

Fotodinamik Tedavi

PHOTODYNAMIC THERAPY

Ahu BİROL*, Nihal KUNDAKÇI**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

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

Özet

Fotodinamik tedavinin (PDT) etki mekanizması fotosensitizan bir maddenin ışık etkisi ile aktive olması ve oluşan oksijen radikallerinin hücre destrüksiyonu yaratmasına dayanmaktadır. Tedavinin etkinliği uygulanan fotosensitizan maddeye, ışık kaynağına ve tedavi şekline bağlı olarak değişiklik gösterir. Fotosensitizan madde olarak porfirin prekürsörü ve deriveleri kullanılırken; ışık kaynağı olarak laser ve inkoherent ışık kaynakları kullanılabilir. Dermatolojide aktinik keratoz, Bowen hastalığı gibi premalign lezyonların; bazal hücreli karsinoma, skuamöz hücreli karsinoma gibi malign hastalıkların tedavisinde kullanılan PDT son yıllarda özellikle psoriasis vulgaris gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 5-Aminolevulinik asit (ALA)-PDT uygulanması ile özellikle dermatolojik açıdan büyük aşama kaydedilen tedavi şeklinde yeni fotosensitizan ajanlar ve ışık kaynaklarının geliştirilmesi ile kullanım alanının genişleyeceği ve fotosensitizasyon riskinde azalma olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik tedavi

T Klin Dermatoloji 2000, 10:222-228

Summary

Photodynamic therapy (PDT) is based on cell destruction which is caused by photoactivation of photosensitizing agents. The success of the therapy depends on the sensitizing agent, the type of light and the therapy. Porphyrin derivatives and precursors can be used as photosensitizing agent while laser and incoherent light can be used as light sources. Photodynamic therapy; which is used in the treatment of premalign lesions as actinic keratoses, Bowen's disease, malign lesions such as basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma is used in the treatment of inflammatory disorders such as psoriasis vulgaris in recent years. 5-Aminolevulinic acid (ALA)-PDT is the newest version of PDT and promising in dermatology. After the invention of new photosensitizing agents and light sources it is thought that indications will be broader and photosensitivity risk is thought to be minimized.

Key Words: Photodynamic therapy

T Klin J Dermatol 2000, 10:222-228

PDT'nin etki mekanizması; fotosensitizan bir maddenin ışık etkisi ile aktive olması ve oluşan serbest oksijen radikallerinin hücre destrüksiyonu yaratmasına dayanmaktadır (1,2). Bu konuda ilk çalışmalar 1897-1898 yıllarında Raab tarafından gerçekleştirilirken; 1903-1905 yılında Von Tappeiner bazal hücreli karsinoma tedavisinde topikal eosin+güneş ışığı ve lambaları kullanmıştır. 1942 yılında Auler ve Banzer tarafından insan ve hayvanlarda sistemik hematoporfirin ve UV ile tümör

Geliş Tarihi: 31.12.1999

Yazışma Adresi: Dr.Ahu BİROL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ANKARA

tedavisi araştırılmıştır; tümör tedavisinde ilk kez kullanımı ise 1978 yılında gerçekleşmiştir. Son 20 yılda yeni fotosensitizan maddelerin bulunması, değişik ışık kaynaklarının geliştirilmesi ile PDT tekrar gündeme gelmiştir (3,4).

PDT'de ışın fotosensitizan madde tarafından absorbe edildikten sonra tip 1 reaksiyon yolu ile serbest oksijen radikalleri veya tip 2 fotokimyasal reaksiyon yolu ile tekil oksijen oluşabilir. PDT'de daha çok hakim olan tip 2 fotokimyasal reaksiyondur (4-6). Tekil oksijen hedef dokuda vasküler endoteli ve hücre membranını destrükte ederek doku harabiyeti ve nekroza neden olmaktadır. Ortamdaki O₂ konsantrasyonu düşük olduğunda; hipoksik tümörlerde olduğu gibi; tedavi etkinliği azalmaktadır (7).

PDT'de sensitizan madde sistemik ya da topikal olarak uygulanabilir.

PDT'de kullanılacak ideal ajanın kimyasal olarak saf olması, ışık absorpsiyonunun yüksek oranda olması, topikal uygulama sonrası etkinliğini kaybetmemesi ve doku selektivitesi göstermesi beklenir (4). Optimal terapötik etki elde edebilmek için sensitizan maddenin konsantrasyonu yanı sıra ışığın dozu da önem taşımaktadır (2).

Kullanıma sunulan sensitizan maddeler içerisinde yan etkisi az, etkinliği maksimum düzeyde ideal ajan henüz bulunmamıştır. Bu konuda faz 2 ve faz 3 çalışmalar devam etmektedir (8). Fotosensitizan maddeler başlıca altı grupta toplanabilir.

1-Porfirinler

Hematoporfirin derivesi (fotofrin 1)(HpD)

Dihematoporfirin ester (fotofrin 2)

Porfimer sodyum (fotofrin)

Tetrasodyum-meso-tetrafenilporfrinsulfopenil

2-Porfirin prekürsörleri

δ -Aminolevulinik asit (ALA)

δ -Aminolevulinik asit (ALA)-metil-propil-etil ester

3-Ftalosiyeninler

Kloralüminyumtetrasulfotalosiyenin(CASPC)

ÇinkoII ftalosiyenin

Silikon naftalosiyenin

4-Porfisinler

9-Asetoksi-2,7,12,17tetra-N-propilporsiyen

5-Klorinler

Monoaspartil klorin e6 (NPe6)

Benzoporfirin derivesi (BPD)

6-Digerleri

Floroseinler, hiperisin, furokumarin, purpurinler (SnET2), fenotiazin, roze bengal (1)

Bu maddeler içerisinde kullanım onayı almış tek madde hematoporfirin eter ve ester karışımı bir madde olan fotofrindir. İntravenöz olarak uygulandıktan yaklaşık 24-72 saat sonra tedavi sahasını ışınlamak mümkün olmaktadır. Yüksek oranda fo-

tosensitiviteye neden olduğundan; sistemik olarak uygulanan bu maddenin; dermatolojik hastalıklarda kullanımını önerilmemektedir (4).

(BPD) benzoporfirin, SnET2 (tin ethiletiopurpurin), (Lu-Tex) teksafrin 2. kuşak fotosensitizan maddelerdir. Daha fazla ışık absorpsiyonu, daha kısa süreli fotosensitizasyon, aynı gün tedavi olanağı ve solid faz ışık kaynağı kullanılabilmesi birinci kuşak maddelere göre üstünlükleridir (8). Umut verici diğer bir ajan da indosiyenin yeşilidir (8).

ALA; hem biyosentezi için gerekli olan protoporfirinIX (PpIX)'un öncüsüdür . Bazı hücreler yeterli egzogen ALA ile temas ettiğinde yoğun PpIX sentezleme özelliğine sahiptir. ALA sistemik ve topikal olarak uygulanabilir. Normal şartlarda hem, ALA sentetazı inhibe ederek ALA üretimini sınırlar. Topikal uygulama da ise böyle bir sınırlama olmadığından hücre içerisinde PpIX birikimi olur (9-11). ALA topikal uygulandığında sadece epidermiste değil kıl folikülü ve sebace gland epitelinde de PpIX depolanması meydana gelir (10). İntravenöz uygulandığında bulantı, kusma, baş ağrısı fotosensitivite görülebilir (1).

Topikal olarak ALA uygulandıktan sonra konsantrasyona bağlı olarak yaklaşık 4-14 saat sonra deri yüzeyinde plato seviyesine ulaşır. Işınlamadan sonra tüm hastalarda kaşıntı, yanma hissi ortaya çıkar. Bu iritasyon anestetik madde kullanılarak ortadan kaldırılabilir (9). Oral olarak 60 mg/kg altında, iv olarak ise 30 mg/kg altında uygulandığında nörotoksik semptomlar görülmediği saptanmıştır (9).

ALA hidrofilik bir maddedir. ALA esterleri ise daha lipofilik olmaları nedeni ile keratinize doku ve noduler lezyonlardan daha kolay penetre olmaktadır (8,9). Desferoxamine, EDTA (ethilen diamin tetra asetik asit), DMSO (dimetilsulfoxide) gibi adjuvan maddeler kullanılarak tedavi etkinliği artırılabilir (9). Desferoxamine; ferrik iyonlar ile şelasyon yaparak hem sentezini engeller böylece PpIX birikimi olur. DMSO deri permeabilitesini ve ilaç penetrasyonunu artırır. %1-2'lik konsantrasyonda hücre diferansiyasyonunu indüklemekte, hem biyosentezi ve endojen porfirin üretimi artmaktadır (12). Ca EDTA ise ferrozelataz enzim inhibisyonu yaparak etkili olmaktadır ortamda ferrik

iyonlar bulunduğu etkisi ortadan kalkar (13). Ornstein ve ark. tarafından %20'lik ALA, %2'lik DMSO ve %2'lik EDTA ile hazırlanan kompoze kremin saf ALA ya göre noduler lezyonlarda daha fazla floresans verdiği, PDT etkinliğini %77 ye çıkardığı saptanmıştır (9). PDT'nin hipertermi, vazoaaktif maddeler, TNFa ile birlikte uygulanmasının da tedavi etkinliğini arttırdığı bildirilmektedir (1).

PDT'de yan etkiler genellikle kullanılan fotosensitizan ajana bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tedavi sonrasında eritem, ödem, yanma ve ağrı hissi, oluşabilir (1,7). Geniş alana yerleşim gösteren lezyonların tedavisinde ise EMLA krem kullanımı yararlı olmaktadır. Fotosensitivite süresi porfimer sodyum için ortalama 4-6 hafta, BPD için 2-6 gün, 2. kuşak ajanlar için 1 haftadan az ve sistemik ALA için 24 saatten az olmaktadır (1). Tedavi sonrası kriyoterapi ve cerrahi tedaviye göre daha hızlı iyileşme görülür. Bu süre genellikle 14 gün olmaktadır (1). Sistemik olarak yapılan uygulama sonrasında bulantı, kusma, transaminazlarda hafif yükseklik görülebilir (14).

PDT'de laser veya inkoherent ışık kaynağı kullanılabilir (1).

Laserler

1. Argon ion pumped dye laser 630 nm
2. Gold vapor laser (628 nm)
3. Diode laser 780-850 nm (daha küçük, daha güçlü, daha ucuz)

Inkoherent ışık kaynakları

1. ark lambaları(xenon ark solar stimulatörler),
2. akkor lambaları (slide projektörleri),
3. floresan tüpler olarak sayılabilir

Son yıllarda diod lazer ile ilgili gelişmeler umut vericidir. Daha uzun dalga boyunda, daha etkili ve daha ucuz ışık kaynağıdır (4,6). Uygulanması planlanan dozun fraksiyone dozlar şeklinde uygulanması oluşacak protoporfirin düzeyini arttırdığından etkinlik artacaktır (1).

PDT dermatolojik malignitelerin yanı sıra gastrointestinal sistem tümörleri, serebral, bronkopulmoner tümörler, endometrial ve mesane tümörlerinin tedavisinde kullanılabilir. Tümörlerin yanı sıra ateroskleroz tedavisi, balon tedavisi sonrasında restenozun engellenmesi, benign prostat

Tablo 1. Fotodinamik tedavi endikasyonları

1) Onkolojik Endikasyonlar:	
GIS tümörleri	
Bronkopulmoner tümörler	
Serebral tümörler	
Genitoüriner sistem tümörleri	
Deri tümörleri ?	Bazal hücreli karsinoma
	Skuamöz hücreli karsinoma
	Kaposi sarkoma
	Bowen hastalığı
Derinin premalign lezyonları	Aktinik keratoz
	Queyrat eritroplazisi
2) Non-Onkolojik endikasyonlar:	
Verruka vulgaris	
Psoriasis vulgaris	
Port-wine stain	
Hirsutismus	
Ateroskleroz tedavisi	
Balon tedavisi sonrasında restenozun engellenmesi	
Benign prostat hiperplazisi	

hiperplazisi tedavisinde de kullanıldığı bildirilmektedir (1,15). Son yıllarda psoriasis vulgaris gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de kullanım alanı bulmuştur (1,16) (Tablo 1).

Kullanılan ışık kaynakları karsinogeneze neden olmadığından daha önce radyoterapi ile tedavi edilen tümörlerde de kullanılabilir. Ayrıca geniş alana yerleşim gösteren pretibial bölge, burun, kulak ve gözkapağında yerleşim gösteren cerrahi girişimin güç olduğu bölgelerde de iyi sonuç elde edilir (6). PDT'de belirlenmiş standart doz yoktur. Uygulanacak doz tümörün cinsine ve kullanılan fotosensitizan ajana göre değişiklik gösterir. Deri tümörleri ve aktinik keratoz tedavisinde 100-150 J/cm² yeterli olup; inkoherent ışık kaynağı için uygulanması gereken süre yaklaşık 30 dakika olmaktadır. Psoriasis vulgaris gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ise daha düşük dozlar yeterli olmaktadır (4).

Onkolojik Endikasyonlar

Bazal Hücreli Karsinoma

Bazal hücreli karsinoma (BHK) tedavisinde farklı fotosensitizan ajan ve ışık kaynakları kullanılması nedeni ile sonuçlar da farklılık göstermektedir. Sistemik uygulanan porfirin sonrasında kür oranının %31-100 arasında değişiklik gösterdiği bildirilirken (1); Kenedy ve ark. (%20 ALA- 3

saat süre ile oklüzyon- 600 nm'de slide projektörü- 150,300 mW/cm²-3 ile 30 dakika arasında değişen sürede uygulama) 80 yüzeysel bazal hücreli karsinomada yaptıkları uygulama sonrasında %90 oranında komplet yanıt, %7.5 parsiyel yanıt elde ettiklerini bildirmişlerdir (10).

Svanberg ve ark. noduler BHK'da tek seans ALA-PDT tedavisi sonrasında %64 başarı oranı elde ederken; 2 seans uygulamada bu oranın %100'e yükseldiğini saptamışlardır (9). Seans sayısının artması tedavi etkinliğini arttırsa da lezyonun boyutu tedaviye cevapta oldukça önem taşır (1). Kalınlığı 3 mm'den az olan tümörler için tek seans yeterli olurken; 3 mm'den fazla olan tümörlerde genellikle 2,3 seans tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (1,6).

Majoie ve ark. tarafından toplam 38 hastada, multipl (pre) kanseröz lezyon tedavisinde (%20 ALA, 400-450 nm inkoherent ışık kaynağı, 10-20 J/cm², 30 dakika süre ile) tek seans tedavi sonrasında yüzeysel bazal hücreli karsinomada kür oranı %82, 2 tedavi sonrasında %100; noduler bazal hücreli karsinomada 1.ve 2. uygulama sonrasında %50; Bowen hastalığının da ise tek seans tedavi sonrası bu oran %90-100 olarak tespit edilmiştir. ALA-PDT özellikle geniş alana yerleşim gösteren, multifokal lezyonların tedavisinde etkili bir tedavi şekli olarak kabul edilmektedir (17).

Skuamöz Hücreli Karsinoma

Bu konuda yapılan çalışmalar bazal hücreli karsinomaya göre daha azdır. ALA-PDT ile kür oranının yüzeysel skuamöz hücreli karsinomada (SHK) %67-92, noduler SHK'da ise %0-67 arasında değişiklik gösterdiği bildirilmektedir (1). Porfimer Na ile baş- boyun yerleşimli lezyonlarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir; fakat çalışma sayısı az olduğundan optimal parametreleri belirlemek zordur. Yapılan çalışmalar genellikle ALA kullanılarak gerçekleştirilmiştir (12).

Wolf ve Kerl tarafından xeroderma pigmentosum tanısı ile izlenen bayan hastanın el dorsalinde 1.5 cm çapında SHK'ya (ALA uygulamasından sonra 100 mW/cm²- 30 dakika süre ile kırmızı ışık) yapılan uygulamadan sonraki 6 ayda klinik olarak rekürrens saptanmadığı bildirilmiş (7).

%20 ALA ile noduler ve yüzeysel skuamöz hücreli karsinoma tedavisinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar içerisinde Svanberg ve ark.

(%20 ALA- 6 saat süre ile- 40 ile 100 J/cm² arasında değişen dozda, Nd:YAG laser kullanarak yapılan uygulamada) 5 SHK'ya uyguladıkları tedavi sonrasında tüm lezyonlarda gerileme olduğunu ve 5 aylık takip sırasında rekürrens tespit edilmediğini belirtmektedir (9).

Calzavara ve ark. noduler SHK'da (%20 ALA- 6 saat süre ile oklüzyon- ArDL 630 nm) yaptıkları uygulamada 6 lezyonun 2'sinde tam düzelme, 2'sinde kısmi düzelme elde ettiklerini, 2 lezyonda ise düzelme olmadığını belirtmektedir (10).

Solar Keratoz

Dermatolojik hastalıklar içerisinde PDT ile en iyi sonucun elde edildiği hastalık grubunu solar keratoz oluşturmaktadır (1). Başarı oranı %80-100 arasında değişir (1). Kenedy ve ark %90, Wolf ve ark. %100 başarı elde ettiklerini bildirmiştir (1).

Stender ve ark tarafından aktinik keilitis tanısı koyulan hastaya (%20 ALA- 3saat süre ile oklüzyon- 55 J/cm²- slide projektörü) uygulanan tedaviden 2 hafta sonra ülser lezyonun tamamen gerilediği ve kanamanın ortadan kalktığı; 3. tedaviden sonra ise sadece minör keilitis bulgularının gözlemlendiği saptanmıştır (18).

Bowen Hastalığı

ALA-PDT ile başarı oranı %90-100 arasında değişiklik gösterir (1). Bowen hastalığının tedavisinde cerrahi eksizyon, kriyoterapi, koterizasyon ve 5-FU kullanılabilir. Çok sayıda ve büyük lezyonu olan kişilerde ise alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (19). Multifokal Bowen hastalığı olan 11 kişide 20 lezyona (ALA- 150 J/cm²- 1200 PDT (inkoherent ışık kaynağı)- 600-730 nm), kriyoterapi ve topikal 5 FU uygulanarak tedavi etkinliği karşılaştırıldığında; PDT'de iyileşme süresinin ortalama 5 gün, kriyoterapide ortalama 21 gün, 5- FU'da ise 28 gün bulunduğu; tüm hastalarda tedavi sonrasında kısa süreli yanma hissi meydana geldiği bildirilmektedir (20).

Cairnduff ve ark. tarafından tek seans ALA-PDT'den 2 ay sonra 36 lezyonun 35'inde (%97) tam düzelme saptanmıştır (20). Robinson ve ark. sistemik HpD ve 628 nm lazer ışığı kullanarak yaptıkları çalışmada 500 lezyonun sadece %10'unun 2. tedaviye gereksinim duyduğunu ve 6 ay içerisinde rekürrens tespit edilmediğini belirtmişler (20).

Stables ve ark. (%20 ALA ile 3 saat oklüzyon sonrası slide projektörü kullanarak) 3 hastada gerçekleştirdikleri uygulamada tüm hastalarda tedaviden 14 gün sonrasına kadar devam eden yanma hissi meydana geldiğini, tüm lezyonlarda 3 ay sonra %90 klinik düzelme olduğunu belirtmektedirler. Tedavi uygulanan bölgede kıllarda dökülme görülürken 1 hastada hipopigmentasyon; 1 hastada ise hiperpigmentasyon meydana gelmiş; tüm hastalarda ortaya çıkan eritem ise birkaç ay içerisinde gerilemiştir (20).

Etkinlik açısından kriyoterapi ile karşılaştırıldığında tek seansta başarı oranının daha yüksek olduğu ve komplikasyon gelişme oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (21). Bugüne kadar yapılmış olan çalışmaların çoğunluğu ALA-PDT ile Bowen hastalığının tedavisinde %89-100 arasında değişiklik gösteren başarı oranı elde edildiğini göstermektedir. Fijan ve ark bu çalışmaların aksine %50 başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir (9).

Kaposi Sarkomu

Kaposi sarkoma tedavisinde radyoterapi etkili bir tedavi şeklidir. PDT'nin mukokutanöz kaposi sarkomunda palyatif ya da küratif etki göstereceği düşünülmüş; Schweitzer ve ark. tarafından AIDS'e sekonder gelişen oral Kaposi sarkomunda fotodinamik tedavi etkinliği araştırılmıştır. (2 mg /kg fotofrin- 5,10 dakika süre ile- 48, 72 saat sonra- 630 nm dalga boyunda argon laser). Tam remisyon tedaviden 8 hafta sonra lezyonların tamamen gerilemesi veya ilerleme göstermeden lezyonların düzleşmesi; parsiyel remisyon ise lezyonların %50 gerilemesi olarak kabul edilmiş. 7 hastanın 4'ünde tam remisyon görülürken; 3 hastada parsiyel remisyon saptanmış (22). Özellikle immünsupresif hastalarda daha fazla immünsupresyona neden olmadığından PDT tercih edilebilecek bir tedavi şekli olarak kabul edilmektedir (22).

Kutanöz T Hücreli Lenfoma

Svanberg ve ark. tarafından mikozis fungoides tanısı konulan 2 bayan hastada 4 lezyona (%20 5-ALA -4-6 saat süre ile oklüzyon- 630 nm Nd-YAG laser- 110 mW/cm²- 60 J/cm²- 10-20 dakika süre ile uygulama) yapılan uygulama sonrasında lezyonlardan 1 tanesi tamamen gerilerken diğer 3 lezyon 2. tedavi sonrasında tamamen gerileme

göstermiş (6). Uygulanan tedavi yeni lezyon oluşumunu etkilemediğinden mikozis fungoideste tercih edilen bir tedavi şekli değildir. Yeni ışık kaynaklarının geliştirilmesi ile ileride PDT'nin mikozis fungoides tedavisinde başarı ile kullanılabileceği düşünülmektedir.

Non-Onkolojik Endikasyonlar

Psoriasis Vulgaris

Psoriasis tedavisinde sistemik hematoporfirin ile birlikte ultraviyole kullanımı ilk kez 1937 yılında gerçekleşmiştir (1,23). Tüm vücut ışınlanmasında kullanılacak kırmızı ışık kaynağının bulunmaması günümüzde psoriasis tedavisinde kullanımı kısıtlamaktadır (24). Boehncke ve ark. 16 plak psoriasisli hastada (0.2 mg /kg BPD, 600-700 nm dalga boyunda 5 hafta süre ile haftada 1 kez) yaptıkları uygulamada eritemin; infiltrasyona göre daha önce gerilediğini ve antiinflamatuvar etkinin daha belirgin olduğunu saptamışlardır (24). Collins ve ark. tarafından 22 plak tip psoriasis vulgarisli hastaya (5-ALA, 2-16 J/cm²-10-40 mW/cm²- 400- 650 nm - slide projektörü ile) tek seans tedavi uygulayarak yaptıkları çalışmada tüm hastalarda tedaviden hemen sonra görülen eritemin yaklaşık 1 hafta içinde gerilediğini, yüksek dozda daha fazla eritem oluştuğunu ve 16 J/cm² üzerindeki dozun fotooksidasyon nedeni ile üstünlük sağlamadığını saptamışlardır. Tek seans tedavi sonucunda bazı plaklarda tamamen düzelme olması bu tedavinin etkinliğini göstermektedir. Tedavide başarı tekrarlayan uygulamalar ile artış gösterecektir (25).

Verruka Vulgaris

Plantar verrü tedavisinde (topikal %20 ALA- 5 saat süre ile oklüzyon- 400- 700 nm tungsten lamba) haftada 1 seans olmak üzere maksimum 3 seans tedavi sonrasında Procaccini ve ark. tarafından %80 başarı elde edildiği bildirilmektedir (16). Kenedy ve ark., Ammann ve ark. tedaviye refrakter verruka vulgaris olgularında %20 ALA-PDT uygulaması sonucu iyi sonuç elde etmediklerini bildirmişlerdir (9). Kondiloma akuminata tedavisinde ise ALA-PDT uygulamasının iyi sonuç verdiği; %20 ALA- 150 mW, 100 J/cm² dozda -argon lazer ile Frank ve ark tarafından yapılan uygulamada 7 hastanın 4'ünde lezyonların tamamen gerilediği saptanmıştır (9).

Port-Wine Stain

Endotel hücre hasarına neden olması nedeni ile Lin-Xiao ve ark. tarafından port-wine stain tedavisinde kullanılmıştır. PDT uygulanan 130 hasta tedavi sonrasında etkinlik açısından değerlendirildiğinde; hastalara (4-7 mg/kg dozda- intravenöz olarak (PsD 007) ile- 578 nm dalga boyunda-copper vapor laser ile- 40- 90 mW/cm²) dozda tedavi uygulanmış ve en az 6 ay süre ile takip edilmiş; takip edilen 118 hastada tek seans tedavi sonrasında %98.3 oranında tedaviye yanıt gözlenmiştir. PDT laserden tamamen farklı etki mekanizması, ucuz olması ve tatmin edici sonuç elde edilmesi nedeni ile port- wine stain tedavisinde umut vaadeden tedavi şekli olarak kabul edilmektedir (26).

Akne Vulgaris

Porfrin uygulaması sonrasında sebace gland epitelinde floresans oluştuğu gösterilmiştir. Bu nedenle akne vulgaris tedavisinde ALA-PDT uygulaması gündeme gelmiştir. Steegman ve ark. (%10 ALA- mor renkli ışık- 10 saat süre ile uygulama- haftada 2 kez- 5 hafta süre ile) uygulama sonrasında iyi sonuç almadıklarını bildirmişlerdir (27).

Hirsutismus

ALA-PDT sonrası sadece epidermiste değil kıl folikülü ve sebace gland epitelinde de floresans meydana gelmektedir. Grossman ve ark. tarafından %20 ALA- 200 J/cm² PDT uygulamasından sonra tedavi uygulanan alanların sadece %50'sinde kıllarda çıkma olduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda ALA-PDT'nin hirsutismus tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir (9).

Lenfomatoid Papulosis

Beier ve ark. 38 yaşında bayan hastaya (4 saat süre ile 5-ALA oklüzyon, 150 J/cm² inkoherent ışık kaynağı- 20 dakika süre ile) yaptıkları uygulama sonrasında 5 hafta içinde koldaki papulonekrotik lezyonların tamamen gerilediğini ve 3 yıl içerisinde rekürrens göstermediğini bildirmişlerdir (28).

Sonuç

PDT ile yüzeysel bazal hücreli karsinoma, in situ karsinoma, erken dönem skuamöz hücreli karsinoma ve aktinik keratoz tedavisinde komplet

remisyon elde edilmektedir (1,9). PDT ile oral mukozada bulunan pre (malign) lezyonların tedavisinde de iyi sonuç elde edilmektedir (29). Önemli bir nokta ise malign melanomanın deri metastazlarının, pigmente bazal hücreli karsinoma, sklerodermoid tipte bazal hücreli karsinomanın ALA-PDT'ye cevap vermemesidir. Bu büyük ölçüde yetersiz porfrin sentezi ve ışığın yeterli derecede penetre olamamasından kaynaklanmaktadır (9).

Porfimer sodyum birçok ülkede kullanım onayı almakla birlikte fotosensitivite nedeni ile dermatolojik hastalıklarda kullanımı onaylanmamıştır. ALA'nın kısa sürede kullanım onayı alması beklenmektedir (8). Gelecekte PDT'nin özellikle kondiloma akuminata, epidermodisplazia verrusiformis gibi infeksiyöz hastalıkların, antiinflamatuvar ve immunmodulatuvar etkisi nedeni ile psoriasis, skleroderma gibi T-lenfositlerin ön planda olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır (30).

KAYNAKLAR

1. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. Arch Dermatol 1998; 134: 207-14.
2. Beyer W. Systems for light application and dosimetry in photodynamic therapy. J Photochem Photobiol B 1996; 36: 153-6.
3. Calzavara PG. Photodynamic therapy: The present and the future. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999; 2 (Suppl 2):71.
4. Höningmann H, Szeimies RM, Knobler R, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolf K. Photochemotherapy and Photodynamic Therapy in Dermatology. In: Fitzpatrick TM, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, eds. General Medicine. 5th ed. New York: Mc Graw Hill, 1999: 2893-6.
5. Gomer CJ, Rucker N, Murphree AL. Transformation and mutagenic potential of porphyrin photodynamic therapy in mammalian cells. Int J Radiat Biol 1988; 53: 651-9.
6. Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumors of the skin using topical d-amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. Br J Dermatol 1994; 130: 743-51.
7. Wolf P, Rieger E, Kerl H. Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 17-21.
8. Szeimies RM. New Photosensitizers for Photodynamic Therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999; 2 (Suppl 2): 73.
9. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky KE, Nesland JM. 5- aminolevulinic acid- based photodynamic therapy. Cancer 1997; 79: 2282-307.

10. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990; 6: 143-8.
11. Van Vloten WA, Guikers CLH, Van Weelden H, Gruijil FR. Photodynamic therapy: Which wavelength and what about DNA damage. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;2 (Suppl 2): 72.
12. Özdemir F. Fotodinamik tedavi. *Türkderm* 1999; 33: 137-48.
13. He D, Sassa S, Lim HW. Effect of UVA and blue light on porphyrin biosynthesis in epidermal cells. *J Photochem Photobiol B* 1993; 57: 825-9
14. Koderhold G, Jindra R, Koren H, Alth G, Schenk G. Experiences of photodynamic therapy in dermatology. *J Photochem Photobiol* 1996; 36: 221-3.
15. Ochsner M. Photodynamic therapy: the clinical perspective. Review on applications for control of diverse tumors and non-tumorous disease. *Arzneim-Forsch.* 1997; 47 (11): 1185-94.
16. Procaccini EM, Monfrecola G. PDT for inflammatory and infective skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 2 (Suppl 2):73.
17. Majoie IML, Dijkstra AT, Van Dongen JWF, Van Weelden H, Vloten WA. Topical photodynamic therapy with violet light in (pre)cancerous skin lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 2 (Suppl 2): 119.
18. Stender IM, Wulf HC. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic cheilitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 454-6.
19. Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, Ash DV. Large patches of Bowen's disease treated by topical aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997; 136: 957-60.
20. Lenane P, Buckley A, Collins S, Murphy GM. Treatment of multifocal Bowen's disease with photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 2 (Suppl 2): 277.
21. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, Mccoll JH, Moore JV, Mackie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen' disease. *Br J Dermatol* 1996; 135: 766-71.
22. Schweitzer VG, Visscher D. Photodynamic therapy for treatment of AIDS-related oral Kaposi's sarcoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102: 639-48.
23. Stringer MR, Collins P, Robinson DJ, Stables GI, Sheehan-Dare RA. The accumulation of protoporphyrin IX in plaque psoriasis after topical application of 5-aminolevulinic acid indicates a potential for superficial photodynamic therapy. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 76-81.
24. Boehncke WH, Elshorst-Schmidt T, Kaufmann R. Treatment of psoriasis with systemic photodynamic therapy utilising verteporfrin and polychromatic light is a safe and effective treatment for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 2 (Suppl 2): 106.
25. Collins P, Robinson DJ, Stringer MR, Stables GI, Sheehan-Dare RA. The variable response of plaque psoriasis after a single treatment with topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997; 137: 743-9.
26. Xiao-xi L, Wei W, Shuo-fan W, Chuan Y, Ti-Sheng C. Treatment of capillary vascular malformation (port-wine stains) with photochemotherapy. *Plast Recons Surg* 1997; 99: 1826- 30.
27. Steegmans PHA, Sigurdsson V, van Weelden H. No beneficial effect of photodynamic therapy with 5-ALA in acne vulgaris: A study in ten patients *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 2 (Suppl 2): 148.
28. Beier C, Kaufmann R. Lymphomatoid papulosis- successful treatment with photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 2 (Suppl 2): 311.
29. Fan KFM, Hopper C, Speight PM, Buonaccorsi G, MacRobert AJ, Bown SG. Photodynamic Therapy using 5-aminolevulinic acid for premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Cancer* 1996; 78: 1374-83.
30. Landthaler M. Perspectives of photodynamic therapy in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 2 (Suppl 2):73.