

KARDİYOVASKÜLER İLAÇLAR VE DERMATOLOJİK YAN ETKİLERİ*

Işık BAŞAR, Ertuğrul H. AYDEMİR

▼	Giriş
▼	Metin
▼	Özet
▼	Kaynaklar

Background.- Cutaneous adverse effects of cardiovascular medicaments take an important place among the side effects of these medicaments and may be seen 1-19 % due to the used drug. Pruritus, oedema, vasculitis, thrombositopenic purpura, macule, papule, erythema, blisters, urticaria, angioneurotic oedema are common symptoms and diseases. Photosensitivity, hyperpigmentation, erythema multiforme and alopecias may be seen infrequently.

Otherwise, there are some special uncommon symptoms which have been seen related with certain medicaments. Acecanide, disopramide, procainamide, propaphenone, quinidine, acebutolol, furosemide, clonidine and reserpine may cause Lupus erythematosus-like dermatitis. Atenolol, carvedilol, practolol, may cause psoriasiform reactions. Captopril, hydrochlorothiaside, aspirine may cause pityriasis rosea like dermatitis, enalapril may cause to pemphigus and diazoxide may cause to hypertrichosis.

Başar I, Aydemir EH. Cutaneous adverse effects of cardiovascular drugs. Cerrahpaşa J Med 1999; 30 (4): 286-297.

GİRİŞ ▲

Aktif tedaviler sırasında herhangi bir zamanda deri reaksiyonları görülmektedir. Bu reaksiyonlar çok çeşitli ve genellikle hafif ve geçicidir. Seyrek olarak ağır hatta öldürücü olabilirler. Kardiyovasküler ilaçların yoğun olarak kullanıldığı günümüzde bunların yan etkileri çoğunlukla dermatolojik reaksiyonların tanısından öğrenilmektedir.

ANTIARİTMİK İLAÇLAR ▲

KLAS 1 ANTIARİTMİK İLAÇLAR

Accainid. Antinükleer antikorlar ve lupus benzeri sendrom procainamid'e göre seyrekler. Ürtiker, pruritus ve makulopapüler ve eritematöz döküntüler ilacın kesilmesiyle kısa sürede kaybolmaktadır.¹⁻⁴

Disopramid. % 1-3 oranında yaygın döküntü, dermatoz veya pruritus ve lupus benzeri sendrom tanımlanmıştır.⁵

Encainid. % 1'den az periorbital ödem, trombositopeni veya döküntü tanımlanmıştır. Yan etkiler doz oranıyla ilgilidir. Günde 200 mg kullananlarda % 4, 75-150 mg kullananlarda % 1 oranında yan etki saptanmıştır.⁵

Flecainid. Ortalama % 1-3 oranında hastada döküntü ve kızarıklık görülmüştür. % 1 den az oranda dil ve dudaklarda ve ağız içinde şişme,

ürtiker, pruritus veya eksfoliyatif dermatit saptanmıştır.^{6,7}

Lidocain. Uzun süreli intravenöz kullanımı lokal tromboflebit yapabilir. Lokal anestezi için kullanıldığında allerjik kontakt dermatit, ürtiker ve hatta anafilaksi görüldüğü bildirilmiştir.^{8,9}

Moricizin. Dermatolojik yan etkiler çok seyrek olarak ürtiker, deride kuruma, döküntü ve pruritus olarak bildirilmektedir.⁵

Phenytoin. Deri reaksiyonları % 19 oranında olabilmektedir. Skarlatiniform veya morbiliform döküntüler en sık görülenleridir.¹⁰ Diğer dermatolojik reaksiyonlar büllöz, eksfoliyatif ve purpurik dermatitler, lupus benzeri reaksiyonlar, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizdir.⁵ Ayrıca yüzde, dudaklarda şişme ve irreversibl hipertrikozis, nonspesifik pigmentasyon, morbiliform egzantem, liken planus tipi döküntüler, mukokutaneus oküler sendrom, ürtiker, nontrombopenik purpura ve büllöz döküntüler ve akne lezyonları oluşturabilir.¹⁰⁻¹³ Antiepileptik olarak kullanıldığında yüzde, burunda, dudaklarda, kafa derisinde şişme ve topuklarda kalınlaşma yapmaktadır.¹⁴⁻¹⁶

Hastanede yatanların % 90 ında, poliklinik hastalarının % 40-60 ında jinjiva hiperplazisi saptanmakta ve oral skuamöz hücre karsinomuna neden olduğu bildirilmektedir.^{17,18}

Antikonvulsan hipersensitivite sendromu, psödolenfoma, T hücreli lenfoma diğer bilinen yan etkileridir.¹⁶

Prokainamid. Anjiyonörotik ödem, ürtiker, pruritus, yüzde kızarıklık, makülopapüler döküntü ve Sjögren benzeri bir sendrom oluşturabilir. Ateş, titreme, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, artralji, psödoperikardit, generalize lenfadenopati, lökopeni, eozinofili ve pozitif antinükleer faktörü bulunduran lupus eritematozus benzeri bir sendroma % 30 oranında neden olabilmektedir.¹⁹

Deride vaskülitler oluşabilir ve terminal falanksların amputasyonuna kadar varan ağır sonuçlar bildirilmiştir. İlaç kesildikten sonra antinükleer antikor, lupus hücresi negatifleşmektedir. Bazı hastalarda da trombositopeni, intrahepatik kolestaz görülmüştür.²⁰

Propafenon. Hastaların % 0.7'sinde pozitif ANA ve lupus benzeri reaksiyonlar olabilir.²¹

Kinidin. Trombositopenik purpura, anjiyödem, eksfoliyatif dermatit, livedo retikularis ve fotodermatit gibi çok çeşitli dermatolojik değişiklikler yapmaktadır. Ayrıca ürtiker, skarlatiniform veya morbiliform döküntüler, akne gibi döküntüler, kızarıklık, pruritus, kontakt dermatit ve daha seyrek olarak da likenoid döküntüler, büllöz reaksiyonlar, eritema multiforme görülmektedir. Psoriasis ve ilaca bağlı lupus eritematosus da bildirilmektedir.^{22,23}

Trombositopenik purpura ilaç kesildikten sonra kısa sürede normale

dönmektedir.²⁴

Tocainid. Hastaların % 2 - 12 sinde deride döküntüler görülmektedir. Terleme, üşüme, gece terlemeleri, nemli deri ve deride sıcaklık veya soğukluk hisleri, yüzde kızarıklık ve solmalar, pruritus, geçici makulopapüler döküntü, alopesi ve ürtiker tanımlanmaktadır. Ventriküler erken atımların tedavisi için ilacın başlanmasından 14 gün sonra 71 yaşında psoriasisli bir hastada makulopapüler lüpid döküntüler, dudak ve jinjiva kanamaları, baş dönmesi, ekstremitelerde titremeler, ateş ve kısa süreli hafıza kaybı saptanmıştır.²⁵⁻²⁷

KLAS II İLAÇLAR - BETA BLOKERLER

Acebutolol. Hastaların % 2 sinde pruritus veya döküntü görülür. Diğer yan etkileri terleme, reversibl alopesi ve trombositopenik purpuradır. Beta blokerler içinde en yüksek antinukleer antikör oluşturan acebutolol'dür. Lupus benzeri sendromu oluşturan hastaların % 10 - 30'unun ANA testi pozitifdir. Yan etki gösteren hastaların sadece % 0.5 i ilacın kesilmesini gerektirmektedir.²⁸

Atenolol. Diğer betablokerler gibi birçok dermatolojik anormallik oluşturmaktadır. Psoriasis'in alevlenmesine veya yeni püstüllü psoriasiform döküntülere neden olmaktadır. Psoriasisli 61 yaşındaki bir kadın hasta atenolol (100 mg/ gün) tedavisinin 18 nci gününde döküntülerini göstermiş ve ilaç kesildikten 10 hafta sonra iyileşebilmiştir.²⁹

Pozitif ANA ve lupus benzeri sendrom bildirilmiştir ve 65 yaşında bir kadında bir ay süreyle 100 mg atenolol kullanımından sonra deride vaskulit saptanmıştır. Lezyon önce alt ekstremitelerde purpurik döküntüler halinde başlamış ve sonraki aylarda bütün vücuda yayılmış, ilacın kesilmesi ve prednisone tedavisiyle iyileşmiştir.

Deri nekrozu Gokal ve arkadaşları tarafından 73 yaşında bir erkek hastada ilacı günde 100 mg kullandıktan bir ay sonra gelişen Raynaud fenomeninden 7 ay sonra bildirilmiştir. Dozun 50 mg'a indirilmesi yeterli olmamış, hasta ayaklarında şiddetli sancıdan yakınmıştır ve topuklarda ve sağ ayak tabanında 0.5 - 2 cm² çapında gelişen nekrotik alanlar ilacın kesilmesinden sonra bir ay içerisinde iyileşmiştir.^{30,31}

Carvedilol. Pruritus, eritematöz, makulopapüler ve psoriasiform deri döküntüleri seyrek olarak bildirilmektedir.³²

Esmolol. Hastaların % 8'inde infüzyona bağlı iltihap ve endürasyon ve % 1 inde ödem, eritem, deride renk değişikliği, tromboflebit, lokal yanma hissi ve deri altına kaçmaya bağlı lokal nekroz bildirilmiştir.

Labetalol. Vaskülitik ödemli lupus benzeri bir hastalığa neden olmaktadır. Likenoid döküntüler ve eritemli okülokütanöz reaksiyon görülmektedir. Diğer deri reaksiyonları pruritus, makulopapüler, psoriasiform lezyonlar, yüzde eritem ve reversibl alopesi olarak bildirilmektedir. Seyrek olarak hipersensitivite reaksiyonları (döküntü, ürtiker, anjiyoödem ve anaflaktoid reaksiyonlar) rapor edilmiştir.³³

Metoprolol. Uzun süreli kullanımında psoriasiform ve ekzematöz döküntülere rastlanmaktadır veya var olan psoriazisi alevlendirmektedir. İlacın kesilmesiyle deri lezyonları iyileşmektedir. Diffüz alopesi ve ayak tabanlarındaki nekroz dışında terleme, makülopapüler ve ürtikeriyel döküntüler ve allerjik reaksiyonlar, miyalji, boğaz ağrısı, larengospazm ve nefes darlığı eşlik eden diğer semptom ve bulgulardır.³⁴

Oxprenolol. Özellikle ağız çevresinde, boyunda ve ellerin üstünde psoriasiform döküntü ve hiperpigmentasyon oluşturmaktadır. Bir hastada 6 ay kullanıldıktan sonra okülomükokütanöz reaksiyon oluşturduğu bildirilmektedir. Hastanın ANA'u negatif olduğu halde direkt immunofloresanla IgM ve kompleman depositlerine rastlanmış, şişmiş ve dermal ve epidermal eozinofil, histiosit ve lenfositleri saptanmıştır.³⁵⁻³⁷

Practolol. Deri reaksiyonları % 12 oranındadır. Genellikle derideki döküntüsü psoriaziformdur. Ayrıca avuçlarda, topuklarda ve parmak kenarlarındaki deride kalınlaşmalar görülmektedir. Psoriaziform plaklar dizlerde, dirseklerde ve diğer kemiklere yakın kısımlarda belirgindir. Vücudun diğer bölgelerinde de eritematöz maküller görülür.

Practolol ateş, poliartrit ve lupus eritematosus hücresinin ve antinükleer antikorun pozitif olduğu eritematöz döküntünün bulunduğu lupus benzeri bir sendromla birlikte.

Daha önemli olarak practolol simetrik göz tutulumu, konjunktivalarda hiperemi ve papiller oluşumlar ve bazı alanlarda damar proliferasyonu bazı alanlarda avaskülarite ve giderek artan fibrovasküler doku oluşumu ile karakterize okülomükokütanöz sendroma neden olmaktadır. Göz yaşı, lizozim sekresyonu ve IgA sekresyonu azalması oluşur. Kornea'da sarı veya beyaz opak birikimler görülebilir. Göz kapakları kalınlaşabilir ve periorbital alanda hiperemi veya pigment artışı oluşabilir. Oral ve nazal mukozada tekrarlayan ülserler olabilir ve ellerde çatlaklar, avuççığında, parmak aralarında, dizlerde, dirseklerde hiperkeratoz saptanır. Bu hastalarda ANA pozitifdir.

Okülomükokütanöz sendromunun etyolojisi aydınlatılamamıştır. Practolol'un bir metabolitinin sorumlu olduğu düşünülmektedir.³⁸

Propranolol. Dermatolojik yan etkileri oldukça azdır (2000 hastanın 6 sında). Liken planus şeklinde veya psoriaziform (yuvarlak şekilli, eritematöz) döküntüler görülebilir.

Benzer deri reaksiyonları oxprenolol, pindolol, propranolol ve diğer beta blokerlerde de görülmektedir. Propranolol'de okülomükokütanöz sendromu görülmemektedir. Beta blokerle ilgili dermal yan etkilerde siklik AMP, kalsiyum homeostazının bozulması, T lenfositlerinin membranlarındaki immünolojik reaksiyonlar etkili mekanizmalar olarak değerlendirilmektedir.

Dermal yan etkiler ilacın kesilmesiyle kısa sürede kaybolmaktadır.

Diğer yan etkiler kafa derisinde, avuçlarda, topuklarda, tırnaklarda hiperkeratoz, yüzde kızarma, perianal döküntüler ve hafif kaşıntı, oküler

hiperemi ve gözde kuruma, dilde renk değişikliği (soluklaşma) ve makülopapüler veya akneiform döküntüler, kilo artışı, ateş, miyalji, artralji, reversibl alopesi, el ve ayaklarda soğukluk, ürtiker ve nontrombositopenik purpura, pemfigusdur.³⁹⁻⁴⁰

Sotalol. 10.000'de 1 kişide fotosensitivite, pruritus, alopesi, ağız kuruması, döküntü, deride kuruluk, dudaklarda ve dilde şişme ve periorbital ödem ve liken-planus tipi döküntüler görülmüştür.⁴¹

KLAS III İLAÇLAR

Amiodaron. Amiodarone kullanan hastaların % 15 inde dermal yan etkiler görülmektedir. Bunların % 57-75 inde fotosensitivite görülmektedir ve ilacın kesilmesinden sonra 1-3 günde kaybolabildiği gibi 4-12 ay kadar sürmesi de görülebilmektedir.^{42,43} UVA ışınlarına karşı özellikle dalga boyu 360 nm den az olanlarda görülür, UVB'ye karşı oluşmaz.⁴⁴

Hastaların % 2-5 inde deride hiperpigmentasyon; biyopside de lenfositik dermatit ve sarımsı-kahverengi lizozomal, amiodarone cisimciklerini bulunduran membran değişiklikleri saptanır. Hiperpigmentasyon güneş ışınlarına göre genişler ve koyulaşır, ilacın kesilmesiyle soluklaşır kaybolabilir.⁴⁴ İlacın yağ dokusuna afinitesi vardır. Ayrıca öncelikle gövdede görülen pruritik, eritematöz ince makülopapüler döküntü ilk iki haftada görülebilmektedir.^{45,46} Bir hastada amiodarone kullanımından 2 yıl sonra biyopside nonspesifik granüler dokunun saptandığı nekrotik sol ingüinal tümör gelişmiş 2 ay sonra tekrar aynı yerde ve sağ ingüinalde bacaklara doğru yayılan yeni tümörler oluşmuştur. Tümördeki seröz ve pürülan sıvıda mantar veya bakteri üretilmemiştir. Hastanın proteine bağlı iyot düzeyi yüksek olduğu halde tiroid fonksiyon testleri normal bulunmuştur. Amiodarone kesidikten sonra hastaya amonyum klorid verilmiş, 1 hafta sonra tümörün kaybolduğu ve yerinde hafif bir hiperpigmentasyonun kaldığı gözlenmiştir.⁴⁷

Hastaların % 1'den azında reversibl alopesi rapor edilmiştir. Bazı hastaların bazal membranlarında IgA depozitleri immunofloresanla gösterilmiştir. Hiper ve hipotiroidizm amiodarone kullananlarda görülebilmektedir. Ürtiker görülme oranının % 1-5 arasındadır. Stevens-Johnson sendromu % 2 den az hastada görülmektedir.^{48,49}

Bretylium. Dermal yan etki oranı 1/1000 dir ve genellikle eritematöz maküler döküntüler, yüzde ve konjunktivalarda kızarıklık ve hafif konjunktivitis saptanmaktadır.⁵⁰

KLAS IV İLAÇLAR - KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Genellikle psoriasis oluşturmakta ayrıca jinjiva hiperplazisi ve jinekomasti yapmaktadırlar.

Amlodipin. Deri reaksiyonlarının görülme oranı % 1 den azdır. Bunlar pruritus, eritematöz döküntü, makülopapüler döküntü, purpura, jinjival hiperplazi ve jinekomastidir. Nontrombositopenik purpura, eritema multiforme de oluşabilmektedir.^{51,52}

Diltiazem. Deri reaksiyonlarının görülme oranı % 1'den azdır. Genellikle fotosensitivite, peteşi, ürtiker ve pruritus görülür. Yüzde kızarıklık, terleme, hiperplastik jinjivit, akne, lenfadenopati, psoriasisli eksofoliyatif dermatit ve makulopapüler döküntüler görülmektedir. Alerjik vaskülit ve ürtikeriyal vaskülit de bildirilmiştir. Periorbital anjiyoödem ve üst dudakta şişme bildirilmiştir. Deri döküntüleri geçici ve ilaç devam ettiği halde kaybolan türden olduğu gibi daha ağır formlara da (eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve eksofoliyatif dermatit) geçebilir. Alopesi seyrek olarak görülür.⁵³

Bir hastada 1 yıllık diltiazem tedavisinden sonra iki bacakta ağrılı ülserler saptanmış, hematüri ve proteinüri görülmüştür; ilaç kesildikten sonra lezyonlar iyileşmiştir.

Bir diğer hastada tedavinin 7 nci gününde ilaç-ateşi oluşmuş, en çok 38.8° C yükseklik saptanmış, 16 ncı gününde eozinofili görülmüş ve 2 gün sonra da makulopapüler döküntüler oluşmuştur. İlacın kesilmesiyle 48 saat içinde ateş kaybolmuştur.

İlaca bağlı ptosis ve periorbital ödem tanımlanmıştır ve ilacın kesilmesiyle değişiklikler kaybolmuştur. Diltiazem ayrıca ağır toksik eritem yapabilmektedir.⁵⁴

Nifedipin. Dermal yan etkileri azdır. Dermatit, pruritus, ateş ve terleme % 2 den az görülmektedir. % 0.5 den az pozitif ANA testli purpura, anjiyoödem, artrit ve eksofoliyatif dermatit saptanmıştır. Daha çok makulopapüler döküntüler, generalize pruritus ve ürtiker olmakta jinjival hipertrofi, eritemli ödem, eritromelalji, lökositoklastik vaskülit, purpura seyrek görülmektedir. Eritromelalji nifedipine'e ait bir yan etki olarak rapor edilmiştir ayrıca eritemle birlikte bacaklarda ödem tanımlanmıştır.

Fotosensitivite reaksiyonları tarif edilmiştir. Yüzde fotodistribüsyon alanlarında telanjiyektazi görülmüştür.

63 yaşında bir hastada ilaca başladıktan 2 ay sonra eksofoliyatif dermatit görülmüş ve diffüz alopesi gelişmiştir.

İlaca bağlı döküntülerde büllöz formlar dikkati çekmiştir, bunlar daha çok yüzde ve genital bölgede görülmekte ve yanma hissi oluşturmada iyileştikten sonra yerinde hiperpigmentasyon bırakmaktadır.

Lökositoklastik vaskülit, trombositopeni ve nontrombositopenik purpura, periorbital ödem ve jinjival hiperplazi nifedipine tedavisinde görülmektedir.⁵⁵

Verapamil. Yüzde kızarma, pruritus, jinjival hiperplazi, jinekomasti, hiperkeratoz, makulopapüler döküntüler, terleme, ekimoz ve alopesiye neden olmaktadır. Hipertrikozis de (tedaviden 3-4 hafta sonra kel olan bir hastada saç çıkması..) rapor edilmiştir. Ekimozlar, purpurik vaskülit lezyonları, ürtiker, eritema multiforme ve Stevens-Johnson sendromu (% 1 den az) oluşmaktadır. Deri reaksiyonları daha çok egzamalı kadınların % 72 sinde görülmektedir. Oral verapamil kullanan hastaların % 1 inden azında eritema multiforme veya Stevens-Johnson sendromu görülür.⁵⁶

DİĞER ANTIARİTMİK İLAÇLAR

Adenosin. Hastaların % 18-30 unda yüzde kızarmaya neden olur. Bu etki geçicidir ve birçok hastada birkaç saniye sürebilir, ilacın deri damarlarındaki vazodilatasyon etkisinden kaynaklanmaktadır. Terleme hastaların % 1 inden azında oluşmaktadır.^{57,58}

Dijital glikozidleri. Deri reaksiyonları seyrek ve jinekomasti, ürtiker, kabuklanma, alopesi, parmak ucu ve tırnaklarda çatlaklar ve makulopapüler döküntü diğer etkileridir. Postmenapozda kadınlarda vajinal kornifikasyon görülmesi endometrial kanserle karışmasına neden olmaktadır. İlaç kesildikten sonra normale dönen trombositopenik purpura bildirilmiştir. 6-10 günde hipersensitivite reaksiyonları olmaktadır. Deri belirtileri özellikle eozinofilik eritematöz, skarlatiniform, papüler, veziküler veya büllöz ekzema olabilir. Ürtiker, pruritus, yüz ve larenks ödemi ve anjiyoödem de görülebilir. İlaç kesildikten sonra yerinde kabuklanma, alopesi gibi değişiklikler bırakarak döküntüler kaybolmaktadır. Direkt immunofloresanla Ig depozitleri bulunmayan bir hastada baş, boyun, göğüs ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde psoriasis vulgarise benzeyen simetrik kaşıntılı döküntüler saptanmıştır. Döküntülerin konveks kırmızısı pembe ve 2-5 mm çapında ve gümüşümsü kabuklu olduğu, özellikle ekstremitelerdeki lezyonların da 1-5 cm çapında plaklar şeklinde olduğu tanımlanmıştır. İlaç kesildikten sonra lezyonlar kaybolmuş tekrar başladıktan 3 gün sonra yeniden oluşmuştur.⁵⁹

ANJİYOTENSİN - KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

Kaptopril. Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan bu ilacın % 12 oranında görülen önemli yan etkileri vardır. Pruritus ve makulopapüler döküntüler en sık görülen reaksiyonlardır ve ilaç kesilir veya doz azaltılırsa kaybolabilmektedirler. Pruritus hastaların % 2 sinde oluşmaktadır. Generalize makulopapüler veya nadiren ürtikeriyel döküntü, bazen ateş, artralji görülür ve hastaların % 4-7 sinde eozinofili oluşmaktadır.⁶⁰ Eksfoliyatif dermatit ve anjiyonörotik ödem görülebilmektedir. Hayatı önemli oranda tehdit eden anjiyoödem görülme oranı % 0.1 - 0.2 dir. Anjiyoödem ödem, bazen baş ve boyunda eritem, özellikle yüz, dudaklar, genital organlar ve diğer mukoz membranlarda, ellerde ve ayaklarda şişme oluşturmaktadır. Bu hastaların % 20 sinde solunum güçlüğü vardır ve seyrek olarak larengospazm ve şok gelişebilir. Buradaki mekanizmanın bozulan kinin inaktivasyonuna bağlı olarak bradikinin düzeylerinin yükselmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Anjiyoödem oluşan hastalarda hafif bile olsa mutlaka bir başka tedaviye geçilmelidir.⁶¹ Kaptopril'le 6 aylık tedaviden sonra liken planus'un olduğu bazı vakalar bildirilmektedir, bir hasta geç bir reaksiyon olarak ekstremitelerde likenoid nodül ve plaklar görülmüştür. Kaptopril'e bağlı pemfigus vulgaris, pemfigus vejetans ve büllöz pemfigoid bildirilmiştir ve direkt immunofloresanda epidermisin üst tabakalarındaki hücrelerin içlerinde IgG ve alt tabakalardaki hücre aralarında C3 artıkları saptanmıştır. Otoantikörlerinin diğer ilaç dışı pemfigus hastalarındakilerle benzer olduğu görülmüştür. 78 yaşında bir kadında görülen pruritik eritematöz plaklar boyun, göğüs ve üst ekstremitelere yayılma göstermiş, biyopside büllöz pemfigus saptanmış ve sistemik steroidlerle döküntüler kaybolmuş ve tedaviye enapril ile

devam edilebilmiştir. Kaptopril pitriasis rosea'ya neden olabilir. Tanımlanan diğer reaksiyonları fotosensitivite, hipersensitivite vaskülit, ürtiker, alopesidir. Ürtiker lezyonları egzamatöz olabilir ve 4 hastada eritroderma rapor edilmiştir. Kaptopril'in sebep olduğu psoriaziform reaksiyonlarda iki mekanizmanın varolduğu ileri sürülmektedir. Bunlardan biri allerjik veya immun reaksiyondur diğeri de deride kinin düzeyinin artışıdır.⁶² 70 yaşında bir romatoid artritli kadında kaptopril başladıktan 8 ay sonra sarkom gelişmiş; ilaç kesildikten sonra gastrik ve deri lezyonları küçülmüştür. Yine kaptoprile bağlı kolestazın oluşturduğu sarılık ve 48 yaşındaki bir kadında gelişen tek taraflı lakrimasyon ve rinorenin ilaç kesildikten 24 saat sonra kaybolduğu rapor edilenler arasındadır.⁶³

Enapril. Dermal reaksiyonlar seyrek olarak görülmektedir. Bununla beraber anjiyoödem % 0.1-0.6 arasında tedavinin ilk haftasında bildirilmektedir. Kaptopril ile anjiyoödem oluşan hastalara diğer ACE inhibitörlerini kullanılmamaya özen gösterilmesi yerinde bir karardır.

Bazı eritemli ve vaskülitli hastalarda oral kanama görülebilmektedir. Yüzde kızarma, kolestatik sarılık, ekfoliyatif dermatit, fotosensitivite, ürtiker ve alopesi görülebilir. Seyrek olarak eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz, pemfigus (foliaceus, vulgaris ve vejetan tipleri) ve nonspesifik büllöz döküntüler bildirilmiştir.⁶⁴⁻⁶⁶

Lisinopril. Anjiyoödeme neden olabilmektedir hatta bir çalışmada kaptopril ve enalapril'den daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bir çalışmada lisinopril'e bağlı ağız içi yanık yarası gibi bir reaksiyon tanımlanmıştır. Dudaklarda ve ağızda yanma hissi ilaç kesildikten sonra kaybolmaktadır. Diğer dermatolojik reaksiyonlar fotosensitivite, eritem, yüzde kızarıklık ve terlemedir.⁶⁷

ANJİYOTENSİN II RESEPTÖR BLOKERLERİ

Losartan. Yeni bir ilaçtır. Bildirilen reaksiyonları nonspesifik döküntü, alopesi, deride kuruluk, dermatit, ekimoz, eritem, yüzde kızarıklık, anjiyoödem, fotosensitivite, pruritus, terleme ve ürtikerdir.⁶⁸

SEMPATOMİMETİKLER

Dobutamin. Dermal reaksiyonları seyrekdir. Bildirilenler hipersensitivite, eritem, pruritus ve kafa derisinde kaşıntıdır. Lezyonlarda periferik eozinofili saptanmaktadır.⁶⁹

Dopamin. Deride vazokonstriksiyon ve tüylenme oluşturabilir.⁷⁰

Norepinefrine ve epinefrine. Norepinefrin seyrek olarak injeksiyon yerinde subkütan nekroza ve gangrene bağlı ampütasyona neden olmaktadır. Simetrik periferik gangrenli 4 hasta rapor edilmiştir.⁷¹

Epinefrin de benzer iskemi ve nekrozu oluşturmaktadır. Seyrek olarak ürtiker veya ilaç döküntüleri rapor edilmiştir.

DIÜRETİKLER

Acetazolamid. Ürtiker, fotosensitivite reaksiyonları, büllöz döküntüler yapabilir ve eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz ve trombositopenik purpura bildirilmiştir. Rosacea tipi belirtiler görülür. Bir hastada akut ve yaygın püstüloz tanımlanmıştır.⁷⁰

Bumetanid. Seyrek olarak reaksiyon oluşturur. Hastaların % 0.4 ünde pruritus, % 0.2 sinde nonspesifik döküntü saptanmıştır. Eritema multiforme oluşturan birkaç vak'a bildirilmiştir.⁷⁰

Chlorthalidon. Dermal reaksiyonları seyrek. Ürtiker, purpura, nekrotizan anjitis veya vaskülit gibi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Seyrek olarak toksik epidermal nekroliz görülür. Fotosensitivite dermatiti ve lupus eritematozus benzeri reaksiyonları bildirilmiştir.⁷⁰

Furosemid. Bir sulfonamid diüretiktir, hidroklorotiyazid'e göre dermal reaksiyonları azdır. Bildirilenler egzema, ekfoliyatif dermatit, fotosensitivite reaksiyonları, pruritus, likenoid reaksiyonlar, püstüler lezyonlar, ürtiker, psödoporfiria, purpura, trombositopenik purpura, vaskülitler ve ilaca bağlı lupusdur.^{72,73}

Seyrek olarak eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve büllöz pemfigoid bildirilmektedir.

Hydrochlorothiazid. Birçok dermal reaksiyonu vardır. Bunlar alopesi, kolestatik sarılık, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizdir. 1959 yılında tanımlanan en sık görülen reaksiyonu fotosensitivitedir. Fotosensitivite reaksiyonları çok çeşitlidir; eritem, vezikülobüllöz reaksiyonlar, egzematik reaksiyonlar, papüloskuamoz görünüm, lupus benzeri lezyonlar, liken planus ve peteşi gibi. Klasik olarak bütün lezyonların yeri ışıkla ilgilidir. Birçok durum ilacı kesmeyi gerektirmektedir. İlacın çok uzun kullanıldığı hastalarda ilaç kesildikten sonra seyrek olarak kronik fotosensitivite devam eder. Subakut deri lupus eritematozusu görülebilir. Nonfotosensitivite reaksiyonları maküler, morbiliform, peteşiyal ve büllöz döküntülerdir. Prurit ve yüzde kızarıklık diğer yan etkileridir. Hem trombositopenik, hem de nontrombositopenik purpura alt ekstremitelerde simetrik lezyonlar olarak görülebilir ve bir seride buna nekrotizan vaskülitin eklendiği bildirilmiştir. Tiyazid diüretikler sulfonamidler olarak sınıflandırılmaktadırlar ve egzematöz veya deri döküntüleri olanların diğer sulfonamidli ilaçlara hassas olabilecekleri hatırlanmalıdır.^{74,75}

Spirolacton. Yan etkisi çok az bir potasyum tutucu diüretiktir. Dermal yan etkileri ilacın diğer yan etkilerinin % 2.4 üdür. Bunlar likenoid reaksiyonlar, makulopapüler egzama, ürtiker, trombositopenik purpura, hirsutizm ve egzema lezyonlarıdır. Jinekomasti ve memelerde hassasiyet bildirilmektedir.⁷⁶

Triamteren. Genellikle hidroklorotiyazidle kombine edilmektedir. Tek olarak dermal reaksiyon tanımlanmamıştır. Kombinasyondaki reaksiyonları subakut kutanöz lupus eritematozus % 0.05 oranındadır. Seyrek olarak likenoid reaksiyonlar, fotosensitivite dermatiti, eritematöz

maküler döküntüler ve ürtiker görülmüştür.⁷⁷

DiĞER ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

Clonidin. Seyrek olarak makülopapüler ve egzematöz döküntüler, gözlerde ve mukoz membranlarda kuruma bildirilmektedir. Döküntü görülme oranı % 1 dir. Pruritus % 0.7 - 5 arasındadır. Pitriasis rosea papuloskuamöz oval alanlar ve plaklar halindedir. Anjiyoödem seyrekdir. Lupus benzeri sendroma sebep olmaktadır. Hücre içindeki siklik AMP i düşürerek epidermal hücre proliferasyonunun arttırmasına neden olması psoriatik döküntüler oluşturmaktadır. Transdermal uygulamalarda prurit, eritem ve vezikül oluşturur, iritan veya alerjiktir.⁷⁸

Diazoxid. Yan etkileri seyrekdir. En sık olarak hipertrikoz görülür. Ayrıca makülopapüler döküntü, injeksiyon yerinde ağrı ve sıcaklık, selülit ve/veya filebit, peteşi, likenoid reaksiyonlar ve % 1-5 oranında pruritus görülmektedir.⁷⁹

Doxazosin. Terleme, döküntü, pruritus, yüzde kızarıklık veya ödem, ağızda kuruma, alopesi, purpura va egzema görülebilir.⁶⁵

Hydralazin. Yan etkileri çok olan bir vazodilatatördür. İlaça bağlı lupus görülme oranı % 10 dur, döküntü oranı % 25 dir. Eritem, eritema nodozum, pruritik papüler döküntüler, purpura ve sistemik lupus eritematozusa benzeyen makülopapüler döküntüler görülür. Oluşturduğu periungual eritem, pyoderma gangrenosum, granuloma annulare, bacak ülserleri ve vaskülitlerde ANA pozitifdir. Akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet's sendromu) yapabilir. Buradaki lezyonları ağrılı, eritematöz, sıklıkla ödemlidir. Diğer dermal reaksiyonları yüzde kızarma, fotosensitivite, eksfoliyatif dermatit, egzema, ürtiker, anjiyoödemdir.^{80,81}

Methyldopa. Dermal reaksiyonları seyrekdir. Daha çok birlikte kullanılan ilaçlar reaksiyonludur. Eritema multiforme, trombositopenik purpura, generalize pruritus ve alt ekstremitte ülserasyonları, dilde paslanma ve jinekomasti, ilaca bağlı lupus, hipersensitivite görülebilir. 2 yıl süreyle metildopa kullanan 74 yaşındaki bir erkek hastada yaygın eritematöz döküntü, ateş, lenfadenopati geliştiği ilaç kesildikten sonra bulguların tamamen kaybolduğu bildirilmektedir.^{82,83}

Minoxidil. Dermal reaksiyonları seyrekdir. En sık görüleni % 80 oranıyla hipertrikozdur. Saçlar ilaç kullanıldıktan 3-6 hafta sonra büyümektedir. Diğer reaksiyonları deride pigmentasyon, maküler ve papüler lezyonlar ve büllöz döküntülerdir. Stevens-Johnson sendromu da bildirilmiştir.^{84,85}

Nitroglycerin. Seyrek olarak deri reaksiyonu oluşturur. Başta, boyunda ve klavikula bölgelerinde geçici kızarıklık yapabilir. Yan etkileri iritan veya alerji kaynaklıdır. Özellikle transdermal türleri prurit, eritematöz veya egzematöz döküntüler ve veziküle neden olabilir. Kontakt dermatit seyrekdir.⁸⁶

Prazosin. % 1-5 oranında makuler ve makulopapüler reaksiyonlar ve % 1 den az pruritus, alopesi ve likenoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastalarda ANA testi pozitifdir.⁶⁵

Reserpin. Dermal reaksiyonlar seyrek. Periferik ödem ve ilaca bağlı lupus tanımlanmıştır.⁶⁵

Terazosin. Nonspesifik döküntü, pruritus ve terleme bildirilmiştir.⁶⁵

ANTİKOAGULANLAR VE ANTİAGREGAN İLAÇLAR

Aspirin. Yaygın kullanılmasına karşın dermal reaksiyonları azdır. Genellikle deride morarmaya neden olur. Ürtiker de oldukça sık görülen yan etkisidir. Bunun histamin salınımıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Anjiyoödem ve anaflaksi seyrek olarak görülür. Periorbital ödem gösteren iki vak'a bildirilmiştir. Aspirin pruritus, eksfoliyatif dermatit, morbiliform döküntüler, pitriyazis rosea, liken planus, yüzde kızarma, alopesi, eritema nodozum, eritema multiforme, anaflaktoid purpura, vaskülit, trombositopenik purpuura ve ellerde büllöz döküntüler yapmaktadır. Aspirin ayrıca ilaca bağlı kalıcı döküntüler, toksik eritem ve ekzematik dermatit yapar. Ateşli bir hastalık nedeniyle aspirin kullanan 6 yaşındaki bir çocukta yaygın püstüler psoriasis rapor edilmiştir ve lezyonlar ilaç kesilince kaybolmuştur. Aspirin'e karşı pozitif bazofil testi olan hastaların bazı dermatolojik reaksiyonları daha çok gösterdikleri bildirilmektedir.⁸⁷⁻⁸⁹

Dipyridamol. Yan etkiler çok azdır. Nonspesifik döküntüler, pruritus, yüzde kızarıklık ve eritema multiformeli bir vak'a bildirilmiştir.⁶⁵

Heparin. Alopesi ve kaşlarda, koltuk altı ve pubik kıllarda dökülmelere neden olmaktadır. Pruritus, ürtiker, anjiyoödem ve anaflaksi de tanımlanmıştır. Ekimoz ve hematomlar kolaylıkla oluşmaktadır ve trombositopenik purpura da görülür. Histolojik olarak heparin ve coumadin'in oluşturduğu nekrozlar damar trombozuna bağlı epidermal nekrozlardır. Coumadin vaskülitik değişikliklere neden olmakta dermal ve subkutan damarlarda fibrin trombüsleriyle tıkanmalar yapmaktadır. Heparin'in deri nekrozu antitrombin III eksikliği ile ilgilidir. Heparin tedavisi eğer deride nekroz başlarsa ileri trombotik olaylara neden olmamak için derhal kesilmelidir. Subkutan uygulamalardaki lokal reaksiyonlar eritem, ödem, hafif deri kanamaları ve endürasyondur. Pruritik, egzematöz, eritematöz plaklar injeksiyondan 10 -15 gün sonra oluşmaktadır. Heparin'in subkutan uygulamalarında injeksiyon yerinde pruritik eritematöz nodüller saptanabilir. Hatta kalsiyum - heparin injeksiyonları yapılan kronik renal yetersizliği olan bir hastada subkutan kalsifiye nodüller saptanmıştır.⁹⁰⁻⁹⁶

Warfarin. Diğer antikoagulanlarda olduğu gibi warfarin de genellikle kanama, ekimoz ve hematoma gibi deri lezyonları oluşturur. Seyrek fakat çok önemsenen reaksiyonu nekrozdur, ilk olarak 1943 daha sonra 1954 yılında rapor edilmiştir. Hastaların % 0.01-0.1 i warfarin kullanmaktadır ve ilk uygulamadan 3-6 hafta sonra ağrı, peteşi ve eritemle birlikte nekroz görülebildiği bildirilmiştir. Lezyon hızla ilerleyebilir ve hayatı tehdit edecek ölçüde yayılabilir. Nekroz daha çok yağlı dokuda (karın, üst bacak ..) oluşur. Bazen coumadin'e bağlı nekrozlar geç (4 st - 17 ay)

oluşabilir. Histolojik olarak vasküler veya perivasküler iltihap ve arteriyel trombüsün bulunmadığı fakat dermal kapillerler ve venüllerdeki fibrin ve trombüslere bağlı olarak deride infarktüs saptanmaktadır. Warfarin yan etkisi olarak "mor topuklar sendromu" rapor edilmiştir. Daha çok erkeklerde görülmektedir ve tedaviden 3 - 8 hafta sonra gelişmekte ve ilaç kesildiği halde aylarca sürebilmektedir.⁹⁷ Ağır olmayan reaksiyonları makulopapüler, egzamatöz, pruritik, veziküler ve eritematöz döküntülerdir. Anjiyoödem ve fototoksik reaksiyonlarda görülebilir. Heparin gibi alopesi de yapabilmektedir.⁹⁸

ANTİLİPEMİK İLAÇLAR

Cholestyramin. Dermal reaksiyonları seyrekdir. Dil ve perianal alanda döküntü ve irritasyon rapor edilmiştir.⁵

Clofibrat. Seyrek olarak döküntü, jinekomasti, deride kuruma ve saçta kırılma, alopesi ve pruritus görülür. Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve lupus benzeri sendrom rapor edilmiştir.⁹⁹

Gemfibrozil. Reaksiyonlar hafif ve geçicidir. Ağızda kuruma görülür. Alopesi, anaflaksi ve lupus benzeri sendrom görülebilir. Bir vakada Raynaud fenomenli vaskülit ve poliartrit bildirilmiştir.¹⁰⁰

Lovastatin. Hastaların % 5 inde döküntü ve pruritus görülür. Diğer reaksiyonları eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, deri ve mukozalarda kuruma, saç ve tırnak değişiklikleri, alopesi ve deride renk değişiklikleridir. Seyrek olarak anjiyoödem, ürtiker, fotosensitivite, polimiyalji römatisma, artralji, ateş, halsizlik, dispne, trombositopeni, hemolitik anemi, pozitif ANA seroloji testi ve yüksek sedimantasyon hızının bulunduğu hipersensitivite sendromu oluşur. İki hastada lupus-eritematozus benzeri sendrom görülmüştür.¹⁰¹

Niacin ve nikotinik asit. Yan etkilerin birçoğu doza bağlıdır. Daha çok görüleni yüzde kızarmadır (ilaç alındıktan 20 dk sonra başlar ve 30-60 dk devam eder). Diğer yan etkiler deride uyuşmalar, deri ve saçlarda kuruma, pruritus ve ürtikerdir. Nikotinik asit tedavisini uzun süre alan hastaların % 24 ünde aksillalar ve boyunda kadifemsi hiperpigmente plaklar halinde akantosis nigrikans plaklarının bulunduğu rapor edilmiştir.^{102,103}

ÖZET ▲

Kardiyovasküler ilaçların yan etkileri arasında, dermatolojik yan etkiler önemli bir yer tutmaktadır. Kullanılan ilaçlara göre bu oran % 1-19 arasında değişmektedir. Genel olarak yan etkiler arasında kaşıntı, ödem, vaskülitler, trombositopenik pupura, makül, papül, bazen büller şeklinde lezyonlar, ürtiker, anjiyoödem sık görülen belirtilerdir. Fotosensitivite, hiperpigmentasyon, eritem polimorf, alopesiler daha az görülür. Ayrıca bazı ilaçlar özel belirtiler gösterebilmektedir. Acecainide, procainamide, propaphenone, quinidine, acebutalol, atenolol, furocemide, clonidine ve reserpine ile "Lupus Eritematodes Benzeri", atenolol, carvedilol,

labetolol, practolol ile "Psoriasis Benzeri", Kaptopril, hydrochlorothiaside ile "Likenoit Tipte" belirtiler görülebilir. Kaptopril, chlonidine ve aspirin ile "Pitriyasis Rosea Benzeri" belirti, enalapril ile "Pemphigus" ve digoxide ile de "Hypertrichosis" görülebilir.

KAYNAKLAR ▲

1. Kluger J, Drayer DE, Redenberg MM, Lahita R. Acetylprocainamide therapy in patients with previous procainamide-induced lupus. *Ann Intern Med* 1981; 95: 18-23.
2. Roden DM, Reece SB, Higgins SB, Wilkinson GR, Smith RF, Oates JA, Woosley RL. Antiarrhythmic efficacy, pharmacokinetics and safety of N-acetylprocainamide in human subjects. Comparison with procainamide. *Am J Cardiol* 1980; 46: 463-468.
3. Atkinson AJ, Lertora J, Kushner W, Chao GC, Nevin MJ. Efficacy and safety of N-acetylprocainamide in long-term treatment of ventricular arrhythmias. *Clin Pharm Ther* 1983; 33: 565-576.
4. Lertora J, Atkinson AJ Jr, Kushner W, Nevin MJ, Lee WK, Jones C, Schmid FR. Long term antiarrhythmic therapy with N-acetylprocainamide. 1979; 25: 273-282.
5. Medical Economics Co. Montvale, NJ. Physicians' Desk Reference 1996.
6. Mancuso G, Tampieri E, Berdondini RM. Psoriasis-like eruption caused by flecainide. *G Ital Dermatol Venereol* 1988; 123: 171-172.
7. Palace J, Shah R, Clough C. Flecainide induced peripheral neuropathy. *Br Med J* 1992; 305: 810.
8. Bricker SR, Raitt DG. Angioneurotic edema following etomidate lignocaine. *Anaesthesia* 1987; 42: 323-324.
9. Black RJ, Dawson TA, Strang WC. Contact sensitivity to lignocaine and prilocaine. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 117-118.
10. Silverman AK, Fairley J, Wong RC. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 721-741.
11. Vivard I, Trechot P, Schmutz JL, Cuny JF, Weber M, Beurey J. Phenytoin and hirsutism. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116: 562.
12. Kleier RS, Sreneman DL, Boiko S. Generalized pustulation as a manifestation of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1991; 27: 1361-1364.
13. Rowe JE, Pina J, Sau P, James W. Toxic epidermal necrolysis associated with diphenylhydantoin and cranial irradiation. *Int J Dermatol* 1991; 30: 747-749.
14. Kelly DR, Hope DG. Fatal phenytoin-related toxic epidermal necrolysis. Case report. *Neurosurgery* 1989; 25: 976-978.
15. Gately LE, Lam M. Phenytoin-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Intern Med* 1979; 91: 59-60.
16. Schreiber MM, McGregor JG. Pseudolymphoma syndrome: Asensitivity to Anticonvulsant drugs. *Arch Dermatol* 1968; 97: 297-300.
17. Norris JF, Cunliffe WJ. Phenytoin-induced gum hypertrophy improved by isotretinoin. *Int J Dermatol* 1967; 26: 602-603.
18. McLoughlin P, Newman L, Brown A. Oral squamous cell carcinoma arising in phenytoin-induced hyperplasia. *Br Dent J* 1995; 178: 183-184.
19. MacDonal E, Marino C. Procainamide-induced lupus in the elderly. *Hosp Pract (Office ed.)* 1993; 228: 95-98.
20. Knox JP, Welyky SE, Granidi R, Massa MC. Procainamide-induced urticarial vasculitis. *Cutis* 1988; 42: 51-53.
21. Guindo J, Rodriguez A, Borja J. Propafenone and a syndrome of the lupus erythematosus type. *Ann Intern Med* 1986; 104: 589.
22. Pariser DM, Taylor JR. Quinidine photosensitivity. *Arch Dermatol* 1975; 111: 1440-1443.
23. Taylor DR, Potashnick R. Quinidine-induced exfoliative dermatitis. *JAMA* 1951; 145: 641-642.
24. Nudelman PL, Leff IL, Howe CD. Thrombocytopenic purpura following

- quinidine. *JAMA* 1948; 137: 1219-1220.
25. Arrowsmith JB, Creamer JI, Bosco L. Severe dermatologic reactions reported after treatment with tocainide. *Ann Intern Med* 1987; 107: 693-696.
 26. Dunn JM, Groth PE, DeSimone A. Tocainidine: A severe adverse reaction. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 142-145.
 27. Duff HJ, Roden DM, Marney S, Colley DG, Maffucci R, Primm RK, Oates JA, Woosley RL. Molecular basis for the antigenicity of lidocaine analogs: Tocainide and mexilitine. *Am Heart J* 1984; 107: 585-589.
 28. Cody RJ, Calabrese LH, Clough JD, Tarazi RC, Bravo EL. Development of antinuclear antibodies during acebutolol therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 800-805.
 29. Wolf R, Ophir J, Elman M, Krakowski A: Atenolol-induced cutaneous vasculitis. *Cutis* 1989; 443: 231-233.
 30. Goral R, Dorman TL, Ledingham JGG: Peripheral skin necrosis complicating beta blockage. *Br Med J* 1979; 1: 721-722.
 31. Staughton R, Sutton R, Farrel M: Beta blockers, autoimmunity and rashes. *Lancet* 1980; 2: 581.
 32. Almedya J, Levantine A. Cutaneous reactions to cardiovascular drugs. *Br J Derm* 1973; 88: 313-319.
 33. Grance RW, Jones EW. Bullous lichen planus caused by labetalol. *Br Med J* 1979; 2: 496-497.
 34. Neumann Ham, Van Joost T. Adverse reactions of the skin to metoprolol and other beta-adrenoreceptor blocking agents. *Dermatologica* 1981; 162: 330-335.
 35. Leonard JC. Oxprenolol and a psoriasis-like eruption. *Lancet* 1975; 1:6 30.
 36. Harrower ADB, Strong JA. Hyperpigmentation associated with oxprenolol. *Br Med J* 1975; 2: 539-540.
 37. Holt PJA, Waddington E. Oculocutaneous reaction to oxprenolol. *Br Med J* 1975; 2: 539-540.
 38. Waal-Manning HJ. Problems with practolol. *Drugs* 1975; 10: 336-341.
 39. Hu CH, Peppercorn R, Farber EM. Generalized pustular psoriasis provoked by propranolol. *Arch Dermatol* 1985; 212: 1326-1327.
 40. Mukul VG, Verma G. Propranolol-induced Stevens-Johnson syndrome from maprotiline and propranolol. 1989; *Assoc Phys India* 37: 797-798.
 41. O'Brien TJ, Lvam IG, Reid SS. Lichenoid eruption by sotalol. *Australas J Dermatol* 1994; 35: 93-94.
 42. Rappersberger K, Honigsman H, Ortel B, Tanew A, Konrad K, Wolff KJ. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course, and recovery. *Invest Dermatol* 1989; 93: 201-209.
 43. Wilson JS, Podrid PJ. Side effects from amiodarone. *Am Heart J* 1991; 121-158.
 44. Feigi D, Gilard R, Kaatz E. Complications of low-dose amiodarone. 1991; 121: 374-377.
 45. Reifler DM, Vedier DD, Davy CL. Multiple chalazia and rosacea in a patient treated with amiodarone. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 594-595.
 46. Staubi M, Zimmermann A, Bircher J. Amiodarone-induced vasculitis and polyserositis. *Postgrad Med J* 1985; 61: 245-247.
 47. Porters JE, Zantkuyl CF. Ioderma caused by amiodarone. *Arch Dermatol* 1975; 111: 1656.
 48. Khanderia U, Jaffe CA, Theisen V. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clin Pharm* 1993; 2: 774-779.
 49. Trif MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91: 507-511.
 50. Seymour RA. Calcium channel blockers and gingival overgrowth. *Br Dent J* 1991; 170: 376-379.
 51. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM. Amlodipin-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 281-283.
 52. Dacosta A, Mismetti P, Tardy B. Non-thrombopenic purpura induced by amlodipine. *Therapie* 1994; 49: 515-517.
 53. Janier M, Gerault MH, Carlotti A, Vignon MD, Daniel F. Acute generalized

- exanthematous pustulosis due to diltiazem. *Br J Dermatol* 1993; 129: 354-355.
54. Sanders CJ, Neumann HA. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and diltiazem. *Lancet* 1993; 341: 967.
 55. Reynolds NJ, Jones SK, Crossley J, Harman RR. Exfoliative dermatitis due to nifedipine. *Br J Dermatol* 1989; 121: 401-404.
 56. Kürkçüoğlu N, Alaybeyi F. Erythema multiforme after verapamil treatment. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 511-512.
 57. Griffith MJ, Ward DE, Linker NJ, Camm AJ. Adenosine in the diagnosis of broad complex tachycardia. *Lancet* 1988; 1: 672-675.
 58. Overholt ED, Rheuban KS, Gutgesell HP, Lerman BB, Dimarca JP. Usefulness of adenosine for arrhythmias in infants and children. *Am J Cardiol* 1988; 61: 336-340.
 59. David M, Livni E, Stem E, Feuerman EJ, Grinblatt J. Psoriasiform eruption induced by digoxin: confirmed by re-exposure. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 702-703.
 60. Chu TJ, Crow N. Adverse effects of ACE inhibitors. *Ann Intern Med* 1993; 118: 314-315.
 61. Kaplan RP, Potter TS, Fox JN. Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 364-366.
 62. Bertin P, Kamdem J, Bonneet C. Captopril-induced lupus. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 695.
 63. Larbre JP, Nicolas JF, Collet P, Larbre B, Liorca G. Kaposi's sarcoma in a patient with rheumatoid arthritis possible responsibility of captopril in the development of lesions. *J Rheumatol* 1991; 18: 476-477.
 64. Llop R, Gomez-Farran F, Figueras A. Gynecomastia associated with enalapril and diazepam. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 671-672.
 65. Shelton RM. Pemphigus foliaceus associated with enalapril. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 503-504.
 66. Bielory L, Lee SS, Holland CL, Jaker M. Long-acting ACE-inhibitor angioedema. *Aller Proc* 1992; 13: 85-87.
 67. Rees RS, Bergman J, Ramirez-Alexander R. Angioedema associated with lisinopril. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 321-322.
 68. Acker CG, Greenberg A. Angioedema induced by the angiotensin II blocker losartan. *N Engl J Med* 1995; 333: 1572.
 69. Cernek PK. Dermal cellulitis-a hypersensitivity reaction from dobutamine hydrochloride. 1994; 28; 964.
 70. Bork K. Cutaneous Side Effects of Drugs. Philadelphia, WB Saunders Co, 1988; 3-18.
 71. McCauley WA, Gerace RV, Scilley C. Treatment of accidental digital injection of epinephrine. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 665-668.
 72. Gibson TP, Blue P. Erythema multiforme and furosemide therapy. *JAMA* 1970; 212: 1709.
 73. Fellner MJ, Katz JM. Occurrence of bullous pemphigoid after furosemide therapy. *Arch Dermatol* 1976; 122: 75-77.
 74. Wollenberg A, Meurer M. Thiazide diuretic-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Hautarzt* 1991; 42: 709-712.
 75. Biornberg A, Gisslen H. Thiazides: A cause of necrotizing vasculitis? *Lancet* 1965; 2: 982-983.
 76. Danby FW. Spironolactone. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 137.
 77. Baume P, Ratcliffe FJ, Corry JR: Triamterene, a new natriuretic agent. *Am J Med Sci* 1963; 245: 668-675.
 78. Witman G, Davis R. A lupus erythematosus syndrome induced by clonidine hydrochloride. *RI Med J* 1980; 102: 147-150.
 79. Kuan P. Dangers of diazoxide. *Br Med J* 1973; I: 114.
 80. Yonga GD. Low dose hydralazine induced lupus. *East Afr Med J* 1992; 69: 649-650.
 81. Peterson II. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus presenting as pyoderma gangrenosum-like ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 379-380.
 82. Vaillant L, Le Maarchand D, Grogard C, Hocine R, Lorette G.

- Photosensitivity to methyl dopa. Arch Dermatol 1988; 124: 326-327.
83. Wells JD, Kurtay M, Lochner JC. Granulomatous skin lesions and alpha-methyl dopa. Ann Intern Med 1974; 81: 701-702.
 84. Burton JL, Marchall A. Hypertrichosis due to minoxidil. Br J Dermatol 1979; 101: 593-595.
 85. DiSantis DJ, Flanagan J. Minoxidil-induced Stevens-Johnson syndrome. Arch Intern Med 1981; 141: 1515.
 86. De La Fuente Prieto R, Armentia Medina A, Diez Perez JM. Contact dermatitis from nitroglycerin. Ann Allergy 1994; 72: 344-346.
 87. Baker H, Moore-Robinson M. Cutaneous responses to aspirin and its derivatives. Br J Dermatol 1970; 82: 319-321.
 88. Brannen M, Forbes AF. Salicylate sensitivity. Tex J Med 1966; 62: 58-60.
 89. Shelley WB. Birch pollen and aspirin psoriasis. JAMA 1964; 189: 985-988.
 90. Phillips DE, Payne DK, Millis GM. Heparin induced thrombotic thrombocytopenia Ann Pharmacother 1994; 28: 43-46.
 91. Kelly RA, Gelfand JA, Pincus SH. Cutaneous necrosis caused by systemically administered heparin. JAMA 1981; 246: 1582-1583.
 92. Gold JA, Watters AK, O'Brien E. Coumadin versus heparin necrosis. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 148-149.
 93. Real E, Grau E, Rubio M, Torrecilla T. Skin necrosis after subcutaneous low molecular weight heparin injection. Am J Haematol 1995; 49: 253-254.
 94. Ojeda, E, Perez MC, Mataix R, Arbelo A, Jimenez S, Campo C, Balda I. Skin necrosis with a low molecular weight heparin. Br J Haematol 1992; 82: 620.
 95. Humpries JE, Kaplan DM, Bolton WK. Heparin skin necrosis: delayed occurrence in a patient on hemodialysis. Am J Kidney Dis 1991; 17: 233-236.
 96. Bircher AJ, Itin PH, Buchner SA. Skin lesions, hypereosinophilia, and subcutaneous heparin. Lancet 1994; 342: 1371.
 97. Sternberg MC, Pettyjohn FS. Warfarin sodium-induced skin necrosis. Ann Emerg Med 1995; 26: 94-97.
 98. Baker H, Levene GM. Cutaneous reactions to anticoagulants. Br J Dermatol 1969; 81: 236-238.
 99. Wong SS. Stevens-Johnson syndrome induced by clofibrate. Acta Derm Venereol 1994; 74: 475.
 100. Smith GW, Hurst NP. Vasculitis, Raynaud's phenomenon, and polyarthritis associated with gemfibrozil therapy. Br J Rheum 1993; 32: 84-85.
 101. Ahmed S. Lovastatin-induced lupus erythematosus. Arch Intern Med 1991; 151: 1667-1668.
 102. Stals H, Vercammen C, Peeters C, Morren MA. Acanthosis nigricans caused by nicotinic acid: Case report and review of the literature. Dermatology 1994; 189: 203-206.
 103. Charman RC, Matthews LB, Braculer C. Nicotinic acid in the treatment of hypercholesterolemia. Angiology 1972; 23: 29-35.

- **Anahtar Kelimeler:** Kardiyovasküler ilaçlar, Dermatoloji, Yan Etkiler; **Key Words:** Cardiovascular drugs, Dermatology, Adverse effects; **Alındığı Tarih:** 28 Haziran 1999; Prof. Dr. Işık Başar: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı; Prof. Dr. Ertuğrul H. Aydemir: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı; **Yazışma Adresi (Address):** Dr. I. Başar, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

