

PUVA'nın Terapötik Etki, Yan Etkilen ve Dermatolojideki Yeri

THERAPEUTIC EFFECT, SIDE-EFFECTS AND IMPORTANCE IN DERMATOLOGY OF PUVA

Ümit TÜRSEN*, Erbak GÜRGEY**

* Dr..Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Prof.Dr..Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Son yıllarda PUVA, psoriasis, mikozis fungoides, vitiligo gibi bazı dermatolojik hastalıkların tedavisinde, polivitaminli ışık erupsiyonu gibi bazı loioiteruatozların psoriyatik tedavisinde standart tedavi yöntemi olarak verilmektedir. Birçok dermatolojik hastalıkla en etkili tedavi yöntemlerinden biri olmasına rağmen PUVA'nın azan dönem yatı etki potansiyelleri henüz açıkça teskil edilmemiştir. Bu yüzden hastalara bireysel risk; yarar oranının temelinde PUVA uygulanmalıdır. Dikkatli hasta seçimi zorunludur.

Anahtar Kelimeler: PUVA, Etki, Yan etki, Dermatoloji

T Klin Dermatoloji 1999; 0:51-M)

PUVA dermatolojide önemli terapötik yeri olan bir tedavi yöntemidir. Oral ibtokemoterapinin etkinliği son yıllarda genişçe bildirilmekte ve dermatolojide tedavi görüşlerini derince etkilemekte, farklı hastalıklara tedavi olanağı sağlamaktadır (1).

İM YY psoralenle uzun dalga boylu L.V ışığı olan UY" A'nın kombinasyonunu içermekte olup 1974'de rutin olarak tedaviye girmiştir (2-4). Psoralenler sistemik veya topikal olarak verildikten sonra UV A uygulanabilir. Fakat sistemik verilmesi daha pratik ve kolay kontrol edilebilir olup, istenmeyen yan etki insidansı daha düşüktür (1).

Psoralenler

Doğal olarak bulunan birçok bitkiden elde edilen İrisi krik furokumarin deriveleri olup sentetik

Geliş Tarihi: 15.01.100K

Yazışma Adresi: Dr.Ümit TÜRSFN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, Sıhhiye, ANKARA

T Klin .1 Dermemi 1W<. V

Summary

Recently, PUVA has become a standard treatment for psoriasis, mycosis fungoides, vitiligo and some other dermatoses; it is effective as prophylactic treatment in polychromic light eruption and other photodermatoses. Although PUVA is one of the most effective forms of therapy for many cutaneous conditions, the risk of potential long-term side effects is, as yet, not clearly determined. Assignment to PUVA should be based on the risk: benefit ratio for the individual patients. Careful patient selection is mandatory.

Key Words: PUVA, Effect, Side-effects, Dermatology

T Klin J Dermatol 1009; 9:51 -0)

olarak da elde edilebilir (1). Pratik olarak UV olmadan verildiğinde inaktiflerdir (5). Fototerapide en çok kullanılan 8-metoksipsoralendir (6).

Psoralen Fotokemoterapisi

Psoralenler UV A aralığındaki (320-400 nm) fotonların absorpsiyonu sonucu DNA'daki baz çiftleri arasına sokulur ve pirimidin bazlarına monofonksiyonl olarak eklenir. Bazı psoralenler 2. bir fotonla karşı zincire bifonksiyonel yaklaşır ve çift heliks yapıda çapraz bağlanmalar yapar. Bu bağlanma epidermal DNA sentezi ve hücre bölünmesinde supresyona yol açar. Bu da psoriasisdeki temel etki mekanizmasını oluşturur. Diğer cilt hastalıklarının PUVA ile basarı tedavisinde yalnız bu etki sorumlu olmayıp, psoralenlerin hücre DNA yanında RNA, proteinler, enzimler, mitokondri ve hücre membran lipidleri gibi birçok seviyede etkisi bulunmaktadır (1).

Psoralenle fotosensitizasyonu olan ciltte UV A ışığı ile birbirinden bağımsız 2 ayrı fotoreaksiyon oluşur:

Tip 1: Anoksik reaksiyon olup oksijen gerekirmeden psoralen nükleik asitlerdeki pirimidin bazdan arasına kovalan folobağlanına yaparak mono ve bifonksiyonlu bileşikler oluşturmasıdır (7). Psoralenlerin oluşturduğu majör fotokimyasal reaksiyondur. Psoralenlerin, DNA'da özellikle bifonksiyonel birleşme olarak adlandırılan çapraz bağlanmalara yol açmaları, terapötik etki yanında karsinogenesis için potansiyel teşkil etmesinden sorumludur (6).

Tip 2: İbtodinamik reaksiyon oksijen bağımlı olup, moleküler oksijene enerji transferi sonucu duyarlanıp serbest oksijen radikalleri oluşumuyla sonuçlanır. Bu bileşikler, süperoksit anyonu ve tek yüklü oksijen olup DNA'daki guanin rezidüleri oksidasyonuna, sçllüler ve subsçllüler membranlarda lipid peroksidasyonuna neden olurlar (3). Cildin fotosensitizasyona yanıtı olan eritem ve ödem oluşumu bu reaksiyon sonucudur (1).

UV A Işığı

Elektromagnetik spektrumun bir bölümünü de LJV ışınları oluşturur. UV ışığı 200-400 nm arasında. Tıpta kullanılan UV ışınları dalga boylarına göre kısa (UV C), orta (UV B) ve uzun (UV A) olmak üzere 3 çeşittir (8).

UV A görünür ışığa en yakın spektrum olup pencere camından geçer. UV B'den 1000 kat fazla dozda kullanılırsa eritem ve pigmentasyona neden olabilir (8). UV A 320-400 nm dalga boyunda olup fototerapiye başlıca kullanılan kaynaktır. Psoriasis tedavisinde 335 nm kısa dalga boylarının kullanımının daha etkili olduğu bulunmuştur (9).

PUVA'nın fotosensitifetkileri sonradan oluşan gecikmiş fotooksik eritemle anlaşılır. Reaksiyon jlaem dozu, UV A ışın dozu, bireysel fototoksik reaksiyon sensitivitesi ile ilişkilidir. Benzer klinik görünüm UV B'nin düşük dozuyla eritemde de vardır. Fakat bu eritemi ışınlanmadan 4-6 saat sonra ortaya çıkıp, 12-24 saat sonrası pik yapar. PUVA eritemi güneş yanığından farklı olup, tedavi edilen hasta hakkında önemli yol göstericidir. 24-36 saat sonra görülmeye başlar. 48-72 ve en geç 96 saat sonra pik yapar. Bir haftadan fazla sürebilir. PUVA eritemi koyu kırmızılık ve çevrede morumsu halka içerir. Btı renk ve eritemin uzun sürmesinin sebebi, UV A'nın cildin daha derinlerine penetre olup der-

mal değişikliklere neden olması ve büyük kan damarlarını etkileyebilmesidir (1).

Pigmentasyon PUVA'nın 2. önemli yan etkisi olup tedaviden birkaç gün sonra oluşmaya başlar. Özellikle oral 5-MOP veya TMP kullanınca oluşur. Vitiligo ve fotodermatozların önlenmesi tedavisinde önemlidir. Normal ciltte PUVA uygulamadan sonraki 7. günde maksimum pigmentasyon oluşur. Birkaç hafta veya ay sürebilir (1).

UV A ile oluşan eritemi izleyen kararmaya erken pigmentasyon (ani pigmentasyon) denir. Erken pigmentasyonun patogenezi ışık uyarısı ile melanini renksiz öncü bileşiklerinin oksitlenmesi ve melanositin merkezinde bulunan melanozomların dentritlere ve keratinositlere transferidir. Erken pigmentasyon birkaç saatte solabildiği gibi geç pigmentasyona (kalıcı pigmentasyon-bronzlaşma) dönüşebilir. Yüksek dozda UV A eritem oluşturmaksızın doğrudan kalıcı pigmentasyona yol açar. Geç pigmentasyon minimal eritem dozunun 2 katı şiddette UV ye maruz kalıdıktan 24-72 saat sonra ortaya çıkar. Pigmentasyon derecesi genetik ve hormona! faktörlere bağılı olup haftalarca kalabilir (8).

UV A'da Dosimetre ve Bireysel Duyarlılık

PUVA tedavisini sınırlayan faktörler eritem ve pigmentasyondur. Şiddetli eritemi istenmeyen yan etkidir. Bu gibi reaksiyonlardan kaçınmak için dikkatli dozimetri ve sabit tedavi cevabı için UV dozlarının tedavi boyunca kademe kademe artırılması gerekir. ABD'de UV ışığının cilt reaktivitesini değerlendirmek için en sık kullanılan metod, güneş yanığı ile uyumlu cilt fenotipinin sınıflandırılmasıdır. UV dozları bu şemaya uyar şekilde uygulanır. Tablo 1'de bu şema gösterilmiştir (1).

Avrupa'da hasta sensitivitesi için minimal fototoksik doz (MPD) tesbiti genişçe kullanılmaktadır. iMPD testinde, önceden esmerleşmemiş vücut alanları bölümlere ayrılarak, minimal dozlarda UV A uygulamaya başlayıp, giderek arttırılarak 72 saat sonrası eritemi oluşan dozun tesbiti yapılır. Bu dozun tesbitinden sonra, UV A dozları 0.5-5 j/cm²'ye kadar arttırılır (1).

Tedavi Metodu: 0.6-0.8 mg/kg meloksalen veya 1.2-1.8 mg/kg 5-MOP alımını takiben 1-3 saat

Tablo 1. Cilt fenotipine göre tavsiye edilen UV A dozları (1)

CILT LHNOTİPİ	TAVSİYE EDİLEN DOZ (j/em-)
1-Daima yanar, bronz aşmaz	0.5
2-Daima yanar, bazen bronzlaşır	1
3-Bazen yanar, daima bronzlaşır	1.5
4-Asla yanmaz, daim; bronzlaşır	2.5
5-Hafif pigmente	J
6-Siyalt	J

Tablo 2. PUVA'ya yanıt veren hastalıklar (3)

Hastalık Tedavisi	•IustalıkÖnlenmesi
Psoriasis	Pülimorf ışık erupsiyonı
Palmoplantar pustulosis	Hidro vaksinitirme*
Mikozis fungoides(E LA. İB)	Solar ürtiker *
Vitiligo	Persistan ışık reaksiyonu*
Atopik dennatit	Aktinik retiküloid*
Jeneralize liken planus	Eritropoictik protoporfirya*
Ürtikeriya pigmentoza	
Kırtanöz greft versus host hastalığı	
Jeneralize granuloma annulare	
Alopesi areata	
Pitriasis likenoides*	
Lenfomatoid papulosis*	
Pitriasis rubra pilaris*	

***Deucvscı olarak sınıjı sarıda jıastucia

sonra uygun ışınlamaya alınır. Pigmentasyon gelişimi için UV A dozları belirsiz eritem reaksiyonu sabit kalana kadar arttırılır. Pigmentasyon gelişimi istenen objektif kriterdir. İdame dozu olarak genelde en son UV A dozları kullanılır (10).

Hasta Seçimi

Erişkin hastalar tercih edilmeli ve relatif kontrendikasyon durumuna bakılmalıdır. Bunlar; kırtanöz malignite gelişme riskini arttırdığı için önceden arsenik veya iyonizan radyasyon alımı, melanom veya epitelyal malignite öyküsü, PUVA ile agreve olabilen büllöz hastalıklar, katarakt ve afaki, şiddetli kardiyovaskiiler, hepatik veya renal hastalık ve imünosupresyon durumlarıdır (1,10).

Gebeliği boyunca oral psoralen alımına rağmen normal çocuk doğuran hasta bildirilerine rağmen gebelik mutlak kontrendikasyon teşkil eder.

Diğer mutlak kontrendike durumlar; psoralenle idiosenkratik veya allerjik reaksiyon, laktasyon, lupus eritematosus, kseroderma pigmentostım, albinizm, porfirya kutana tarda, eritropoictik porfirya ve varyeta porfirya gibi ışığa hassas hastalık öyküsü olanlar teşkil eder (10).

PUVA tedavisine başlamadan önce kontrendike durumlar açısından gözden geçirildikten sonra, malign ve premalign cilt lezyonları açısından muayene yapılmalıdır. Çillenme ve cilt yaşlılığının olduğu alanlar not edilip, oftalmolojik muayenesi yaptırılır. Laboratuvar incelemeleri karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve ANA'tı içermelidir (4).

PUVA'nın Klinik Endikasyonları

PUVA, bazı hastalıklarda tedavi amacıyla, bazı hastalıkların önlenmesinde profilaktik olarak verilebilir. Tüm hastalar PUVA tedavisine alınırken tedavinin palyatif olup küratif olmadığı hakkında bilgilendirilmesi gerekir.En sık endikasyonu psoriasis olup diğerleri Tablo 2'deki gibidir (3).

1. Psoriasis

Psoriasis etyolojisi bilinmeyen, populasyontın %2-5'ni etkileyen bir hastalık olup plak, guttat, lokalize ve jeneralize püstüler, critrodermik gibi klinik stıptıplrı vardır. Birçok hasta topikal tedaviyle başarılı şekilde tedavi edilmesine karşın yaygın, agresif ve persistan durumlarda PUVA, retinoidler ve sitotoksik ajanlar gerekebilir (3). PUVA'nın psoriasisde tedavi edici etkisi mitoztı, DNA sentezi ve prohferasyonu azaltıp, normal hücre kinetiğini sağlaması ile ortaya çıkar. Ayrıca hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan lenfosit ve polimorfonükleer lökositleri etkileyerek prostoglandin ve lökotrienler gibi medyatörlerde değişikliğe yol açar (4).

Topikal psoralen-UV A tedavisi lezyonları düzeltmekte efektif olmasına rağmen lokalize vezikülasyonla sonuçlanan fototoksik reaksiyon ve özellikle 8-MOP ile oluşan irregüler hiperpigmentasyon gibi dezavantajları vardır. Topikal psoralen fotokemoterapisi yalnız tedaviye rczislan plaklarda özellikle palmoplantar lezyonlarda uygulanabilir (10).

Psoriasisde biri ABD, diğeri Avrupa olmak üzere 2 temel oral fotokemoterapi protokolü vardır. ABD protokolü cilt fenotiplendirmesi temelinde ilk

tedavi dozunun verilmesi, haftada 2-3 kez olmak üzere tedaviye devam edilerek tedavi yanıtı olan enterne bağlı dozun 0.5-1.5 j/cm² olarak artırılmasını içerir. ABD'de 1139 hastayı içeren 16 merkezli bir çalışmada bu protokolle %88.2 oranında düzelme bulunmuş. Bu düzelme için ortalama 25.2 seans ve 11.6 haftalık periyot gerekmiş (1).

Avrupa protokolünde ise başlangıçta belirlenen bireysel İVPD. 1. seansta UV dozu olarak verilir. Haftada 4 verilen tedavide. 2 gün tedavi. 3 gün istirahat ve 2 gün tedavi uygulanır. İlk 4 tedavi sonrası pembe enlemde fazla gelişme yoksa hasta MPD'una bağlı 0.5-2 j/cm² oranında doz artırılıp pigmentasyonu gelişmesi gözlenmeye çalışılır. Avrupa Maki 3 175 hasta içeren çalışmada PUVA ile %89 oranında düzelme saptanmıştır. Bunun için ortalama 20 seans ve 5.3 hafta gerekmiş (1,10).

Remisyon sağlanana kadar Avrupa çalışma grubunda tüm vücut fenotiplerinde total UV A dozu 96 j/cm² iken. ABD çalışmasında cilt fototipi I olanlar için 191 j/cm², 4 olanlar için 296 j/cm² saptanmış. ABD tedavi protokolü daha dikkatli ve koruyucu PUVA uygulamasını yansıtmaya rağmen total UV A doz gereksinimi Avrupa rejiminden daha yüksek bulunmuş (1).

Psoriasis'do PUVA İle Uygulanan Kombine Tedaviler

PUVA'nın diğer tedavi yöntemleriyle kombinasyonunu 3 amacı vardır:

1. Tedavi yan etkilerini azaltmak
2. fitkinliği arttırmak
3. Tedavi maliyetini azaltmak

Kombine tedavi alternatifleri, topik kortikosteroidler ve antralin. metotreksat, retinoidler ve UV B dir (4).

a. Topikal adjuvan tedavi/er: Bazı araştırmacılar PUVA ile kombine topikal kortikosteroid kullanımının daha hızlı düzelme sağladığını saptamışlardır. Fakat başka bir çalışma grubu bu tedavi rejimiyle relaps oranının arttığını belirtmiştir. PUVA ve antralin kombinasyonunun tedavi etkinliğini arttırdığı bir çalışma grubunda gösterilmiştir. Fakat topikal katran preparatların eklenmesinin uzun dönemde fayda sağlamadığı da gözlenmiş ve

hastaların çoğunda da uygulama güçlüğü teshil edilmiştir (1,11).

h. Metotreksat ile kombinasyon: Az sayıdaki kontrolsüz hasta grubu çalışmalarında, jeneralize püstüler psoriasis ve psoriatik critrodermilerde metotreksat ile PUVA kombinasyonunun başarılı olduğu görülmüştür. Bu tedavi ile ışınlama sayısı ve total UV dozu önemli derecede düşürülmüştür (1). Bu kombinasyonun etki mekanizmasının, metotreksatın plakların kalınlığı ve skuamını azaltıp UV A'nın penetrasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Burada endişe verici durum kombine metotreksat-UV A tedavisinin sinerjistik cilt kanseri geliştirebilmesidir. Literatürde bu tedavinin uygulandığı hastalarda nonmelanom cilt kanserleri bildirilmektedir (4).

c. UV B ile kombinasyon: Kombine metodlar tek başına uygulanan metodlarla karşılaştırıldığında, psoriasis düzelten dozun yarısı kadar dozun gerektiği görülmüştür. PUVA ve UV B' nin haftada 2 kez kombine uygulamasının, haftada 2 PUVA tedavisinden daha efektif olduğu bulunmuştur (1).

d. Siklosporin ile kombinasyon: Bu kombinasyonla yapılan çalışmalarda, düzelme için gereken UV A dozları ve erken relapsların fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca PUVA'nın immun denetimi bozarak indüklediği deri tümörleri insidansı, siklosporin gibi potent bir immunsupresif kombinasyonuydu artabileceği için tavsiye edilmemektedir (1).

e. Retinoidle kombinasyon (Kemojotokemoterapi, RePUVA): Genelde retinoidler PUVA tedavisinden 5-7 gün önce 1 mg/kg olarak verilip düzelene kadar devam ettirilir. Lezyonların tedaviye cevabı hızlanır, tedavi sayısı 1/3 oranında azaltılır ve en önemlisi total fototoksik PUVA dozu geleneksel PUVA tedavisindeki dozun yarısı kadardır. Bu kombine tedavinin yüksek etkinliği diğer uzun kapsamlı çalışmalarda da doğrulanmıştır. Tam remisyon sağlandıktan sonra idame tedavisi retinoidsiz PUVA ile sürdürülür. Retinoidle PUVA'nın sinerjistik etki mekanizması bilinmemekle birlikte, retinoidlerin kısmen deskvamasyonu hızlandırarak ve psoriatik plaklardaki infiltrasyonu azaltarak cildin optik özelliklerini optimize edip fotokemoterapiyi potansiyelize ettiği düşünülmektedir (1,12).

Psoriatik Eritrodermi: Eritrodermilerin PUVA ile tedavisi, klasik plak. gıltat ve seboreik tip psoriasisden daha güçtür. Hastalık tedavinin başlangıç (azında şiddetlenebilir ve lbtotoksik enleme hastalığın altındaki eriteni arası diagnostik farklılık tecrübesi/, hekimler için majör problem teşkil edebilir. Bundan dolayı dikkatli bir UV A dosimetrisi uygulamak gerekir. Bu formdaki psoriasis hastalarında RePLİVA'nın tedavi başarısını artırdığı düşünülmektedir (1,13).

Püstüler Psoriasis: Avrupa çalışma gruplarında jeneralize püstüler psoriasisde mükemmel sonuçlar bildirilmiştir.PUVA'nın retinoidle kombinasyonunun, tedavi etkinliğini dramatik arttırdığı görülmüştür (1).

El içi ve avcık hıhanuuu püstüler erupsiyon-Idir: Uygulama durumları, tedavi edilemeyen, oldukça rekalsitran lokalize püstüler psoriasis, nonpsorialik palmoplantar püstülofs ve püstüler ekzemayı içerir. Bazı vakalarda oral PUVA tek başına fakat yavaş remisyonu sağlayabilir. Hastaların birçoğunda lam düzelme için yardımcı tedaviler gerekir. Oral retinoidlerin eklenmesi hastaların çoğunda tedaviye yardım eder (1,14). F1 ve ayakta lokalize bu olgularda özellikle el ve ayak üniteli lokal PUVA formları tercih edilmektedir (15).

2. rviikozis **Fungoides'de PUVA**

Fotokemoterapinin 2. en önemli endikasyonu mikozis lüngoidesdir (3). İlk kez 1 D76'la Gilchresl ve arkadaşları, maküler ve plak evre mikozis lüngoidesli Avusturya hasla grubunda efektif olduğunu göstermişlerdir (4). PUVA tedavisi evre IA ve İli olan erken evre hastalarda dramatik düzelme ve uzun süreli lam remisyonu sağlar. Tutulan bölge epidermis ve dermisindeki mononükleer infiltrasyon tedaviyle geriler. Bundan dolayı klinik remisyonum. atıpk hücrelerin direkt lbtotoksik hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca derideki antijen sunan hücrelerin fonksiyonunu baskıladığı, keralinosillerin İL 2 ve TNFot üretimini arttırarak neoplastik klon proliferasyonunu inhibe ettiği de düşünülmektedir (1).

'fam remisyonlar malign infiltrat epidermis ve yüzeye! dermişte ise sağlanabilir. T hücreli infiltrat derinde olduğu zaman UV A .cilt derinliğine pénétre olamadığı için etkisizdir. Bununla birlikte evre

2B, tümör evre hastalarda PUVA ile tam düzelme sağlanabilmektedir. Fakat bu, yüksek total UV A dozlarını ve uzun süreli tedaviyi gerektirmektedir. Burada mekanizma olarak, yüzeyeI in fi liralın harabiyeti sonrası derin dermişteki hücrelerin epiclermotropizmle yukarı hareketi ve sonuçta UV A penetrasyon seviyelerine ulaşip harap edildiği düşünülmektedir (1,4).

Tümör evre mikozis fungoidesli hastalarda erken niiks oranının yüksek olduğu gösterilmiştir. Sürekli idame tedavisi olarak PUVA'nın sislemik kemoterapi veya X ışını ile kombinasyonunun lam tümör gerilemesi için gerekli olduğu gösterilmiştir. En sık kullanılan tedavi şeması, esas olarak psoriasisdeki şemanın aynısıdır. CTCL'da klonal orijinli T hücre proliferasyonuna, erken evrede agresif PUVA ile kuralif etki sağlanabilir. Ciltteki malign T hücre harabiyeti, total malign hücre havuzunda devamlı azalmaya yol açarak lökofercısıc ve son yıllarda Sezary sendromunda uygulanan ekstrakorporal PUVA tedavisine analog etkide bulunur. Ekstrakorporal fotoforesis, CTCL'nin özellikle critrodermik ve sezary sendromu olarak bilinen lökemik kızında uygulanır. Hastalığın bu formlarının tedavisinde en iyi yanıtın alındığı yöntem olduğu gösterilmiştir (10,15).

Fotokemoterapi hastalığın erken evrelerinde kullanıldığında uzun süreli remisyonu sağlar. Geç evrelerde PUVA daha agresif tedavi yöntemleriyle kullanıldığında yaşam kalitesi ve hayatta kalımı arttırır. Son yıllarda PUVA'nın retinoidler veya interferon cx2a ile kombinasyonunda uzun süreli remisyonlar bildirilmiştir (1).

3. Atopik Dermatit'de PUVA: Yüksek ve erken niiks oranı nedeniyle PUVA tedavisinde sık idame dozlarına ihtiyaç vardır (1). Hastaların çoğu genç olduğu için uzun dönem idamede bazı riskleri vardır. Ayrıca UV'nin tetiklediği dissémine herpès enfeksiyonu da bu hastalarda oluşabilir (4). Topikal kortikosteroidlerle PUVA kombinasyonunun, remisyonu ve idame için yalnız PUVA tedavisinden üstün olduğu görülmüştür. Atopik ekzemada fototerapi etki mekanizması olarak dermal iniİllrattaki lenfosit fonksiyonlarını değiştirdiği düşünülmektedir (1,4).

4. Liken Planus'da PUVA: PUVA. jeneralize liken planusla sislemik kortikosteroid tedavisine alternatif olarak efektif olabilir. Düzelme için fazla

ve yüksek künyülalif UV A dozları gerekir ve lüny hastalarda doyrucu yanıt alınmaz. Kombine PUVA-dermat rejimi diizelmevi hızlandırabilir (1).

5. İrtikerya Pigmentosa'da PUVA:

Fototerapi cilt lezyonlarında geçici gerilemeye yol açar. Darier işareti kaybolur, kaşıntı giderilir, kutanöz papül ve maküllerde komple kaybolma ve sonuçta düzelleme saptanır. Hastaların çoğunda hastalığın belirtileri. PUVA kesilmesinden birkaç ay sonra nükseder. Nükslerin yanıtı orjinal lezyonların yanıtı gibidir. PUVA'nın buradaki etkisinin ciltte lislamm salınımını azaltıp turnoverını artırılmasına bağlı olduğu düşünölmektedir (1,3).

6. Karışık Dermatozlarda PUVA: Alopesi areatada saç çıkarıcı etkisi, lokal alopesik alanların ibtokemoterapi ile uzun süreli ışınlamalarla gösterilmiştir (1). Burada etki olarak saç folliküllerine karşı lokal immünolojik aktiviteyi, langerhans hücrelerini azaltıp lenfosit fonksiyonlarını değıştirmesi düşünölmektedir (4). Sınırlı lezyonların total alopesiden daha iyi yanıt verdiği görölmektedir (1).

Akut ve kronik pitriasis likenoides. lenfomatoid papulosis folokemoterapiye iyi yanıt verir (3).

Pitriasis rubra pilariste sonuçlar oldukça tutarsızdır. Jeneralize granulonia annularede tam düzelmeler bildirilmiştir. Kronik greft versus host hastalığında başarılı olmaktadır. 3 çalışmada PUVA'nın immüsupresif tedaviye yanıt vermeyen liken plantis benzeri crupsiyonda başarılı olduğu görölmüş. Akut greft versus host hastalığı evre 4 olgularda efektif bulunmuştur (1,16).

7. Vitiligo'da PUVA: Vitiligo dünya popülasyonunun % 1-2'sini etkileyen, genelde simetrik plaklar şeklinde pigment kaybıyla karakterize bir hastalıktır. Hayatı tehdit edici bir duruma olmasına rağmen özellikle koyu renk ciltli ırklarda önemli kozmetik sorun yaratır (3). Şu anda PUVA vitiligoda repigmentasyon sağlayan tek efektif tedavi yöntemidir (1).

En sık tavsiye edilen tedavi metodu. S-MOP veya d'MP alımını takiben solar ışık veya yapay ışık kaynaklarından UV A almayı içerir. 5 MOP Vıyaua'da vitiligo tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır. Enanokromon olan khellinin kullanıldığı

fotokemoterapötik rejimler, ümit verici sonuçlar bildirmektedir. Khellinin majör avantajı fototoksik cilt enlemine yol açmaması olup mutajenite ve karsinojenite riski de azdır. Bundan dolayı ev tedavilerinde güvenle kullanılabilir. Vitiligo hastalarının %70'inden fazlasında 0.6-0.9 mg/kg oral TMP-UV A ile haftada en az 2, ideal olarak 3 seans 1 yıldan fazla süreli tedavilerle düzelleme saptanmıştır (1). Yanıtlılık, repigmentasyon şeklinde birçok perifoliküler makülün gelişmesiyle karakterizedir. Bu, melanositik rezervuar görevindeki kıl follikülündeki melanositlerin aktivasyonuna bağlıdır (4).

Yalnız akrofasiyal dağılımlı ve lip-tip tutulmuş (el ve ayak parmak uçlarıyla dudaklar gibi imkizal membranlarda amelanotik alanlarla karakterizedir) vitiligolu hastalarda repigmentasyon zayıftır veya hiç olmaz. Ortalama olarak tedavi gidişatı en az 150 puva seansı gerektirip hastada 50 seans ışınlama sonrası belirgin düzelleme saptanır. %30 hastada aylar süren tedaviye rağmen yanıt alınmaz (1,4).

Repigmentasyon mekanizmaları

Psoralen-UV A ciltte normal pigmentasyonu bir veya birkaç yoldan etkiler:

1. Melanositlerde direkt mitotik replikasyon sonucunda fonksiyonel melanositlerin sayısının artışı
2. Melanosit hipertrofinin uyarılması ve dentrit dallanmasının artışı
3. Hipertrofik melanositler içindeki melanozomların melanizasyon ve gelişiminin artırılması.
4. Proliferatif melanositlerdeki a MSH reseptör artışı sonucu yeni tirozinaz enzimi sentezi ve aktivasyonu olur.
5. Deri eklerinde aktif melanosit migrasyonu artar (1).

Son yıllardaki bilgiler ışığında keralinosil ve melanosit arasındaki etkileşimin artışı İL 1 vasıtasıyla oluşmaktadır. İL 1'in artması ile MSH reseptör aktivitesinin arttığı düşünölmektedir. Diğer mekanizmalar olarak PUVA'nın indüklediği repigmentasyon ve supresör hücre popülasyonunu artırarak melanosit tahribine yol açan sitimulusu baskılaması düşünölmektedir (1,3,4).

Fotodermatozlann Önlenmesinde PUYA

PUVA ile pigmentasyonun indiklenmesiyle oluşan ışığa uzun süreli toleransın çeşitli fotosensitii' hastalıklarda kulkmlabileeeği bildirilmiştir (1).

Polimorf Işık Erupsiyonu: Çeşitli çalışmalarda polimorf ışık erupsiyonunun proilaktik tedavisinde en efektif tedavinin folokemoterapi olduğu kanıtlanmıştır. 3-4 haftalık, haftada 2 veya 3 seans tedavi sonrası PUYA' ın hastaların büyük kısmında doğal gün ışığına bağlı yeni lezyon gelişimini önleyici etkisi vardır. Tedavi öncesi UV A ve 13 ile provokasyon testi yapılır. Özellikle hastanın önceden crupsiyonla tutulmuş, en erken lezyon tanımladığı cilt alanları tercih edilerek, 2 farklı cilt alanında polimorf ışık erupsiyonu sağlayan bireysel UV dozları lesbit edilir. PUYA' nın başlangıç dozları tedavi boyunca arttırılır ve hastaların cevabına bağlı bronzlaşma olur. PUYA tedavisinin 3-4 haftalık uygulanması sonucu gencide en az 2-3 aylık yaz. dönemi boyunca korunma sağlanır. Polimorf ışık crupsiyonunun başarılı önlenmesindeki etkili faktörün pigmentasyon olup güneşten koruyucu etkide bulunduğuna inanılmaktadır. Ayrıca PUYA sıratımı korucumda kalınlaşmaya neden olup langrhans hücrelerini ve antijen yanıtını azaltıp lokal anliinflamaluar aktivitede bulunur (1,3).

Solar ürtikerde PUYA tedavisi açıkça tavsiye edilen en efektif profilaktik tedavi olup kesinlikle antiiisiamnik ve inometazinden etkilidir. Başarılı fotokemoterapi. bazı persistan ışık reaksiyonları, aktinik retiküloid. İidro vaksiniforme ve aktinik prurigo vakalarında bildirilmektedir. Kısıtlı denemelerde az sayıda eritropoiclik porfiryada kullanılabilmiştir (1). Ayrıca PUYA tedavisi iktiyosis linearis sirkumfleksa. hipereozinofili sendromu, skleromiksödem, prurigo nodularis, keratosis likenoides kronika. hipopigmente sarkoidosis, geçici akantolitik dermatitler ve pitriasis albada denemiştir (4).

PUVA'nın Toksikite ve Yan Etkileri

PUVA'nın yan etkileri akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut yan etkiler UVA'nın yüksek dozları veya ilaç intoleransı ile ilişkilidir. Kronik dönemde yan etkilerinden ise total kümiilatif UVA dozları sorumlu görülmektedir (1).

A. Akut Yan Etkiler: Şu şekilde gösterilebilir;

1. Eritem, yanık
2. Bulantı
3. Kaşıntı
4. Baş dönmesi
5. Bas ağrısı
6. Biil
7. Köcbner fenomeni (4)

1) Eritem: En sık görülen yan etki olup fazla dozlamaya bağlıdır. Ödem ve bililerle birliktelik gösterebilip rengi pembeden morumsu renge kadar değişebilir (1). Eriteme soğuk kompres ve nemlendiriciler yardımcı olabilir. Kortikosteroidler ve NSAİD'lar genelde faydasızdır (4).

2) Bulantı: Geçici bulantı sık görülen yan etki olup genellikle 8-MOP, daha az olarak TMP alımı sonrası görülür. Pratik olarak 5-MOP ile oluşmaz. Sıklıkla ufak bir parça yiyecek alınması veya dozların 2 kısma bölünüp 10 dakikalık aralıklarla alınması ve antiemetiklerle önlenabilir (1).

3) Kaşıntı: UV A dozuyula ilişkili olup, genellikle hafif ve geçici kaşıntı şeklindedir. Yüksek dozlarda şiddetli, bazen dayanılmaz kasıntı oluşabilir. Antihistaminikler ve emolyenler birçok hastada kaşıntıyı kontrol edebilir. Bazen hastalarda ağrılı iğnelenme hissi tedavinin sonlarına doğru ortaya çıkabilir. Geleneksel tedavilere yanıtız olup yaklaşık 2 hafta sonra kendiliğinden kaybolur (1,17).

PUVA'nın oldukça nadir görülen yan etkileri; polimorf ışık erupsiyonu benzeri döküntüler, akne benzeri erupsiyonlar, tırnak yatağında fototoksik reaksiyona bağlı subungual hemoraji ve bazen yüzde oluşan hipertrikozu kapsar. Bunlar geçici ve tedavi kesilince kaybolan etkilerdir. 8 MOP'in fotoallejik reaksiyon etkisi 1 hastada tanımlanmıştır. Fotokemoterapi boyunca tek vaka bildirisi şeklinde SLE ve büllöz pemfigoid aktivasyonu tanımlanmıştır (1,17).

Labaratıvar verilerine etkisi: Geniş çaplı birçok araştırmada labaratıvar verilen incelendiğinde, uzun dönem PUYA tedavisi alan hastalarda önemli anormal bulgular saptanmamıştır. Psoralenler fazla dozlarda labaratıvar hayvanlarına verildiğinde karaciğer hasarına yol açabildiği görülmüştür. Fakat seri labaratıvar muayeneleri ile birkaç yıllık periyot boyunca PUYA alan hastalarda, hepatik fonksiyonlarda bozukluğu kanıtlayacak

verilere rastlanmamıştır. Bir sen çalışmada hafif BUN. kreatinin seviyelerinde artış bildirilmiş fakat önemsiz olduğu düşünülmüştür. Başka bir çalışmada ANA oluşumunun arttığı bildirilmiş. Fakat geniş çaplı 3 araştırmada PUVA tedavisi ile ANA oluşumu arası ilişki bulunmamıştır (I . I 7).

B. Kronik Yan Etkiler: P U V A n m uzun dönem potansiyel riskleri şu şekilde özetlenebilir:

1. kscrosis
2. U i p e r p i g m e n t a s y o n
3. Pigmente maküller
4. Deri yaşlanması, kırışıklık
5. Bacak ödemi
6. D i s k e r a t o t i k v e y a p r e k a n s e r ö z d e r i I c z y o u - l a r ı : a k l i n i k k e r a t o z . k e r a t o a k a n t o m , b o v v e n h a s t a l ı ğ ı
7. K u t a n ö z . m a l i g n i t é : s k u a n ö z , h ü c r e l i k a r s i - n o m a , b a z a l h ü c r e l i k a r s i n o m a ?
8. K o n s a n t r a s y o n k a y b ı , h a l s i z l i k
9. K a t a r a k t ı i ç e r e n o f t a l m o l o j i k b o z u k l u k l a r
10. P s o r i a s i s a k l i v a s y o n u
11. P U V A t e d a v i s i y i l e b i r l i k l e i z o l e b i l d i r i l e n o l g u l a r : m e l a n o m . d i s s é m i n e s u p e r f i s i y a l a k t i n i k p o r o k e r a t o z , h i p o t a n s i y o n , h e p a t o t o k s i s i t e . g u t a r t r i t i a k t i v a s y o n u , n e f r o t i k s e n d r o m , l ö s e m i (1 7) .

A. Kronik Aktinik Hasar: Kaynağı doğal gün ışığı veya yapay UV kaynakları olup olmaksızın, cilde tekrarlayan lototoksik travma, kümülatif olarak aktinik hasarla sonuçlanır. Aktinik hasarın lam etki spektrını tesbi edilmemesine rağmen, epidermal değişikliklere UV B, dermal değişikliklere cildin daha derin bölgelerine pénétre olabildiği için UV A'nın neden olabildiği düşünülmektedir. Bundan dolayı kronik PUVA alımı, güneş ışığı ile oluşan prematür cilt yaşlanmasına benzer cilt değişiklikleri oluşturur (I).

PUVA tedavisini takiben oluşan epidermal değişiklikler, hiperkeraloz, akantoz, melanosis ve lokal distrofiyi içerir (4). Cox ve Abel, 1 yd boyunca PUVA tedavisi alan hastaların %50' sinde tedavi kesiminden 3 yıl sonrada süren fokal epidermal distrofi tanımlamışlardır (I).

PUVA epidermal pigmenter sistemde değişikliğe neden olarak, melanositlerde kümeleşme,

boyut artışı ve keratinositlerde melanizasyon artışı olur. Melanositlerin ve dermal melanofajların aralısı direkt olarak kullanılan total UV A dozlarıyla ilişkilidir (1).

Farklı vücut alanlarında hiperpigmente veya hipopigmente maküler alanlar bazen atrofiyle birlikte gözlenebilir. Hipopigmentasyonun, PUVA tedavisinin melanositlerde lipid birikimine, sonuçla melanosit hasarına yol açması neticesinde oluştuğu düşünülmektedir (1).

Bazı uzun dönem PUVA hastalarında yaygın lentiginler gelişir. Düzensiz sınırlı ve sıklıkla daha koyu ve pürüzlüce yüzeyli olup daha yaygın akınlarda ortaya çıkarlar. Solar lentigodaki ultrastrik-türel değişiklikleri göstermezler (4). 16 merkezli bir çalışmada PUVA lentiginlerinin hastaların %53'ünde gözlendiği bulunmuş. Tedavi sayısı ile lentigin yaygınlığı arası pozitif korelasyon, ayrıtı kalça bölgesinde sık. geniş lezyon şeklinde ortaya çıktığı gözlenmiş (3). Solar lentigodan farklı olarak, aberran melanozoni değişiklikleriyle birlikte geniş melanosit oranının artışı gösterilmiş. Ayrıca ortalama melanozoni büyüklüğü daha fazla ve dev pigment grandileri içerdiği bulunmuştur (17).

PUVA tedavisi alan hastalarda, dermal değişiklikler de bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Bunlar, dermoepidermal bileşkede eozinofilik homojenizasyon, elastik linetin fragmantasyonu ve azalması, kan damarları çevresinde amorf materyal birikimini içerir (1).

B. Karsinogenezis

Invitro deneysel hayvan çalışmalarında psoralenle UV Adım mutajenik ve karsinojenik etkileri bulunmuştur. Fotokimyasal reaksiyon sonucu psoralenle DNA arası etkileşimin bakteriyel sistem ve memeli hücrelerde mutasyon yaptığı gösterilmiştir. Topikal veya intraperitoneal 8-MOP uygulamasının oral alıma göre daha fazla cilt tümörü geliştirdiği bulunmuştur (1,17).

ABD'de 16 merkezli bir çalışmada PUVA tedavisi alan, özellikle önceden iyonize radyasyon tedavisi ve kutanöz karsinoma öyküsü olan hastalarda nonmelanom cilt kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu risk. PUVA başlangıcından sonraki 2. yılda oluşup doza bağımlı olarak 5-10 yıl sonrası da kalabilir. Skuamöz hücreli karsinoma insi-

dansının genel popülasyonunda beklenenden fazla oranda olduğu ve genelde güneşe maruz kalmayan alanlarda meydana geldiği gösterilmiştir. Bazal hücreli karsinoma insidansı genel popülasyonun %1-2'sini göstermemiştir. Cilt kanseri gelişen bireylerde (önceki iyonizan radyasyon ve arsenik alımı gibi açık ilişkili risk faktörleri bulunmuştur. Bundan dolayı PUVA'nın kendisinin onkogenik oluşundan çok genetik predispozisyon veya diğer risk faktörleri (Hızlı solar ışın, katran bileşikleri, iyonizan radyasyon, arsenik) taşıyan gruplarda onkogenik potansiyeli arttırdığı düşünülmektedir. Geniş tabakalı Avrupa çalışmalarında, hastaların önceden belirtilen risk gruplarına girmediği sürece skuamöz hücreli karsinom riskinin artmadığı görülmüş ve Japonya çalışmalarında da bu desteklenmiştir (1,17).

Relinoid gibi kombine tedaviler kümülatif radyasyon yükünü azaltıp potansiyel onkogenik riski düşürür. Şimdiye kadarki çalışmalarda fototerapinin malign melanom insidansını arttırdığını destekleyecek kanıt saptanmamıştır" (1).

1. İmmünolojik Etkiler

Doz bağımlı özellik olarak PUVA, IL-2 üretimi baskılayarak lenfosit fonksiyonlarında değişikliğe yol açar (1). Hücreli immunitiyi baskılayarak allerjik kontakt dermatit ve gecikmiş hipersensitivite uyarımını azaltır (17). PUVA tedavisi alan hastalarda, normal insanlara göre DNCB ile kontakt hipersensitivitenin azaldığı gösterilmiştir. Bunun nedeni T lenfosit, langerhans hücre sayısının düşmesi ile kutanöz inflamasyon yanıtının azalmasıdır (1.3.5).

Donör ve/veya vericide ışınlamayı takiben l'ull thickness greft hayatta kalımının arttığı gösterilmiştir. Bu fenomen için önemli bir faktör langerhans hücre fonksiyonunun ve sayısının azalmasıdır. PUVA ile langerhans hücre sayısındaki değişiklikler kontakt hipersensitiviteyi azaltmanın yanında mikozis fungoidesle ilgili yararlı etkilerinden sorumlu olabilir (1).

PUVA tedavisi boyunca dermiste dolaşan periferik lökositlerin %1-5'ini cilt yüzeyinden UV ışınlarına maruz kalır. PUVA, periferik kan lenfositleri, polinorfonüklere hücreler, monositler ve makrofajları baskılar. Total T hücre sayısını helper ve supresör oranıyla birlikte azaltır. Lenfosit subpopu-

lasyonunda değişik etkileri sonucu, miöjen yanıtı azaltıp doğal öldürücü hücre aktivitesini bozar (4).

PUVA'nın immünolojik supresyonu yalnız ciltte sınırlı olmayıp sistemik de gerçekleşir. PUVA'nın vitiligo, alopesi areata, atopik ekzema, liken planus, kronik greft versus host hastalığı ve bazı fotodermatozlardaki başarısının çeşitli sistemik immunosupresif etkilerinin temelinde olduğu düşünülmektedir (4).

PUVA'nın ciltteki langerhans hücrelerinin yeni tümör antijenlerini tanımasını baskılayarak, psödotümör etkide bulunup, potansiyel malign hücre klonu ekspresyonunu arttırabileceği düşünülmektedir. Polinorfonüklere lökosit fonksiyonu, antikor yanıtını değiştirip immün kompleks oluşumunu tetikleyerek subklinik otoimmün hastalıkları aktive edebileceği düşünülmüş fakat tam kanıtlanamamıştır! (1).

D. Oftalmolojik Etkiler

Psoralenlerin ratlarda lenste tespit edilerek, bu foto ürünlerin UVA ışınlarıyla lens proteinleri ile birleşip kalıcı birikime neden olabileceği gösterilmiştir (18-19). Çeşitli çalışmalarda yeterli göz koruması yapılan hastalarda fotokemoterapinin etkisi olarak psoralenlerin indüklediği katarakt insidansının artışı bildirilmemiştir. Göz toksisitesinin gerçek riskinin kesin bilinmemesi sebebiyle UV-A geçirmeyen gözlüklerin psoralen alımı ve sonrasında fotosensitif periyot boyunca kullanılması önerilmektedir (1). Tedavi başlangıcında, (veya ve 1. yılda, sonra da her yıl düzenli oftalmolojik muayene önerilmektedir (4).

Sonuç

Fotokemoterapi hastalarının tayini, potansiyel uzun dönem riskler nedeniyle bireysel hasta yararı ve düşündürücü riskler tartılarak yapılmalıdır. Şayet fotodermatozların önlenmesi gibi kısa dönem tedavi planlandıysa, fayda riskten daha ağır gelmektedir. Mikozis fungoides gibi malign durumların tedavisinde uzun dönem riskler anlamsız olup, diğer tedavi metodları daha fazla toksisite ve riskler taşır. Psoriasisli hastalarda, uzun dönem uygulamadaki riskler yüzünden dikkatli hasta seçimi yapılarak, geleneksel antipsoriatik tedaviyle gerilemeyen ve vücudun %30'undan daha fazlası tutulan hastalarda PUVA tercih edilmelidir (1).

KAYNAKLAR

1. Fitzpatrick TB. Fison AZ, WollTK, Freedberg İM, Austen Kİ. Dermatology in general Medicine 1993; 1728-55.
2. Abdullah AN. Keezkes K. Cutaneous and ocular side-effects of PUVA photochemotherapy-a-10-year follow-up study. Clinical and Experimental Dermatology 1989; 14:421-4.
3. Moselev II. Ferguson J. Photochemotherapy: a reappraisal of its use in dermatology. Drugs 1989; 38(51):822-37.
4. tiupta AK. Anderson IF. Arbor A. Psoralen photochemotherapy. Journal of the american academy of dermatology 1989; 17(5):703-34.
5. Rochghiero (i, DalFacqua F. Present aspects concerning the molecular mehanuus of photocheinothcrapy with psoralens. Drugs under experimental and clinical research 1986; 12(6-7):507-15.
6. Wolff FA, Thomas TV. Clinical pharmacokinetics of methoxsalen and other psoralens. Clinical pharmacokinetics 1986; 11:62-75.
7. Potapenko AY. Mechanisms of photodynamic effects of furocoumans. Journal of photochemistry and photobiology 1991; 9(1): 1-33.
8. Ti'iziin Y, Kotoğyan A. Aydemir EH. Baransii O. Dermatoloji 1994; 806-7.
9. Bozkurt E. Güneş AT. PUVA+Galvanometri ile PUVA sağaltımlarının psonyatik hasta gruplarında karşılaştırılmalı araştırımı. T Klin J Dermatol 1997; 7:75-80.
10. Morison WL. Fitzpatrick TB. Phototherapy and photochemotherapy of skin disease, 2nd ed. Raven Press. 1991: 226-62.
11. Speight EL, Farr PM. Calcipotriol improves the response of psoriasis to PUVA. Br J Dermatol 1994; 130:79-82.
12. Sakuntabhai A et al. Response of psoriasis to twice weekly PUVA. Br J Dermatol 1993; 128:166-71.
13. Vaatainen N et al. Trimctylpsoralen bath plus ultraviolet A combined with oral retinoid (ctretinat) in the treatment of severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 1995; 12:52-5.
14. Matsunaimi E et al. Topical PUVA. ctretinat and combined PUVA and ctretinat for palmoplantar pustulosis: comparison of therapeutic efficacy and the influences of tonsillar and dental focal infections. J Dermatol 1990; 17:92-6.
15. Wilthfert H et al. Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photocheinothcrapy. Br J Dermatol 1990; 122:225-32.
16. Jampel RM et al. PUVA Therapy for Chronic Cutaneous Graft-vs-Host Disease. Arch Dermatol 1991; 127:1673-78,
17. Wolff K. Side-effects of psoralen photocheinothcrapy. British Journal of Dermatology 1990; 122(36)4 17-25.
18. Goldberg I, et al. PUVA and the eye. Journal Invest Dermatology I 979; 72:278.
19. Lerman S. A method for detecting 8-methoxypsoralen in the ocular lens. Science 1977; 197:1287.