

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**İSOTRETİNOİN KULLANAN HASTALARDA FOTOSENSİTİVİTENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuba ÇETİNER

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

Kocaeli-2010

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**İSOTRETİNOİN KULLANAN HASTALARDA FOTOSENSİTİVİTENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuba ÇETİNER

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

Tez danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Aysun Şikar Aktürk  
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Rebiay Kıran

Etik Kurul Onayı  
16.12.2008, İAEK-18/2

Kocaeli-2010

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimim ve tezimin hazırlanmasına hiçbir fedakarlıktan çekinmeyip büyük katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Aysun Şikar Aktürk'e, bana her zaman destek olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Rebiay Kıran, Prof. Dr. Nilgün Bilen ve Prof. Dr. Dilek Bayramgürler'e;

Tezimin yürütülmesi sırasında bana çok destek olan çalışma arkadaşlarım Dr. Nurşad Çıfci Aslan, Dr. Mine Gökdemir, Dr. Selin Tecimer, Dr. Songül Bulca, Dr. Burcu Öztürk, Dr. Nurşah Doğan, Dr. Selma Salman, Dr. Ömür Kocabey, poliklinik hemşiresi Hülya Pekdemir'e ve birlikte çalıştığım tüm hemşire arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca yaptığım rotasyonlarım sırasında bilgilerinden yararlanma olanağı bulduğum Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Dahiliye Anabilim Dalı, Hematoloji ve Romatoloji Bilim Dalı'ndaki öğretim üyesi tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma; tezimin istatistiki değerlendirmesini yapılmasında bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Cavit Işık Yavuz'a;

Eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen anneme, babama ve erkek kardeşime;

Tezimin hazırlanışı sırasında bana her konuda destek olan eşim İlker Çetiner'e ve minicik kızım Beyza'ya teşekkür ederim.

Dr. Tuba Çetiner

# DİZİNLER BÖLÜMÜ

	<b>Sayfa</b>
<b>I- İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....</b>	<b>I</b>
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Retinoidler .....	2
2.1.1. Retinoidlerin Tanımı .....	2
2.1.2. Retinoidlerin Tarihçesi .....	2
2.1.3. Sentetik Retinoidlerin Tipleri .....	3
2.1.4. Retinoidlerin Farmakolojik Özellikleri.....	5
2.1.4.1. İsoetretinoinin Farmakolojik Özellikleri ve Etki Mekanizması	5
2.1.5. İsoetretinoinin Kullanım Alanları.....	6
2.1.6. İsoetretinoin ve Akne .....	8
2.1.7. İsoetretinoinin Yan Etkileri .....	8
2.2. Akne vulgaris.....	11
2.3. Fotosensitivite.....	12
2.3.1. Fotosensitivitenin Tanımı.....	12
2.3.2. Fototoksosite.....	13
2.3.3. Fotoalerji.....	13
2.3.4. Güneş Yanığı İnflamasyonu.....	15
2.3.5. Minimal Eritem Dozu (MED).....	15
2.3.6. Fototest ve Fotopatch test.....	15
2.4. Retinoidler ve Fotosensitivite.....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	37
7. ÖZET.....	38
8. ABSTRACT.....	39
9. KAYNAKLAR.....	40
10. Takip Formu (Form-1) .....	46

<b>II- KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>II</b>
<b>III- ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>III</b>
<b>IV- TABLOLAR DİZİNİ.....</b>	<b>IV</b>

## II- KISALTMALAR DİZİNİ

<b>RAR</b> .....	: Retinoik Asit Reseptörü
<b>RXR</b> .....	: Retinoid X Reseptörü
<b>UV</b> .....	: Ultraviyole
<b>DNA</b> .....	: Deoksiribonükleik asit
<b>LDL</b> .....	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>HDL</b> .....	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>UVA</b> .....	: Ultraviyole A
<b>UVB</b> .....	: Ultraviyole B
<b>MED</b> .....	: Minimal Eritem Dozu
<b>MPD</b> .....	: Minimal Fototoksik Doz
<b>J/ cm<sup>2</sup></b> .....	: Joule/ santimetrekare
<b>nm</b> .....	: Nanometre
<b>KOÜ</b> .....	:Kocaeli Üniversitesi
<b>mJ</b> .....	: Milijoule
<b>P. acnes</b> .....	: Propionibacterium acnes
<b>mg</b> .....	: Miligram
<b>kg</b> .....	: Kilogram
<b>ATRA</b> .....	: All trans retinoik asit
<b>ILVEN</b> .....	: İnflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevus
<b>SPSS 13.0</b> .....	:Statistical Package for Social Science 13.0
<b>SS</b> .....	: Standart Sapma
<b>%</b> .....	: Yüzde

### III- ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

<b>Şekil 1:</b> Dar band UVB uygulaması sırasında kullanılan altı pencereleldiven .....	20
<b>Şekil 2a:</b> Onaltı no'lu hastanın isotretinoin tedavisi başlanmadan önce MED değeri (1400 mJ)(MED1) .....	21
<b>Şekil 2b:</b> Onaltı no'lu hastanın isotretinoin tedavisi altında ölçülen MED değeri (1200 mJ)(MED2) .....	21

## IV-TABLolar DİZİNİ

sayfa

<b>Tablo 1:</b> Sentetik retinoidlerin tipleri.....	4
<b>Tablo 2:</b> İsoRetinoinin tedavide kullanıldığı dermatolojik hastalıklar.....	7
<b>Tablo 3:</b> Fototoksik ve fotoalerjik reaksiyonların klinik özellikleri.....	14
<b>Tablo 4:</b> Deri fototipleri.....	19
<b>Tablo 5:</b> İsoRetinoin başlanan hastaların dermatolojik hastalıkları.....	23
<b>Tablo 6:</b> İsoRetinoin alan tüm hastalarda MED1 ve MED2 ortalamalarının karşılaştırılması.....	24
<b>Tablo 7:</b> MED değerleri farkının hasta sayısı ile ilişkisi.....	24
<b>Tablo 8:</b> Yaz ve kış döneminde MED2 değerlerinde düşme olan ve olmayanların karşılaştırılması.....	25
<b>Tablo 9:</b> Grup 1 ve 2' de MED değerlerinde düşme olanlar ve olmayanların karşılaştırılması.....	26
<b>Tablo 10:</b> Grup 1 ve 2' de MED değerlerindeki düşüş miktarlarının karşılaştırılması.....	26
<b>Tablo 11:</b> İsoRetinoin kullanımı sırasında MED değerlerinde düşme olan ve olmayan hastaların fotosensitivite tarif edip etmediklerinin karşılaştırılması.....	27
<b>Tablo 12:</b> Yaz ve kış döneminde isotretinoin kullanan hastaların fotosensitivite tarif etme oranlarının karşılaştırılması.....	28



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retinoidler, keratinositlerin büyüme ve farklılaşmasını sağlayan A vitaminin türevleri olup (1), akne ve psoriasis başta olmak üzere lameller iktiyoz, Darier hastalığı, pitriasis rubra pilaris, palmoplantar keratoderma gibi birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde ve bazı genetik hastalıklarda deri kanseri gelişimini engellemek amacıyla kullanılırlar. Ayrıca etkinliği artırdığı, tedavi süresini ve birikici dozu azalttığı için fototerapi ve fotokemoterapide adjuvan tedavi olarak da kullanılmaktadır. Tedaviye dirençli veya şiddetli akne tedavisinde en etkili olan ve en sık kullanılan retinoid ise birinci kuşak retinoid kabul edilen 13-cis retinoik asit (isotretinoin)'dir (2, 3, 4).

İsotretinoinin teratojenite gibi önemli yan etkisinin dışında, deri, mukoza, göz, iskelet sistemi, gastrointestinal sistem ve kan lipitleri üzerinde geri dönüşümlü yan etkileri vardır (2, 4, 5). Ultraviyole ışınları ile birleşerek oluşturdukları fototoksik veya fotoalerjik ilaç reaksiyonları da yan etkiler arasında sayılmaktadır (6, 7, 8, 9). Angel ve arkadaşlarının 1983'te, Strauss ve arkadaşlarının 1984'te, McCormach ve Turner'ın 1983'te yaptıkları çalışmalarda isotretinoinin fototoksik bir ajan olduğu gösterilmiş olsa da (10, 11, 12), bazı çalışmalarda böyle bir yan etkinin olmadığı bildirilmiştir (13).

İsotretinoine bağlı fotosensitivite üzerine ülkemizde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Uluslararası literatürde de bu konuyla ilgili az sayıda çalışma olması ve bu konuda tam bir fikir birliğinin olmaması nedeniyle geniş olgu sayısına sahip bu çalışmanın yapılması planlandı. Çalışmamızda isotretinoin tedavisi planlanan gönüllü hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sırasında hedef dozun yarısına ulaştıktan sonra fototest yapılarak minimal eritem dozu (MED)'nun hesaplanıp, iki değer arasındaki farka göre ilacın fotosensitif bir etkisinin olup olmadığı ve bu yan etkinin deri fototipiyle ve mevsim dönemleriyle bir ilişkisinin olup olmadığı belirlenmesi amaçlandı. Eğer fotosensitivitede isotretinoin tedavisine bağlı anlamlı bir artış saptanırsa, bu tedaviyi alacak hastalara güneşten koruyucu yöntemlerin anlatılabileceği, rutin olarak güneş koruyucu krem önerilebileceği veya tedavinin yaz mevsiminin bitimine ertelenebileceği düşünüldü.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. RETİNOİDLER**

#### **2.1.1. RETİNOİDLERİN TANIMI**

Retinoidler, keratinositlerin büyüme ve farklılaşmasını sağlayan A vitamini türevleridir (1). Doğal retinoidler grubunu, retinol esteri olan retinil palmitat, retinol metaboliti olan retinal ve bir asit olan all-trans retinoik asit oluşturur. Bu retinoidler, vitamin A'nın hayvanlarda bulunan formlarıdır. Vitamin A'nın bitkilerde bulunan formu olan beta- karoten retinoidlere dahil edilmemiştir (14, 15). Sentetik retinoidler ise dermatolojik hastalıkların tedavisi için üretilmiş olup, A vitaminini kimyasal ve biyolojik olarak taklit eden ajanlardır. Bunlar, nonaromatik retinoidler olan 13-cis retinoik asit (isotretinoin), tretinoin, monoaromatik retinoidler olan etretinat ve asitretin ve poliaromatik retinoidler olan arotinoidlerdir (14, 15).

#### **2.1.2. RETİNOİDLERİN TARİHÇESİ**

Yağda eriyen bir vitamin olan A vitamininin biyolojik önemi uzun yıllardır bilinmektedir (16). İlk olarak 1930 yılında A vitamini eksikliğine bağlı foliküler hiperkeratoz tablosunun tedavisinde yüksek doz A vitamini kullanılmış, fakat hipervitaminoz A sendromu gelişmesi üzerine tedavi kesilmiştir. Hiperkeratoz tedavisinde 1962 yılında topikal A vitamini kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra doğal A vitamininin oral alımının düşük terapötik indekse (etkinlik / toksisite oranı) sahip olması nedeniyle sentetik retinoidler geliştirilmiştir (17).

Bir grup araştırmacı tarafından 1968 yılında A vitamininin yan etkileri daha az olan ve daha etkin çeşitli türevleri üretilmiştir. İlk olarak daha çok topikal kullanım için uygun olan all trans retinoik asit (ATRA; tretinoin) geliştirilmiştir (17, 18, 19). Bundan sonra tedaviye dirençli ve şiddetli akne tedavisinde en etkili ajan olan ve birinci kuşak retinoid olan 13-cis retinoik asit (isotretinoin) üretilmiştir (17, 19).

İlerleyen dönemlerde ikinci kuşak retinoid kabul edilen ve monoaromatik retinoid olan etretinat ve asitretin bulunmuştur. Asitretin, etretinatın aktif metaboliti olup lipidlere daha az oranda bağlanma, daha hızlı eliminasyon gibi daha iyi farmakolojik özelliklere sahip olması dolayısıyla tedavide günümüzde etretinatın yerini almıştır (17). İkisi de psoriasis, iktiyozlar, palmo-plantar keratoderma, Darier hastalığı, pitriasis rubra pilaris, hiperkeratotik el ekzeması, pitriasis likenoides kronika gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır veya kullanılmaktadır. Ayrıca immunmodülatör ve farklı özellikleri nedeniyle pemfigus herpetiformis, pemfigus vejetans, Kryle hastalığı, liken sklerotrofikus, kutanöz lupus eritematozus tedavilerinde olumlu etkileri tespit edilmiştir. Deri kanserlerinin yalnızca önlenmesinde değil, tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (17).

Yapılan araştırmalar sonucunda retinoid asit reseptörlerinin bulunması ile retinoidlerin etki mekanizması ve farmakolojik özellikleri daha iyi anlaşılmış, üçüncü kuşak retinoidler olan tazaroten ve beksaroten üretilmiştir (20).

Retinoidlerin başlıca yan etkisinin teratojenite olması nedeniyle, 1980'li yıllarda teratojen etkisi olmayan ve vücuttan daha hızlı atılan retinoid türevlerini bulmak için çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla poliaromatik retinoidler geliştirilmiştir. Bu ajanların bazı hastalıklarda etkinliğinin daha yüksek olmasına rağmen, teratojenite yan etkilerinin devam ettiği gözlenmiştir. Lipofilik özellikleri etretinata benzeyen retinoidlerin plazma düzeylerinin izlenmesindeki teknik problemler nedeniyle tedavide kullanılmasına yönelik yapılan araştırmalar daha sonra durdurulmuştur (17).

Ayrıca; akne vulgaris, psoriasis, postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve güneş hasarının tedavisinde kullanılmak üzere topikal retinoidler de geliştirilmiştir (1).

### **2.1.3. SENTETİK RETİNOİDLERİN TİPLERİ**

Sentetik retinoidler üç ana grupta incelenmektedir: Aromatik olmayan birinci kuşak retinoidler grubunda tretinoin ve isotretinoin; monoaromatik olan ikinci kuşak retinoidler grubunda etretinat ve asitretin (etretin); poliaromatik olan üçüncü kuşak retinoidler grubunda tazaroten ve adapalen pratikte en sık kullanılan retinoidlerdir. (15).

Bunlardan tretinoin, all-trans retinol, adapalen, tazaroten ve alitretinoin topikal olarak kullanılan ajanlar iken beksaroten hariç diğeri oral kullanılmaktadır. Beksaroten ise hem topikal hem de oral olarak kullanılmaktadır (21). Sentetik retinoidlerin tipleri Tablo 1’de sunulmuştur (15, 22).

**Tablo 1: Sentetik retinoidlerin tipleri**

- 
1. Tretinoin (all-trans retinoik asit, ATRA)
  2. All-trans retinol
  3. Adapalen
  4. Tazaroten
  5. Beksaroten
  6. Alitretinoin
  7. Retinaldehit
  8. İso tretinoin
  9. Etreinat
  10. Asitretin
-

#### **2.1.4. RETİNOİDLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

Retinoidler gen aktivitelerini düzenleyen hormonlar olup (23) biyolojik etkileri sitoplazmik retinoid bağlayıcı protein ve nükleer retinoid reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Bazı genlerin aktifleşmesi için öncü görevlere sahip olan bu reseptörlere retinoidler bağlanır ve böylece gen regülasyonu aktifleşerek gen üretimi gerçekleşir.

İki tip retinoid reseptörü bulunmaktadır. Bunlar;

1. Retinoik asit reseptörleri (RAR)
2. Retinoid X reseptörleri (RXR)' dir (17, 20).

Yapılan bazı çalışmalar 13-cis retinoik asitin hücre yüzeyindeki membran reseptörleri üzerinden etkili olduğunu söylerken, bazıları ise steroidleri metabolize etmek için gereken enzimleri inhibe ederek etkili olduğunu göstermiştir (24).

##### **2.1.4.1. İSOTRETİNOİNİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE ETKİ MEKANİZMASI**

Karaciğerde metabolize olarak enterohepatik döngüye giren isotretinoinin plazma yarılanma ömrü 10-20 saattir. Aktif metaboliti olan 4-oxo isotretinoinin yarılanma ömrü ise 50 saat olup idrar ve feçesle atılır. İlaç kesildikten bir ay sonra vücuttan tamamen temizlenmektedir (14, 19, 20).

İsotretinoinin bir çok etki mekanizması vardır. Hücresel ve humoral immunité üzerinde uyarıcı etkileri olduğu düşünölmekle beraber baskılayıcı etkilerinin de olduğu bildirilmiştir (25, 26). Bunun yanı sıra, kollagenaz aktivitelerinin inhibisyonu, antitümöral ve antiproliferatif etki, ultraviyole (UV) kaynaklı deri yaşlanmasının önlenmesi gibi etkileri de vardır (19, 27). Sebum üzerine olan etkileri, isotretinoinin en önemli etkilerinden biri olup, mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber hem sebase bezlerde küçölmeye (26, 28) hem de tedavi sırasında sebum üretiminde %70-90 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (18). Bunun yanı sıra epitelyal hücre büyüme ve farklılaşması üzerinde etkili olup, keratinositlerde DNA sentezini artırarak epitel hücrelerinin çoğalmasını uyarırlar (26, 29). Keratinizasyonun

azalması da etkilerinden biridir (14, 15). Ayrıca deri mikroflorası üzerine etkili olup propionibakterium, pitriosporium ve gram negatif bakterilerin sayısını azalttığı gösterilmiştir (3).

### **2.1.5. İSOTRETİNOİNİN KULLANIM ALANLARI**

İsotretinoinin tedavide kullanıldığı dermatolojik hastalıklar Tablo 2’de özetlenmiştir (3, 4, 26).

**Tablo 2:** İstretinoinin tedavide kullanıldığı dermatolojik hastalıklar

Akne	Psoriasis
Kaposi sarkomu	Liken planus
Gram (-) follikülit	Rozasea
Diskromi	Epidermodisplazia verrüsiformis
Cilt kırışıklıkları	Kutane sarkoidoz
Skarlar	Diskoid lupus eritematozus
Siğiller	Pitriazis rubra pilaris
İktiyozlar	Bazal hücreli karsinom
Palmoplantar keratoderma	Sebore
Kseroderma pigmentozum	Kutanöz T hücreli lenfoma
Jeneralize granuloma anulare	Eritrokeratoderma variabilis
Kyrle hastalığı	Subkorneal püstüler dermatoz
Hidradenitis süpurativa	Darier hastalığı
Grover hastalığı	Aktinik keratoz
Keratoakantom	Lökoplaki
Bowen hastalığı	Malign melanomun kutanöz metastazları
İnflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevus (ILVEN)	
Kronik hiperkeratotik palmoplantar dermatit	

### **2.1.6. İSOTRETİNOİN VE AKNE**

Nodülokistik akne, isotretinoinin dört- beş aylık kullanımı ile başarıyla tedavi edilen ve retinoide cevap veren hastalıklar arasında ilk sıradadır. Günlük kullanım dozu 0,5-1,0 mg/ kg arasında değişmektedir. İsoetretinoinin akne tedavisinde temel mekanizması; sebace bez fonksiyonlarının inhibisyonu ile sebum üretiminin azalmasıdır. Bunun yanında antiinflamatuvar etki, antibakteriyel etki, mikrobiyal enzim aktivitesinin inhibisyonu, gözenekler üzerindeki deskuamatif etkisi de aknenin tedavisine katkıda bulunur (4, 30).

### **2.1.7. İSOTRETİNOİNİN YAN ETKİLERİ**

Retinoidlerin kullanımı sırasında deri, mukoza, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, hematolojik sistem, kas-iskelet sistemi gibi birçok sistemi ilgilendiren doza bağımlı veya bağımsız yan etkiler görülebilmektedir (31).

#### **2.1.7.1. Mukokutanöz yan etkiler**

En sık gözlenen yan etkiler olup genellikle doza bağımlı, geriye dönüşümlüdür ve tedavi edilebilirler. İsoetretinoin kullanan akne hastalarında mukokutanöz yan etkiler sıklık sırasına göre keilit, cilt kuruluğu, burun mukoza kuruluğu ve burun kanaması, konjunktivit, saçlarda incelme, saç dökülmesi ve ekzemada artış şeklinde sıralanabilir. Bunların yanı sıra ciltte renk değişiklikleri, tırnak ve diş eti problemleri, ürtiker ve anjioödem de görülebilir. Fotosensitivite de retinoidlerin yan etkileri arasındadır (6, 32). Bu konuyla ilgili geniş kapsamlı olgu çalışması olmamakla birlikte, bazı çalışmalarda fotosensitif etkisi olduğu gösterilmiştir (10, 11, 12). Bazı çalışmalarda ise böyle bir yan etkinin olmadığı gösterilmiştir (2, 33, 34, 35, 36). İki çalışmada da isotretinoin alan hastaların %5- 12' sinde güneş yanıklarına artmış hassasiyet tespit edilmiştir (10, 13, 37).

#### **2.1.7.2. Göz üzerine olan yan etkileri**

Oral retinoidlerin göz üzerine olan en sık yan etkileri; blefarokonjunktivit, bulanık görme, göz kuruluğu ve kontakt lens intoleransıdır (38). Nadiren katarakt gelişimi de bildirilmiştir (2).



### **2.1.7.3. Teratojenite**

İsotretinoin, etretinat ve asitretin güçlü teratojen ajanlardır. Santral sinir sistemi anomalileri, dış kulak ve kardiyovasküler anomaliler, göz, timus bezi ve kemiklerde gelişim anomalileri gibi fetal deformitelere neden olabilirler. Bunun yanı sıra yüzde dismorfik görünüm ve yarık damak yapabilirler (14, 39).

### **2.1.7.4. Kas ve iskelet sistemi üzerine olan yan etkileri**

Kemikler üzerine olan yan etkileri retinoidlerin A vitamini türevi olması nedeniyle A hipervitaminozunda gözlenen klinik ve radyolojik bulgulara benzerdir. A vitamininin uzun süreli yüksek dozlarda kullanımının hiperkalsemi, periostal kalınlaşma, epifizlerin erken kapanması, diffüz idiopatik iskelet hiperostozu benzeri ossifikasyonlar, sırt ağrısı, artralji ve kemik ağrılarına neden olduğu bilinmektedir (18, 40, 41). Ayrıca retinoid alan hastalarda kas ağrıları, daha az sıklıkla da eklem ağrıları rapor edilmiştir (4, 36).

### **2.1.7.5. Nörolojik yan etkileri**

Baş ağrısı, zihin yorgunluğu ve letarji retinoid kullanan hastalarda nadiren gözlenebilir. Ancak baş ağrısına mide bulantısı, kusma, görmede bozukluk eşlik ederse hastanın psödotümör serebri açısından acilen değerlendirilmesi gerekir (42, 43).

### **2.1.7.6. Psikolojik yan etkileri**

Bazı çalışmalarda isotretinoin ve etretinat alan hastaların depresif semptomlar sergilediği hatta intihara teşebbüs ettiği rapor edilmiştir (44). Ancak diğer çalışmalarda da böyle bir risk artışı saptanmamıştır (45, 46).

### **2.1.7.7. Kan lipit düzeyleri üzerine olan etkileri**

Retinoidlerin serum lipit düzeyleri üzerine etkisi özellikle son yıllarda birçok çalışmayla kanıtlanmıştır (4). Bu çalışmalarda kolesterol, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinde anlamlı yükselmeler saptanmıştır. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin ise yükseldiği veya değişmediği şeklinde farklı sonuçlar mevcuttur (36, 47).

#### **2.1.7.8. Gastrointestinal sistem üzerine yan etkileri**

Oral retinoid tedavisi alan hastaların %15'inde karaciğer fonksiyon testlerinde (transaminazlar) tedaviye devam edilmesine rağmen 2-4 haftada normale inen hafif yükselmeler görülebilmektedir (35, 36, 38).

## 2.2. AKNE VULGARİS

Akne vulgaris kıl yağ bezi biriminin çok faktörlü inflamatuvar bir hastalıdır (18, 48). Klinik olarak papül, püstül, komedon, nodül ve skarlarla karakterize olan bu tablo genellikle ergenlik döneminde başlar ve hastaların çoğunda 25 yaşından önce kendiliğinden iyileşir (18, 48). Akne vulgarisin etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen faktörler şunlardır (7, 49):

1. Sebum salgısında artış
2. Duktal anormal keratinizasyon
3. Foliküldeki *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*)'in anormal kolonizasyonu
4. Folikül reaktivitesi

Akne vulgarisin tedavisi lezyonların tipine, şiddetine, tutulum yerine ve hastanın daha önce aldığı tedavilere verdiği yanıtı göre değişir (7, 30, 50). Şiddetli inflamatuvar akne ve nodülokistik akne tercih edilen ve sentetik bir retinoid olan isotretinoin akne tedavisinde bir devrim yaratmıştır. Hem folikül keratinizasyonunu düzenleyen, hem de sebace bezlerin aktivasyonunu ve boyutlarını azaltan isotretinoin (30, 50), *P. acnes*'in üremesini ve proinflamatuvar medyatörlerin salınımını azaltır (18). Akne tedavisinde seçilen günlük doz 0,5-1mg/kg/gün olup tam etkinlik ve nükslerin önlenmesi için toplam 120-150 mg/kg doza ulaşılan kadar kullanılması gerekir (30, 50, 51).

## **2.3. FOTOSENSİTİVİTE**

İnsan derisini etkileyen UV ve görünür ışığın başlıca kaynağı güneş olup bunun yanında floresan lambaları ve fototerapi lambaları da kaynaklar arasındadır. Güneş ışığının deri kanserleri, güneş yanıkları (eritem), bronzlaşma (melanogenezis), fotoyaşlanma, immun baskılanma, katarakt, ilaçlarla etkileşim sonucu ortaya çıkan yan etkiler gibi pek çok akut ve kronik etkileri mevcuttur. Bunun yanı sıra solar ürtiker ve porfiriler başta olmak üzere birçok dermatolojik hastalıkta da güneş ışığının önemli rolü bulunmaktadır (4, 52, 53).

### **2.3.1. FOTOSENSİTİVİTENİN TANIMI**

Fotosensitivite, güneş ışığı veya UV'ye karşı verilen bir reaksiyon olup, ışığa duyarlı olmak anlamına gelmektedir. Kutanöz fotosensitizasyon ise normalde zararsız dozlarda UV veya görünür ışığın, yabancı bir madde nedeniyle doku ve hücrelerin daha fazla radyasyonu absorbe etmesi sonucu deri reaksiyonlarına neden olması durumudur (4, 37, 54). Kutanöz fotosensitizasyon sonucunda protein, nükleik asit, lipit gibi hedef moleküllerin yapısında değişiklik oluşur ve bu da membran hasarına, makromoleküllerin sentezinin inhibisyonuna, mutasyon ve hücre ölümüne neden olur. Deride değişik şiddette ani veya gecikmiş tipte inflamatuvar reaksiyonlar gelişir (8).

Fotobiyolojik reaksiyonların ilk basamağı, UV radyasyonun, DNA, keratin, kollagen, ürokanik asit, melanin gibi moleküller tarafından absorbe edilmesidir. Işığı absorbe eden molekül 'kromofor' olarak isimlendirilir (4, 53). Kromoforlar DNA ve melanin gibi endojen kaynaklı ise buna endojen fotosensitivite denir ki en karakteristik örneği porfirilerdir. Kromoforlar topikal veya sistemik olarak kullanılan ilaçlar veya kimyasal maddeler gibi ekzojen kaynaklı ise buna da ekzojen fotosensitivite denir (4, 6, 53, 55). Sistemik ajanların büyük kısmını ilaçlar oluştururken, topikal ajanlar güneş koruyucular, kozmetikler, antibakteriyel kremlerdir. Ekzojen ajanların neden olduğu fotosensitivite, patofizyolojik açıdan fototoksisite ve fotoalerji olarak ikiye ayrılmaktadır (8).

### **2.3.2. FOTOTOKSİSİTE**

Fototoksosite; fototoksik madde ile UV radyasyonun etkileşimi sonucu, reaktif oksijen radikalleri ve inflamatuvar mediatörlerin aracılığıyla oluşan direkt doku hasarına verilen isimdir. Bu durum uygun doz fototoksik ajan ve uygun radyasyonu alan tüm insanlarda ilk maruziyette meydana gelebilir. İyi bilinen fototoksik ajanlar arasında; furokumarinler, tetrasiklinler, alprazolam, metotreksat, kinolonlar, furosemid yer almaktadır. İsoetretinoinin de bu grup ilaçlar arasında yer aldığı bildirilmiştir (8, 9, 54, 55). Topikal kullanılan ilaçlar keratinosit hasarı oluştururken, oral ve parenteral ilaçlar mast hücre ve endotel hücrelerinde hasara neden olur. Hücrelerdeki hasar ise kimyasal maddenin kimyasal yapısıyla ilişkilidir. Hidrofilik maddeler hücre membranını hasara uğrattırırken, hidrofobik maddeler sitoplazmik ve nükleer komponentleri hasara uğrattır (6, 32, 55).

Fototoksosite klinik olarak kendini ani ve şiddetli güneş yanığı şeklinde gösterir (6, 56, 57). Klinik tablonun şiddeti fotosensitizan maddenin dozuna ve güneş ışığının şiddetine bağlıdır (6, 32, 55).

Fototoksik deri reaksiyonunun yol açtığı klinik tablolar şunlardır: Akut olarak oluşanlar; karıncalanma hissi, yanık, ürtiker, eritem, hiperpigmentasyon, vezikül- bül oluşumu, deri frajilitesinde artış, liken planus benzeri döküntü, purpura, eritroderma, fotoonikolizis, psödoporfiri ve mavi-gri pigmentasyondur (6, 32, 37).

Kronik olarak tekrarlayan fototoksik doku hasarları deride erken yaşlanmaya, lentigoların veya yassı hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom ve melanom gibi deri kanserlerinin oluşumuna yol açar (8).

### **2.3.3.FOTOALERJİ**

Fotoalerji, bir çeşit tip IV gecikmiş hipersensitivite yanıtı olup sadece belirli bir maddeye duyarlı bireylerde immun sistemin aktivasyonu sonucunda oluşur. Reaksiyon için alerjen maddenin minimal konsantrasyonu yeterli olup genellikle takip eden maruziyetler sonrasında reaksiyon gelişir (8, 37). Fotoalerjenlere örnek olarak güneş koruyucular, antibakteriyel kremler, griseofulvin, kinin ve

sulfonamidler verilebilir (8, 54, 55). Az sayıda yayında isotretinoinin de fotoalerji yaptığı bildirilmiştir (7).

Bu reaksiyon için fotoalerjen madde ve özellikle ultraviyole A (UVA)'nın varlığı gereklidir. Fotoantijen Langerhans hücrelerinin yüzeyine bağlanarak bölgesel lenf nodlarına göç eder ve immunolojik hafıza oluşur. T lenfositleri aktive olarak farklılaşır ve hematojen yolla tekrar fotosensitizan maddenin olduğu deri bölgesine geri döner. Fotoantijenin tekrar eden maruziyetinde aktive olan T lenfositlerden salınan sitokinlerin etkisiyle fotoalerjik reaksiyon meydana gelir. Fototoksik reaksiyondan farklı olarak döküntü güneş görmeyen deri bölgelerine de yayılabilir (6, 37, 54, 55).

Fotoalerjik reaksiyonda klinik olarak;

1. Kaşıntılı eritemli ve veziküllü ekzematöz erüpsiyon
2. Skuamlı ve likenifiye kronik ekzematöz döküntü
3. Persistan ışık reaksiyonu (kronik aktinik dermatit) gibi tablolar oluşur (6, 32).

Fototoksikite ve fotoalerjik reaksiyonların özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir (6).

**Tablo 3:** Fototoksik ve fotoalerjik reaksiyonların klinik özellikleri (6)

	<b>Fototoksikite</b>	<b>Fotoalerji</b>
<b>İlk maruziyette reaksiyon</b>	Var	Yok
<b>İnsidans</b>	Yüksek	Düşük
<b>İlk maruziyetten sonra inkübasyon periyodu</b>	Yok	Var
<b>Fotosensitivite için gerekli madde miktarı</b>	Çok	Az
<b>Klinik görünüm</b>	Güneş yanığına benzer	Çeşitli görünümelerde
<b>Dağılım</b>	Sadece güneş gören yerlerde	Güneş görmeyen alanlara da yayılabilir
<b>Kalıcı ışık reaksiyonu gelişimi</b>	Yok	Var
<b>Diğer ajanlarla çapraz reaksiyon</b>	Nadir	Sık

#### **2.3.4. GÜNEŞ YANIĞI İNFLAMASYONU**

Diğer adıyla güneş yanığı eritemi, UV radyasyonun iyi bilinen akut reaksiyonudur. Özellikle açık tenli kişilerde gözlenir. Klasik bulguları; kızarıklık, ısı artışı, ağrı ve ödemdir (58). Güneş yanığı eritemini etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlar;

- Derinin pigmentasyonu ve kalınlığı
- Derinin antioksidan durumu
- Havadaki rüzgar, nem ve sıcaklık
- Yaş (çocuklarda minimal eritem dozu (MED) daha düşüktür)
- Anatomik bölge (yüz, boyun ve gövdenin MED'u daha düşüktür)' dir.

İnsanlarda UV maruziyet sonrasında deride çok sayıda sitokin ve inflamatuvar mediatör sentezlenmektedir. Güneş yanığı eriteminin başlıca mediatörleri; eikosanoidler, histamin, kininler ve çeşitli kemotaktik faktörlerdir. Bu maddeler vasküler endotel ve keratinositlerin adezyonunu düzenler, mononükleer hücre ve nötrofillerin aktivasyonunu sağlar, prostoglandinlerin konsantrasyonunu artırır. Sonuçta vazodilatasyon ve inflamasyon gerçekleşir (58).

#### **2.3.5. MİNİMAL ERİTEM DOZU (MED)**

Fotobiyolojide UV'ye maruziyet dozu joule/cm<sup>2</sup> (J/cm<sup>2</sup>) olarak tanımlanmıştır. Vücudun ön kol ya da sırt gibi güneş görmeyen küçük bir alanına seri halde artan dozlarda UVB uygulandıktan 24 saat sonra eritem oluşturabilen en düşük ultraviole B (UVB) dozu MED olarak tanımlanmaktadır (58, 59, 60).

#### **2.3.6. FOTOTEST ve FOTOPATCH TEST**

Fotosensitivitenin değerlendirilmesinde iyi bir anamnez ve fizik muayeneye ek olarak fototest ve fotopatch test yapılabilir (5, 53, 61). Fototoksosite tanısı için

fototest daha değerli iken, fotolerji tanısı için fotopatch test daha değerlidir (6, 61, 62).

Fototest için güneş görmeyen bölgeler olan sırt, önkol iç yüzü gibi alanlara UVB'nin artan dozlarda verilmesi ile MED, UVA'nın artan dozlarda verilmesi ile minimal fototoksik doz (MPD) hesaplanır. Beklenen dozdan daha düşük eritematöz cevap fototoksisiteyi gösterir (6, 37, 54, 63).

Fotopatch testte ise fotosensitizan ajanlar iki panel halinde sırt bölgesine okluzyon şeklinde 24 saat boyunca uygulanır. Yirmi dört saat sonra panelin biri açılarak o bölgeye UVA (5-10 J/cm<sup>2</sup>) ışınlanması yapılır, diğeri kontrol paneli olarak kabul edilir, 72-96 saat sonra değerlendirildiğinde, sadece UV alan bölgede eritem varsa fotoalerji, her iki bölgede eritem var ama UV alan bölgede daha şiddetli ise fotokontakt alerji, ikisinde de benzer şiddette eritem varsa kontakt alerjiden şüphelenilmelidir (6, 37, 54, 64).



## 2.4. RETİNOİDLER VE FOTOSENSİTİVİTE

UVB 290-320 nm ve UVA ise 320-400 nm dalga boyu aralığındadır. Dar band UVB ise  $311\pm 2$  nm dalga boyundadır. UVB güneş ışığına bağlı eritemin en güçlü tetikleyicisi olduğundan güneş yanığı ve deri kanserlerinden başlıca sorumlu olan UV bandıdır. UVA ışınları UVB ışınlarına göre daha az eriteme yol açar (65). Bütün retinoidler fotokimyasal olarak aktif olup, retinoidlerin UV'yi absorpsiyon aralığı 280-400 nm arasındadır (13). İsoetretinoin ve etretinat UV etkisiyle all-trans ve retinaldehit formlarına dönüşür ki bu komponentlerin fotosensitizasyona neden olduğu düşünülmektedir (13).

Retinoidlerin fotosensitiviteye stratum korneumun kalınlığını azaltarak derinin optik bariyer özelliğinin azalmasına ve UV radyasyonun penetrasyonunun artmasına neden olarak, ayrıca deri kuruluğu ve frajilitesini artırarak neden olduğu düşünülmektedir (13, 62).

Sistemik retinoidlerle oluşan kutanöz fotosensitivite nadir bildirilmiş olup fototest kontrollü bazı klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Etretinat, isotretinoin ve bunların major metabolitlerinin fototoksik potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir. En sık rapor edilen reaksiyon güneş yanığı benzeri eritemdir (6, 8, 13). Etretinat alan hastaların %25-50'sinde ve isotretinoin alan hastaların %5'inde güneş yanıklarına eğilimin arttığı da bazı çalışmalarda gösterilmiştir (37).

Literatürlerde isotretinoinin esas olarak fototoksik bir ajan olduğu belirtilse de (9, 11, 12), fotoalerjik kutanöz reaksiyonlara yol açtığı da bildirilmiştir (7, 8). Bizim çalışmamızda da bu tür yan etkilere yol açıp açmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu deneysel çalışma 16. 12. 2008 tarih ve İAEK 18/2 sayılı kararı ile Kocaeli Üniversitesi (KOÜ) Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan etik kurul ön onayı alınarak Aralık 2008 - Ekim 2009 tarihleri arasında KOÜ Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Fototerapi-Fotokemoterapi Ünitesi'nde yürütülmüş ve tamamlanmıştır.

#### **3.1. DENEYSEL ÇALIŞMA PLANI VE YÖNTEMİ**

Çalışmaya 18 yaş üzerinde, daha önce kullandığı topikal tedavilere ve sistemik antibiyotik tedavisine yanıt alınmamış ve ilk başvuruda isotretinoin tedavisi gerektiren şiddetli akne vulgaris, akne konglabata, nodulokistik akne, hidradenitis süpürativa ve saçlı deri foliküliti tanılarıyla takip edilen 50 gönüllü hasta alındı. Ayrıntılı dermatolojik muayeneden sonra çalışma hakkında bilgi verilerek, laboratuvar incelemeleri sonucunda isotretinoin kullanılmasında sakınca olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların onayları alınarak, onay formları dolduruldu. Hastalara daha önce güneş yanığı geçirip geçirmediği, herhangi bir güneş koruyucu krem kullanıp kullanmadıkları, sistemik bir hastalığı olup olmadığı ve varsa kullandığı ilaçlar soruldu. Fotosensitivite ve fotodermatoz anamnezi, kapalı alan korkusu, herhangi bir sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı öyküsü, ailesinde ve kendisinde deri kanseri öyküsü bulunan ve gebelik şüphesi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Bölgemize güneş ışınlarının yoğun olarak geldiği Mayıs - Eylül ayları arası yaz dönemi, diğer aylar kış dönemi olarak kabul edildi.

İlk olarak hastaların cilt rengine ve bronzlaşma özelliklerine dayalı olarak deri fototipleri belirlendi (Tablo 4) (66). Daha sonra tek ön kol iç yüzü deney sahası olarak kabul edildi. İso-tretinoin tedavisi başlamadan hemen önce ön kol iç yüze altı pencere içeren UV geçirgenliği az olan beyaz renkte eldiven (Şekil 1) giydirilerek hastalara deri fototiplerine göre 400 ile 1800 mJ aralığında giderek artan dozlarda dar band UVB ışınlaması yapıldı. Eldivenin altı penceresi de açık olarak UVB verilmesine başlanan hastaların, klinisyen tarafından belirlenen 200 mJ' lük artış

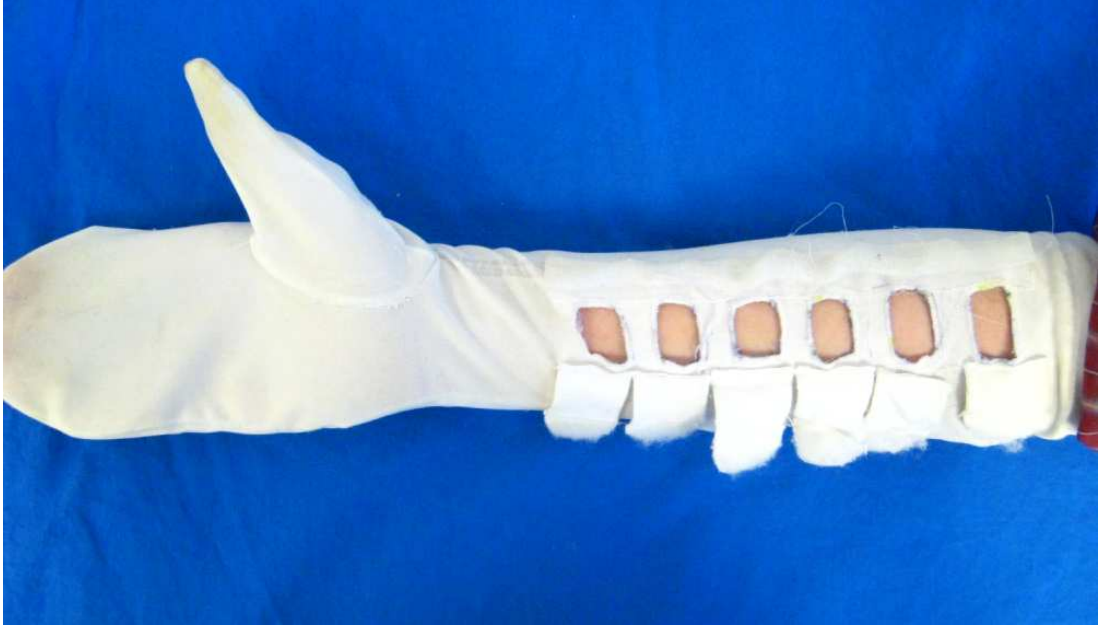
sürelerine gelindiğinde uyarılarak, teker teker aşağıdan yukarıya doğru pencereleri kapatmaları sağlandı. Yirmi dört saat sonra değerlendirilerek deney sahasında eritem oluşumuna yol açan en düşük UVB dozu MED1 değeri olarak kabul edildi (Şekil 2a). Sonuçlar daha önceden hazırlanmış olan muayene bulguları, ilaçla ilgili yan etkiler, karaciğer fonksiyon testleri ve kan lipid profilinin yazıldığı takip formlarına kaydedildi (Form 1).

Hastaların testten önce hem 8- metoksipsoralen alması gerektiğinden hem de UVA daha az eriteme yol açtığı için (65) MPD değeri hesaplanmadı. Sadece artan dozlarda darband UVB verilerek MED değeri hesaplandı.

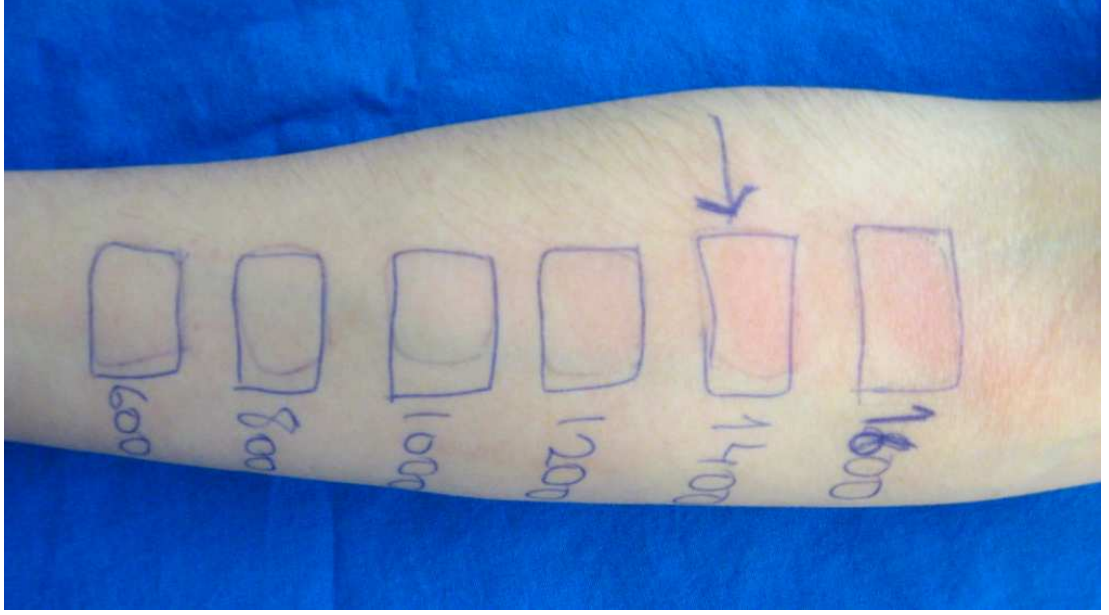
Hastalara kümülatif doz:  $kg \times 120$  mg şeklinde hesaplanarak, 0,5-0,7 mg/ kg/ gün dozunda isotretinoin başlandı. Bu dozun yarısına ulaşıldığında tekrar benzer işlemler yapılarak MED2 değerleri hesaplandı (Şekil 2b). Değerler takip formlarına kaydedildi. Bunların yanı sıra tedavi süresince başta fotosensitivite olmak üzere oluşabilecek yan etkiler sorularak, muayene edilerek ve biyokimyasal testler (karaciğer fonksiyon testleri ve kan lipidleri) ile takip edildi.

**TABLO 4:** Deri fototipleri (66)

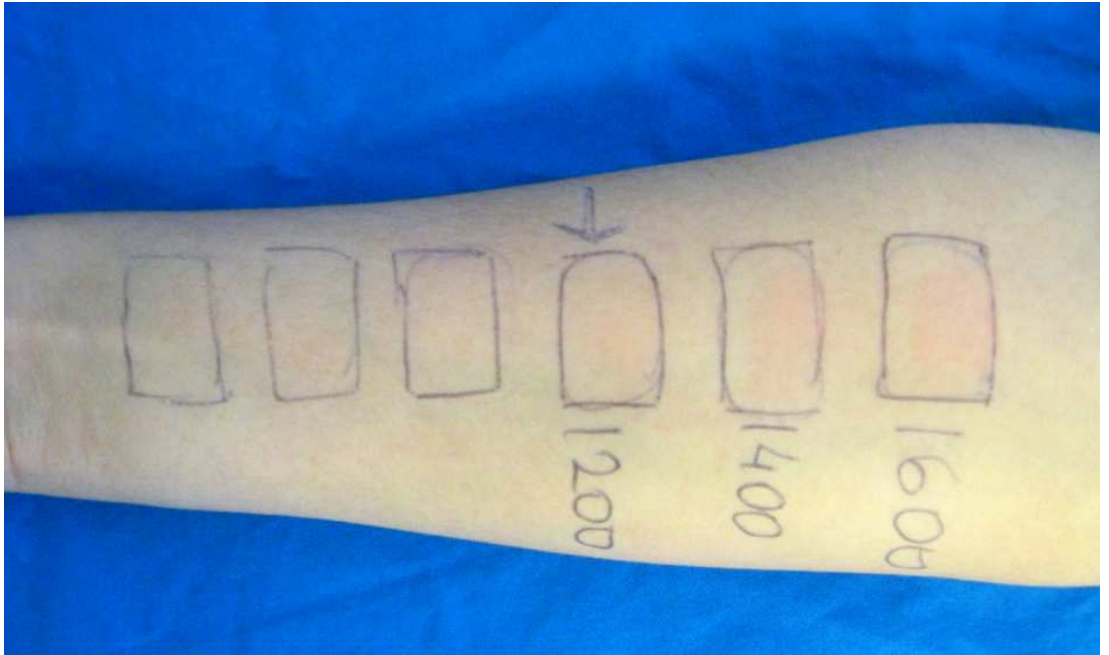
DERİ FOTOTİPİ	ÖZELLİĞİ
<b>I</b>	Beyaz cilt rengine sahip, her zaman yanan, hiç bronzlaşmayan cilt
<b>II</b>	Beyaz cilt rengine sahip, daima yanan, bazen bronzlaşan cilt
<b>III</b>	Beyaz cilt rengine sahip, çok az yanan, yavaş ancak yaygın bronzlaşan cilt
<b>IV</b>	Açık kahverengi cilt tipine sahip, çok az yanan, her zaman yaygın kahverengi bronzlaşan cilt
<b>V</b>	Kahverengi cilt rengine sahip, nadiren yanan, koyu bronzlaşan cilt
<b>VI</b>	Koyu kahverengi cilt rengine sahip, hiç yanmayan, koyu ve yaygın bronzlaşan cilt



**ŞEKİL 1** : Dar band UVB uygulaması sırasında kullanılan altı pencereli eldiven



**ŞEKİL 2a:** On altı nolu hastanın isotretinoin tedavisi başlanmadan önce MED değeri (1400 mJ) (MED1)



**ŞEKİL 2b :** On altı nolu hastanın isotretinoin tedavisi altında ölçülen MED değeri (1200 mJ) (MED2)

### 3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde “SPSS (Statistical Package for Social Science) 13.0 for Windows Version” programı kullanıldı.

Çalışmaya katılan her gönüllü için; isotretinoin tedavisine başlanmadan önce elde edilen MED değerleri MED1, isotretinoin tedavisi alırken elde edilen MED değerleri MED2 olarak kabul edildi. MED1 ve MED2 değerleri arasındaki değişimi göstermek amacıyla, MED1 değerinden MED2 değeri çıkartılarak MED değeri farkı hesaplandı. Bu farkı elde etmek için aşağıdaki formül uygulandı.

$$\text{MED değeri farkı} = \text{MED1} - \text{MED2}$$

MED2 değeri MED1 değerine göre düşük saptanırsa veya MED değeri farkı pozitif ise isotretinoinin fototoksik potansiyel taşıyor olabileceği kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme sonuçları  $p < 0,05$  ise anlamlı olarak kabul edildi (37). Sonuçlar aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak gösterildi. Karşılaştırmalar hem ortalamalar kullanılarak hem de fark olanlar ve olmayanlar gruplandırılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede bağımlı gruplarda Mann-Whitney-u test, t testi (paired sample t test) ve Ki-kare testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. MED DEĞERLERİ HESAPLANAN GÖNÜLLÜ HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Toplam 50 gönüllü hastaya 400-1800 mJ aralığında dar band UVB ışınlanması yapılarak MED değerleri hesaplandı. Yaşları 18 ile 38 (ortalama  $21,9 \pm 4,6$ ) arasında değişen hastaların 31'i (%62) kadın, 19'u (%38) erkekti. Hastaların 37 (%74)'si isotretinoin tedavisini yaz döneminde alırken, 13 (%26) hasta kış döneminde aldı. Altı hastanın deri fototipi II, 26 hastanın deri fototipi III, 12 hastanın deri fototipi IV ve altı hastanın deri fototipi V olarak değerlendirildi. Hastalar deri fototiplerine göre istatistiksel olarak daha anlamlı olması için 2 gruba ayrıldı. Deri fototipi II, III olanlar Grup 1 olarak tanımlanırken, deri fototipi IV, V olanlar ise Grup 2 olarak tanımlandı. Buna göre Grup 1'de 32 hasta ve Grup 2'de 18 hasta mevcuttu. Hastaların 32'sine nodülökistik akne, 12'sine akne vulgaris, 3 hastaya akne konglobata, 1 hastaya komedojenik akne, bir hastaya hidradenitis süpurativa ve bir hastaya da saçlı deri folikülitisi tanısıyla 0,5-0,7 mg/kg/gün doz aralığında isotretinoin başlandı (Tablo 5).

**Tablo 5: İsoetretinoin başlanan hastaların dermatolojik hastalıkları**

Tanımlar	n	%
Nodülökistik akne	32	64
Akne vulgaris	12	24
Akne konglobata	3	6
Komedojenik akne	1	2
Hidradenitis süpurativa	1	2
Saçlı deri folikülitisi	1	2
Toplam	50	100

#### 4.2. MED1 DEĞERLERİ ORTALAMASININ, MED2 DEĞERLERİ ORTALAMALARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

İsotretinoin alan tüm hastalarda MED1 ile MED2 değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında MED2 ortalaması MED1 ortalamasına göre düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6: İisotretinoin alan tüm hastalarda MED1 ve MED2 ortalamalarının karşılaştırılması**

	MED1 ortalaması	MED2 ortalaması	p
İisotretinoin alan tüm hastalar	1232 ± 316	1020 ± 359	0,001

#### 4.3. MED DEĞERLERİ FARKININ HASTA SAYISIYLA İLİŞKİSİ

MED değeri farklarına göre hasta sayılarını gösteren tablo aşağıdadır. Buna göre hastaların %30'unda herhangi bir MED değeri farkı saptanmazken 19'unda (%38) 200 mJ'lük, 14'ünde (%28) 400 mJ'lük, 2'sinde (%4) 600 mJ'lük düşüş gözlemlendi (Tablo 7).

**Tablo 7: MED değeri farkının hasta sayısı ile ilişkisi**

MED farkı (mJ)	n	%
1. Fark yok	15	30
2. Fark var	35	70
200 mJ	19	38
400 mJ	14	28
600 mJ	2	4
Toplam	50	100



#### 4.4. YAZ VE KIŞ DÖNEMİNDE MED DEĞERLERİNDEKİ DÜŞME ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

MED değeri farkına göre yaz ve kış döneminde isotretinoin kullanan hasta sayılarını gösteren tablo aşağıdadır. Buna göre yaz döneminde ilacı alan 37 hastanın 26'sında (%70,3) MED2 değerlerinde düşme gözlenirken, kış döneminde ilacı kullanan 13 hastanın 9'unda (%69,2) MED 2 değerinde düşme gözlemlendi. Mevsim dönemlerine göre MED2 değerinde düşme olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=1,00$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Yaz ve kış döneminde MED2 değerlerinde düşme olan ve olmayanların karşılaştırılması

	MED değerinde düşme olmayanlar		MED değerinde düşme olanlar		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Yaz döneminde ilaç kullananlar	11	29,7	26	70,3	37	100.0	1,00
Kış döneminde ilaç kullananlar	4	30,8	9	69,2	13	100.0	
Toplam	15	30,0	35	70,0	50	100.0	

#### 4.5. DERİ TİPİNE GÖRE MED DEĞERLERİNDE DÜŞME OLANLAR VE OLMAYANLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

MED değerlerinde düşme olan ve olmayanlar karşılaştırıldığında hastaların karşılaştırıldığında deri fototipine göre Grup 1 ve 2 arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,95) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Grup 1 ve 2’de MED değerlerinde düşme olanlar ve olmayanların karşılaştırılması

	MED değerinde düşme olmayanlar		MED değerinde düşme olanlar		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Grup 1	9	28,1	23	71,9	32	100.0	0,95
Grup 2	6	33,3	12	66,7	18	100.0	
Toplam	15	30,0	35	70,0	50	100.0	

#### 4.6. GRUP 1 VE 2’DE MED DEĞERİNDEKİ DÜŞÜŞ MİKTARLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

MED değerlerindeki düşüş miktarları açısından deri tipi II ve III olanlar (Grup 1) ile deri tipi IV, V olanlar (Grup 2) arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (p= 0,93) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Grup 1 ve 2’de MED değerlerindeki düşüş miktarlarının karşılaştırılması

MED farkı	0,0 mJ		200 mJ		400 mJ		600 mJ		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Grup 1	9	28	13	40	9	28	1	3	32	100.0	0,93
Grup 2	6	33	6	33	5	27	1	3	18	100.0	
Toplam	15	30	19	38	14	28	2	4	50	100.0	

#### 4.7. İSOTRETİNOİN KULLANIMI SONRASI MED DEĞERLERİNDE DÜŞME OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN FOTOSENSİTİVİTE TARİF EDİP ETMEDİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastaların 22 (%44)'si ilacı kullanırken fotosensitiviteden rahatsız olduklarını belirtti. Bu rahatsızlık hissini güneşe çıkıldığında kızarıklık, yanma hissi ve ısı artışı şeklinde tariflediler. Fotosensitivite tarif eden hastaların 5 (%22,7)' inde MED1 ve MED2 değeri arasında bir fark gözlenmezken, 17 (%77,3) hastanın 8'inde 200 mj, 8'inde 400mj ve 1'inde 600 mj'lük fark saptandı. Ayrıca hastaların 3 (%6)'ünde klinik olarak güneş yanığı eritemi geliştiği görüldü.

Fotosensitivite tarif etmeyen 28 hastanın 18'inde (%64,3) MED değerinde anlamlı düşme saptanırken, 10'unda (%35,7) fark saptanmadı (Tablo 11).

Fotosensitivite tarif edip etmemeleri ile MED değerlerinde düşme olup olmamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (p= 0,49).

**Tablo 11:** İsoetretinoin kullanımı sırasında MED değerlerinde düşme olan ve olmayan hastaların fotosensitivite tarif edip etmediklerinin karşılaştırılması

	MED değerinde düşme olmayanlar		MED değerinde düşme olanlar		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Fotosensitivite tarif etmeyenler	10	35.7	18	64.3	28	100	
Fotosensitivite tarif edenler	5	22.7	17	77.3	22	100	
Toplam	15	30.0	35	70.0	50	100	

0,49

#### 4.8. YAZ VE KIŞ DÖNEMİNDE İSOTRETİNOİN KULLANAN HASTALARIN FOTOSENSİTİVİTE TARİF ETME ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Kış döneminde isotretinoin kullanan 13 hastanın 6 (%46,2) 'sı fotosensitivite tarif ederken, 7 (%53,8)'si tarif etmedi. Yaz döneminde ilacı kullanan hastaların 16 (%43,2)'sı fotosensitivite tarif ederken, 21 (%56,8)'inin yakınması olmadı. Klinik olarak güneş yanığı eritemi gelişen hastalardan 1'inin ilacı kış döneminde, 2 hastanın ise yaz döneminde kullandığı belirlendi. Fotosensitivite tarif etme oranlarının yaz ve kış dönemlerinde birbirinden anlamlı olarak farklı olmadığı saptandı (p=1,00)(Tablo 12).

**Tablo 12:** Yaz ve kış döneminde isotretinoin kullanan hastaların fotosensitivite tarif etme oranlarının karşılaştırılması

	Fotosensitivite tarif etmeyenler		Fotosensitivite tarif edenler		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Yaz döneminde ilaç kullananlar	21	56,8	16	43,2	37	100.0	1,00
Kış döneminde ilaç kullananlar	7	53,8	6	46,2	13	100.0	
Toplam	28	56,0	22	44,0	50	100.0	

#### **4.9. İSOTRETİNOİN KULLANIMI SIRASINDA SAPTANAN DİĞER YAN ETKİLER**

Çalışmamızda hastalarda görülen en sık yan etki tüm hastalarda tespit edilen keilitti. Bunun yanında ilaç tedavisini kesmeyi gerektirmeyecek düzeyde hafif kan lipit yükseklikleri oldu, karaciğer fonksiyon testleri ise bütün hastalarda normal sınırlarda saptandı. İlacın yan etkileri açısından sorgulama ve/veya fizik muayene yapıldığında; 5 hastada yapay gözyaşı kullanımını gerektiren göz kuruluğu, 6 hastada kontakt dermatit, 3 hastada burun mukozası kuruluğuna bağlı burun kanaması, 1 hastada unutkanlık, 1 hastada hafif düzeyde depresif duygu durumu, 3 hastada başağrısı ve 1 hastada kabızlık yakınması olduğu tespit edildi.

## 5.TARTIŞMA

Retinoidler, keratinositlerin büyüme ve farklılaşmasını sağlayan A vitamini türevleri olup (1), doğal ve sentetik retinoidler olarak iki gruba ayrılmışlardır. Sentetik retinoidler dermatolojik hastalıkların tedavisi için üretilmiş, A vitamininin kimyasal ve biyolojik benzerleridir. Bunlar; 13-cis retinoik asit (isotretinoin), tretinoin, etretinat, asitretin, adapalen, beksaroten ve tazarotendir (14, 15, 22).

İsotretinoin, dermatolojide yaygın kullanılan ve özellikle nodüloistik aknenin tedavi seçenekleri arasında önemli yeri olan bir ilaçtır. Sebace bez fonksiyonlarını inhibe ederek sebum üretimini azaltmanın yanı sıra antiinflamatuvar etki, antibakteriyel etki, mikrobiyal enzim aktivitesinin inhibisyonu, gözenekler üzerindeki deskuamatif etkisiyle de aknenin tedavisine katkıda bulunur (4). Kullanımı süresince keilit, deri kuruluğu, kan lipit düzeylerinde hafif yükselme gibi ilacın kesilmesini gerektirmeyen yan etkilere sık rastlanmaktadır (30, 50).

Fotosensitivite; güneş ışığı veya UV'ye karşı gelişen bir reaksiyon olup, ışığa duyarlı olmak anlamına gelmektedir. Kutanoz fotosensitizasyon, normalde zararsız dozlarda UV veya görünür ışığın, yabancı bir madde aracılığıyla doku ve hücrelerin daha fazla radyasyonu absorbe etmesiyle deri reaksiyonlarına neden olması durumudur (13, 37, 54). İlaçlara bağlı gelişen fotosensitivite; hem ilacın kullanımını kısıtlayan bir durum olduğu hem de bazı fotosensitif hastalıklarda alevlenmeye yol açtığı için oldukça önemlidir. Tetrasiklinler, kinolonlar, tiazid grubu diüretikler ve psoralen fotosensitivite yan etkisi bilinen ajanlar arasındadır (8).

Fotosensitivitenin değerlendirilmesinde en sık fototest kullanılmaktadır. Fototest güneş görmeyen bölgeler olan sırt, önkol iç yüz gibi alanlara UVB ve UVA'nın artan dozlarda verilerek MED ve MPD değerlerinin hesaplanmasına yönelik yapılan bir testtir. Bu testte beklenen dozdan daha düşük dozlarda eritematöz cevap alınması fototoksisteyi gösterir (6, 37, 54, 63). İlaça bağlı fotosensitivitenin değerlendirilmesinde ayrıca fotohemoliz, kandida ve *Tricophyton mentagrophytes* ile yapılan mikrobiyolojik testler gibi çok sayıda invitro test de kullanılmaktadır (13, 67)

Retinoidler de fotosensitiviteye neden olan ajanlar arasında sayılsa da yapılan çalışmalarda sistemik retinoidlere bağlı anormal kutanöz fotosensitivite nadiren bildirilmiştir (9, 11, 12, 13, 61, 62). Retinoidlerin genel özelliklerinin ve yan etkilerinin incelendiği bir derlemede güneşe karşı artmış duyarlılık isotretinoinin yan etkileri arasında belirtilmiştir (9). Bu çalışmalarda isotretinoinin stratum korneumun kalınlığını ve derinin optik bariyer özelliğini azaltarak, UV radyasyonun penetrasyonunun artmasına neden olarak ve deride kuruluk ve fragilite artışına yol açarak fotosensitiviteye neden olabileceği ileri sürülmüştür (13, 62). İsoetretinoine bağlı gelişen fotosensitivitenin fototoksik özellikte, yani alınan ilaç miktarıyla ilişkili, güneş yanığına benzeyen ve güneş gören alanlara sınırlı bir reaksiyon olduğu fikri daha ağır basmakla birlikte (10, 12), fotoalerjik reaksiyon olduğunu da bildiren az sayıda yayın vardır (6, 7).

İsoetretinoinin fotosensitif bir ajan olup olmadığını inceleyen az sayıda çalışma olup (10, 11, 62), konunun aydınlatılması için daha fazla sayıda hasta grubuyla çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (62).

Çalışmamız isotretinoin kullanan hastalarda böyle bir yan etkinin olup olmadığını araştırılması için planlandı. Bu amaçla çalışmaya isotretinoin kullanan 50 gönüllü hasta alındı. Hastalara fototest uygulanarak tedaviye başlamadan önce hesaplanan MED 1 ve tedavide hedeflenen dozun yarısına ulaştıklarında hesaplanan MED2 değerleri karşılaştırıldı. MED2 ortalaması MED1 ortalamasına göre anlamlı olarak düşük saptandı. Ayrıca hastaların %70'inde MED değerlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme tespit edildi ve isotretinoinin fototoksik bir ajan olarak kabul edilebileceği sonucuna varıldı. İlacın kullanıldığı mevsim dönemlerine göre karşılaştırıldığında MED değerlerinde düşme olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Hastaları deri tipine göre 2 gruba ayırdığımızda deri fototipi daha hassas olan Grup 1 ile güneşe daha az duyarlı olan Grup 2 arasında MED değerleri farkı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızdaki hastaların 37 (%74)'si tedavilerini yaz döneminde almalarına rağmen bu hastaların sadece 16 (%43,2) sı fotosensitiviteden yakındılar. Hastalarımızın sadece 3 (%6)'ünde klinik olarak güneş yanığı eritemi gözlemlendi. Bu 3 hastanın da MED2 değerlerinde MED1 değerlerine göre anlamlı düşme tespit edildi.

Bu hastalardan 1'i ilacı kış döneminde kullanırken, diğer 2'si yaz döneminde kullanmaktaydı.

Ferguson ve arkadaşları tarafından klinik fotosensitivitenin tanısı için etretinat kullanan 9 hasta (10-50 mg/gün, 3-12 ay süreyle) ve isotretinoin (10-30 mg/gün, 4-24 hafta) kullanan 6 akneli hastaya 150 w ksenon kavisli solar simülâtör (>280 nm) (68) kullanarak fototest yapılmıştır. Sadece etretinat kullanan bir hasta daha önceden fotosensitivite tarif ederken, diğer 8 hasta ve isotretinoin kullanan 6 hasta klinik olarak fotosensitivite tarif etmemişlerdir. Olguların hiçbirinde ışığa maruziyetten hemen sonrasında ve 1., 2., 4., 6 ve 24. saatte yapılan değerlendirmelerde eritem saptanmamış, ancak etretinat kullanan 2 hastada gecikmiş anormal eritem cevabı alınmıştır. İso-tretinoin kullanan 6 hastanın 5'inde anormal bir reaksiyon gelişmezken, 1 hastada reaksiyon gelişmiştir, ancak bunu dikkate değer bulmamışlardır. Sonuçta etretinat ve isotretinoine bağlı bu anormal eritematöz reaksiyonun ilacın metabolizma ve farmakokinetiğinde bireysel farklılıklara bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. İso-tretinoinin daha düşük dozlarda kullanılmasının ve daha düşük seviyede güneş ışığının bu sonuçların alınmasına ayrıca neden olabileceğini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada aynı hastaların yıkanmış alyuvarları üzerinde yapılan invitro *Candida albicans* çalışmasında retinoidler fototoksik bulunmamıştır. İnvitro fotohemolizis çalışmalarında ise etretinatın fototoksik olmadığı buna karşın, isotretinoin ve etretinatın major metaboliti olan all-trans retinoik asitin fototoksik potansiyelinin olduğu ve bunların içinde en fototoksik olanının etretinat metaboliti olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kullanılan invitro testler sonucunda isotretinoinin, hem kendisinin hem de metabolitinin fotosensitizasyondan sorumlu olabileceği bildirilse de fotosensitivite yapıcı etkisi net olarak kanıtlanamamıştır (13, 62).

Diffey ve arkadaşlarının Kuzey İngiltere'de 1984'te yaptıkları çalışmada 1 mg/kg/gün dozunda isotretinoin alan 5 hastada tedavi başlanmadan önce ve tedaviden 3 hafta sonra monokromator radyasyon kullanılarak MED değerleri hesaplanmıştır. İso-tretinoinin 320-350 nm dalga boylarında invitro absorpsiyon spektrumunda belirgin pik yapmasına rağmen yaptıkları invivo testte MED değerlerinde anlamlı azalma saptayamamışlardır. Beş hastanın hiçbirisi güneş ışığına



karşı tahammülsüzlükten yakınmamıştır. Ayrıca bir yıl önce isotretinoin başlanıp yaklaşık dört ay süreyle kullanan 65 hastada sporadik olarak yüzde eritem gözlenmiş, bu durumun bölgenin iklim koşullarına bağlı olduğu ve güneş ışığına değil, rüzgar gibi iklimsel faktörlere bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (10).

İlk yapılan fototest çalışmalarından olan Ippen ve arkadaşlarının ve Goerz ve arkadaşlarının 1978'de yaptıkları çalışmada da retinoidlerin fotosensitivite yapıcı etkisi tam olarak kanıtlanamamıştır (62).

Bu çalışmalarda fotosensitivite ile ilişkili bir bulgu saptanmamasına rağmen, bizim çalışmamızda isotretinoinin fototoksik bir ajan olduğu tespit edildi. Çalışmamıza sadece isotretinoin kullanan 50 hasta dahil edildi. Yapılan fototest sonucunda 35 (% 70) hastada MED2 değerlerinde MED1 değerlerine göre fototoksisteyi gösteren anlamlı düşüş saptandı. Daha önce fotosensitivite yakınması olmayan bu 35 hastanın 17 (% 48)'sinde tedavi sırasında fotosensitivite yakınması gelişti. Ancak mevsimsel olarak fotosensitivite açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Angel ve arkadaşlarının 1983'te yaptıkları çalışmada güneş yanığı reaksiyonu isotretinoin kullanan hastaların %5-12' sinde saptanmıştır (62).

Strauss ve arkadaşlarının üç büyük merkezde yaptıkları ve 150 nodülokistik akneli hastanın incelendiği klinik çalışmalarında 0,1 mg/kg/gün dozunda isotretinoin kullanan 50 hastanın %15'inde, 0,5 mg/kg/gün dozunda kullanan 50 hastanın %10' unda ve 1 mg/kg/gün dozunda kullanan 50 hastanın %10'unda güneş yanığı geliştiği tespit edilmiştir. Hastalara bütün olarak bakıldığında ise %12' sinde güneş yanığı geliştiği bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise isotretinoini 0,5-0,7 mg/kg/gün dozunda kullanan hastalarımızın sadece 3 (%6)'ünde klinik olarak güneş yanığı eritemi geliştiği görüldü.

Mc Cormack ve Turner, şiddetli kistik aknesi olan 19 yaşında bir erkek hastaya kış mevsiminde 1 mg/kg/gün dozunda isotretinoin başlamışlar ve daha önce herhangi bir sistemik ilaç kullanmayan, fotosensitivite öyküsü olmayan ve cilt tipi II olan hastada tedaviye başladıktan sonra şiddetli güneş yanığı oluştuğunu bildirmişlerdir. Hastanın güneşli havalarda günün orta saatlerinde dışarıda iki saat

geçirdiği öğrenilmiş ve mevsimsel özelliklere de bakılarak UVB' nin etkisinin az olduğu Washington'da böyle bir reaksiyonun oluşumunu UVA'ya bağlı fototoksik bir reaksiyon olarak değerlendirmişlerdir. Bu olguda bu olayın fototest ile değerlendirilmesini planlamışlardır (12).

Biz hastalarımızda sadece UVB kullanarak fototest yaptık. Çalışmamızın sonucuna göre fototoksik bir ilaç olduğu tespit edilmesine ve hastalarımızın 37 (%74)'sinin isotretinoin tedavisini yaz döneminde almalarına rağmen klinik olarak sadece 3 (% 6) hastada tedavi süresince yüzde güneş yanığı eritemi geliştiği görüldü. Bu hastalardan 1'i ilacı kış döneminde kullanıyorken, 2'si yaz döneminde kullanmaktaydı.

Genellikle isotretinoinin fototoksik bir ajan olduğu söylene de Auffret ve arkadaşlarının 1992'de yayınladıkları bir olgu sunumunda isotretinoine bağlı ışıkla alevlenen alerjik reaksiyon bildirilmiştir. Otuz altı yaşında olan, ayrıca doğum kontrol hapi da kullanan bu bayan hastada 30 mg/gün dozunda isotretinoin başlanmasından 2 gün sonra hastanın yüz, boyun, ön kollarında eritem, presternal bölgede kaşıntı, daha sonra ışık gören bölgelerde eritemli veziküller sırt, gövde ve kollarda makülopapüler bir erüpsiyon ve birkaç saat içinde yüzde ödem olduğu tespit edilmiş. Bunun üzerine isotretinoin kesilmiş ve lezyonların bir hafta içinde gerilediği gözlenmiş. Bu hastaya retinoik asit ile %0,005 ve %0,1 konsantrasyonlarda fototest ve fotopatch test yapılmış, 48. saatte yapılan değerlendirme pozitif olarak saptanmış. Ayrıca isotretinoin pudrası etanol ile %0,01 ve %0,001 oranında seyreltilerek, patch test şeklinde uygulanmış, 48 saat sonra değerlendirilmiş. %0,01'lik konsantrasyonda veziküler cevap, %0,001'lik konsantrasyonda ödematöz cevap gözlenmiş. Aynı test üç sağlıklı bireyde aynı koşullar altında yapıldığında negatif sonuç alınmış. Fotopatch test UVA (1 J/cm<sup>2</sup>) ile yapıldığında alerjik reaksiyonda alevlenme gözlenmezken, UVB (75 mJ/cm<sup>2</sup>) ile alevlendiği izlenmiş. Kendi olgularının isotretinoine bağlı gerçek bir alerjik reaksiyon olduğunu ve bunu da fotopatch test ile desteklediklerini bildirmişlerdir. (7).

Biz hastalarımıza sadece fototest uyguladık. Fotopatch test uygulamadığımızdan isotretinoinin fotoalerjik bir reaksiyon yapıp yapmadığını söyleyemeyiz.

Son yıllarda yayınlanan bazı çalışmalarda retinoid alan hastalarda herpes virüs enfeksiyonlarının uzun sürdüğü ve sık tekrarladığı bildirilmiştir (69, 70, 71). Buna karşın A vitamini türevlerinin invivo ve invitro olarak antiviral etkili olduğu da gösterilmiştir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte retinoidlerin, direkt olarak retinoik asit reseptörleri aracılığıyla viral gen sunumunu düzenlediği, retinoik asit izomerlerinden all-trans retinoik asit, 9-cis retinoik asit ve 13-cis retinoik asitin invitro olarak herpes virus enfeksiyonlarını azalttığı rapor edilmiştir (72). Bilindiği gibi Herpes virus enfeksiyonlarında güneş ışığı ve travma tetikleyici faktörlerdir (69, 73). Antiviral etkili olmasına rağmen retinoid alan hastalarda viral hastalıkların tekrarlaması ve uzun süreli seyretmesinin nedeninin, isotretinoinin stratum korneumu inceltmesi ve fotosensitivite etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür (69).

Rollman ve Vahlquist 1983'te bir olguda ilaç kesildikten bir ay sonra da fotosensitivitenin devam ettiğini bildirmişlerdir ve bu etkiyi ilacın yarı ömrünün uzun oluşuna bağlamışlardır (62). Biz çalışmamızda tedavi sonrasında tekrar fototest yapmadık.

Literatürlerde çelişkili sonuçlar bildirilmiş olsa da bizim çalışmamızda isotretinoin tedavisine bağlı MED değerlerinde anlamlı düşme saptanmış olması ilacın güçlü fototoksik potansiyel taşıdığını göstermektedir. Bununla beraber yaz ve kış döneminde isotretinoin kullanan hasta gruplarında fotosensitivite açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hastaların %64'ünün deri tipi II ve III olmasına rağmen klinik olarak güneş yanığı eritemi gelişmemiş olması da ilginç bulunmuştur. Bu da MED değerlerindeki bu anlamlı düşmenin günlük hayatı etkileyecek düzeyde bir fotosensitivite yaratmadığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda isotretinoinin hastalarımızın %70'inde MED değerlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmeye yol açtığı tespit edilmiştir. Bu bulgu ilacın kendisinin fototoksik potansiyele sahip olduğunu göstermekte, bazı çalışmalarda yer alan fotosensitivite reaksiyonları da bu

durumu desteklemektedir. Ancak deri tipi ve mevsim dönemlerine göre MED değerlerinde düşme olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamıza göre fototoksik bir ilaç olduğu tespit edilse de, hastalarda klinik olarak günlük hayatı etkileyecek düzeyde bir fotosensitiviteye yol açmadığı da görüldü. Aknenin tedavisinde ortalama 6-7 aylık kullanım gerektirmesi nedeniyle güneşin daha yoğun olduğu ilkbahar ve yaz aylarında ilacın kullanılıp kullanılmayacağı hekimler tarafından net yorumlanamamakla birlikte sonuçlarımıza göre bu kararın isotretinoin tedavisini başlayacak olan hekimin kendisi tarafından verilmesinin doğru olacağını düşünüyoruz. Ayrıca yaz aylarında kullanılacaksa isotretinoin kullanacak hastalara güneş koruyucu kremler, güneş altında fazla kalmama, kıyafet ve şemsiye gibi fiziksel korunma yöntemlerinin önerilmesinin uygun olabileceğini düşünüyoruz.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- 0,5-1 mg/ kg dozunda isotretinoin kullanan tüm hastalarda yapılan fototest sonucuna göre MED1 ile MED2 değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında MED2 ortalaması MED1 ortalamasına göre düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Ayrıca hastaların %70'inde MED2 değerlerinde MED1 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşme tespit edildi. Bu sonuçlar isotretinoinin fototoksik bir ilaç olduğunu düşündürmektedir.
- 2- Mevsim dönemlerine göre MED değerlerinde düşme olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=1,00$ ).
- 3- Deri tipi II, III olanlar (Grup 1) ile deri tipi IV, V olanlar (Grup 2) MED değerleri farkı ve düşüş miktarları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).
- 4- Hastaların fotosensitiviteden rahatsız olup olmadıkları sorgulandığında; MED değerinde düşme olan ve olmayanlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,49$ ).
- 5- İsoetretinoini yaz ve kış döneminde kullanan hasta grubunda fotosensitivite açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p=1,00$ ).
- 6- İsoetretinoine bağlı hastalarımızın %70'inde MED değerlerinde fototoksisiteyi gösteren düşme tespit edilmesine rağmen, sadece 1'i kış döneminde, 2'si yaz döneminde olmak üzere ilacı kullanan toplam 3 (%6) hastada klinik olarak güneş yanığı eritemi geliştiği tespit edildi. Yani hastalarda klinik olarak günlük hayatı etkileyecek düzeyde bir fotosensitiviteye yol açmadığı görüldü.
- 7- İsoetretinoin tedavisinin yaz veya kış döneminde başlanmasına tedaviyi başlayacak olan hekimin kendisinin karar vermesinin doğru olacağını düşünüyoruz.
- 8- Yaz aylarında kullanılacaksa güneş koruyucu kremler, güneş altında fazla kalmama, kıyafet ve şemsiye gibi fiziksel korunma yöntemlerinin önerilmesinin uygun olabileceğini düşünüyoruz.

## 7. ÖZET

### İSOTRETİNOİN KULLANAN HASTALARDA FOTOSENSİTİVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fototoksik ve fotoalerjik ilaç reaksiyonları retinoidlerin yan etkilerinden biri olarak düşünülmesine rağmen bu konu hakkında bir görüş birliği yoktur. Literatürde de bu konuyla ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle geniş olgu sayısına sahip bu çalışmanın yapılması planlandı.

Çalışmamızda isotretinoin tedavisine bağlı anlamlı bir fotosensitivitenin olup olmadığı tespit edilmesi amaçlandı. Bu amaçla isotretinoin tedavisi planlanan ve çoğunluğu akne vulgarisli elli hastaya dar band UVB ışınlaması ile fototest yapıldı. Tedavi öncesinde (MED1) ve tedavi sırasında hedef dozun yarısına ulaştıktan sonra (MED2) minimal eritem dozu (MED) hesaplandı ve iki değer arasındaki farka göre anlamlı bir fotosensitivitenin olup olmadığı değerlendirildi. Çalışmamızın sonucuna göre 0,5-0,7 mg/kg /gün dozunda isotretinoin kullanan tüm hastalarda MED1 ve MED2 değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında MED2 ortalaması, MED1 ortalamasına göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Ayrıca hastalarımızın %70'inde MED2 değerleri MED1 değerlerine göre anlamlı olarak düşük saptandı. Buna göre ilacın fototoksik olduğu düşünüldü. Hastalar deri tiplerine ve ilacı kullandığı mevsim dönemlerine göre değerlendirildiğinde fotosensitivite açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Sadece 3 (%6) hastada tedavi süresince güneş yanığı eritemi geliştiği görüldü.

Çalışmamızın sonucuna göre; MED değerlerini tedavinin başlangıca göre düşürmesi nedeniyle isotretinoinin fototoksik potansiyele sahip olduğu, ancak klinik bulgu vermemesi nedeniyle günlük hayatı etkileyecek düzeyde bir fotosensitiviteye yol açmadığı görülmektedir. Buna göre ilacın yaz mevsiminde kullanılıp kullanılmayacağına hekimin kendisinin karar vermesinin doğru olacağını, yaz aylarında isotretinoin kullanacak hastalara güneş koruyucu kremler, güneş altında fazla kalmama, kıyafet ve şemsiye gibi fiziksel korunma yöntemlerinin önerilmesinin de uygun olacağını düşünüyoruz.

**Anahtar sözcükler:** İsoetretinoin, fotosensitivite, UVB, MED, güneş yanığı eritemi

## 8. ABSTRACT

### EVALUATION OF PHOTSENSITIVITY IN PATIENTS USING ISOTRETINOIN TREATMENT

Although phototoxic and photoallergic drug reactions are considered as one of the side effects of retinoids, there is no consensus about it. There are few studies in the literature about this subject. For this reason, this study which has a large number of cases was planned to be done.

In our study, it was aimed to find whether significant photosensitivity due to isotretinoin treatment exists. For this aim, phototest was done by narrow-band UVB irradiation on fifty patients majority of whom with acne vulgaris and were planned isotretinoin treatment. Minimal erythema dose (MED) were calculated on pretreatment (MED1) and during the treatment after reaching half of the target dose (MED2) and it was evaluated whether significant photosensitivity exist according to the difference between the two values. As a result of our study, when the mean values of MED1 and MED2 were compared for the patients who were using 0,5- 0,7 mg/kg/day isotretinoin, MED2 means were found lower than MED1 means ( $p < 0,05$ ). Also, MED2 values were determined significantly lower than MED1 values in 70% of the patients. Accordingly it was thought that isotretinoin was one of the phototoxic drugs. When the patients were evaluated according to their skin phototypes and the seasonal period of drug usage, no significant difference in terms of photosensitivity was determined ( $p > 0,05$ ). Only three patients had clinically sunburn erythema during treatment.

According to the results of our study, since MED values are lower according than the values at beginning of the treatment, it was seen that isotretinoin has phototoxic potential, but doesn't create photosensitivity in the level to affect the daily life due to the lack of clinical findings. We think that the doctor himself should decide whether to use the drug in summer and would be appropriate that suggesting protective creams, not to stay under the sun much and physical protection methods, such as clothing and umbrellas to patients who use isotretinoin in the summer,

**Key Words:** Isotretinoin, photosensitivity, UVB, MED, sunburn erythema.

## 9. KAYNAKLAR

1. Mcconnell CF. Retinoid therapy for cutaneous disease: current concepts. *Curr Probl Dermatol* 2000; **12**: 246-248.
2. Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**: 171-82.
3. Ward A, Brogden RN, Heel RC, et al. Isotretinoin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. *Drugs* 1984; **28**: 6-37.
4. Peck GL, DiGiovanna JJ. The retinoids. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. Eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* [7 th ed.]. New York: McGraw-Hill Company, 2007: 2810-2820.
5. Çıkım A Ç, Seyhan M. Akne vulgaris tedavisinde izotretinoinin etkinliği ve yan etkileri. *Türkderm* 2008; **42**: 51-55.
6. Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J Cutan Med Surg* 2004; **8**: 424-431.
7. Auffret N, Bruley C, Brunetiere RA, Decot MC, Binet O. Photoaggravated allergic reaction to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 321-2.
8. Lim HW. Abnormal responses to ultraviolet radiation: photosensitivity induced by exogenous agents. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. Eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7 th ed. New york: McGraw-Hill Company, 2007: 1589-2820.
9. Dicken CH. Retinoids: a review. *J Am Acad Dermatol* 1984; **11**: 541-552.
10. Diffey BL, Spiro JG, Hindson TC. Photosensitivity studies and isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1985; **12**: 119-21.
11. Strauss JC, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose- response study. *J Am Acad Dermatol* 1984; **10**: 490-496.
12. McCormack LS, Turner MLC. Photosensitivity and isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1983; **9**: 273-4.
13. Ferguson J, Johnson B. Retinoid associated phototoxicity and photosensitivity. *Pharmacol Ther* 1989; **40**: 123-135.



14. Monga M. Vitamin A and its congeners. *Semin in Perinatol* 1997 ; **21**: 135-142.
15. Alp A, Anadolu R. Retinoidler ve karsinogenezisde etkileri. *T Klin J Dermatol* 1996; **6**: 50-56.
16. Elias PM, Williams ML. Retinoids, cancer and the skin. *Arch Dermatol* 1981; **117**: 160-80.
17. Gollnick H, Dümmler U. Retinoids. *Clin Dermatol* 1997; **15**: 799-810.
18. Tüzün Y, Dolar N. Güncel akne tedavisi. *Dermatose* 2004; **4**: 220-229.
19. DiGiovanna JJ, Zech LA, Ruddel ME, Gantt G, Peck GL. Etretinate: persistent serum concentrations after long-term therapy. *Arch Dermatol* 1989; **125**: 246-51.
20. Özkan AŞ, Alper S. Sistemik Tedavi. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji* [3.baskı.]. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 2147-2248.
21. Scheinfeld N. Scholls of pharmacology: retinoid update. *J drugs Dermatol* 2006; **5**: 921-2.
22. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Katsambas AD. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne. *Clin Dermatol* 2004; **22**: 408-411
23. Çalıköğlü E, Kundakçı N. Psoriasis tedavisinde kullanılan tedavi ajanlarının patogenetik etki mekanizmaları ve tedavi kombinasyonları. *T Klin J Dermatol* 2000; **10**: 30-36.
24. Blaner WS. Cellular metabolism and actions of 13-cis retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 2001; **45**: 129-35.
25. Allı N. Retinoidler. Taşpınar A ed. In: *Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler, XI. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyomu*, 1. kitap. Ankara: Yargıcı Matbaası, 1994; 130-40.
26. Orfanos CE, Ehlert R, Gollnick H. The retinoids. A Review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1987; **34**: 459-503.
27. Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition* 1999; **15**: 523-6.

28. Özden MG, Karlıkaya G, Bek Y, Mutlu N. Akne vulgaris hastalarında isotretinoin tedavisinin serum kreatin fosfokinaz düzeyi üzerine etkisi. *Türkderm* 2008; **42**: 56-9.
29. Savaşkan H. Oral retinoidler. In: Tüzün Y. *Dermatolojide Gelişmeler*, İstanbul. Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği Yayını, Teknografik Matbaacılık, 1991; 67-72.
30. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' diseases of the skin. Clinical Dermatology* [10 th ed.]. Canada: Saunders Elsevier, 2006; 231-250.
31. Kunyetz RA. A review of systemic retinoid therapy for acne and related conditions. *Skin Therapy Lett* 2004; **9**: 1-4.
32. Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. Cutaneous photosensitivity disease induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; **33**: 551-73.
33. Baz K, Köktürk A, Kaya Tİ , İkizoğlu G, Yazıcı AC, Koca A. İsoetretinoine bağlı paronişi ve granülasyon dokusu gelişimi. *T Klin J Med Sci* 2003; **23**: 319-22.
34. Brelford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg* 2008; **27**: 197-206.
35. Lee A, Griffiths WAD. Side effect of retinoids. *Retinoids* 2001; **17**: 103-107.
36. Saurat JH. Side effect of systemic retinoids and their clinical management. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**: 23-8.
37. Allen JE. Drug-induced photosensitivity. *Clin Pharm* 1993; **12**: 580-7.
38. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; **45**: 150-7.
39. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; **313**: 837-41.
40. DiGiovanna JJ, Langman CB, Tschien EH, Jones T, Menter A, et al. Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**: 709-17.
41. Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* 2002; **287**: 47-54.
42. Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis* 1995; **5**: 165-8.

43. Roytman M, Frumkin A, Bohn TG. Pseudotumor cerebri caused by isotretinoin. *Cutis* 1988; **42**: 399-400 .
44. Henderson CA, Highet AS. Depression induced by etretinate. *Br Med J* 1989; **298**: 964.
45. Jacobs DG, Deutsch NL, Brewer M. Suicide, depression, and isotretinoin is there a causal link? *J Am Acad Dermatol* 2001; **45**: 168-75.
46. Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patient receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can J Clin Pharmacol* 2007; **14**: 227-33.
47. O'Leary TJ, Simo IE, Kanigsberg N, Walker J, Goodall JC, Ooi TC. Changes in serum lipoproteins and high-density lipoproteins composition during isotretinoin. *Clin Invest Med* 1987; **10**: 355-360.
48. Erkin G, Boztepe G. Akne vulgaris. *Hacettepe Tip Dergisi* 2004; **35**: 207-211.
49. Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995; **32**: 15-25.
50. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: The role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* 1995; **32**: 31-41.
51. DiGiovanna JJ. Systemic retinoid therapy. *Dermatol Clin.* 2001; **19**:161-7.
52. Gil EM, Kim TH. UV-induced immune suppression and sunscreen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; **16**: 101-10.
53. Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**: 937-58.
54. Dubakiene R, Kupriene M. Scientific problems of fotosensitivity. *Medicana* 2006; **42**: 619-624.
55. Vassileva SG, Mateev G, Parish LC. Antimicrobial photosensitive reactions. *Arch Intern Med* 1998; **158**: 1993-2000.
56. Epstein JH. Phototoxicity and photoallergy. *Semin Cutan Med Surg* 1999; **18**: 274-84.
57. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2002; **25**: 345-72.

58. McGregor JM, Hawk JLM. Acute Effects of ultraviolet radiation on the Skin. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI Eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, [7 th ed.]. New York: McGraw-Hill Company, 2007: 1555-1561.
59. Zanolli M. The modern paradigm of phototherapy. *Clin Dermatol* 2003; **21**: 398-406.
60. Nee TS. Phototherapy. *Clin Dermatol* 1997; **15**: 753-67.
61. Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002; **18**: 262-9.
62. Ferguson J, Johnson BE. Photosensitivity due to retinoids: Clinical and laboratory studies. *Br J Dermatol* 1986; **115**: 275-283.
63. Moseley H, Naasan H, Dawe RS, Woods J, Ferguson J. Population reference intervals for minimal erythemal doses in monochromator photesting. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; **25**: 8-11.
64. Hawk JLM, Norris PG. Abnormal Responses to Ultraviolet Radiation: Idiopathic. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, [7 th ed.]. New York: McGraw-Hill Company, 2007: 1573- 1588.
65. Kochevar IE, Pathak MA, Parrish JA. Photophysics, photochemistry, photobiology. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, [7 th ed.]. New York: McGraw-Hill Company, 2007: 220-230.
66. Joseph Y. Güneşten koruyucu preparatlar ve cilt kanserlerinden korunma. Fitzpatrick JE, Aeling JL ed. *Dermatoloji Sırları*, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004: 348-354.
67. Horio T. Evaluation of drug phototoxicity by photosensitization of *Trichophyton mentagrophytes*. *Br J Dermatol* 1981; **105**: 365-370.
68. Mackenzie LA, Frain-Bell W. The construction and development of a grating monochromator and its application to the study of the reaction of the skin to light. *Br J Dermatol* 1983; **89**: 251.
69. Yazıcı AC, Baz K, İkizoğlu G. Recurrent herpes labialis during isotretinoin therapy: is there a role for photosensitivity? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 93-95.
70. Stetson CL, Butler DF, Rapini RP. Herpetic whitlow during isotretinoin therapy. *Int J Dermatol* 2003; **42**: 496-98.

71. Baxter KF, Cunliffe WJ. Retinoid herpeticum. *Clin Exp Dermatol* 2001; **26**: 557-558.
72. Isaacs CE, Kasczak R, Pullarkat RK, et al. Inhibition of herpes simplex virus replication by retinoic acid. *Antiviral Res* 1997; **33**: 117-127.
73. Nikkels AF, Pierard GE. Treatment of mucocutaneous presentations of herpes simplex virus infections. *Am J Clin Dermatol* 2002; **3**: 475-87.

## 10. Takip Formu (Form 1)

Hastanın Adı soyadı:

Dosya no:

Şikayet:

Tanı:

Daha önce aldığı tedaviler ve süresi:

Tarih:

Yaş ve cinsiyet:

Telefon:

Laboratuvar bulguları:

Tarih	AST	ALT	Kolesterol	LDL	HDL	VLDL	TG
Başlangıç							
Hedef dozun yarısında bakılan değerler							

Minimal Eritem Dozu (MED) değerleri

Tedavi öncesi MED değeri (MED1)	Hedef dozun yarısında bakılan MED değeri (MED2)

Başvuru anındaki muayenesi:

Hedef dozun yarısına ulaşıldığında yapılan muayene:

Başka dermatolojik hastalık :

Sistemik hastalık ve kullandığı ilaçlar:

İlacın yan etkileri:

Fotosensitivite tarifi:

Geçirilmiş güneş yanığı öyküsü:

İlacı kullanırken güneş yanığı eritemi oluşup oluşmaması: