

Dar Bant UVB ve UVA 1 Fototerapileri

NARROW BAND UVB AND UVA 1 PHOTOTHERAPIES

Esin ÖZDEMİR*, Nihal KUNDAKÇI**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Araştırma Görevlisi

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi AD, Öğretim Görevlisi, ANKARA

Özet

Klasik fototerapi yöntemleri arasına son yıllarda dar bant UVB ve UVA 1 tedavileri de katılmıştır. Bu derlemede, psoriasis, atopik dermatit, vitiligo, fotodermatozlar, skleroderma gibi pek çok hastalıkta umut verici sonuçlar alınan bu yeni tedavi yöntemlerinin etki mekanizmaları, endikasyonları ve yan etkileri ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dar Bant UVB, UVA 1, Fototerapi, Psoriasis, Atopik Dermatit

T Klin Dermatoloji 2002, 12:44-51

Summary

In recent years, narrow band UVB and UVA 1 have been added to the classical phototherapy modalities. In this review, these new phototherapy methods which give hopeful results in many diseases like psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo, photodermatoses, scleroderma are reviewed about their mechanisms of function, indications and adverse effects.

Key Words: Narrow band UVB, UVA 1, Phototherapy, Psoriasis, Atopic Dermatitis

T Klin J Dermatol 2002, 12:44-51

Elektromanyetik spektrumun bir bölümünü oluşturan ultraviyole (UV) ışınları dermatolojide fototerapi amacıyla kullanılmaktadır. UV ışınları spektrumu içinde 200-290 nanometre(nm) arasındaki dalga boyları ozon tabakası tarafından emilir. Dalga boyu 290-320 nm arasında olan UV ışınları UVB olarak sınıflandırılır. UV spektrumu içinde dalga boyu azaldıkça enerji arttığından, UVB dalga bandı güneş ışığındaki biyolojik olarak en aktif dalga bandıdır. UVB güneşe maruziyet sonrası meydana gelen eritemin başlıca sorumlusudur. Bu dalga boyu içinde 313 nm'de pik yapan yapay kaynaklar kullanılarak dar bant UVB olarak adlandırılan tedavi yöntemi geliştirilmiştir. 320-400 nm arası dalga boyları UVA olarak sınıflandırılır. Güçlü eritemojenik bandın üst sınırı 320 nm olduğu için bu dalga boyunun üzerinde yer alan UV ışınları, UVA olarak sınıflandırılmışlardır. UVA dalga bandı da kendi içinde 2 gruba ayrılır. Dalga boyu 340-400 nm arası UVA 1, 320-340 nm arası UVA 2 olarak adlandırılır. Sensitize olmamış deride UVA 2, UVA 1'e göre daha zararlı olduğundan böyle bir ayrıma gidilmiştir. UVA 2 daha kısa

dalga boylu olması, optik özellikleri ve etkileri bakımından UVB'ye benzemesi nedeniyle daha çok UVB bandına yakın kabul edilmekte, UVA 1 ise kendine ait özellikleri ile fototerapide kullanım alanı bulmaktadır.

Yapay kaynaklarca, istenen dalga boyuna uygun olarak üretilen UV ışınları dokular tarafından absorbe edildiğinde deride kromofor olarak adlandırılan yapılarla etkileşir. DNA, keratin, ürokanik asit ve kollagen kromoforlara örnek olarak verilebilir. UV ışınlarını absorbe ederek uyarılmış duruma geçen kromoforlar bazı fotoürünler, örneğin DNA'da pirimidin dimerleri ve çapraz bağlar, serbest radikaller, oksidize lipidler oluşmasına neden olur. Bu fotoürünler tarafından bazı biyokimyasal süreçler başlatılır; proteinlerin fosforilasyonu, gen ürünlerinin indüksiyonu, enzimatik onarımı içeren bu süreçler sonucunda eritem, ödem, hiperplazi, immünsüpresyon, tümör indüksiyonu gibi hücresel değişiklikler meydana gelir. Örneğin UVB etkisiyle trans-ürokanik asit, cis-ürokanik asit'e dönüşür, cis-ürokanik asit de antijen sunan hücrelere etkileşimle immün süpresyona neden olur (1).

UVB enerjisi yüksek, dalga boyu kısa olan bir dalga bandıdır. Bu nedenle derinin yüzeyel tabakalarına özellikle keratinositler ve Langerhans hücrelerine etkilidir. UVA 1 ise uzun dalga boyu nedeniyle dermal yerleşimli hücrelere (dermal fibroblastlar, dendritik hücreler, T hücreleri, mast hücreleri, granülositler) de etkilidir. UV ile fototerapilerin hücre döngüsüne olduğu gibi immün sisteme de etkileri vardır. UVB ve UVA 1'in fotoimmünolojik etkileri 3 yolla olmaktadır:

1- Solübl mediatörler: UV etkisi ile keratinositlerden IL-10 salınımı artar. IL-10 etkisiyle T hücrelerinden Interferon gama salınımı azalır, antijen sunan hücrelerin sentez ve fonksiyonları değişir. Diğer mediatörler olan TNF alfa, nöropeptid alfa MSH, Prostaglandin E 2 ile de yine antijen sunan hücrelerin yapı ve fonsiyonları etkilenir. Tüm bu mediatörler ile antiinflammatuar ve immünsüpresif etki meydana gelir.

2- Hücre yüzeyleri ile ilişkili moleküllerin ekspresyonuna etkiler: Psoriasis ve atopik dermatit gibi hastalıklarda interselüler adezyon molekülü 1(ICAM-1)'in ekspresyonunun artmış olduğu gözlenmiştir. İnflammatuar ve immün yanıtta önemli rolü olduğu bilinen ICAM-1 molekülünün keratinositler yüzeyinde ekspresyonu, UVB ve UVA 1'in etkisiyle azalır. Ayrıca UVB ile antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonu da süprese olur, böylece T hücre aktivasyonu engellenir.

3- Apoptosis indüksiyonu: Psoriasis, atopik dermatit gibi pek çok hastalığın patogeneğinde T hücreleri önemli rol oynamaktadır(2). UVB ile geç apoptosis, UVA 1 ile hem erken hem geç apoptosis indüklenir(3). UVA 1 ile ayrıca oksijen bağımlı mekanizmalar üzerinden DNA ve diğer hücresel yapılara hasar verilir(4). Sonuç olarak apoptosis yolu ile intraepidermal ve dermal T hücre sayısı azalır.

Fotoimmünolojik etkiler dışında diğer etkiler hücre inaktivasyonu, mutasyon ve karsinogenezdır. Örneğin UVB'nin DNA'ya etkileri ile cyclobutane pirimidin dimerleri, 6,4 fotoürünler oluşur, meydana gelen DNA hasarı sonucunda da bahsedilen etkiler ortaya çıkar(4).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada UVA 1'in fibroblastlardan vasküler endotelial büyüme faktörünün salınımını artırarak yara iyileşmesinde rol alabileceği öne sürülmüştür (5).

Geniş Bant UVB Fototerapisi

Fototerapi alanında 1925'ten bu yana kullanılmakta olan geniş bant UVB de benzer mekanizmalarla etki göstermekte ve pek çok hastalıkta kullanılmaktadır(1):

- Psoriasis
- Fotodermatozlar: Polimorf Işık Erüpsiyonu, Aktinik Prürigo, Hydroa Vacciniforme, Kronik Aktinik Dermatit, Solar Ürtiker
- Atopik Dermatit
- Jeneralize Ekzema
- Pruritus: (Diabetes mellitus, üremi, primer bilier siroz)
- Parapsoriasis
- Eosinofilik püstüler folikülit
- HIV ile birlikte pruritik papüler erüpsiyonlar
- Pitriasis rosea
- Subkorneal püstüler dermatoz

Ancak tüm bu hastalıklarda günlük fototerapi tedavi dozunu belirleyen faktör, UV'nin neden olduğu eritemin derecesi olmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar tarafından, en az eriteme neden olarak belli bir hastalık için en etkili cevabı sağlayacak dalga boylarını bulmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda 1976'da Fisher tarafından psoriasisde en etkili dalga boyunun 313 nm olduğu bildirilmiştir. 1981'de Parrish psoriasisde 295 nm'nin altındaki dalga boylarının etkisiz, 300-313 nm arasının en etkili bant olduğunu gözlemiştir(1). Bu çalışmaları takiben 300-320 nm arasındaki dalga boylarının kullanıldığı Selektif UVB fototerapisi (SUP) yöntemi geliştirilmiş, psoriasisde klasik UVB tedavisine göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Dar Bant UVB Fototerapisi

İlk olarak Van Weelden ve ark. tarafından 1984 yılında geliştirilen, Philips TL 01 floresan lambaları adıyla üretilmiş olan ve 311 ± 2 nm'de pik yapan dar bant UVB lambaları son yıllarda

sıklıkla kullanılan fototerapi alternatifleri arasına girmiştir.

Psoriasisste Dar Bant UVB

Psoriasis hastalarında geniş bant ve dar bant UVB ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre dar bant UVB'nin daha iyi ve hızlı yanıt sağladığı, eritemojenik bantlar elimine edilmiş olduğundan daha az eriteme, daha az kümülatif doza neden olduğu, daha uzun remisyon sağladığı bildirilmektedir(6-10). PUVA ile karşılaştırıldığında ise PUVA ile eş etkide olduğunu belirten çalışmaların(11,12,1) yanı sıra PUVA'nın daha etkili olduğunu belirten çalışmalar da vardır(13). Sonuç olarak PUVA ile karşılaştırılabilir etkinliği olduğu söylenebilir. Aynı zamanda dar bant UVB'nin psoralen gerektirmemesi, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, gebeler ve çocuklarda kullanılabilir olması, göz koruması gerektirmemesi diğer avantajlarıdır. Ayrıca PUVA'dan daha az karsinojen olduğu düşünülmektedir(1). Bir başka avantajı da TL 01 floresan lambaların konvansiyonel PUVA kabinlerine uygulanabilmesidir.

Dar bant UVB uygulaması minimal eritem dozu(MED) veya deri tipine göre yapılmaktadır. Tedaviden önce belirlenen MED'unun %70'i ilk seansta verilip, her seansta %20'lik artışlar yapılmakta, eritem gelişirse seans atlanmakta ya da %10'luk artışlar yapılmaktadır(3). Deri tipine göre olan uygulamada 0.2-0.6 J/cm² başlanıp, başlangıç dozu kadar artışlar yapılmaktadır. Haftada 3 seans tedavi tercih edilmektedir. Psoriasisste tedavi tüm plaklar kaybolana dek sürdürülür. Dar bant UVB de karsinojenite taşıdığından eğer hastalıktan etkilenmemişse genital bölge, kronik olarak ışığa maruz kalan el, yüz gibi bölgeler tedavi sırasında korunmalıdır.

Dar bant UVB ile idame tedavileri yapıldığında remisyon uzun sürmekte fakat kümülatif doz arttığından fotoyaşlanma, deri kanserleri gibi riskler artmaktadır. Bu nedenle remisyonları korumak için diğer tedavi seçenekleri önerilmektedir.

Psoriasis tedavisinde dar bant UVB ile birlikte uygulanabilecek topikal ve sistemik tedavi yöntemleri de vardır. Dar bant UVB ile kombine uygu-

lanabilecek topikal tedavi seçenekleri arasında antralin, kalsipotriol, topikal glukokortikoidler ve nemlendiriciler sayılabilir. Antralin ile birlikte kullanıldığında etkinliğin artmış olduğu gösterilmesine rağmen antralin ile eritem, pigmentasyon, koebner reaksiyonu gelişebilmesi gibi yan etkiler nedeniyle kombine tedavide önerilmemektedir(1). Kalsipotriol UVB'den önce uygulandığında ek yarar getirmezken, UVB'den daha sonra uygulandığında etkinliğin arttığı gözlenmiştir (14,15). Topikal glukokortikoidlerle birlikte kullanıldığında dar bant UVB'nin etkinliğinin arttığı bildirilmektedir. Nemlendiriciler de psoriatik plakların optik özelliklerini değiştirerek UVB'nin emilimini artırabilmektedir. Ancak vazelin, yağlı kremler, salisilik asit gibi plakların üzerini kalın bir tabaka ile kaplayarak UVB'nin emilimini azaltabilecek nemlendiriciler UVB öncesi tercih edilmemelidir(1). Topikal tazarotene jel ile birlikte dar bant UVB kullanıldığında da monoterapiye göre etki artmakta, hızlı cevap alınmaktadır (16,17).

Dar bant UVB ile sistemik tedavi kombinasyonlarında retinoidler tercih edilmektedir. Coren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15'er kişilik 3 gruba TL 01 lambalarıyla dar bant UVB, retinoid ve TL 01, retinoid ve PUVA tedavileri verilmiş, 1.grupta %80 başarı elde edilmiş, 6 aylık süre içinde hastaların %50'sinde remisyon devam etmiştir, 2.grupta %93 başarı, %33 remisyon, 3.grupta %100 başarı, %50 remisyon elde edilmiştir (12). Methotrexate ve siklosporin ise UV ilişkili karsinojeniteyi artırabileceğinden önerilmemektedir.

Psoralen (8-MOP) ve dar bant UVB tedavisi ile PUVA tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, psoriasis hastalarında 2 tedavi ile birbirine yakın sonuçlar elde edilmiştir(18,19). Banyo psoralen ve dar bant UVB ile banyo psoralen ve UVA tedavileri de karşılaştırılmış, yine benzer sonuçlar alınmıştır(19).

Dar bant UVB ile psoriasisste iyi ve hızlı yanıtlar alınmakta ancak idame tedavisi olarak yeterli görünmemektedir. Dar bant UVB tedavisinde önceleri gereken uzun seanslar, 40 Watt'lık lambaların 100 Watt'lık lambalarla değiştirilmesi ile bir

dezavantaj olmaktan çıkmıştır. Dar bant UVB guttat ve plak tip lezyonlarda oldukça etkilidir ancak eritrodermik veya püstüler psoriasis greve edebileceğinden bu tip hastalarda kullanılmamalıdır. Kalın plaklar, avuç içi, ayak tabanı yerleşimli lezyonlarda daha az etkilidir. Dar bant UVB'nin uzun dönemde yan etkileri de henüz net değildir.

Dar bant UVB'nin akut bir yan etkisi olarak tedavinin ortalarında meydana gelen vezikülasyonlar bildirilmektedir. 2000 yılında Calzavara-Pinton ve ark. tarafından 3 yıl içinde dar bant UVB ile tedavi edilmiş 306 hastanın 6'sında (%2) tedavinin 13.seanslarında psoriatik plaklar üzerinde veziküller geliştiği bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak tedavi sırasında akantoz ve deskuamasyon azalırken, stratum korneum kalınlaşması gibi UV'ye karşı gelişen defans mekanizmalarının hızlı geliştirelememesi öne sürülmüştür (20).

Kliniğimizde de 1999 yılında Kundakçı ve ark. tarafından yapılan çalışmada 30 psoriasis hastası dar bant UVB ile tedavi edilmiş, ortalama 36 seans tedavi ile 61 J/cm² kümülatif doza ulaşılmıştır. Hastaların 22'sinde (%73.4) tam veya parsiyel remisyon gözlenmiş, hastaların 6'sında idame sırasında intervaller açılırken nöks görülmüştür (21).

Şentürk ve ark. 35 yaygın psoriasis olan hastada dar bant UVB tedavisi kullanarak, 18±5 seans ile hastaların 33'ünde (%94) iyileşme gözlenmiştir. 6 aylık takip sırasında 19 hastanın sekizinde relaps olmuş, bu hastaların relaps göstermeyen hastalara göre daha uzun süredir psoriasis tanılarının olduğuna dikkat çekilmiştir (22).

Dar Bant UVB Diğer Kullanım Alanları

Dar bant UVB'nin ilk olarak psoriasisde kullanımını takiben kullanım alanları oldukça genişlemiştir (23):

- Psoriasis
- Fotodermatozlar: Polimorf Işık Erüpsiyonu, Aktinik Prürigo, Hydroa Vacciniforme, İdyopatik Solar Ürtiker, Kutanoz Porfiri
- Atopik Dermatit
- Subkorneal Püstüler Dermatoz
- Vitiligo

Atopik Dermatitte Dar Bant UVB

Atopik dermatitin kronik dönemlerinde dar bant UVB ilk olarak George ve ark. tarafından kullanılmıştır. Bu çalışmada 21 hastaya haftada 3 gün, toplam 12 seans tedavi verilmiş, ortalama kümülatif doz 35 J/cm² olmuştur. Hastaların atopik dermatit skorlarında %68'lik azalma tespit edilmiş, bu iyilik halinin 6 aylık takiplerde korunduğu gözlenmiştir (24). Grundmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da 3 atopik dermatitli hastada tedavinin 3.haftalarında belirgin klinik cevap elde edilmiştir (25). Der-Petrossian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12 atopik dermatitli hastada dar bant UVB ve banyo PUVA karşılaştırılmış, dar bant UVB ile %65, banyo PUVA ile %64 etkinlik saptanmıştır (26).

Polimorf Işık Erüpsiyonunda Dar Bant UVB

Son yıllardaki çalışmalarda polimorf ışık erüpsiyonunda dar bant UVB, PUVA kadar etkili bulunmuştur. Dar bant UVB'nin melanin pigmentasyonunda artış, epidermal hiperplazi ve immünsüpresif etkiler yoluyla etki gösterdiği öne sürülmüştür (27).

Vitiligoda Dar Bant UVB

Hollanda'da vitiligo nedeniyle başvuran 51 çocukta haftada 2 gün dar bant UVB tedavisi maksimum 1 yıl olmak üzere uygulanmış, hastaların %53'de başlangıca göre %75 oranında repigmentasyon gözlenmiştir (28). Yine Hollanda'da dar bant UVB'nin vitiligoda etkinliği PUVA'ya yakın bulunmuştur (29). Dar bant UVB'nin vitiligoda melanosit proliferasyonu yoluyla etkili olduğu düşünülmektedir (30).

Subkorneal Püstüler Dermatozda Dar Bant UVB

Orton ve arkadaşlarının bildirdiği 40 yaşındaki bir hastada dapson, kolşisin, retinoid, PUVA tedavileri sırasında relapslar görülmüş, ardından 53 seans dar bant UVB tedavisi verilmiş, lezyonlarda %93'lük gerileme sağlanmış ancak 6 hafta sonra yine relaps gözlenmiştir (23,31,32).

Mikozis Fungoideste Dar Bant UVB

Diederer ve ark. tarafından 1999'da erken dönem mikozis fungoides tanısı olan 21 hastaya dar bant UVB, 27 hastaya PUVA tedavisi verilmiş, 1.grupta %81 tam remisyon, %19 parsiyel remisyon görülmüş, total kümülatif doz 31 J/cm² olmuş, 24 aylık takipte relaps olmamıştır. 2.grupta %70 tam remisyon, %30 parsiyel remisyon görülmüş, total kümülatif doz 283 J/cm² olmuş, 22 aylık takipte relaps gözlenmemiştir (33).

Dar Bant UVB ve Karsinojenite

Dar bant UVB tedavisinin ilk kullanıma girdiği zamanlarda, Van Weelden ve arkadaşlarının 1988 yılında yayınladıkları çalışmalarında TL 01 ile farelerde tümör gelişme süresi, geniş bant UVB'ye göre daha uzun bulunmuştur (10). Sterenberg ve arkadaşları da dalga boyu azaldığında karsinojen etkinin arttığını bildirmişlerdir; 297 nm'nin 313 nm'den daha karsinojen olduğunu gözlemişlerdir(34). Önceleri bu nedenlerle dar bant UVB'nin daha az karsinojen olduğu düşünülürken son yıllarda yapılan çalışmalarda dar bant UVB'nin geniş bant UVB'den daha karsinojen olduğu yönündeki görüş ağırlık kazanmaktadır.

Flindt-Hansen ve ark. 1994'de TL 01 lambaların farelerde geniş bant UVB'ye göre daha erken dönemde tümör gelişimine yol açtığını bildirmişler ve güçlü karsinojenik potansiyel üzerinde durmuşlardır. Dar bant UVB tedavisinde eritemojenik bantlar elimine edilmiş olduğundan MED için daha çok enerji gerektiği, bu nedenle tümör oluşma zamanının daha kısa olduğu düşünülmüştür (35). Yine Wulf ve ark. farelerde eşit eritemojenik doz kullanarak dar bant ve geniş bant UVB kaynaklarını karşılaştırmış, TL 01'in daha karsinojen olduğunu bildirmişlerdir (36). Dar bant UVB'nin geniş banttan daha karsinojen olmasında rol alabilecek etmenler olarak; geniş bantta 300 nm'nin altındaki dalga boyları sayesinde hiperplazi meydana gelmesi böylece daha az karsinojen etkiye maruz kalınması öne sürülmektedir. Yine geniş bant UVB'de %32 oranında UVA gibi uzun dalga boyları yer aldığından bu sayede pirimidin dimerlerinin onarımının başlayabileceği, oksijen radikallerinin oluşumunun azalabileceği düşünülmektedir (37).

Dar bant UVB'nin etkisi ile oluşan DNA hasarının onarılamaması, p53 mutasyonu, immün sisteme etkiler sonucunda karsinojen etkiler görülmekte, özellikle bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinoma oluşumu artmaktadır.

Fare deneylerinin sonuçlarına göre düşük dozda sık aralarla verilen UVB, yüksek dozda uzun intervallerle verilen UVB'den daha karsinojenik bulunmuştur. İntervaller uzun olunca hücre hasarının onarım şansı artmakta, doz yüksek olduğundan potansiyel kanser hücreleri de elimine olmaktadır(38).

Deneyler sonucunda dar bant UVB TL 01 lambalarının daha karsinojen olduğu gözlenmekle birlikte iyileşme için gereken kümülatif doz az olduğundan karsinojen etkinin pratikte daha az görüleceğini öne süren araştırmacılar da vardır(37).

Son yıllarda kullanımı artan bir diğer fototerapi yöntemi de UVA 1 fototerapisidir.

UVA 1 Fototerapisi

UV spektrumu içinde 340-400 nm arası dalga boyları UVA 1 olarak adlandırılmaktadır. UVASUN 5000 veya Dermalight Metal Halide gibi yüksek basınçlı civa lambalarına halide eklenmesiyle elde edilen lambaların yerleştirilmiş olduğu kabinlerle uygulanır. UVA 1'in kullanım alanları şöyle sıralanabilir(23):

- Atopik Dermatit
- Skleroderma
- Dishidrotik Ekzema
- Lupus Eritematosus
- Ürtikerya Pigmentosa

UVA 1 ile 20j/cm² kullanıldığında düşük doz, 60 j/cm² orta doz, 130 J/cm² yüksek doz uygulama yapılmış olur. UVA 1 ilk olarak atopik dermatitte kullanılmış olan oldukça etkili bir yöntemdir. Akut yan etki olarak deri kuruluğu ve ekzema herpetikum bildirilmiş, fare deneylerinde ise yüksek doz UVA 1 ile skuamöz hücreli karsinoma gözlenmiştir. Bunun yanı sıra fotoyaşlanma ve melanoma da olası yan etkiler arasındadır.

Atopik Dermatitte UVA1

UVA 1 özellikle atopik dermatitin akut alevlenmelerinde etkilidir. İlk olarak 1992'de Krutmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut, şiddetli atopik dermatiti olan 15 hastaya 130 J/cm² UVA 1, 15 gün süreyle verilmiş ve UVA-UVB verilen bir başka grup ile karşılaştırma yapılmış, yeni tedavi yöntemi ile daha iyi cevap alınmıştır. UVA 1 ile atopik dermatit skorlarında 36.4'den 8.9'a düşüş olduğu bildirilmiştir. Serum eosinofilik katyonik proteinde de anlamlı azalma gözlenmiştir (39). Yine Krutmann ve ark. bir başka çalışmalarında atopik dermatitin akut alevlenmelerinde UVA 1 ile tedaviyi topikal glukokortikoidlere göre daha etkili bulmuşlardır (1). Atopik dermatitte UVA 1'in etkinliği doza bağlıdır. Düşük dozlarda daha az etkilidir. UVA 1'in eosinofil fonksiyonlarına olduğu gibi Langerhans hücrelerine de etkili olduğu bilinmektedir (40). Yüksek doz UVA 1'in kullanımı atopik dermatitte sadece akut alevlenmelerde sınırlı kalmalı, 1 kürde 10-15 seansı geçmemeli, yılda 1 kürden fazla uygulanmamalıdır. İdame amacıyla kullanılmamalı, 18 yaş altındaki hastalarda da tercih edilmemelidir (41).

Sklerodermada UVA 1:

Stege ve ark. tarafından 1997'de lokalize skleroderması olan 10 hastaya 130J/cm² UVA 1, 30 seans uygulanmış ve tüm hastalarda sklerotik plaklarda yumuşama gözlenmiş, 4 hastada tam düzelme sağlanmıştır. Sonografik incelemede de plakların kalınlığında azalma, elastikiyette artış, polimeraz zincir reaksiyonu ile plaklarda kollejenaz 1 ekspresyonunda 20 kat artış bildirilmiştir. Tedavi bitiminden 3 ay sonra da 10 hastanın 9'unda klinik cevap devam etmekte imiş(42). 2000 yılında Morita ve ark. tarafından sistemik sklerodermalı 4 hastanın önkollarına 60J/cm² UVA 1 haftada 5 gün uygulanmış, 9-29 seans sonrasında deri lezyonlarında yumuşama, eklem hareketlerinde düzelme, termografi ile bakılan deri ısısında başlangıca göre artış görülmüştür. Biopsi incelemelerinde UVA 1 sonrası kollagen liflerde gevşeklik, incelme gözlenmiştir(43). Kronik sklerodermik graft versus host hastalığı olan ve steroid, siklosporin, mikofenolat mofetil(MMF) tedavileri-

ne dirençli bir hastaya Grundman tarafından 20j/cm² düşük doz UVA 1 ve MMF 2gr/gün verilmiş, 6 hafta sonunda iyi cevap elde edilmiştir. Tedaviden sonraki 9 aylık takipte nüks görülmemiştir (44).

Ürtikerya Pigmentosada UVA 1

Şiddetli jeneralize ürtikerya pigmentosa hastalığı olan 4 erişkin hasta yüksek doz UVA 1 ile 2 hafta, haftada 5 gün tedavi almış, hastaların kutanöz semptomlarının yanı sıra kaşıntı, migren, diyare gibi sistemik şikayetlerinde de azalma olmuş, serum serotonin seviyesi ve 24 saatlik idrarda histamin atılımı normal seviyeye dönmüştür. Tedaviden sonraki 2 yıllık takiplerde relaps olmamıştır. Araştırmacılar PUVA ile sıklıkla relaps gözlenirken UVA 1 ile remisyonun uzun sürmesinin, dermal mast hücrelerinin depleasyonu nedeniyle olduğunu öne sürmüşlerdir (45).

Sistemik Lupus Eritematosusta UVA 1

SLE'lu 10 hasta düşük doz (6j/cm²) UVA 1 ile değişik sürelerde (15 gün-8 ay) tedavi edilmiş, tüm hastalarda klinik düzelme olmuş, hastalık aktivitesinde, deri döküntüleri ve sistemik belirtilerde, ANA ve Anti-SS A antikorlarında azalma görülmüştür. Fotosensitivitenin özelliğiyle bilinen SLE hastalarında UV'nin kullanılması çelişkili görünürken, bu durum için araştırmacılar tarafından bazı yorumlar yapılmıştır; SLE'ta fotosensitivitenin özellikle 320 nm'nin altındaki dalga boylarıyla olduğu, UVA 1'in ise 340-400 nm olduğu; UVA 1'in nükleik asitten çok dermal non-DNA kromoforlara etkili olduğu; antijen ve antikor kompleksine katılan hücrelerin apoptosisinin de tedavide etkili olduğu öne sürülmüştür(46).

Plötz ve arkadaşlarının 2000 yılında bildirdikleri bir çalışmalarında Hipereosinofilik sendromu olan 3 hastada 50 J/cm² UVA 1, 3 hafta kullanılmış, serum eosinofil sayısı %35'den %16'ya düşmüş, eosinofil katyonik protein seviyesi azalmış, kutanöz belirtilerin yanı sıra gastrik ve nöropatik tutulum da gerilemiştir(47).

Plettenberg ve ark. tarafından 1999 yılında evre 1A ve 1B Kutanoz T Hücreli Lenfoma'lı 3 hastanın ikisine 130 J/cm², birine 60 J/cm² UVA 1, 16-20 seans verilmiş, tam remisyon gözlenmiştir.

Bu çalışma sonucunda UVA 1, PUVA kadar etkili bulunmuş, Mikozis fungoideste apoptosis yoluyla etkili olduğu düşünülmüştür(48).

UVA 1 ve Karsinojenite

Hayvan deneylerinde UVA 1 ile karsinojenik etkiler saptanmıştır. UVA 1 uzun dalga boylu olduğundan insanlarda bazal hücreli veya skuamöz hücreli karsinomadan çok melanomla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Karsinogenezde DNA hasarı, p53 mutasyonu, immunolojik değişiklikler gibi UVB'ye benzer mekanizmalarla etkili olduğu düşünülmektedir.

Dar bant UVB ve UVA 1 son yıllarda kullanımını gittikçe artan fototerapi yöntemleridir. Oldukça etkili görünen bu yeni tedavi alternatiflerinin kullanım alanları da gün geçtikçe genişlemektedir. Ancak yapılmış olan çok sayıdaki deneysel ve klinik çalışmaya rağmen etki mekanizmaları ve yan etkiler konusunda henüz açıklığa kavuşmamış pek çok nokta vardır.

KAYNAKLAR

- Krutmann J. Therapeutic photomedicine: phototherapy. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1999:2870-2879
- Ozawa M, Ferenzi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR ve ark. 312 nm UVB light induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999;189:711-718
- Krutmann J, Morita A. Mechanisms of UVB and UVA phototherapy. *J Invest Dermatol Sym Proceedings* 1999;4:70-72
- de Laat A, Kroon ED, de Grujil FR. Cell cycle effects and concomitant p53 expression in hairless murine skin after longwave UVA (365 nm) irradiation: A comparison with UVB irradiation. *Photochem Photobiol* 1997;64:730-735
- Trompezinski S, Pernet I, Mayoux C, Schmidt D, Viac J. Transforming growth factor-β1 and ultraviolet A1 radiation increase production of vascular endothelial growth factor but not endothelin-1 in human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol* 2000;143:539-545
- Green C, Ferguson J, Kakshimipathi T, Johnson BE. 311 nm UVB phototherapy-an effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119:691-696
- Karvonen J, Kokkonen E, Ruotsalainen E. 311 nm UVB lamps in the treatment of psoriasis with the Ingram regimen. *Acta Derm Venereol* 1989;69:82-85
- Larkö O. Treatment of psoriasis with a new UVB-lamp. *Acta Derm Venereol* 1989;69:357-359
- Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger J. Suberythemogenic narrow band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:843-900
- van Weelden H, de la Faille HB, Young E, van der Leun JC. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;119:11-19
- van Weelden H, de la Faille B, Young E, Van der Leun JC. Comparison of narrow-band UVB phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1990;70:212-215
- Green C, Lakshimipathi T, Johnson BE, Ferguson J. A comparison of the efficacy and relapse rates of narrowband UVB (TL-01) monotherapy vs. etretinate (re-TL-01) vs. etretinate-PUVA (re-PUVA) in the treatment of psoriasis patients. *Br J Dermatol* 1992;127:5-9
- Gordon PM, Diffey BL, Matthews JNS, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:728-32
- Brands S, Brakman M, Bos JD, de Rie A. No additional effect of calcipotriol ointment on low dose narrow band UVB phototherapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:991-995
- Kerscher M, Volkenandt M, Plewig G, Lehmann P. Combination phototherapy of psoriasis with calcipotriol and narrow-band UVB. *The Lancet* 1993;342:923
- Behrens S, Marcella Grundmann-Kollmann, Schiener R, Peter R, Kerscher M. Combination phototherapy of psoriasis with narrow-band UVB irradiation and topical tazarotene gel. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:493-495
- Guenther L. Tazarotene combination treatments in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:536-542
- Ortel B, Perl S, Kinaciyan T, Calzavara-Pinton PG, Höningmann H. Comparison of narrow-band UVB and broad band UVA after oral or bath-water 8-methoxypsoralen in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:736-740
- de Berker AR, Sakuntabhai A, Diffey BL, Matthews JNS, Farr PM. Comparison of psoralen-UVB and psoralen-UVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:577-581
- Calzavara-Pinton PG, Zane C, Candiago E, Facchetti F. Blisters on psoriatic lesions treated with TL-01 lamps. *Dermatology* 2000;200:115-119
- Kundakçı N, Türsen Ü, Ekmekçi P, Boyvat A, Gürgey E, Peksarı Y. Psoriasis vulgariste dar bant UVB tedavisinin etkinliği: Ön sonuçlar. *Lepra Mecmuası* 2001;32:5-12
- Şentürk Boztepe G, Karaduman A, Şahin S, Bükülmez G, Kölemen F. The efficacy of narrow-band ultraviolet B phototherapy in Turkish patients with psoriasis. *J EADV* 2000;14(suppl. 1):230
- Özkan Ş, Soyal C. Fototerapi Alternatifleri. *Dermatolojide Gelişmeler-4'te*. Ed. Aydemir E, Onsun N. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD ve Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği, Gizben tanıtım ve org. ltd. şti. İstanbul 1999:152-162
- George SA, Bilsland DJ, Johnson BE, Ferguson J. Narrow-band UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1993;128:49-56

25. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Podda M, Peter RU, Kaufmann R, Kerscher M. Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:995-997
26. Der-Petrossian M, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;142:39-43
27. Bilsland D, George SA, Gibbs NK, Aitchison T, Johnson BE, Ferguson J. A comparison of narrow band phototherapy and photochemotherapy in the management of polymorphic light eruption. *Br J Dermatol* 1993;129:708-712
28. Njoo MD, Bos JD, Westerhof W. Treatment of generalised vitiligo in children using narrowband UVB radiation therapy. *J EADV* 1999;12 supp 2:S324
29. Njoo MD, Bossuyt PMM, Westerhof W. Management of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in the Netherlands. *Int J Dermatol* 1999;38:866-872
30. Taieb A. The management of vitiligo in children. *J EADV* 1999;12 supp 2:S35
31. Collins P, Ferguson J. Narrow band UVB phototherapy: an effective preventative treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol* 1995;132:956-963
32. Orton DI, George SA. Subcorneal pustular dermatosis responsive to narrow-band UVB phototherapy. *Br J Dermatol* 1997;137:149-150
33. Diederer PVMM, van Weelden H, Sanders CJG, van Vloten WA. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of early stage mycosis fungoides: a comparison. *J EADV* 1999;12 supp 2:s120
34. Sterenborg HJCM, van Weelden H, van der Leun JC. The dose-response relationship for tumorigenesis by UV radiation in the region 311-312 nm. *J Photochem Photobiol: B* 1998;2:179-194
35. Flindt-Hansen H, McFadden N, Eeg-Larsen T, Thune P. Effect of a new narrow-band UVB lamp on photocarcinogenesis in mice. *Acta Derm Venereol* 1991;71:245-248
36. Wulf HC, Hansen AB, Bech-Thomsen N. Differences in narrow-band UVB and broad-spectrum UV photocarcinogenesis in lightly pigmented hairless mice. *Photoderm Photoimmunol Photomed* 1994;10:92-107
37. El-Ghorr A, Norval M. Biological effects of narrow-band UVB irradiation: a review. *J Photochem Photobiol* 1997;38:99-104
38. Kripke ML. Carcinogenesis: Ultraviolet radiation. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1999:468
39. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schöpf E. High dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:225-230
40. Krutmann J, Schöpf E. High dose UVA1 phototherapy: A novel and highly effective approach for the treatment of acute exacerbation of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;176:12-12
41. Krutmann J. High dose UVA1 phototherapy: does it work? *Photoderm Photoimmunol Photomed* 1997;13:78-81
42. Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S ve ark. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:938-944
43. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:670-674
44. Grundmann-Kollman M, Behrens S, Gruss C, Gottlöber P, Peter RU, Kerscher M. Chronic sclerodermic graft-versus-host disease refractory to immunosuppressive treatment responds to UVA 1 phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:134-136
45. Stege H, Schöpf E, Ruzicka T, Krutmann J. High dose UVA1 for urticaria pigmentosa. *Lancet* 1996;347:64
46. McGrath H. UVA1 irradiation and systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol Sym Proceedings* 1999;4:79-84
47. Plötz SG, Abeck D, Seitzer U, Hein R, Ring J. UVA1 for hypereosinophilic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2000;80:221
48. Plettenberg H, Stege H, Megahed M, Ruzicka T, Hosakawa Y, Tsuji T ve ark. UVA1 phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:47-50

Geliş Tarihi: 13.04.2001

Yazışma Adresi: Dr.Esin ÖZDEMİR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD,
06100, Samanpazarı, ANKARA