

PUVA Tedavisi Alan Hastalarda DNCB Yama Testi ile Hücresel İmmün Cevabının Değerlendirilmesi

EVALUATION OF CELLULAR IMMUNITY BY DNCB PATCH-TESTS IN PATIENTS TAKEN PUVA TREATMENT

Doç.Dr.Meral BOZKURT, Dr.Vahide BAYSAL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, ANKARA

ÖZET

Psoralen ve UVA'nın kombinasyonu olan PUVA tedavisi başta psoriasis olmak üzere birçok deri hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. PUVA'nın kullanıldığı hastalık gruplarından birisi de kontakt dermatit gibi kontakt duyarlılığın rol oynadığı hastalıklardır. PUVA'nun etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber epidermiste immunokompetent hücreler üzerine toksik etki yaparak hücresel immün cevabı inhibe ettiği ve bu yolla kontakt duyarlılığı azaltarak kontakt dermatiti tedavi ettiği düşünülmektedir. Bu çalışmada PUVA tedavisi alan hastalarda hücresel immün cevapta meydana gelen değişiklikleri Dinitrochlorobenzen (DNCB) yama testi ile tespit etmek amaçlandı. PUVA tedavisi planlanan 11 hastaya PUVA tedavisine başlamadan önce ve lezyonlar iyileştikten sonra idame PUVA tedavisi esnasında %1, %0.5, %02.5, %01.25, %006.25 konsantrasyonlarında DNCB yama testi yapılarak sonuçları karşılaştırıldı, idame PUVA tedavisi esnasında yapılan DNCB yama testleriyle tedavi öncesine göre hücresel immün cevapta, istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

Anahtar Kelimeler: PUVA, DNCB, Hücresel immünite

T Klin Dermatoloji 1993, 3:63-66

SUMMARY

A combination of UVA and psoralen is used in treatment of particularly in psoriasis and a lot of inflammatory dermatosis contact dermatitis is a group of these diseases in which involves known. It is supposed that since PUVA has a toxic effect on the immunocompetent cells and inhibits cell mediated immunity, contact dermatitis improves clinically. In this article, it is aimed that changes in the cell mediated immunity response of patients taken PUVA treatment is determined, to 11 patients PUVA treatment planned have been applied DNCB patch test in %1, %0.5, %02.5, %01.25, %0.006.25 concentrations before therapy and after disappearing of the lesions during therapy and matched the results. Compared to before treatment, after treatment significantly decreasing in the cell mediated immune response by the DNCB patch tests were found.

Key Words: PUVA, DNCB, Cell mediated immunity

Turk J Dermatol 1993, 3:63-66

Psoralen ve UVA'nın kombinasyonu olan PUVA günümüzde birçok deri hastalığında başarıyla kullanılan bir tedavi yöntemidir. PUVA tedavisi başta psoriasis olmak üzere vitiligo, lichen planus, kutanöz T hücreli lenfoma (CTCL), atopik dermatit, polimorf ışık erüpsiyonu parapsoriasis gibi hastalıklarda kullanılmaktadır (1,2,3,4). PUVA tedavisinin bu hastalıklardaki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte değişik yollardan etkili olduğu düşünülmektedir. Volden, Molirt ve Thomson adlı araştırmacılar CTCL tedavisi amacıyla

PUVA tedavisi alan hastalarda mechlorethamine ile gelişen kontakt dermatitin ortadan kalktığını gözlemlemişlerdir (5,6). Bu gözlemden sonra PUVA tedavisinin kontakt duyarlılık üzerine etkileri araştırılmıştır. Yapılan insan ve hayvan deneylerinde sadece UVA'nın 100--160 j/cm² dozlarında, PUVA'nın ise çok daha düşük dozlarda kontakt duyarlılığı azalttığı saptanmıştır (7).

Biz de bu çalışmamızda PUVA tedavisinin hücresel immün cevapta meydana getirdiği değişiklikleri, klinik olarak DNCB yama testi ile değerlendirmeyi amaçladık. Bunun için PUVA tedavisine başlamadan önce ve lezyonlar iyileştikten sonra idame tedavisi esnasında %1, %0.5, %1.25, %02.5, %006.25 konsantrasyonlarında DNCB yama testi yaparak sonuçlarını karşılaştırdık.

Geliş Tarihi; 12.1.1993

Kabul Tarihi:12,7.1993

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Meral BOZKURT

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD, Beşevler, ANKARA

MATERİYAL VE İVİETOD

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD'da PUVA tedavisi planlanan 7'si psoriasis vulgaris, 4'ü vitiligo olan 11 hasta alındı. Çalışmaya immünsupresyon yapıcı hastalığı olmayan, immünsupresif tedavi, x-ray almamış ve uzun süreli güneş ışığına maruz kalmamış hastalar alındı. Hastaların tüm sistem muayeneleri doğal olup, laboratuvar bulguları normal sınırlarda bulundu.

Hastalar sağ ön kol iç yüzüne %1 DNCB ile yama testi yapılarak duyarlandırıldı. Sol ön kol iç yüzüne serum fizyolojik ile kontrol yama testi yapıldı. Testler 24 saat sonra açılarak eriteni, ödem, vezikülasyon ve bül olmasına göre sırasıyla 1+, 2+, 3+ ve 4+ olarak değerlendirildi.

DNCB yama testi uygulandıktan 14 gün sonra hastaların sırtına lezyonsuz alanlara, aseton içinde dilüe edilen %1, %0.5, %0.25, %0.125, %0.06.25 konsantrasyonlarındaki DNCB yama testi olarak uygulandı. Serum fizyolojik ile kontrol yama testi yapıldı. Testler 24 saat sonra açılarak oluşan reaksiyonlar yukarıdaki kriterler çerçevesinde değerlendirildi. Test yerlerinde oluşan tüm reaksiyonlar iyileştikten sonra hastalar mevcut hastalıkları için PUVA tedavisine alındı. PUVA tedavisi için aynı anda hem UVA hem de UVB verebilen Waldmann marka cihaz kullanıldı. Hastalara 0.6 mg/kg dozunda 8 metoksipsoresalen (8 MOP) verildikten sonra maksimum kan seviyesine ulaştığı ikinci saatte UVA uygulandı. UVA dozu 0.5 J/cm² olarak başlandı. Hastaların klinik durumuna göre UVA dozu 0.5 J/cm² artırılarak haftada iki gün PUVA tedavisi uygulandı. Hastaların gözleri katarakt oluşma riskinden dolayı 8 MOP aldıktan sonraki 24 saatte %75 Rodenstock renkli cam içeren gözlüklerle korundu.

Hastaların mevcut hastalıklarına ait lezyonların düzelmesi ölçü alınarak idame tedavisine geçildi, idame PUVA tedavisi esnasında tekrar %1, %0.5, %0.25, %0.125, %0.06.25 konsantrasyonlarından DNCB ile yama testi uygulandı. Testler 24 saat sonra açılarak sonuçları yukarıdaki kriterlere uygun olarak değerlendirildi. PUVA tedavisinden önce yapılan test sonuçları ile idame tedavisi esnasında yapılan test sonuçları Wilcoxon nonparametrik test ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 11 hastadan 4 tanesi kadın, 7 tanesi erkek idi. Yaşları 16 ile 56 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 32.3 olarak saptandı (Tablo 1).

Çalışmaya alınan vitigolu hastalardan birinde ilk PUVA seansından sonra DNCB test yerlerinde şiddetli kaşıntı, eritem, vezikül oluştu. Bu hastada fototoksik reaksiyon düşünülerek çalışmadan çıkarıldı.

PUVA tedavisine başlanmadan önce %1 konsantrasyonundan DNCB ile yapılan yama testi sonucu 5 hastada 4+, 5 hastada 3+ reaksiyon saptandı. İdame tedavisi esnasında yapılan yama testinde ise 3 hasta-

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Hastanın adı-soyadı	Yaşı	Seks	Hastanın Tanısı	Total UVA d J/cm2
M.P.	18	K	Psoriasis	132
R.T.	55	E	Psoriasis	272
S.H.	42	E	Vitiligo	64
E.T.	24	E	Vitiligo	103
C.H.	36	E	Psoriasis	154
M.Ç.	35	E	Psoriasis	132
E.T.	56	E	Psoriasis	210
R.D.	31	K	Psoriasis	144
M.K.	16	E	Vitiligo	176
R.K.	21	K	Psoriasis	386

da 4+, 7 hastada 3+ reaksiyon saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulundu. P<0. (Tablo 2).

%0.5 konsantrasyonundaki DNCB ile yapılan yama testi sonucu PUVA tedavisi öncesinde 5 hasta 4+, 5 hastada 3+ reaksiyon gözlenirken, idame tedavisi esnasında 8 hastada 3+, bir hastada 2+, bir hasta 1+ reaksiyon gözlendi. Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. P<0.05 (Tablo 2)

%0.25 konsantrasyonundaki DNCB ile yapılan 5 hasta testlerinde PUVA tedavisi uygulanmadan önce hastada 3+, 2 hastada 2+, reaksiyon gözlenirken idame tedavisi esnasında 3 hastada 3+, 4 hastada < 3 hastada 1+ reaksiyon gözlendi, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. P<0.01 (Tablo 2).

%0.125 konsantrasyonundaki DNCB ile yapılan yama testleri ile PUVA tedavisi öncesi 1 hastada 3+, hastada 2+ reaksiyon gözlenirken, idame tedavisi esnasında 1 hastada 3+, 3 hastada 2+, 6 hastada reaksiyon saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. P<0.05 (Tablo 2).

%0.06.25 konsantrasyonundaki DNCB ile yapılan yama testleri sonucu tedavi öncesi 2 hastada 2+, hastada 1+ reaksiyon gözlenirken, idame tedavisi esnasında ise 1 hastada 2+, 5 hastada 1+, 4 hastada ise hiç reaksiyon saptanmadı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. P<0.01 (Tablo 2).

Çalışmaya alınan tüm hastalar, yama testi uygulanması esnasında test yerlerinde hafif derecede kaşıntıdan yakındılar. Hastaların çoğunda yama testinin açılmasından sonra bu şikayetleri azalarak birkaç gün içinde kayboldu, 3 hastada steroidli pomad kullanıldı.

PUVA tedavisinin ilk günlerinde 3 hasta (%30) MOP aldıktan sonra bulantıdan yakındılar. Ancak bulantı tedavinin kesilmesini ya da antiemetik alınmasını gerektirecek kadar şiddetli değildi, ilerleyen PUVA seanslarında, hastalar bulantı şikayetlerinin kaybolduğunu ifade ettiler. Yine PUVA tedavisinin ilk günlerinde hasta (%20) kaşıntıdan yakındı ancak kaşıntı tedavi kesmeyi ya da antihistaminik almayı gerektirecek kadar şiddetli değildi.

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi esnasındaki DNCB yama testi sonuçları

Hastanın adı-soyadı	Yaşı	%1		%0.5		%0.25		%0.12		%0.0625	
		TÖ	TE	TÖ	TE	TÖ	TE	TÖ	TE	TE	TÖ
M.P.	18	4	4	4	3	2	2	2	2	1	1
R.T.	55	3	3	3	1	3	1	2	1	1	0
S.H.	42	3	3	4	3	3	1	3	2	1	1
E.T.	24	4	4	4	3	2	2	2	1	1	1
CH.	36	3	3	3	3	3	2	2	1	2	1
M.Ç.	35	4	3	3	3	3	3	2	3	2	2
E.T.	56	4	3	3	3	3	2	2	2	1	0
R.D.	31	4	4	4	3	3	2	2	1	1	1
M.K.	16	3	3	4	3	2	2	2	1	1	0
R.K.	21	3	3	3	2		1	2	1	1	0
		P<0.01		P<0.05		PO.QT				PO.05	

TARTIŞMA

Psoriasisli hastalarda DNCB İle oluşturulan kontakt duyarlılığın normal kişilerle karşılaştırıldığında azalmış olduğu, özellikle düşük konsantrasyonlardaki DNCB ile yapılan testlerde azalmanın daha belirgin olduğu çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (8). Bazı araştırmacılar bu durumu psoriasisli hastalarda DNCB'nin daha allerjik bir metabolitine dönüşmesini sağlayan epidermal aril hidrokarbon hidroksilaz enzim aktivitesindeki düşüklük ile açıklamaya çalışmışlardır, fakat daha çok üzerinde durulan psoriasisli hastalarda immünolojik bir bozukluğun olduğudur (9). Moss ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sağlıklı kontrollerde, tedavisiz psoriasisli hastalarda, katran + UVB + ditranol ve PUVA tedavisi alan psoriasisli hastalarda DNCB ile oluşturulan kontakt duyarlılık karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada özellikle PUVA tedavisinden sonra hastalarda hem kontrollere hem de tedavisiz psoriasisli hastalara göre DNCB kontakt duyarlılığında belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Biz çalışmamızda PUVA tedavisi alan psoriasisli ve vitiligolu hastalarda tedavi öncesinde ve lezyonlar düzeldikten sonra idame PUVA tedavisi esnasında çeşitli konsantrasyonlardaki DNCB İle yama testi yaptık, böylece PUVA'nın hücreselel immün cevaba etkilerini daha detaylı olarak saptayabilmeyi amaçladık. Çalışma sonucunda tüm konsantrasyonlardaki DNCB'ye karşı kontakt duyarlılığı azalmış olarak tesbit ettik (P<0.01, P<0.05). Özellikle düşük konsantrasyonlarda bazı hastalarda hiç reaksiyon saptanamadı.

PUVA tedavisinin kullanıldığı çeşitli deri hastalıklarındaki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Ancak hücreselel Immuncvabı İnhibe ederek kontakt duyarlılığı azalttığı dolayısıyla kontakt dermatit gibi hastalıkların tedavisinde bu yolla etkili olduğu bilinmektedir. Deride kontakt duyarlılık Langerhans hücreleri ve T lenfositler aracılığı ile oluşmaktadır (11,12).

PUVA tedavisi ile epidermisdeki Langerhans hücrelerinde sayısal ve yapısal değişiklikler meydana geldiği bildirilmektedir. Sadece UVA ışınlanması ile 100-160

J/cm² dozunda epidermal Langerhans hücrelerinde azalma meydana gelirken, PUVA ile çok daha düşük dozlarda azalma olmaktadır (7). Austad ve arkadaşlarının quinea-piglerde yaptıkları bir çalışmada 2 haftı PUVA uygulanması sonucu epidermisdeki Langerhans hücreleri ATP ase ile boyanma özelliklerini kaybetmişlerdir (6). 5 hafta sonunda İse elektron mikroskobu ile yapılan İncelemede, Langerhans hücrelerinin epidermisden %90 kaybolduğu gözlenmiştir. Langerhans hücrelerinin epidermisten nasıl kaybolduğu tam olarak bilinmemektedir. Langerhans hücrelerinin çok hızlı yıkımı; uğradıkları düşünülebilir ancak yapılan İncelemelerde fazla yıkım ürünlerine rastlanmamıştır. Bu hücrelerin dermise göç ettiği saptanmıştır (13).

PUVA tedavisi kontakt duyarlılıkta rol oynayan İ lenfositlerini de etkilemektedir. PUVA tedavisi esnasında in vivo olarak dolaşımdaki lenfositlerin sayısı v< dağılımının değiştiği gösterilmiştir (14,15). PUVA kütanöz; immün cevapta efektör hücrelerinin sayısını sınırlayıcı ve immün cevabın düzenlenmesini sağlayan spesifik supresör T lenfositlerini indükler, böylece kütanöz immün cevabın baskılanmasını sağlar (16,17).

PUVA'nın hem Langerhans hücrelerine hem de lenfositlerine etkisi geri dönüşlüdür. PUVA tedavisini kesilmesinden 48-72 saat sonra PUVA'nın T lenfositlerine etkisi ortadan kalkmakta, 3 hafta sonra ise epidermal Langerhans hücreleri normal sayı ve yapılarına kavuşmaktadır (18,19).

PUVA tedavisi alan hastalarda kontakt duyarlılığı azalması kontakt dermatit gibi kontakt duyarlılığın etyopatogeneizde rol oynadığı hastalıklarda tedavi edici olurken, PUVA'nın kullanıldığı diğer hastalıklarda deri kanserlerinin oluşma riski önemli bir yan etkiyi oluşturmaktadır. Özellikle; PUVA tedavisinden önce immunsupresif ilaç, arsenik, katran kullanımı, x-ray alınımı olan hastalarda PUVA'nın hücreselel Immünite üzerine olumsuz etkisi ve deri kanseri oluşma riski göz önüne alınarak hasta seçiminin dikkatli yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Christopher E, Krueger G, Psoriasis, In; Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wollt K, Freedberg IM, Austen KF, ed. *Dermatology in general medicine*. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1987; 461-91.
2. Atherton DJ, Carabott F, Glower MT, Hawk JLM. The role of psoralen photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescent, *Br J Dermatol* 1988; 118:791-5.
3. Murphy GM, Logan Pa, Covell CR, Morris RW, Hawk JLM, Magnus LA. Prophylactic PUVA and UVB therapy in polymorphic light eruption a controlled trial. *Br J Dermatol* 1987; 116:531-8.
4. Baker Harvey. Psoriasis. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, ed. *Textbook of Dermatology*. 4th ed. Oxford:Blackwell Scientific Publ, 1986; 1463-532.
5. Volden G, Molin L, Thomson K. PUVA induced suppression of contact sensitivity to mustine hydrochloride in mycosis fungoides. *Br Med J* 1978; 865.
6. Austad J, Nils-Jorgan Mork. Effects of PUVA on delayed hypersensitivity in the quine-pig. *Br J Dermatol* 1981; 105:641-4.
7. Aberer W, Schuler G, Stingl H, Honigsmann H, Wollt K. Effects of UV light on epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1980; 74:458.
8. Obalek S, Haftek M, Glinski W. Immunological studies in psoriasis. *Dermatologica* 1977; 155:13-23.
9. Shuster S, Rawlins MD, Champman PH, Rogers S. Decreased epidermal aryl hydrocarbon hydroxylase and localised pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1980; 103:23.
10. Moss C, Friedmann PS, Shuster S. Impaired contact hypersensitivity in untreated psoriasis and the effects of photochemotherapy and dithranol/UVB. *Br J Dermatol* 1981; 105:503.
11. Orita M, Effects of Ultraviolet irradiation on surface marker expression by epidermal immunocompetent cells after contact sensitization to dinitrofluorobenzene in mice, *Br Dermatol* 1987; 117:721-33.
12. Braathen LR, Thorsby E, Human epidermal Langerhans cells are more potent than blood monocytes in inducing some antigen specific T cell responses. *Br J Dermatol* 1983; 108:139-46.
13. Friedmann PS, Ford G, Ross J, Diffey BL. Reappearance of epidermal Langerhans cells after PUVA therapy. *Br J Dermatol* 1983; 109:301.
14. Morison WL. Transient impairment of peripheral blood lymphocyte function during PUVA therapy. *Br J Dermatol* 1979; 101:391.
15. Friedmann DS, Rogers S. Photochemotherapy of psoriasis DNA damage in blood lymphocytes. *J Invest Dermatol* 1980; 74:440.
16. Kriple ML, Morison WL, Parrish JA. Systemic suppression of contact hypersensitivity in mice by psoralen plus UVA radiation (PUVA). *J Invest Dermatol* 1983; 81:87-92.
17. Strauss GH, Greaves M, Price M, Bridges BA, Hall-Smith P, Vella-Briffa D. Inhibition of delayed hypersensitivity reaction in skin (DNCB test) by 8-Methoxypsoralen photochemotherapy. Possible basis for pseudo-promoting action in skin carcinogenesis. *Lancet* 1980; 13:556-59.
18. White SI, Friedmann PS, Moss C, Simpson JM. Recovery of cutaneous immune responsiveness after PUVA therapy. *Br J Dermatol* 1988; 118:403-7.
19. Morison WL, Parrish JA, Bloch KJ, Krugler JI. In vivo effects of PUVA on lymphocyte function. *Br J Dermatol* 1981; 104:405-13.