük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda bu ilaç grubunun periferik vazodilatasyondan dolayı veya idiyosinkrazik olarak fototoksositeye sebep olup olmadığını ve MED değerinde değişiklikliğe neden olup olmadığını belirlenmesi amaçlanmıştır (56).

Fotosensitiviteye sebep olduğu belirtilen ilaçların çalışmamızda olduğu gibi çok sayıda hastaya önerilen testlerin uygulanması ile bu ilaçların gerçekten suçlu olup olmadıkları açıklığa kavuşturulabilir. Vaka sayısı çok olduğu zaman suçlanan ilacın immünolojik mekanizmalarla (fotoallerjik; kişinin immün sisteminin uyarılmasıyla ilgili) mı yoksa fototoksik reaksiyonla (ilaç uygulanan her kişide aynı etki) mı fotosensitiviteye sebep olduğu konusunda da bilgi sahibi olunabilir.

Fotosensitiviteye sebep olduğu belirtilen ilaçların çoğu vaka bildirimleri üzerinden bu suçlamaya maruz kalmaktadır (60). Oysa çalışmamızda olduğu gibi ilaç vücuttaiken ve değilken bakılan MED tayinleri ile bu ilaçlar için doğru karar verilebilir. Böylelikle fotosensitivite durumlarında, bu ilaçlar bazen olduğu gibi gereksiz suçlanmayabilirler (35,41).

Çoklu ilaç kullanımında fotosensitiviteye sebep olan ilacı bulmak zorlaşabilir. Böyle hastalarda altın standart tanı yöntemi olan ilacı kesip MED bakılması ve sonrasında ilacı tekrar başlayıp hem klinik bulguların tekrar başlamasının hem de MED değerinde düşmenin saptanması çoklu ilaç kullanımı nedeniyle kolay olmayabilir. Bir hasta fotosensitiviteye sebep olabilen farklı iki veya daha fazla ilacı aynı zaman diliminde kullanıyor olabilir. Diğer yandan MED ölçümleri ile monoterapi olarak ilaç kullananlarda fotosensitivitenin oluşmayıp çoklu ilaç kullananlarda fotosensitivite oluşmasında ilaç ilaç etkileşimi veya metabolitlerin etkileşimi söz konusu olabilir. Bu durumlarda bir ilaç tek başına alındığı zaman fotosensitivite oluşturmazken bir diğer ilaç ile birlikte alındığı zaman fotosensitivite oluşturabilir. Böyle bir durumu MED değişikliği kullanarak saptamak kolay olmayabilir (2,11).

Yarı ömrü uzun ilaçlar için ilacın kesilmesi sonrası kliniğin gerilemesi; tekrar başlanması ile kliniğin başlaması ve MED değerinde kullanmadığı zamana göre düşüklük saptanması zor olabilir. Çünkü ilacın vücuttan tam atılımı uzun zaman alabilir ve bu zamanı saptamak her zaman kolay olmayabilir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi

hastalıklarda da çoklu ilaç kullanımı söz konusu olduğu düşünüldüğünde bu hastalarda uygulanacak testlerde ilaçların yarı ömrü uzayacağı için doğru zamanlama daha da önem kazanmaktadır. Ayrıca bu hastalar söz konusu suçlu ilacı kullanmak zorunda olabilirler ve testlerin uygulanabilmesi için ilacı kesemeyebilirler (2,11,63,64).

Çalışmamızda Jameron ve Dawe'in çalışmasında yer alan 19 hastaya kıyasla daha büyük bir popülasyon değerlendirilmiştir. Kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan Jameron ve Dawe'in çalışmasında hiç bir ilaç kullanmayanlarla ve kalsiyum kanal blokeri dışında ilaç kullananlarla karşılaştırarak ortalama MED değerleri belirtilmiş ve aynı hasta üzerinde ilacın kullanılmadığı zamanki MED değeri saptanmamıştır. Oysa bizim çalışmamızda ilaç öncesi ve sonrası MED ortalamalarının karşılaştırılması yanında her bir hasta için bireysel ölçümler de karşılaştırılmıştır. Fotosensitiviteye sahip ilacı saptamada altın standart tanı yönteminin ilacı kullanırken ve ilaç vücuttan tamamen elimine edildiğindeki MED değerlerinin karşılaştırılması olduğu göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızın daha rasyonel olduğu düşünülebilir (56-58).

Cinsiyet çok sayıda biyolojik parametre üzerinde etkisi olan bir özelliktir. Erkek ve kadınların ilaç kullanımı konusunda hassasiyetleri farklı olabilir. Ayrıca kadın ve erkeklerin güneş ışığı maruziyeti süre açısından farklılık gösterebilir. Kadın ve erkeklerin güneşten korunma konusunda duyarlılıkları farklı olabilir. Kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan diğer çalışmada kadın ve erkekler arasında değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamızda MED değerlerindeki değişiklik her iki cinsiyet için değerlendirilmiş; MED farkı olanlar ve MED farkı olmayanlarda cinsiyetin fark yaratmadığı görülmüştür ($p:0.695$). Cinsiyetin ilaç kullanımı, güneşten korunma, güneşe maruziyet süresi, ilaçlara verilen yanıt ve yan etkiler açısından farklılık yaratabileceği düşünüldüğünde gelecek çalışmalarda ilaca bağlı fotoduyarlılık konusunda cinsiyet açısından da değerlendirme yapılmasına dikkat edilmelidir.

İlaç ve ışık duyarlılığı üzerinde yayınlanmış ilk çalışmalardan birinde İngiltere Dundee Üniversitesi Dermatoloji Departmanı Fotobiyoloji Ünitesi'nde; Pfizer ilaç firması tarafından antiromatizmal bir ajan olan tenidapın fototoksositeye sebep olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmada fotosensitiviteye sebep olabildiği bilinen ketoprofen, tiaprofenik asit, naproksen ve benoksaprofen gibi fenilpropionik asit içeren NSAİİ'lardan olmayan tenidapın fotosensitivite özelliğinin olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır. Tenidap

antiromatizmal özelliğini araziidonik asit yolağı üzerinden değil IL-6, IL-1 ve tımör nekrozis faktör üzerinden yapmaktadır. DFT 1 ile 4 arasında fotodermatoz öyküsü olmayan katılımcıların ben veya doğum lekesi gibi lezyon olmayan üst ve orta sırt bölgelerine UVA, UVB, görünür ışığı içeren 305, 335, 365, 400, 430, 460 nm dalga boyunda ışık ile test yapılmıştır. Hastalarda ekzema veya psoriasis gibi aktif bir deri hastalığının olmamasına; hastaların son 3 ay içerisinde güneş yanığı geçirmemiş olmasına veya fototerapi almamış olmasına dikkat edilmiştir. Ayrıca herhangi bir başka ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Çift kör plasebo kontrollü paralel grup dizaynı şeklinde çalışma yapılmıştır. Sağlıklı katılımcılarda bazal MED saptandıktan sonra hastaların ilacı kullanmaya başladıktan sonraki 5-7. günler arasında tenidap veya plasebo uygulanmasından 2 saat sonra 305, 335, 365, 400, 430, 460 nm dalga boyunda ışık ile test yapılmıştır. Ani fotosensitivitenin gözlenmesi için 0, 5, 10, 15 ve 30. dakikalar ayrıca 24, 48. saatler ve gecikmiş fotosensitivitenin tespiti için 7. günde hastaların sırtlarındaki ışık uygulanan alanlar kontrol edilmiştir. İlacın beklenebilecek yan etkileri nedeniyle hastaların üre değerleri ve kan sayımları 14. ve 28. günlerde yapılmış; hastaların tamamı 12 derivasyonlu EKG ile değerlendirilmiştir. Hastalar yaşa, cinsiyete ve ağırlığa göre de karşılaştırılmışlardır. 5 katılımcı laboratuvar testlerinde patoloji olduğu için, 3'ü bazal fotosensitiviteye sahip olduğu için, 2'si kanabinoid testlerinde pozitiflik saptandığı için çalışma dışında bırakılmıştır. 24 katılımcı çalışmaya dahil edilebilmiştir. 1 hastada abdominal rahatsızlık hissi oluşmuş ve bu tednidap kullanımına bağlanmıştır. Hiçbir hastada ilacı kullanmaya başlandıktan sonra laboratuvar patolojisi veya elektrokardiyografik patoloji saptanmamıştır. Hastalar ilacı bıraktıktan 28 gün sonrasına kadar laboratuvar testleri ve EKG ile takip edilmişlerdir. Plasebo kontrollü çift kör bu çalışmada tenidapın fototoksisiteye neden olmadığı; ayrıca ilaç dozunun (40 mg ile 120 mg karşılaştırılmış) da fotosensitivite konusunda farklılık yaratmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada tarafımızca yapılmış çalışma ile benzer ve farklı yönler bulunmaktadır.

Çalışmamızda yukarıda bahsedilen çalışmada olduğu gibi ilaç dozunun MED değişikliğine sebep olup olmadığı konusunda karşılaştırma yapılmıştır. Yukarıda bahsedilen çalışmada ve bizim yaptığımız çalışmada kullanılan ilaca bağlı fototoksisite saptanmamıştır. Bir ilacın serum düzeyinin belli bir düzeyin altında olması kişinin beklenenin aksine fototoksik reaksiyon göstermemesine neden olabilir (yalancı negatif sonuç). Çünkü fototoksik

reaksiyona neden olduğu bildirilen ajanların yeteri miktarda alındıktan sonra yeteri miktarda belli dalga boyunda ışık ile her insanda aynı reaksiyonu göstermesi gerekmektedir. İki çalışmada da uygulanan farklı ilaç dozlarının fototoksik yanıt özelliği olmadığı saptanmıştır. Ancak iki çalışmada da fototoksik yanıt elde edilmiş olsa idi, çalışmalarda kullanılan ilaçların daha düşük dozlarıyla bu yanıtın elde edilip edilemeyeceği konusunda ayrıca fikir sahibi olunabilirdi. İleride fototoksik yanıt oluşturacak doz konusunda bilgi edinilmesi amacıyla ilaçların farklı dozlarıyla çalışmalar yapılması yararlı olabilecektir.

Çalışmamızda Ferguson ve Dawe'in yaptığı çalışmadan farklılıklar da mevcuttur. Ferguson ve Dawe'in yaptığı çalışmada UVA ve görünür ışığı da içeren 6 farklı dalga boyunda ışık ile test yapılmıştır. Çalışmamızda yalnızca UVA kullanılmıştır. İlaça bağlı fototoksistide beklenen sorumlu ışık spektrumu UVA olsa da bazı ilaçların UVB ve görünür ışık ile de fotosensitiviteye sebep olabileceği düşünüldüğünde bu durum çalışmamızın eksik yanlarından birisi olabilir (11, 56). Çalışmamızın bu çalışmadan bir diğer farklılığı ise hastaların ağırlıklarının ölçülmemiş olmasıdır. Fototoksisteye neden olan ilacın belli plazma seviyesi üzerine çıkınca her hastada bu etkiyi oluşturması gerektiği düşünüldüğünde hastaların ağırlıklarının ölçülüp ilaç dozuna göre karşılaştırılması yararlı bir yöntem olabilir. Hastaların kilolarının ölçülmemesi çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Fototoksistite özelliği bilinen bir antibiyotik grubu olan kinolonlara yeni bir üye eklenmesi nedeniyle bu üyenin fotosensitivite özelliğini fotosensitivite özelliği iyi bilinen grubun diğer bir üyesi ile karşılaştırma amacı ile Ferguson ve Dawe tarafından yayınlanmış İngiltere Dundee Üniversitesi Dermatoloji Departmanı Fotobiyoloji Ünitesi'nde yürütülmüş çalışmada grepafloksasinin fotosensitivite özelliği siprofloksasin ile karşılaştırılmıştır. Florokinolonlar DNA giraz enzimin bloke ederek bakteriyel infeksiyonlarda kullanılan antibiyotiklerdir. Bu grubun prototipi olan nalidiksik asit deri frajilitesinde artış ve veziküller ile seyreden psödoporfiri tablosuna yol açarken diğer florokinolon grubu antibiyotiklerde hücrel zararın göstergesi olarak ışık maruziyeti olan alanlarda ani veya gecikmiş reaksiyon şeklinde eritem, veziküller ve soyulma meydana gelebilmektedir. Nadir olarak bu ajanlarla fotoonikolizis şeklinde bir tablo da karşımıza çıkabilmektedir. Florokinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin, ofloksasin, norfloksasin ve enoksasinin daha az fotosensitizan özellikte olduğu ve yaptıkları fotosensitizasyonun diğerlerine oranla daha az şiddetli olduğu; lemofloksasin ve flerofloksasinin daha sık

fotosensitizasyopna sebep olan ajanlar olduğu ve bu ajanlarla gerçekleşen fotosensitivitenin daha Şiddetli gözlendiği belirtilmiştir. Grepafloksasin yeni bir florokinolon olduğu için 1997 yılında bu preparat sağlıklı katılımcılarda siprofloksasin ile fotosensitivite yönünden karşılaştırma amaçlı denenmiştir. Siprofloksasinin düşük fotosensitizan özelliğinin nedeniyle grepafloksasin bu ilaçla karşılaştırılmıştır. 18-54 yaş arası sağlıklı katılımcılar ile yapılan çalışmaya florokinolonlara alerjisi olduğu bilinen, fotosensitivitesi olduğu bilinen ve herhangi bir nedenle ilaç kullandığı bilinen kişiler dahil edilmemiştir. Ayrıca hepatik, renal ve ateşli hastalığı olanlar; grepafloksasin için veya başka bir ilaç için 4 ay içerisinde başka bir çalışmaya dahil olmuş katılımcılar çalışma dışında bırakılmışlardır. Katılımcılar alışma öncesi muayeneden geçirilmiş, rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler için kan alınmış, porfirinler için plazmaları floresan testten geirilmiiştir. Anti-Ro ve Anti-La testlerine lupus eritematozus açısından bakılmıştır. Hastaların muayeneleri MED değerinde değişiklik varsa ilaç kullanımı kesildikten 7 gün sonra değişiklik yoksa ilaç kullanımı kesildikten 14 ile 16 gün sonra tekrarlanmıştır. Tek merkezli randomize çift kör şeklinde yapılan çalışmada 4 farklı grup oluşturulmuş ve bir gruba 400 mg bir gruba 600 mg grepafloksasin tek doz şeklinde; bir gruba 500 mg siprofloksasin günde 2 doz ve 4. gruba iki doz plasebo verilmiştir. Her grup 8'er kişi olmak üzere toplam 32 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların ilaç kullanmaya başlamadan 305, 335, 365, 400, 430, 460 nm dalga boyunda UVA, UVB ve görünüş ışık spektrumlarını içeren ışıklarla MED değerine bakılmış ve tedaviye başlandıktan sonra 5. veya 6. günlerde aynı dalga boyunda ışıklar ile MED testi tekrarlanmıştır. Eğer MED değerinde %40'tan fazla azalma mevcutsa tedavi bitiminden sonraki 14. ile 16. günler arasında ve 24. ile 26. günler arasında tekrar MED değerleri kontrol edilmiştir. Ayrıca hastalar ilaç öncesi MED değerlerine dönünceye kadar MED ölçümü ile takip edilmişlerdir. Bazal fototest süreci 3 gün sürmüş; ilk gün sırtlarına UVA, UVB ve görünür ışık uygulanan hastaların ışık uygulanan alanları sonraki 1, 2, 5 ve 30. dakikalarda, 1, 4, 24 ve mümkünse 48. saatlerde değerlendirilmiştir. Işık uygulanan alanlardaki eritem dışında hastalar vezikül, fotoonikolizis, milia ve pigmentasyon artışı açısından da 21 günlük dönemde değerlendirilmiştir. Testlerin karşılaştırmasında Wilcoxon signed rank testi uygulanmıştır. Plasebo grubunda ilaç öncesi değerlerle karşılaştırıldığında MED değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Günde tek doz grepafloksasin kullanan grupta 305 nm dalga boyunda fotosensitivite

saptanmayan katılımcıların tamamında 335 ve 365 nm dalga boyunda MED değerlerinde azalma saptanmıştır. Grepafloksasin kullanan katılımcıların 4'ünde 335 nm uygulanan alanlarda MED değerinde %40'ın üzerinde azalma saptanmış ve bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.008). Günde tek doz grepafloksasin kullanan katılımcıların 400 nm ışık uygulanan alanlarında MED değişikliği açısından geniş bir dağılım görülmüş ve anlamlı farklılık saptanmamıştır. Günde tek doz grepafloksasin kullanan katılımcıların 430 nm ışık uygulanan sırt alanlarında ise tamamında MED değeri maksimum dozda saptanabilmiştir (82,000 mJ/cm²). Grepafloksasin 600 mg günde tek doz alan grupta 305 nm ışık uygulanan alanlarda 2 katılımcıda MED değerinde düşüklük saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Grepafloksasin 600 mg tek doz kullanan gruptan katılımcılarda 335 ve 365 nm dalga boyunda ışığa maruz kalan alanlarda MED değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır. 400 nm ışık uygulanan alanlarda 1 katılımcıda MED değerinde düşme saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 430 nm dalga boyunda ışık uygulanan alanlarda tüm katılımcılarda tedavi öncesi ve sonrası MED değerleri maksimum dozu uygulaması ile oluşturulabilmiştir (82,000 mJ/cm²). Günde 2 doz Siprofloksasin 500 mg kullanan katılımcılardan 305 nm ışık uygulanan alanları değerlendirilenlerde 1'inde MED değerinde yükselme 1'inde düşme saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu grup hastalarda 335 ve 365 nm dalga boyunda ışık uygulanan alanları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptanmıştır (sırasıyla p değerleri 0,016 ve 0,008). Bazal değerler ile karşılaştırıldığında 400 nm ve 430 nm dalga boyunda ışık uygulanan alanlarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Wilcoxon signed rank sum testi ile değerlendirildiğinde grepafloksasinin 400 mg ve 600 mg uygulama dozunun siprofloksasin 500 mg günde 2 kez uygulama dozundan farklı fotosensitizan özelliğinin olmadığı söylenmiştir. Ayrıca grepafloksasinin UVA'ya karşı zayıf ve hızla geri dönen fotosensitiviteye sebep olduğu bildirilmiştir.

Ferguson ve Dawe tarafından yürütülen çalışmada tarafımızca yapılan dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin MED üzerine etkisini araştıran çalışma ile bazı farklı yanlar vardır. Ferguson ve Dawe tarafından yürütülmüş çalışmada ani fototoksisite ve geç fototoksik yanıt değerlendirilirken bizim çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Ani eritem yanıtının takip edilmemesi, milia oluşumu ve pigmentasyon artışı açısından hastaların UVA

uygulanan deri alanlarının uzun dönem takip edilmemesi çalışmamızın eksiklikleri arasında sayılabilir. Ayrıca Ferguson ve Dawe tarafından yürütülen sağlıklı katılımcılarla yürütülmüş çalışmada plasebo grubu varken çalışmamızda plasebonun verildiği bir grup yoktur. Ancak bizim çalışmamızda ilaç kullanımı öncesi ölçülen MED değerleri olması normal popülasyon ile bir karşılaştırma sağlamıştır. Bu durumda plasebo grubunun gerekliliği olmayabilir. Eğer çalışmamızda fotosensitivite saptansaydı bu fotosensitivite ilaca mı bağlı yoksa başka faktörlere mi bağlı olduğunu açığa çıkarma amaçlı plasebo grubu gerekliliği olabilirdi. Ayrıca hipertansiyon için dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokleri kullanmasına kardiyoloji ve nefroloji hekimi tarafından karar verilen hastaların bir süre de olsa plasebo verilerek tedavisiz bırakılması etik açıdan doğru olmayabilir. Ferguson ve Dawe'in kinolonlarla ilgili yaptığı çalışmanın çalışmamızdan bir diğer farklılığı ise tarafımızca yürütülen çalışmada dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokleri kullananlardan MED değerinde değişiklik olan kişilerin ilacı kesmesi ve sonrasında MED değişikliğinin normale döndüğünün gösterilmesi süreci yürütülmemiş olmasıdır. Anlamlı sayıda MED değerinde azalma saptanmayan çalışmamızda buna gerek duyulmamıştır.

Farklı kaynaklarda UVA, UVB ve görünür ışığa fotosensitizasyon yarattığı söylenen hiperisinin UVA1 tedavisi altındayken eritem cevabını değiştirip değiştirmediğinin saptanması amacıyla yapılan bir çalışma İngiltere Dundee Üniversitesi Dermatoloji Departmanı Fotobiyoloji Ünitesi tarafından yürülmüştür (47). Hiperisin hücrelerde UV ve görünür ışık sayesinde yüksek reaktiviteye sahip oksijen radikalleri üretebilme özelliğine sahiptir. Bu oksijen radikalleri tek oksijen atomu, peroksitler, süperoksit ve hidroksil radikalleridir. Bu özellik en yüksek 570 ile 700 nm arasında dalga boyunda kırmızı ışıkta gözlenir. Fotodinamik tedavide hiperisinin neoplastik hücrelere bu özelliğinden yararlanılmaya çalışılır. UVA1, UVA spektrumunun en eritematojenik kısmıdır. UVA2 ve UVB deri kanserinde en sık suçlanan UV spektrumlarıdır. Daha yüksek dalga boyları bunlara göre daha güvenlidir. İn vitro koşullarda hiperisinin UVA1 ile fotoaktif bir bileşiğe dönüştüğü gösterilmiştir. Eğer hiperisinin fotosensitizan özelliği kanıtlanırsa daha düşük UVA1 dozu ile hastalar tedavi edilebilirler. Hiperisin 300 ile 3000 mikrogram/gün arası dozlarda kullanılır ve plazmada sabit konsantrasyona 7. günde ulaşılır. Bu çalışma günde 3000 mikrogram hiperisin almaya başladıktan 10 gün sonra UVA1'in indüklediği eritemin doza bağımlı karakteristiğini ve hiperisin tedavisinin fototoksisite riskini ortaya çıkarma

amaçlı yapılmıştır. Çalışmaya DFT 1 ve 2 olan 20 ile 47 yaşlar arasında 11 katılımcı dahil edilmiştir. Fotosensitivite, deri malignitesi, son üç ay içerisinde immünsüpresyon ve potansiyel fototoksik veya immünsüpresif tedavi altında olanlar, gebeler, emziren kadınlar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalar UVA1 lambaları 30 cm uzaklıkta olacak şekilde dizayn edilmiş kabinlere alınmışlardır. Hastaların hepsi 7, 10, 14, 20, 28, 40, 56 ve 80 j/cm² UVA1 alacak şekilde geometrik doz serilerine maruz bırakılmıştır. Test için seçilen bölgeler ışıktan korunmuş alt sırt bölgesinde 8 adet 1.5 cm² çaplı alanlardır. UVA1 ile test hiperisin alımı öncesi ve hiperisin tedavisinin 10. gününde yapılmıştır. Her katılımcıya 3000 mikrogram hiperisin içeren 3 adet 340 mg'lık SJW ekstraktı oral yolla verilmiştir. Hastaların sırtlarına UVA1 uygulandıktan 4, 8, 24 ve 48. saat sonra MED değerleri ölçülmüştür. Görsel olarak da pigmentasyon olup olmadığı kaydedilmiştir. Eritem değerlendirmesinde objektifliği sağlamak amacıyla her bir alandaki eritem miktarı eritem metre ile ölçülmüştür. Pigmentasyon görüldükten sonra eritem metre ile okuma sonlandırılmıştır. 4. saatteki bazal MED değerlerinin medyanı 28 j/cm² iken hiperisin alımıyla ölçülen 4. saatteki MED'lerin medyan değeri 20 j/cm² olarak saptanmıştır. Hiperisin alımı sonrası MED değerlerindeki istatistiksel olarak anlamlı bu düşme 8. 24. ve 48. saatlerde de saptanmıştır. Katılımcılarda UVA1 ile maksimum eritemin oluşma süresi de hiperisin öncesi ve sonrası değerlendirilmiştir. UVA1'in maksimum eritem oluşturma süresi hiperisin alımı ile değişmemiştir. Hastaların objektif eritem değerlendirmesi için hastalarda ölçülen eritem alanları grup halinde değerlendirilmiş anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hiperisin alan 11 katılımcıdan bir tanesinde hiperaktivite, aynı katılımcı ve başka bir katılımcıda insomia saptanmıştır. Hiperisinin sistemik alımı ile UVA1'e eritem yanıtını arttırdığı saptanmıştır. Aynı çalışmada hiperisinin topikal uygulamasının da fotosensitizan özelliğe sahip olduğundan bahsedilmiştir. Fototerapi olarak UVA1 uygulanacak hastalarda bitkisel ilaçlar dahil tüm ilaçların sorgulanmasının önemine dikkat çekilmiştir.

Çalışmamızda bu çalışmada olduğu gibi MPA5 cihazı (eritemmetre) kullanılarak ilk oluşan kızarıklık değerleri kaydedilmiştir. 20 ölçüm yapılmış ve değerlerin 305 ile 376 arasında dar bir aralıkta dağıldığı görülmüştür. Bu da çalışmada MED değeri saptanırken standardizasyon sağlandığını göstermesi açısından kanıt olmuştur.

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri ilaçların prospektüslerinde 'deri döküntüsü' dışında deri ile ilgili ibare bulunmamaktadır. Üstelik fotosensitiviteye sık sebep olduğu söylenen tetrasiklin ve kinolon grubu antibiyotiklerde dahi fotosensitivite ibaresi değil yalnızca 'deri döküntüsü' ibaresi görülmektedir. Fotosensitiviteye sebep olduğu kanıtlanmış ilaçlarda bu ibare açık bir şekilde belirtilebilir. Ancak fotosensitiviteye sebep olduğu söylenen ilaçların bu etkisi kanıtlanmış olmalıdır. Bu şekilde bir uygulama sonrası ilacı kullanan kişiler güneşten korunma ve hekim ile birlikte kar zarar ilişkisi kurarak bu ilacı kullanıp kullanmama konusunda daha sağlıklı kararlar verebilirler (62).

Fototerapi tedavilerinde hastalar için MED belirlemede ve tedavi esnasında doz artımı aşamasında dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri dahil kullanılan tüm ilaçlar ve bitkisel ürünler sorgulanmalıdır. Ayrıca fotosensitiviteye sebep olan ilaçların mevsimsel kullanım farklılığı veya tercih edilme durumları konusunda hekimler bilgilendirilebilir (62).

Vazodilatasyona bağlı gelişebileceği düşünülen MED düşüklüğünün yanında ilaçlara bağlı fotosensitivitenin bazen idiyosinkrazik yani ilacın kendisine veya metabolitine bağlı açıklanamayan immünolojik mekanizmalar ile geliştiği düşünüldüğünde yalnızca 39 hastanın değerlendirildiği ve yalnızca 5 hastada MED değerinde düşme saptanan (1 hastada $0,6 \text{ j/cm}^2$ gibi ciddi düşüş) çalışmamızda idiyosinkrazik bir reaksiyonun gözlenmemesi şaşırtıcı değildir. İdiyosinkrazik olaylarda vaka bildirimleri daha değerli olabilir. Ancak ne yazık ki temel dermatoloji kaynaklarında bu yönde uyarılar bulunmakla birlikte literatür taraması idiyosinkrazik ilaca bağlı fotosensitivite olgu bildirimleri açısından hayli fakirdir (60).

Çoklu ilaç kullanımında vasküler tonus bu ilaçlardan etkilenebilir ve bu ilaçlar dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri ile etkileşime geçebilir. Çoklu ilaç kullanımında dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin MED değişikliği üzerine etkisi ayrıca araştırılabilir. Diyabetes mellitus, bilinen fotosensitivite ile seyreden hastalık, nöropatik bozukluk gibi komorbiditeler vasküler tonus üzerine etkili olabilirler ve MED değerlerinde değişikliğe neden olabilirler. Bizim çalışmamız hipertansiyon dışında devamlı ilaç kullanımına neden olabilecek komorbiditesi olmayan hastalarla yapılmıştır.

Komorbiditesi olan hastalarda bu grup ilaçların kullanımıyla MED değışikliğinin olup olmadığı ayrıca değerlendirilebilir.

39 hasta istatistiksel anlamda yeterli görünmesine karşın dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri kullanan hipertansiyon hastalarının sayısı düşünöldüğünde tüm popülasyonun özelliklerini yansıması açısından yetersiz olabilir. Daha fazla sayıda hasta ile çalışmalar yapılabilir.

VI-SONUÇ VE ÖNERİLER

Fotosensitizan ajanların saptanması kolay olmayabilir. Günümüzde çoklu ilaç kullanımı, ilaç öyküsünün ve fotosensitivite tarifinin kolay alınmadığı düşünöldüğünde MED değerinin saptanması gibi tanı testleri önem kazanır. Burada ilacın yarılanma ömrü, hastanın başka fotosensitizan ilaç kullanıp kullanmaması testlerin güvenilirliğini etkiler. Bu iki özellikli durum gözetilerek yapılan çalışmamızda kalsiyum kanal blokerlerinden dihidropiridin türevlerinin fotoduyarlandırıcı özelliklerinin olmadığı sonucuna varılmıştır (56).

Çalışmamız yürütölürken görölmüştür ki sık kullanılan antibiyotikler, hipertansiyon ilaçları, diyabet ilaçları, bitkisel ilaç ve ürünler için fotoduyarlandırıcı özellikleri konusunda basit fototerapi üniteleri yardımıyla ayrıntılı araştırma yapılabilir. Bu araştırmalar yapılırken rutin ölçölen MED değeri dışında hastaların ışık uygulanan alanlarının uzun dönemde izlemi, hastaların ağırlık ölçömleri ve bu ilaçları kullanan popülasyonun cinsiyet ve yaşa göre ayrıca değerlendirilmeleri önemli olabilir.

Fototerapi ünitesinde tedavi alan hastalarda, ilaç kullanımının aralıklı kontrolü konusunda fototerapi ünitesi çalışanlarında farkındalık yaratılmasına da dikkat edilmelidir.

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri kullanımının yaygın olması nedeniyle 39 hastayla yürütülen çalışmamızda 1 hafta sonraki MED değerlerinde değişiklik görülmemesi bu grup ilaca karşı fotosensitizasyonun yaygın bir problem olmayacağı yönünde fikir vermiştir. Ancak başka ilaçlarla eş zamanlı bu ilaçlar kullanıldığında neler olabileceği, farklı yaş gruplarında ve uzun sürede etkisinin ne olacağı konusu araştırmaya açıktır.

ÖZET

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri kullananlarda minimal eritem dozunun değerlendirilmesi.

Amaç-hipotez: Hipertansiyon tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokerlerinin yüzdeki kızarma yan etkisinin vazodilatasyona bağlı olduğu düşünüldüğünde bu hastalara uygulanan UVA ve UVB ile minimal eritem dozunun (MED) aynı deri tipindeki dihidropiridin türevi kullanmayanlara göre daha düşük olması beklenebilir. Antihipertansif ilaçların fotosensitivite etkilerini araştırmaya yönelik olarak bu çalışmada dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri kullananlarda MED'nun değişiklik gösterip göstermediğini saptamak amaçlanmıştır.

Yöntem: Hipertansiyon ilacı olarak dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri kullanmasına karar verilen 39 hastada ilacı kullanmaya başlamadan önce ve kullanmaya başladıktan en az 1 hafta sonra Deri ve Zührevi Hastalıkları Fototerapi ünitesinde bulunan UV 7002 isimli fototerapi kabini kullanılarak hastaların sırtlarındaki açık 8 alana $0,2 \text{ j/cm}^2$ dozundan başlanarak $1,6 \text{ j/cm}^2$ 'ye kadar artan 8 farklı dozda UVA uygulanmış; 24 saat sonra ilk hangi alanda sınırları belirgin eritem oluştuğuna bakılarak MED tayini

yapılmıştır. Hastaların belden üst kısımları tamamen soyulmuştur. Hastalara UVA ve UVB korumalı güneş gözlüğü takılmıştır. Hastaların kafa, gövde ve üst ekstremiteleri sırtlarında 1 cm² lik 8 adet açık alan kalacak şekilde özel bir giysi ile kapatılmıştır.

Bulgular: Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri kullanan 39 hastada Wilcoxon Signed Ranks Test hesaplamasına göre ilaç kullanımını öncesi ve sonrası MED değerleri (MED 1 ve MED 2) arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (p:0,206). 20 kadından 3'ünde 19 erkekten 4'ünde MED değişikliği saptanmıştır. MED farkı olanlar ve MED farkı olmayanlarda cinsiyetin fark yaratmadığı görülmüştür (p:0.695). Hastaların yaşlarının 49 ile 65 arasında olduğu görülmüştür. Yaşa göre değerlendirmede hasta sayısı az olduğu için Mann-Whitney Test'i uygulanmış ve yaşın MED değişikliği üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. MED farkı olanların yaşlarının median değerinin 57, fark olmayanların yaşlarının median değerinin 58 olduğu görülmüştür. MED'de değişiklik oluşmasında deri tipinin etkisinin olmadığı görülmüştür (p: 1.00). İlaç çeşitlerinin MED değişimi üzerinde fark yaratmadığı görülmüştür (p:0,105). Etkin madde miktarının MED değişimi üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür (p:0,222).

Sonuç: Hipertansiyon nedeniyle dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri kullanan hastalarda bu ilaçların yüzde eritem oluşturuca düzeye varan periferik vazodilatasyon etkilerinin UV ışın maruziyetine bağlı gelişen eritemin ortaya çıkışını da kolaylaştırabilecekleri savından hareketle bu çalışmada MED değerlerinde neden olabilecekleri değişiklikler araştırılmıştır. Çalışmamızda dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri kullanan 39 hastanın MED değerlerinde ilaç kullanımını olmayan dönemdeki değerlere kıyasla değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. İlaça bağlı fotosensitivite tanısında altın standart tanı yönteminin ilacın kullanıldığı dönemde kullanılmadığı döneme göre MED değerinde düşme olması gerektiği düşünüldüğünde bu ilaçların fototoksik reaksiyona yol açmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak ilaca bağlı fotosensitivite için tek yolun fototoksik reaksiyon olmadığı düşünüldüğünde bu sonuçlarla dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin fotoallerjik dermatite yol açıp açmayacağı konusunda yorum yapılması doğru değildir. Bu ilaç grubunu kullanan popülasyonun genişliği düşünüldüğünde dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin kolaylaştırıcı rol üstlendikleri olası fotosensitivite reaksiyonlarının geneli ile ilgili değerlendirmede

bulunabilmek için geniş serili ve uzun süreli izleme sahip çalışmaların yapılması fayda sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, dihidropiridin, kalsiyum kanal blokeri, MED, fotosensitivite

İletişim adresi: Dr. Serkan Demirkan

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı

Aydın/Türkiye

serkan.demirkan@yahoo.com.tr

İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

Evaluation of minimal erythema dose in patients who use dihydropyridinic calcium channel blockers.

Aim-hypothesis: Flushing as a result of vasodilatation is an expected side effect of calcium channel blockers used in the treatment of hypertension. Thus, patients using these drugs may have a lower minimal erythema dose (MED) of ultraviolet light. This study aims to investigate the possible photosensitivity effect of dihydropyridinic calcium channel blockers by MED measurements.

Methods: MED measurements of 39 hypertensive patients on dihydropyridinic calcium channel blockers were completed after one week of treatment and these values were compared with MED measurements obtained prior to therapy. UV 7002 phototherapy cabin was used. UVA in 8 increments of 0.2j/cm², beginning with 0.2j/cm² and up to 1.6 j/cm² was irradiated to the back of patients who wore a cover designed to leave only the test areas open. All patients used eye protection for UVA and UVB.

Results: There was no significant difference between pretreatment MED (MED1) values and MED measurements obtained after one week of dihydropyridinic calcium channel blocker use (MED2) (p:0.206). A different value for MED2 compared with MED1 was observed in 3 of the 20 female patients and 4 of the 19 male patients. Gender, age and skin phototype were found to be unrelated to any change from MED1 to MED2 (p:0.695, 0.347, 1.00 respectively). Drug type or dosage were not of importance either (p:0.105 and 0.222).

Conclusion: Based on the hypothesis that patients who use dihydropyridinic calcium channel blockers may have a lower erythema threshold due to their vasodilatation effect, change in MED values in relation to dihydropyridinic calcium channel blocker use was investigated in this study. No statistically significant change in MED measurements prior and after therapy were observed in 39 patients. Thus we conclude that this group of drugs is not a cause of phototoxic reaction. However as photosensitivity may not only be of a toxic nature but could also be the result of an allergic reaction our findings are limited to solely exclude the phototoxic effects of these compounds. Considering the common use of these drugs studies with larger number of patients and longer follow-up are warranted to fully define the nature their photosensitivity effects.

Keywords: hypertension, dihydropyridine, calcium channel blocker, MED, photosensitivity

KAYNAKLAR

1. Moseley H. Elementary photobiology and photophysics. Ferguson J, Dover JS (eds). Photodermatology. London: Manson Publishing, 2006: 9-13.
2. Oğuz O. Işık ve deri. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S. ve ark (ed.ler). Dermatoloji 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1737-1740.
3. Ringer TM. Ultraviolet. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Clinical Dermatology. 4th. Philadelphia: Elsevier, 2009: 1455-1465.
4. Kochever IE, Taylor CR, Krutman J. Fundamentals of cutaneous photobiology and photoimmunology. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 2008: 797-809.
5. Young AR. Basic principles of cutaneous photobiology. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Wiley-Blackwell, 2010:29.1-29.9.

6. Taylor DK, Anstey AV, Coleman AJ et al. Guidelines for dosimetry and calibration in ultraviolet radiation therapy: A report of a British Photodermatology Group workshop. *Br J Dermatol*, 2002;755-63.
7. Endres L, Breit R. UV radiation, irradiation, dosimetry. Krutmann J, Höningmann H, Elmets CA, Bergstresser PR (eds). *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. Berlin: Springer Verlag, 2000: 3-53.
8. Oğuz O. Işık testleri. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S. ve ark (ed.ler). *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1757.
9. Lehman P. Photodermatoses caused by exogenous sensitizers. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Braun Falco's Dermatology*. 3rd ed. Springer Verlag. 2008;41:588-594.
10. Moseley H. Phototest equipment. Ferguson J, Dover JS (eds). *Photodermatology*. London: Manson Publishing. 2010: 14-20.
11. Young AR, Walker SL. Acute and chronic effects of ultraviolet radiation on the skin. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company. 2008: 809-816.
12. Norbert JN, Lehmann P. Photodiagnostic modalities. Krutmann J, Höningmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. *Dermatological Phototherapy and photodiagnostic methods*. Berlin: Springer Verlag, 2000: 329-337.
13. Lim HW, Hawk JLM. Photodermatologic disorders. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Clinical Dermatology*. 4rd. Philadelphia: Elsevier. 2009:1466-1485.
14. Becker L, Eberlein-König B, Przybilla B. Phototoxicity of Non-steroidal Antiinflammatory Drugs: In Vitro Studies with Visible Light. *Acta Derm. Venereol*. 1996; 76: 337-340.
15. Stein KR, Scheinfeld NS. Drug induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:431-443.
16. Gambichler T, Al-Muhammadi R, Boms S. Immunologically mediated photodermatoses: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:169-180.

17. Revuz J. When drugs make patients worse. *Acta Derm Venerol.* 2003;83:161
18. Lee A-Y. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition and avoidance. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:277-285.
19. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:561-572
20. Grandhe NP, Kaur I, Parsad D, Dogra S. Role of patch testing in antimicrobial drug eruptions. *Contact Dermatitis.* 2004;50:259-261.
21. Pichler WJ, Yawalkar N, Britschgi M et al. Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:229-238.
22. S
vensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001;53:357-379.
23. Naldi L, Conforti A, Venegoni M et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:839-886.
24. Pudukadan D, Thappa DM. Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70:20-24.
25. Sehgal S, Balachandran C, Shenoj SD. Clinical study of cutaneous drug reactions in 80 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2003;69:6-7.
26. Bigby M. Rates of Cutaneous Reactions to Drugs. *Arch Dermatol.* 2001;137:765-770.
27. Shear NH, Knowless S, Shapiro L. VI Cutaneous adverse drug reactions. <http://www.acpmedicine.com/sam/pdf/med0206.pdf>
28. Alkurtass DA, Al-Jazairi AS. Possible captopril-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother.* 2003;37:380-383.
29. Crowson AN, Brown TJ, Magro CM. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions : implications for management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(6):407-428.

30. Roychowdhury S, Svensson CK. Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin. *AAPS J.* 2005;7:834-46.
31. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest.* 2001;107:1433-41.
32. Singbal SS, Rataboli PV. Anaphylaxis and hypersensitivity syndrome reactions in increasing severity following repeated exposure to tinidazole. *J Postgrad Med* 2005;51:243-244.
33. Friedmann M, Lee AC, Friedmann R, Barnetson C. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clinical & Experimental Allergy.* 2003;33: 861–872.
34. Breathnach SM. Adverse cutaneous reactions to drugs. *Clin Med.* 2002;2:15–9.
35. Lim HW. Abnormal responses to ultraviolet radiation : Photosensitivity induced by exogenous agents. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 7th ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company. 2008: 828-834.
36. Ferguson J. Drug-induced photosensitivity. Ferguson J, Dover JS. *Photodermatology.* London: Manson Publishing, 2006 :66-71.
37. Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002; 18:262-269.
38. Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:551-73
39. Grundmann JU, Böckelmann R, Bonnekoh B, Gollnick HPM. UV erythema reducing capacity of mizolastine compared to acetylsalicylic acid or both combined in comparison to indomethacin. *Photochemistry and Photobiology.* 2001; 74: 587–592.
40. Hawk JLM. Abnormal cutaneous effects of UVR exposure: the photodermatoses. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology.* 3rd ed. Wiley-Blackwell. 2010: 29.9-29.15.
41. Hawk JLM, Ferguson J. Abnormal responses to ultraviolet radiation: idiopathic probably immunologic, and photo-exacerbated. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA,

- Paller AS, Leffel DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill Book Company. 2008: 816-827.
42. Fuchs SM, Elsner P. Sulfonamides in dermatology. *Clin Dermatol.* 2003;21:7-11.
 43. Ferguson J, Leeming MRG. Lack of photosensitising potential of tenidap, a novel anti-rheumatic agent. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 63-66.
 44. Reuter J, Huyke C, Casetti F, Theek C, Frank U, Augustin M, Schempp C. Anti-inflammatory potential of a lipolotion containing coriander oil in the ultraviolet erythema test. *JDDG.* 2008: 847–851.
 45. Ferguson J, Dawe R. Phototoxicity in quinolones: comparison of ciprofloxacin and Grepafloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1997; 40: 93–98.
 46. Jeon HY, Kim JK, KimWG, Lee SJ. Effects of oral epigallocatechin gallate supplementation on the minimal erythema dose and UV-induced skin damage. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009;22:137-141.
 47. Beattie PE, Dawe RS, Traynor NJ, Woods JA, Ferguson J, Ibbotson SH. Can St John's wort (hypericin) ingestion enhance the erythematous response during high-dose ultraviolet A1 therapy? *British Journal of Dermatology.* 2005: 1187–1191.
 48. Coca A, Mazón P, Aranda P et al. Expert review of cardiovascular therapy role of dihydropyridinic calcium channel blockers in the management of hypertension. 2013;11:91-105.
 49. Messerli FH. Evolution of calcium antagonists: past, present, and future. *Clin Cardiol.* 2003;26:12-6.
 50. Safak C, Simsek R. Fused 1,4-dihydropyridines as potential calcium modulatory compounds. *Mini Rev Med Chem.* 2006;6:747-55.
 51. Edraki N, Mehdipour AR, Khoshneviszadeh M, Miri R. Dihydropyridines: evaluation of their current and future pharmacological applications. 2009;14: 1058–1066.
 52. Richard S. Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence. *Drugs.* 2005;65:1-10.

53. Khedkar SA, Auti PB. 1,4-Dihydropyridines: A class of pharmacologically important molecules. *Pharm Dev Technol.* 2004;9:15-24.
54. Ananchenko G, Novakovic J, Lewis J. Profiles of drug substances, excipients and related methodology. 2012;37: 31–77.
55. Abdoh A, Al-Omari MM, Badwan AA, Jaber AM. Amlodipine besylate-excipients interaction in solid dosage form. *Mini Rev Med Chem.* 2013.
56. Jameron H, Dawe R.S. Photosensitizing drugs may lower the narrow-band ultraviolet B(TL-01) minimal erythema dose. *British Journal of Dermatology.* 2000;142:370-393.
57. Neuman NJ, Lehmen P. Photodiagnostic Modalities. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods.* 2001: 329-338.
58. Hönigsmann H, Ortel B. Polymorphous photodermatosis--photobiologic diagnosis and therapy. *Z Hautkr.* 1988;63:676-678.
59. Altınyazar HC, Bilgiç Ö. Fotoallerjik reaksiyonlarda tanı ve tedavi prensipleri. Koca R (ed). *Türkiye Klinikleri Dermatoloji; Deri Allerjileri Özel sayısı:* 61-67.
60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=drug+induced+photosensitivity>.
61. Kayaalp O. Zehirlenmede acil tedavi; kalsiyum kanal blokerleri. *Türkiye ilaç klavuzu 5. Golden print.* İstanbul. 2007: 29.
62. Kayaalp O. Kardiyovasküler sistem; kalsiyum kanal blokerleri. *Türkiye ilaç klavuzu 5. Golden print.* İstanbul. 2007: 99-104.
63. Kayaalp O. Karaciğer hastalıkları; kalsiyum. *Türkiye ilaç klavuzu 5. Golden print.* İstanbul. 2007: 724-735.
64. Kayaalp O. Böbrek bozuklukları. *Türkiye ilaç klavuzu 5. Golden print.* İstanbul. 2007: 736-750.

EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri (hipertansiyon ilacı) kullananlarda kullanmayanlara göre güneş ışığının belli bir dalga boyunun(UVA) derilerinde daha çabuk kızarıklık olup olmadığının araştırılması

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Özel bir koşul gerekmemektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Kardiyoloji hekimi tarafından ilacınız reçete edildikten sonra tarafımıza yönlendirildiğinizde Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'na ait fototerapi(ışık tedavisi) cihazında sırtınıza kısa süreli ultraviyole A(güneş ışığının belli bir dalga boyu) uygulanacaktır. Ayrıca çalışmayı yapacak hekim tarafından hastaların deri tipi de belirlenecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Çalışma boyunca en fazla iki kez muayene için hastaneye başvurmanız gerekmektedir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Kardiyoloji hekimi tarafından yönlendirilen 35 hastada ilacı kullanmaya başlamadan önce ve kullanmaya başladıktan en az 1 hafta sonra minimal eritem dozu(insanların güneş ışığının belli bir dalga boyuna (UVA) maruziyetle ne kadar sürede derilerinin kızardığını gösteren test) bakılacaktır. Bu test boyunca siz bir kabine alınacaksınız ve bu kabinde yaklaşık 10 dakika geçireceksiniz.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Güneş ışığının belli bir spektrumu uygulandıktan sonra değerlendirilen zamanlar (7-10 gün içerisinde hekim tarafından sizin ilk ve ikinci değerlendirmeniz gerçekleşecektir). Bu test için girdiğiniz kabin içerisinde yaklaşık 10 dakika geçireceksiniz.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar başka hastaların da yararına kullanılabilen bir çalışmaya katılmış olmanızdır. Bunun dışında tedavi edici özelliği olmayan bir çalışmadır. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri(hipertansiyon ilacı) kullanan hastaların derisinde güneş ışığının belli bir dalga boyunun(UVA) etkisinde daha çabuk kızarıklık oluşup oluşmadığı kontrol edilecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırmada ultraviyole A uygulanacaktır (güneş ışığının belli bir dalga boyu). Bu uygulama ile ilgili gözlenebilecek bilinen istenmeyen bir etki yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

İlacı kullanmaya başladıktan ışın testi yapılana kadar beklenen sürede ilacın düzensiz alınması ya da bırakılması sizin araştırma dışı bırakılmanızla sonuçlanacaktır. Ayrıca uygulanan UVA'dan (güneş ışığının belli bir dalga boyu) sonra beklenmeyen Şiddetli ışık hassasiyeti gelişmesi durumunda da çalışma dışında tutulacaksınız.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Dr. Serkan DEMİRKAN tarafından karşılanacaktır. Kardiyoloji hekimi tarafından reçete edilen ilacın uygulanan ışığa bağlı olmayan diğer yan etkileri gelişmesi durumunda araştırıcının sorumluluğu yoktur.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05055206282 no.lu telefonda Dr Serkan DEMİRKAN'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŐILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluŐa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden

geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

| GÖNÜLLÜNÜN | | İMZASI |
|-------------------------|--|---------------|
| ADI & SOYADI | | |
| ADRESİ | | |
| TEL. & FAKS | | |
| TARİH | | |

| VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN | İMZASI |
|---|---------------|
|---|---------------|

| | | |
|-----------------------------|--|--|
| ADI & SOYADI | | |
| ADRESİ | | |
| TEL. & FAKS | | |
| TARİH | | |

| | | |
|---|--|---------------|
| ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ | | İMZASI |
| | | |
| ADI & SOYADI | | |
| TARİH | | |

| RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTIĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN | | İMZASI |
|---|--|---------------|
| ADI & SOYADI | | |
| GÖREVİ | | |
| TARİH | | |

Ek-2: Olgu rapor formu

Olgu No: _____

Tarih: _____

Adı: _____ Yaşı: ____ Cinsiyet: _____ HT süresi: _____

Başlanılan prepat adı ve dozu: _____

İlaç öncesi minimal eritem dozu(MED) İlaç sonrası minimal eritem dozu(MED)

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| 0,2 J/cm ² | 1,0 J/cm ² |
| 0,4 J/cm ² | 1,2 J/cm ² |
| 0,6 J/cm ² | 1,4 J/cm ² |
| 0,8 J/cm ² | 1,6 J/cm ² |

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| 0,2 J/cm ² | 1,0 J/cm ² |
| 0,4 J/cm ² | 1,2 J/cm ² |
| 0,6 J/cm ² | 1,4 J/cm ² |
| 0,8 J/cm ² | 1,6 J/cm ² |

Hastanın deri tipi: _____

Gözlemler

2 ölçüm arasındaki farklılık

Araştırmacı adı ve imzası