

PUVA Tedavisinin Oküler Etkileri

Nihal DEMİRCAN*, Meltem YAĞMUR", Hatice CANATAROĞLU**", Güli DENLİ
ilter VARİNLİ****, Gülhanım HACİYAKUPOĞLU**—

ÖZET

Psoriasis, vitiligo, alopecia areata, universalis, totalis ve mycosis fungoides nedeniyle PUVA (8-methoxypsoralen+UVA) tedavisi uygulanan 50 olgu tedavinin oküler yan etkileri bakımından izlendi. Olgular ortalama 12.02*8.42 ay takip edildi. Tedavi öncesi ve sonrası kontrollerde görme keskinliği, göz içi basıncı, ön ve arka segment muayenesi yapıldı. Fotokemoterapinin retinal toksisitesini değerlendirmek amacıyla fotostres, kontrast duyarlılık (Cambridge Low Contrast Gratings) ve renk görme (Farnsworth Munsell 100 renk testi) testleri uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası bir olgu dışında oftalmolojik muayene bulgularının değişmediği, retina fonksiyon testlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü. PUVA sonrası bir olguda koroid malign melanomu gelişti. PUVA tedavisi sonrası erken dönem göz bulgularını içeren çalışmada fotokemoterapinin lense ve retinaya toksik etkisi olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: PUVA, Oküler etki, Malign melanom

T Klin Oftalmoloji 1995, 4: 25-29

SUMMARY

OCULAR EFFECTS OF PUVA TREATMENT

We examined 50 patients who underwent PUVA therapy because of psoriasis, vitiligo, alopecia areata, universalis, totalis, and mycosis fungoides in order to determine the ocular side effects of photochemotherapy. The patients were followed up for a period of 12.02+8.42 months. Every patient was examined by an ophthalmologist before PUVA therapy and in 3 months intervals thereafter. In addition to assessment of visual acuity, measurement of intraocular pressure, slitlamp examination we also performed contrast sensitivity (Cambridge Low Contrast Gratings), colour vision (Farnsworth Munsell 100 Hue test), and photostress tests. Uveal malignant melanoma developed in one patient during PUVA therapy. Except that patient we did not find significant changes in ophthalmological examination and retinal function tests. We did not observe lens opacities and retinal toxicity in our study.

Key Words: PUVA, Ocular effect, Malignant melanoma

T Klin J Ophthalmol 1995, 4: 25-29

Geliş Tarihi: 7.11 1994

Yard.Doç.Dr.Çukurova ÜTFGöz Hast. ABD,
** Uz.Dr.Çukurova ÜTF Göz Hast. ABD,
*** Araş.Gör.Dr.Çukurova ÜTF Göz Hast. ABD,
**** Yard.Doç.Dr.Çukurova ÜTF Dermatoloji ABD,
***** Prof.Dr.Çukurova ÜTF Göz Hast. ABD,
*****-Doç.Dr.Çukurova ÜTF Göz Hast. ABD. ADANA

XXVIII. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Nihal DEMİRCAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları ABD
01330 Balcalı, ADANA

Giriş

PUVA iyonize olmayan 320-400 nm dalga boyundaki elektromagnetik ışınların (ultraviyole A-UVA) deriyi ışığa karşı duyarlı hale getiren bir furokumarin bileşiği olan 8 methoxypsoralen (8-MOP) ile birlikte kullanılması esasına dayanan fotokemoterapi yöntemidir. Psoriasis başta olmak üzere parapsoriasis, mycosis fungoides, vitiligo, generalize liken planus, atopik dermatit, alopecia areata gibi birçok deri hastalığının tedavisinde başarı ile uygulanmaktadır (1,2). PUVA tedavisinde genellikle 8-MOP'in oral formu kullanılmaktadır. 320-400 nm dalga boyunda olan UVA ise civa buharlı, kuvartzlı veya vakumlu lambalardan elde edilmektedir.

Günümüzde dermatoloji kliniklerinde yaygın olarak kullanılan PUVA tedavisinin erken ve geç döneme ait değişik yan etkileri mevcuttur (3-6). Oküler yan etkiler konjonktiva, lens ve retinada görülebilmektedir (4,7). Katarakt, tedavinin uygulamaya girdiği ilk yıllardan bu yana tartışılan oküler komplikasyonudur. Tedavinin arka segmentle ilgili yan etkilerinin olabileceği de vurgulanmaktadır (4).

Bu çalışmada değişik deri hastalıkları nedeniyle PUVA tedavisi uygulanan olgular erken dönem oküler yan etkileri açısından değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1991-Mayıs 1994 tarihleri arasında Ç.Ü.T.F. Dermatoloji Kliniğinde PUVA tedavisi uygulanan 50 olgu tedavinin oküler yan etkileri açısından izlendi ve erken dönem bulguları değerlendirildi. Vitiligo 25, psoriasisli 17, myocis fungoidesli 4, alopesia areatalı 2, alopesia totalisli 1 ve alopesia universalisli 1 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların 36'sı kadın, 14'ü erkek idi. Yaş ortalaması 31.24±9.21 olup 16 ile 50 arasında değişmekteydi. Takip süresi 3 ile 42 ay arasında değişmekte olup ortalama 12.02±8.42 ay idi. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama 3 aylık aralarla görme keskinliği, göz içi basıncı, ön ve arka segment muayenesi yapıldı. Tüm olgulara ilk muayene ve kontrollerinde fotostres, renk görme (Farnsworth Munsell 100 renk testi) ve kontrast duyarlılık (Cambridge Low Contrast Gratings) testleri uygulandı.

Fotostres testinde her iki göze sırayla 10 cm'den standart ışık kaynağı tutuldu. Daha sonra hastaların ışık öncesi Snellen eşelinde gördükleri en son sırayı ışık tuttuktan ne kadar süre sonra okuyabildikleri kronometre ile kaydedildi.

Kontrast duyarlılık testinde Cambridge Low Contrast Gratings kartı kullanıldı. 5 m uzaklıkta tutulan kontrast duyarlılık eşelinde hastanın ayırım yapamadığı çizgili sayfadan dört sayfa geri gidilip, dört kez tekrarlanan işlem sonunda elde edilen total skorun karşılığı olan kontrast duyarlılık değerleri kaydedildi.

FM 100 renk testi için 40 cm'lik uzaklıktan olguların tek gözü kapatılarak renkleri tonlarına göre dizmeleri istendi. Her iki göze aynı test uygulandıktan sonra elde edilen sonuçlar total hata skoru yönünden değerlendirildi.

Sonuçlar student's-t testi ile değerlendirildi.

Hastalarda PUVA tedavisine öncelikle UVA minimal fototoksikite dozunun (MPD) saptanmasıyla başlandı. İlk tedavi fototestten 72 saat sonra uygulandı. Standart 8-MOP dozu (0.6 mg/kg/gün) oral verildikten 2 saat sonra hastalar PUVA 8001K kabinine alındı. Olgular kabine girmeden önce melanositik nevüsleri flasterle kapatıldı. Gözler tedavi sırasında koyu renkli, ışığı geçirmeyen gözlüklerle korundu. Başlangıç UVA dozu hastanın MPD'a uygun olan doz olup joule/cm² olarak verildi. Olgular haftanın dört günü tedaviye alın-

dı. PUVA tedavisi süresince ve uygulamadan en az 12 saat sonrasında kadar UVA'dan gözlerini korumak amacıyla kenarları kapalı güneş gözlüğü takmaları önerildi. Klinik iyileşme saptanan olgular İdame tedavisi protokolüne alındı. İdame tedavisinde son UVA tedavi dozu (joule/cm²) kullanıldı. Çalışma grubuna alınan olguların aldığı total psoralen miktarı (mg/kg/gün), total UVA dozu (joule/cm²), total seans sayısı yönünden dağılımları Tablo 1'de görülmektedir.

Bulgular

PUVA öncesi bir olguda sol gözde lenste Y şeklinde opasite mevcuttu. 2 olguda tedavi öncesi bilateral maküler druzen, 1 olguda İse sağ gözde maküler druzen, sol gözde makulada pigment epitel atrofisi, 1 olguda ise sol göz periferik retinada saat 12 hizasında pigmentasyon vardı. Diğer 45 olgunun tedavi öncesi oftalmolojik muayenelerinde ön ve arka segment doğal İdi. 50 olgunun 49'unda tedavi öncesi ilk muayeneleri ve tedavi sonrası kontrollerde her iki gözde görme keskinliği, göz içi basıncı, ön ve arka segment bulguları arasında fark saptanmadı. 40 olgunun retina fonksiyon testlerinden fotostres testi, kontrast duyarlılık ve renk görmede tedavi öncesi ve sonrası elde edilen değerler arasında İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05)(Tablo 2).

Psoriasis vulgaris nedeniyle tedavi edilen 17 yaşındaki erkek hastanın sağ gözünde tedavinin başlangıcından 7 ay sonra koroid malign melanomu gelişti. Enükleasyon sonrası yapılan histopatolojik tetkikte mikst hücreli malign melanom olarak değerlendirildi. Hastanın postoperatif takiplerinde 17. ayda herhangi bir metastaz görülmedi.

Tartışma

PUVA tedavisinde kullanılan psoralen grubu İlaçların tek başına terapötik etkisi yoktur, ancak uzun dalga boyunda UVA İle birlikte uygulandığında etkili olmaktadır. Psoralenin neden olduğu fototoksik reaksiyonlar İki tiptir (1,2). Tip 1 reaksiyon anoksiktir. Bu tip reaksiyonda primer harabiyet DNA seviyesindedir. Genellikle oral yoldan alınan 8 MOP UVA uygulandıktan sonra DNA yapısındaki primidine bazına kovalent bağlarla bağlanarak monofonksiyonel fotoürünleri oluşturur. Bu fotoürünlerin özelliği ışığı absorbe eden ara ürünler olmasıdır, ikinci kez UVA uygulandığında diğer DNA zincirlerinden İkinci bir primidine bazı İle çapraz bağlanma sonucu oluşan bifonksiyonel fotoürünler İltotoksik etkiyi artırarak DNA sentezini S-fazında İnhibe eder ve artmış olan hücre proliferasyonu azalır. Psoralenin neden olduğu İkinci tip reaksiyonda İse oksijen etkisi altında reaktif oksijen radikalleri oluşur. Oluşan reaktif oksijen radikalleri hücre zarındaki lipoprotein İlipid fraksiyonun oksitlenmesine, siklooksijenasyonun aktivasyonuna, arteriel, venüller ve keratinosit hücre harabiyetine neden olmaktadır.

PUVA TEDAVİSİNİN OKÜLER ETKİLERİ

Tablo 1. PUVA uygulanan olguların aldığı total psoralen miktarı, total UVA dozu ve total seans sayısı

Olgu No	Yaş	Cins	Tani	Total psoralen dozu mg/kg/gün	Total UVA dozu joule/cm ²	Total seans sayısı
1	16	K	Alopecia totalis	20	567	131
2	27	K	Vitiligo	20	856	121
3	31	E	Vitiligo	30	787	140
4	39	K	Vitiligo	40	793	150
5	25	K	Psoriasis	20	69	30
6	43	K	Mycosis fungoides	30	84	39
7	35	E	Mycosis fungoides	40	128	44
8	20	K	Vitiligo	40	348	130
9	44	E	Psoriasis	40	105	37
10	40	E	Psoriasis	40	269.5	48
11	35	K	Psoriasis	40	138.5	45
12	21	K	Alopecia areata	30	572	101
13	26	K	Vitiligo	30	466	107
14	32	E	Vitiligo	40	840	140
15	37	K	Vitiligo	30	628	125
16	19	K	Vitiligo	30	629	130
17	36	K	Vitiligo	40	557	130
18	25	K	Vitiligo	20	689	130
19	16	K	Vitiligo	20	743	140
20	43	K	Vitiligo	20	810	130
21	22	E	Vitiligo	30	502	130
22	23	E	Vitiligo	30	675	140
23	27	K	Alopecia univercalis	20	507	100
24	28	K	Vitiligo	30	370	88
25	25	K	Vitiligo	40	426	98
26	24	K	Alopecia areata	20	617	101
27	25	K	Psoriasis	30	70.5	31
28	32	K	Mycosis fungoides	30	151.5	49
29	17	E	Psoriasis	30	170.5	47
30	37	K	Psoriasis	30	303.5	55
31	45	E	Psoriasis	40	100	38
32	38	K	Vitiligo	30	650	129
33	32	K	Psoriasis	30	307.5	67
34	17	E	Vitiligo	30	515	93
35	43	K	Psoriasis	40	127	34
36	35	K	Psoriasis	40	307	56
37	30	K	Vitiligo	30	541	120
38	28	K	Psoriasis	30	102	36
39	40	K	Vitiligo	30	697	110
40	38	K	Psoriasis	30	87	28
41	16	K	Vitiligo	20	515	120
42	50	K	Mycosis fungoides	40	232.5	56
43	37	E	Psoriasis	30	73	24
44	48	E	Vitiligo	40	720	120
45	36	K	Vitiligo	30	793	130
46	24	K	Vitiligo	20	606	103
47	31	K	Psoriasis	30	150.5	43
48	42	K	Vitiligo	30	714	112
49	18	E	Psoriasis	30	265.5	54
50	41	E	Psoriasis	30	12	12

Oküler komplikasyonlardan kataraktın patojenezinde de oksijen radikalleri ve lenste biriken fotoürünler rol oynamaktadır (1,2). Fototerapi uygulanmayanlarda terapötik dozlarda verilen 8-MOP 12-24 saat içinde lensten diffüze olur. Ancak bu süre içinde UVA uygula-

nırsa 8-MOP lens proteinleri tarafından tutulur. Uzun dönem tekrarlayan tedavi sonucunda lenste biriken fotoürünler opaklaşmaya neden olabilir. 8-MOP ile birlikte kullanıldığında toksik etkisi artan UVA tek başına da oküler komplikasyonların gelişmesine neden olabilir.

Tablo 2. PUVA uygulanan hastaların tedavi öncesi ve son kontrollerde saptanan ortalama fotostres testi (FST), kontrast duyarlılık (KD), renk görme total hata skoru (RG) değerleri

Retina fonksiyon testleri	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	Sağ göz	Sol göz	Sağ göz	Sol göz
FST	20.48±6.29 sn	19.84±5.67 sn	21.00±13.12 sn	19.25±3.77
KD	358.07±157.45	289.49±143.36	332.24±126.66	254.53±130.31
RG	123.10±46.41	133.00±56.81	131.72±55.17	129.95±52.37

300 nm'nin üstündeki uv ışınlarının büyük bir kısmı korneadan penetre olarak lens tarafından absorbe edilmekte, nükleer ve arka subkapsüler katarakta neden olabilmektedir.

PUVA tedavisi sonrası katarakt gelişimiyle ilgili deneysel ve klinik çalışmalar mevcuttur (8-10). Yüksek doz psoralen kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda katarakt geliştiği gösterilmiştir (8). Buna karşılık terapötik dozlarda insanlarda katarakt gelişimi konusunda farklı yorumlar mevcuttur (1, 2). Abdullah ve ark. (11) PUVA sonrası 10 yıl takip ettikleri olguların hiç birinde lenste opasiteye veya vizyon kaybına neden olacak katarakta rastlanmamıştır. Cox ve ark. (12) da 8 yıllık takip sonunda 95 hastadan 3'ünde vizyon kaybına neden olmayan yeni lens opasiteleri tesbit etmişlerdir. Van Deneen ve ark. (13) ise ortalama 34 ay takip ettikleri olgularda tedavi sırasında ve uzun süreli takipte 55 yaşın altındaki olgularda lenste opasiteler saptamışlar, bunun nedenini genç lenslerdeki gamma proteinlerin yaşlılardaki gamma proteinlere göre ultraviyoleye (uv) daha duyarlı olması ile açıklamışlardır. 55 yaş üstündeki grupta ise PUVA'ya ait patolojinin fizyolojik yaşlanma tarafından maskelendiği ya da gerçekten bu yaş grubunda patoloji gelişmediğini düşünmüşlerdir. Aynı çalışmada birkaç hastada PUVA tedavisi sırasında punktat şekilde geçici opasiteler görmüşler ve bunu PUVA'nın akut etkisi şeklinde açıklamışlardır (13). Doğan ve ark. (14) da 3 ay takip ettikleri olgularda %47,6 gibi yüksek oranda lenste seperasyon ve noktasal kesafet geliştiğini tesbit etmişlerdir. Ancak görülen değişikliklerin geçici veya kalıcı olduğu konusunda bir yorum getirilmemiştir. Ortalama 12 ay süreyle takip edilen olgularımızda geçici ve veya kalıcı lens kesafeti gözlenmedi. Y şeklinde lens opasitesi olan 32 yaşındaki olgunun lensinde ise tedavi sonrasında bir değişiklik görülmedi. Olgularda kalıcı lens değişikliğinin görülmesinin nedeninin ortalama takip süresinin diğer çalışmalara göre daha kısa olması düşünüldü. Hastalardan sadece bir tanesi 50 yaşın üstünde olup hiç birinde tedavi öncesinde senil kataraktla uyumlu opasite görülmedi.

20 yaşın üstündekilerde lensin UV absorpsiyonu yaşla orantılı olarak artmaktadır. UV çocuk ve ataklarda retina için toksik olabilir, afaklarda lensin filtre

görevi ortadan kalktığı için 300-1400 nm ışık retinaya geçer (1,7,9,15). 20 yaşın üstündeki olgularda PUVA lenste katarakt gelişimine neden olmakta, bunun yanı sıra retinal fototoksosite riski çocuk veya afak hasta grubuna oranla daha az olmaktadır. Lerman (9) 8-MOP'i intraperitoneal olarak kullandığı deneysel çalışmalarda genç yaş grubunda lensleri uzun dalga boyundaki uv ışınları geçirdiğini ve lenste olduğu gibi retinada da fotoürünlerin birikimine neden olabileceğini göstermiştir. Olgularımızda oftalmoskopik olarak retina fonksiyon testlerinde de tedavi öncesi ve sonrasında bir fark görülmedi. Cox ve ark. (12) da retina fonksiyon testlerinde tedavi sonrası bir patoloji saptamamışlardır.

Olgulardan birinde tedavinin 7. ayında gözde melanom gelişti. Bunun nedeninin PUVA'nın melanosit stimülasyonu yapması ve bu tedavinin malign melanom için bir predispozan faktör olabileceği düşünüldü (16).

PUVA sonrası fotokeratokonjonktivit gelişen olgular bildirilmesine rağmen takip ettiğimiz hastalarda konjonktivitle uyumlu bulgu saptanamadı (7).

Ortalama 12 ay takip edilen olgularımızda konjonktiva, lens ve retina patolojisi görülmemesinin nedenleri takip süresinin diğer çalışmalara göre kısa olmasının yanı sıra hastaların PUVA tedavisi sırasında ve tedavi sonrasında 12-24 saat uv'den koruyucu gözlükleri ile efektif bir şekilde korunması idi.

PUVA tedavisi sonrası erken dönem sonuçlarını içeren bu çalışmada PUVA tedavisinin olası göz komplikasyonları gözden geçirildi. Tedaviye alınan hastaların oftalmolojik muayenesi mutlaka yapılmalı, özellikle 20 yaşından küçükler ve ataklar retina toksisite açısından yakından izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Moseley H, Ferguson J. Photochemotherapy A Reappraisal of its Use in Dermatology. *Drugs* 1989; 38:822-37.
2. Hönigsman H, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolff K. Oral Photochemotherapy with Psoralens and UVA (PUVA). *Principles and Practice*. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Freedber IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*. London: McGraw-Hill, Inc, 1993: 1728-54.
3. Durak i, Demireller T. Oküler Fototoksosite 2: Klinik ve korunma. *Türk Klin Oftalmol Der* 1992; 1:342-5.

PUVA TEDAVİSİNİN OKÜLER ETKİLERİ

4. Farber EM, Abel EA, Cox AJ. Long-term Risks of Psoralen and UV-A Therapy for Psoriasis. *Arch Dermatol* 1983;119:426-31.
5. McEvoy Mt, Stern RS. Psoralens and related compounds in the treatment of psoriasis. *Pharmacol Ther* 1987;34:75-97.
6. Wennersten G. Photoprotection of the eye in PUVA therapy. *Br J Dermatol* 1978; 98:137-9.
7. Gupta AK, Anderson TF. Continuing medical education (Therapy) Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:703-34.
8. Lerman S, Megaw J, Willis I. Potential Ocular Complications from PUVA Therapy and Their Prevention. *J Invest Dermatol* 1980; 74:197-9.
9. Lerman S. Ocular Side Effects of Psoriasis Therapy. *N Eng J Med* 1980; 303:941-2.
10. Woo TY, Wong RC, Wong JM, Anderson TF, Lerman S. Lenticular Psoralen Photoproducts and Cataracts of a PUVA-Treated Psoriatic Patient. *Arch Dermatol* 1985; 121:1307-8.
11. Abdullah AN, Keczekes K. Cutaneous and ocular side-effects of PUVA photochemotherapy-a 10-year follow-up study. *Clin and Exp Dermatol* 1989; 14:421-4.
12. Cox NH, Jones SK, Downey DJ, Tuyp EJ, Jay JL, Moseley H, Mackie RM. Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy. results of an 8 year follow-up study. *Br J Dermatol* 1987;116:145-52.
13. Van Deenen WL, Lamers WPMA. PUVA therapy and the lens reconsidered. *Doc Ophthalmol* 1988; 70:179-84.
14. Doğan H, Utaş S, Uysal E, Güler B, Yıldırım M, Aktaş E. Foto Kemoterapinin Göz Üzerine Etkileri. *T Oft Gaz* 1993; 23:149-57.
15. Durak i, Demireller T. Oküler Fototoksosite 1. Patofizyoloji, *Türk Klin Oft Der* 1992; 1:255-8.
16. Hacıyakupoğlu G, Varinli İ, Memişoğlu HR, Varinli S, Demircan N, Denli G. PUVA treatment and choroidal malignant melanoma. *Acta Ophthalmol* 1993; 71:846-9.